

# Vnitřní lékařství

# 6

2025  
ROČNÍK 71

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ  
INTERNISTICKÁ  
SPOLEČNOST



## HLAVNÍ TÉMA – ALERGOLOGIE

Angioedémy – diferenciální diagnostika a nové terapeutické možnosti

Alergie na hmyzí bodnutí – jasná pravidla, ale i nové otázky

Delabeling penicilinové alergie – cesta k efektivní antibiotické terapii

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Současné možnosti farmakoterapie obezity

Virové hepatitidy: Novinky v diagnostice a léčbě

Pokroky v diagnostice a léčbě systémového lupus erythematoses

## KAZUISTIKY

Exsudativní perikarditida při bilaterální pneumonii jako primomanifestace systémového lupus erythematoses

## FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

Evinakumab: léčivý přípravek pro homozygotní familiární hypercholesterolemii

## DOBRÁ RADA

Role motivace v léčbě obezity

**Spojili jsme síly**

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

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

SOLEN

**SUPER,  
UŽ MÁM PŘEDPLACENO.**

A DOSTALA JSEM NAVÍC:

- 20% SLEVA NA KONGRESY\*
- 8x ČASOPIS VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ
- TEMATICKÁ SUPPLEMENTA
- PŘÍSTUP DO ARCHIVU PRAKTICKÝCH TABULEK



**ALE KDE  
A JAK?**



ČASOPIS

## Vnitřní lékařství

**OBJEDNÁVEJTE:**

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



**CENA PŘEDPLATNÉHO  
(20% SLEVA) NA ROK 2026**

Pouze při objednání **do 15. 12. 2025**

~~1950 Kč~~  
**1 560 Kč**

\* platí pro kongresy uvedené v seznamu →



# Hlavní téma – Alergologie

Obor alergologie prochází v posledních letech dynamickým vývojem, který se promítá jak do diagnostických postupů, tak do terapeutických strategií. Tři články v tomto čísle časopisu přináší komplexní pohled na rozdílné, avšak navzájem propojené oblasti – diferenciální diagnostiku angioedémů, problematiku alergie na hmyzí jed a současné možnosti ověřování suspektní alergie na betalaktamová antibiotika. Společným jmenovatelem těchto témat je potenciální závažné ohrožení zdraví a někdy i života pacienta. Je proto zcela zásadním požadavkem, aby diagnostické a léčebné postupy v těchto situacích odpovídaly nejnovějším poznatkům a doporučením.

Článek „Angioedémy – diferenciální diagnostika a nové terapeutické možnosti“ autorky Ireny Krčmové ukazuje, že angioedém zůstává diagnostickou i terapeutickou výzvou. Zásadní je odlišit histaminem zprostředkované otoky, které dobře reagují na antihistaminika a kortikosteroidy, od bradykininových forem (včetně hereditárního angioedému), rezistentních na běžnou terapii. Přesná diferenciace, podpořená laboratorní diagnostikou (tryptáza a vyšetření komplementu včetně koncentrace a funkce C1-inhibitoru), je klíčová pro zahájení cílené léčby.

Biologická léčba zásadně proměňuje prognózu – u chronické spontánní urtikárie a angioedému se otevírají nové terapeutické linie zahrnující anti-IgE protilátky, inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy či blokátory dráhy IL-4/IL-13. U hereditárního angioedému jsou k dispozici moderní preparáty jak k léčbě akutních atak, tak pro dlouhodobou profylaxi. Jedná se zejména o inhibitory bradykininu nebo kalikreinu. Z klinického pohledu se tak alergologie posouvá od pouhé symptomatické léčby k individualizované, patofyziologicky cílené terapii.

Článek „Alergie na hmyzí bodnutí – jasná pravidla, ale i nové otázky“ autorky Martiny Vachové zdůrazňuje, že u dospělých osob představuje bodnutí blanokřídlým hmyzem nejčastější spouštěč anafylaxe. Přestože velké lokální reakce jsou z klinického pohledu méně závažné, zůstávají častým důvodem obav pacientů. Zpravidla ale pro pacienta nepředstavují zvýšené riziko anafylaktické reakce. Systémové reakce zejména závažnějšího charakteru vyžadují nezbytně důkladnou diagnostiku, edukaci a často i zahájení imunoterapie jedem příslušného hmyzu.

Moderní molekulární diagnostika alergie a případné další laboratorní přístupy (např. test aktivace bazofilů) přispívají ke spolehlivému rozlišení

mezi alergií na včelí a vosí jed a umožňují cílený výběr imunoterapie. Významné je rovněž vyšetření koncentrace bazální tryptázy, jejíž zvýšená koncentrace odhaluje možnost přítomnosti mastocytárního onemocnění. Ta se u pacientů se systémovými reakcemi vyskytuje významně častěji a představují zvýšené riziko pro závažnost alergické reakce. Imunoterapie včelím nebo vosím jedem je vysoce účinná metoda léčby, avšak vyžaduje dlouhodobou spolupráci pacienta a jeho pečlivé sledování.

Článek „Delabeling penicilinové alergie – cesta k efektivní antibiotické terapii“ autorky Lenky Sedláčkové se zabývá jedním z největších problémů současné klinické praxe – nadhodnocenou prevalencí alergie na penicilin. Až 90 % pacientů s anamnestickou „alergií“ penicilin ve skutečnosti toleruje. Neopodstatněné vyřazení této skupiny antibiotik vede ke zhoršeným výsledkům léčby, vyšším nákladům a nárůstu rezistence.

Novinkou je zavedení skórovacího systému PEN-FAST, který umožňuje stratifikaci rizika a u nízkorizikových pacientů bezpečně indikuje přímý orální provokační test bez nutnosti předchozích kožních testů. Tento postup se ukazuje jako bezpečný, efektivní a ekonomicky výhodný. Pilotní programy v českých nemocnicích ukazují, že delabeling má potenciál stát se významnou součástí programu racionální antibiotické politiky.

Všechny tři práce potvrzují, že budoucnost alergologie stojí na kombinaci přesné diferenciální diagnostiky a individualizované terapie. Ať již jde o rozlišení histaminového a bradykininového angioedému s příslušnými terapeutickými konsekvencemi, indikaci a volbu imunoterapie u alergie na hmyzí jed, nebo bezpečné potvrzení tolerance penicilinu – cílem je snížit rizika, zvýšit účinnost léčby a optimalizovat péči o pacienta.

V kontextu těchto diskutovaných témat je potřeba upozornit na nutnost systematické edukace napříč obory, na mezioborovou spolupráci a na implementaci nových diagnostických a léčebných postupů do rutinní praxe. Alergologie se z oboru někdy vnímaného jen okrajově posouvá do centra medicíny založené na důkazech a stává se důležitým partnerem nejen interny, ale i urgentní a intenzivní medicíny.

*prof. MUDr. Petr Panzner, CSc.*

*Přednosta Ústavu imunologie a alergologie LFP UK a FN Plzeň*

# Obsah

## EDITORIAL / EDITORIAL

### Hlavní téma – Alergologie

Main topic – Allergology

Petr Panzner - - - - - 339

## HLAVNÍ TÉMA / MAIN TOPIC

### Angioedémy – diferenciální diagnostika a nové terapeutické možnosti

Angioedema – differential diagnosis and new therapeutic options

Irena Krčmová - - - - - 343

### Alergie na hmyzí bodnutí – jasná pravidla, ale i nové otázky

Allergy to insect stings – clear rules, but also new questions

Martina Vachová - - - - - 353

### Delabeling penicilinové alergie – cesta k efektivní antibiotické terapii

Penicillin allergy delabeling – the path to effective antibiotic therapy

Lenka Sedláčková, Tereza Rudová - - - - - 359

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

### Současné možnosti farmakoterapie obezity

Current options for pharmacotherapy of obesity

Ľubica Cibičková - - - - - 365

### Virové hepatitidy: Novinky v diagnostice a léčbě

Viral hepatitis: News in diagnosis and therapy

Petr Husa, Petr Husa ml. - - - - - 372

### Pokroky v diagnostice a léčbě systémového lupus erythematosus

Advances in the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus

Martina Skácelová - - - - - 377

### Kardiologické nemoci v těhotenství – současný přehled

Cardiovascular diseases in pregnancy – a current overview

Jana Čepelová

## KAZUISTIKY / CASE REPORTS

### Exsudativní perikarditida při bilaterální pneumonii jako primomanifestace systémového lupus erythematosus

Parainfectious exudative pericarditis in bilateral pneumonia as the primary manifestation of systemic lupus erythematosus

Jakub Tatarka - - - - - 385

## FARMAKOLOGICKÝ PROFIL / PHARMACOLOGICAL PROFILE

### Evinakumab: léčivý přípravek pro homozygotní familiární hypercholesterolemii

Evinacumab: a therapeutic agent for homozygous familial hypercholesterolemia

Vladimír Blaha - - - - - 389

# Alergologie a imunologie pro praxi

## OBSAH KURZU

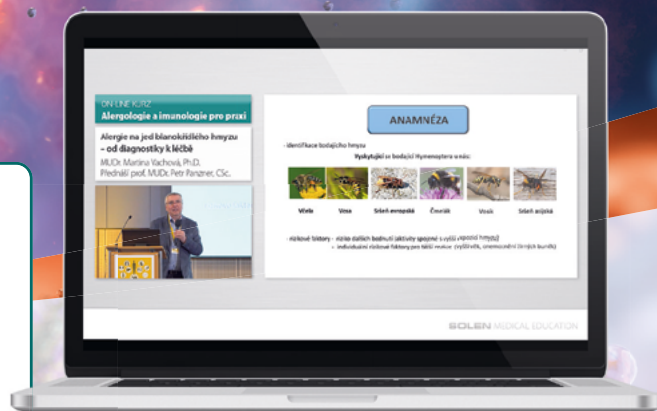
- ▶ **Potravinová alergie pro praxi**  
MUDr. Simona Bělohávková, Ph.D.
- ▶ **Alergie na jed blanokřídlého hmyzu –  
od diagnostiky k léčbě**  
MUDr. Martina Vachová, Ph.D.,  
prof. MUDr. Petr Panzner, CSc.
- ▶ **Možnosti diagnostiky v alergologické praxi**  
prof. MUDr. Petr Panzner, CSc.
- ▶ **Diferenciální diagnostika angioedémů**  
MUDr. Irena Krčmová, CSc.
- ▶ **Aktuální přístupy k diagnostice a léčbě  
chronické spontánní kopřivky**  
prim. MUDr. Miroslav Nečas, Ph.D.

### ODBORNÝ GARANT:

prof. MUDr. Petr Panzner, CSc.  
Ústav imunologie a alergologie LF UK a FN Plzeň

### POŘADATEL:

Společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci  
s Ústavem imunologie a alergologie LF UK a FN Plzeň



## TERMÍN

říjen 2025  
až září 2026

dostupné na  
[online.solen.cz](http://online.solen.cz) →



## POČET KREDITŮ 2

Kurz je ohodnocen kredity v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu ČLK č. 16.

## Registrace je ZDARMA

Po zhlédnutí všech edukačních zdrojů a úspěšném absolvování závěrečného testu alespoň na 80 % vám bude certifikát zaslán na e-mail, pomocí kterého jste se registrovali.

## DOBRÁ RADA / GOOD ADVICE

**Role motivace v léčbě obezity**

The role of motivation in obesity treatment

Šárka Slabá

394

## ON-LINE KURZ

**Medicína  
pro praxi****1  
2025****OBSAH KURZU**

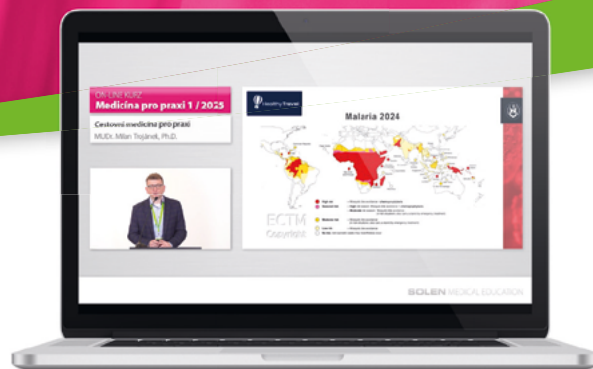
- ▶ **Management MASLD – diagnostika jaterní fibrózy v primární péči**  
MUDr. Václav Šmíd, Ph.D.
- ▶ **21. století: nastal čas pro optimální suplementaci železem**  
doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., MBA
- ▶ **Broncho-Vaxom v prevenci opakovaných respiračních infekcí**  
MUDr. Mojmír Račanský  
*Přednáška 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](http://online.solen.cz)**

PARTNEŘI:



# Angioedémy – diferenciální diagnostika a nové terapeutické možnosti

Irena Krčmová

Ústav klinické imunologie a alergologie, FN Hradec Králové, LF UK Hradec Králové

Angioedém je definován jako přechodný, opakující se otok podkoží a/nebo submukózní tkáň. Angioedém může postihovat obličej, rty, krk a končetiny, dutinu ústní, hrtan a/nebo střešní sliznici. Otok vzniká v důsledku zvýšené lokální propustnosti v subkutánních nebo submukózních kapilárách a postkapilárních venulách. Dochází k extravazaci plazmy v reakci na vasoaktivní mediátory uvolňované aktivací žírných buněk a/nebo bazofilních granulocytů nebo kontaktních systémů (kinin-kalikrein), komplementu a fibrinolytických enzymových systémů plazmy, i když biologicky situace není jasně černobílá. Z hlediska patofyziologie může být angioedém klasifikován jako angioedém zprostředkovaný histaminem a angioedém zprostředkovaný bradykininem. Histaminem zprostředkovaný angioedém je častější a souvisí s aktivací a degranulací žírných buněk a bazofilů, bývá provázen svědivou a zarudlou urtikárií.

Angioedém zprostředkovaný bradykininem zahrnuje zejména formy hereditárního angioedému, získaného deficitu C1 inhibitoru a angioedémy spojené s inhibitorem angiotenzin-konvertujícího enzymu či dalších léků. Je charakterizován nadměrnou lokální tvorbou bradykininu se vznikem bolestivého angioedému, není spojen se svědivou kopřivkou, má delší trvání a často břišní příznaky. Je rezistentní vůči standardním terapiím, jako je adrenalin, glukokortikoidy a antihistaminika. V rámci diferenciální diagnostiky v akutní fázi je vhodné provést laboratorní vyšetření tryptázy k odlišení histaminového angioedému v souběhu anafylaxe a C4 složku komplementu jako screening pro bradykininový angioedém.

Péče o pacienty je mezioborová, zejména v akutních fázích angioedémů. U recidivujících angioedémů histaminových, kdy se zejména jedná o průvodní jev chronické spontánní urtikárie, je léčba 2. a 3. linie podávána v rámci odbornosti dermatologie a imunologie/alergologie. V případech hereditárních angioedémů je terapie v rámci odbornosti imunologie/alergologie, pro toto vzácné onemocnění jsou určena 4 centra v České republice.

Nástup biologické léčby u obou druhů angioedémů zásadně změnil léčebný přístup.

**Klíčová slova:** angioedém, diagnostika, diferenciální diagnostika, terapie.

## Angioedema – differential diagnosis and new therapeutic options

Angioedema is defined as transient, recurrent swelling of the subcutaneous and/or submucosal tissues. Angioedema may affect the face, lips, neck and extremities, oral cavity, larynx and/or intestinal mucosa. Local swelling results from regionally increased permeability in subcutaneous or submucosal capillaries and postcapillary venules. Plasma extravasation occurs in response to vasoactive mediators released by activation of mast cells and/or basophils or the contact (kinin-kallikrein), complement and fibrinolytic enzyme systems of plasma, although biologically the situation is not clearly black and white. From a pathophysiological perspective, angioedema can be classified as histamine-mediated angioedema and bradykinin-mediated angioedema. Histamine-mediated angioedema is more common and is associated with activation and degranulation of mast cells and basophils, and is often accompanied by pruritic and erythematous urticaria. Bradykinin-mediated angioedema can include forms of hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or other drugs. It is characterized by excessive local production of bradykinin with the development of painful angioedema, is not associated with pruritic urticaria, has a longer duration, and often abdominal symptoms. It is

resistant to standard therapies such as adrenaline, glucocorticoids, and antihistamines. As part of the differential diagnosis in the acute phase, it is appropriate to perform a laboratory test for tryptase to differentiate histamine angioedema in conjunction with anaphylaxis, and the C4 component of complement as a screening for bradykinin angioedema. Patient care is interdisciplinary, especially in the acute phases of angioedema. In recurrent histamine angioedema, which is mainly a concomitant phenomenon of chronic spontaneous urticaria, 2nd and 3rd line treatment is administered within the expertise of dermatology and immunology/allergology. In cases of hereditary angioedema, therapy is within the expertise of immunology/allergology, and 4 centers in the Czech Republic are designated for this rare disease. The advent of biological treatments for both types of angioedema has fundamentally changed the treatment approach.

**Key words:** angioedema, diagnostics, differential diagnostics, therapy.

Angioedém je definován jako přechodný, opakující se otok podkoží a/nebo submukózní tkáně. Angioedém může postihovat obličej, rty, krk a končetiny, dutinu ústní, hrtan a/nebo střevní sliznici. Stává se život ohrožujícím, pokud postihuje oblast horních cest dýchacích. Angioedém střevní submukózy je často bolestivý a projevuje se jako akutní příhoda břicha.

Angioedém vzniká v důsledku zvýšené lokální propustnosti v subkutánních nebo submukózních kapilárách a postkapilárních venulách, což způsobuje lokální extravazaci plazmy v reakci na vazoaktivní mediátory uvolňované aktivací žírných buněk a/nebo bazofilních granulocytů nebo kontaktních systémů (kinin-kalikrein), komplementu a fibrinolytických enzymových systémů plazmy.

Při popisu patofyziologie vzniku může být **angioedém klasifikován jako angioedém zprostředkovaný histaminem a angioedém zprostředkovaný bradykininem**, i když biologicky situace není jasně čenobílá (1, 2).

**A) Histaminem zprostředkovaný angioedém** je v klinické praxi častější a souvisí s aktivací a degranulací žírných buněk a bazofilů, bývá provázen svědivou a zarudlou urtikárií, při anafylaktických příznacích může být provázen bronchospasmem, bolestmi břicha a zvracením, progresí anafylaxe. Pokud vzniká angioedém v IgE senzibilizovaném terénu, rozvíjí se velmi časně. Nadměrná aktivace žírných buněk vede k jejich zvýšené degranulaci, s náhlým vzestupem lokální i systémové koncentrace mnoha mediátorů. Uvolní se např. tryptáza, histamin, serotonin, prostaglandiny a leukotrieny, následně příznaky pak korelují s dynamikou jejich koncentrace. Často je jasná kauzalita s alergenem (léky, bodnutí hmyzem, potraviny, profesní alergeny aj.). Pacient reaguje dobře na antihistaminika, pro progresi anafylaktických příznaků je indikován adrenalin, systémové kortikosteroidy, prevence hypovolemie.

Opakované (epizodické) závažné systémové reakce, pod obrazem anafylaxe, postihující dva a více orgánových systémů souběžně, vzbuzují podezření na syndrom aktivovaných mastocytů (dále MCAS – mast cells activation syndrome). Podkladem primární MCAS je genová *KIT* mutace, což je gen pro transmembránový tyrosinkinázový receptor (c-Kit, CD117, SCF receptor). KIT gen mj. reguluje proliferaci, přežívání, popř. apoptózu žírných buněk. Tato mutace je známým markerem systémové mastocytózy, ale jen v případě splnění dalších kritérií systémové mastocytózy. Jsou detekovány další genové mutace. Pro MCAS je mezi atakami onemocnění typická normální koncentrace sérové bazální tryptázy. Pokud je detekována zvýšená koncentrace sérové bazální tryptázy i po odeznění příznaků MCAS, je třeba zvažovat i další klinické jednotky, jako

je např. hereditární a-tryptazemie. V rámci diferenciální diagnostiky je nutné o těchto chorobných jednotkách uvažovat (4).

Kromě anafylaktických příznaků bývá histaminový angioedém součástí akutní a chronické urtikárie. Na rozdíl od pomfu, který zasahuje pouze do horního koria, pokračuje angioedém do vrstvy celého koria a subcutis. Patogeneze je složitá a netýká se jen delibrace histaminu, účastny jsou další mediátory spojené s degranulací mastocytů a aktivace eozinofilů. Diagnostickým a terapeutickým problémem je angioedém provázející chronickou spontánní urtikárií. Urtikárie je hodnocena jako chronická, pokud trvá déle než šest týdnů. Až 50 % chronických kopřivek má autoimunitní etiologii a není projevem senzibilizace jedince ani ji nelze vyvolat známým mechanismem. Angioedém se může v rámci chronické urtikárie projevovat jako dominantní příznak, častěji je však provázen svědivými prchavými pomfy, izolovanými či generalizovanými (4).

**Z hlediska vzniku angioedémů je důležité si uvědomit dva autoimunitní mechanismy, které jsou uváděny při rozvoji chronické spontánní urtikárie (dále CSU).**

1. tzv. **autoalergie**, nejčastější: tvorba autoreaktivních IgE protilátek proti autoantigenům – jsou uváděny tyreoidální peroxidáza, interleukin 24, dsDNA, tkáňové hemokoagulační faktory. Tito pacienti mívají hodnoty celkového IgE vyšší (či u horní hranice normy), mívají negativní kožní test s autologním sérem a test uvolnění histaminu z bazofilů / test aktivace bazofilů (BHRT/BAT).
2. **autoimunitní etiopatogeneze**, méně častá: tvorba IgG a IgM protilátek proti vysokoafinnímu receptoru pro IgE (FcεRI), méně často proti IgE na mastocytech a bazofilech. Tito pacienti mívají bazopenii, eozinopenii a nízké celkové IgE, pozitivní kožní test s autologním sérem a pozitivní BHRT/BAT. Pacienti mohou méně reagovat na léčbu anti-IgE protilátkami – omalizumabem, jsou spíše kandidáti na léčbu cyklosporinem A a mají urtikárii závažnější a prolongovanou. Markerem toho typu CSU se zdá být pozitivita IgG proti tyreoperoxidáze. Oba fenotypy se mohou vzájemně prolínat, pro predikci léčebné odpovědi neexistují jednoznačné biomarkery (4).

Angioedém, pokud provází chronickou urtikárii, je nepříznivý prognostický faktor. Chronická spontánní urtikárie se projevuje urtikárií současně s angioedémem v cca 30 % a jen angioedémem v cca 10 % případů. **Angioedém u CSU** má s převahou kožní projevy, málokdy vede k edému jazyka a horních cest dýchacích, natož k systémovým anafylaktickým projevům.

V rámci diferenciální diagnostiky se o chronickou spontánní urtikárii s velkou pravděpodobností jedná, pokud pacient **nemá doprovodné příznaky autoinflamatorních chorob, projevy nelze opakovaně vyvolat a jednotlivé pomfy netrvají déle než 24 hodin.**

Z hlediska etiopatogeneze je důležité si uvědomit, že mastocyty jsou velmi reaktivními buňkami. Mohou být aktivovány imunologickými mechanismy, primárně prostřednictvím zesíťení IgE s jejich vysoce afinitními receptory FcεRI, a také imunitními spouštěči, které nejsou IgE-dependentní, jako je IgG a systém komplementu. Neimunologická aktivace zahrnuje různé podněty, jako jsou některé léky, toxiny, hormony, neuropeptidy, fyzikální podněty (teplota, cvičení) a emoční stres. Možné vazby vzniku aktivace mastocytů uvádí obrázek 1.

**Léčba angioedému v rámci chronické spontánní urtikárie zahrnuje 3 linie/stupně:**

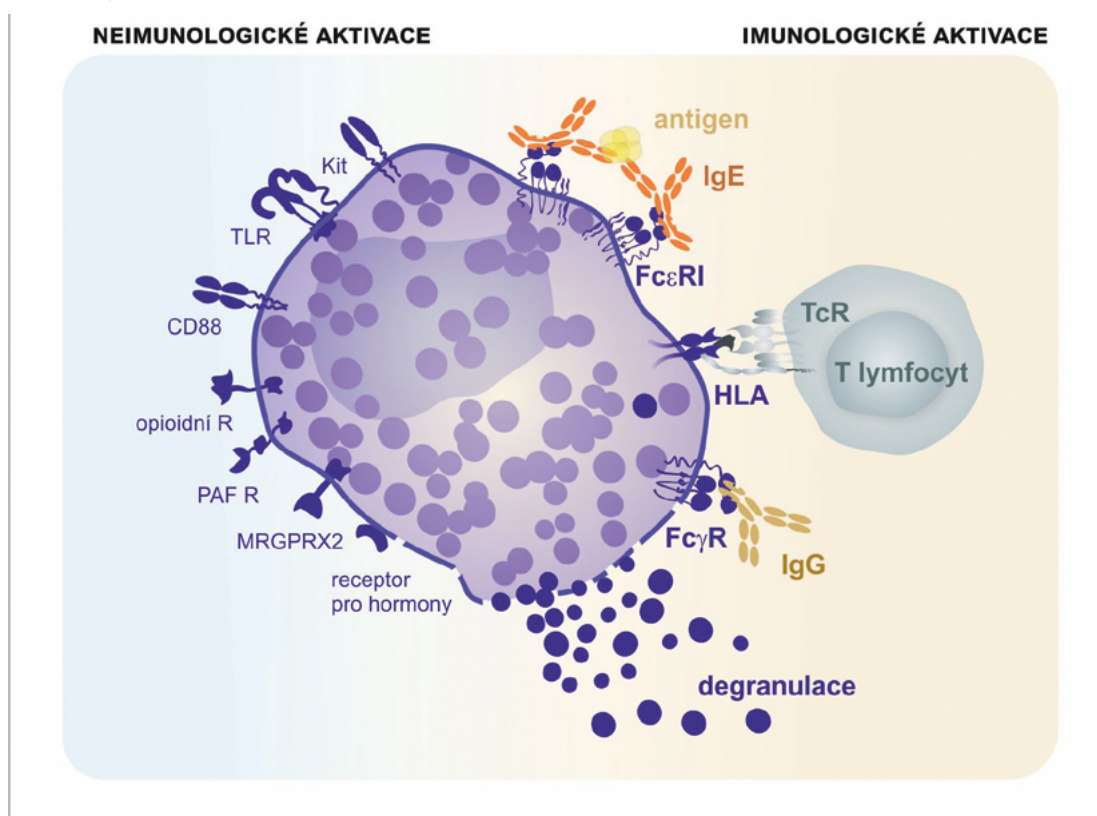
**1. Nesedativní H1 antihistaminika 2. generace v standardní či zvýšené dávce.** Léčba sedativními antihistaminiky 1. generace se z bezpečnostních důvodů nedoporučuje (ne rutinně jako první volba). Léčba antihistaminiky je kontinuální. Terapie dle potřeby nepostačuje a nemůže ovlivnit dlouhodobý průběh choroby a být tak účinnou profylaxií vzniku angioedému. Pokud obtíže pacienta trvají i přes léčbu ve standardním dávkování, je zapotřebí po 2–4 týdnech **zvýšit dávku až na čtyřnásobek standardní dávky** (2–0–2). Vyšší dávky nebývají pro pacienty problematické: sedace nebývá přítomná, potenciálně je však možná, tj. pacient by měl být informován. Také kardiotoxicita se při čtyřnásobném dávkování běžně neobjevuje. Potenciální riziko existuje u pacientů s preexistující bradykardií či vrozeným či polékovým prodloužením QT intervalu, což by mělo být napřed vyloučeno. Na vyšší dávky reaguje ústupem

obtíží 50–60 % pacientů. Obecně není doporučována kombinace různých antihistaminik (např. různých generací či H1 a H2) – farmakokineticky nedochází ke zvýšení účinnosti. Při výrazných projevech se vznikem rizikového angioedému platí nečekat příliš dlouho a včasné zahájit účinnou léčbu 2. linie.

- 2. Přidání biologické léčby omalizumabem (Xolair) ve standardní, dle průběhu i ve vyšší dávce.** Počáteční subkutánní dávka je 300 mg à 4 týdny. Pokud se průběh choroby během 4 týdnů nezlepšuje, doporučuje se navýšit dávku a/nebo zkrátit interval, až na 600 mg à 2 týdny. Až u 60 % pacientů, kteří měli částečnou či nedostatečnou odpověď na standardní dávku, došlo po navýšení dávky ke kompletní léčebné odpovědi.
- 3. Cyklosporin A (užití v režimu off label) místo omalizumabu za současné terapie H1 antihistaminiky.** Ke 3. linii přistupujeme tehdy, pokud léčba antihistaminiky a omalizumabem (i ve vyšším dávkování) nevede po 6 měsících k dostatečnému efektu, při závažných příznacích i dříve. Počáteční dávka 3 mg/kg/den, doporučená dávka je průměrně 4 mg/kg/den; při nízké odpovědi se doporučuje zvýšit až na 5 mg/kg/den. Léčba má své kontraindikace a nežádoucí účinky včetně kumulativní nefrotoxicity, proto je určen pouze pro léčebně refrakterní případy. Zásadní je v průběhu terapie klinický a laboratorní monitoring.

**Celkové kortikoidy jsou doporučovány** jen jako krátký pulz (7–10 dnů) pro zvládnutí akutních příznaků (prednison 20–50 mg/d). Dlouhodobá léčba či často opakované pulzy jsou vzhledem k nežádoucím účinkům nevhodné. Pacienti s angioedémy by měli být vybaveni pohotovostním balíčkem, popřípadě včetně autoinjektoru

**Obr. 1.** Aktivace mastocytů spojená s jejich degranulací



s adrenalinem. **Angioedémy s refrakterní urtikárií a angioedémy** jsou terapeutickým problémem, je zkoušena řada přístupů s imunosupresivy, intravenózními immunoglobuliny, plazmaferézami.

Nadějí pro pacienty je vstup nových léků do této problematické diagnózy. V tomto roce byl FDA nově schválen **dupilumab** (Dupixent). Jedná se o humánní monoklonální protilátku, která inhibuje signalizaci drah interleukinu-4 (IL4) a interleukinu-13 (IL13). Tato biologická protilátka je již úspěšně používána v léčbě více chorob tzv. T2 zánětu – u atopické dermatitidy, těžkého astmatu, chronické rinosinuitidy s nosní polypózou, chronické obstrukční choroby plicní s eozinofilií, eozinofilní ezofagitidy. Dalším lékem, který očekáváme, je **remibrutinib** (5). Remibrutinib je selektivní inhibitor Brutonovy tyrozinkinázy (BTK), který blokuje degranulaci žírných buněk zprostředkovanou BTK a produkci autoprotilátek B buňkami. Je podáván perorálně, v dávce 25 mg 2x denně. V blízké době se očekává jeho schválení FDA. Oba léky budou ve 2. linii léčby u pacientů, kteří byli symptomatictí při zvýšené dávce antihistaminiky.

**B) Angioedém zprostředkovaný bradykininem** je diagnosticky a terapeuticky svízelnější – může se jednat o formy hereditárního angioedému, získaného deficitem C1 inhibitoru a angioedémy spojené s inhibitorem angiotenzin-konvertujícího enzymu či dalších léků. C1 inhibitor (dále C1-INH) je regulátor komplementu a kontaktního systému. Pokud je deficitní či dysfunkční, způsobuje aktivaci kontaktního systému vedoucí k nekontrolované produkci kalikreinu, k proteolýze vysokomolekulárního kininogenu s **nadměrnou lokální tvorbou bradykininu** (6).

Snížení aktivity C1-INH o více než 50 % se již projevuje klinicky. Bradykinin vazbou na bradykininový receptor 2 (BR2) působí na junkční oblast endotelu, dochází ke zvýšení cévní permeability, vazodilataci relaxací hladkého svalstva cév s nálednou extravazací tekutin do intersticiálního prostoru a vzniku charakteristického angioedému. Bradykininový receptor 1 (BR1) nemá konstituční charakter, je indukován zánětem a jeho role v rozvoji angioedému na podkladě HAE je nejasná. Všechny faktory, které aktivují kontaktní systém, mohou zvyšovat tvorbu bradykininu. Je důležité vědět, že bradykinin je metabolizován a inaktivován angiotenzin konvertujícím enzymem (dále ACE) (7). Při deficitu či dysfunkci C1 inhibitoru dochází ke spontánní aktivaci C1 složky komplementu za současného spotřebování C2 a C4 složek komplementu. Výsledkem je produkce anafylaktických, chemotaktických a vazoaktivních mediátorů. Souběžně C1 inhibitor významně inhibuje tkáňový aktivátor plazminogenu a plazmin ve fibrinolytickém systému (8).

**Klinicky při srovnávání bradykininem zprostředkovaného angioedému s histaminergním** má první z nich následující odlišující charakteristiky:

- není spojen s kopřivkou,
- má závažnější a delší trvání,
- často má přidružené břišní příznaky,
- je rezistentní vůči standardním terapiím, jako je adrenalin, glukokortikoidy a antihistaminika.

V rámci diferenciální diagnostiky můžeme v akutní atace provést laboratorní vyšetření tryptázy k odlišení histaminového angioedému

v souběhu anafylaxe a C4 složku komplementu jako screening pro bradykininový angioedém (1, 8).

**Kromě vrozené příčiny v rámci hereditárního angioedému může deficit C1-INH vzniknout v průběhu života v důsledku jiných patologických stavů**, jako je systémový lupus erythematodes, autoimunitní hemolytická anémie, monoklonální gamapatie, lymfoproliferativní onemocnění – jedná se o získaný angioedém (dále **AAE – acquired angioedema**), kdy dominantní je léčba základních onemocnění. Stav může nastat buď v důsledku zvýšeného katabolismu C1 inhibitoru, či vzácněji vznikem dysfunkčního proteinu při působení specifických autoprotilátek.

**Angioedém indukovaný léky** (na prvním místě ACE inhibitory – AE-ACEi) je ze všech bradykininem indukovaných angioedémů nejčastější. K postiženým partiím patří zejména orofaciální oblast a jazyk. Zůstává důležitá farmakologická anamnéza, rizikové mohou být i sartany, inhibitory mTOR, gliptiny, mezi dalšími léky je uváděn aliskiren, sakubitril, tkáňový aktivátor plasminogenu. Intolerance ACE inhibitorů se vznikem angioedému je pravděpodobně způsobená polymorfismy genu pro ACE. Angioedém indukovaný ACEi se může vyskytnout jako nežádoucí účinek léčby u 0,1–1 % nemocných, zejména v orofaciální oblasti (2). Vysazení spouštěcí terapie je zásadním opatřením, ač někdy vidáme, že i po ukončení léčby angioedémy po určitou dobu přetrvávají.

**Angioedém vyvolaný nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID)** tvoří z hlediska etiopatogeneze jinou kapitolu. Léky zasahují do metabolismu kyseliny arachidonové s rychlým nárůstem leukotrienu. Reakce však někdy může být i IgE mediována. Stav bývá provázen kopřivkou, erytémem a otokem obličeje, stavy mohou být až dramatické s užitím adrenalinu. Antihistaminika, systémové kortikosteroidy bývají s terapeutickým efektem (8).

Recentní z hlediska diferenciální diagnostiky a klasifikace angioedémů je v současnosti doporučení DANCE (Definition, Acronyms, Nomenclature, Classification of AE, 2024), které vnáší další pohled na patofyziologii vzniku otoků (9). Klasifikace je uvedena na obrázku 2.

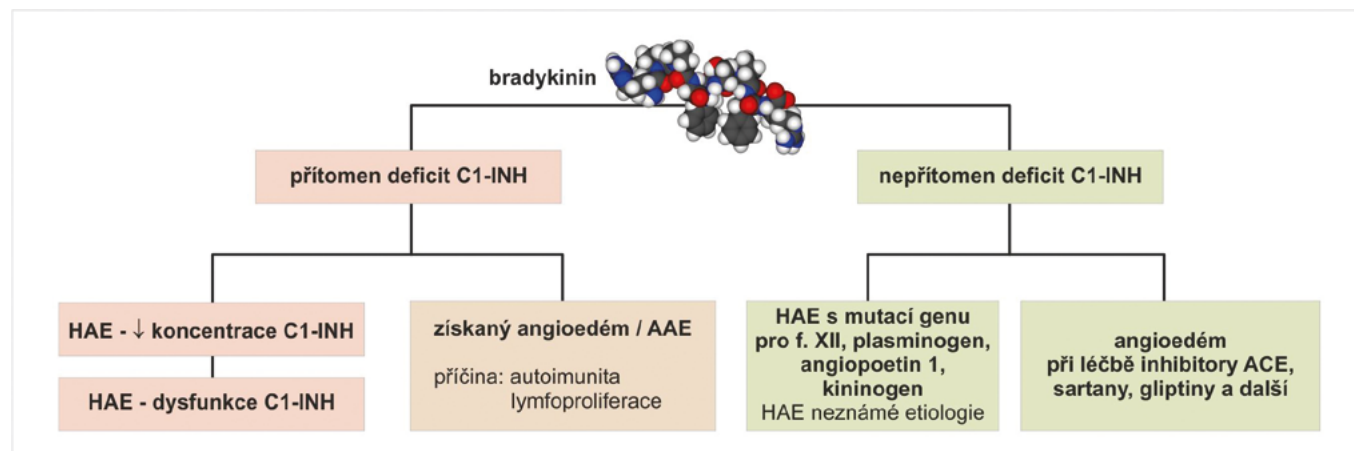
## Hereditární angioedém

Hereditární angioedém (HAE) je vzácné onemocnění, jehož hlavním klinickým projevem jsou bradykininové masivní otoky podkoží a/ nebo sliznic v důsledku neregulované aktivity komplementového, ale i hemokoagulačního, fibrinolytického a kalikrein-kininového systému. C1-INH je kódován genem, který je označován jako *SERPING1* „serpin peptidase inhibitor, clade G (C1 inhibitor)“. V současnosti je známo více než 250 různých mutací *SERPING1* genu. Až ve 25 % se jedná o spontánní mutace de novo (15). Vrozený deficit C1-inhibitoru (dále C1-INH) složky komplementu je s autozomálně dominantním typem přenosu, pacient s HAE je heterozygotem a pravděpodobnost onemocnění potomka je 50 % (2). V současnosti je **choroba dělena na HAE s deficiencí C1 inhibitoru (HAE-C1-INH) a HAE s normální hladinou a funkcí C1 inhibitoru (HAE nC1-INH)**. Vzácně u některých pacientů s klinickými příznaky HAE a normální hladinou a funkcí C1-INH byly prokázány další genové mutace, jejichž názvy označují formu HAE dle zjištěné mutace (např. HAE-FXII., mutace genu faktoru XII). Pokud příčinná mutace není jasná, je angioedém označen jako HAE-UNK (2).

Obr. 2. Klasifikace angioedémů dle doporučení DANCE

Endotypy/subtypy angioedému	Patogenetický mechanismus	
AE-MC žírné buňky	angioedém s degranulací žírných buněk (dříve histaminergní)	endotypy
AE-BK bradykinin	vrozený deficit C1 INH získaný deficit C1 INH genové mutace spojené s cestou kalikrein-kinin	
AE-VE cévní endotel	dysfunkce cévního endotelu („nové mutace“- HAE s poruchou regulace cévní permeability, systemic capillary leak syndrom)	
AE-DI léky indukovaný	nežádoucí reakce na léky (ACEi, NSAID, inhibitory tkáňového aktivátoru plasminogenu, inhibitory neprilysinu)	subtypy
AE-UNK	neznámý mechanismus sledovat v centrech, off label terapie	

Obr. 3. Dělení angioedémů indukovaných bradykinem



Prevalence hereditárních angioedémů (HAE-C1-INH) je udávána v rozmezí 1 : 40 000 - 1 : 50 000 v populaci, lze tedy předpokládat v ČR cca 260 pacientů. Asi u 50 % nemocných se HAE manifestuje již v první dekádě života. Prevalence HAE non C1-INH je vzácnější v rozmezí 1:100 000 až 150 000.

Dělení angioedémů indukovaných bradykinem je uvedeno v obrázku 3 (1).

## Diagnostika HAE

Pro HAE je typický angioedém indukovaný bradykinem bez urtikárie, charakteru lokálního otoku. Mechanický inzult a těžká fyzická námaha je jediným definovaným podnětem zevního prostředí. Jiné spouštěcí faktory jsou s převahou nepředvídatelné (infekce, stres) nebo mohou být s progresí s vazbou na farmakoterapii estrogény či ACE-inhibitory. Tato terapie je v koincidenci s HAE/AAE kontraindikována.

Pro HAE je typický familiární výskyt (až v 25 % může být negativní) s klinickými projevy:

- otoky **podkoží** v různých lokalizacích nesvědivé, s pomalým odezněním (2–3 dny)
- otoky **submukózy gastrointestinálního traktu** vedoucí k bolestem břicha s nauseou až zvracením, které mohou simulovat i příznaky náhlé břišní příhody, otoky v **oblasti urogenitální**
- otoky orofaciální, v oblasti **laryngu vedoucí až** k obstrukci dýchacích cest s asfyxií
- před otoky mohou být prodromy
- první příznaky bývají v dětství/dospívání
- z hlediska terapie jsou **bez efektu antihistaminika, kortikoidy, adrenalin**

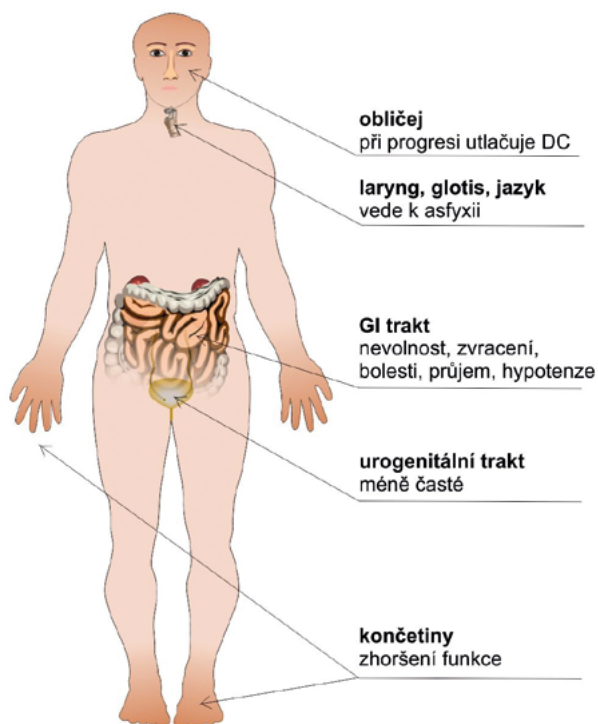
Lokality a četnost otoků jsou uvedeny na obrázku 4.

