

Vnitřní lékařství

7

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 – KLINICKÁ NEFROLOGIE

ANCA-asociované vaskulitidy – diagnostické a léčebné možnosti

Co by měl internista vědět o akutním poškození ledvin

Indikace, účinnost a bezpečnost NOAC u pacientů s CKD

Duální efekt ketoanalog esenciálních aminokyselin a inhibitorů SGLT2 receptorů u seniorů s chronickým onemocněním ledvin: tříleté klinické sledování

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Riziko krvácení do trávicího traktu při užívání orálních antikoagulancií: aktuální přehled a ovlivňující faktory

Hypersenzitivní pneumonitida – komplexní pohled na patogenezi, diagnostiku a terapeutické možnosti

Bariéry při odvykání kouření u pacientů s diabetes mellitus

KAZUISTIKY

Naše první zkušenost s kaplacizumabem u TTP

DOBRÁ RADA

Hodnocení efektu alergenové imunoterapie v rámci léčby respiračních alergií

Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Multifunkční analyzátor

AFIAS 1

nejen pro diagnostiku rizika srdečního selhání

novatin 

Přesné a certifikované měření:

NOVINKA

- NT-proBNP
- Troponin T (TnT)
- D-dimer
- CRP
- FOB
- Streptest A
- HbA1c
- Další se připravují

- Příprava vzorku bez PIPETOVÁNÍ!**
- Vzorek pouze 30 μ L kapilární krve
- 5" dotykový displej
- Intuitivní postup měření
- Propojitelný s PC
- Integrovaná tiskárna pro okamžitý tisk výsledků
- Paměť na 5000 výsledků
- Snadno ovladatelný**
- Nákladově efektivní**



AFIAS1/08/06/2025

Pro bližší informace nás neváhejte kontaktovat.

 Novatin s.r.o.  V Sadech 1081/4a | 160 00 Praha 6
 +420 602 289 923  info@novatin.com
 www.novatin.com

novatin 

Hlavní téma – klinická nefrologie

Milé kolegyně, vážení kolegové, dostává se vám do rukou nové číslo Vnitřního lékařství, věnované vybraným tématům nefrologie, která se obdobně jako další oblasti vnitřního lékařství velmi dynamicky rozvíjí. Trend v přibývání nových poznatků, zejména v oblasti imunologie a genetiky, se neustále zrychluje a intenzivně se rozšiřují také možnosti terapie nefrologických onemocnění. Do tohoto čísla Vnitřního lékařství jsme vybrali témata z oblasti klinické nefrologie, která je, na rozdíl od dialyzační nefrologie a transplantační nefrologie, podle mého názoru internistům nejbliže.

Velmi si vážím toho, že všichni oslovení autoři, přední odborníci v problematice nefrologie, přijali pozvání přispět svojí prací k vysoké odborné úrovni časopisu a jsem si jistý, že svými příspěvky, které čtenářům přinášejí nejnovější informace v dané oblasti, zaujmou širokou internistickou veřejnost. Dovolte mi, abych v krátkosti představil jednotlivé práce.

V prvním článku se paní doc. Hrušková a kol. věnuje velmi aktuální problematice ANCA asociovaných vaskulitid (AAV). V této oblasti přibývají nové poznatky velmi rychle, což nejlépe dokumentuje skutečnost, že doporučení KDIGO pro diagnostiku a léčbu těchto onemocnění publikovaná v r. 2021 musela být již po třech letech, tedy v r. 2024, revidována. Po popisu klinického obrazu a diagnostických a klasifikačních kritérií se autoři věnují současným doporučením v léčbě a managementu AAV. Jako iniciální terapie nově diagnostikované AAV se doporučují kortikosteroidy (KS) v kombinaci s rituximabem nebo cyklofosfamidem. Alternativou ke KS je avakopan (inhibitor receptoru C5a). U pacientů, kteří zůstávají na dialýze a nemají extrarenální projevy onemocnění, imunosupresivní terapii ukončíme po třech měsících. Plazmaferézy je třeba zvážit u pacientů s koncentrací kreatininu > 300 $\mu\text{mol/l}$ a u těch, kteří vyžadují dialýzu nebo mají rychle stoupající hodnotu kreatininu, nebo u pacientů s difúzním alveolárním krvácením a hypoxemií. Po navození remise se doporučuje udržovací terapie buď rituximabem, nebo azathioprinem, případně methotrexát.