## Laboratorní a genetická diagnostika

U pacientů s podezřením na HAE by měly být vyšetřeny C1-INH funkce, sérová hladina C1-INH a C4 složky komplementu. Uvedené testy v případě pozitivity je nutné opakovat, obvykle v rozmezí 1–3 měsíců. Hodnoty hladiny C4 a funkce C1-INH nekorelují se závažností klinických příznaků.

Skrinkovým vyšetřením zůstává stanovení hladiny C4 složky komplementu, která je významně snižena během ataky HAE, ale i v mezidobí. Kvantitativní a funkční vyšetření C1-INH nám umožní rozlišit klinické jednotky v rámci hereditárního angioedému, zda se jedná o HAE s deficencí C1 inhibitoru (HAE-C1-INH) a HAE s normální hladinou a funkcí C1 inhibitoru (HAE nC1-INH).

**Obr. 4.** Lokality otoků u pacientů s HAE



**Obr. 5.** Laboratorní diferenciální diagnostika bradykininem indukovaných angioedémů

komplement	HAE s deficencí C1-INH HAE-C1-INH		HAE bez deficitu C1-INH HAE n-C1-INH	lymfoproliferace, autoimunita
	HAE I – ↓ koncentrace C1-INH	HAE II - dysfunkce C1-INH	HAE III s mutací genu pro f. XII a jiné mutace	získaný angioedém / AAE
C1-INH kvantitativně	↓↓	↑ / N	N	N / ↓
C1-INH funkční	↓↓	↓↓	N	↓
C4	↓↓	↓↓	N	↓↓
C2	↓↓	↓↓	N	↓↓
C1q	N	N	N	↓

HAE s normální hladinou a funkcí C1 inhibitoru (HAE nC1-INH) přináší diagnostické obtíže, ale klinický obraz a hereditární podstata jej přiřazuje do rodiny HAE. Proto **při stanovení diagnózy všech typů HAE se opíráme o genetické vyšetření**. Součástí diagnostiky je kromě rodinné anamnézy nezbytné laboratorní vyšetření všech pokrevních příbuzných pacienta k odкрыtí dalších členů rodiny. **Testování dětí pacienta s HAE** by mělo být provedeno časně, nejlépe ještě před manifestací nemoci. Důležité je genetické vyšetření, zejména je-li známa mutace u rodiče.

**Stanovení hladiny C1q** je důležité k vyslovení diagnózy získaného bradykininového angioedému s deficencí C1-INH (AAE C1-INH), kdy je hladina významně redukována a odlišuje tak AAE od HAE (10).

## Doporučené terapeutické postupy pro léčbu HAE

Všichni nemocní s HAE by měli mít akční a dlouhodobý plán léčby – viz mezinárodní doporučení – The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema, které je pravidelně revidováno (10).

Terapeutická strategie pro léčbu pacientů s HAE zahrnuje 3 zásadní oblasti:

- terapie akutního stavu dle závažnosti příznaků (orofaciální otoky, obstrukce laryngu či gastrointestinální, urogenitální otoky, těžké končetinové otoky)
- krátkodobá profylaxe před iatrogenními výkony
- dlouhodobá profylaxe indikována u všech symptomatických pacientů s ohledem na projevy onemocnění, četnost atak, kvalitu života pacienta a nemožnost dosáhnout adekvátní kontroly odpovídající „on-demand“ léčbou (7).

## Indikace léků dle léčebné strategie

### a) Terapie akutního stavu

Všechny ataky HAE jsou určeny k léčbě, bez ohledu na lokalitu a tíži, neboť nikdy nejsme schopni odhadnout další progresi. Pacienti by měli mít vždy při sobě medikaci pro terapii nejméně 2 atak. V situacích, kdy není k dispozici účinná léčba, by měla být poskytována

podpůrná péče (tj. intravenózní tekutiny, antiemetika, léky proti bolesti, event. intubace). V léčbě atak se historicky používala (a v některých zemích stále používá) čerstvá zmražená plazma (10).

V současné době je preferovaný k subkutánnímu podání inhibitoru receptoru pro bradykinin B2 (ikatibant 30 mg). Pro intravenózní aplikaci v současnosti jsou k léčbě akutní ataky určeny plazmatické koncentráty C1-INH (Berinert, dávka 20 IU/kg těl. hm.) Při včasné léčbě je důležitá aplikace/autoaplikace léku, včetně intravenózního podání u C1-INH, aby se zabránilo progresi otoku. Obvykle je čas do nástupu úlevy v průběhu 30 až 120 minut po podání (11).

## b) Krátkodobá profylaxe před iatrogenními výkony

**Krátkodobá profylaxe ataky HAE** je opatřením u plánovaných traumatizujících lékařských výkonů. K substituci C1-INH slouží intravenózní koncentráty C1-INH (plazma derivovaný pdC1-INH). C1 inhibitor by měl být podán méně než 6 hodin před zákrokem, zejména **pokud je výkon v dutině ústní a v oblasti horních cest dýchacích** (7).

## c) Dlouhodobá profylaxe

**Cílem dlouhodobé profylaxe vzniku angioedémů (long-term prophylactic treatment- LTP) je dosažení kompletní kontroly nad nemocí a normalizace kvality života** (1, 10). Volbu terapie představují koncentráty plazmatického C1-inhibitoru (pdC1-INH – subkutánní Berinert), subkutánní monoklonální protilátka proti kalikreinu – lanadelumab (Takhzyro) a perorální inhibitor kalikreinu berotralstat (Orladeyo). Novinkou v profylaxi angioedémů je lék garadacimab (Andembry, EMA registrace 2025). Tato plně humánní monoklonální protilátka (IgG4) je cílena proti koagulačnímu faktoru XIIa, který stojí na počátku kaskády generující bradykinin (12).

Je k diskuzi, jak **léčebně přistupovat k HAE nC1-INH**, u kterého je předpokládána jiná etiopatogeneze. V léčbě akutních atak byly s příznivým efektem použity koncentráty humánního C1-inhibitoru a ikatibant. K dlouhodobé profylaxi byl s účinností užít lanadelumab a plazmatický C1-inhibitor, gestagenní antikoncepce, nadějí jsou nové preparáty – zejména garadacimab vůči faktoru FXII. V rámci budoucích horizontů jsou s nadějí studovány další monoklonální protilátky, léky založené na RNA anebo genová imunoterapie/imunoeditace. Ve studiích jsou úspěšně zkoušeny malé molekuly (pod 500 Da), které jsou schopny překonávat biologické bariéry a být tak selektivními agonisty/antagonisty receptorů inhibujících enzymatické aktivity (sebetralstat, deucricitibant) (13).

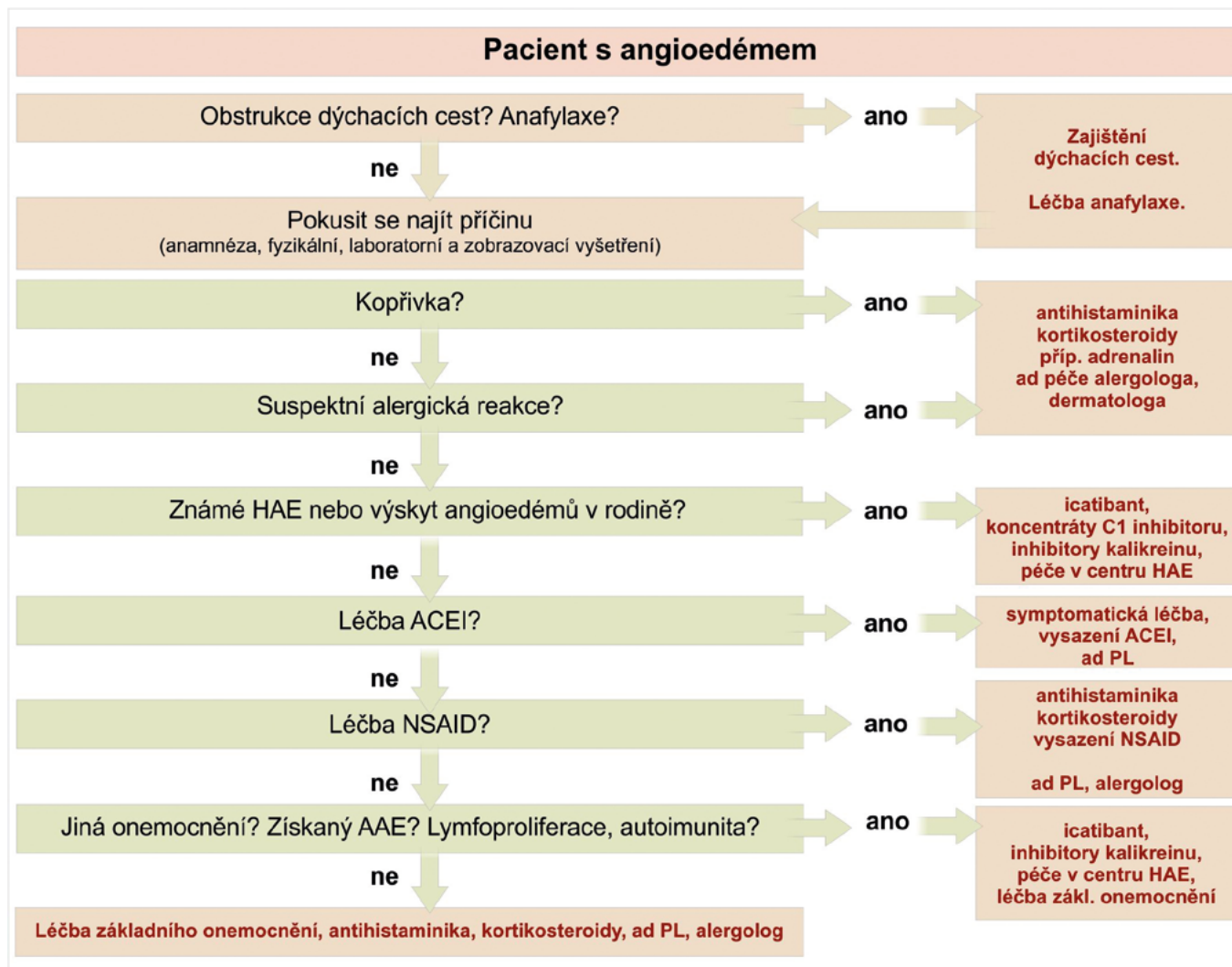
## Základní diferenciální diagnostika angioedémů

V klinické praxi mohou mít angioedémy obdobný klinický průběh, ač mají odlišnou patofyziologii. Diagnostický algoritmus pomáhá stanovit správnou diagnózu pečlivým vyhodnocením povahy klinických symptomů, rodinné anamnézy, reakce na terapii a výsledků laboratorních testů (14). Uvádíme několik základních rozdílů, které mohou být přínosné:

1. **Reakce na léčbu** – v akutním stavu lze odlišit dle reakce na konvenční terapii (akutní léčba antihistaminiky, glukokortikoidy, adre-

nalinem) – histaminergní formy dobře reagují na konvenční léčbu. V chronickém průběhu recidivujících angioedémů (s kopřivkou nebo bez ní) dochází ke zlepšení při podávání denní kontinuální léčby antihistaminiky (často terapie až na čtyřnásobek standardní dávky) nebo při terapii omalizumabem.

2. **Hodnocení příznaků** – souběžný výskyt kopřivky je charakteristický pro histaminergní formy, ačkoli klinicky se tyto dva příznaky nemusí nutně vyskytovat současně. Nehistaminergní angioedémy nebývají provázeny kopřivkou a vzniku angioedémů často předcházejí prodromální příznaky (erythema marginatum, bolest v lokalitě angioedému, únava, nevolnost).
3. **Doba vzniku příznaků** – histaminergní formy se mohou objevit v jakémkoli věku, zatímco u nehistaminergních stavů může nástup příznaků sledovat specifitější vzorec. U HAE C1-INH se první příznaky obvykle objevují v dětství, u HAE nC1-INH se vyskytují u mladých dospělých. V případech získaného angioedému (AAE) s deficitem inhibitoru C1 a AAE souvisejícího s inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu se příznaky objevují hlavně po 40. roce věku, angioedém se může objevit několik hodin po léčbě ACEi nebo i vyvinout po mnoha letech bezpříznakové léčby inhibitorem ACEi.
4. **Lokalizace příznaků** – submukózní lokalizace v oblasti horních cest dýchacích s obtížným polykáním a rizikem udušení je častější u nehistaminergních angioedémů, ale mohou se také vyskytnout jako součást histaminergního, IgE-zprostředkovaného anafylaktického šoku. Postižení jazyka je časté u histaminergních nežádoucích účinků a nC1-INH-HAE a je zvláště charakteristické pro HAE s mutacemi plazminogenu a AAE-ACEi. Izolované postižení jazyka u hereditárního deficitu C1-INH je vzácné. Nežádoucí účinky vyskytující se ve sliznici gastrointestinálního traktu jsou primárně charakteristické pro nehistaminergní formy. Více než 90 % pacientů s C1-INH-HAE trpí angioedémy v gastrointestinálním traktu. Proto pro odlišení epizod jsou užitečné zobrazovací techniky s prokázáním volné intraperitoneální tekutiny a střevního edému během břišního angioedému. Postižení gastrointestinálního traktu je u histaminergních nežádoucích účinků vzácné.
5. **Trvání příznaků** – histaminergní angioedém se objevuje časně do 30 až 60 minut po expozici alergenu, ve většině případů vymizí do 12 až 24 hodin (48 hodin). U chronické spontánní urtikárie taktéž epizoda angioedému obvykle nepřesahuje 24 až 48 hodin. U nehistaminergních forem se otok vyvíjí pomaleji, maximální závažnosti často dosáhne za 24 hodin a obvykle trvá 1 až 5 dní.
6. **Spouštěče** – u nehistaminergních forem je iniciační událost pro ataky často neznámá, ačkoli mezi běžné spouštěcí faktory patří psychologické stresory, mechanické trauma, hormonální účinky (puberta, menstruace nebo těhotenství), léky, infekce, jiná doprovodná onemocnění nebo chirurgické zákroky. U nC1-INH-HAE lze první výskyt nebo zhoršení symptomů u žen často datovat do doby zavedení perorální antikoncepce obsahující estrogen nebo k němu může dojít během menstruace nebo těhotenství. Léky obsahující ACEi nebo estrogen mohou být provokujícími faktory, zejména u nehistaminergních forem.

**Obr. 6.** Diagnostický postup při péči o pacienty s angioedémy

- Rodinná zátěž** – pokud je rodinná anamnéza pozitivní na výskyt angioedémů, je hereditární forma angioedémů velmi suspektní. Absence rodinné anamnézy však nevylučuje některé formy HAE, vzhledem k prokázaným de novo mutacím (až 25 % případů HAE C1-INH).
- Laboratorní testy** jsou indikovány na základě anamnézy (kompletní krevní obraz, hladina C-reaktivního proteinu, hladina celkového IgE a hladina IgG protilátek proti tyreoidální peroxidáze). Pacient s recidivujícími příznaky často podstupuje komplexní interní vyšetření s širokým laboratorním panelem s vyloučením autoinflamatorních chorob. Pokud příčina není identifikována, je stav klasifikován jako idiopatický histaminerní angioedém, který provází chronickou spontánní urtikárií. Při suspekci na bradykininový angioedém kromě koncentrace C1-INH a jeho funkční aktivity jsou přínosné hladiny C4, C1q a anti-C1-INH. U HAE C1-INH je hladina C4 snížena (ve většině případů trvale, ale vždy během epizod) a hladina C1q je normální. V případě diagnózy získaných angioedémů (AAE C1-INH), je nutné vyšetřit základní malignity (nejčastěji lymfoproliferativní stavy), autoimunitní poruchy nebo infekční podněty. U AAE C1-INH je antigenní koncentrace a aktivita C1-INH snížena a hladina C4 a C1q je také často snížena; v některých případech lze detekovat protilátky proti C1-INH (IgG, IgM a IgA).

Novější studie podporují testování komplementu u pacientů užívajících léky ACEi a vykazujících angioedémy, protože ACEi mohou zhoršit nežádoucí účinky jak u získaných, tak u dědičných forem deficitu C1-INH. Pokud jsou parametry komplementu normální a rodinná anamnéza je negativní, lze předpokládat diagnózu AAE – ACEi. Díky objevu nových genetických technik a laboratorních biomarkerů se klasifikace a diagnostický algoritmus angioedémů neustále vyvíjí.

### Závěr

Péče o pacienty s angioedémy je mezioborová jak z hlediska akutního stavu, tak z hlediska dlouhodobé profylaxe vzniku angioedémů. Aktualizovaný Český doporučený postup pro léčbu chronické kopřivky, u které může být angioedém průvodním příznakem, je přínosem pro praxi. Léky první volby jsou nesesedativní H1 antihistaminika, kontinuálně zejména až ve 4násobných dávkách. Jako druhá linie se k antihistaminiku přidává omalizumab, i ve vyšším dávkování. V třetí linii je pak cyklosporin A v kombinaci s antihistaminikem, který bude pravděpodobně nahrazen v blízké budoucnosti léky s nižšími nežádoucími účinky. Recentně je očekáván do ČR vstup dupilumabu, remibrutinibu. Vzhledem k mezioborovému charakteru chronické spontánní urtikárie jsou tyto pacienti v péči dermatologů a lékařů

**ANDEMBRY®:**
**NOVÁ CESTA**
**K VYSOCE ÚČINNÉ**
**PROFYLAXI ATAK HAE\*<sup>1,2</sup>**

**ANDEMBRY®** je první a jediná měsíční léčba **inhibující FXIIa** určená k prevenci atak HAE<sup>1,3-6</sup>

Přípravek ANDEMBRY® je indikován pro rutinní prevenci rekurentních atak hereditárního angioedému (HAE) u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších.<sup>1</sup>

\*V randomizované studii fáze 3 (Vanguard) byl medián snížení míry atak v rameni s garadacimabem 100 % ve srovnání s placebem. Zcela bez atak po celou dobu sledování (6 měsíců) zůstalo 62 % pacientů v rameni s garadacimabem.<sup>2</sup>

HAE, hereditární angioedém

**Reference:** 1. SPC ANDEMBRY®. 2. Craig TJ, Reshef A, Li HH, et al. Efficacy and safety of garadacimab, a factor XIIa inhibitor for hereditary angioedema prevention (VANGUARD): a global, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Apr 1;401(10382):1079-1090. 3. SPC Takhzyro. 4. SPC Orladeyo. 5. SPC Beninert 2000 IU, 3000 IU. 6. SPC Cinryze.

#### Zkrácená informace o léčivém přípravku

**Název přípravku:** Andembry 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. Andembry 200 mg injekční roztok v předplněném peru. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna předplněná injekční stříkačka/předplněné pero obsahuje 200 mg garadacimabu v 1,2 ml. Garadacimab je plně humánní IgG4 monoklonální protilátka produkovaná v ovariálních buňkách křečička čínského (CHO) s použitím technologie rekombinantní DNA. **Léková forma:** Injekční roztok. **Terapeutické indikace:** Přípravek ANDEMBRY je indikován pro rutinní prevenci rekurentních atak hereditárního angioedému (HAE) u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších. **Dávkování a způsob podání:** Andembry se má začít podávat pod dohledem zdravotnického pracovníka, který má zkušenosti s léčbou pacientů s HAE. **Dávkování:** Doporučená dávka přípravku ANDEMBRY u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších je počáteční nasycovací dávka 400 mg podaná subkutánně jako dvě 200mg injekce v první den léčby, a následně dávka 200 mg jednou měsíčně. Je potřeba zvážit ukončení léčby u pacientů s normálními hladinami C1-INH HAE (nC1-INH), u kterých se po 3 měsících léčby neprokázalo dostatečné snížení počtu atak. Přípravek ANDEMBRY není určen pro léčbu akutních atak HAE. **Způsob podání:** Přípravek ANDEMBRY je určen pouze k subkutánnímu podání. Předplněná injekční stříkačka a předplněné pero přípravku ANDEMBRY jsou určeny pouze k jednorázovému podání. Injekce je omezena na následující místa vpichu: břicho, stehna a vnější horní části paže. Doporučuje se střídát místa vpichu. Přípravek ANDEMBRY si mohou pacienti aplikovat sami nebo může být podán pečovatelem, pouze pokud je zdravotnický pracovník zaškolen na techniku podávání subkutánní injekce. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** **Sledovatelnost:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. **Hypersenzitivita:** Hypersenzitivní reakce nebyly pozorovány, ale teoreticky se mohou objevit. Pokud se vyskytnou závažné hypersenzitivní reakce, musí se podávání garadacimabu ukončit a zahájit vhodná terapie. **Obecně:** Přípravek ANDEMBRY není určen k léčbě akutních atak HAE. V případě průlomové ataky HAE má být zahájena individuální léčba schváleným záchranným léčivým přípravkem. K dispozici jsou omezené údaje o použití garadacimabu u pacientů s HAE s nC1-INH. Některé podkategorie nC1-INH HAE nemusí reagovat na léčbu garadacimabem z důvodu alternativních kaskád, které nezahrnují aktivaci FXII. Je-li to možné, doporučuje se provést genetické testování podle aktuálních doporučení pro léčbu HAE a přerušit léčbu, pokud není pozorována klinická odpověď. **Interference s koagulačním testem:** Přípravek ANDEMBRY může prodloužit aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) v důsledku interakce garadacimabu s vyšetřením aPTT. Rozsah prodloužení aPTT se může lišit v závislosti na expozici léku a také na dalších parametrech, jako jsou přirozené variace hladin FXII a dalších koagulačních faktorů. Činidla použitá v laboratorním testu aPTT iniciují vlastní koagulační aktivaci FXII v kontaktním systému, tedy inhibice plazmatického FXIIa přípravkem ANDEMBRY může během tohoto vyšetření prodloužit aPTT. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. **Fertilita, těhotenství a kojení:** **Těhotenství:** K dispozici nejsou žádné nebo jsou pouze omezené údaje o podávání garadacimabu během těhotenství. Monoklonální protilátky, jako je garadacimab, jsou transportovány přes placentu hlavně během třetího trimestru těhotenství; proto je pravděpodobné, že potenciální účinky na plod budou větší během třetího trimestru těhotenství. Jako preventivní opatření je vhodné vyhnout se užívání garadacimabu během těhotenství. **Kojení:** Není známo, zda se garadacimab vylučuje do lidského mléka. O humánním IgG je známo, že je vylučován do mateřského mléka během prvních dnů po porodu, následně jeho koncentrace klesá na nízké hodnoty. V důsledku toho může v průběhu prvních dnů dojít k přenosu IgG protilátek na novorozence mlékem. Během tohoto krátkého období riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Poté může být garadacimab používán v období kojení, pokud je to klinicky potřebné. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek ANDEMBRY nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ): reakce v místě vpichu, bolest hlavy, bolest břicha. **Předávkování:** Nejsou k dispozici žádné dostupné údaje týkající se potenciálních známek a příznaků předávkování. **Doba použitelnosti:** 3 roky. Přípravek ANDEMBRY lze uchovávat při pokojové teplotě (do 25 °C) až po dobu 2 měsíců, ne však po uplynutí doby použitelnosti. **Uchovávání:** Uchovává se v chladničce (2 °C – 8 °C). Chránit před mrazem. **Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro podání:** ANDEMBRY 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce: 1,2 ml roztoku v předplněné skleněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s brombutylovou zátkou, nasazenou speciální tenkostěnnou (STW z angl. special thin-walled) jehlou 27G x 1/2 5B, sestavené s prodlouženým úchyt pro prsty a bezpečnostním krytem jehly. Přípravek ANDEMBRY je dostupný jako jednotlivé balení obsahující 1 sestavenou předplněnou injekční stříkačku a vícečetné balení obsahující 3 (3 balení po 1 stříkačce) sestavené předplněné injekční stříkačky. ANDEMBRY 200 mg injekční roztok v předplněném peru: 1,2 ml roztoku v předplněné skleněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s brombutylovou zátkou a nasazenou speciální tenkostěnnou (STW) jehlou 27G x 1/2 5B. Jedna předplněná injekční stříkačka je spojena s perem. Přípravek ANDEMBRY je dostupný jako jednotlivé balení obsahující 1 sestavené předplněné pero a vícečetné balení obsahující 3 (3 po 1) sestavené předplněné pera. **Držitel rozhodnutí o registraci:** CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Strasse 76, D-35041 Marburg, Německo. **Registrační čísla:** EU/1/24/1885/001, EU/1/24/1885/002, EU/1/24/1885/003, EU/1/24/1885/004. **Datum první registrace:** 10. února 2025. Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci pro předepisování najdete v Souhrnu údajů o přípravku na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Více informací se dozvíte na adrese CSL Behring s.r.o., Vyskočilova 2a/1461, 140 00 Praha 4, tel. 241416441, [www.cslobehring.cz](http://www.cslobehring.cz)

ZIP-AND-v001

oboru alergologie a klinické imunologie, včetně aplikace léčby vyšších linií terapie.

Z hlediska hereditárního angioedému Česká společnost pro alergologii a klinickou imunologii podpořila v r. 2011 vytvoření 4 center – při Ústavech klinické imunologie a alergologie fakultních nemocnic (Praha-Motol, Brno, Plzeň a Hradec Králové). Do center jsou konziliárně odesíláni i pacienti s atypickými angioedémy (s převahou bradykininové etiologie). V posledních letech je nárůst terapeutických možností pro

dlouhodobou profylaxi hereditárních bradykininových angioedémů. Plazmatické koncentráty C1-INH, inhibitory kalikreinu a monoklonální protilátky nahrazují historicky užívané androgeny a antifibrinolytika.

Povědomí o charakteru patofyziologie a léčby angioedémů a jejich diferenciální diagnostice je v akutní fázi a dlouhodobé profylaxi nezbytné navyšovat i v dalších oborech.

Na závěr uvádíme jednoduchý diagnostický postup při péči o pacienty s angioedémy, obrázek 6.

**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

- Krčmová I. Hereditární angioedém – klasifikace a diferenciální diagnostika. Česlov Derm. 2024;99(No. 3):115124.
- Sobotková M. Angioedémy – a jak na ně. Alergie. 2025;4451.
- Lacuesta G, et al. Angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol. 2024 Dec 9;20(Suppl 3):65. [Internet; dostupné online].
- Benáková N; Pracovní skupina pro chronickou urtikárii. Doporučení ČDS a ČSAKI pro léčbu chronické spontánní urtikarie. Čes-slov Derm. 2022; 97(3):84-99.
- Metz M, et al. Remibrutinib in chronic spontaneous urticaria. N Engl J Med. 2025 Mar 6;392(10):984994.
- Busse PJ, Christiansen SC, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jan;9(1):132150.e3.
- Settipane RA, Bukstein D, Riedl M. Shared decision making in HAE management. Allergy Asthma Proc. 2020;41:S55S60.
- Sobotková M, Králíčková P, et al. Hereditární angioedém. Praha: Current Media s.r.o.; 2021.
- Reshef A, Butgereit T, et al. Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE)... J Allergy Clin Immunol. 2024;154(2):398-411.
- Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update. Allergy. 2022;77:19611990. doi:10.1111/all.15214
- Malbran A, Riedl M, et al. Repeat treatment of acute hereditary angioedema attacks with openlabel icatibant in the FAST1 trial. Clin Exp Immunol. 2014;177:544553.
- Banerji A, Bernstein JA, et al. Longterm prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP Study. Allergy. 2022 Mar;77(3):979990.
- Wat M, et al. Network metaanalysis for indirect comparison of lanadelumab and berotralstat... J Comp Eff Res. 2023 Jun;12(6):e220188. doi:10.57264/ceer20220188
- Farkas H, et al. Differentiating histaminergic and nonhistaminergic angioedema with or without urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2022 Dec;150(6):14051409. doi:10.1016/j.jaci.2022. 10. 016.

## PLÁNOVANÉ TEMATICKÉ BLOKY

**NOVINKA:** Ještě před oficiálním zahájením vás čeká **ranní networkingový blok**, který vás vtáhne do rozhodujících minut na urgentu prostřednictvím kazuistik, hlasování a zapojení publika. Součástí bude i představení **networkingové aplikace**, která vám pomůže sdílet zkušenosti a propojit se s kolegy během celého kongresu i po něm.

- **Gastroenterologie**
- **Racionální ATB terapie**
- **Kardiovaskulární onemocnění**
- **Komunikace s nespokojenými pacienty**
- **Case based learning**
- **Co je nového v léčbě systémových onemocnění pojiva a systémových vaskulitid**
- **PERSPEKTIVY MEDICÍNY: Homo sapiens 2.0. Od léčby k vylepšení člověka**

## POŘADATEL

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

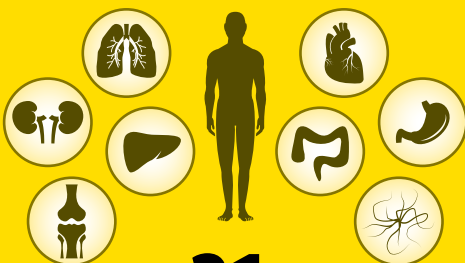


## MÍSTO KONÁNÍ

- Clarion Congress Hotel Olomouc, Jeremenkova 36

## REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 31. 1. 2026: **1 500 Kč**
- při registraci do 4. 3. 2026: **1 900 Kč**
- při registraci od 5. 3. 2026: **2 100 Kč**
- **40% sleva pro lékaře do 35 let**
- **20% sleva pro předplatitele časopisů vydavatelství Solen na rok 2026**



# 21. interní medicína pro praxi

12.–13. 3. 2026  
OLOMOUC

## ODBOBNÝ GARANT

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

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



# Alergie na hmyzí bodnutí – jasná pravidla, ale i nové otázky

**Martina Vachová**

Ústav imunologie a alergologie, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

Nejzávažnějším klinickým projevem alergie na hmyzí jed je život ohrožující anafylaxe. Evropská epidemiologická data jednoznačně potvrzují, že u dospělých osob představuje hmyzí bodnutí nejčastější spouštěč této závažné systémové alergické reakce a předčí v tomto ohledu i léky a potraviny. Dalším projevem alergie na jed hmyzu jsou nepřiměřené velké lokální reakce kolem místa vpichu hmyzu. Tyto reakce jsou z klinického pohledu podstatně méně závažné než reakce systémové, nicméně i rozsáhlý lokální otok dokáže znepříjemnit život pacienta na několik dní. Cílem tohoto sdělení je seznámit čtenáře s aktuálními diagnostickými a léčebnými postupy u pacientů s alergií na jed hmyzu. Tyto postupy závisí zcela zásadně na charakteru proběhlé reakce a významně se liší u pacientů s lokálními a systémovými alergickými projevy po bodnutí. Závažnost reakce rozhoduje již o samotné indikaci alergologického vyšetření, určuje volbu pohotovostní protialergické medikace a je klíčová při indikaci imunoterapie hmyzím jedem. Doporučení pro pacienty s již proběhlou alergickou reakcí po bodnutí jsou jasně definovaná a patří mezi základní erudici alergologa. Problémem alergie na hmyzí bodnutí však je, že nelze předem vytipovat osoby ohrožené touto alergií. Důvodem je velmi vysoká prevalence tzv. asymptomatické senzibilizace k hmyzím jedům v běžné populaci, což diskredituje přínos eventuálního preventivního screeningového vyšetření na tento typ alergie.

**Klíčová slova:** alergie na jed blanokřídlého hmyzu (HVA), molekulární diagnostika (CRD), test aktivace bazofilů (BAT), systémová reakce po bodnutí (SR), velká lokální reakce (LLR), imunoterapie hmyzím jedem (VIT), asymptomatická senzibilizace.

## Allergy to insect stings – clear rules, but also new questions

The most serious clinical manifestation of insect venom allergy is life-threatening anaphylaxis. European epidemiological data clearly confirm that insect stings are the most common trigger of this severe systemic allergic reaction in adults, surpassing even medications and foods in this regard. Another manifestation of insect venom allergy is large local reaction around the site of the insect sting. From a clinical point of view, these reactions are significantly less serious than systemic reactions, but even extensive local swelling can bother the patient for several days. The aim of this article is to present current diagnostic and treatment procedures for patients with insect venom allergy. These procedures depend entirely on the nature of the reaction and vary significantly between patients with local and systemic allergic sting reactions. The severity of the reaction is decisive for the indication of allergological examination, determines the selection of emergency medication, and is essential in the indication of venom immunotherapy. Recommendations for patients who have already experienced an allergic insect sting reaction are clearly defined and are part of the basic knowledge of an allergist. However, the problem with insect sting allergies is that it is not possible to identify individuals at risk of this allergy in advance. This is due to the very high prevalence of so-called asymptomatic sensitization to insect venoms in the general population, which discredits the benefits of preventive screening for this type of allergy.

**Key words:** hymenoptera venom allergy (HVA), molecular diagnostics (component resolved diagnostics, CRD), basophil activation test (BAT), systemic sting reaction (SR), large local reaction (LLR), venom immunotherapy (VIT), asymptomatic sensitization.

---

MUDr. Martina Vachová, Ph.D.

Ústav imunologie a alergologie, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova  
VACHOVAM@fnplzen.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2025;71(6):353-358

Článek přijat redakcí: 28. 7. 2025

Článek přijat po recenzích: 1. 9. 2025

## Úvod

V našem regionu se setkáváme s alergickými reakcemi po bodnutí blanokřídlým hmyzem (*Hymenoptera*), a to zejména s reakcemi způsobenými jedem vosy (*Vespula vulgaris*, *Vespula germanica*) a včely (*Apis mellifera*). Nezřídka vidáme také reakce po bodnutí sršní evropskou (*Vespa crabro*), reakce po bodnutí jinými druhy blanokřídlého hmyzu (čmelák, vosík) jsou zcela ojedinělé až naprosto raritní (mravenec) (1). Národní doporučení pro diagnostiku a léčbu alergie na jed hmyzu vycházejí z doporučení Evropské akademie alergologie a klinické imunologie (EAACI) (2–4). Dle těchto doporučení je jednoznačnou indikací k provedení diagnostických testů pouze proběhlá systémová reakce (SR) po bodnutí hmyzem. Diagnostické testy určené k potvrzení alergické etiologie proběhlé SR zahrnují kožní testy s hmyzími jedy a laboratorní vyšetření, v první linii odběr krve pacienta se stanovením specifických IgE protilátek k extraktům hmyzích jedů. Pro nejasné případy, zejména při dvojitě pozitivně uvedených testů současně s jedem včely i vosy, jsou pak určena další vyšetření. Velmi přínosné je doplnění molekulární diagnostiky (CRD) s detekcí specifických IgE protilátek přímo proti konkrétním alergenovým molekulám obsaženým v extraktech hmyzích jedů. Další možnost pak představuje metodologicky náročnější metoda využívající průtokovou cytometrii – test aktivace bazofilů (BAT) založený na hodnocení podílu aktivovaných bazofilů po inkubaci krve pacienta s extrakty hmyzích jedů (5, 6). Léčba pacienta s anamnézou proběhlé alergické SR zahrnuje vybavení pohotovostní protialergickou medicínou, edukaci a v indikovaných případech zahájení imunoterapie příslušným hmyzím jedem (VIT). Tato léčba vede k významnému snížení rizika opakování SR po dalším bodnutí (7–9).

## Klinický obraz a epidemiologická data

Po hmyzím bodnutí dochází i u nealergických osob k rozvoji lokálního otoku, bolestivosti, svědění a zčervenání. Tyto příznaky jsou obvykle krátce trvající a i bez intervence mizí do několika hodin. Za projev alergie na jed hmyzu považujeme tzv. velké lokální reakce (LLR), které jsou definovány jako otok v okolí místa vpichu, který v průměru přesahuje 10 cm a trvá déle než 24 hodin. LLR se obvykle rozvíjejí postupně v průběhu několika hodin až dní po bodnutí, průměrná doba jejich trvání je až 7 dní (10). LLR jsou poměrně časté, prevalence výskytu těchto obtěžujících reakcí se v běžné populaci pohybuje od 2,4 do 26,4 % (11). Závažnějším klinickým projevem alergie na jed hmyzu než reakce lokální jsou nepochybně systémové alergické reakce (SR) po bodnutí. Tyto reakce klasifikujeme dle přítomných projevů do čtyř stupňů, obvykle využíváme modifikovanou klasifikaci dle Ringa a Messmera (RM) (12). Systémové reakce I. stupně jsou považovány za lehké, II. stupně za středně těžké, reakce III. a IV. stupně za těžké (Tab. 1) (7, 12–13). Prevalence systémových alergických reakcí po bodnutí se dle evropských epidemiologických studií z posledního desetiletí pohybuje u dospělých mezi 0,3 až 7,5 %, u dětí dosahuje maximálně k 3,4 % (11). Systémové reakce po bodnutí se tedy u dětí vyskytují podstatně méně často než u dospělých. Navíc u dětí je 60 % SR lehkých, omezených pouze na kožní projevy. Naproti tomu u dospělých je 70 % SR závažných, spojených s kardiovaskulární či respirační symptomatologií (1, 3).

Mortalita alergie na hmyzí jed se pohybuje v rozmezí 0,03–0,49 úmrtí na 1 000 000 osob ročně (14).

Po bodnutí je v literatuře uváděn i možný rozvoj neobvyklých reakcí, kazuisticky byla reportována např. sérová nemoc s bolestmi kloubů, urtikárií/angioedémem a lymfadenopatií, periferní neuropatie, akutní diseminovaná encefalomyelitida a glomerulonefritida. Kauzální spojitost těchto stavů s bodnutím je však vesměs otazná (1, 3). Zvláštní klinickou jednotkou, se kterou se v praxi u těžkých reakcí nezřídka setkáváme, je tzv. Kounisův syndrom. Jedná se o akutní koronární syndrom doprovázející alergickou reakci po bodnutí hmyzem, navozený koronárním vazospazmem (15). V případě mnohočetného bodnutí (obvykle 50 až několik stovek bodnutí) může dojít k systémové toxické reakci s rhabdomyolýzou, poškozením myokardu, hepatopatií, akutní renální insuficiencí a poruchami hemokoagulace. Počet bodnutí, která mohou navodit smrtelnou toxickou reakci, kolísá mezi 200–1 000, u dětí však může stačit i méně než 50. Tyto reakce jsou v praxi velmi ojedinělé (1, 3).