Článek paní doc. Petejové a kol. je zaměřen na problematiku akutního poškození ledvin (AKI). AKI je klinický syndrom, který je charakterizován náhlým, potenciálně reverzibilním snížením renálních metabolických a exkretčních funkcí. AKI se vyvíjí v průběhu hodin nebo dnů a typickým klinickým příznakem bývá snížení diurézy nebo anurie a vzestup sérové koncentrace kreatininu. Nicméně je nutno zdůraznit, že ne ve všech případech AKI musí být přítomna oligoanurie. AKI může vzniknout z primárně nefrologických příčin, ale mnohem častěji se vyvíjí jako sekundární projev při postižení jiného orgánu nebo jiné závažné nemoci. Diferenciální diagnostika je proto neobvykle široká a zahrnuje mnoho stavů napříč interními specializacemi. AKI je nezávislý rizikový faktor chronického onemocnění ledvin (CKD) a prediktor mortality u kriticky nemocných pacientů. S různým stupněm AKI se můžeme setkat v mnoha oborech medicíny, nicméně internista bývá obvykle prvním specialistou, který je k pacientovi s podezřením na AKI volán, a proto musí být seznámen s etiologií, diagnostikou, diferenciální diagnostikou a základními principy léčby těchto závažných stavů.

Ve třetím článku se paní MUDr. Vanková a kol. věnují velmi aktuálnímu tématu, kterým jsou indikace, účinnost a bezpečnost NOAC u pacientů s CKD. Tato problematika je mimořádně důležitá nejen z praktického, ale i z teoretického hlediska, protože u pacientů s CKD se vyskytuje zvýšené riziko krvácivých stavů a současně i hyperkoagulační stav. Fibrilace síní a tromboembolická choroba se vyskytují u pacientů s CKD asi dvakrát častěji než v běžné populaci. Z hlediska antikoagulační terapie bylo podávání antagonistů vitamínu K dlouhou dobu jediným možným terapeutickým přístupem, protože NOAC nebyly pro pacienty s CKD dostupné. K významnému pokroku v antikoagulační léčbě u pacientů s CKD došlo až během uplynulé dekády, kdy byla účinnost a bezpečnost NOAC u těchto pacientů ověřena v randomizovaných kontrolovaných studiích. Výsledky potvrdily lepší účinnost a větší bezpečnost NOAC v porovnání s warfarinem u pacientů s méně pokročilými stadii CKD. Rovněž u pacientů s CKD 4–5 snižují NOAC ve srovnání s warfarinem riziko fatálních i nefatálních kardiovaskulárních příhod i riziko velkého nebo život ohrožujícího krvácení.

V dalším článku se pan prof. Teplan a kol. zamýšlejí nad přínosem souběžného podávání ketoanalog esenciálních aminokyselin a inhibitorů SGLT-2 v komplexní konzervativní léčbě pokročilých stadií CKD. Do klinického sledování bylo zařazeno celkem 42 pacientů ve věku 65–80 let s CKD 3 b–4 a současným postižením kardiálním nebo diabetem. Všichni sledovaní pacienti byli léčeni nízkobílkovinnou dietou s limitovaným příjmem bílkovin 0,8 g/kg doplněnou o ketoanalog esenciálních aminokyselin v dávce 0,1 g/kg. U 22 pacientů, kteří byli randomizováni k léčbě SGLT-2 inhibitory, byla léčba rozšířena o dapagliflozin nebo empagliflozin v dávce 10 mg/den. Pacienti byli sledováni po dobu 36 měsíců. Presentovaná studie potvrdila, že přidání SGLT-2 inhibitorů ke komplexní konzervativní léčbě pokročilých stadií CKD umožňuje dlouhodobě stabilizovat metabolické parametry a progresi renální insuficience. Výsledky této studie jsou v souladu se současnými trendy v léčbě CKD a poukazují na možnou alternativu konzervativní léčby chronického selhání ledvin u seniorů, zejména ve věkové kategorii stáří, tj. nad 75 let věku, kdy v důsledku závažných komorbidit, zejména chronických orgánových komplikací diabetu nebo srdečního selhání, není možná transplantace ledviny a zahájení pravidelného dialyzačního léčení je rovněž spojeno se zvýšeným rizikem, nebo je dokonce kontraindikováno.