V souvislosti s epidemiologickými daty nelze opominout zmínit vysokou prevalenci tzv. asymptomatické senzibilizace k hmyzím jedům (přítomnost senzibilizace k hmyzím jedům u osob s negativní anamnézou alergie na jed hmyzu). V běžné populaci lze specifické IgE protilátky k hmyzím jedům detekovat až u 27,1–40,7 % osob. Detailní analýza potvrdila, že asymptomatická senzibilizace souvisí s hladinou celkového IgE, u osob s vyšší hladinou celkového IgE (> 250 kIU/l) je prevalence asymptomatické senzibilizace k hmyzím jedům velmi vysoká, dosahuje až k 66,7 % (16, 17). Pro praxi je zásadní, že riziko rozvoje systémové reakce je u asymptomaticky senzibilizovaných osob nízké (5,3 %), srovnatelné s běžnou populací (16). Proto nález senzibilizace k hmyzím jedům (např. při využití multiplexové metody k detekci specifických IgE protilátek při pátrání po potravinové či inhalační alergii) u osoby bez předchozí anamnézy systémové reakce není indikací k dalším opatřením (není indikací k vybavení autoinjektorem ani k zahájení imunoterapie hmyzími jedy (VIT), jak bude zmiňováno dále) (4, 8). Podobně velké lokální reakce po bodnutí hmyzem nejsou považovány za rizikový faktor pro rozvoj SR po dalším bodnutí hmyzem. Dle velmi detailní publikované analýzy je toto riziko po jedné LLR v anamnéze velmi nízké (4,2 %), po opakovaných LLR v anamnéze dokonce zcela mizivé (18). Z tohoto důvodu velké lokální reakce nepředstavují dle aktuálně platných doporučení jednoznačnou indikaci k vyšetření alergie na jed hmyzu, nejsou indikací k vybavení autoinjektorem a nejsou ani důvodem k zahájení imunoterapie (1–8, 19). Naproti tomu riziko rozvoje systémové reakce po dalším bodnutí je u pacienta s již proběhlou SR v anamnéze významně vyšší, přičemž toto riziko stoupá se závažností proběhlé SR. V případě lehkých SR I. stupně (generalizované kožní

**Tab. 1.** Klasifikace systémové reakce (upraveno dle Ringa a Messmera)

Stupeň	Příznaky	Hodnocení reakce
I	generalizované kožní symptomy (flush, generalizovaná urtikárie, angioedém)	lehká
II	mírné plicní, kardiovaskulární a gastrointestinální příznaky	středně těžká
III	anafylaktický šok, ztráta vědomí	těžká
IV	zástava srdce, apnoe	

# Alutard SQ<sup>®</sup>

## hmyzí alergen injekční suspenze

ALUTARD SQ  
hmyzí alergen



standardizované extrakty  
alergenů *Apis mellifera*  
(včela medonosná)  
a *Vespula spp.* (rod vosy)



## ALERGENOVÁ IMUNOTERAPIE HMYZÍM JEDEM JE:

- ✓ ÚČINNÁ
- ✓ BEZPEČNÁ
- ✓ PREVENTIVNÍ

A ŽIVOT ZACHRAŇUJÍCÍ léčba v rukou

ALERGOLOGA

### Zkrácený souhrn údajů o přípravku Alutard SQ hmyzí alergen injekční suspenze

**Složení a léková forma:** Standardizované extrakty alergenů *Apis mellifera* (včela medonosná) a *Vespula spp.* (vosy) adsorbovaných na hydroxidu hlinitém; 100 SQ-U/ml, 1000 SQ-U/ml, 10 000 SQ-U/ml a 100 000 SQ-U/ml, injekční suspenze. **Terapeutické indikace:** Přípravek Alutard SQ hmyzí alergen je indikován k léčbě specifických alergických onemocnění zprostředkovaných imunoglobuliny E (IgE). **Dávkování a způsob podání:** Léčba probíhá ve dvou fázích: úvodní a udržovací. Fáze zvyšování dávky (up-dosing): Injekce se podávají jedenkrát týdně, aplikace se zahajuje velmi nízkou dávkou alergenu, která se postupně zvyšuje až k dosažení maximální tolerované dávky. Dávkování v úvodní fázi léčby je individuální a je závislé na senzitivitě pacienta vůči alergenu. Udržovací fáze léčby: Udržovací fáze léčby je individuální a musí probíhat dle senzitivity pacienta vůči alergenu. Senzitivita pacienta je určující pro stanovení dávky v udržovací fázi. Doporučená maximální udržovací dávka je 100 000 SQ-U. Přípravek Alutard SQ hmyzí alergen je určen k subkutánnímu podání. Aplikuje se buď laterálně do distální třetiny nadloktí nebo dorsálně do střední třetiny předloktí. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na kteroukoli složku přípravku. Chronické infekce. Pacienti s probíhajícím nebo nekompenzovaným autoimunitním onemocněním, s poruchami imunity, imunodeficiencí nebo imunosupresí. Pacienti s astmatem, u kterých existuje riziko exacerbace a/nebo neadekvátní kontroly symptomů definované jako neadekvátní kompenzace během posledních čtyř týdnů (např. zvýšený výskyt symptomů během dne, noční probouzení, zvýšená potřeba medikace, omezení aktivit). **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Z důvodu možného rizika potenciálně fatálních anafylaktických reakcí musí léčba přípravkem Alutard SQ hmyzí alergen probíhat na pracovišti, které má k dispozici veškeré resuscitační prostředky, včetně injekcí adrenalinu, a školený zdravotnický personál. U pacientů se zvýšenou sérovou hladinou tryptázy a/nebo u pacientů s mastocytózou může být zvýšené riziko rozvoje systémových alergických reakcí, které mohou být závažné. Zvýšené riziko rozvoje závažné anafylaxe může existovat u pacientů, kteří jsou současně léčeni inhibitory ACE. Astma je známým rizikovým faktorem závažných systémových reakcí. Klinické zkušenosti s léčbou přípravkem Alutard SQ hmyzí alergen u pacientů s astmatem jsou omezené. Jelikož přípravek Alutard SQ hmyzí alergen obsahuje hliník, přichází teoreticky v úvahu možnost kumulace hliníku ve tkáni u rizikových pacientů. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí u člověka a z jiných zdrojů nebyly identifikovány potenciální lékové interakce. Pokud byla podána jiná vakcína, lze provést aplikaci přípravku Alutard SQ hmyzí alergen nejméně až po jednom týdnu. U pacientů léčených ACE inhibitory může existovat zvýšené riziko závažné anafylaxe. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o podávání přípravku Alutard SQ hmyzí alergen u těhotných a kojících žen. Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se fertility a použití přípravku Alutard SQ hmyzí alergen. **Nežádoucí účinky:** Reakce související s podáváním přípravku Alutard SQ hmyzí alergen jsou obecně imunologickými reakcemi (lokálními nebo systémovými) na konkrétní alergen. Příznaky časně reakce se objeví během prvních 30 minut po aplikaci. Příznaky pozdní reakce se objeví do 24 hodin po injekci. Častými nežádoucími účinky u pacientů léčených přípravkem Alutard SQ hmyzí alergen byly reakce v místě aplikace. **Přípravek patří do farmakoterapeutické skupiny:** extrakty alergenů, hmyzí alergen, ATC skupina V01AA07. **Seznam pomocných látek:** hydroxid hliníty, chlorid sodný, hydrogenuhličitan sodný, fenol, hydroxid sodný, voda na injekci. **Druh obalu a obsah balení:** Injekční lahvička z bezbarvého skla, pryžová zátky, hliníkový kryt s odtrhovacím středem odlišné barvy pro každou koncentraci, krabička s vložkou z plastické hmoty. Úvodní léčba: 4 lahvičky po 5 ml (100 SQ-U/ml, 1000 SQ-U/ml, 10 000 SQ-U/ml, 100 000 SQ-U/ml), udržovací léčba: 1 nebo 2 lahvičky po 5 ml (100 000 SQ-U/ml). **Držitel rozhodnutí o registraci:** ALK Abelló A/S, Bøge Alle 6-8, 2970 Hørsholm, Dánsko. **Registrační číslo:** 59/526/92-B/C **Datum revize textu:** 16. 4. 2021. Před předepsáním přípravku si pozorně přečtěte souhrn údajů o přípravku a příbalovou informaci. Léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen ze zdravotního pojištění. Před zahájením léčby se seznámte se Souhrnem údajů o přípravku.

Zastoupení v ČR: ALK Slovakia s.r.o. – odštěpný závod | Türkova 2319/5b, 149 00 Praha 4, tel.: + 420 233 312 907, www.alk.net/cz

Datum přípravy materiálu: září 2025 Kód: CZ-ATV-2500002



reakce) riziko rozvoje SR po dalším bodnutí dosahuje k 15 %. Naproti tomu u těžkých život ohrožujících SR toto riziko dosahuje až k 75 % (20). Proběhlá SR proto představuje vždy jasnou indikaci k podrobnému vyšetření alergie na jed hmyzu, k vybavení pohotovostní medicíny a na místě je i zvážení indikace zahájení VIT.

## Diagnostika alergie na jed hmyzu

Při odběru anamnézy je zásadní zhodnotit charakter proběhlé reakce po bodnutí hmyzem a pokusit se identifikovat druh hmyzu, kterým byl pacient bodnut. Velké lokální reakce jsou jasně definovány svým rozsahem i délkou trvání – viz výše. Pokud došlo k reakci systémové, klasifikujeme ji dle Ringa a Messmera na reakci I.–IV. stupně (1–3, 12). Co se týká identifikace druhu hmyzu, pak se dotazujeme na okolnosti bodnutí hmyzem. Zajímáme se zejména v jakém ročním období a na jakém místě k bodnutí došlo, zda v místě vpichu zůstalo žihadlo či nikoli. Tyto informace pak přispívají ke správnému určení druhu hmyzu, kterým byl pacient bodnut. Anamnestické údaje jsou rozhodující jak při indikaci provedení diagnostických testů, tak při rozhodnutí o následné léčbě pacienta. Jak již bylo zmíněno, jednoznačnou indikaci k provedení diagnostických testů představují pouze reakce systémové. Cílem vyšetření je potvrdit alergickou etiologii proběhlé reakce a rovněž řádně rozlišit mezi alergií na jed včely či vosy, což je nezbytné pro správný výběr jedu k případné imunoterapii (1, 2, 5–7).

Samotné alergologické vyšetření probíhá stupňovitě v několika krocích. Prvním krokem jsou kožní testy s extrakty hmyzích jedů a/nebo vyšetření specifických IgE protilátek k extraktům hmyzích jedů. Vždy testujeme současně přítomnost senzibilizace k jedu včely i vosy. Důvodem je mnohdy nepřesná identifikace bodajícího hmyzu pacientem. Kožní prick testy se provádějí s komerčně dostupnými standardizovanými extrakty jedu včely a vosy o koncentraci 100 µg/ml a 300 µg/ml. Intradermální testy se z důvodu nedostupnosti preparátů určených k jejich provedení v ČR aktuálně neprovádějí. Pokud jsou kožní testy a specifické IgE k extraktům jedu včely a vosy pozitivní pouze s jedem jednoho druhu hmyzu a tento nálezkem koresponduje s anamnézou, pak máme diagnózu a může být zahájena imunoterapie příslušným jedem (je-li indikována, viz dále). V případě positivity uvedených základních testů s oběma jedy je potřeba doplnit další testy. V praxi je dvojitá pozitivita testů velmi frekventní, vidáme ji až u 60 % pacientů. Těmto pacientům pak doplňujeme v dalším kroku molekulární diagnostiku (component resolved diagnostics, CRD), kdy stanovujeme specifické IgE protilátky k alergenovým molekulám obsaženým v jedu včely a vosy. Pomocí molekulární diagnostiky jsme schopni detekovat senzibilizaci přímo k druhově specifickým alergenovým včelím a vosím molekulám a rozlišit tak mezi alergií na včelí a vosí jed. Druhově specifické včelí alergenové molekuly jsou fosfolipáza A2 (Api m 1), kyselá fosfatáza (Api m 3), mellitin (Api m 4) a icarapin (Api m 10). Podobně druhově specifickými vosími alergeny jsou antigen 5 (Ves v 5) a fosfolipáza A1 (Ves v 1). Kromě těchto druhově specifických molekul jsou v obou jedech přítomny tzv. homologní (vzájemně si vysoce podobné) alergeny, které jsou zodpovědné za zkříženou reaktivitu mezi jedy. Senzibilizace k těmto molekulám je považována za možnou příčinu dvojitě pozitivní tzv. extraktivních metod prováděných v první linii (kožní testy s extrakty

obou jedů a specifické IgE k extraktům obou jedů). Těmito molekulami jsou dipeptidylpeptidáza (včelí Api m 5 resp. vosí Ves v 3), vitellogenin (včelí Api m 12 resp. vosí Ves v 6) a hyaluronidáza (včelí Api m 2 resp. vosí Ves v 2) (1, 5–7, 21). Další možnou příčinou dvojitě pozitivní „extraktivních“ metod je senzibilizace pacienta k CCD (karbohydrátové determinanty, resp. postranní cukerné řetězce proteinových antigenů obsažených v extraktech jedů). Stanovení IgE protilátek k CCD má však v diagnostice alergie na jed hmyzu jen doplňkovou roli. Pro rozlišení alergie na jed včely a vosy je zásadní zhodnocení výsledků kompletní molekulární diagnostiky, zejména s přihlédnutím k senzibilizaci pacienta k druhově specifickým včelím a vosím alergenům (5).

Molekulární diagnostika je v rukou erudovaného alergologa nepochybně velmi přínosná, nicméně i tato metoda má svá úskalí. V praxi totiž narazíme na nedostupnost některých významných alergenových molekul ke stanovení specifických IgE protilátek a na neoptimální senzitivitu aktuálně dostupného panelu včelích molekul (7, 22, 23). Pokud ani molekulární diagnostika nevede ke stanovení jasné diagnózy, pak je dalším krokem doplnění testu aktivace bazofilů (BAT). BAT se provádí s extrakty včelího a vosího jedu, je užitečný zejména při řešení nejasných výsledků předchozích testů, jako je zejména dvojitá pozitivita u pacientů s nejasnou anamnézou stran druhu bodajícího hmyzu, případně vzácněji dvojitě negativita výsledků (1, 7, 24, 25). Pokud se nepodaří senzibilizaci k včelímu nebo vosímu jedu prokázat žádnou z uvedených metod, pak je na místě zvážit i jiné příčiny proběhlé reakce například panická reakce (5).

Uvedené diagnostické testy jsou v zásadě dostačující i pro diagnostiku alergie na jed sršně, případně i na jed čmeláka. Důvodem je vysoká podobnost jejich druhově specifických alergenů s alergeny v jedu vosy a včely, a to díky příslušnosti do stejných čeledí (sršňovití a včelovití). Pro diagnostiku alergie na jed sršně se proto s výhodou využívají testy určené k diagnostice alergie na jed vosy. Podobně pro diagnostiku u nás ojediněle alergie na jed čmeláka lze v praxi využít testy určené primárně k diagnostice alergie na včelí jed. K léčbě alergie na jed sršně se terapeuticky využívají extrakty jedu vosy, případně ve vzácných případech alergie na jed čmeláka lze k léčbě využít extrakty jedu včely (7).

Součástí diagnostiky alergie na jed blanokřídlého hmyzu je u pacientů se středně těžkými až těžkými systémovými reakcemi vyšetření tzv. bazální hladiny tryptázy, tj. hladiny v klidovém stavu (nikoli bezprostředně po anafylaxi). Stav spojený s vyšší bazální hladinou tryptázy jsou nepochybně významným rizikovým faktorem pro závažné SR po bodnutí (1, 6–7). Příčinou elevace bazální tryptázy u pacientů s alergií na jed hmyzu může být klonální onemocnění žírných buněk (mastocytů), které vzniká na podkladě aktivační somatické mutace genu pro povrchový KIT receptor žírných buněk (mutace KIT p.D816V). Prevalence klonálních onemocnění žírných buněk je u pacientů s alergií na jed hmyzu významně vyšší než v běžné populaci, pohybuje se v rozmezí 1–7,9 %. Nejčastěji se jedná o tzv. indolentní formu systémové mastocytózy (26). Pacienti s klonálním onemocněním žírných buněk a alergií na jed hmyzu mají obvykle charakteristický fenotyp – jde převážně o muže a typicky u nich po bodnutí dochází k velmi těžké anafylaxi s hypotenzí a poruchou vědomí, a to bez doprovodné urtikárie a angioedému. Právě absence urtikárie a angioedému při závažné anafylaxi po

bodnutí vede k podezření na mastocytární onemocnění, což reflektuje i tzv. REMA skóre, které kombinuje anamnestická a laboratorní data a je užitečné k odhalení pacientů s klonálním onemocněním mastocytů (27). V případě podezření na toto onemocnění je na místě úzká mezioborová spolupráce alergologa s hematologem, v jehož kompetenci je diagnostika těchto stavů. Kromě klonálního onemocnění žírných buněk je další možnou příčinou elevace bazální hladiny tryptázy tzv. hereditární  $\alpha$ -tryptazemie (HaT), která je způsobená replikací kopií genu *TPSAB1* kódujícího  $\alpha$ -tryptázu. Dle recentních dat se zdá, že pacienti s kombinací obou stavů, tj. s klonálním onemocněním mastocytů a HaT mají nejzávažnější reakce po bodnutí hmyzem (28). Diagnózu HaT lze potvrdit pouze geneticky, což je však zatím na celoevropské úrovni jen velmi omezeně dostupné (7).

## Léčba alergie na jed hmyzu

Akutní léčba závisí na rozsahu a tíži alergické reakce po bodnutí. Léčba velkých lokálních reakcí spočívá v aplikaci chladivých obkladů, podání antihistaminik a případně i kortikoidů. Volba terapie závisí na velikosti otoku, při menším rozsahu obvykle postačují antihistaminika topicky a p. o. (běžná nesedativní antihistaminika), případně lze s výhodou užít topický kortikoid. Při větším rozsahu je na místě přidat k výše uvedenému i kortikoid parenterálně jako bolus, případně p. o. na několik dní (1, 19). Terapie anafylaktické reakce po bodnutí hmyzem se neliší od léčby anafylaxe vzniklé z jiných příčin. Rozhodující je její časné rozpoznání a časné podání akutní léčby, která spočívá zejména v intramuskulární aplikaci adrenalinu (13, 29). Podrobnější popis léčby anafylaxe není předmětem tohoto sdělení.

Pro pacienty s alergií na jed hmyzu je kromě zaléčení akutní reakce nezbytná i následná péče – vybavení pohotovostní protialergickou medikací, řádná edukace (zejména jak užít pohotovostní medikaci a jak se vyvarovat bodnutí hmyzem) a v indikovaných případech také zahájení imunoterapie včelím/vosím jodem (VIT). Zásadním lékem pro pacienty a anamnézou systémové anafylaktické reakce po bodnutí je autoinjektor s adrenalinem. Pro užití adrenalinu neexistuje při anafylaxi žádná absolutní kontraindikace. V ČR je aktuálně k dispozici pouze jeden typ autoinjektoru, dostupný ve dvou dávkách – 0,15 mg a 0,3 mg adrenalinu. Pro výběr dávky je rozhodující věk a hmotnost pacienta. Dle doporučení ČSAKI (Česká společnost alergologie a klinické imunologie) je autoinjektor s obsahem 0,15 mg určen pro děti vážící 7,5–25 kg, osoby s hmotností nad 25 kg by měly mít k dispozici autoinjektor s obsahem 0,3 mg (13, 30). Vybavení dvěma autoinjektory je určeno zejména pacientům s poruchou mastocytů a/nebo vyšší bazální hladinou tryptázy, pacientům s předchozí téměř fatální anafylaxi, v případě předchozí potřeby více než jedné dávky adrenalinu, ev. pokud je dávka v jednom autoinjektoru malá vzhledem k tělesné hmotnosti a dále také u pacientů s obtížnou dostupností lékařské péče z geografických nebo jazykových důvodů (1, 30). Součástí pohotovostní medikace jsou obvykle také tablety nesedativního antihistaminika (např. pro dospělé levocetirizin 10 mg, pro děti dvojnásobná dávka adekvátní pro věk) a kortikoidu (např. prednison: pro dospělé 40–100 mg a pro děti 1–2 mg/kg tělesné hmotnosti). Nemocní s astmatem by měli mít také k dispozici svůj rychle působící úlevový inhalátor. Všechny tyto léky jsou však léky doplňkové, v případě rozvoje anafylaxe je na prvním místě

podání autoinjektoru s adrenalinem (1, 8). Pacient musí být při obdržení receptu na autoinjektor vždy řádně poučen kdy a jakým způsobem má lék aplikovat. Obecně je lék nezbytně aplikovat ihned při prvních známkách nastupující systémové alergické reakce. K nácviku aplikace lze optimálně využít tréninkový autoinjektor, případně jsou k dispozici i edukační videa na webových stránkách věnujících se anafylaxi. Samotná preskripce autoinjektoru bez seznámení pacienta s jeho užitím je chybou. Byť se aplikace může jevit jednoduše, v praxi je chybovost vysoká a pacienty je potřeba edukovat nejen při první preskripci, ale opakovaně při obnovách expirovaného autoinjektoru (expirace je cca 1 rok).

Významnou součástí péče o pacienta s alergií na jed hmyzu je zvážení indikace imunoterapie hmyzím jodem (VIT). Zatímco preskripce autoinjektoru není vázána na odbornost, indikovat a vést léčbu alergenovou imunoterapií může pouze lékař se specializací alergologie a klinické imunologie. Obecně léčba spočívá v opakovaném podávání jasně definovaných dávek včelího/vosího jodu (dle typu alergie) s cílem snížit riziko rozvoje systémové alergické reakce po dalším bodnutí hmyzem. V ČR máme pro VIT k dispozici depotní preparát obsahující standardizované extrakty včelího a vosího jodu určené k podkožnímu injekčnímu podání. Léčba má dvě fáze, úvodní a udržovací. V úvodní části terapie se podávají v pravidelných intervalech vzestupné dávky extraktu jodu až do dosažení dávky udržovací. Po dosažení udržovací dávky se postupně prodlužuje interval mezi injekcemi až na 6–8 týdnů. V tomto rozmezí pak pacient dochází na injekce obvykle po dobu pěti let. U vysoce rizikových pacientů, například s anamnézou velmi těžké, mnohdy téměř fatální reakce po bodnutí trpících systémovou mastocytózou, se doporučuje zvážit dlouhodobé podávání léčby (4, 9). Léčba imunoterapií probíhá ambulantně, po aplikaci injekce následuje standardní třicetiminutová observace (31). VIT je léčba vysoce účinná, účinnost dosahuje až k 96 % u pacientů léčených imunoterapií vosím jodem a 84 % u nemocných léčených imunoterapií včelím jodem. Tato data vycházejí ze studií s expozičními testy s živým hmyzem (sting challenge test). Tyto testy se v ČR neprovádějí, momentálně se provádějí jen na několika evropských pracovištích, a to nikoli rutinně, ale převážně s výzkumným záměrem. Bezpečnostní profil VIT je příznivý, srovnatelný s imunoterapií inhalačními alergeny (4, 9). VIT má svá jasná indikační kritéria, dle současných doporučení je jednoznačně indikována dětem a dospělým, kteří po bodnutí prodělali středně těžkou až těžkou systémovou alergickou reakci (II.–IV. stupeň dle RM). Zahájení VIT je rovněž indikováno u dospělých pacientů po proběhlé lehké SR (I. stupeň dle RM), je-li přítomno vysoké riziko re-expozice hmyzímu bodnutí a/nebo je-li narušena kvalita života pacienta. Nezbytnou podmínkou indikace VIT je ve všech těchto případech potvrzená IgE senzibilizace k příslušnému hmyzímu jodu. S ohledem na nízké riziko recidivy reakce není léčba určena dětem s lehkou SR (I. stupeň dle RM), VIT není dále obecně indikována pacientům s anamnézou lokálních, neobvyklých ani toxických reakcí (1–5, 7, 9).

Před zahájením VIT je vždy namístě přihlédnout k přidruženým komorbiditám. Obecně lze konstatovat, že je-li přidružené onemocnění ve stabilizovaném stavu, pak lze léčbu VIT zahájit (7, 9). Je například známo, že starší pacienti s kardiovaskulárním onemocněním a alergií na jed hmyzu mají vysoké riziko závažné až fatální reakce po bodnutí. Proto, je-li kardiovaskulární onemocnění stabilizované, VIT zahájíme i u těchto pacientů (32). Rozhodnutí o zahájení VIT je vždy individuální,

pro úspěšnost terapie je zcela zásadní dlouhodobá spolupráce pacienta, což je nutné vzít při indikaci také v potaz.

## Závěr

Diagnostika a léčba alergie na jed hmyzu má svá jasná pravidla. Pozornost si zasluhují zejména pacienti se systémovými alergickými

reakcemi po bodnutí hmyzem. Všichni tito nemocní by měli být směřováni do ambulance alergologa, který zajistí potřebná vyšetření a zváží zahájení imunoterapie hmyzím jedem. Informace o možnosti této léčby, která významně snižuje riziko opakování systémové reakce po dalším bodnutí hmyzem, by se měla dostat do povědomí lékařů všech odborností.

**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 projektem institucionálního výzkumu MZČR – FNPI, 00669806 a projektem Cooperatio Imunita a infekce (Lékařská fakulta UK v Plzni, UK). **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Vachová M. Alergie na blanokřídlý hmyz. *Postgrad Med.* 2019;21(4):291-296.
- Rybniček O, Seberová E. Průvodce alergenovou imunoterapií. *Tigis.* 2021.
- Bilò BM, Rueff F, Mosbech H, et al. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2005;60(11):1339-1349.
- Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2018;73(4):744-764.
- Sturm GJ, Arzt-Gradwohl L. An algorithm for the diagnosis and treatment of Hymenoptera venom allergy, 2024 update. *Allergy.* 2024;79(8):2298-2301.
- Vachová M, Panzner P. Diagnostika alergie na jed Hymenopter. *Alergie.* 2017;3:165-171.
- Vachová M, Kučera T. Imunoterapie hmyzími jedy v otázkách a odpovědích – kapselní manuál (1. část: Indikace a kontraindikace imunoterapie hmyzími jedy). *Alergie.* 2024;26(3):175-181.
- Bilò MB, Cichočka-Jarosz E, Pumphrey R, et al. Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings – an EAACI Task Force Consensus Statement. *Allergy.* 2016;71(7):931-943.
- Vachová M, Kučera T. Imunoterapie hmyzími jedy v otázkách a odpovědích – kapselní manuál (2. část: bezpečnost, účinnost, praktické aspekty vedení léčby). *Alergie.* 2024;26(4):235-239.
- Tripolt P, Arzt-Gradwohl L, Čerpes U, et al. Large local reactions and systemic reactions to insect stings: Similarities and differences. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231747.
- Bilò MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(10):1467-1476.
- Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet.* 1977;1:466-469.
- Vachová M. Anafylaxe – akutní a dlouhodobý management. *Vnitř Lék.* 2020;66(6):335-339.
- Feás X, Vidal C, Remesar S. What We Know about Sting-Related Deaths? Human Fatalities Caused by Hornet, Wasp and Bee Stings in Europe (1994-2016). *Biology (Basel)* [Internet]. 2022;11(2):282.
- Cross B, Choudhury TR, Hindle M, et al. Wasp sting induced STEMI with complete coronary artery occlusion: a case of Kounis syndrome. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr201721256.
- Sturm GJ, Kranzelbinder B, Schuster C, et al. Sensitization to Hymenoptera venoms is common, but systemic sting reactions are rare. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(6):1635-1643.e1.
- Sturm GJ, Schuster C, Kranzelbinder B, et al. Asymptomatic sensitization to hymenoptera venom is related to total immunoglobulin E levels. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;148(3):261-264.
- Pucci S, D'Alò S, De Pasquale T, et al. Risk of anaphylaxis in patients with large local reactions to hymenoptera stings: a retrospective and prospective study. *Clin Mol Allergy* [Internet]. 2015;13:21.
- Ruëff F, Bauer A, Becker S, et al. Diagnosis and treatment of Hymenoptera venom allergy: S2k Guideline of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGA-KI)... *Allergol Select.* 2023;7:154-190.
- Golden DBK. Venom allergen immunotherapy. *Allergy Asthma Proc.* 2022;43(4):339-343.
- Jakob T, Müller U, Helbling A, et al. Component resolved diagnostics for hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17:363-372.
- Arzt L, Bokanovic D, Schrautzer C, et al. Questionable diagnostic benefit of the commercially available panel of bee venom components. *Allergy.* 2017;72:1419-1422.
- Vachová M, Panzner P, Kopač P, et al. Routine clinical utility of honeybee venom allergen components. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2018;6:2121-2123.e1.
- Schnidle P, Blank S, Altrichter S, et al. Basophil activation test in double sensitized patients with hymenoptera venom allergy: Additional benefit of component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11:2890-2900.
- Korošec P, Erzen R, Silar M, et al. Basophil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom-specific immunoglobulin E and skin prick test results. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:1730-1737.
- Bonadonna P, Bonifacio M, Lombardo C, et al. Hymenoptera Allergy and Mast Cell Activation Syndromes. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(1):5.
- Alvarez-Twose I, González-de-Olano D, Sánchez-Muñoz L, et al. Validation of the REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157(3):275-280.
- Korošec P, Sturm GJ, Lyons JJ, et al. High burden of clonal mast cell disorders and hereditary  $\alpha$ -tryptasemia in patients who need Hymenoptera venom immunotherapy. *Allergy.* 2024;79(9):2458-2469.
- Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014;69(8):1026-1045.
- Vachová M. Doporučení výboru České společnosti alergologie a klinické imunologie k použití adrenalinového autoinjektoru. *Alergie.* 2018;20:260.
- Vachová M. Alergie na včelí a vosí jed. *Remedia.* 2020;30:68-71.
- Sturm GJ, Herzog SA, Aberer W, et al.  $\beta$ -blockers and ACE inhibitors are not a risk factor for severe systemic sting reactions and adverse events during venom immunotherapy. *Allergy.* 2021;76(7):2166-2176.

## Pro věrné čtenáře

Součástí Vnitřního lékařství 6/2025 je navíc supplementum **Zaznělo na XXXIII. výročním sjezdu České kardiologické společnosti.**

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



# Delabeling penicilinové alergie – cesta k efektivní antibiotické terapii

Lenka Sedláčková<sup>1</sup>, Tereza Rudová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>GENNET, s. r. o., Alergologie a klinická imunologie, Praha

<sup>2</sup>Klinika infekčních nemocí 2. LF UK a FNB, Praha

Alergie na betalaktamová antibiotika, respektive nejvíce rozšířená alergie na penicilinová antibiotika, patří mezi nejčastější lékové alergie. Udává ji okolo 10 % pacientů, přitom 90 % z nich skutečnou alergii po podrobnějším vyšetření vůbec nemá a penicilin toleruje. Užití alternativních antibiotik u těchto pacientů může být následně spojeno s nižší účinností, obvykle s vyšší cenou zavedené terapie, s častějšími nežádoucími účinky, vyšším rizikem infekcí multirezistentními bakteriemi a delší hospitalizací. Podrobné vyšetření alergologem a vyloučení alergické reakce nemusí být vždy dostupné. Proto se v rámci programů antimikrobiálního stewardshipu již objevují možnosti delabelingu penicilinové alergie pomocí rychlých a bezpečných testů, které nevyžadují přítomnost alergologa na pracovišti.

Článek představuje aktuální přístup a perspektivní možnosti prověření tolerance penicilinových antibiotik, včetně stratifikace rizika pomocí skórovacího nástroje PEN-FAST a přímého provokačního testu u pacientů s nízkým rizikem v klinické praxi.

**Klíčová slova:** alergie, penicilin, delabeling, PEN-FAST.

## Penicillin allergy delabeling – the path to effective antibiotic therapy

Betalactam allergy, especially the most common allergy to penicillin, is one of the most common drug allergies. Ten percent of patients claim to have it, although in 90% of them it is ruled out after a thorough allergy testing and they tolerate penicillin. The use of alternative antibiotics in these patients may be associated with lower efficacy, more side effects, higher risk of multidrug-resistant bacterial infections and longer hospital stays. Comprehensive allergy testing to rule out allergy may not always be available. However, strategies are emerging in antimicrobial stewardship programs to quickly and safely screen for penicillin tolerance without an allergist on the ward.

This article presents the current approach and perspectives on penicillin allergy delabeling, including risk stratification using the PEN-FAST score tool and direct provocation testing for low-risk patients in clinical practice.

**Key words:** allergy, penicillin, delabeling, PEN-FAST.

## Úvod

Alergie na betalaktamová antibiotika, přesněji stále častěji uváděná suspektní alergie na penicilin, se stává významným faktorem limitujícím účinnou léčbu. Vzhledem k potenciálu život ohrožující reakce jsou anamnestické údaje o alergii na antibiotika důsledně respektovány a bez dalšího prověřování provázejí pacienta často po celý život. Alergologická konfirmace je v klinické praxi obtížně dostupná a pacienti s podezřením na alergii na penicilin se v populaci kumulují. Problém s omezeným výběrem antibiotik se již týká zhruba každého desátého až dvacátého pacienta. Přitom skutečnou alergii trpí zhruba desetina či méně těch, kteří ji uvádějí.

## Klinické projevy, patogeneze, epidemiologie

Problém vzniká již při hodnocení projevů v době probíhající nežádoucí reakce. Za alergii jsou často označeny projevy samotné nemoci či nealergické vedlejší účinky léčby. Zejména kožní exantémy bývají v dětském věku častěji vlastním projevem virové či bakteriální infekce než manifestací alergické reakce na antibiotikum, byť jednoznačné klinické rozlišení v době výsevu možné není.

Skutečné alergie mají typickou chronologii a symptomatologii. Časně alergické reakce vznikají nejčastěji do jedné, vzácně do šesti hodin od podání léku. Obvykle, ale ne výhradně, se s nimi setkáváme po první

dávce nové léčebné kúry. Jsou výsledkem senzibilizace s tvorbou IgE protilátek, které se vytvořily po předchozí expozici. Při novém kontaktu vyvolají uvolnění mediátorů z žírných buněk a bazofilů (histaminu, tryptázy a dalších). V závislosti na množství uvolněných mediátorů následuje škála symptomů alergické reakce v rozsahu od mírných po těžké: pruritus, erytém, urtikárie, angioedém, bronchospasmus, vomitus, průjem, hypotenze, anafylaxe, anafylaktický šok se srdeční zástavou (1).

Pozdní hypersenzitivní reakce vznikají s odstupem více hodin, obvykle dnů, případně týdnů od zahájení léčby, a jsou ponejvíce výsledkem T-lymfocyty zprostředkované hypersenzitivní odpovědi. Velmi vzácnou kategorií pozdních reakcí jsou cytopenie, způsobené cytotoxickou hypersenzitivní odpovědí závislou na IgG nebo IgM protilátkách nebo projevy sérové nemoci podobného syndromu či vaskulitidy. Mimo typické imunopatologické reakce mohou beta-laktamová antibiotika vzácně vyvolat i orgánové postižení plic (pneumonitidy) nebo ledvin (intersticiální nefritidy) (1).

Nejčastější formou T-lymfocytní pozdní hypersenzitivní reakce je makulopapulózní exantém. Vzniká 1–14 dní od zahájení léčby, tedy nezdíka se objeví až po dokončení léčebné kúry. Méně častou T-lymfocytní manifestací hypersenzitivní reakce je oddálená urtikárie a fixní lékové erupce. Velmi vzácné, ale také velmi závažné, jsou takzvané těžké kožní reakce (SCAR, severe cutaneous adverse reactions), kam se řadí akutní generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP), léková reakce s eozinofilii a systémovými symptomy (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) a Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) / toxická epidermální nekrolýza (TEN) (1).

Přesné epidemiologické údaje o incidenci jednotlivých forem alergických reakcí na léky nejsou známy. Podle elektronických záznamů udává lékovou alergii 10 % konzumentů zdravotní péče, nejčastěji na penicilin (2). Při alergologické confirmaci je alergie na penicilin potvrzena jen u 2 až 16 % pacientů. Život ohrožující pozdní lékové hypersenzitivní reakce mají dle publikovaných údajů incidenci 1 případ na 1 milion léčených u SJS/TEN a 10 případů na 1 milion léčených u syndromu DRESS. U těchto nejtěžších forem jsou ale betalaktamová antibiotika méně častým spouštěčem. Na prvních místech příčin jsou antiepileptika, sulfonamidy a allopurinol (1).

## Diagnostika alergie na betalaktamová antibiotika

Diagnostický proces začíná zhodnocením anamnézy, tedy určením klinické formy imunopatologické reakce (anafylaxe, makulopapulózní exantém, urtika, angioedém a další) a její závažnosti. Výběrově následují laboratorní, kožní a provokační testy (1).

Laboratorní testy mají pomocný význam. U anafylaktické reakce je velmi vhodné provést confirmaci odběrem krve na stanovení hladiny tryptázy v akutní fázi, tedy co nejdříve po zahájení léčby alergické reakce, optimálně mezi 30 minutami a 3 hodinami od prvních příznaků. S odstupem 24 hodin nebo později se vyšetření opakuje, pro stanovení bazální hladiny tryptázy. Signifikantní dynamiku potvrzuje výpočet:

$$\text{tryptáza}_{\text{bazální}} \times 1,2 + 2 < \text{tryptáza}_{\text{akutní}}$$

Lehčí časné reakce včetně anafylaxe I. stupně nemusí provázet vzestup tryptázy, ale u závažnějších forem, s kardiopulmonální symptomatikou, bývá hladina zvýšena pravidelně. Tento průkaz je v diferenciaci diagnostice jiných příčin akutních potíží nenahraditelný.

Možnosti laboratorního průkazu senzibilizace na léky jsou omezené nízkou senzitivitou. Lze vyšetřit hladinu specifických IgE protilátek na penicilin V, penicilin G, ampicilin a amoxicilin, a test aktivace bazofilů s parenterálními formami betalaktamů. Senzitivita těchto testů však nedosahuje ani 50 %. Užitečný je pozitivní výsledek, ale negativní výsledky alergií nevyklučují.

Hlavním diagnostickým nástrojem jsou kožní testy, prováděné alergologem. Optimální načasování jejich provedení je 3 týdny až 6 měsíců od reakce. Testují se čerstvě sterilně připravené roztoky parenterálních forem. U časných reakcí je rozhodující výsledek hodnocený za 15–20 minut, u pozdních reakcí se hodnotí za 24–72 hodin. Byla-li iniciální reakcí anafylaxe, zahajuje se testování řádově nižšími koncentracemi a stav pacienta je soustavně monitorován. Vzhledem k časové, organizační a odborné náročnosti kapacita alergologických pracovišť provádějících tuto diagnostiku zdaleka nepokrývá potřeby z praxe.

Dalším diagnostickým krokem je lékový provokační test. Principem je podání léku za účelem průkazu alergie nebo tolerance. Ze své podstaty je tedy zatížen rizikem vyvolání reakce. Provokační test lze provádět přímo s lékem suspektním, za účelem vyloučení alergie, nebo s náhradním lékem, k ověření bezpečné alternativy pro budoucí léčbu. Absolutní kontraindikací lékového provokačního testu s příčinným lékem jsou těžké, léčebně obtížné ovlivnitelné hypersenzitivní reakce jako SJS/TEN, DRESS, AGEP, cytopenie, autoimunitní (vaskulitida) či podezření na orgánovou toxicitu (pneumonitida, nefritida, hepatitida). U anafylaxi je nutná individuální rozvaha. Provokační test se neprovádí, pokud jiným testem (laboratorním, kožním) byla alergie potvrzena. Bezpečné provedení vyžaduje zázemí s dostupností akutní léčby. I proto je alergologických pracovišť, provádějících tuto diagnostiku naprostý nedostatek.

## Zkřížená reaktivita betalaktamových antibiotik

Betalaktamová antibiotika mají malé molekuly a alergické reakce na ně se vysvětlují hapténovým mechanismem. Imunitní systém nerozpoznává samotnou molekulu antibiotika, ale lék se v organismu po otevření betalaktamového kruhu naváže na endogenní proteiny a teprve komplex léku (haptenu) s makromolekulou proteinu je antigenem, vyvolávajícím imunitní odpověď. Dlouho bylo za antigenní determinantu považováno betalaktamové jádro, avšak pokračující výzkum a praxe ukazují, že antigenem je nejčastěji postranní řetězec, kterým se jednotlivé betalaktamy různě silně liší. Nositelem zkřížené reaktivity je obvykle shoda či podobnost postranních řetězců. Alergie tak může být vysoce selektivní na preparát s unikátním postranním řetězcem, což je případ například cefazolinu nebo kyseliny klavulanové. Velmi častá je selektivní alergie na aminopeniciliny, tj. ampicilin a amoxicilin. V 15–40 % případů bývá sdružena se zkříženou reaktivitou na aminocefalosporiny (cefadroxil a cefprozil). Pacienti selektivně alergičtí na ampicilin a amoxicilin však mohou dobře tolerovat základní penicilin. Dalším příkladem zkřížené reaktivity na podkladě shodného

postranního řetězce je dvojice ceftazidim – aztreonam, nebo skupina cefalosporinů s methoxyiminoskupinou v postranním řetězci (cefuroxim, ceftriaxon, cefotaxim, cefepim, ceftazidim) (3).

Riziko zkřížené reaktivity mezi peniciliny a monobaktamy nebylo popsáno a mezi peniciliny a karbapenemy je považováno za extrémně vzácné (< 1 %). Pravidla použití jiného betalaktamu při anamnéze alergie na některý z preparátů této skupiny a nedostupnosti alergologického vyšetření uvádí tabulka 1.

## Vývoj přístupu k diagnostice alergie na betalaktamová antibiotika

Alergické reakce na antibiotika se objevily poměrně krátce po jejich zavedení do praxe. Obava z anafylaxe a nedostupnost bezpečné a spolehlivé diagnostiky pak vedla k dlouhému období velmi striktního respektování údajů o alergii a používání náhradní léčby. První cefalosporinové preparáty navíc vykazovaly vyšší míru reakcí u pacientů alergických na peniciliny, částečně díky nižší čistotě výroby, a proto byla i zkřížená reaktivita mezi peniciliny a cefalosporiny dlouhou dobu přeceňována. Následkem je široké používání náhradních antibiotik (makrolidy, linkosamidy, glykopeptidy, flurochinolony), s nepříznivým dopadem jak na pacienty samotné (nižší účinnost, vyšší toxicita), tak na zdravotní systém (vyšší cena antibiotik druhé volby, delší hospitalizace). V neposlední řadě to vše přispívá k závažnému současnému problému nárůstu mikrobiální rezistence k antibiotikům. Negativním dopadům falešné diagnózy alergie na penicilin byla v posledních dekádách věnována velká pozornost. Jednou z nejvýznamnějších prací je americká kohortová studie autorů Macy a kol z Kalifornie, publikovaná v roce 2014, která hodnotila rozdíl řady ukazatelů nemocniční péče u 50 000 pacientů udávajících alergii na penicilin a dvojnásobku kontrolních osob bez této alergie. Pacienti byli signifikantně častěji léčeni fluorochinolony, klindamycinem, vankomycinem a jejich hospitalizace byla v průměru delší o 9,9 % (0,59 dne). V průběhu 3 let byla jejich léčba dražší o 65 milionů USD a častěji trpěli infekcemi působenými

bakteriemi *Clostridioides difficile* (o 23,4 %), nebo meticilin rezistentním *Staphylococcus aureus* (o 14,1 %) či vankomycin rezistentními enterokoky (o 30,1 %) (4). V letech 2014–2015 americká odborná společnost ACAAI (American College of Allergy, Asthma and Immunology) spustila kampaň na zvýšení povědomí o problému mezi odborníky i širokou veřejností, za účelem prověřování diagnózy alergie na penicilin případně její eliminaci, tzv. delabelingu penicilinové alergie. Podobné iniciativy přibývají po celém světě. Nedostatečná kapacita alergologických pracovišť vede ke snaze o racionalizaci procesu a zvýšení jeho efektivity, především zjednodušením procesu u pacientů s nízkým rizikem skutečné alergie. Evropští experti na lékové alergie dávají tradičně vysoký důraz na bezpečnost a vysokou spolehlivost alergologické diagnostiky lékové alergie a v tomto duchu jsou napsaná i doporučení z roku 2020, uvedená v pozičním dokumentu EAACI (Evropská akademie alergologie a klinické imunologie, European Academy of Allergy and Clinical Immunology) (5). Doporučen je zde samostatný algoritmus pro časně i pozdní reakce, kde bylo nezastupitelným krokem obou typů reakce u dospělých pacientů provedení kožních testů alergologem. Loni, tj. již o 4 roky později, další poziční dokument stejné odborné společnosti, zaměřený na provádění lékových provokačních testů, posouvá pravidla testování směrem k možnosti prověřování nízkorizikových případů přímými provokačními testy bez předřazení kožních testů (6). Tímto se reálně otevírá širší možnost delabelingu penicilinové alergie lékaři dalších oborů. Tento postup je dostatečně bezpečný při správně provedené stratifikaci rizika. Přímý delabeling bez testování je doporučen při anamnéze reakce, která není suspektní z pravé alergie. Typické je to pro izolované zažívací potíže, jako je zvracení či průjem, bolest hlavy, mykózy, údaje o alergii v rodinné anamnéze nebo při následné toleranci podezříváného antibiotika. Situace vhodné pro testování přímým provokačním testem bez nutnosti kožních testů definuje jako lehké makulopapulózní exantémy a neznámé reakce, které nevyžadovaly léčbu ani akutní návštěvu lékaře. Lehký makulopapulózní exantém má následující charakteristiku: začal s odstupem více než 6 hodin od zahájení léčby, trval méně než 7 dní,

**Tab. 1.** Algoritmus akutního použití alternativního betalaktamu u pacienta s anamnézou reakce na penicilin nebo cefalosporin, upraveno podle Romano, et al. (5)

Pozdní reakce na penicilin nebo cefalosporin, pacient s vysokým rizikem*	Časná reakce na penicilin nebo cefalosporin, pacient s vysokým rizikem**	Pozdní nebo časná reakce na penicilin nebo cefalosporin, pacient s nízkým rizikem***
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ vyhněte se penicilinům a cefalosporinům, použijte non-betalaktamové antibiotikum</li> <li>■ lze použít karbapenem či aztreonam (v případě SJS/TEN po opatrném posouzení rizika a přínosu)</li> <li>■ použijte provokační test cefalosporinem 3. a vyšší generace u pacientů, kteří reagovali na penicilin, nebo penicilinem s odlišným postranním řetězcem od příčinného cefalosporinu u pacientů, kteří reagovali na cefalosporin (v případě SJS/TEN velmi opatrně)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ vyhněte se celé skupině příslušného betalaktamu</li> <li>■ použijte provokační test cefalosporinem 3. a vyšší generace u pacientů, kteří reagovali na penicilin, nebo penicilinem s odlišným postranním řetězcem od příčinného cefalosporinu u pacientů, kteří reagovali na cefalosporin (s výjimkou pacientů, kteří prodělali těžkou anafylaxi)</li> <li>■ použijte provokační test karbapenemem nebo aztreonamem (s výjimkou pacientů, kteří reagovali na ceftazidim)</li> <li>■ použijte non-betalaktamové antibiotikum</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ použijte cefalosporin 3. a vyšší generace u pacientů, kteří reagovali na penicilin nebo penicilinové antibiotikum s odlišným postranním řetězcem od příčinného cefalosporinu u pacientů, kteří reagovali na cefalosporin</li> <li>■ použijte karbapenem nebo aztreonam (s výjimkou pacientů, kteří reagovali na ceftazidim)</li> <li>■ použijte non-betalaktamové antibiotikum</li> </ul>

\*vysoké riziko, pozdní reakce: SJS, TEN, DRESS, generalizované bulózní fixní lékové erupce, AGEP, lineární IgA bulózní dermatitida, těžký makulopapulózní exantém (MPE), systémová vaskulitida, reakce podobná sérové nemoci, specifické orgánové manifestace (cytopenie, hepatitida, nefritida, pneumonitida), léky indikované autoimunitní nemoci

\*\*vysoké riziko, časná reakce: anafylaxe, hypotenze, laryngeální edém, bronchospasmus, urtikárie a/nebo angioedém, generalizovaný erytém

\*\*\*nízké riziko: izolovaný generalizovaný pruritus nevyžadující léčbu, izolované gastrointestinální symptomy (nauzea, průjem, zvracení), lokální urtika při parenterálním podání, kontaktní dermatitida, lokální reakce na intramuskulární podání, fixní lékové erupce, opožděně vzniklá urtikárie, mírný až středně závažný MPE (zejména u dětí), symetrický léky indukovaný intertriginózní a flexurální exantém

nešlo o kopřivku, rozsah byl menší než 50 % tělesného povrchu, nebyly přítomny žádné systémové symptomy a nevyžadoval žádnou léčbu nebo jen antihistaminika. Nadále je doporučeno provádění kožních testů alergologem u reakcí se středním a vysokým rizikem, viz tabulka 2.

Řada studií v poslední dekádě potvrzuje bezpečnost a přínos přímých provokačních testů u pacientů s nízkým rizikem anafylaktické či závažné pozdní reakce. Různí autoři používají různé systémy posuzování rizika. Velmi praktický, jednoduchý a v praxi již dobře osvědčený skórovací nástroj pro hodnocení rizika skutečné alergie na penicilin u dospělých pacientů navrhl Trubiano a kolektiv pod názvem PEN-FAST.

## Delabeling penicilinové alergie pomocí PEN-FAST skóre a přímého provokačního testu

PEN-FAST je mezinárodně uznávaným skórovacím systémem, který umožňuje stratifikaci pacientů podle rizika alergické reakce, viz tabulka 3. Tento test identifikuje pacienty s nízkým rizikem alergické reakce, u kterých není nutné provádět kožní testy před orálním penicilinovým testem (7). Bezpečnost PEN-FAST testu byla ověřena v celé řadě studií, samotný test má velmi vysokou negativní prediktivní hodnotu pro

vyhledání nízkorizikových pacientů (96,3 %) (8). Data ukazují, že pacienti, kteří mají PEN-FAST skóre 0–2 body mohou absolvovat přímý orální penicilinový test bez předchozího kožního testování, což je velmi

Tab. 3. PEN-FAST

<p><b>Pacient udává alergii na penicilinová ATB:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ ano – pokračuji s PEN-FAST</li> <li>■ ne – nevyplňuji PEN-FAST</li> </ul>
<p><b>Kritéria PEN-FAST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Penicilinová alergická reakce během posledních 5 let: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ ano – 2 body</li> <li>■ ne – 0 bodů</li> </ul> </li> <li>■ Anafylaxe / Angioedém / Závažná kožní reakce (SCAR)*: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ ano – 2 body</li> <li>■ ne – 0 bodů</li> </ul> </li> <li>■ Vyžadována léčba penicilinové alergické reakce: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ ano – 1 bod</li> <li>■ ne – 0 bodů</li> </ul> </li> </ul> <p>* Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, DRESS syndrom, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza</p>
<p><b>Interpretace výsledků</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 0 bodů: velmi nízké riziko &lt; 1 %</li> <li>■ 1–2 body: nízké riziko 5 %</li> <li>■ 3 body: střední riziko 20 %</li> <li>■ 4–5 bodů: vysoké riziko 50 %</li> </ul>

Tab. 2. Stratifikace rizika na základě anamnézy a klinického obrazu, upraveno podle Barbaud, et al. (6)

Kategorie	nealergické vedlejší účinky	mírný MPE	neznámá reakce	nezávažné časné reakce / středně těžký MPE / opožděná kopřivka / mírný MPE při závažné komorbiditě	anafylaxe / kopřivka / pozitivní kožní test / opakovaná reakce na lék	závažné pozdní reakce
<b>Charakteristika</b>	zvracení, průjem, bolest hlavy, kvasinková infekce nebo alergie u člena rodiny nebo po počáteční reakci stejný lék toleroval/a	nástup > 6 hodin po podání, trvání < 7 dní, není kopřivka, rozsah < 50 % povrchu těla, žádné systémové příznaky, žádná systémová léčba nebo jen antihistaminika	nevyžadovala léčbu nebo pohotovostní lékařskou pomoc	generalizovaný pruritus nebo MPE trvající > 7 dní, vyžaduje lokální nebo systémové steroidy, > 50 % povrchu těla, bez systémových příznaků nebo kopřivka > 1 hod. po expozici léku nebo mírný MPE, ale závažné srdeční / plicní onemocnění, mastocytóza apod.	anafylaxe nebo kopřivka < 1 hod. po expozici léku nebo pozitivní kožní test nebo opakovaná reakce na lék	těžký MPE > 50 % povrchu těla a varovné příznaky* nebo SCAR
<b>Riziko alergické reakce</b>	srovnatelné s obecnou populací	nízké	nízké až střední	středně vysoké	vysoké	vysoké
<b>Kožní testy</b>	nejsou potřeba	nepovinné	nepovinné, na individuální posouzení	indikuje a provádí alergolog	indikuje a provádí alergolog	individuálně epikutánní testy
<b>Provokační testy</b>	nejsou potřeba	jednorázovou léčebnou dávkou, observace 1–2 hodiny	rozložený do 2 dávek, observace 1–2 hodiny	indikuje a řídí alergolog	indikuje a řídí alergolog	kontraindikovány

Legenda: MPE – makulopapulózní exantém; SCAR – SJS/TEN, DRESS, AGEP

\*varovné příznaky závažných pozdních reakcí: významné postižení obličeje, atypické terčovité léze, bulózní léze, tmavě červený erytém, rozsáhlá pustulóza, bolestivá kůže, postižení sliznic, generalizovaná lymfadenopatie, zvýšené jaterní enzymy, zhoršené funkční testy ledvin, horečka > 38,5 °C, anémie, granulocytopenie, trombocytopenie, neutrofilie, eozinofilie, hypokomplementemie, hepatitida, nefritida, pneumonitida

výhodné zejména ve zdravotnických zařízeních, kde není k dispozici alergolog. Přímý orální penicilinový test je vyšetření, kdy je pacientovi za monitorace životních funkcí a pod dohledem zdravotnického personálu perorálně podáno antibiotikum penicilinového typu. Je prokázáno, že u nízkorizikových pacientů je tento typ přímého vyšetření levnější a efektivnější, a přitom srovnatelně bezpečný jako dvoufázové vyšetření, zahrnující kožní testování následované orálním penicilinovým testem (9). Bezpečnosti přímého orálního testu u dospělých pacientů bez předchozích kožních testů se věnovala např. studie PALACE. Jedná se o mezinárodní multicentrickou randomizovanou studii, která proběhla v šesti zdravotnických zařízeních v USA, Kanadě a Austrálii a zúčastnilo se jí 382 pacientů. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin – jedna skupina podstupovala přímý orální PNC test a druhá absolvovala kožní testování následované provokačním testem. Rizikost pacientů byla stratifikována pomocí PEN-FAST testu. Alergická reakce do jedné hodiny od provedení testu se objevila u jednoho pacienta z každé skupiny (0,5 %). Pacienti byli zkontrolováni i za pět dnů od provedení testu, kdy bylo zaznamenáno 9 imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků ve skupině s přímým testováním a 10 v kontrolní skupině. Žádná z těchto reakcí nebyla závažná. Závěrem této studie bylo, že u nízkorizikových dospělých pacientů je přímý orální PNC test bezpečnou metodou k odstranění falešné penicilinové alergie (10).

Ve Fakultní nemocnici Bulovka (FNB) je delabeling penicilinové alergie jedním z programů antibiotického multidisciplinárního týmu. FNB je pracoviště s velkým množstvím standardních a JIP lůžek. V současné době není v nemocnici trvale přítomen alergolog, proto musela být v rámci delabelingu zvolena metoda, která je jednak bezpečná, a zároveň umožňuje efektivně vyšetřovat alergii u velkého množství pacientů i lékařem bez alergologické odbornosti. V říjnu 2024 byla na Klinice infekčních nemocí zahájena pilotní studie delabelingu penicilinové alergie pomocí přímého orálního penicilinového testu. Celý proces se zatím týká pouze hospitalizovaných dospělých pacientů. Screening pacientů s nízkým rizikem alergické reakce, tzn. pacientů, kteří mohou podstoupit přímý penicilinový test, probíhá pomocí PEN-FAST testu. PEN-FAST je součástí vstupního dekurzu každého nově přijatého pacienta a je vyplňován přijímajícím lékařem. Součástí testování je informovaný souhlas pro pacienty. Jedná se o vyšetření, se kterým musí být pacient řádně seznámen a s jehož provedením musí souhlasit. Současně jsou stanovena vylučovací (exkluzivní) kritéria nad rámec PEN-FAST, aby byl

celý proces co nejbezpečnější. Mezi tato kritéria patří: těhotenství, hemodynamicky nestabilní pacient s NEWS-2 skóre  $\geq 2$ , kriticky nemocný pacient, imunosuprese:  $\geq 20$  mg prednisonu nebo ekvivalentní dávky kortikosteroidů, jiná imunosupresivní terapie, pacient mladší 18 let. Před zahájením testu má každý pacient zavedenou periferní žilní kanylu. Samotný přímý orální penicilinový test spočívá v podání amoxicilinu 500 mg p. o. za monitorace základních vitálních funkcí. Pacient je po celou dobu na lůžku a v pravidelných intervalech (0., 30. a 60. minuta) jsou mu měřeny krevní tlak, tepová frekvence a saturace  $O_2$ . Pacient je řádně poučen, že v případě změny zdravotního stavu musí okamžitě kontaktovat ošetřující personál. Celý test je vyhodnocen za 60 minut od podání amoxicilinu. V případě negativního testu je možno přistoupit k terapeutickému podávání antibiotik penicilinové řady již za probíhající hospitalizace. V dalším kroku je údaj o alergii na penicilin z dokumentace pacienta odstraněn. Výsledek testu je následně zaznamenán do propouštěcí zprávy a pacient dostává informační leták, ve kterém jsou obsaženy základní informace o postupu v případě dalšího kontaktu se zdravotnickým zařízením. Pokud se u pacienta během nebo po provedení testu začnou projevovat příznaky alergické reakce, je léčen dle doporučeného postupu managementu alergické reakce, jenž je součástí základního protokolu. Personál je poučen o podání základní medikace a okamžitém kontaktování JIP daného oddělení nebo ARO FNB v případě těžké alergické reakce. Celá organizace delabelingu probíhá pod dohledem členů penicilinového týmu, jehož součástí je infektolog a klinický farmaceut. V průběhu dalších měsíců je v plánu delabeling postupně rozšířit na všechna pracoviště Fakultní nemocnice Bulovka.

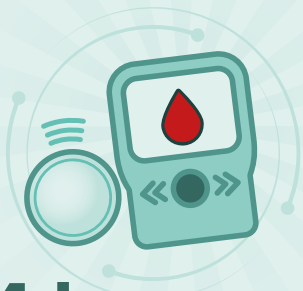
## Závěr

V posledních letech se prudce rozvíjí prověřování penicilinové alergie, takzvaný delabeling. Účelem je prioritní užívání léčby první volby, která je oproti alternativám ekonomičtější a méně toxická. U pacientů s vysokým rizikem závažné formy alergie je nadále nutná alergologická diagnostika. Avšak u dobře vybraných pacientů, s nízkým rizikem alergické reakce, lze k vyloučení alergie na penicilin využít přímý orální provokační test a vrátit tak tuto cennou skupinu antibiotik do léčebného portfolia. Jedním z užitečných praktických nástrojů zhodnocení rizika je skórovací systém PEN-FAST, který je vhodný k použití i pro lékaře bez alergologické specializace. Delabeling je důležitou součástí programů antimikrobiálního stewardshipu při boji s antibiotickou rezistencí.

**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

- Sedláčková L, et al. Hypersenzitivní reakce na léky. Grada Publishing; 2024.
- Doña I, Torres MJ, Celik G, et al. Changing patterns in the epidemiology of drug allergy. *Allergy*. 2024;79:613-628.
- Romano A, Gaeta F, Arribas Poves MF, et al. Cross-Reactivity among Beta-Lactams. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(3):24.
- Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin „allergy” in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):790-796.
- Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams – an EAACI position paper. *Allergy*. 2020;75(6):1300-1315.
- Barbaud A, Garvey LH, Torres M, et al. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. *Allergy*. 2024;79(3):565-579.
- Su C, Belmont A, Liao J, Kuster JK, et al. Evaluating the PEN-FAST Clinical Decision-making Tool to Enhance Penicillin Allergy Delabeling. *JAMA Intern Med*. 2023;183(8):883-885.
- Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL, et al. Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule. *JAMA Intern Med*. 2020;180(5):745-752.
- Livirya S, Pithie A, Chua I, et al. Oral amoxicillin challenge for low-risk penicillin allergic patients. *Intern Med J*. 2022;52(2):295-300.
- Copaescu AM, Vogrin S, James F, et al. Efficacy of a Clinical Decision Rule to Enable Direct Oral Challenge in Patients With Low-Risk Penicillin Allergy: The PALACE Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2023;183(9):944-952.



# 4. kongres diabetologie pro praxi

**29. 1. 2026**  
CENTRAL PARK FLORA  
**OLMOUC**



## MÍSTO KONÁNÍ

- Central Park Flora Olomouc  
Krapkova 439/34, Olomouc

## ODBORNÝ GARANT

- prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

## POŘADATEL

- SOLEN, s. r. o., v odborné spolupráci se III. interní klinikou – nefrologickou, revmatologickou a endokrinologickou FN Olomouc

## REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 30. 11. 2025: **800 Kč**
- při registraci do 23. 1. 2026: **1 000 Kč**
- při registraci od 24. 1. 2026: **1 200 Kč**
- **40% sleva** pro lékaře **do 35 let**
- **20% sleva pro předplatitele časopisů vydavatelství Solen na rok 2026**

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

Zveme vás na již 4. ročník kongresu Diabetologie pro praxi, který se uskuteční opět v Olomouci. První tři ročníky se setkaly s velkým zájmem a pozitivními ohlasy. Kapacita sálu byla plně obsazena a odborný program sklídl nadšené hodnocení. V zahájené tradici pokračujeme.

I tentokrát pro vás připravujeme pestrý a aktuální odborný program zaměřený na témata, která účastníci v závěrečných anketách označili jako důležitá. Věříme, že i další ročník přinese cenné informace pro vaši každodenní praxi.

## Diabetes mellitus a novinky ve farmakoterapii

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

- Jak lze snížit riziko GLP-1 analogů u seniorů – Rušavý Z.
- Léčba obezity u diabetu 1. typu – Haluzík M.
- Léčba dyslipidemie u diabetu 1. typu – Karásek D.

## Diabetes, gastroenterologie a hepatologie

doc. MUDr. Ilja Tachecí, Ph.D.

- Diabetes mellitus a pankreas – obousměrný vztah – Křivinka J.
- Diabetes mellitus a jaterní onemocnění – význam MAFLD – Fejfar T.
- Dyspepsie a gastrointestinální nežádoucí účinky jako limity moderní léčby obezity a diabetu – GLP-1 agonisté – Tachecí I.

## Diabetes mellitus a revmatologie

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

- Diabetes mellitus – revmatické manifestace – Žurek M.
- Diabetes mellitus a osteoporóza – Horák P.
- Kožní změny u diabetu – přednášející bude doplněn

## Edukace pacienta s diabetem

prof. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D.

- Zkušenosti z praxe pražské – Sochorová K.
- Zkušenosti z praxe ostravské – Homolová Jurková J.
- Zkušenosti z praxe, ale pohledem trochu již vyhořelého diabetologa – Štechová K.

Průběžně aktualizovaný  
program a registrace:  
[www.diabetologiepropraxi.cz](http://www.diabetologiepropraxi.cz)



# Současné možnosti farmakoterapie obezity

**Lubica Cibičková**

Diabetologické centrum, 3. interní klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

Interní a diabetologická ambulance AIDIN VK, s. r. o., Hranice

Antiobezitika jsou jednou z možností, jak podpořit úbytek hmotnosti, zvláště když dietní opatření a fyzická aktivita nepřinášejí očekávané výsledky. Nicméně jejich použití by mělo být vždy součástí komplexního přístupu k léčbě obezity, který zahrnuje zdravou výživu, pohyb a psychologickou podporu. V posledních letech zažíváme nárůst možnosti farmakoterapie obezity, a tak můžeme léčbu individualizovat a snažit se „ušít pacientovi přímo na míru“. Relativně nedávno byl z trhu stažen oblíbený preparát fentermin (Adipex), který působí na centrální nervový systém a pomáhá potlačit chuť k jídlu. Ze starších léků zbyl tedy na trhu orlistat (Xenical) a nověji v léčbě obezity používáme naltrexon/bupropion (Mysimba), liraglutid (Saxenda), tirzepatid (Mounjaro) a semaglutid (Wegovy).

**Clíčová slova:** obezita, antiobezitika, semaglutid, naltrexon/bupropion, tirzepatid, GLP-1 agonisté.

## Current options for pharmacotherapy of obesity

Antiobesity medication are one of the options to promote weight loss, especially when dietary measures and physical activity do not bring the expected results. However, their use should always be part of a comprehensive approach to obesity treatment that includes a healthy diet, exercise and psychological support. In recent years, we have seen an increase in the availability of pharmacotherapy for obesity, so that we can individualise treatment and try to 'tailor it to the patient'. The popular drug phentermine (Adipex), which acts on the central nervous system and helps to suppress appetite, has been withdrawn from the market relatively recently. Of the older drugs, orlistat (Xenical) remains on the market, and more recently naltrexone/bupropion (Mysimba), liraglutide (Saxenda), tirzepatide (Mounjaro) and semaglutide (Wegovy) are used to treat obesity.

**Key words:** obesity, antiobesitic drugs, semaglutide, naltrexone/bupropione, tirzepatide, GLP-1 agonists.

Pro léčbu obezity jsou v současné době v České republice dostupné 3 skupiny léků s rozdílným mechanismem účinku:

- léky omezující vstřebávání tuků ze zažívacího traktu (orlistat),
- léky působící centrální – tlumící chuť k jídlu (anorektika), snižující uspokojení z přijímané potravy (naltrexon/bupropion),
- léky působící mechanismem střevních hormonů (liraglutid, semaglutid, tirzepatid).

## Orlistat (Xenical)

Orlistat patří do skupiny tzv. lipstatinů, látek majících inhibiční aktivitu proti lipázám trávicího traktu.

Působí v zažívacím traktu, kde zabraňuje vstřebávání asi 30 % tuku přijatého stravou. Snižuje vstřebávání cholesterolu ze stravy. Orlistat nepůsobí na jiné enzymy zažívacího traktu. Z požitého orlistatu se

vstřebá asi 1 % podané látky, vstřebaný lék neovlivňuje systémové lipázy. Metabolity orlistatu jsou inaktivní. Bezpečnost orlistatu potvrdila řada toxikologických studií na zvířatech, neprokázaly se žádné karcinogenní, mutagenní nebo teratogenní účinky orlistatu. Orlistat také nezvyšuje obměnu epitelových buněk tlustého střeva v lidském organismu, navzdory zvýšenému množství tuku a volných mastných kyselin ve stolici. Orlistat je užíván ve formě kapslí a je dostupný na lékařský předpis pod obchodním názvem Xenical a Orlistat Sandoz v síle 120 mg anebo volně prodejné v síle 60 mg (Orlistat Teva anebo Alli) (1). Doporučená dávka je obvykle 120 mg třikrát denně, během nebo krátce po jídle. Pokud jídlo neobsahuje tuky, není nutné užít dávku léku. Kontraindikací k užívání je chronický malabsorpční syndrom a cholestáza. Vzhledem k minimu kontraindikací je možné užít orlistat i v případech, kdy jsou jiná antiobezitika kontraindikována.

Nežádoucí účinky orlistatu se projevují zejména v gastrointestinálním traktu. Přechodné gastrointestinální obtíže – olejové skvrny na spodním prádle, flatulence, náhlé nucení na stolicí, mastná stolice, častější defekace, řídká stolice, průjem. U pacientů s již přítomným chronickým onemocněním ledvin a/nebo s hypovolemií může být užití orlistatu spojeno s hyperoxalurií a oxalátovou nefropatií. Pokud je orlistat podáván s jídlem o vysokém obsahu tuků, může se zvýšit možnost výskytu nežádoucích gastrointestinálních účinků nebo jejich intenzita. Takto vlastně působní podávání léku autoedukativně – pomáhá vychovat pacienta k příjmu diety s nižším obsahem tuků. Je tedy vhodným typem antiobezitika u pacientů preferujících tučné pokrmy (1). Cena Xenicalu se pohybuje 1 000–1 200 Kč za 84 tobolek.

Byly publikovány čtyři randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie s orlistatem trvající 2 roky, jedna v trvání 4 let, tři roční studie u pacientů s diabetem, jedna roční studie kontrolující udržení tělesné hmotnosti a roční studie u adolescentů.

Výsledky prestižní 4leté klinické studie XENDOS ukázaly, že u 60 % pacientů léčených orlistatem a u 35 % pacientů na placebo byl po 12 týdnech prokázán hmotnostní úbytek o nejméně 5 % ve srovnání s jejich hmotností na počátku léčby. Redukce tělesné hmotnosti o 10 % a více po jednom roce léčby dosáhlo 41 % pacientů léčených orlistatem v porovnání s 21 % pacientů na placebo, průměrná hodnota rozdílu hmotnosti mezi těmito dvěma skupinami byla 4,4 kg. Po 4 letech léčby dosáhlo snížení tělesné hmotnosti o 10 % a více celkem 21 % pacientů léčených orlistatem v porovnání s 10 % pacientů na placebo, s průměrným rozdílem tělesné hmotnosti 2,7 kg mezi oběma skupinami. Výsledky z této studie také naznačily, že dosažený hmotnostní úbytek u pacientů léčených orlistatem oddálil rozvoj diabetu 2. typu v průběhu studie, především u pacientů s poruchou glukózové tolerance, kteří tvořili téměř čtvrtinu všech osob zařazených do studie. Studie XENDOS prokázala, že orlistat podávaný po dobu 4 let vyvolává statisticky významně vyšší hmotnostní pokles ve srovnání s placebem. Orlistat významně snižuje systolický i diastolický krevní tlak, zejména u pacientů s hypertenzí. Bylo prokázáno také zlepšení inzulinové rezistence a výrazný antidiabetický efekt, a to i u pacientů, u kterých došlo k malému či žádnému poklesu hmotnosti. Byl prokázán pokles dávky inzulínu u diabetiků a pokles potřebné dávky perorálních antidiabetik (2).

V multicentrické, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii bylo randomizováno 539 obézních adolescentních pacientů, kterým byl podáván buď orlistat, nebo placebo jako doplněk nízkokalorické diety a pohybové aktivity po dobu 52 týdnů. Výrazně lepších vyšších výsledků bylo dosaženo ve skupině s orlistatem (rozdíl v BMI o 0,86 kg/m<sup>2</sup> ve prospěch orlistatu). U 9,5 % pacientů léčených orlistatem v porovnání s 3,3 % pacientů na placebo došlo k váhovému úbytku o 10 % a více po 1 roce léčby, průměrný rozdíl mezi skupinami byl 2,6 kg. Výsledky studií lze shrnout tím, že většina pacientů po podávání orlistatu dostatečně hubne a redukovanou hmotnost dlouhodobě udržuje. Orlistat má pozitivní vliv na lipidové spektrum (snížení poměru LDL/HDL cholesterolu), zlepšení kompenzace diabetu (poklesu inzulinemie a poklesu glykovaného hemoglobinu) i kontrolu krevního tlaku (2, 3).

## Naltrexon/bupropion (Mysimba)

Lék Mysimba je vlastně kombinace dvou léků, naltrexonu a bupropionu. Bupropion je lék používaný od roku 1989 v terapii depresivních onemocnění a k odvykání kouření. Snižuje také příjem potravy. Jeho mechanismus účinku zahrnuje inhibici zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu, a také aktivaci hypotalamické proopiomelanokortinové anorexigenní osy. Naltrexon je opioidní antagonist používaný od roku 1984 při léčbě závislosti na opioidech a alkoholu. Rovněž snižuje příjem potravy, a to cestou inhibice opioidních neuronů tlumících hypotalamickou melanokortinovou anorexigenní osu, a také inhibice systému „odměn“ v CNS (4).

Fixní kombinace naltrexon/bupropion ovlivňuje tedy jak hypothalamickou, tak hédonickou složku regulace hladu. Ve výše uvedené studii byla tato kombinace použita u jedinců s fenotypem obezity nazvaným emoční hlad. Z uvedeného mechanismu účinku těchto látek ale vyplývá, že lze jejich kombinaci použít u tří ze čtyř definovaných fenotypů. Kromě potlačení chuti a hladu u fenotypu emočního hladu dovede kombinace naltrexon/bupropion navodit v hypothalamu pocit sytosti po jídle, a může se tak uplatnit i u fenotypu nazvaného hladový mozek, díky čemuž je použitelná u fenotypu pomalé spalování (4).

Na základě souhrnných dat z klinických studií fáze III bylo hodnoceno, jak kombinace naltrexon/bupropion ovlivní hédonickou složku příjmu potravy. U více než 3 000 obézních účastníků byl použit dotazník zahrnující 6 otázek, který hodnotil kontrolu hladu a chuti k jídlu. Již po 8 týdnech udávali pacienti léčení kombinací naltrexon/bupropion významně lepší kontrolu nad svými chutěmi než pacienti ve skupině s placebem (5). Jednalo se o zmiřnění hladu, síly a frekvence bažení po konzumaci jídla a o lepší kontrolu nad jídlem (5). Léčebný úspěch tedy významně závisí na tom, jak se dotyčnému podaří dostat hédonický hlad a chutě pod kontrolu. S tím souvisí i doporučení pokračovat v léčbě obezity naltrexonem/bupropionem po 16 týdnech pouze u těch pacientů, u nichž je dosaženo efektu definovaného jako nejméně 5% úbytek tělesné hmotnosti (6). V porovnání s placebem bylo u těchto pacientů s odpovědí na léčbu naltrexonem/bupropionem dosaženo po 56 týdnech léčby významně větší procentuální redukce hmotnosti (-12,4 % vs. -3,4 % u placeba,  $p < 0,001$ ) (7). To znamená, že pacienti, kteří sniží tělesnou hmotnost během prvních 4 měsíců léčby naltrexonem/bupropionem alespoň o 5 %, dosahují po roce úbytku tělesné hmotnosti o více než 12 %.

Přípravek Mysimba je indikován dle SPC jako doplněk k dietě se sníženým obsahem kalorií a při zvýšené fyzické aktivitě v rámci řízení tělesné hmotnosti u dospělých pacientů ( $\geq 18$  let) s počátečním indexem tělesné hmotnosti (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obezita) nebo  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> až  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (nadváha) za přítomnosti jedné nebo více přidružených chorob souvisejících s hmotností (např. diabetes 2. typu, dyslipidemie nebo kontrolovaná hypertenze) (6). Léčba přípravkem Mysimba musí být přerušena po 16 týdnech, pokud pacienti neztratili alespoň 5 % své původní tělesné hmotnosti. Po zahájení léčby by dávka měla být zvyšována v průběhu 4 týdnů, postupně vždy o jednu tabletu více. Toto je však dle zkušeností velmi individuální. Maximální doporučená denní dávka přípravku Mysimba jsou dvě tablety dvakrát denně v celkové dávce 32 mg naltrexon-hydrochloridu a 360 mg bupropion-hydrochloridu.

Během léčby by měl být monitorován krevní tlak a tepová frekvence, léčba může zvyšovat riziko duševní poruchy nebo snížit toleranci alkoholu. Kontraindikací jsou stavy akutního vysazení alkoholu nebo benzodiazepinů, léčba opioidy, bipolární porucha i v anamnéze, epilepsie, těžší porucha funkce jater a ledvin, neuspokojivá kompenzace arteriální hypertenze (6). U pacientů již léčených antidepresivy je vhodné vyjádření ošetřujícího psychiatra (riziko serotoninového syndromu). Mezi nežádoucí účinky patří nauzea nebo zácpa, někteří pacienti popisují bolesti hlavy. Při výskytu některého z nežádoucích účinků doporučujeme snížení dávky o 1 tbl a o další navýšení se pak pokusit za týden. Co se týče dávkování, ze zkušeností vyplývá, že někteří pacienti redukují hmotnost i při užívání dávek nižších, např. 1–3 tbl denně. Důležité bývá i načasování podání tablety léku podle toho, kdy má pacient největší sklony k přejídání (účinek přetrvává 6–8 hod.). K udržení poklesu hmotnosti pak někomu postačuje i dávka 1–2 tbl denně. Léčba má být ukončena po 16 týdnech, pokud nedošlo k redukci alespoň 5 % výchozí hmotnosti (6). Z užívání preparátu Mysimba profitují pacienti, u nichž jídlo slouží jako nástroj k vyrovnání se s negativními či pozitivními emocemi nebo bojují s nezvladatelnými chutěmi (tzv. emoční jedlíci). Cena se pohybuje okolo 2 700 Kč za 112 tbl balení, při úvodní titraci dávkování vystačí na 6 týdnů, dále pak po dobu 4 týdnů (1).

## Liraglutid (Saxenda)

Liraglutid je prvním GLP-1 analogem schváleným v České republice k léčbě obezity. Patří do skupiny GLP-1 analog, které se vážou na receptor GLP-1, aktivují ho a mají stejný účinek jako přirozený GLP-1. Liraglutid vykazuje 97% homologii s lidským GLP-1. Pomalu se vstřebává z podkoží, je rezistentní k účinkům DPP-4, má dlouhý biologický poločas ( $T_{1/2}$  = 13 h). Podává se jednou denně v subkutánní injekci.

Všechna analoga GLP-1 sdílejí společný mechanismus účinku snižující glykemii, který zahrnuje: na glykemii závislé zvýšení sekrece inzulínu, potlačení sekrece glukagonu, zpomalení vyprazdňování žaludku a snížení postprandiální glykemie, stejně jako snížení chuti k jídlu a snížení kalorického příjmu a tělesné hmotnosti (1). Podobně jako endogenní GLP-1 snižují glykemii v závislosti na koncentraci glukózy tím, že stimulují sekreci inzulínu a snižují sekreci glukagonu při vysoké glykemii. Při hypoglykemii snižují sekreci inzulínu a neovlivňují sekreci glukagonu (1). Vzhledem k svým dalším benefitům jsou GLP-1 agonisté stále více preferovány a doporučovány nejen v léčbě obezity, ale také v léčbě DM 2. typu. Například u pacientů, kteří mají zároveň přítomno aterosklerotické kardiovaskulární (KV) onemocnění nebo vysoké KV riziko, a také u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, protože byl prokázán přínos na KV a renální endpointy. Tyto přínosy byly prokázány ve studii LEADER, kde liraglutid signifikantně snižoval riziko úmrtí z KV příčin, nefatálního infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody (kompozitní parametr), riziko úmrtí z jakýchkoli příčin a nesignifikantně rovněž riziko hospitalizace pro srdeční selhání (8).

Liraglutid byl původně vyvinut pro léčbu DM2t (přípravek Victoza), až následně byl pod jiným názvem (Saxenda) schválen pro léčbu obezity. Přípravek určený k léčbě obezity (Saxenda s. c. inj. 3,0 mg) se od antidiabetika Victoza inj. liší pouze dávkou účinné látky. Využití liraglutidu jako antiobezitika bylo studováno v klinickém programu

SCALE, který byl poprvé prezentován na EASD 2014 ve Vídni. Po 56 týdnech podávání 3,0 mg liraglutidu bylo dosaženo váhového úbytku 8,4 kg ( $\pm$  7,3 kg), což představovalo rozdíl -5,6 kg ve srovnání s placebem ( $p < 0,0001$ ). Léčba liraglutidem měla i velmi dobrý bezpečnostní profil, nejčastější nežádoucí účinek pozorovaný ve studii byla nauzea přechodného charakteru (9). Při srovnání efektu léčby liraglutidem v dávce 1,8 mg vs. 3 mg na redukci váhy a kardiometabolické parametry došlo po 56 týdnech léčby k průměrnému poklesu hmotnosti o 5,9 % pro liraglutid 3,0 mg a o 4,6 % pro liraglutid 1,8 mg ( $p < 0,0001$ ). Léčba liraglutidem vedla v závislosti na dávce k signifikantnímu poklesu váhy, příznivému ovlivnění kardiometabolických rizikových faktorů, glykemie i kvality života (9). Dále byla v programu SCALE Obesity and Prediabetes zkoumána účinnost a bezpečnost liraglutidu v dávce 3,0 mg po dobu 160 týdnů v oddálení progresu do DM2 u pacientů s obezitou/nadváhou, kteří měli na začátku studie prokázaný prediabetes. Zde opět podávání liraglutidu v dávce 3,0 mg vedlo k většímu hmotnostnímu úbytku oproti placebo (po roce léčby rozdíl hmotnosti -9,2 %) a navíc také k redukci rizika rozvoje DM2 o 80 % (10). Ve studii srovnávající liraglutid s placebem a orlistatem po dobu 20 týdnů dosáhl pokles hmotnosti 7,2 kg pro liraglutidu v dávce 3,0 mg (placebo 2,8 kg, orlistat 4,1 kg), navíc také došlo k poklesu krevního tlaku. Nejčastějším vedlejším účinkem byla opět přechodná nevolnost a zvracení (11).

Dle SÚKL je přípravek Saxenda indikován k dosažení hmotnostního úbytku jako doplňková léčba k dietě a cvičení u dospělých ve věku 18 let a starších, kteří mají: BMI 30 kg/m<sup>2</sup> nebo vyšší nebo BMI 27 kg/m<sup>2</sup> a nižší než 30 kg/m<sup>2</sup> (nadváha) a trpí zdravotními problémy souvisejícími s tělesnou hmotností (např. diabetes, arteriální hypertenze, dyslipidemie anebo obstrukční spánková apnoe). V léčbě přípravkem Saxenda je doporučeno pokračovat pouze, pokud došlo k minimálně 5% úbytku počáteční tělesné hmotnosti, a to po 12 týdnech užívání dávky 3,0 mg denně. Léčba byla schválena již u dětí ve věku od 6 let (12).

Při terapii liraglutidem začínáme nízkou dávkou, kterou dle tolerance a účinnosti postupně zvyšujeme. Počáteční dávka je 0,6 mg jedenkrát denně po dobu minimálně jednoho týdne a následně lze postupně zvyšovat dávku o 0,6 mg (ne rychleji než každý týden) až po maximální doporučenou dávku 3,0 mg jedenkrát denně. Co se týče snášenlivosti a nežádoucích účinků, léčba může být doprovázena gastrointestinálními obtížemi, jako je nauzea, zvracení, průjem či zácpa. Incidence nevolností bývá největší zejména při zahájení léčby a pak dále s navýšováním dávkování. Je potřeba pacienta upozornit, že tyto účinky bývají přechodného rázu a dají se zmírnit pravidelným stravovacím režimem (menší porce častěji, omezit tučné výrobky, v praxi se osvědčila i aplikace ve večerních hodinách). V případě nežádoucích účinků při navýšování dávek můžeme doporučit setrvání na stávající nižší dávce delší dobu s pozvolnějším titrováním. Je vhodné pacienta v aplikaci edukovat a rozptýlit případné obavy z injekčního podání (např. demonstrační pero). Co se týče kontraindikací, užívání liraglutidu není doporučeno pacientům s anamnézou pankreatitidy, opatrnosti se doporučuje pacientům s cholelithiázou či gastroparézou. Další kontraindikací je pozitivní rodinná či osobní anamnéza medulárního karcinomu štítné žlázy (MTC) a u pacientů se syndromem mnohočetné endokrinní neoplázie typu 2 (MEN-2) (1, 12).

Cena za 3 předplněná pera (3×3 ml, jedno balení) se pohybuje okolo 2 990 Kč. Při maximálním dávkování odpovídající 3 mg/den vydrží recept na 18 dní, pokud však vystačí dávka nižší, tak déle. Od toho se pak odvíjí cena za den léčby. Při maximální dávce to je cca 160 Kč/den.

## Semaglutid (Ozempic, Rybelsus, Wegovy)

Semaglutid je další lék z rodiny GLP-1 receptorových agonistů. Jedná se o analog GLP-1 s 94% sekvenční homologií s lidským GLP-1, který je vyroben rekombinantní DNA technologií v buňkách *Saccharomyces cerevisiae*. V porovnání s přirozeným GLP-1 má semaglutid prodloužený poločas eliminace přibližně na jeden týden, takže je vhodný pro subkutánní podávání jednou týdně (13). Základní mechanismus prodloužení délky účinku je vazba na albumin, což vede ke snížené renální clearance a ochraně před metabolickou degradací. Kromě toho je semaglutid stabilizován proti degradaci enzymem DPP-4 (13). Semaglutid je jako jediný GLP-1 receptorový agonista dostupný jak v injekční, tak i v perorální formě. Subkutánní forma je k dispozici v předplněných perech jako preparát Ozempic. Počáteční dávka je 0,25 mg semaglutidu jednou týdně, po 4 týdnech se dávka zvyšuje na 0,5 mg jednou týdně a minimálně po 4 týdnech s dávkou 0,5 mg jednou týdně se pro další zlepšení kontroly glykemie může dávka zvýšit na 1 mg jednou týdně (14). V případě, že je semaglutid přidán k léčbě deriváty sulfonylurey nebo inzulinem, je třeba zvážit snížení dávky derivátů sulfonylurey nebo inzulinu, aby se snížilo riziko hypoglykemie.

Perorální forma semaglutidu je u nás distribuována pod názvem Rybelsus. Technologie k podání tohoto peptidu perorální formou je unikátní, a sice aby se předešlo degradaci proteolytickými enzymy v gastrointestinálním traktu, byl semaglutid doplněn o enhancer – sodium N-(8-(2-hydroxybenzoyl)amino)kaprylát (SNAC) (15). Jde o derivát mastné kyseliny, který brání rozložení účinné látky díky lokálnímu zvýšení a udržení pH, čímž se snižuje aktivita proteolytických enzymů. Také se zvyšuje rozpustnost semaglutidu, což akceleruje jeho mezibuněčný přenos přes epitel žaludeční sliznice do systémové cirkulace. Účinek SNAC je časově omezen, závisí na koncentraci a je plně reverzibilní. Tento efekt a dlouhý biologický poločas semaglutidu pomáhá udržovat jeho stabilní systémovou koncentraci (16).

Semaglutid je indikován k léčbě dospělých pacientů s nedostatečně kompenzovaným DM2t jako doplněk k dietním opatřením a cvičení jednak jako monoterapie (pokud je metformin nevhodný anebo kontraindikován) anebo jako doplněk k ostatním antidiabetikům. Úskalím pro širší využití semaglutidu v praxi jsou potenciální nežádoucí účinky. Nejčastěji se setkáváme (a také nejčastěji hlášené) s gastrointestinálními poruchami, včetně nauzey (velmi časté), průjmem (velmi časté) a zvracením (časté) (16). Co se týče jejich prevence, platí totéž, jak bylo zmíněno u liraglutidu. Dále si při použití semaglutidu (jako i ostatních GLP-1 receptorových agonistů) musíme dát pozor na výskyt akutní pankreatitidy v anamnéze. V tomto případě je doporučena opatrnost, protože tato komplikace se může při použití GLP-1 agonistů vyskytnout.

Semaglutid, jako GLP-1 receptorový agonista, patří dnes v diabetologii k preferovaným lékům v léčbě DM2t. Jednak se jedná o účinný lék, co se týče poklesu hodnoty HbA<sub>1c</sub>, a sice při monoterapii analogem GLP-1 je to o 0,5–1,5 % (účinnost vysoká až velmi vysoká), a navíc je

léčba spojena s celou řadou mimoglykemických účinků. Tyto pozitivní účinky celé skupiny GLP-1 agonistů byly ověřeny celou řadou studií. Mezi nejdůležitější řadíme studie LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, HARMONY a AMPLITUDE-O (17), které hodnotily účinnost a bezpečnost GLP-1 RA u diabetiků, prokázaly sekundární preventivní efekty u diabetiků s KV onemocněním a onemocněním ledvin. V metaanalýze randomizovaných studií GLP-1 RA redukovaly MACE o 14 % a také všechny příčiny mortality o 12 %, odesláni k hospitalizaci pro srdeční selhání o 11 % a složený renální výstup o 21 %, a to bez rizika těžkých hypoglykemií, retinopatie a vedlejších efektů na pankreas (17). Perorální semaglutid ve studii PIONEER 6 oproti placebo ve skupině diabetiků s anamnézou KV komplikací, anebo nad 50 let s vysokým KV rizikem měl dokumentovanou KV bezpečnost, tedy noninferioritu, na základě sledování kombinovaného kardiovaskulárního ukazatele (18), výsledky větší KV studie SOUL jsou očekávány. V post hoc analýze ze studií SUSTAIN 6 a PIONEER 6 se prokázala signifikantní redukce incidence první cévní mozkové příhody při terapii subkutánním a orálním semaglutidem oproti placebo u diabetiků 2. typu ve vysokém KV riziku ( $p = 0,048$ ), a dokonce signifikantní redukce rizika malých cévních okluzí ( $p = 0,017$ ) (19).

Jak již bylo výše zmíněno, je semaglutid v preparátech Ozempic a Rybelsus indikován a hrazen pouze u pacientů s DM2t a nemá úhradu ani schválenou indikaci na redukci hmotnosti. Přímou k terapii obezity máme od 1. 6. 2025 k dispozici semaglutid v přípravku Wegovy. Byl uveden na trh v pěti různých silách s postupnou titrací od iniciační dávky 0,25 mg po udržovací dávku 2,4 mg v indikaci: pro kontrolu tělesné hmotnosti, včetně redukce a udržení hmotnosti, u dospělých s počátečním BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obezita) nebo  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> až  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (nadváha) a alespoň jednou komorbiditou související s hmotností a také pro kontrolu tělesné hmotnosti u dospívajících (ve věku  $\geq 12$  let) s obezitou a tělesnou hmotností  $> 60$  kg. Jedná se o první a jediné antiobezitikum s prokázaným kardiovaskulárním přínosem, které je doporučeno kardiologem v ESC guidelines z roku 2024. Vzhledem k tomu by mělo být nasazení preparátu Wegovy zvaženo ke snížení úmrtí z KV příčin, nefatálního infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody u pacientů s chronickým koronárním syndromem, kteří mají nadváhu nebo obezitu a netrpí diabetem. Toto doporučení vychází z výsledků klinické studie SELECT (21), ve které byl hodnocen semaglutid u osob s nadváhou nebo obezitou a s již existujícím kardiovaskulárním onemocněním, avšak bez diabetu. Ve skupině se semaglutidem došlo ke snížení rizika výskytu primárního endpointu (kombinace úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozková příhoda) o 20 % (HR = 0,80; 95 % CI 0,72–0,90;  $P < 0,001$ ). Subanalýzy pak prokázaly také signifikantní trend v poklesu rizika infarktu myokardu, srdečního selhání i celkové úmrtnosti. Tyto výsledky byly konzistentní napříč podskupinami (věk, pohlaví, BMI, přítomnost srdečního selhání, hladina glykovaného hemoglobinu). Co se týče nežádoucích účinků, tak opět se nejčastěji objevují potíže související s trávicím traktem (nevolnost, zvracení, průjem, zácpa, nadýmání), ale možné jsou i vážnější komplikace (např. pankreatitida, žlučové kameny a hypoglykemie při kombinaci s jinými antidiabetiky). K prevenci nežádoucích účinků se doporučuje pomalé navyšování dávky, jezení menších porcí, omezení tučných a těžko stravitelných pokrmů, omezení příjmu alkoholu a sycených nápojů.

JEDNOU TÝDNĚ

**wegovy**<sup>®</sup>

semaglutid injekce 2,4 mg

**Více než hubnutí**

**JIŽ  
OD 12 LET<sup>1</sup>**

**První a jediné antiobezitikum s prokázaným kardiovaskulárním přínosem<sup>1,2,3</sup>**

**DOPORUČENO  
KARDIOLOGY<sup>®</sup>**  
ESC guidelines 2024<sup>9b</sup>

**20%**  
**SNÍŽENÍ RIZIKA  
ZÁVAŽNÝCH  
KV PŘÍHOD**  
vs. placebo<sup>#1,6</sup>

**20. DEN**  
**JIŽ PRVNÍ  
VÝZNAMNÉ SNÍŽENÍ  
RIZIKA MACE**  
vs. placebo<sup>&†10</sup>

**≥20%**  
**SNÍŽENÍ  
HMOTNOSTI**  
u více než 1/3  
pacientů<sup>\*1,4,5</sup>

Více informací  
naleznete na  
NovoMedPortal.cz



**NABÍDNĚTE SVÝM PACIENTŮM ŽIVOTNÍ ZMĚNU JIŽ DNES<sup>7,8</sup>**



\* U pacientů s obezitou (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) nebo s nadváhou (BMI ≥ 27 kg/m<sup>2</sup> až < 30 kg/m<sup>2</sup>) a nejméně jednou komorbiditou související s tělesnou hmotností. Délka léčby 68 týdnů. # U pacientů bez diabetu s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním a BMI ≥ 27 kg/m<sup>2</sup> a léčebných standardní léčbou. † Semaglutid 2,4 mg by měl být zvažován u pacientů s chronickým koronárním syndromem a BMI ≥ 27 kg/m<sup>2</sup>, ale bez diabetu, k snížení rizika mortality, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody. & MACE může popisovat různé kardiovaskulární příhody. Ve studii SELECT byla incidence MACE měřena jako kumulativní, složený koncový bod: jako doba od randomizace do prvního výskytu úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody. † Sekundární analýza studie SELECT. První statisticky významné relativní snížení rizika (RRR) pro MACE bylo pozorováno po 20 dnech. Trvalé statisticky významné RRR pro MACE bylo pozorováno po 86 dnech. Prokázano ve studii SELECT u pacientů s prokázaným KVO a obezitou nebo nadváhou (BMI ≥ 27 kg/m<sup>2</sup>), ale bez diabetu 2. typu (HbA<sub>1c</sub> < 6,5 %).<sup>5</sup>

**Zkrácená informace o léčivém přípravku Wegovy<sup>®</sup> 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg, 2,4 mg FlexTouch<sup>®</sup> – injekční roztok v předplněném peru**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz SPC, bod 4.8.

**Složení:** pero Wegovy<sup>®</sup> 0,25 mg obsahuje 1,0 mg semaglutidu v 1,5 ml roztoku. 1 ml obsahuje 0,68 mg semaglutidu. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 0,25 mg. Wegovy<sup>®</sup> 0,5 mg obsahuje 2,0 mg semaglutidu v 1,5 ml roztoku. 1 ml obsahuje 1,34 mg semaglutidu. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 0,5 mg. Wegovy<sup>®</sup> 1,0 mg obsahuje 4,0 mg semaglutidu ve 3 ml roztoku. 1 ml obsahuje 1,34 mg semaglutidu. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 1 mg. Wegovy<sup>®</sup> 1,7 mg obsahuje 6,8 mg semaglutidu ve 3 ml roztoku. 1 ml obsahuje 2,27 mg semaglutidu. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 1,7 mg. Wegovy<sup>®</sup> 2,4 mg obsahuje 9,6 mg semaglutidu ve 3 ml roztoku. 1 ml obsahuje 3,2 mg semaglutidu. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 2,4 mg. **Indikace:** Dospělí: doplňková léčba k dietě s sníženým obsahem kalorií a zvýšené fyzické aktivitě k úpravě tělesné hmotnosti, včetně úbytku a udržování těl. hmotnosti u dospělých s počátečním BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> (obezita) nebo ≥ 27 kg/m<sup>2</sup> až < 30 kg/m<sup>2</sup> (nadváha) za přítomnosti alespoň jedné komorbidity související s hmotností. Výsledky studií týkající se snížení kardiovaskulárního rizika, srdečního selhání souvisejícího s obezitou a studované populace viz SPC, bod 5.1. Dospívající: doplňková léčba k dietě s sníženým obsahem kalorií a zvýšené fyzické aktivitě za účelem úpravy tělesné hmotnosti u dospívajících ve věku od 12 let s obezitou a tělesnou hmotností nad 60 kg. Léčba má být přerušena a přehodnocena, pokud se u dospívajících pacientů po 12 týdnech léčby dávkou 2,4 mg nebo maximální tolerovanou dávkou nesníží BMI alespoň o 5 %. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí: udržovací dávky semaglutidu 2,4 mg jednou týdně se dosahuje zahájení dávkou 0,25 mg. Aby se snížila pravděpodobnost GI příznaků, má být dávka po 16týdenním období zvýšena na udržovací dávku 2,4 mg jednou týdně. Dospívající: U dospívajících ve věku od 12 let je třeba použít stejný postup navyšování dávek jako u dospělých. Dávka má být zvyšována až do dosažení 2,4 mg (udržovací dávka) nebo do dosažení maximální tolerované dávky. Týdenní dávky převyšující 2,4 mg se nedoporučují. Při zahájení léčby u pacientů s diabetem 2. typu zvažte snížení dávky souběžně podávané inzulínu nebo inzulínových sekretagog, aby se snížilo riziko hypoglykemie. Dojde-li k opomenutí dávky, je třeba ji podat co nejdříve, a to do 5 dnů po vynechání dávky. Subkutánní podání. Wegovy<sup>®</sup> se podává jednou týdně v kteroukoli denní dobu, s jídlem nebo bez jídla. Wegovy<sup>®</sup> se aplikuje subkutánní injekcí do břicha, stehna nebo horní části paže. Místo vpichu lze změnit. Nesmí se podávat intravenózně ani intramuskulárně. **Zvláštní skupiny pacientů:** z důvodu věku není nutná žádná úprava dávkování. Terapeutické zkušenosti u pacientů ve věku ≥ 85 let jsou omezené. Porucha funkce ledvin: u pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené. Nedoporučuje se používat u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. Porucha funkce jater: u pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater není doporučena žádná úprava dávkování. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. Nedoporučuje se používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater má být používán s opatrností. **Pediatrická populace:** bezpečnost a účinnost semaglutidu u dětí a dospívajících ve věku do 12 let nebyla dosud stanovena. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** \* u pacientů, kterým byl podáván agonisté receptoru GLP-1 a kteří podstoupili celkovou anestezi nebo hlubokou sedaci, byly hlášeny případy plicní aspirace. Před provedením zákroku s celkovou anestezi nebo hlubokou sedací je proto zapotřebí zvážit zvýšené riziko reziduálního obsahu žaludku v důsledku opožděného vyprázdnění žaludku. Použití agonisty GLP-1 může být spojeno s GI nežádoucími účinky, které mohou způsobit dehydrataci, což může ve vzácných případech vést ke zhoršení funkce ledvin. Při použití agonisty receptoru GLP-1 byla pozorována akutní pankreatitida. Je-li podezření na pankreatitidu, je třeba semaglutid vysadit; pokud se pankreatitida potvrdí, nesmí být léčba semaglutidem znovu zahájena. Semaglutid se nemá používat jako náhrada za inzulín u pacientů s diabetem 2. typu. Pacienti léčení semaglutidem v kombinaci s deriváty sulfonylurey nebo inzulínem mohou mít zvýšené riziko hypoglykemie. U pacientů s diabetickou retinopatií léčených semaglutidem bylo pozorováno zvýšené riziko rozvoje komplikací diabetické retinopatie. Pacienti s diabetickou retinopatií je třeba pečlivě monitorovat. **Významné interakce:** semaglutid zpochybňuje vyprázdnění žaludku a mohl by potenciálně ovlivnit absorpci současně podávaných perorálních léčivých přípravků. Semaglutid se musí používat s opatrností u pacientů, kteří dostávají inzulínovou léčbu přípravky vyžadující rychlou GI absorpci. **\* Při současném užívání acenokumarolu o semaglutidu byly hlášeny případy snížení INR.** Více viz SPC. **Těhotenství a kojení:** semaglutid se nesmí v těhotenství používat. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotní, léčba se musí přerušit. **Nežádoucí účinky:** velmi časté: bolest hlavy, GI poruchy, únava; časté: hypoglykemie, závrať, diabetická retinopatie, cholelitiáza, vypadávání vlasů, *„dysgezie“*, *„dysestezie“*; méně časté: zvýšená tepová frekvence, akutní pankreatitida, opožděné vyprázdnění žaludku; není známo: *„intestinální obstrukce“*. Více viz SPC. **Předávkování:** může být spojeno s GI poruchami, které mohou vést k dehydrataci. **Balení:** FlexTouch<sup>®</sup> 0,25 mg, 0,5 mg, 1,7 mg, 2,4 mg; 2,4 mg: 3ml skleněná zásobní vložka (FlexiTouch<sup>®</sup>) 1 mg, 1,7 mg, 2,4 mg; 2,4 mg: 3ml skleněná zásobní vložka) na jednom konci uzavřených pryžovým píštěm a na druhém konci hliníkovým víčkem s laminovaným pryžovým uzávěrem. Zásobní vložka se vkládá do jednorázového předplněného pera. 1 předplněné pero pro 4 jednorázové jehly NovoFine<sup>®</sup> Plus. **Doba použitelnosti:** Před použitím: 3 roky. Po prvním použití: 6 týdnů. Uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 °C až 8 °C). **Uchovávaní:** uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Neuchovávejte v blízkosti chladičků zařízení. Chraňte před mrazem. Pokud pero nepoužijete, ponechte na něm uzávěr, aby bylo chráněno před světlem. **Způsob výdeje:** výdej vázán na lékařský předpis. **Způsob hrzení:** přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum vydání:** 6. ledna 2022. **Datum revize textu:** 10/2024. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** EU/1/21/1608/006-010. **Další informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Karolinská 706/3, 186 00, Praha 8 – Karlín.

<sup>1</sup>Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku

**Reference:** 1. SPC přípravku Wegovy<sup>®</sup>. 2. Pan Q et al. Aging Med (Milton). 2024 May 18;7(3):272-275. 3. Wilding JPH and Jacob S. Obes Rev. 2021 Jan;22(1):e13112. 4. Wilding JPH et al. N Engl J Med. 2021 Mar 18;384(11):989-1002. 5. Garvey WT et al. Nat Med. 2022 Oct;28(10):2083-2091. 6. Lincoff AM et al. N Engl J Med. 2023 Dec 14;389(24):2221-2232. 7. Khunti K et al. Diabetes Obes Metab. 2023 Sep;25(9):2669-2679. 8. Stenholm S et al. Int J Obes (Lond). 2017 May;41(5):769-775. 9. Vrints Ch et al. Eur Heart J. 2024 Sep 29;45(36):3415-3537. 10. Plutzky J, on behalf of the SELECT investigators. Early clinical benefit of semaglutide in adults with overweight or obesity and cardiovascular disease: a secondary analysis of the SELECT trial. Presented at: European Congress on Obesity. May 13, 2025. Malaga, Spain. BMI - Body Mass Index (index tělesné hmotnosti); KV - kardiovaskulární; ESC - European Society for Cardiology (Evropská kardiologická společnost)



Novo Nordisk s.r.o.  
Karolinská 706/3, Karlín, 186 00 Praha 8  
Tel.: +420 233 089 611, www.novonordisk.cz

CZ25EMO00279

JEDNOU TÝDNĚ  
**wegovy**<sup>®</sup>  
semaglutid injekce 2,4 mg

Cena za 1 předplněné pero o síle 0,25 mg, 0,5 mg a 1 mg (v každém peru jsou 4 dávky) se pohybuje okolo 3 690 Kč. Při této síle pak je cena na den léčby cca 120 Kč/den. Vyšší síly (1,7 mg a a 2,4 mg) stojí pak od 5 500 do přibližně 6 500 Kč a denní léčba pak může vycházet kolem 220 Kč/ den.

## Tirzepatid (Mounjaro)

Od podzimu roku 2024 máme v ČR k dispozici další dlouho očekávané antiobezitikum – velice potentní duální receptorový agonista tirzepatid (Mounjaro), který stimuluje nejen receptory pro GLP-1, ale také receptory pro další inkretin, a to glukozodependentní inzulinotropní polypeptid (GIP) (1).

Tirzepatid byl zkoumán jak v populaci nediabetiků, tak pacientů s DM 2. typu. Pacientům s DM 2. typu byl věnován program klinických studií SURPASS a pacientům bez diabetu pak další klinická studie SURMOUNT-1. Jedná se o 72týdenní multicentrickou, dvojitě zaslepenou, randomizovanou, placebem kontrolovanou studii, do které bylo zařazeno 2 539 dospělých bez diabetu, ale s nadváhou (index tělesné hmotnosti BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>) s alespoň jednou komplikací související s hmotností (hypertenze, dyslipidemie, obstrukční spánková apnoe nebo kardiovaskulární onemocnění), nebo obézní (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Primárním cílem bylo prokázat superioritu nad placebem v procentuálním poklesu váhy a v procentu účastníků, kteří dosáhnou poklesu více nebo rovno 5 % tělesné hmotnosti. V 72. týdnu dokázali pacienti zredukovat až 20,9 % (19,9–21,8 %) při léčbě 15 mg týdně ( $p < 0,001$ ). V 72. týdnu mělo 50 % a 57 % účastníků ve skupinách s 10 mg a 20 mg tirzepatidu snížení tělesné hmotnosti o  $\geq 20$  % ve srovnání s 3 % s placebem (20).

Přípravek Mounjaro je indikovaný jako doplněk k nízkokalorické stravě a zvýšené fyzické aktivitě pro kontrolu tělesné hmotnosti, včetně snížení a udržení tělesné hmotnosti u dospělých s počátečním indexem tělesné hmotnosti (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obezita) nebo  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> až  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (nadváha) za přítomnosti alespoň jednoho komorbidního stavu souvisejícího s tělesnou hmotností (např. hypertenze, dyslipide-

mie, obstrukční spánková apnoe, kardiovaskulární onemocnění, prediabetes nebo diabetes mellitus 2. typu). Kontraindikace a nežádoucí účinky jsou prakticky stejné jako u výše zmiňovaných GLP-1 receptorových agonistů. Z klinické zkušenosti lze říct, že tirzepatid ve srovnání s liraglutidem lépe tolerován, má méně gastrointestinálních nežádoucích účinků.

Lék Mounjaro disponuje 6 silami a na českém trhu jsou již dostupné všechny, a to jak v jednoměsíčním balení, tak některé i v trojměsíčním balení. Konkrétně jsou dostupné síly Mounjaro KwikPen 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg i 15 mg, vždy jsou v peru obsažené 4 dávky. Přípravek nemá úhradu z veřejného zdravotního pojištění a cena úvodního balení (2,5 mg pero) se pohybuje kolem 4,5 tis. korun, 5 mg kolem 6 tisíc korun a 7,5mg a 10mg balení stojí 8–9 tisíc korun na měsíc.

## Závěr

Léčbě obezity se vzhledem k její narůstající prevalenci věnuje čím dál tím více pozornosti. V terapii se v posledních letech vedle perorálních antiobezitik (orlistat, naltrexon/bupropion) uplatňují GLP-1 receptorové agonisté, jejichž škála se rozrůstá. Navíc nové léky necílí pouze na GLP-1 (liraglutid, semaglutid), ale i na další receptory, jako je GIP (tirzepatid) a glukagonový receptor (ve vývoji je survodutid). Další vědecký výzkum na poli inkretinové léčby nám v budoucnu přinese do praxe agonisty cílené na různé kombinace receptorů. Pro léčbu obezity jsou to tak příznivé vyhlídky, protože se jedná o onemocnění, které je spojeno s kardiovaskulárním, renálním a metabolickým rizikem a představuje velkou terapeutickou výzvu celosvětově. Na závěr je však důležité si uvědomit, že antiobezitika jsou pouze účinným pomocníkem, ale nikoliv řešením obezity samo o sobě. Nutná je dlouhodobá kombinace s režimovými opatřeními, která zůstávají základním pilířem v léčbě. V případě, že se pacienti upínají pouze na farmakoterpii a zapominají na úpravu stravování a pohybovou aktivitu, hrozí rozvoj sarkopenické obezity. Tento stav je obzvláště rizikový, protože se snižuje funkční kapacita, zvyšuje riziko pádů, kardiometabolických komplikací i celkové mortality.

**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 MH CZ-DRO (FNOL, 00098892) a IGA LF UP\_2025\_003. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etikou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Karnosova P. Současné možnosti a praktické aspekty terapie antiobezitiky v ordinaci praktického lékaře. *Med. Praxi.* 2025;25(1):316-321.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study: A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 1 January 2004;27(1):155-161.
- Brychta T, Brychťová S. Orlistat v terapii obezity. *Med. Pro Praxi* 2010; 7(3): 145–148.
- Zafarova Z. *Med. Praxi.* 2024;21(3):170-176.
- Glider K, Dalto, M, Halseth A, et al. PPS.13 Food craving and weight loss: An integrated analysis of the effects of prolonged release naltrexone/bupropion on the cravings and mood subscales of the Control of Eating Questionnaire. *Obesity Facts.* 2016;9(suppl 1):80-80. [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).
- Walsh B, Plodkowski RA, Shan K, et al. T8:PO.108 Early achievement of significant weight loss with prolonged release naltrexone/bupropion is associated with additional weight loss at one year – an integrated analysis of four phase 3 trials. *Obesity Facts.* 2015;8(suppl 1):240-240.
- Arturi F, Succuro E, Micelli S, et al. Liraglutide improves cardiac function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure. *Endocrine.* 2017 Sep;57(3):464-73.
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al.; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med.* 2015 Jul 2;373(1):11-22.
- le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al.; SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017;389:1399-409.
- Fried M, Svačina Š. Moderní trendy v léčbě obezity a diabetu. *Mlečice (CZ): Axonite CZ;* 2018. 136 p. Czech.
- Saxenda 6 mg/ml inj sol pep 3 x 3 ml. Souhrn údajů o přípravku. ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).
- Račická E. Současné možnosti léčby diabetes mellitus 2. typu pomocí agonistů GLP-1. *Farmakoter Revue* 2019;4(1):74-82.
- Haluzík R. Semaglutid. *Remedia* 2019;26:25-31.
- Rasmussen MF. The development of oral semaglutide, an oral GLP-1 analog, for the treatment of type 2 diabetes. *Diab etol Int* 2020 Jan 4;11(2):76-86.
- Račická E. Semaglutid – první perorální agonista receptorů GLP-1 a jeho postavení v léčbě diabetu. *Farmakoter revue* 2022;7(1):51-56.

17. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(10):653-662.
18. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with Type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381:841-851.
19. Strain DW, Frenkel O, James MA, et al. Effects of semaglutide on stroke subtypes in type 2 diabetes: post hoc analysis of the randomized SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Stroke.* 2022;53:2749-2757.

20. Prosecký R, Vítovec J. Tirzepatid – nová naděje v léčbě obezity a nové antidiabetikum. *Klin Farmakol Farm* 2023;37(2):68-71.
21. Kahn SE, Deanfield JE, Jeppesen OK, et al.; SELECT Trial Investigators. Effect of Semaglutide on Regression and Progression of Glycemia in People With Overweight or Obesity but Without Diabetes in the SELECT Trial. *Diabetes Care.* 2024 Aug 1;47(8):1350-1359.



## 3. kongres diabetologie pro praxi

**12. 2. 2026**  
PARKHOTEL  
PLZEŇ



### ODBORNÝ GARANT

- MUDr. Michal Krčma, Ph.D.

### PLÁNOVANÉ TEMATICKÉ BLOKY

- **Diabetes a sport**  
prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.
- **Choosing wisely v diabetologii a endokrinologii**  
MUDr. Dan Rakušan
- **Kontroverze: Medikamentózní, či operační léčba obezity?**  
MUDr. Michal Krčma, Ph.D.
- **Chronické komplikace diabetu**  
doc. MUDr. Silvie Lacigová, Ph.D.

### REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 31. 12. 2025: **800 Kč**
- při registraci do 6. 2. 2026: **1 000 Kč**
- při registraci od 7. 2. 2026: **1 200 Kč**
- **40% sleva** pro lékaře do 35 let
- **20% sleva pro předplatitele časopisů vydavatelství Solen na rok 2026**



[www.visitplzen.eu](http://www.visitplzen.eu)

### MÍSTO KONÁNÍ

- Parkhotel Congress Center Plzeň
- U Borského parku 31, Plzeň

### POŘADATEL A KONTAKT

- SOLEN, s. r. o.,  
v odborné spolupráci  
s I. interní klinikou FN Plzeň
- Markéta Slezáková  
[slezakova@solen.cz](mailto:slezakova@solen.cz)  
+420 721 135 146

# Virové hepatitidy: Novinky v diagnostice a léčbě

**Petr Husa, Petr Husa ml.**

Klinika infekčních chorob FN Brno a LF MU Brno

Virové hepatitidy představují i v 21. století závažný zdravotnický problém. V rámci České republiky představují v současnosti největší problém opakované lokální epidemie virové hepatitidy A, narůstající počet případů akutní hepatitidy E a léčba virové hepatitidy C u uživatelů drog. Od května 2025 je k dispozici nový doporučený postup Evropské asociace pro studium jater (EASL), který v některých ohledech mění přístup k diagnostice a léčbě virové hepatitidy B. Virová hepatitida D se zatím v podmínkách naší republiky vyskytuje velmi vzácně, a to především u cizinců. V případě superinfekce viru hepatitidy D (HDV) na chronickou infekci virem hepatitidy B (HBV) se jedná o vůbec nejrychleji progredující virovou hepatitidu do jaterní cirhózy a hepatocelulárního karcinomu, a proto je potřeba věnovat diagnostice infekce HDV velkou pozornost. Prvním léčivem účinným proti HDV je bulevirtid (BLV), což je syntetický lipopeptid, skládající se ze 47 aminokyselin z domény preS1 velkého proteinu HBsAg, který se váže na specifický receptor (sodium taurocholate cotransporting polypeptide – NTCP), což je primární transportér konjugovaných žlučových kyselin na bazolaterální membráně, a tím brání stupu HDV do hepatocytu. BLV je první schválený antivirový lék pro léčbu hepatitidy D u pacientů s kompenzovaným jaterním onemocněním. Počet hlášených případů akutní hepatitidy E v České republice byl v letech 2016–2021 většinou kolem 200–250 případů ročně. V roce 2022 došlo k nárůstu na 319 a v letech 2023 a 2024 dokonce na 684, resp. 662 případů akutní hepatitidy E ročně. Tento trend bude s velkou pravděpodobností pokračovat i nadále (259 hlášených případů do konce dubna 2025). Co je toho příčinou, není zatím definitivně určeno, ale je velmi pravděpodobné, že tento nárůst souvisí se zvýšenou prevalencí infekce HEV u rezervoárových zvířat.

**Klíčová slova:** hepatitida A, hepatitida B, hepatitida C, injekční uživatelé drog (PWID), hepatitida D, bulevirtid, hepatitida E.

## Viral hepatitis: News in diagnosis and therapy

Viral hepatitis remains a serious health problem in the 21st century. In the Czech Republic, the biggest problems currently are repeated local epidemics of viral hepatitis A, an increasing number of cases of acute hepatitis E, and the treatment of viral hepatitis C in drug users. Since May 2025, new recommended procedures from the European Association for the Study of the Liver (EASL) have been available, which in some respects change the approach to the diagnosis and treatment of viral hepatitis B. Viral hepatitis D is still very rare in the Czech Republic, occurring mainly in foreigners. In the case of superinfection with hepatitis D virus (HDV) on the chronic hepatitis B virus (HBV) infection, it is the fastest-progressing viral hepatitis to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, and therefore great attention must be paid to the diagnosis of HDV infection. Bulevirtide (BLV) is a synthetic lipopeptide, consisting of 47 amino acids from the preS1 domain of the large HBsAg protein, which binds to a specific receptor (sodium taurocholate cotransporting polypeptide – NTCP) on the surface of liver cells, thereby preventing HDV from entering the hepatocyte. BLV is the first approved antiviral drug for the treatment of hepatitis D in patients with compensated liver disease.

The number of reported cases of acute hepatitis E in the Czech Republic was mostly around 200–250 cases per year from 2016–2021. In 2022 and 2023 and 2024, there will be an increase to 319 and 684 and 662 cases of acute hepatitis E per year, respectively. This trend is likely to continue (259 reported cases by the end of April 2025).

**Key words:** hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, persons who inject drugs (PWIDs), hepatitis D, bulevirtide, hepatitis E.

Virové hepatitidy (VH) jsou difuzní zánětlivěnekrotická onemocnění jater. Představují i v současné době velmi závažný zdravotnický problém. Akutní i chronické formy onemocnění jsou příčinou významné morbiditidy a mortality u nás i ve světě. Akutní virové hepatitidy jsou nejčastějšími jaterními onemocněními v celosvětovém měřítku a vedou k 1–2 milionům úmrtí ročně. Některé virové hepatitidy mohou probíhat i chronicky pod obrazem chronické hepatitidy, jaterní cirhózy či hepatocelulárního karcinomu (HCC). Následkem chronických forem onemocnění umírá ročně dalších několik milionů osob. Neméně důležité jsou i ekonomické ztráty spojené s pracovní neschopností, léčbou, ev. invalidizací. Počet hlášených virových hepatitid v České republice za posledních 10 let je uveden v tabulce 1.

## Opakované lokální epidemie hepatitidy A

Virová hepatitida A (VH A) je v naprosté většině případů benigně probíhající virová hepatitida, která nepřechází do chronicity. V případě infekce virem hepatitidy A (HAV) u pacienta s jaterní cirhózou je možnost vzniku akutního selhání jater nasedajícího na selhání chronické (acute-on-chronic liver failure ACLF), což je syndrom charakterizovaný akutním zhoršením již existujícího chronického jaterního onemocnění jater, který může skončit selháním jater s vysokou letalitou. Virus hepatitidy A se vylučuje stolicí. K přenosu infekce proto dochází fekálněorální cestou, a to buď přímo (znečištěné ruce či běžně užívané předměty – nemoc nečistých rukou), nebo nepřímo infikovanou vodou a potravinami, což může vést i k velkým epidemiím, které pronásledují člověka od nepaměti, zejména v souvislosti s válečnými konflikty nebo přírodními katastrofami. V posledních desetiletích významně klesla prevalence anamnestických protilátek proti HAV v naší populaci, proto se stále častěji objevují lokální epidemie VH A, které většinou začínají mezi osobami s horšími hygienickými standardy. Vakcinace proti HAV u nás zatím stále není příliš častá, a proto jsou zejména mladší skupiny obyvatelstva, které žily celý život v prostředí s minimálním výskytem infekce HAV, vůči této infekci vysoce vnímavé (1). Proto se začíná uvažovat o možnosti očkování nejrizikovějších skupin obyvatelstva České republiky. Jsme však teprve na začátku cesty k systematickému potlačení incidence VH A a realizace očkovacích programů bude závislá především na finančních možnostech státu.

## Nová doporučení Evropské asociace pro studium jater (EASL) z roku 2025

U příležitosti výročního zasedání EASL v květnu 2025 v Amsterdamu byl představen nový doporučený postup EASL týkající se diagnostiky a léčby infekce virem hepatitidy B (HBV). Odhaduje se, že se během života infikují HBV více než 2 miliardy osob, 254

milionů lidí má chronickou infekci HBV a roční incidence akutní hepatitidy B je asi 1,2 milionů případů. Ročně umírá asi 1,08 milionů lidí na komplikace spojené s infekcí HBV, zejména dekompenzovanou cirhózou a HCC. Předpokládá se, že mortalita spojená s infekcí HBV bude nadále narůstat z 858 tisíc v roce 2015 na 1,149 milionů v roce 2030). Konkrétně u úmrtí na HCC se předpokládá v uvedených létech nárůst z 664 tisíc na 857 tisíc a u dekompenzované cirhózy z 296 tisíc na 403 tisíc. Hlavním problémem je nízká úroveň testování a špatná dostupnost léčby chronické hepatitidy B v řadě chudších zemí světa. Podle odhadů z roku 2022 byla infekce HBV diagnostikována jen u 36 milionů osob s infekcí HBV a jen 6,8 milionů z 83,3 milionů k léčbě indikovaných bylo léčeno (2). I v České republice je to stále významná infekce, i když díky plošné vakcinaci dětí je incidence akutní hepatitidy B velmi nízká. Přibývá však případů infekce rozpoznávaných až v chronickém stadiu, což může být ve spojitosti s nárůstem imigrace do naší republiky – viz tabulka 1.

Konečným cílem léčby chronické infekce HBV je snížení morbiditidy v důsledku jaterní cirhózy, jaterní dekompenzace, jaterního selhání, HCC a prodloužení délky života. Prvním krokem k dosažení těchto cílů je trvalý útlum replikace HBV, který se projevuje významným snížením a nejlépe trvalou negativitou HBV DNA v plazmě. S tím je spojená normalizace aktivity ALT, pokles stupně jaterní fibrózy, zlepšení nebo vymizení extrahepatálních manifestací HBV. Konečným cílem je vymizení HBsAg, kterému předchází u původně HBeAg pozitivních sérokonverze HBeAg do anti-HBe protilátek.

Principiálně jsou všechny HBsAg a HBV DNA pozitivní osoby kandidáty protivirové léčby. Zvláště naléhavá je tato léčba u pacientů:

1. s chronickou hepatitidou HBeAg pozitivní i negativní, koncentrací HBV DNA  $\geq 2000$  IU/ml, zvýšenou aktivitou ALT nad horní hranici normy a/nebo se signifikantní fibrózou,
2. pacienti s jaterní cirhózou mají být léčeni, pokud je HBV DNA detekovatelná, bez ohledu na výši viremie a aktivitu ALT, stejné doporučení platí i pro nemocné s pokročilou jaterní fibrózou ( $\geq F3$  dle klasifikace METAVIR),
3. pacienti s trvale nízkou koncentrací HBV DNA ( $< 2000$  IU/ml) a trvale zvýšenou aktivitou ALT je možné antivirově léčit, ale vždy je třeba uvažovat i o současném jiném jaterním onemocnění.

Změnil se přístup k antivirové léčbě mladých lidí (pod 30 let věku) s chronickou hepatitidou B, HBeAg pozitivní, perzistující normální aktivitou ALT, bez signifikantní fibrózy, bez HCC v rodinné anamnéze a bez imunosuprimující léčby. Tyto pacienty se v minulosti nedoporučovalo ihned léčit, protože předpokládaná úspěšnost léčby je u nich nízká a nebezpečí vzniku jaterní cirhózy a HCC malé.

**Tab. 1.** Počet hlášených případů virových hepatitid v České republice v letech 2015–2024 (dle ISIN)

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
VH A	724	930	772	211	240	183	210	70	65	636
VH B	89	73	85	54	41	27	17	48	37	40
VH C	956	1104	992	1050	1138	771	662	921	1300	1451
VH D	N/D	N/D	N/D	1	2	2	3	8	12	12
VH E	412	339	344	272	268	223	200	319	685	662

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

V současnosti jsou zdůrazňovány potenciální benefity časně léčby těchto pacientů – redukce integrace HBV DNA a klonální expanze. Proto je nutné před léčbou pečlivě zvážit všechny argumenty pro časnou léčbu a proti ní:

1. osoby s chronickou infekcí HBV a zvýšeným rizikem HCC mají být léčeny, totéž platí i pro nemocné s extrahepatálními manifestacemi infekce HBV,
2. pokud je osoba imunokompromitovaná v důsledku základní choroby nebo je u ní plánovaná imunosuprimující léčba, je nutné zahájit antivirovou léčbu jako prevenci vzniku hepatitidy,
3. u určité části osob s chronickou hepatitidou B, HBeAg pozitivní, má antivirová léčba význam i jako zábrana přenosu viru na jiné lidi,
4. u těhotných žen s vysokou viremíí (HBV DNA  $\geq$  200 000 IU/ml) je nebezpečí transplacentárního a perinatálního přenosu infekce HBV. Antivirová léčba se zahajuje zpravidla od začátku třetího trimestru gravidity a významně redukuje nebezpečí tohoto přenosu.

Osoby s chronickou hepatitidou B, HBeAg negativní, s koncentrací HBV DNA trvale  $<$  2 000 IU/ml, trvale normální aktivitou ALT, bez známek signifikantní jaterní fibrózy není obecně nutné ihned antivirově léčit, protože nebezpečí progresse onemocnění a přenosu infekce HBV na jiné osoby je u nich nízké. Z tohoto pravidla však existují výjimky:

1. pokud existuje vysoké riziko HCC, je třeba ihned léčit, to stejné platí pro extrahepatální projevy infekce HBV,
2. pokud je osoba imunokompromitovaná v důsledku základní choroby nebo je u ní plánovaná imunosuprimující léčba, je nutné zahájit antivirovou léčbu jako prevenci vzniku nebo reaktivace hepatitidy,
3. u určité části osob s chronickou hepatitidou B, HBeAg negativní, má antivirová léčba význam i jako zábrana přenosu viru na jiné lidi.

Pro léčbu chronické hepatitidy B se v České republice používají téměř výhradně perorální léky – analoga nukleotidová (tenofovir disoproxil fumarát – TDF, tenofovir alafenamid – TAF) a nukleosidová (entekavir – ETV). Pro nukleotidová i nukleosidová analoga se používá v literatuře souhrnně zkratka NA. Podle doporučeného postupu EASL je možné léčit i pegylovaným interferonem  $\alpha$  (PEG-IFN $\alpha$ ), ale předem je nutné pacienta poučit o kontraindikacích a nežádoucích účincích léčby, které jsou velmi časté a mohou být nebezpečné. Z těchto důvodů a vzhledem k nedostatku vhodných pacientů se v Evropě používají především NA.

Volba vhodného NA:

1. ETV, TDF i TAF lze použít pro iniciální terapii chronické infekce HBV,
2. volba mezi uvedenými NA závisí na přítomnosti komorbidit, především renální insuficience, snížené kostní denzitě, vyšším věku – v těchto případech mají přednost ETV a TAF před TDF. Naopak v těhotenství není možné podávat ETV, proto u těhotných a žen v produktivním věku se indikují TDF a TAF,
3. testování koncentrace HBV DNA aktivity ALT se dělá v intervalech 3–6 měsíců do dosažení virologické odpovědi, potom lze interval prodloužit na 6–12 měsíců,
4. HBsAg se kontroluje každých 12 měsíců, nejlépe kvantitativně,

5. u HBeAg pozitivních se provádí každých 12 měsíců stanovení HBeAg a anti-HBe,
6. pravidelně se kontrolují renální funkce,
7. léčbu TDF lze přeměnit na TAF nebo ETV, pokud klesá glomerulární filtrace, objeví se známky postižení tubulárních funkcí, hypofosfatemie nebo osteoporóza. Přitom je nutné vzít v úvahu předchozí léčbu a možnost vzniku rezistence,
8. Neinvazivní stanovení jaterní fibrózy se provádí každých 12–14 měsíců (2).

## Infekce virem hepatitidy C u injekčních uživatelů drog

Injekční uživatelé drog (people who inject drugs, PWID), zejména ti, kteří sdílejí navzájem injekční instrumentárium pro přípravu a podávání drog, jsou v současnosti nejvýznamnější skupinou pro výskyt akutní i chronické hepatitidy C. V Evropě se prevalence hepatitidy C (HCV) v této skupině pohybuje kolem 40 %. Mnohem menší a méně významnou cestou přenosu infekce je tetování a piercing, k němuž dochází v případech, kdy při jejich realizaci nebyly dodrženy elementární podmínky pro zábranu přenosu infekce, typicky ve vězení. Sexuální a vertikální kontakt s infikovanou osobou jsou mnohem méně časté než u hepatitidy B a jsou relativně častější v případech koinfekce s virem lidského imunodeficitu (HIV). Do roku 1992 představovala velké riziko transfuze krve, ale po zavedení testování všech dárců krve na přítomnost protilátek proti HCV a následně i nukleové kyseliny ve všech vyspělých zemích světa, včetně České republiky, se toto riziko minimalizovalo.

Podle odhadů je na světě asi 11 milionů PWID a asi 50 % z nich je infikováno HCV (3). Jedenatřicet procent zemí z celého světa má více než 90 % nových infekcí mezi PWID (4). PWID jsou vystaveni nejvyššímu riziku přenosu HCV prostřednictvím nesterilních injekčních nástrojů a 43 % nových infekcí HCV v letech 2018–2030 by bylo možné předejít, pokud by se snížilo riziko přenosu HCV mezi PWID (5, 6). Z toho plyne, že osvětou, dodržováním harm reduction programů, diagnostikou a léčbou už infikovaných pacientů by se výrazně omezil výskyt HCV v této rizikové skupině. Současně by došlo i k významné redukci celkové incidence a prevalence infekce HCV.

Evropská asociace pro studium jater (EASL) (7) stejně jako české odborné společnosti kladou velký důraz na rutinní testování a rychlou léčbu právě v této rizikové skupině PWID. Prvním krokem je průkaz protilátek proti HCV a v současnosti je zdůrazňován význam tzv. reflexního testování, to znamená, že když vyjdou pozitivní protilátky proti HCV, je okamžitě provedena i detekce nukleové kyseliny viru. PWID s HCV RNA negativitou by měli být testováni na její přítomnost každý rok a ideálně po každém rizikovém chování, což je v praxi obtížně proveditelné. U pacientů, kteří podstupují opiátovou substituční terapii, a představují tak skupinu, která jeví určitou úroveň spolupráce se zdravotním systémem, je výskyt infekce HCV nižší. Všichni jedinci s pozitivitou HCV RNA by měli být léčeni stejným způsobem bez ohledu na to, zda patří do skupiny PWID.

Přítomnost protilátek proti HCV (anti-HCV) je doživotní, ale není protektivní, to znamená, že se PWID mohou znovu infikovat HCV,

zejména pokud neukončí rizikové chování. Pacienti na opiatové substituční terapii nepotřebují úpravu dávek buprenorfinu ani metadonu. Pacienti – PWID, kteří byli vyléčeni, dosáhli setrvalé virologické odpovědi, by měli být sledováni a alespoň jednou nebo dvakrát ročně vyšetřeni na HCV RNA. Reinfekce v době sledování je nutné opět léčit, aby se snížilo nebezpečí přenosu infekce v populaci a byla redukována pravděpodobnost přechodu chronické hepatitidy do jaterní cirhózy HCC.

Podle odhadu jeden nemocný ze skupiny PWID může infikovat během prvních tří let od počátku infekce asi 20 lidí, kteří patří do stejné rizikové skupiny. PWID svým způsobem zaujímají místo na okraji společnosti, což společně s osobnostními charakteristikami představuje nejednu bariéru pro zdravotní péči. PWID často nemají dostatek znalostí o HCV, nevědí, jak se otestovat, jak získat jednoduchou léčbu, a mají strach z nežádoucích účinků (8–10). K tomu přistupují sociální faktory – pocit viny, že se nakazili HCV (i opakovaně), stigma PWID a pacienta s HCV (i mezi zdravotníky), což vše společně ústí v horší přístup ke zdravotní péči (8, 11). Navíc absence příznaků a všudypřítomnost HCV v komunitě ovlivňuje rozhodnutí dát se otestovat. PWID nepovažují HCV za závažný zdravotní problém (10, 11), mnozí očekávají pozitivitu testu, ale obávají se, že budou muset čelit realitě (11). Všechny tyto skutečnosti vedou k oddálení rozhodnutí, aby se nechali testovat a léčit. V současnosti je preferován postup, který se označuje jako „test and treat“, to znamená, aby se maximálně zkrátil interval mezi diagnózou a zahájením léčby. U PWID by optimálně mělo být v jednom dni provedeno testování na protilátky proti HCV, vyšetření HCV RNA, jaterních testů, elastografie jater a pacienti by měli odcházet s antivirovou léčbou.

Světová zdravotnická organizace (WHO) ve svém doporučení z roku 2023 zdůrazňuje význam léčby hepatitidy C jak v případě primární infekce, tak při reinfekci (12):

1. z pohledu jedince jde o snížení rizika dlouhodobých zdravotních dopadů, jako je cirhóza, karcinom jater, selhání jater a úmrtí související s poškozením jater,
2. z pohledu společnosti je benefitem zabránění dalšímu přenosu hepatitidy C, a tím snížení populační prevalence hepatitidy C a morbidita a mortality souvisejících s onemocněním jater.

U osob s vysokým rizikem infekce, jako jsou např. PWID či muži mající sex s muži (s rizikovým chováním):

1. je třeba uvažovat o možnosti reinfekce a kontrolovat pacienty 1–2× ročně (HCV RNA),
2. riziko reinfekce je nicméně malé, publikovaná data se pohybují v rozmezí 1–8 % ročně,
3. v případě reinfekce je nutné bez otálení nabídnout opakovanou léčbu.

V ČR probíhá třetím rokem projekt organizovaný Národním screeningovým centrem ÚZIS zaměřený na co nejčasnější diagnostiku HCV u PWID a co nejrychlejší přesun do center, která jsou schopna poskytovat léčbu. Tento projekt trvá od 1. 1. 2023 do 31. 12. 2026 (36 měsíců) s cílem podchytit 3 000 PWID. Do projektu je zapojeno 25 nízkoprahových pracovišť a 20 klinických center.

## Nutnost diagnostikovat a léčit virovou hepatitidu D

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

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

Prvním léčivem účinným proti HDV je bulevitid (BLV), což je syntetický lipopeptid, skládající se ze 47 aminokyselin z domény preS1 velkého proteinu HBsAg, který se váže na specifický receptor (sodium taurocholate cotransporting polypeptide – Ntcp), což je primární transportér konjugovaných žlučových kyselin na bazolaterální membráně, a tím brání stupu HDV do hepatocytu. BLV je první schválený antivirový lék pro léčbu hepatitidy D u pacientů s kompenzovaným jaterním onemocněním.

V klinických studiích byla testována úspěšnost a bezpečnost léčby BLV v dávkách 2, 5 a 10 mg jednou denně podkožně, a to samostatně, nebo v kombinaci s PEG-IFNa. Protože dosud nebyla stanovena optimální doba léčby BLV, nebylo zatím možno posoudit setrvalou virologickou odpověď, protože léčba BLV se ve studiích neukončovala. Podle výsledků klinických studií nepřináší vyšší dávka BLV (10 mg) žádný benefit oproti dávce 2 mg jednou denně (13, 14).

V červenci 2020 dostal BLV od Evropské lékové agentury (EMA) podmíněně oprávnění k použití pro léčbu CHD s kompenzovaným jaterním onemocněním, s doporučením pokračovat v léčbě BLV v dávce 2 mg denně, dokud je patrný klinický benefit. Podmíněná registrace byla změněna na standardní registraci v červenci 2023.

## Nárůst incidence virové hepatitidy E

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

Virus hepatitidy E (HEV) se vyskytuje minimálně v 8 genotypech, přičemž genotypy 1 a 2 jsou výhradně lidské a prostřednictvím fekálně kontaminované vody či potravin způsobují epidemie v rozvojových zemích. Genotypy 3 a 4 jsou lidské i zvířecí a rezervoárovými zvířaty

jsou zejména prasata, divoká i domácí, jeleni, daňci, mufloni. K přenosu infekce dochází prostřednictvím nedostatečně tepelně upraveného vepřového masa a divočiny. Infekce genotypem 3 v Evropě i České republice dominuje. Ročně jsou hlášeny minimálně 2 miliony autochtonních infekcí genotypem 3 v Evropě. Nejméně 95 % případů je asymptomatických. Počet hlášených případů akutní hepatitidy E v České republice byl v letech 2016–2021 většinou kolem 200–250 ročně. V roce 2022 došlo k nárůstu na 319 a v letech 2023 a 2024 dokonce na 684 resp. 662 případů akutní hepatitidy E ročně (Tab. 1). Tento trend bude s velkou pravděpodobností pokračovat i nadále (259 hlášených případů do konce dubna 2025). Co je toho příčinou, není zatím definitivně určeno, ale je velmi pravděpodobné, že tento nárůst souvisí se zvýšenou prevalencí infekce HEV u rezervoárových zvířat.

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

Terapie akutní hepatitidy E je symptomatická, stejná jako u ostatních akutních virových hepatitid. V případě fulminantně probíhající akutní hepatitidy E se empiricky podává ribavirin, ale jedná se o off-label terapii.

Vakcína je zatím registrována pouze v Číně a v Pákistánu. Její účinnost je pravděpodobně omezena jen na určité genotypy HEV. Nejvíce

informací je o účinnosti proti genotypu 4, který v Číně a východní Asii zcela převládá. Obecnou prevencí je konzumace pouze nezávadné pitné vody a potravin v zemích, kde je riziko infekce genotypy 1 a 2 hepatitidy E. V podmínkách České republiky i zbytku Evropy má zásadní význam vyhnout se konzumaci nedostatečně tepelně zpracovaného vepřového masa a divočiny (15).

## Závěr

Virové hepatitidy představují i v 21. století závažný zdravotnický problém. V rámci České republiky představují v současnosti největší problém opakované lokální epidemie virové hepatitidy A, narůstající počet případů akutní hepatitidy E a léčba virové hepatitidy C u injekčních uživatelů drog. Hepatitida B je v České republice stále významná infekce, i když díky plošné vakcinaci dětí je incidence akutní hepatitidy B velmi nízká. Přibývá však případů infekce rozpoznávaných až v chronickém stadiu, což může být ve spojitosti s nárůstem imigrace. Virová hepatitida D se zatím v podmínkách naší republiky vyskytuje velmi vzácně, a to především u cizinců. Protože se jedná o vůbec nejrychleji progredující virovou hepatitidu do jaterní cirhózy a hepatocelulárního karcinomu, je potřeba věnovat diagnostice této infekce velkou pozornost. Příčinu nárůstu incidence virové hepatitidy E je potřeba ve spolupráci s veterinárními lékaři odhalit a pokusit se snížit výskyt infekce u zvířat, které jsou zdrojem infekce HEV. Tento úkol je samozřejmě snáze proveditelný u domácích prasat než u divoce žijících zvířat.

**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

- Husa P. Virová hepatitida A. In: Urbánek P, Brůha R. (eds). Hepatologie, 4. vydání 2022. Grada Publishing, a.s. 2022:339-343.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B infection. J Hepatol. 2025, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.03.018>.
- United Nations Office on Drugs and Crime 2020. World Drug Report. Dostupné na: <https://wdr.unodc.org/wdr2020/en/index2020.html> [navštíveno srpen 2021].
- WHO 2021. Interim guidance for country validation of viral hepatitis elimination. Dostupné na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240028395> [navštíveno červenec 2021]
- Hickman M, Dillon JF, Elliott L, et al. Evaluating the population impact of hepatitis C direct acting antiviral treatment as prevention for people who inject drugs (EPIToPe) – a natural experiment (protocol). BMJ Open 2019; 9: e029538.
- Eckhardt B, Winkelstein ER, Shu MA, et al. Risk factors for hepatitis C seropositivity among young people who inject drugs in New York City: Implications for prevention. PLoS One 2017; 12: e0177341.
- EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. J Hepatol 2020; 73: 1170-1218.
- Wurcel AG, Reyes J, Zubiago J, et al. „I'm not gonna be able to do anything about it, then what's the point?": A broad group of stakeholders identify barriers and facilitators to HCV testing in a Massachusetts jail. PLoS ONE 2021; 16: e0250901.
- Glaspy S, Avramovic G, McHugh T, et al. Exploring and understanding HCV patient journeys-HEPCARE Europe project. BMC Infect Dis. 2021;21:239.
- Goodyear T, Brown H, Browne AJ, et al. „I want to get better, but...": identifying the perceptions and experiences of people who inject drugs with respect to evolving hepatitis C virus treatments. Int J Equity Health. 2021;20:81.
- Skeer MR, Ladin K, Wilkins LE, et al. Hep C's like the common cold: understanding barriers along the HCV care continuum among young people who inject drugs. Drug Alcohol Depend. 2018;190:246-254.
- World Health Organization. New recommendation on hepatitis C virus testing and treatment for people at ongoing risk of reinfection: policy brief. Geneva: WHO 2023. Dostupné na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240071872>
- Brunetto, MR, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. J Hepatol. 2023;79:433-460.
- Husa P, Šperl J, Urbánek P, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby chronické hepatitidy D. Datum vydání doporučení. 2023. Vnitř Lék. 2023;69(8):525-532.
- Mihalčin M, Husa P ml., Husa P. Diagnostika a léčba infekce virem hepatitidy E. Doporučený postup SIL, ČLS JEP. Klin mikrobiol inf lék. 2024;30(4):125-132. ISSN=1211-264X.

**Vnitřní lékařství**

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



# Pokroky v diagnostice a léčbě systémového lupus erythematoses

**Martina Skácelová**

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

Pokroky ve výzkumu cílené léčby značně rozšířily možnosti léčby pacientů se systémovým lupus erythematoses (SLE). Biologická léčba se stala nedílnou součástí nových doporučených postupů EULAR z roku 2023 pro léčbu SLE a lupusové nefritidy. Biologické léky (belimumab, anifrolumab) jsou indikovány v léčbě pacientů se závažnými formami nerenálního SLE bez život ohrožujícího orgánového postižení a těžkých neuropsychiatrických manifestací, tedy zejména při dominujícím extenzivním postižení kůže a kloubů; belimumab má své postavení i v léčbě lupusové nefritidy. Rituximab je indikován zejména v léčbě závažných, refrakterních projevů SLE včetně postižení CNS nebo těžké cytopenie. V současné době probíhá výzkum celé řady nových molekul, z nichž se slibnými jeví zejména obinutuzumab, dapirolizumab pegol a telitacicept. K dispozici jsou již první zkušenosti s terapií CAR-T buňkami a terapií TCE, které mohou mít potenciál v léčbě pacientů refrakterních na léčbu. Další výzkum biomarkerů může napomoci k identifikaci pacientů s časnými formami SLE nebo v predikci léčebné odpovědi na konkrétní typ léčby.

**Klíčová slova:** systémový lupus erythematoses, belimumab, anifrolumab, CAR-T terapie.

## Advances in the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus

Advances in the research of targeted therapy have greatly expanded the treatment options for patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Biological therapies have become an integral part of the new 2023 EULAR recommendations for the treatment of SLE and lupus nephritis. Biologic drugs (belimumab, anifrolumab) are indicated in the treatment of patients with severe forms of non-renal SLE without life-threatening organ involvement and severe neuropsychiatric manifestations, i.e. especially when extensive skin and joint involvement predominates; belimumab also has a role in the treatment of lupus nephritis. Rituximab is particularly indicated in the treatment of severe, refractory manifestations of SLE, including CNS involvement or severe cytopenia. A number of new molecules are currently being investigated, including obinutuzumab, dapirolizumab pegol and telitacicept, which appear particularly promising. There is already initial experience with CAR-T cell therapy and TCE therapy, which may have potential in the treatment of patients refractory to therapy. Further research into biomarkers may help identify patients with early forms of SLE or predict treatment response to a particular type of therapy.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, belimumab, anifrolumab, CAR-T therapy.

Systémový lupus erythematoses (SLE) je komplexní autoimunní zánětlivé onemocnění charakterizované hyperreaktivitou B-buněk s nadprodukcí řady orgánově nespecifických protilátek, z nichž mnohé se podílejí na tvorbě imunokomplexů. K orgánovému poškození dochází ukládáním imunokomplexů do tkání či cévní stěny, kde dochází k rozvoji zánětlivé reakce. Jedná se o multisystémové onemocnění, které zásadním způsobem ovlivňuje morbiditu a mortalitu nemocných a ovlivňuje jejich kvalitu života. Klinický obraz SLE je značně heterogen-

ní, choroba může probíhat pod různým klinickým obrazem, přičemž prvními projevy bývají často systémové příznaky, jako je únava, horečka a váhový úbytek. K nejčastějším projevům SLE patří zejména postižení kůže a kloubů, dále pak postižení glomerulů ledvin, kardiovaskulárního systému a plic, centrálního nervového systému a krevetvorby (1).

Celosvětová incidence onemocnění je 5,14 (1,4–15,13) osob na 100 000 osob/rok. Výskyt SLE je daleko častější u žen s incidencí 8,82 (2,4–25,99) na 100 000 osob/rok. Naopak u mužů se incidence onemoc-

MUDr. Martina Skácelová, Ph.D.

III. interní klinika – nefrologická, endokrinologická a revmatologická, FN a LF UP Olomouc  
Martina.Skacelova@fnol.cz

Cit. zkr. Vnitř Lék. 2025;71(6):377-383

Článek přijat redakcí: 28. 7. 2025

Článek přijat po recenzích: 28. 8. 2025

nění pohybuje kolem 1,53 (0,14–4,46) na 100 000 osob/rok. Mezi země s největší incidencí patří Polsko, USA, Barbados a Čína. Celosvětová prevalence SLE se pohybuje kolem 43,7 (15,87–108,92) na 100 000 osob, přičemž u žen dosahuje prevalence 78,73 (28,61–196,33) na 100 000, u mužů je prevalence významně nižší a pohybuje se na úrovni 9,26 (3,36–22,97) na 100 000 osob. Mezi země s největší celkovou prevalencí SLE patří Spojené arabské emiráty, Barbados, Kuba a Brazílie (2).

SLE postihuje zejména ženy v produktivním věku, přičemž většina z nich onemocní mezi 25.–45. rokem života. Lze pozorovat dva vrcholy výskytu, a to mezi 20.–25. rokem, a poté v postmenopauzálním období. U mužů je onemocnění nejčastěji diagnostikováno mezi 65.–70. rokem života (3).

Diagnóza SLE je stanovena na základě klinického obrazu, laboratorních nálezů, výsledků zobrazovacích vyšetření, popřípadě i dalších specializovaných vyšetření včetně histologického vyšetření postižených tkání. V roce 2019 byla publikována doposud poslední EULAR/ACR (European Alliance of Associations for Rheumatology / American College of Rheumatology) klasifikační kritéria pro SLE. Základním vstupním kritériem je pozitivita antinukleárních protilátek (ANA) následovaná váženými kritérii v 7 klinických a 3 imunologických doménách, přičemž pro splnění diagnózy SLE musí být dosaženo alespoň 10 bodů. Nemocný nemusí splňovat všechna kritéria současně, některá mohou být přítomna i anamnesticky. Tato klasifikační kritéria dosahují senzitivity 96,1 % a specifity 93,4 % (4). Přehled klasifikačních kritérií z r. 2019 je uveden v tabulce 1.

V poslední době se klade stále větší důraz na identifikaci SLE v časnější fázi onemocnění, optimálně ještě před rozvojem závažného

orgánového postižení. Ke zlepšení diagnostiky a sledování aktivity jsou u SLE zkoumány nové biomarkery, zahrnující kromě cytokinů i genetické a epigenetické vlivy a dále i nejrůznější metabolity, například lipidový profil, které mohou odrážet aktivitu SLE. Jedná se o velmi komplexní problematiku přesahující rámec tohoto textu určeného především klinikům, proto budou zmíněny pouze některé z nich.

Recentní studie exprese genomu ukázaly, že většina pacientů se SLE se vyznačuje zvýšenou expresí genů regulovaných interferony (IFN) typu I, což se označuje jako genový podpis IFN, který je spojen s aktivitou onemocnění, jeho závažností a přítomností protilátek (5). U SLE jsou zvýšené hladiny chemokinů regulovaných signalizací interferonu typu I, jako například CXCL10 či galectinu 9, který kromě korelace s aktivitou SLE odráží i poškození ledvin u lupusové nefritidy a vzhledem ke své přítomnosti v mozkomíšním moku může být i potenciálním ukazatelem poškození CNS (6).

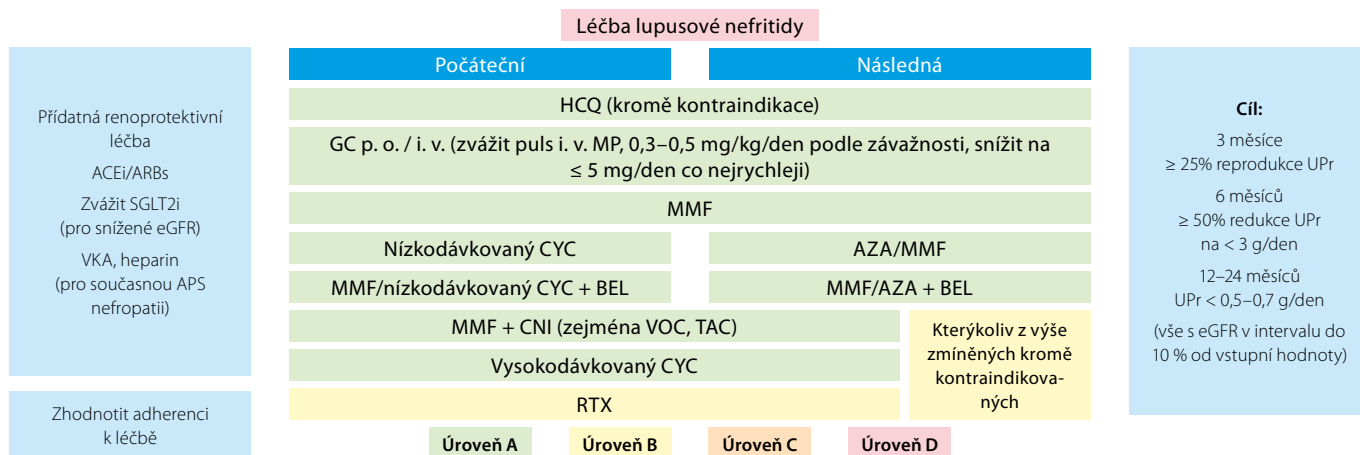
Z epigenetických faktorů mohou být potenciálním diagnostickým biomarkerem změny v metylaci (hypometylace) na promotoru IFI44L (7) či některé mikro RNA, zejména zvýšená exprese miR-124-3p a miR-377-3p v periferních mononukleárních buňkách i v séru (8). U pacientů s aktivním SLE bývají zvýšené hladiny solubilního IL (sIL)-1R4, které koreluje indexem aktivity choroby s hladinami anti dsDNA a anti C1q protilátek, u pacientů s aktivní lupusovou nefritidou i s hodnotami proteinurie (10). Rovněž tak hladiny IL-15, IL-2Ra (CD25) a makrofágového zánětlivého proteinu 1a (MIP-1a) a MIP-1β jsou výrazně vyšší u pacientů s aktivním SLE ve srovnání se zdravými kontrolami (9). Dalším slibným markerem SLE mohou být kupř. protilátky anti-TCP1 (protilátky proti chaperoninu TCP1) a další (11). Klinická využitelnost celé řady potenciálních

**Tab. 1.** Klasifikační kritéria EULAR/ACR pro SLE

Klinické domény a kritéria		Imunologické domény a kritéria	
<b>Konstitucionální doména</b> Teplota	2	<b>Antifosfolipidové protilátky</b> Antikardiolipinové protilátky nebo anti β2GP protilátky nebo pozitivita lupus antikoagulans	2
<b>Kožní doména</b> Nejživčí se alopecie Orální ulcerace Subakutní kožní nebo diskoidní lupus Akutní kožní lupus	2 2 4 6	<b>Komplement</b> Nízké C3 nebo C4 Nízké C3 a C4	3 4
<b>Muskuloskeletální doména</b> Synovitida ≥ 2 kloubů nebo bolest ≥ 2 kloubů a ≥ 30minutová ranní ztuhlost	6	<b>SLE specifické protilátky</b> Anti-dsDNA Anti-Smith	6 6
<b>Neurologická doména</b> Delirium Psychóza Křeče	2 3 5		
<b>Serozitida</b> Pleurální nebo perikardiální výpotek Akutní perikarditida	5 6		
<b>Hematologická doména</b> Leukopenie Trombocytopenie Autoimunní hemolýza	3 4 4		
<b>Renální doména</b> Proteinurie (> 0,5 g/24 hod) Bioptický průkaz LN třídy II nebo V Bioptický průkaz LN třídy III nebo IV	4 8 10		

Vstupním kritériem je současná nebo anamnestická pozitivita antinukleárních protilátek (ANA) v titru ≥ 1 : 80. Do výsledné kalkulace se započítává kritérium s nejvyšší bodovou hodnotou v dané oblasti, pozitivita ostatních kritérií z dané oblasti se nekalkuluje. Přítomnost definitivní choroby se opírá o bodovou hodnotu ≥ 10, přičemž musí být přítomno alespoň jedno klinické a jedno laboratorní kritérium choroby (4).



**Graf 2.** Léčba lupusové nefritidy

Použití zkratky: VOC – voklosporin; TAC – takrolimus; ACEi – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; ARBs – blokátory receptorů pro angiotenzin II; SGLT2i – inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2

Upraveno podle: Fanouriakis et al. *Ann Rheum Dis* 2024;83:15-29

choroby a u pacientů refrakterních na léčbu standardními režimy zahrnujícími cyklofosamid (12).

V České republice jsou aktuálně belimumab a anifrolumab hrazeny jako přídavná léčba u dospělých pacientů s aktivním systémovým lupus erythematoses (SLE) s pozitivními autoprotilátkami proti dvouvláknové DNA (anti-dsDNA) a/nebo antinukleárními protilátkami (ANA) a nízkou hladinou komplementu, kteří navzdory obvyklé léčbě SLE sestávající se z kortikoidů, antimalarik a dalších imunosupresiv setrvávají v klinicky aktivním onemocnění (SELENA-SLEDAI větší nebo rovno 10). Léčba se ukončí, pokud nedojde po 24 týdnech od zahájení léčby belimumabem nebo anifrolumabem k poklesu SELENA-SLEDAI skóre alespoň o 4 body. Účinnost léčby belimumabem nebo anifrolumabem se následně vyhodnocuje každých 6 měsíců, a pokud dojde ke zvýšení SELENA-SLEDAI skóre na 10 a více bodů, bude ukončena (15).

**Belimumab** je plně humánní rekombinantní IgG1 λ monoklonální protilátka, která blokuje vazbu solubilního BLYS (soluble B lymphocyte stimulator) na B lymfocyty. V ČR byl belimumab do nedávna používán pouze v intravenózní formě, nyní je nově dostupný i ve formě předplněných per určených k subkutánní aplikaci v dávce 200 mg 1x týdně. Subkutánní aplikace má oproti intravenóznímu podání celou řadu výhod, a to zejména méně invazivní způsob aplikace, snížení počtu nežádoucích účinků, pohodlí podání v domácím prostředí a snížení počtu návštěv zdravotnického zařízení (7). Dlouhodobou účinnost a bezpečnost belimumabu potvrdilo celkem 7 studií zahrnujících 4022 pacientů, z toho dvě studie byly věnovány pacientům s lupusovou nefritidou (16–22). Podávání belimumabu po dobu 52 týdnů vedlo k signifikantně vyšší SRI 4 (SLE Responder Index) odpovědi (RR 1,27; CI 1,18 až 1,38;  $p < 0,0001$ ; 4 studie), zlepšení SRI 5 (RR 1,56; CI 1,20 až 2,03;  $p = 0,0009$ ), SRI 6 (RR 1,57, CI 1,19 až 2,08),  $p = 0,001$ ) a SRI 8 (RR 1,50; CI 1,01 až 2,22;  $p = 0,05$ ) pak bylo dosaženo v jedné studii. Ve dvou ze studií bylo v 52. týdnu pozorováno zvýšení SRI 7 odpovědi (RR 1,43; CI 1,13 až 1,81;  $p = 0,003$ ). Setrvalý efekt léčby belimumabem byl potvrzen i v 72. týdnu klinického hodnocení a následně poté i po více než 13letém sledování. Aplikace belimumabu u pacientů s lupusovou nefritidou neměla po roce podávání zásadní vliv na dosažení kompletní nebo

parciální renální remise (RR 1,28; CI 0,67 až 2,45;  $p = 0,45$ ), po 2 letech sledování však již byl pozorován signifikantně lepší efekt v porovnání se standardní terapií (RR 1,29; CI 1,04 až 1,61;  $p = 0,03$ ). Dlouhodobá léčba belimumabem umožnila signifikantně vyššímu počtu pacientů redukovat dávky prednisonu na ≤ 7,5 mg/den (RR 1,45; CI 1,16 až 1,08;  $p = 0,0009$ ). Po celou dobu sledování byl pozorován stabilní počet nežádoucích příhod včetně infekcí nebo se jejich počet časem snižoval.

**Anifrolumab** je plně humánní IgG1κ monoklonální protilátka proti IFNAR1 (Interferon Alpha And Beta Receptor Subunit 1), která se váže na receptor IFN-α/β a blokuje tak signalizaci zprostředkovanou všemi typy interferonu 1. Jeho účinnost u SLE potvrdily výsledky 3 studií zahrnujících celkem 1 124 pacientů (23–25). Hlavními sledovanými cíli bylo dosažení SRI 4 a BICLA odpovědi. Snížení aktivity SLE hodnocené pomocí BICLA bylo signifikantně častěji pozorováno u pacientů léčených anifrolimabem po dobu 52 týdnů (RR 1,56; CI 1,33 až 1,84;  $p < 0,0001$ ). Častější bylo i dosažení SRI 4 odpovědi, toto však nedosáhlo statistické signifikance. Léčba anifrolumabem rovněž umožnila ve všech třech studiích redukcí dávky glukokortikoidů na < 10 mg/den (RR 1,46; CI 1,16 až 1,84;  $p = 0,001$ ). Podávání intenzifikovaných dávek anifrolumabu prokázalo účinnost i v léčbě lupusové nefritidy (26). Bezpečnost léku je přijatelná, po celou dobu sledování se častěji vyskytovaly infekce dýchacích cest a zejména vyšší výskyt infekce herpes zoster.

**Rituximab** je chimérická monoklonální protilátka typu 1 proti CD20 namířená proti antigenu CD20 na povrchu B lymfocytů, která způsobuje apoptózu, aktivaci komplementu a buněčnou cytotoxicitu. I přes dobré zkušenosti z klinické praxe jsou však výsledky použití RTX v klinických studiích u pacientů se SLE negativní (27, 28). Použití rituximabu u pacientů s lupusovou nefritidou nevedlo k vyššímu dosažení kompletní či parciální remise po roce léčby ve srovnání se standardní terapií; post-hoc publikovaná metaanalýza potvrdila, že dosažení kompletní deplece B buněk při léčbě rituximabem bylo asociováno s kompletní remisí LN v 78. týdnu sledování a lék dosahoval signifikantní účinnosti v podskupinách se závažnějším renálním postižením či u Afroameričanů (29).

## Budoucnost biologické léčby SLE

V současné době probíhá intenzivní vývoj celé řady molekul s nejrůznějšími mechanismy účinku, které by v budoucnu mohly umožnit bezpečnou a dlouhodobou kontrolu nad tímto závažným autoimunním onemocněním.

Z dalších antiinterferonových protilátek byl zkoušen **rontalizumab** – humánní monoklonální protilátka proti IFN- $\alpha$ , která se váže na všech 12 podtypů IFN- $\alpha$  a zabraňuje signalizaci přes receptor IFN typu I, jeho efekt na dosažení SRI 4 odpovědi byl však minimální (30). **Sifalimumab** je plně humánní monoklonální protilátka proti imunoglobulinu G1  $\kappa$ , která se váže na většinu podtypů IFN- $\alpha$  a neutralizuje je. V jediné studii (31) zlepšil sifalimumab po 52 týdnech SRI 4, (RR 1,28; CI 1,02 až 1,61;  $p = 0,03$ ), zlepšení BICLA nedosáhlo významnosti, rovněž tak ani nebyla pozorována možnost redukce dávek glukokortikoidů.

Rovněž tak **abatacept** blokující kostimulační systém aktivace T lymfocytů CD28–CD80/86 prostřednictvím rekombinantní molekuly CTLA4 a Fc fragmentu IgG1 neměl signifikantní efekt u pacientů se SLE a s lupusovou nefritidou (32).

Z dalších inhibitorů BlyS byl v léčbě SLE studován **blisibimod**. Byl použit ve dvou studiích u celkem 988 pacientů, přičemž nedošlo k významnému zvýšení SRI 4 odpovědi po 52 týdnech sledování, rovněž tak nebyl pozorován významnější vliv na redukcii dávek glukokortikoidů (33, 34). **Tabalumab** je plně lidská monoklonální protilátka IgG4, která váže a neutralizuje membránový i rozpustný BAFF. Dvě studie (35, 36) zahrnovaly 2 262 pacientů, přičemž došlo k významnému zvýšení SRI 5 odpovědi po 52 týdnech (RR 1,23; CI 1,06 až 1,42;  $p = 0,005$ ), změna dávky glukokortikoidů nebyla signifikantní. Použití **ataceptu** u pacientů se SLE bez lupusové nefritidy nevedlo k významnému klinickému efektu, naopak použití subkutánního **telitaceptu** mělo dobrý vliv na dosažení SRI 4 odpovědi u pacientů s aktivním SLE (37, 38).

**Obinutuzumab** je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka anti CD20 II. typu třídy IgG1, která má ve srovnání s rituximabem lepší afinitu k receptorům Fc $\gamma$ RIIIA na imunitních receptorových buňkách. Má výrazně zvýšenou protilátkou indukovanou cytotoxickou reakci (antibody dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC) a působí také jako silnější induktor přímé buněčné smrti (direct cell death, DCD). Ve studii na 125 pacientech s aktivní lupusovou nefritidou třídy III/IV bylo při dobrém bezpečnostním profilu při přidání obinutuzumabu k léčbě mykofenolát mofetilem a glukokortikoidy dosaženo vyššího počtu kompletních nebo parciálních renálních odpovědí ve srovnání s placebem. Navíc u pacientů s nedostatečnou odpovědí na rituximab obinutuzumab zlepšil skóre aktivity onemocnění a dosáhl deplece B buněk, což naznačuje jeho potenciální roli jako alternativní léčby v refrakterních případech (39).

Naproti tomu **okrelizumab**, humanizovaná protilátka proti CD20, neprokázal efekt na dosažení kompletní/parciální renální odpovědi u pacientů s lupusovou nefritidou (40).

Dalším z léků zkoušených v léčbě aktivního SLE je **ustekinumab** plně humánní monoklonální protilátka, která vazbou na podjednotku p40 interleukinů 12 a 23 (IL-12 a IL-23) blokuje zánětlivou odpověď organismu. Jeho přidání ke standardní terapii vedlo po 24 týdnech sledování k dosažení SRI 4 odpovědi u 62 % pacientů oproti 33 % v placebové

skupině ( $p = 0,006$ ), přičemž bezpečnostní profil léku byl dobrý, kromě zvýšeného počtu infekcí se nevyskytly jiné závažné komplikace (41).

Další slibnou molekulou je **dapirolizumab pegol**, PEGylovaný fragment protilátky anti-CD40L, který blokuje interakce CD40–CD40L, čímž zabraňuje aktivaci B buněk a produkci autoprotilátek. Ve studii fáze II u pacientů se středně až těžce aktivním SLE (42) vykazoval intravenózní dapirolizumab pegol (6/24/45 mg/kg) po 24 týdnech léčby klinické i imunologické zlepšení ve všech dávkovacích režimech, ačkoli nebyl prokázán jasný vztah mezi dávkou a odpovědí. Rovněž tak prokázal i přijatelný bezpečnostní profil bez zvýšeného trombotického rizika.

Studie fáze III PHOENIX GO (43) prokázala vyšší účinnost dapirolizumab pegolu (24 mg/kg) ve srovnání s placebem u pacientů se středně těžkým až těžkým SLE. Léčba vedla k významně vyšší míře odpovědi na BICLA v léčené skupině (49,5 % vs. 34,6 %) spolu se zlepšením odpovědi SRI 4 (60,1 % vs. 41,1 %) a snížení počtu závažných vzplanutí (11,6 % vs. 23,4 %). Zatímco nežádoucí účinky související s léčbou byly častější u dapirolizumab pegolu, závažné nežádoucí účinky byly méně časté, což naznačuje přijatelný bezpečnostní profil. PEGylovaná struktura dapirolizumab pegolu navíc může omezit přenos léku placentou, což naznačuje jeho potenciální použití během těhotenství.

**Litifilimab** je humanizovaná monoklonální protilátka IgG1, která je zaměřena na antigen 2 plazmacytoidních dendritických buněk (BDCA2), čímž potlačuje produkci interferonů typu I, cytokinů a chemokinů – klíčových mediátorů v patogenezi SLE. Tento mechanismus poskytuje nový přístup k modulaci interferonové dráhy u SLE, odlišný od přímé blokady cytokinů nebo receptorů.

Ve studii fáze II (LILAC) (44) prokázal subkutánní litifilimab (450 mg) podávaný po dobu 24 týdnů superioritu oproti placebo ve snížení počtu aktivních kloubů u pacientů se SLE s artritidou a aktivním kožním onemocněním; výsledky většiny sekundárních koncových ukazatelů (kožní skóre, globální aktivita SLE) však nebyly konzistentní. V průběhu léčby byl zaznamenán výskyt herpes zoster u 2 pacientů a jeden případ herpetické keratitidy. V současné době probíhají studie fáze III, které mají potvrdit účinnost a bezpečnost litifilimabu.

**Upadacitinib** je selektivní inhibitor Janusovy kinázy 1 (JAK1), který blokuje signalizaci prostřednictvím mnoha cytokinových drah zapojených do patogeneze SLE, včetně interferonů typu I a II a interleukinů IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 a IL-15.

Ve studii fáze II SLEek (45) dosáhlo odpovědi SRI 4 ve 24. týdnu více pacientů, kteří dostávali upadacitinib v dávce 30 mg jednou denně, ve srovnání s placebem (54,8 % vs. 37,3 %). Rovněž bylo prokázáno častější zlepšení odpovědi BICLA a dosažení LLDAS a pozorováno méně vzplanutí onemocnění. Bezpečnostní profil odpovídal profilu pozorovanému u jiných schválených indikací, jako je revmatoidní artritida a psoriatická artritida. V současné době probíhají další studie fáze III u středně těžkého až těžkého SLE.

**Deukravacitinib** je perorální selektivní alosterický inhibitor tyrozinkinázy 2 (TYK2), který inhibuje signální dráhy zprostředkované interferony typu I a interleukiny IL-10, IL-12 a IL-23, což jsou klíčové cytokiny v patogenezi SLE.

Ve studii fáze II zahrnující 363 pacientů s aktivním SLE (46) byla míra odpovědi na SRI 4 ve 32. týdnu významně vyšší u pacientů, kteří dostávali deukravacitinib v dávce 3 mg dvakrát denně, ve srovnání s placebem (58 % vs. 34 %). Bezpečnostní profil byl obecně přijatelný, i když byl zaznamenán zvýšený výskyt infekcí a kožních příhod. V současné době probíhají studie fáze III.

Naopak studium celé řady dalších molekul, jako např. JAK inhibitoru baricitinibu, anti CD22 monoklonální protilátky epratuzumabu, anti IL-6 protilátky vobarilizumabu, nevedlo k dosažení významných výsledků na snížení aktivity choroby (47).

## CAR-T buněčná terapie SLE

Nový, velmi slibný přístup k léčbě těžkého SLE představuje terapie T buňkami s chimérickým antigenním receptorem (CAR) zaměřená na CD19, původně vyvinutá pro terapii B lymfomů. B buňky jsou ústředním prvkem v patogenezi SLE; konvenční terapie deplecí B buněk, jako je např. rituximab, však v klinických studiích prokázala omezenou účinnost. To je způsobeno zejména přítomností autoreaktivních B buněk v lymfatických orgánech a tkáních (48). CAR-T buňky jsou generovány tak, aby exprimovaly receptory cílené na CD19 na B buňkách, a tím dosáhly hluboké deplece B buněk, což nabízí potenciál eliminovat autoprotilátky vyvolávající onemocnění a podpořit tak obnovu imunitního systému, zejména u pacientů refrakterních na léčbu (49). Jednotlivá kazuistická sdělení i výsledky kohortových studií u pacientů s autoimunními chorobami potvrzují velmi dobrý efekt na dosažení remise SLE. Bezpečnostní profil se zdá být u pacientů s autoimunními chorobami příznivější než při léčbě malignit, závažné, život ohrožující komplikace, jako je zejména CRS (syndrom uvolnění cytokinů), hematotoxicita a neurologická toxicita, se vyskytují méně často (50). K posouzení úlohy CAR-T buněčné terapie v léčbě SLE je však zapotřebí dalšího výzkumu včetně kontrolovaných klinických studií.

## Léčba T buněčnými engangery (TCE)

Tento přístup využívá bispecifické protilátky, které současně vážou CD3 na T buňkách a specifické antigeny na cílových buňkách, jako je např. antigen zrání B buněk (BCMA) nebo CD19 na B buňkách a plazmatických buňkách. To vede k aktivaci T buněk a cílené destrukci patogenních buněk u autoimunitních onemocnění (51). Byly publiko-

vány první kazuistiky o dobrém efektu teclistamabu (anti CD3 + BMCA) u pacientů s autoimunními chorobami včetně refrakterního SLE, rovněž tak blinatumomab (anti CD3 + CD19) prokázal dobrý klinický efekt a významné snížení hladin protilátek u pacientů s revmatoidní artritidou rezistentních na konvenční léčbu. V současnosti probíhá klinické hodnocení u pacientů se SLE (52, 53).

## Závěr

Přístup k léčbě pacienta se systémovým lupus erythematoses by měl být vždy komplexní a zahrnovat jak farmakologické, tak i nefarmakologické postupy (54) s cílem dosažení remise nebo alespoň nízké aktivity onemocnění, prevence trvalého orgánového poškození a dlouhodobé optimalizace kvality života.

Pokroky ve výzkumu cílené léčby značně rozšířily možnosti léčby pacientů se SLE. Biologická léčba se stala nedílnou součástí doporučených postupů pro léčbu SLE i pro léčbu lupusové nefritidy. Dlouholetá data podporují účinnost cílené léčby belimumabem na B buňky, zejména u pacientů s vysokou aktivitou onemocnění a pozitivními serologickými markery. Antagonista interferonového receptoru typu I anifrolumab prokázal přínos zejména u pacientů s aktivním kožním a kloubním onemocněním. Rituximab je cenným lékem v léčbě závažných, refrakterních projevů SLE včetně postižení CNS nebo těžké cytopenie.

V současné době probíhá výzkum několika slibných látek, včetně obinutuzumabu, dapirolizumabu pegolu a telitaciceptu, z nichž každá je zaměřena na odlišné cesty v patogenezi SLE. Terapeutické možnosti mohou rozšířit i další přístupy, jako jsou například strategie duálního cílení a inhibitory malých molekul. Rovněž tak i první klinické zkušenosti s terapií CAR-T buňkami a terapií TCE naznačují jejich potenciál u závažných, na léčbu rezistentních případů.

Posun k precizní medicíně v léčbě SLE vyžaduje lepší stratifikaci pacientů na základě molekulárních a klinických charakteristik. Další výzkum biomarkerů může pomoci identifikovat pacienty, u nichž je největší pravděpodobnost, že budou mít prospěch z konkrétní terapie. Hlubší porozumění patogenezi SLE tak může napomoci v identifikaci spolehlivých prediktorů léčebné odpovědi a realizaci nových strategií léčby s cílem dosažení trvalé remise při minimalizaci trvalého orgánového poškození (55).

**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 (FNOI, 00098892) a IGA LF UP\_2025\_003. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Horák P, Skácelová M, Schubertová M. Život ohrožující projevy systémového lupusu a antifosfolipidového syndromu ve vnitřním lékařství. *Vnitř Lék.* 2018;64(2):136-145.
- Tian J, Zhang D, Yao X, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(3):351-356.
- Fatoye F, Gebrye T, Mbada C. Global and regional prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in low-and-middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2022;42(12):2097-2107.
- Aringer M, Costenbader K, Daiikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400-1412.
- Mai L, Asaduzzaman A, Noamani B, et al. The baseline interferon signature predicts disease severity over the subsequent 5 years in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2021;23:29.
- Matsuoka N, Fujita Y, Temmoku J, et al. Galectin-9 as a biomarker for disease activity in systemic lupus erythematosus. *PLoS One.* 2020;15:e0227069.
- Zhao M, Zhou Y, Zhu B, et al. IFI44L promoter methylation as a blood biomarker for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(11):1998-2006.
- Yan L, Jiang L, Wang B, et al. Novel microRNA biomarkers of systemic lupus erythematosus in plasma: miR-124-3p and miR-377-3p. *Clin Biochem.* 2022;107:55-61.
- Zhang RJ, Zhang X, Chen J, et al. Serum soluble CD25 as a risk factor of renal impairment in systemic lupus erythematosus – a prospective cohort study. *Lupus.* 2018;27:1100-1106.

10. Italiani P, Manca M, Angelotti F, et al. IL-1 family cytokines and soluble receptors in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2018;20:27.
11. Suh CH, Kim SS, Hong SJ, et al. Novel diagnostic biomarker of systemic lupus erythematosus – antichaperonin containing T-complex peptide 1 antibody. *J Rheumatol.* 2025;52(Suppl 1):99-100.
12. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83:15-29.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. *Kidney Int.* 2024;105(1S):S1-S69.
14. Horák P. Principy léčby SLE dle aktualizovaných doporučení EULAR 2023 – komentář. *Čes Revmatol.* 2024;32(3):107-115.
15. www.sukl.cz. Available from: <https://www.sukl.cz>
16. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2009;61:1168-1178.
17. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3918-3930.
18. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377:721-731.
19. Stohl W, Schwarting A, Okada M, et al. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in systemic lupus erythematosus: a fifty-two-week randomized, double-blind placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:1016-1027.
20. Zhang F, Bae SC, Bass D, et al. A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:355-363.
21. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-year, randomized, controlled trial of Belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2020;383:1117-28.
22. Atisha-Fregoso Y, Malkiel S, Harris KM, et al. Phase II Randomized Trial of Rituximab Plus Cyclophosphamide Followed by Belimumab for the Treatment of Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* <https://doi.org/10.1002/art.41466>. Epub ahead of print 4 August 2020.
23. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, et al. Anifrolumab, an Anti-Interferon- $\alpha$  Receptor Monoclonal Antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: Anifrolumab in moderate-to-severe SLE. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:376-86.
24. Furie RA, Morand EF, Bruce IN, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol.* 2019;1:e208-19.
25. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. Trial of Anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382:211-21.
26. Jayne D, Rovin B, Mysler F, et al. Phase II randomised trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:496-506.
27. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately- to -severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum.* 2010 Jan;62(1):222-33.
28. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012 Apr;64(4):1215-26. doi: 10.1002/art.34359. Epub 2012 Jan 9. PMID: 22231479.
29. Gomez Mendez LM, Cascino MD, Garg J, et al. Peripheral blood B cell depletion after rituximab and complete response in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:1502-9.
30. Kalunian KC, Merrill JT, Maciuga R, et al. A phase II study of the efficacy and safety of roplaximab (rhuMAB interferon- $\alpha$ ) in patients with systemic lupus erythematosus (ROSE). *Ann Rheum Dis.* 2016;75:196-202.
31. Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, et al. Sifalimumab, an anti-interferon- $\alpha$  monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1909-1916.
32. Furie R, Dooley MA, Wofsy D, et al. A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of abatacept or placebo on standard of care in patients with active class III or IV lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:176-177.
33. Furie RA, Leon G, Thomas M, et al. A phase 2, randomised, placebo-controlled clinical trial of blisibimod, an inhibitor of B cell activating factor, in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus, the PEARL-SC study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1667-1675.
34. Merrill JT, Shanahan WR, Scheinberg M, et al. Phase III trial results with blisibimod, a selective inhibitor of B-cell activating factor, in subjects with systemic lupus erythematosus (SLE): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:883-889.
35. Isenberg DA, Petri M, Kalunian K, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:323-331.
36. Merrill JT, van Vollenhoven RF, Buyon JP, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab, a monoclonal antibody to B-cell activating factor, in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-2, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:332-340.
37. Isenberg D, Gordon C, Licu D, et al. Efficacy and safety of ataccept for prevention of flares in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus (SLE): 52-week data (APRIL-SLE randomised trial). *Ann Rheum Dis.* 2015;74:2006-2015.
38. Wu D, Li J, Xu D, et al. Telitacicept in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a phase 2 b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2024;83:475-487.
39. Furie R, Aroca G, Alvarez A, et al. A phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of obinutuzumab or placebo in combination with mycophenolate mofetil in patients with active class III or IV lupus nephritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(Suppl 10).
40. Mysler EF, Spindler AJ, Guzman R, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: results from a randomized, double-blind, phase III study. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2368-2379.
41. van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study. *Lancet.* 2018;392:1330-1339.
42. Furie RA, Bruce IN, Dörner T, et al. Phase 2, randomized, placebo-controlled trial of dapirolizumab pegol in patients with moderate-to-severe active systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2021;60:5397-5407.
43. Clowse M, Isenberg D, Merrill J, et al. Dapirolizumab pegol demonstrated significant improvement in systemic lupus erythematosus disease activity: efficacy and safety results of a phase 3 trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(Suppl 9). Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/dapirolizumab-pegol-demonstrated-significant-improvement-in-systemic-lupus-erythematosus-disease-activity-efficacy-and-safety-results-of-a-phase-3-trial/> [cited 2025 Jul 12].
44. Furie RA, van Vollenhoven RF, Kalunian K, et al. Trial of anti-BDCA2 antibody litiflimab for systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2022;387:894-904.
45. Merrill JT, Tanaka Y, D'Cruz D, et al. Efficacy and safety of upadacitinib or elsubrutinib alone or in combination for patients with systemic lupus erythematosus: a phase 2 randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76:1518-1529.
46. Morand E, Pike M, Merrill JT, et al. Deucravacitinib, a tyrosine kinase 2 inhibitor, in systemic lupus erythematosus: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75:242-252.
47. Chan J, Walters GD, Puri P, et al. Safety and efficacy of biological agents in the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE). *BMC Rheumatol.* 2023;7:37.
48. Schett G, Mackensen A, Mougiakakos D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. *Lancet.* 2023;402:2034-2044.
49. Schett G, Müller F, Taubmann J, et al. Advancements and challenges in CART cell therapy in autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2024;20:531-544.
50. Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med.* 2022;28:2124-2132.
51. Hagen M, Bucci L, Böltz S, et al. BCMA-targeted T-cell-engager therapy for autoimmune disease. *N Engl J Med.* 2024;391:867-869.
52. Alexander T, Krönke J, Cheng Q, et al. Teclistamab-induced remission in refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2024;391:864-866.
53. Bucci L, Hagen M, Rothe T, et al. Bispecific T cell engager therapy for refractory rheumatoid arthritis. *Nat Med.* 2024;30:1593-1601.
54. Parodis I, Girard-Guyonvarc'h C, Arnaud L, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological management of systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(6):720-729.
55. Saegusa K, Tsuchida Y, Komai T, et al. Advances in targeted therapy for systemic lupus erythematosus: current treatments and novel approaches. *Int J Mol Sci.* 2025;26(3):929.

# Kardiovaskulární nemoci v těhotenství – současný přehled

Jana Čepelová

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

Přestože bylo zaznamenáno mnoho úspěchů v kardiologické péči v těhotenství i v léčbě fertility u žen, kardiovaskulární nemoci mají stále významný dopad na průběh těhotenství. Vrozené srdeční vady, chlopenní vady, arteriální hypertenze a kardiomyopatie zvyšují riziko mateřské a fetální morbidity a mortality. Management preexistujících kardiovaskulárních nemocí u žen v těhotenství je výzvou pro spolupráci kardiologů a gynekologů s cílem zlepšení morbidity a mortality matky i plodu. Toto přehledné sdělení nabízí shrnutí aktuálních poznatků o kardiovaskulárních chorobách u žen v těhotenství.

**Klíčová slova:** kardiovaskulární onemocnění, těhotenství, pregnancy heart team, prekoncepční poradenství, riziko mateřských komplikací.

## Cardiovascular diseases in pregnancy – a current overview

Even though, there have been many advances in maternal medical care and fertility treatments, the presence of cardiovascular disease has a significant impact on pregnancy. Congenital heart diseases, valvular heart diseases, chronic hypertension and cardiomyopathies are linked to increased risk of maternal as well as fetal morbidity and mortality. The management of the pre-existing heart diseases in pregnancy has been challenging for cooperation of cardiologists and gynecologists, in order to improve maternal and fetal morbidity and mortality. This overview offers a summary of the recent knowledge of pregnancy-related cardiovascular diseases in women.

**Key words:** cardiovascular diseases, pregnancy, pregnancy heart team, pre-pregnancy counselling, risk of maternal complications.

## Úvod

Za poslední dvě dekády došlo k významným demografickým změnám v populaci těhotných žen. Hlavním faktorem je posun fertilního období u žen z mladšího věku 20–25 let do středního věku 30–40 let, s čímž souvisí vyšší výskyt kardiovaskulárních (KV) onemocnění. Další skupinu tvoří stále stoupající počet žen v perimenopauze, které podstupují umělé oplodnění již se známou kardiovaskulární či metabolickou nemocí (arteriální hypertenze, preeklampsie v předchozím těhotenství, ischemická choroba srdeční, arytmie, diabetes mellitus, obezita). Také dívky s vrozenými srdečními vadami se dožívají díky vysoké úrovni kardiochirurgické péče a účinné farmakoterapii častěji fertilního věku (1).

Kardiovaskulární onemocnění se vyskytují u 1–4 % těhotenství a jsou příčinou 10–15 % mateřské mortality (1, 2, 3). Mohou se projevit v průběhu těhotenství nebo po porodu jako primomanifestace, akutní

dekompenzace chronického srdečního onemocnění, předčasný porod, náhlé úmrtí matky i plodu antepartum i postpartum (1). Cyanotické srdeční vady, těžké chlopenní vady, arteriální plicní hypertenze, maligní arytmie, těžká systolická dysfunkce a obstrukce výtokového traktu levé komory patří mezi nejvíce rizikové stavy, které významně zhoršují prognózu matky i plodu (1, 2). Management diagnostiky a léčby těchto nemocných je výzvou pro spolupráci mezi kardiology, gynekology, praktickými lékaři, v návaznosti na komplexní péči ve specializovaném centru při hospitalizaci a porodu (1, 2, 3).

## Fyziologická kardiovaskulární adaptace v těhotenství

V průběhu těhotenství dochází ke změnám krevního oběhu k zajištění dostatečné perfuze utero-placentárního oběhu pro

MUDr. Jana Čepelová  
Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha  
[jana.cepelova@uvn.cz](mailto:jana.cepelova@uvn.cz)

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2025;71(6):E1-E12  
Článek přijat redakcí: X. X. 2025  
Článek přijat po recenzích: X. X. 2025

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

7 Vnitř Lék. 2025;71(6):E1-E12 / V NITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ

**PLNÁ VERZE ČLÁNKU → <https://doi.org/10.36290/vnl.2025.075>**  
POUZE PRO PŘEDPLATITELE VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ



# Exsudativní perikarditida při bilaterální pneumonii jako primomanifestace systémového lupus erythematos

**Jakub Tatarka**

Nemocnice Jihlava

Systémový lupus erythematos (SLE) je chronické autoimunitní onemocnění s pestrým klinickým obrazem, které může postihnout téměř všechny orgánové systémy (1, 2). Kardiopulmonální manifestace nejsou výjimkou, přičemž perikarditida je nejčastějším srdečním postižením u pacientů se SLE (3). Obvykle se jedná o aseptickou serózní perikarditidu, zatímco parainfekční exsudativní forma asociovaná s fluidothoraxem je vzácná a představuje významnou diagnostickou i terapeutickou výzvu (3, 4). V této publikaci popisujeme případ 53leté pacientky hospitalizované pro parainfekční exsudativní perikarditidu a bilaterální pneumonii, u níž byla v průběhu hospitalizace nově diagnostikována SLE. Tento případ zdůrazňuje význam systémového autoimunitního onemocnění jako možné příčiny netypických perikardiálních a plicních komplikací a poukazuje na složitost diferenciální diagnostiky v klinické praxi.

**Klíčová slova:** systémový lupus erythematos, pneumonie, perikarditida, autoimunitní onemocnění.

## Parainfectious exudative pericarditis in bilateral pneumonia as the primary manifestation of systemic lupus erythematosus

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease with a diverse clinical presentation that can affect almost all organ systems. Cardiopulmonary manifestations are no exception, with pericarditis being the most common cardiac involvement in patients with SLE. It is usually an aseptic serous pericarditis, while the parainfectious exudative form with complicated pleural effusion is rare and represents a diagnostic and therapeutic challenge. In this article, we present the case of a 53-year-old female patient hospitalized for parainfectious exudative pericarditis and bilateral pneumonia, in whom the diagnosis of SLE was established during hospitalization. This case highlights the importance of systemic autoimmune disease as a possible cause of atypical pericardial and pulmonary complications and points to the complexity of differential diagnosis in clinical practice.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, pneumonia, pericarditis, autoimmune disease.

### Kazuistika

53letá pacientka byla urgentně referována z terénu pro typické stenokardie, které byly doprovázeny ST denivelacemi anterolaterálně. Tyto nálezy vzbudily podezření na akutní koronární syndrom (AKS), což vedlo k okamžitému zahájení diferenciální diagnostiky. Podrobná anamnéza však odhalila, že týden předtím byla léčena na pneumonii, bolesti na hrudi byly vázány na dýchání, což bylo netypické pro ischemickou chorobu srdeční. Při fyzikálním vyšetření byl přítomen

pleurální třecí šelest, což bylo v kontextu s obtížemi podezřelé z hlediska perikardiálního nebo pleuropulmonálního zánětlivého postižení. Echokardiografické vyšetření prokázalo perikardiální výpotek, který byl bez známek hemodynamické významnosti. Rentgenový snímek hrudníku odhalil bilaterální plicní infiltráty. CT angiografie hrudníku prokázala dystelektatické pruhy přecházející místy až do konsolidací, které mohly odpovídat obrazu bilaterální pleuropneumonie. Současně byl přítomen výrazný perikardiální výpotek a fluidothorax vlevo. Tyto nálezy vedly

MUDr. Jakub Tatarka  
Nemocnice Jihlava  
tatarkaj@nemji.cz

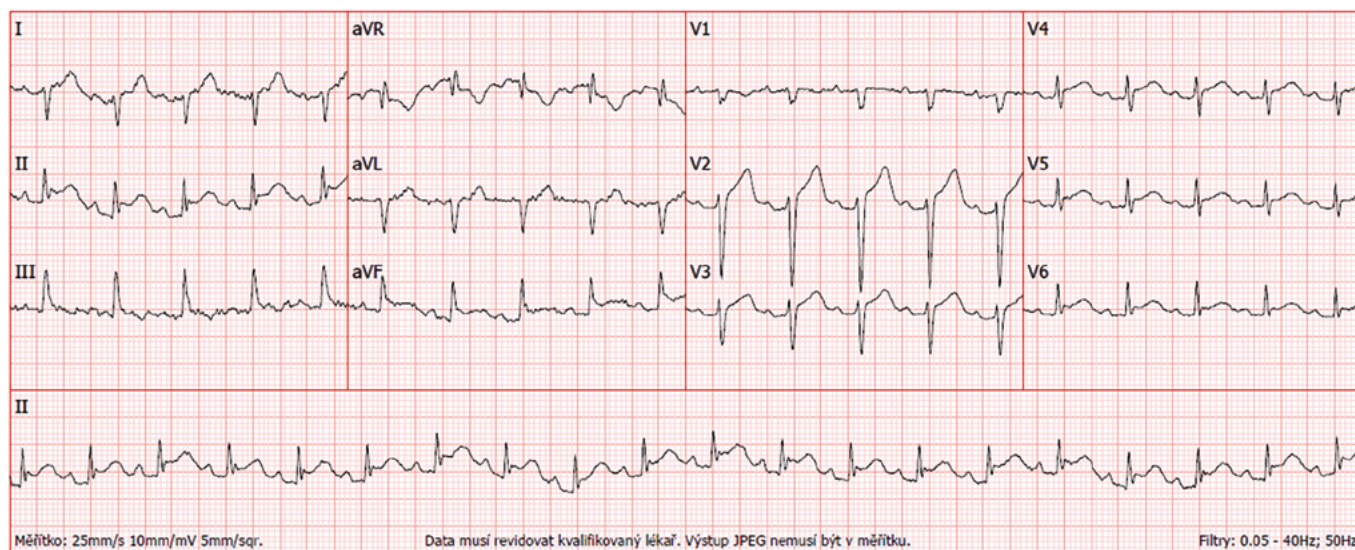
Cit. zkr: Vnitř Lék. 2025;71(6):385-388  
Článek přijat redakcí: 3. 4. 2025  
Článek přijat po recenzích: 5. 9. 2025

k pracovní diagnóze pleuropneumonie komplikované parainfekční exsudativní perikarditidou. Vzhledem k této interpretaci nebyla indikována akutní koronarografie (SKG) a léčebná strategie byla zaměřena na zvládnutí infekčního procesu. Po přijetí byla pacientka ihned indikována k širokospektrální antibiotické terapii cefuroximem 1,5 g i. v. à 8 h v kombinaci se standardní léčbou perikarditidy, tedy kolchicinem 0,5 mg 2× denně a nesteroidními antiflogistiky ibuprofen 600 mg 3× denně. (5). Na této terapii došlo k výraznému klinickému zlepšení, a to jak subjektivně (ústup bolestí na hrudi, zmírnění dušnosti), tak objektivně (pokles zánětlivých markerů, regrese perikardiálního výpotku). Tato odpověď podpořila hypotézu primárně infekční etiologie onemocnění, a proto nebylo zpočátku uvažováno o jiných příčinách. Navzdory úvodnímu zlepšení došlo u pacientky krátce po propuštění k progresivní recidivě obtíží. Byla opět hospitalizována pro znovuobjevení subfebrilií, výrazné zhoršení dušnosti a progresi perikardiálního výpotku. Při přijetí byla subfebrilní (37,5 °C), měla klidovou dušnost s významnou hypoxemií (SpO<sub>2</sub> 83 % při oxygenoterapii 3 l/min). Laboratorní vyšetření odhalila komplexní hematologické abnormality – leukopenie 2,8–4,4 × 10<sup>9</sup>/l, trombocyty 90–104 × 10<sup>9</sup>/l, Hb 89–94 g/l. Zánětlivé markery byly vysoce elevované (CRP 175 mg/l, PCT 1,00 µg/l), což svědčilo pro přetrvávající aktivní zánětlivý proces. Echokardiografická kontrola potvrdila perzistující perikardiální výpotek bez známek srdeční tamponády. Vzhledem

k progresi pleurálního postižení bylo indikováno CT vyšetření hrudníku, které odhalilo přítomnost kapsulovaného fluidothoraxu bilaterálně s dominantní složkou na levé straně. Proto byla pod CT kontrolou provedena hrudní drenáž s odběrem vzorků na mikrobiologické vyšetření, které však neprokázalo bakteriální agens ani přítomnost tuberkulózy. Následně bylo provedeno MR srdce, které potvrdilo cirkulární fluidoperikard šíře 20 mm s přítomností vřávků septa a známkami aktivního zánětlivého postižení perikardu. Vzhledem k absenci bakteriálního původu perikarditidy a přítomnosti systémových projevů (cytopenie, recidivující perikardiální výpotek, pleurální postižení) byla zvažována autoimunitní etiologie. Po vyloučení infekčních příčin na základě negativních hemokultur a laboratorních testů na běžné i atypické patogeny bylo rozhodnuto o provedení imunologického vyšetření. Sérologické testy odhalily pozitivitu anti-SmD protilátek metodou multiplex MBA a ANA negativní metodou IF. Anti-SmD je vysoce specifická pro SLE, i když senzitivita je nízká (5–30 %) (6). ANA-negativní SLE je vzácný (<2–5 % případů), často spojen s časnou fází onemocnění nebo technickými limity testu (7–9).

Na základě těchto výsledků byla pacientka indikována k intenzivní imunosupresivní terapii. Byla zahájena intravenózní léčba vysokodávkovaným Solu-Medrolem (methylprednisolon 1 g i. v. denně 3 dny), na které došlo k rychlému a dramatickému zlepšení stavu. Nastala regrese

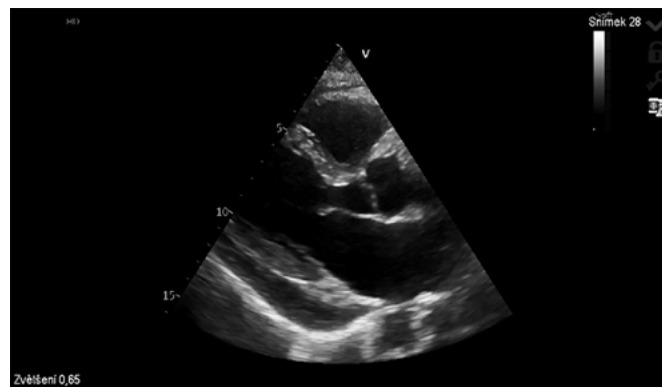
**Obr. 1.** Elektrokardiogram z terénu provedené pro typické stenokardie s nálezem ST denivelací anterolaterálně, vedoucí k podezření na anterolaterální STEMI



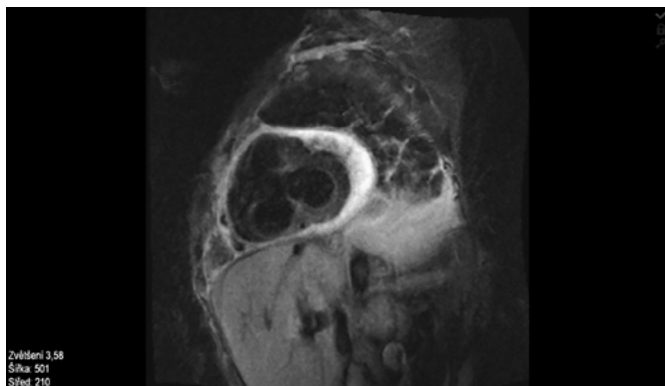
**Obr. 2.** RTG S+P: okrsky nepravidelných opacit bazálně bilat. výraznější vpravo – susp. na podkladě infiltrátu pneumonie



**Obr. 3.** ECHO srdce: cirkulární perikardiální výpotek s maximem kolem laterální stěny levé komory, středně významný, bez známek tamponády



**Obr. 4.** MR srdce: sekvence T2 TIRM: obraz perikarditidy, bez edému myokardu



perikardiálního i pleurálního výpotku, významný pokles zánětlivých markerů a stabilizace hematologických parametrů. Po stabilizaci byla převedena na dlouhodobou terapii perorálním prednisonem 20 mg denně podle doporučení revmatologa. Revmatolog doporučil další úpravu terapie dle klinického vývoje a zvážení nasazení hydroxychlorochinu dle EULAR/ACR doporučení. Tato kombinace představuje základní léčbu SLE a v případě perzistující aktivity onemocnění může být rozšířena o další imunosupresiva (10, 11). Následně ambulantní cestou byla kortikoterapie později doplněna o hydroxychlorochin.

## Diskuze

Perikarditida je nejčastější srdeční manifestací SLE, obvykle serózní aseptická (3). Exsudativní parainfekční perikarditida s fluidothoraxem jako první projev SLE je raritní. Obecně se uvádí, že akutní perikarditida jako dominantní projev při debutu SLE se vyskytuje u přibližně 1 % pacientů s touto diagnózou. Závažný výpotek vedoucí ke srdeční tamponádě se objevuje ještě méně často – méně než u 1 % případů, přičemž samotný asymptomatický perikardiální výpotek může být přítomen u více než 50 % pacientů během průběhu onemocnění, i když klinické projevy jsou výrazně vzácnější (12, 13). Diagnostická výzva spočívá v odlišení infekční etiologie od autoimunitní geneze. V našem případě počáteční klinická i laboratorní odpověď na antibiotika podporovala infekční interpretaci, nicméně negativní kultivace a recidiva výpotků vedly k přehodnocení. Anti-SmD protilátky jsou považovány za vysoce specifické pro SLE, přesto jsou pozitivní jen u menší části pacientů (5–30 %). U ANA-negativního SLE je jejich průkaz významný. Ačkoli je pozitivita ANA obecně považována za vstupní kritérium pro klasifikační kritéria SLE podle EULAR/ACR 2019, v literatuře je popsána i existence ANA-negativního SLE – jeho prevalence se v různých studiích pohybuje mezi 1–5 % případů, v některých až 6 % (především v případech, kdy pacienti užívali imunosupresiva nebo glukokortikoidy) (7). Výklad pozitivního výsledku ANA je citlivý, avšak u malého podílu pacientů může být negativní i při klinických projevech. Často se stává, že negativita ANA je technická – způsobena například použitím méně citlivého substrátu (např. tkáňe hlodavců), vysokým ředěním vzorku nebo prozone efektem – a při opakování testu na HEp-2 buňkách se nález upraví na pozitivní. V některých případech může být

negativní ANA i kvůli předchozí léčbě imunosupresivy (např. kortikosteroidy) (8). Náš případ ukazuje, že v klinické praxi se mohou vyskytnout výjimky, vyžadující širší interpretaci a oporu v dalších imunologických testech. Terapie SLE dle doporučení guidelines EULAR (2019, aktualizace 2023) zahrnuje kromě glukokortikoidů i podání hydroxychlorochinu u všech pacientů bez kontraindikace. Kortikosteroidy mají být používány k rychlé kontrole aktivity, ale co nejdříve redukovány na minimální účinnou dávku. V případě perzistující aktivity či orgánového postižení jsou indikovány imunosupresiva (azathioprin, mykofenolát, methotrexát), a u refrakterních forem i biologická léčba (belimumab, anifrolumab). V našem případě byla zahájena pouze kortikoterapie a později doplněna o hydroxychlorochin (11).

## Závěr

Tento případ ilustruje vzácnou manifestaci systémového lupus erythematoses (SLE) v podobě parainfekční exsudativní perikarditidy komplikované fluidothoraxem. Perikarditida je sice častým srdečním projevem SLE, avšak její exsudativní forma s těžkým zánětlivým postižením pleury je raritní a může vést k nesprávné diagnostické interpretaci jako infekční komplikace (3). Včasná a správná diagnostika SLE v tomto případě vyžadovala komplexní přístup zahrnující pokročilá zobrazovací vyšetření, jako je MR srdce, která potvrdila perikardiální zánět, a CT hrudníku, které prokázalo komplikovaný fluidothorax. Dále byla nezbytná podrobná laboratorní analýza, zahrnující nejen základní zánětlivé parametry, ale také imunologické markery, jejichž pozitivita (zejména anti-SmD protilátky) vedla k definitivnímu stanovení diagnózy. Tento případ také poukazuje na význam cytopenie jako jednoho z možných prvních laboratorních ukazatelů autoimunitního onemocnění. Léčebná strategie vyžadovala postupné kroky – nejprve byla nasazena antibiotická terapie a konvenční léčba perikarditidy (NSAID a kolchicin), které vedly k částečnému zlepšení. Následná progresse stavu však ukázala, že infekční etiologie nebyla primární příčinou onemocnění. Přechod na cílenou terapii vysokodávkovanými kortikosteroidy (intravenózní metylprednison) vedl k rychlé stabilizaci stavu a ústupu perikardiálního i pleurálního výpotku. Po úvodní pulzní terapii byla pacientka převedena na dlouhodobou léčbu perorálním prednisonem. Terapie později doplněna o hydroxychlorochin. Podle klasifikačních kritérií EULAR/ACR 2019 je ANA pozitivita nutným vstupním kritériem, teprve následně se hodnotí klinické a imunologické projevy pomocí bodového skóre (10). Ale náš případ ukazuje, že v klinické praxi se mohou vyskytnout výjimky, vyžadující širší interpretaci a oporu v dalších imunologických testech. Kazuistika zdůrazňuje význam multidisciplinárního přístupu v diagnostice a léčbě pacientů s atypickým průběhem perikarditidy. Včasné rozpoznání autoimunitního pozadí u pacientů s nejasnou recidivující perikarditidou je zásadní pro zahájení adekvátní imunosupresivní terapie, která může výrazně zlepšit prognózu a zabránit rozvoji závažnějších komplikací. Tento případ potvrzuje důležitost mezioborové spolupráce mezi kardiologem, revmatologem, imunologem a radiologem při řešení komplexních klinických situací (4, 10).

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

## LITERATURA



- Nor MA, Ogedegbe OJ, Barbarawi A, et al. Systemic Lupus Erythematosus and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(5):e39284. Published 2023 May 21. doi:10.7759/cureus.39284.
- Feather A, Randall D, Waterhouse M. Kumar and Clark's Clinical Medicine. Elsevier; 2020.
- Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med*. 2020;172(11):ITC81-ITC96. doi:10.7326/AITC202006020.
- Gergianaki I, Bertsias G. Systemic Lupus Erythematosus in Primary Care: An Update and Practical Messages for the General Practitioner. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:161. doi:10.3389/fmed.2018.00161.
- Adler Y, Charron P. The 2015 ESC Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2015;36(42):2873-2874. doi:10.1093/eurheartj/ehv479
- Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*. 2003;56(7):481-490. doi:10.1136/jcp.56.7.481.
- Li H, Zheng Y, Chen L, Lin S. Antinuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus: How many patients and how to identify? *Arch Rheumatol*. 2022;37(4):626-634. doi:10.46497/ArchRheumatol.2022.9366.
- Choi MY, Clarke AE, St Pierre Y, et al. Antinuclear Antibody-Negative Systemic Lupus Erythematosus in an International Inception Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(7):893-902. doi:10.1002/acr.23712.
- Li S, Bian Q. ANA-negative severe lupus-like presentation: Is it lupus or not? *Clin Case Rep*. 2023;11(11):e8145. doi:10.1002/ccr3.8145.
- Aringer M, et al. 2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1151-1159. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214819.
- Fanouriakos A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Bruce IN, Cervera R, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(9):1219-1237. doi:10.1136/ard-2023-224762.
- (Narang VK, Bowen J, Masarweh O, Burnette S, Valdez M, Moosavi L, Joolhar F, Win TT. Acute Pericarditis Leading to a Diagnosis of SLE: A Case Series of 3 Patients. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2022 Jan-Dec;10:23247096221077832. doi:10.1177/23247096221077832. PMID: 35240889; PMCID.
- Barradas MI, Coutinho Dos Santos I, Duarte F, et al. Systemic disease presenting as cardiac tamponade: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2024;8(4):ytaa137. Published 2024 Mar 15. doi:10.1093/ehjcr/ytaa137.

## ON-LINE KURZ

3

# Medicína pro praxi 2025

## OBSAH KURZU

-  „Když méně je více“ –  
**Iniciativa Choosing Wisely**  
 MUDr. Dan Rakušan, MHA, PharmDr. Petra Rozsivalová,  
 MUDr. Jiří Cyraný, Ph.D., MUDr. Jiří Nový
-  **Probiotika v našem těle**  
 MUDr. Jiří Emmer

## 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**

říjen 2025  
až září 2026  
dostupný na  
[online.solen.cz](https://online.solen.cz)

PARTNER:

**ona**  
pharm



# Evinakumab: léčivý přípravek pro homozygotní familiární hypercholesterolemii

Vladimír Blaha

III. interní gerontometabolická klinika Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH) je závažné genetické onemocnění charakterizované extrémně vysokými hladinami LDL cholesterolu a časným rozvojem aterosklerózy. Navzdory kombinované hypolipidemické terapii naprostá většina pacientů nedosahuje cílových hladin LDL-C. Evinakumab, plně humanizovaná monoklonální protilátka proti angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3), představuje novou terapeutickou možnost. Tento článek shrnuje mechanismus účinku, klinické důkazy a praktické aspekty podávání evinacumabu u pacientů s HoFH.

**Klíčová slova:** homozygotní familiární hypercholesterolemie, LDL-cholesterol, kardiovaskulární onemocnění, hypolipidemická léčba, evinakumab.

## Evinacumab: a therapeutic agent for homozygous familial hypercholesterolemia

Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) is a severe genetic disorder characterized by extremely high levels of LDL cholesterol and early development of atherosclerosis. Despite combined lipid-lowering therapy, the vast majority of patients fail to achieve target LDL-C levels. Evinacumab, a fully human monoclonal antibody against angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3), represents a novel therapeutic option. This article summarizes the mechanism of action, clinical evidence, and practical aspects of evinacumab administration in patients with HoFH.

**Key words:** homozygous familial hypercholesterolemia, LDL cholesterol, cardiovascular disease, lipid-lowering therapy, evinacumab.

## Homozygotní FH a terapeutické výzvy

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH) je vzácné, avšak závažné dědičné onemocnění způsobené bíalelickými mutacemi v genech ovlivňujících metabolismus LDL částic. Nejčastěji se jedná o mutace v genu pro LDL receptor (LDLR), méně často v genu pro apolipoprotein B (APOB), proprotein konvertázu subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9), nebo LDLRAP1 (Low-Density Lipoprotein Receptor Adaptor Protein 1). Prevalence se odhaduje na 1 : 160 000 až 1 : 300 000 jedinců. Klinicky se manifestuje výrazně zvýšenými hladinami LDL-C (často > 13 mmol/l) již od dětství. V důsledku narušené funkce LDL receptoru dochází ke kumulaci aterogenních lipoproteinů, což má za následek rozvoj těžké generalizované aterosklerózy. Klinicky se HoFH manifestuje jako akcelerovaná kardiovaskulární nemoc s výskytem xantomů, aortální stenózy, infarktu myokardu nebo mozkové příhody v mladém věku. Diagnostika je založena na kombinaci biochemických

nálezů a genetického testování. HoFH je nejčastěji způsobena ztrátovými mutacemi v genu pro LDL receptor, což vede k minimální nebo zcela chybějící jaterní clearanci LDL-C z oběhu. Genetické změny, které vedou k minimální nebo zcela chybějící expresi LDLR („nulová homozygoti“), jsou spojeny s vyššími hladinami LDL-C než změny, které pouze částečně snižují expresi LDLR, např. přítomnost dvou nenulových alel nebo jedné nulové a jedné nenulové alely („nenulová homozygoti“) (1).

Současné terapeutické přístupy ke snížení LDL-C u HoFH zahrnují kombinaci standardních hypolipidemických léčiv, jako jsou statiny, ezetimib, inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9) U řady pacientů je nutná i LDL-aféze (2). Další léčebnou možností je lomitapid (3). Lomitapid nepatří v České republice mezi standardní hypolipidemická léčiva, je běžně nedostupný, musí být požadován u plátců zdravotního pojištění na tzv. S 6, je méně dostupný než lipo-proteinová aféze.

Statiny a inhibitory PCSK9 účinkují převážně zvýšením exprese LDLR v játrech; tyto léky však mají omezený nebo žádný účinek u pacientů se závažnou formou HoFH, zejména u těch s dvěma nulovými alelami LDLR (3). Lomitapid působí nezávisle na funkci LDLR, ale jeho použití je omezeno bezpečnostními problémy závislými na dávce, včetně častých gastrointestinálních nežádoucích účinků a jaterní steatózy (4).

Pacienti s HoFH mohou být rovněž léčeni lipoproteinovou aferézou (LA), invazivní a časově náročnou metodou, která sice účinně snižuje LDL-C u pacientů rezistentních na jinou léčbu, ale je spojena se zhoršením kvality života a není běžně dostupná (5). Lipoproteinová aferéza může u pacientů s HoFH akutně snížit hladinu LDL-C až o 50–60 %. Kombinace LA s hypolipidemiky vede k dalšímu snížení LDL-C a omezení „rebound“ efektu po aferéze. Léčba aferézou však vyžaduje pravidelné (obvykle týdenní nebo čtrnáctidenní) invazivní a časově náročné výkony (6).

Navzdory těmto terapeutickým možnostem je dosažení cílových hodnot LDL-C doporučených v guidelines u pacientů s HoFH velmi

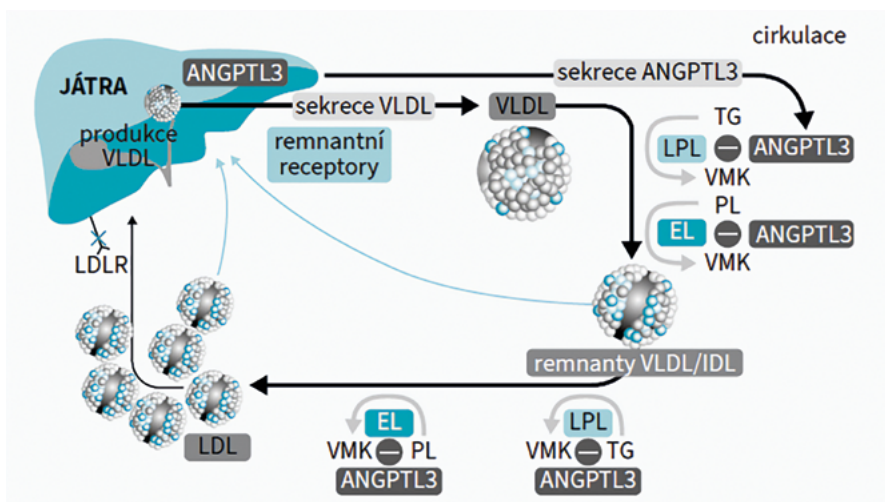
obtížné. Současné evropské guidelines ESC/EAS pro pacienty s HoFH doporučují cílové hladiny LDL-C <1,4 mmol/l pro dospělé s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním (ASCVD) a <1,8 mmol/l pro dospělé bez ASCVD (7). U dětí a dospívajících je doporučeno cílit na LDL-C <3 mmol/l, pokud je léčba zahájena před dosažením 18 let věku a nejsou přítomny známky ASCVD. U dětí s již vzniklým ASCVD se doporučuje cílit na ještě nižší hladiny LDL-C.

## Mechanismus účinku evinakumabu

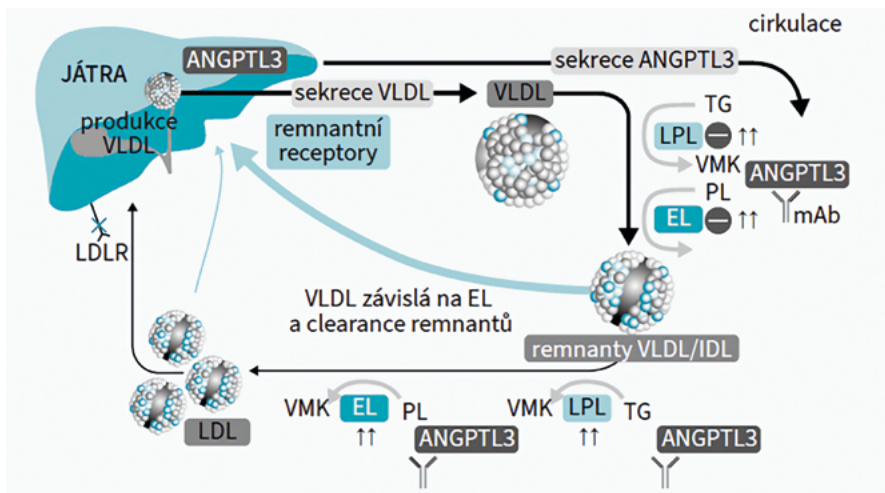
ANGPTL3 (angiopoietin-like protein 3) je protein exprimovaný v játrech, který inhibuje lipoproteinovou lipázu (LPL) a endotelovou lipázu (EL). Inhibice ANGPTL3 pomocí evinakumabu vede k derepresi těchto enzymů, což urychluje katabolismus triglyceridů a lipoproteinových částic. Navíc dochází ke snížení produkce VLDL a následně LDL, a to i nezávisle na funkci LDL receptoru. To je klíčové právě u pacientů s HoFH, kteří mají funkci LDL receptoru částečně nebo zcela narušenou (8). Mechanismus účinku evinakumabu se proto liší od běžných

**Obr. 1.** Mechanismus účinku evinakumabu. Upraveno podle (9);

**A** Zvýšená hladina LDL-C u HoFH v důsledku chybějící nebo téměř chybějící funkce LDLR



**B** Inhibice ANGPTL3 snížila hladinu LDL-C u HoFH, což částečně vyplývá ze zvýšené clearance lipoproteinů před vytvořením LDL



Legenda: ANGPTL3 – angiopoietin-like 3; EL – endothelial lipase; HoFH – homozygous familial hypercholesterolemia; IDL – intermediate-density lipoprotein; LDL – low-density lipoprotein; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; LDLR – low-density lipoprotein receptor; LPL – lipoprotein lipase; mAb – monoclonal antibody; PL – phospholipase; TG – triglyceride; VLDL – very low-density lipoprotein; VMK – FFA, free fatty acid – volné mastné kyseliny.

hypolipidemik, a jeho přidání k terapii přináší významné přínosy právě v těchto vysoce rezistentních případech (Obr. 1) (9).

Evinakumab byl schválen jako doplňková léčba k jiným hypolipidemickým terapiím u dospělých a dospívajících pacientů ve věku  $\geq 12$  let s homozygotní familiární hypercholesterolemií (HoFH) americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) v únoru 2021 a Evropskou lékovou agenturou (EMA) v červnu 2021. Tato schválení byla podložena výsledky klíčové dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie fáze 3 (NCT03399786), ve které evinakumab podávaný spolu s maximálně tolerovanou LLT vedl k přibližnému snížení hladiny LDL-C o 50 % po 24 týdnech léčby u pacientů s HoFH ve věku  $\geq 12$  let, bez ohledu na léčbu aferézou (2). Na základě těchto výsledků bylo původní schválení evinakumabu rozšířeno v březnu 2023 FDA a v prosinci 2023 EMA i na pacienty s HoFH ve věku 5–11 let.

## Účinek evinakumabu na další lipidové parametry

Evinakumab kromě výrazného snížení LDL-C ovlivňuje i další lipidové parametry (Obr. 2). Ve studiích byl prokázán pokles triglyceridů (TG), non-HDL cholesterolu a apolipoproteinu B. Zvláště u pacientů se smíšenou dyslipidemií nebo s reziduálním rizikem po terapii statiny je tento efekt žádoucí.

## Klinické důkazy: studie ELIPSE HoFH

V multicentrické, dvojitě zaslepené studii fáze 3 ELIPSE HoFH bylo 65 pacientů randomizováno k podání evinakumabu nebo placebo. Evinakumab byl podáván intravenózně v dávce 15 mg/kg každé 4 týdny po dobu 24 týdnů. Výsledky ukázaly významné snížení hladin LDL-C oproti placebo (2) (Obr. 3).

## Další klinické studie a reálná praxe

Kromě studie ELIPSE HoFH byly účinky evinakumabu hodnoceny i v menších otevřených studiích, případových sériích a registrech (Tab. 1). Studie Wilkinsona et al. (10) ukázala, že pacienti s HoFH, kteří neodpovídali na léčbu PCSK9 inhibitory, dosáhli poklesu LDL-C o 53 % při léčbě evinakumabem. Rosenson et al. (11) rozdělil HoFH pacienty dle genotypu a odpovídající funkčnosti LDL-receptoru. Popsal 10 pacientů (evinakumab (n = 8); placebo (n = 2)), kteří měli mutace s  $< 2$  % aktivitou

LDL-receptoru. U těchto pacientů byla průměrné výchozí hladina LDL-cholesterolu 6,74 mmol/l ve skupině s evinakumabem a 6,32 mmol/l ve skupině s placebem. Evinakumab snížil hladinu LDL-C o 53,5 % ve 24. týdnu oproti nárůstu o 18,8 % u pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

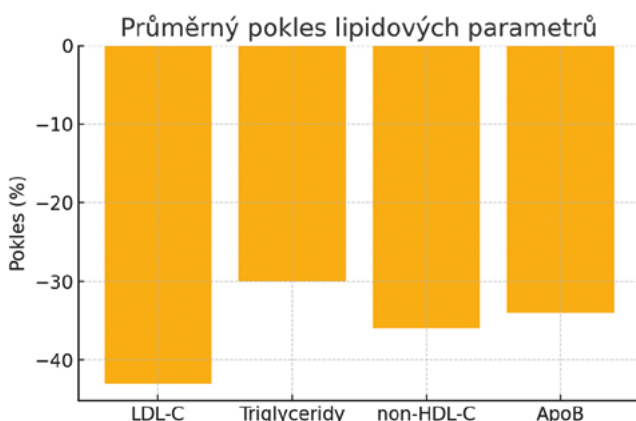
Další údaje přinesla otevřená fáze studie ELIPSE HoFH. Celkem 64 pacientů, kteří dokončili dvojitě zaslepenou fázi studie, pokračovalo v otevřené fázi léčbou evinakumabem, medián léčby evinakumabem byl 3,5 roku. Od výchozí hodnoty do 48. týdne (konec otevřené fáze) snížil evinakumab průměrnou hladinu LDL-C o 46,3 %, přičemž podobné snížení bylo pozorováno u pacientů s „null-null“ variantami (47,2 %) i s „non-null“ variantami (45,9 %). Nežádoucí účinky byly zaznamenány u 47 (73,4 %) pacientů; u 4 (6,3 %) pacientů byly tyto nežádoucí účinky považovány za související s léčbou evinakumabem (9).

Pro posouzení zkušeností s léčbou evinakumabem jsou velice cenné údaje z reálné klinické praxe. Cílem studie profesorky Stefanutti bylo posoudit dlouhodobou účinnost a bezpečnost evinakumabu u pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií ve věku 14 až 63 let, kteří byli či nebyli léčeni lipoproteinovou aferézou (LA) v reálné klinické praxi (6). Evinakumab byl podáván intravenózně (15 mg/kg každé 4 týdny) po dobu prvních 24 měsíců u 7 pacientů s geneticky potvrzenou HoFH, kteří byli zároveň léčeni standardní hypolipidemickou terapií a podstupovali LA. Poté následovalo prodloužené období léčby v rámci programu, kdy pacienti byli léčeni evinakumabem přibližně 12 měsíců bez LA. Délka terapie evinakumabem tak činila 3 roky. Hodnocena byla také patientská zkušenost s evinakumabem a kvalita života pomocí dotazníku EuroQol (EQ-5D-3L). Ve srovnání s výchozím stavem vedla léčba evinakumabem ke stabilnímu snížení koncentrace LDL-C v plazmě o -43,4 % po 30 měsících a o -54,2 % po 36 měsících. Všechny 7 pacientů s HoFH dosáhlo snížení LDL-C  $> 30$  %, přičemž u 3 pacientů klesla hladina LDL-C při léčbě pod 2,5 mmol/l. Evinakumab byl dobře tolerován, bez výskytu závažných nežádoucích účinků nebo významných změn jaterních enzymů. Všichni pacienti uvedli, že léčba evinakumabem

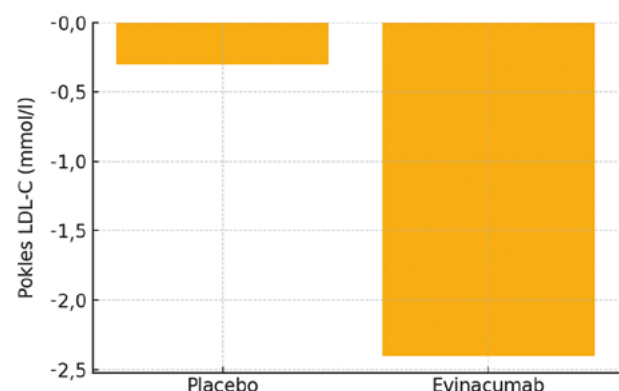
**Tab. 1.** Přehled klinických studií s evinakumabem v reálné klinické praxi

Studie	Počet pacientů	Pokles LDL-C (%)	Typ studie
ELIPSE HoFH (2)	65	-43	RCT
Wilkinson et al. (10)	24	-53	Retrospektivní
Rosenson et al. (11)	10	-53,5	Observační

**Obr. 2.** Účinek evinakumabu na lipidové parametry



**Obr. 3.** Průměrný pokles LDL-C ve studii ELIPSE HoFH po 24 týdnech léčby



byla přijatelná a fyzicky méně zatěžující než LA. Průměrné skóre EQ-5D utility bylo 0,966 a vizuální analogová škála dosáhla hodnoty 78,6, což odpovídá výsledkům běžné italské populace. Tyto výsledky naznačují, že evinakumab je bezpečná a účinná léčba vysoké hladiny LDL-C, kterou pacienti s HoFH, ať již podstupují LA nebo ne, vnímají jako přijatelnou (6).

V další otevřené, jedno-ramenné studii fáze 3 (NCT03409744) byli zařazeni pacienti ve věku  $\geq 12$  let s homozygotní familiární hypercholesterolemií, kteří dosud nebyli léčeni evinakumabem (evinakumab-naivní), nebo jej již užívali v předchozích studiích (12). Všichni pacienti dostávali intravenózně evinakumab v dávce 15 mg/kg každé 4 týdny v kombinaci se stabilní hypolipidemickou terapií. Celkem bylo zařazeno 116 pacientů (dospělí:  $n = 102$ ; adolescenti:  $n = 14$ ), z nichž 57 (49,1 %) bylo žen. Pacienti byli léčeni po 104,3 (28,3–196,3) týdnů. Celkem bylo hlášeno 93 (80,2 %) případů nežádoucích příhod vzniklých v průběhu léčby a 27 (23,3 %) případů závažných nežádoucích účinků. Byla zaznamenána dvě úmrtí (1,7 %), přičemž žádné z nich nebylo považováno za související s evinakumabem. Tři pacienti (2,6 %) přerušili léčbu z důvodu nežádoucích účinků, žádné z těchto přerušení však nebylo přičítáno evinakumabu. Od výchozí hodnoty do 24. týdne snížil evinakumab průměrnou hladinu LDL-C o 43,6 %. Průměrné snížení LDL-C činilo u dospělých 41,7 % a u adolescentů 55,4 % (12).

## Účinek evinakumabu na výskyt aterosklerotických kardiovaskulárních příhod

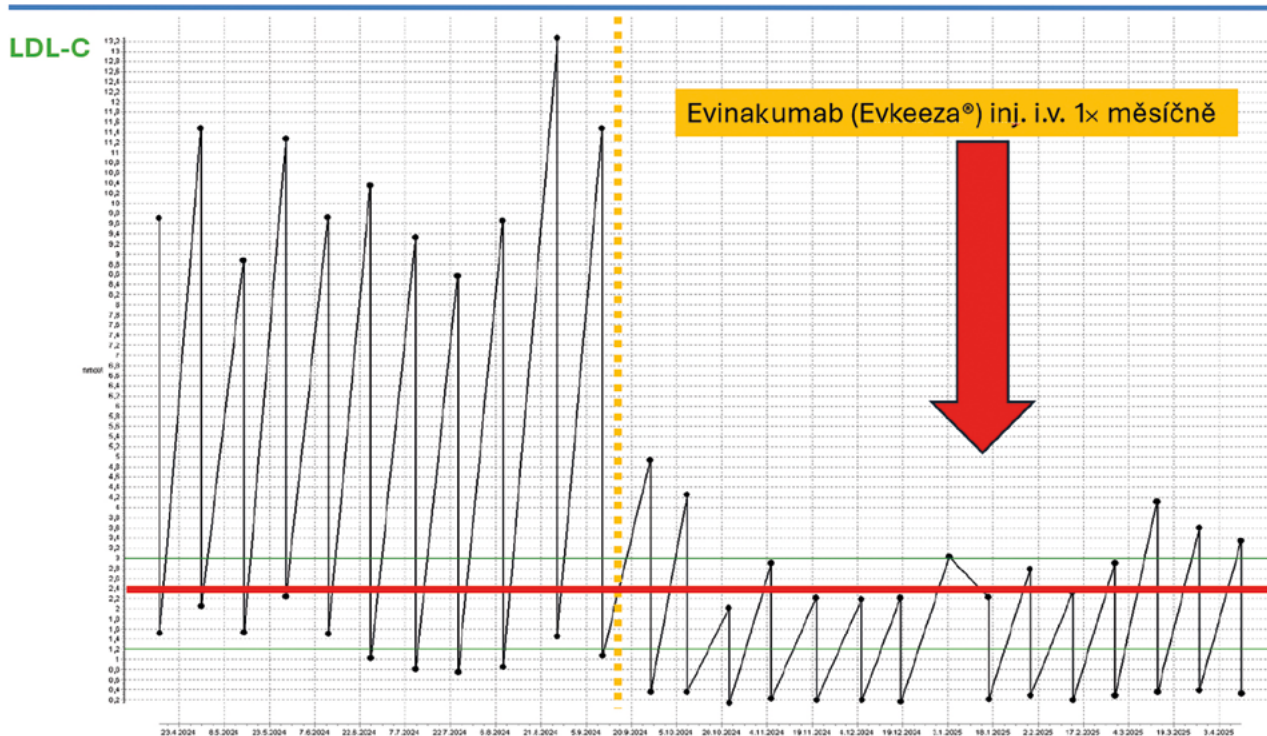
Pro reálnou klinickou praxi je zásadní, zda terapie evinakumabem snižuje nejen krevní lipidy, ale především zda snižuje i klinické endopointy – výskyt aterosklerotických kardiovaskulárních příhod. Jsou k dispozici údaje ze třech francouzských center, kde probíhala studie OLE ELIPSE HoFH (Open-Label Extension to Evinacumab Lipid Studies in Patients With HoFH), zahrnující nově diagnostikované pacienty

a pacienti, kteří dokončili klinickou studii ELIPSE HoFH, na stabilní hypolipidemické terapii včetně lipoproteinové aferézy, bez lomitapidu. Všichni pacienti dostávali evinakumab (15 mg/kg intravenózně) každé 4 týdny (13). Primárními účinnými ukazateli byly průměrné absolutní a procentuální změny v hladině LDL-C od výchozího stavu do 6 měsíců. Klíčovým sekundárním ukazatelem byl výskyt kardiovaskulárních příhod, který bylo srovnáván s kontrolním souborem pacientů s HoFH, kteří nebyli léčeni evinakumabem nebo lomitapidem a byli srovnatelní podle věku, pohlaví a léčby lipoproteinovou aferézou podle údajů vycházejících z Francouzského registru familiární hypercholesterolemie. Od šestého měsíce terapie evinakumabem byla průměrná redukce LDL-C 3,7 mmol/l, což představuje 56 % (ze 6,5 mmol/l na 2,8 mmol/l;  $P < 0,0001$ ) a byla stabilní během 3,5letého mediánu sledování. Žádní pacienti léčení evinakumabem neměli během 4 let kardiovaskulární příhody oproti 13 případům u 5/21 (24 %) v kontrolní kohortě pacientů ( $P = 0,0267$ ). V reálném životě vedlo tak dlouhodobé užívání evinakumabu u pacientů s HoFH jako doplňkové terapie k léčbě hypolipidemiky včetně lipoproteinové aferézy nejen ke snížení, ale také k udržení nízkých hodnot LDL-C a také ke zlepšení přežití bez kardiovaskulárních příhod.

## Bezpečnost a tolerance

V klinických studiích i reálné praxi byl evinakumab hodnocen jako bezpečný lék s příznivým profilem tolerance. Vedlejší účinky byly mírné až středně těžké. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou nazofaryngitida (13,7 %), onemocnění podobné chřipce (7,7 %), závrať (6 %), bolest zad (5,1 %) a nevolnost (5,1 %). Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je anafylaxe (0,9 %). Reakce na infuzi (např. pruritus v místě infuze) byly hlášeny u 9 (7,7 %) pacientů léčených evinakumabem a u 2 (3,7 %) pacientů s placebem. Výskyt závažných nežádoucích účinků

**Obr. 4.** Vliv léčby evinakumabem inj. i. v. 1x měsíčně na koncentraci LDL-cholesterolu



byl nízký a jejich výskyt nebyl vyšší než v placebové skupině (6) (12). Výskyt anafylaktických reakcí je vzácný. V dlouhodobých observačních studiích nebyly zaznamenány významné hepatotoxické či renální účinky. Monitorace laboratorních parametrů je však i nadále doporučena, zejména jaterních enzymů, CK a hladin lipidů.

## Praktické aspekty podávání

Léčba evinakumabem se v praxi řídí následujícími základními postupy:

- Dávkování: 15 mg/kg i. v. infuze každé 4 týdny
- Indikace: léčba HoFH u dospělých a dětí od 12 let
- Úhrada v ČR: v individuálním režimu, podléhá schválení revizního lékaře
- Sledování: LDL-C, jaterní testy, příznaky intolerance

## Kazuistika: pacientka s HoFH léčená evinakumabem

Pacientka, žena, 56 let, s geneticky potvrzenou HoFH (homozygotní mutace v genu LDLR). Navzdory maximální terapii (rosuvastatin 40 mg a ezetimibe 10 mg denně, evolokumab 140 mg 1x za 14 dní, LDL-aféza 1x za 14 dní) setrvaly hladiny LDL-C >11 mmol/l. Léčbu lomitapidem pacientka pro významnou hepatopatii netolerovala.

Po zahájení léčby evinakumabem došlo během 3 měsíců k poklesu LDL-C na 2,23 mmol/l (Obr. 4). Subjektivně došlo ke zlepšení kvality života, frekvence aferéz byla zachována. Tolerance léčby byla dobrá, bez nežádoucích účinků.

## Závěr

Evinakumab jako inovativní léčivo snižuje koncentrace LDL-C u pacientů s HoFH i v případech, kde standardní terapie selhává. Jeho schopnost působit nezávisle na LDL receptoru ho předurčuje k léčbě těch nejzávažnějších forem dyslipidemií. Přínosy evinakumabu se projevují nejen na laboratorních parametrech, ale také ve zlepšení kvality života a oddálení klinických projevů aterosklerózy, u některých pacientů dojde ke snížení potřeby aferéz. Jeho další rozšíření v léčbě je podmíněno dostupností a schválením úhrady v jednotlivých zdravotních systémech. Další výzkum se zaměřuje na jeho využití i u heterozygotní FH, smíšených dyslipidemií a u pacientů s reziduálním kardiovaskulárním rizikem navzdory kombinované léčbě. Evinakumab reprezentuje významný přínos v léčbě homozygotní FH díky svému unikátnímu mechanismu účinku nezávislému na LDL receptoru. V kombinaci s ostatními hypolipidemiky může zásadně snížit LDL-C a zlepšit dlouhodobou prognózu vysoce rizikových pacientů s HoFH.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Práce byla podpořena projekty Cooperatio vědní oblast METD LF UK Hradec Králové, AZV MZ ČR NU22-01-00151. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

1. Bruckert E. Recommendations for the management of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: overview of a new European Atherosclerosis Society consensus statement. *Atheroscler Suppl.* 2014;15(2):2632.
2. Raal FJet al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;383(8):711720.
3. Rosenson RS. Existing and emerging therapies for the treatment of familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res.* 2021;62:100060.
4. Hegele RA, Tsimikas S. LipidLowering Agents. *Circ Res.* 2019;124(3):386404.
5. Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. *Atherosclerosis.* 2018;277:483492.
6. Stefanutti Cet al. Realworld experience of longterm efficacy and safety of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia treated and untreated with lipoprotein apheresis. *J Clin Lipidol.* 2024;18(5):e817e824.
7. Cuchel Met al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J.* 2023;44(25):22772291.
8. Goldberg ACet al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5(3):133140.
9. Raal FJet al. The LongTerm Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *JACC Adv.* 2023;2(9):100648.
10. Wilkinson MJet al. RealWorld Effectiveness and Safety of Evinacumab in Children and Adults With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: A Multisite US Perspective. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2025;19(9):538.
11. Rosenson Ret al. The Efficacy and Safety of Evinacumab in Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients with Little to No LowDensity Lipoprotein Receptor Activity. *J Clin Lipidol.* 2020;14(4):552.
12. Gaudet Det al. Evinacumab in homozygous familial hypercholesterolaemia: longterm safety and efficacy. *Eur Heart J.* 2024;45(27):24222434.
13. Béliard Set al. Evinacumab and Cardiovascular Outcome in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024;44(6):14471454.

# Role motivace v léčbě obezity

Šárka Slabá

Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. LF UK a VFN Praha

Motivace pacienta hraje zásadní roli v úspěchu léčby obezity, a to nejen při zahájení změn, ale především při jejich dlouhodobém udržení. Článek shrnuje aktuální poznatky o motivačních procesech u osob s obezitou, popisuje bariéry a faktory ovlivňující motivaci z pohledu teorie sebeurčení a behaviorálních věd. Zaměřuje se na praktické strategie, jak s pacienty o změně efektivně komunikovat, jak posilovat jejich vnitřní motivaci a jak přistupovat k relapsu jako k součásti léčebného procesu. Důraz je kladen na mezioborovou spolupráci a na potřebu systematického posilování motivace v průběhu celé terapie. Podpora motivace by měla být standardní součástí klinické praxe, nikoli samostatnou aktivitou.

**Klíčová slova:** behaviorální přístupy, komunikace, motivace, multidisciplinární přístup, obezita.

## The role of motivation in obesity treatment

Patient motivation plays a key role in obesity treatment, not only at the initiation of lifestyle changes but particularly in their long-term maintenance. This article summarizes current knowledge about motivational processes in individuals with obesity, outlining common barriers and influencing factors through the lens of self-determination theory and behavioral science. It focuses on practical strategies for effective patient communication, enhancing intrinsic motivation, and managing relapse as a normal part of treatment. Emphasis is placed on interdisciplinary collaboration and the need for ongoing motivational support throughout the therapeutic process. Motivational support should be integrated into all stages of obesity treatment.

**Key words:** behavioral approaches, communication, motivation, multidisciplinary care, obesity.

## Úvod

Obezita představuje chronické, recidivující onemocnění, které významně zvyšuje morbiditu a mortalitu a zásadně zatěžuje zdravotní systém. Léčba obezity představuje dlouhodobý a komplexní proces, a přestože léčebné možnosti včetně farmakoterapie a bariatric prodláaly výrazný pokrok, efektivita intervencí zůstává zásadně limitována adherencí a dlouhodobou spoluprací pacientů (1). Jednou z hlavních determinant úspěchu léčby je **motivace pacienta ke změně chování**, jejíž absence je nejčastějším důvodem selhání. Motivace je dynamický proces, který ovlivňuje rozhodnutí pacienta ke změně životního stylu, přijetí léčebných doporučení a jejich dlouhodobé dodržování. Zvláště u chronických onemocnění, jako je obezita, motivace pacienta hraje klíčovou roli v dlouhodobé úspěšnosti léčby obezity. Motivace není pevně danou vlastností, ale **dynamickým a ovlivnitelným procesem**, který podléhá celé řadě vnitřních i vnějších faktorů – od neurobiologických predispozic až po charakter terapeutického vztahu (2). V praxi

však často narážíme na nízkou připravenost pacientů měnit životní styl, neochotu spolupracovat a časté relapsy.

## Motivace v léčbě chronických onemocnění – specifika u obezity

Motivace je v psychologii chápána jako proces, který iniciuje, směřuje a udržuje cílené chování. V kontextu chronických onemocnění se nejedná o jednorázové rozhodnutí, ale o **dlouhodobou připravenost k sebekontrolě, vytrvalosti a ochotě nést náklady změny**.

Obezita je specifická tím, že:

- je silně stigmatizována a často vnímána jako „selhání vůle“, což oslabuje autonomní motivaci,
- přináší pouze pozvolnou a zprostředkovanou zpětnou vazbu (např. zlepšení glykemie po 3 měsících diety),
- její léčba vyžaduje trvalé úsilí bez jasného časového horizontu „uzdravení“,

- je často spojena s psychiatrickou komorbiditou (deprese, úzkosti, poruchy příjmu potravy), která motivaci dále oslabuje.

Moderní neurovědy ukazují, že u části pacientů s obezitou dochází k narušení funkce mozkových okruhů odměny (dopaminergní systém), což snižuje schopnost regulovat impulzivní příjem potravy a snižuje reaktivitu na přirozené posílení (3). To ztěžuje aktivaci a udržení vnitřní motivace k abstinenci od přejídání nebo změně životního stylu.

## Teoretická východiska práce s motivací

### Teorie self-determinace

Rozlišuje vnitřní (autonomní) a vnější (kontrolovanou) motivaci. Podle této teorie Deciho a Ryana (4) je pro dlouhodobé udržení zdravého chování klíčové, aby byly naplněny tři psychologické základní potřeby:

- **Autonomie** (pacient má pocit, že se rozhoduje svobodně)
- **Kompetence** (věří, že dokáže změnu zvládnout)
- **Sounáležitost** (má podporu od blízkých či odborníků)

Výzkumy ukazují, že autonomní motivace (např. vnitřní důvody, jako zlepšení kvality života) je silnější prediktor dlouhodobého udržení změny než motivace vnější (např. tlak okolí nebo zdravotní varování) (5).

Z hlediska dlouhodobé adherence je nejstabilnější vnitřní nebo integrovaná motivace. Cílem zdravotníka není „přesvědčit pacienta“, ale **vytvářet prostředí, ve kterém se může autonomní motivace rozvinout** – prostřednictvím respektu, podpory, partnerského vztahu a možností volby.

### Model změny chování

Tento model Prochasky a DiClementa (6) popisuje změnu chování jako **proces, nikoli jednorázové rozhodnutí**. Lidé se nacházejí v různých fázích připravenosti ke změně a je důležité přizpůsobit intervenci dané fázi.

Fáze změny chování:

1. **Předuvědomění (precontemplation)** – pacient změnu nechystá, nevidí problém.
2. **UVědomění (contemplation)** – pacient vnímá problém, ale není rozhodnutý.
3. **Příprava (preparation)** – pacient plánuje změnu, podniká první kroky.
4. **Akce (action)** – aktivně mění chování.
5. **Udržení (maintenance)** – snaží se udržet změnu a předejít relapsu.
6. **Relaps** – návrat ke starému chování; není selhání, ale součást cyklu změny.

Každá fáze vyžaduje jiný typ intervence. Například pacient ve fázi uvědomění potřebuje podporu při zvažování výhod a nevýhod změny, zatímco pacient ve fázi akce potřebuje posilování konkrétních dovedností. Mnoho lékařů chybně očekává, že pacienti přijdou do ordinace připraveni k akci. Ve skutečnosti je většina pacientů ve fázi **kontemplace nebo přípravy**, a proto **je nutné pracovat nejprve s motivací, nikoliv rovnou předepisovat plán**.

## Motivační rozhovory

Motivační rozhovor je technika vedení rozhovoru, která pomáhá pacientům nalézt a zesílit jejich vlastní motivaci k léčbě. Byl vyvinut Millerem a Rollnickem (7) a je široce využíván v oblasti léčby závislosti a chronických onemocnění včetně obezity.

Principy:

- **Empatie** – lékař projevuje porozumění světu pacienta.
- **Rozpoznání ambivalence** – pacienti často zároveň chtějí a nechtějí změnu. Motivační rozhovor pomáhá tyto protichůdné pocity prozkoumat bez odsuzování.
- **Podpora autonomie** – pacient je považován za experta na vlastní život a rozhodnutí.
- **Vyvolávání změny** – namísto vnucování se motivace generuje skrze dialog.

Významným faktorem je také délka a intenzita intervencí – krátké rady mají nižší efektivitu než pravidelné a cílené rozhovory s dobře vyškoleným personálem. Metaanalýzy ukazují, že motivační rozhovor zvyšuje adherenci a podporuje redukci hmotnosti (8). Efektivita se zvyšuje při opakovaných intervencích a v kombinaci s behaviorálními strategiemi.

## Kognitivní a emoční bariéry

Ve snaze porozumět nízké motivaci pacientů k redukci hmotnosti je třeba identifikovat faktory, které působí jako **bariéry vůči změně**. Tyto faktory mohou být vnitřní (osobnostní rysy, předchozí zkušenosti) nebo vnější (životní okolnosti, sociální podmínky).

Pacienti často trpí **nízkou sebedůvěrou**, naučenou bezmocí („stejně mi to nikdy nešlo“) a **kognitivním zkreslením**, například „všechno nebo nic“ („když jsem porušil dietu, nemá smysl pokračovat“). Dlouhodobé diety často vedly k **jojo efektu**, což u části pacientů vyústilo ve **vzdání se aktivního přístupu**.

Nedávná studie (9) upozorňuje, že stigmatizace osob s obezitou lékaři a zdravotníky může významně snižovat ochotu pacientů aktivně se účastnit léčby a může vést k vyhublému chování. Mnozí pacienti s obezitou mají negativní zkušenosti se zdravotníky, kteří jejich problém redukuje na „nedostatek vůle“ (10).

Zásadním předpokladem motivace k akci i vytrvání při překážkách je **sebeúčinnost (self-efficacy)** označuje přesvědčení jednotlivce, že je schopen ovlivnit své chování a zvládat obtížné situace. Nízká sebeúčinnost je běžná u pacientů s obezitou, především v důsledku opakovaných neúspěšných pokusů o redukci hmotnosti (11). Tito pacienti mohou ztrácet víru, že „tentokrát to bude jiné“, což je významný demotivující faktor.

Podpora sebeúčinnosti je tedy jedním z klíčových cílů terapeutické práce. Efektivní jsou techniky jako stanovování dílčích cílů, pozitivní zpětná vazba, validace snahy i malých pokroků a rozbor situací, kdy se pacientovi něco podařilo (12).

**Kapacitu pacienta investovat čas a energii do změny** také významně snižuje nízký socioekonomický status, pracovní zatížení, péče o rodinu nebo absence podpory partnera. Dalšími faktory, které ovlivňují schopnost změny, jsou obezitogenní prostředí, automatizované stra-

vovací návyky a nízká fyzická aktivita (13). Změna chování je náročný proces, který vyžaduje určitou míru psychické a organizační stability.

**Komorbidity jako depresivní porucha, úzkostné poruchy, ADHD či poruchy příjmu potravy** (zejména záchvatovitě přejídání) jsou časté a vyžadují specifický přístup. Podle metaanalýzy (14) se u pacientů s obezitou a zároveň depresivní poruchou dosahuje nižší adherence, vyšší míry relapsu a kratší doby udržení změn.

## Klinické strategie podpory motivace: co může dělat lékař

Motivace pacienta není zcela v rukou lékaře, ale lékař může ovlivnit **klíčové proměnné**: prostředí, komunikaci, strukturu plánu a oporu v krizových momentech.

### Vytváření bezpečného prostoru

- Aktivní naslouchání, absence hodnocení, otevřenost k obtížím pacientů.
- Ověření očekávání pacienta: „Co byste považoval(a) za úspěch v horizontu 3 měsíců?“
- Uznání předchozích snah a výdrže.

### Stanovování dílčích a dosažitelných cílů

Cíle musí být měřitelné, dosažitelné, pozitivně formulované, časově vymezené a pacientem akceptované. Krátkodobé úspěchy posilují pocit kompetence a zvyšují motivaci pokračovat (15). Dlouhodobé cíle (např. „zhubnout 20 kg“) jsou často demotivující, pokud nejsou doprovázeny konkrétními a zvládnutelnými kroky. Stanovujeme cíle typu:

- 5% redukce hmotnosti během 12 týdnů,
- zvýšení počtu kroků na 6 000 denně,
- vymizení večerního přejídání 5x týdně.

### Zpětná vazba a pozitivní posilování

Udržování kontaktu a pozitivní posilování během kontrol zvyšuje adherenci. Podle systematického přehledu (16) již 10minutové strukturované konzultace 1x za 3 týdny zvyšují míru adherence až o 35 %. (Pravidelné kontroly s hodnocením pokroku (nejen hmotnosti), e-mailová nebo telefonická podpora, využití digitálních aplikací nebo mobilních připomínek).

### Využití behaviorálních technik

- Vedení **stravovacích a pohybových deníků** – přináší zpětnou vazbu a strukturu.
- **Sebehodnocení** a práce s posilováním pozitivních změn.
- Techniky zvládnání relapsu – relaps není selhání (plán B, krizové scénáře).

Novější studie ukazují, že farmakologická léčba může nejen zlepšit výsledky redukce hmotnosti, ale zároveň zvyšovat motivaci k behaviorální změně tím, že přináší včasné pozitivní výsledky (17).

### Klinické kazuistiky v praxi

Příklad 1: Pacientka, 42 let, s BMI 38, se opakovaně snažila zhubnout, avšak posledních šest měsíců bez úspěchu. Lékař zahájil léčbu přímým nasazením GLP-1 agonisty, aniž by předtím zmapoval její motivaci ke

změně. Po dvou měsících byla léčba ukončena s konstatováním, že „neměla žádný efekt“. Analýza: V tomto případě chybělo důkladné vyšetření motivace pacientky a práce s jejími očekáváními. Pacientka přistupovala k léčbě s očekáváním pasivního účinku léku a nebyla připravena aktivně měnit své chování. Nedostatek doprovodných behaviorálních intervencí vedl k neúspěchu léčby.

Příklad 2: Muž, 57 let, BMI 35, s hypertenzí a prediabetem, vstoupil do léčby ve fázi kontemplace, tedy kdy si byl vědom problému, ale nebyl ještě rozhodnut změnit životní styl. Lékař nejprve zmapoval jeho obavy a vysvětlil mu vztah mezi tělesnou hmotností a zdravotním stavem. Společně pak definovali plán drobných, postupných změn. Po šesti měsících dosáhl pacient 7% redukce tělesné hmotnosti. Analýza: Úspěch této léčby spočíval v respektování hodnot pacienta, aktivní spoluúčasti a pozitivním posilování jeho pokroků.

## Doporučení pro klinickou praxi

Doporučení	Praktická aplikace
Zmapujte fázi motivace	Jednoduchou otázkou: „Jak připraven(a) se cítíte něco změnit?“
Pracujte s očekáváním	Zjistěte, co pacient od léčby očekává a co je pro něj realistické
Respektujte autonomii	Nabídněte možnosti, ne direktivní příkazy
Využívejte behaviorální podpůrné prvky	Deníky, konkrétní cíle, zpětná vazba
Pracujte v týmu	Zapojení nutričního terapeuta, psychologa, farmakologická podpora
Vyhýbejte se moralizování a stigmatizaci	Pozitivní, partnerský přístup podporuje motivaci

## Diskuze

Motivace k redukci hmotnosti je zásadním předpokladem úspěšné léčby obezity. Současný výzkum však potvrzuje, že motivace pacientů s obezitou není pouze otázkou vůle, ale komplexní výsledek interakce biologických, psychologických a sociálních faktorů (14). Zkušenosti z praxe ukazují, že i pacienti s velmi nízkou motivací mohou pozitivně reagovat na vhodně vedenou podporu, pokud je přístup lékaře empatický, strukturovaný a orientovaný na spolupráci.

U části pacientů může být dominantní bariérou **nízké vnitřní očekávání úspěchu** v kombinaci s frustrací z minulých neúspěchů. Jiní pacienti se potýkají s dezinterpretací zdravotních rizik – vnímají nadváhu jako „osobní nedostatek“ místo jako chronické onemocnění. Z výzkumů také vyplývá, že **stigmatizující přístup** zdravotníků (byť i nevědomý) vede ke ztrátě důvěry, úzkosti a vyhýbavému chování pacientů (9).

Důležitým faktorem, který ovlivňuje motivaci, je i **časová perspektiva pacienta** – pokud pacient očekává rychlé a radikální výsledky, je riziko zklamání vyšší. Edukace o postupném charakteru změny a definování realistických cílů je proto klíčová. V tomto kontextu se ukazuje jako velmi přínosná **motivace založená na vnitřních hodnotách pacienta** – například schopnost aktivně fungovat v rodině, zlepšení mobility nebo snížení medikace.

Další významnou oblastí je **práce se selháním** – léčba obezity je cyklický proces a relapsy jsou časté. Pacienti, u kterých je možné

tyto relapsy předvídat, normalizovat a zpracovávat je bez morálního hodnocení, vykazují delší dobu udržení změn (16). V tomto ohledu je velmi efektivní zapojení dalších odborností – nutričního terapeuta, psychologa či farmaceuta – kteří pomáhají pacientovi udržet motivaci v mezidobí mezi lékařskými kontrolami (18).

Z hlediska farmakologické léčby (např. GLP-1 agonisté) je nutné, aby očekávání pacienta byla reálně nastavena – ani účinný lék nemůže nahradit změnu chování. Naopak kombinace behaviorálních technik a moderní farmakoterapie se ukazuje jako nejefektivnější přístup.

Význam motivace se neomezuje jen na vstupní fázi léčby, ale je **zásadní pro udržení změn**, prevenci relapsu a dlouhodobé adherence. Proto je doporučováno pravidelné hodnocení a posilování motivace v každém kontaktu s pacientem.

## Závěr

Motivace pacienta je proměnlivá, dynamická a ovlivnitelná – nikoli daná nebo fixní. V léčbě obezity hraje zásadní roli, přičemž její absence by neměla být důvodem k rezignaci na léčbu. Právě cílená práce s motivací umožňuje překlenout často frustrující zkušenosti pacientů a vytvořit prostor pro reálnou změnu. Lékaři, kteří rozumí psychologickým aspektům obezity, dokáží nejen přesněji identifikovat bariéry změny, ale také vhodně přizpůsobit formu komunikace, podpořit pacientovu autonomii a navrhnout realistické intervence. Vzhledem k narůstajícímu využití farmakoterapie je klíčové, aby behaviorální podpora nezůstala v pozadí. **Podpora motivace není samostatná terapeutická oblast, ale součást každého efektivního kontaktu s pacientem s obezitou. Práce s motivací by tak měla být standardní součástí klinické praxe léčby obezity.**

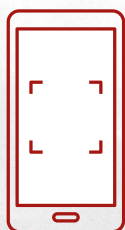
**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:**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

## LITERATURA

1. Bray GA, Kim J, Wilding JPH. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev.* 2016;18(7):715-723.
2. Teixeira PJ, Carraça EV, Marques MM, et al. Motivation, self-determination, and long-term weight control. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2020;17(1):2.
3. Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. *N Engl J Med.* 2015;374(4):363-371.
4. Ryan RM, Deci EL. *Self-determination theory: Basic psychological needs in motivation, development, and wellness.* New York: Guilford Press; 2017.
5. Ng JYY, Ntoumanis N, Thøgersen-Ntoumani C, et al. Self-determination theory applied to health contexts. *Perspect Behav Sci.* 2019;42(1):91-108.
6. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages and processes of self-change of smoking. *J Consult Clin Psychol.* 1983;51(3):390-395.
7. Rollnick S, Miller WR, Butler CC. *Motivační rozhovory v praxi: pomoc lidem změnit se.* Přel. Bartoš M. Praha: Portál; 2013.
8. Martins RK, McNeil DW. Review of motivational interviewing in promoting health behaviors. *Clin Psychol Rev.* 2019;70:51-62.
9. Puhl RM, Himmelstein MS, Pearl RL. Weight stigma as a psychosocial contributor to obesity. *Am Psychol.* 2021;76(9):1301-1313.
10. Hebl MR, Xu J. Weighing the care: physicians' reactions to the size of a patient. *Int J Obes (Lond).* 2019;43(2):242-250.
11. Warziski MT, Sereika SM, Styn MA, Music E, Burke LE. Changes in self-efficacy and dietary adherence: predictors of weight loss success. *Appetite.* 2021;156:104984.
12. Schwarzer R, Luszczynska A, Ziegelmann JP, Scholz U, Lippke S. Social-cognitive predictors of physical exercise adherence: three longitudinal studies in rehabilitation. *Health Psychol.* 2016;25(1):54-65.
13. Farpour-Lambert NJ, Baker JL, Hassapidou M, et al. Childhood obesity: causes, consequences, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):251-260.
14. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, et al. Mental health comorbidities in obesity management. *Obes Rev.* 2022;23(3):e13393.
15. Michie S, Ashford S, Sniehotta FF, et al. A refined taxonomy of behavior change techniques to help people change their physical activity and healthy eating behaviors: the CALO-RE taxonomy. *Psychol Health.* 2020;25(11):1479-1498.
16. Čadová E, Mareček J, Novák P, et al. Efektivita krátkých behaviorálních intervencí v léčbě obezity. *Prakt Med.* 2023;21(1):14-19.
17. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of weekly semaglutide on weight loss in adults with overweight or obesity. *Lancet.* 2022;397(10270):971-984.
18. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts.* 2023;16(2):67-82.

# Nabídka Solenu

pro mladé lékaře...



**SOLEN** MEDICAL EDUCATION



- první **kongres zdarma** pro absolventy
- **40% sleva** pro lékaře do 35 let na:
  - předplatné našich časopisů
  - námi pořádané kongresy
- brigády pro studenty medicíny

# Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2025



# Vnitřní lékařství

Ročník 71, 2025, číslo 6

## 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, z. s.  
Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359

## Adresa redakce:

SOLENE, 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 SOLENE, 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](http://www.solen.cz),  
e-mailem: [predplatne@solen.cz](mailto:predplatne@solen.cz),  
telefonem: +420 734 254 064

## Předplatné v SR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2025 je 116 €.

Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s.  
Oddelenie inej formy predaja  
P. O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3  
tel: 0800 188 826  
e-mail: [predplatne@mpkapa.eu](mailto:predplatne@mpkapa.eu)  
[www.ipredplatne.sk](http://www.ipredplatne.sk)

## Registrace MK ČR pod číslem E 1202

ISSN 0042-773X (print), ISSN 1801-7592 (on-line)

Citační zkratka: Vnitř Lék.

## Časopis je indexován v:

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



MAGNOSOLV®  
Mg2+



# K LÉČBĚ STAVŮ PROVÁZENÝCH NEDOSTATKEM HOŘČÍKU



Mg

Mg

**Název přípravku:** Magnosolv 365 mg granule pro perorální roztok v sáčku. **Složení:** jeden sáček o hmotnosti 5,6 g obsahuje: 670 mg lehkého zásaditého uhlíkatého hořečnatého (= 169 mg hořčíku), 342 mg lehkého oxidu hořečnatého (= 196 mg hořčíku). Celkový obsah hořčíku je 365 mg, což odpovídá 15 mmol hořečnatých iontů. **Indikace:** léčba stavů provázených nedostatkem hořčíku, které nevyžadují parenterální substituci, podpůrná léčba u onemocnění koronárních tepen. **Dávkování:** dávkování se řídí mírou nedostatku hořčíku. Doporučená střední denní dávka činí 4,5 mg hořčíku (0,185 mmol) na kg tělesné hmotnosti. **Dospělí a dospívající od 14 let:** dospělí a dospívající od 14 let užívají 1 sáček rozpuštěný ve 200 ml vody 1x nebo 2x denně. **Pediatrická populace:** děti ve věku od 10 do 12 let a dospívající ve věku od 12 do 14 let užívají 100 ml až 200 ml roztoku vzniklého po rozpuštění 1 sáčku ve 200 ml vody, a to 1x denně. Děti ve věku od 6 do 9 let užívají 100 ml roztoku vzniklého po rozpuštění 1 sáčku ve 200 ml vody, toto množství může být rozděleno do 2 dávek. Děti do 6 let mohou užívat Magnosolv s přihlédnutím k jejich tělesné hmotnosti, vztažené na obsah hořčíku v přípravku. **Způsob podání:** Obsah sáčku se rozpustí v 200 ml vody. Vyšší popsané množství roztoku, které vznikne rozpuštěním obsahu 1 sáčku, se pije v době mezi jídly. Užití před jídlem zlepšuje vstřebávání. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku, akutní renální insuficience v anurické fázi, terminální oligurická fáze chronické renální insuficience, dehydratace, hypermagnezémie. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je nutné provádět pravidelné kontroly sérové hladiny hořčíku v krvi kvůli riziku otravy hořčíkem a může být zapotřebí snížit dávku. V případě rozvoje průjmu je nutno snížit dávku přípravku nebo přípravek dočasně vysadit. Tento přípravek obsahuje 212,85 mg draslíku v jednom sáčku. Je nutno vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů na dietě s nízkým obsahem draslíku. **Interakce:** V důsledku tvorby soli, popř. komplexních sloučenin, může dojít ke snížení resorpce železa, tetracyklinů, chlorpromazinu, digoxinu a fluoridu sodného. Tyto látky se proto mají užívat 3 až 4 hodiny před nebo po užití přípravku s obsahem magnezia. Při současně aplikaci kalium šetrných diuretik je třeba zohlednit množství draslíku v přípravku. V tomto případě je vhodné dodržovat dietu s nízkým obsahem draslíku. **Fertilita, těhotenství a kojení:** tento léčivý přípravek má však být používán během těhotenství pouze tehdy, pokud potenciální přínosy pro matku převažují nad potenciálními riziky, včetně rizik pro plod. Vzhledem k nedostatku údajů o léčbě v období kojení je však u kojící ženy třeba vždy zvážit nutnost podávání. **Nežádoucí účinky:** řídká stolice nebo průjem, únava po vysokých dávkách nebo dlouhodobém užívání. **Uchovávání:** uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy a velikosti balení:** 30 sáčků. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Viatrix Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irsko **Registrační číslo:** 39/895/92-C. **Datum revize textu:** 17. 7. 2024. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis a léčivý přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léčivého přípravku si přečtěte úplnou verzi SPC. Distributor v ČR: MagnaPharm CZ, s.r.o., Karla Engliše 6/3201, 150 00 Praha 5, Česká republika. MAG\_25\_13\_CZ. Datum přípravy: 13.5.2025.