Vážení a milí přátelé, doufám, že se vám tematické číslo Vnitřního lékařství věnované nefrologii bude líbit. Věřím, že vás předkládané články zaujmou, pomohou rozšířit spektrum vašich znalostí v oblasti diagnostiky a léčby chorob ledvin a budou přínosem pro vaši další klinickou praxi.

prof. MUDr. Josef Zadražil, CSc.

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

Obsah

EDITORIAL / EDITORIAL

Hlavní téma – klinická nefrologie

Main topic – clinical nephrology

Josef Zdražil - - - - - 403

HLAVNÍ TÉMA / MAIN TOPIC

ANCA-asociované vaskulitidy – diagnostické a léčebné možnosti

ANCA-associated vasculitides – current diagnostic and therapeutic options

Zdenka Hrušková, Vladimír Tesař - - - - - 408

Co by měl internista vědět o akutním poškození ledvin

What should an internist understand about acute kidney injury

Naděžda Petejová, Josef Zdražil, Vladimír Teplan, Arnošt Martínek - - - - - 415

Indikace, účinnost a bezpečnost NOAC u pacientů s CKD

Indications, efficacy, and safety of NOACs in patients with CKD

Marie Vanková, Kateřina Oulehle, Oskar Zakijyanov, Jan Vachek, Vladimír Tesař - - - - - 425

Duální efekt ketoanalog esenciálních aminokyselin a inhibitorů SGLT2 receptorů u seniorů s chronickým onemocněním ledvin: tříleté klinické sledování

Dual effect of keto amino acids and SGLT2 receptor inhibitors in seniors with chronic kidney disease: three years clinical monitoring

Vladimír Teplan, Naděžda Petejová, Ivo Valkovský - - - - - 432

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE

Drug-drug interaction between rivaroxaban and amiodarone: A systematic review

Léková interakce mezi rivaroxabanem a amiodaronem: systematický přehled

Pavol Fülöp, Štefan Tóth, Tibor Porubän, Zuzana Fülöpová, Mariana Dvorožňáková

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Riziko krvácení do trávicího traktu při užívání orálních antikoagulancií: aktuální přehled a ovlivňující faktory

Risk of gastrointestinal bleeding with oral anticoagulants: actual review and influencing factors

Antonín Bartusek, Radek Kroupa - - - - - 443

Hypersenzitivní pneumonitida – komplexní pohled na patogenezi, diagnostiku a terapeutické možnosti

Hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive overview of pathogenesis, diagnostics and therapeutic options

Martina Doubková - - - - - 451

Vnitřní lékařství

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz



Uperold®

kalcifediol 255 µg

O KROK NAPŘED¹ V LÉČBĚ I PREVENCI NEDOSTATKU VITAMINU D



JEDNODUCHÉ
DÁVKOVÁNÍ¹



RYCHLEJŠÍ
EFEKT^{1,2}



ÚČINNÁ
LÉČBA^{1,2}

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



Indikace přípravku Uperold®:¹

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

Zkrácená informace o přípravku Uperold®

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

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Uperold 255 mikrogramů měkké tobolky, poslední revize textu 17. 10. 2023. 2. Pérez-Castrillon JL, Duenas-Laita A, Brandi ML, et al. Calcifediol is superior to cholecalciferol in improving vitamin D status in postmenopausal women: a randomized trial. J Bone Miner Res. 2021;36(10):1967-1978. 3. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. Eur J Clin Nutr. 2020;74(11):1498-1513.

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

Určeno pouze odborníkům ve smyslu zákona 40/1995 Sb.



PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Bariéry při odvykání kouření u pacientů s diabetes mellitus

Barriers to smoking cessation in patients with diabetes mellitus

Marika Koželuhová, Jana Malinová, Natálie Michalcová, Sofia Talalaievska, Jan Brož- - - - - 456

**Endovaskulární metoda vytvoření arteriovenózní fistuly**

Endovascular method of arteriovenous fistula creation

Katarína Tokarčíková, Ján Tokarčík, Tibor Varga ml., Ondrej Zahornacký

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Naše první zkušenost s kaplacizumabem u TTP

Our first experience with caplacizumab in TTP

Eva Drbohlavová, Kristýna Datinská- - - - - 462

DOBRÁ RADA / GOOD ADVICE

Hodnocení efektu alergenové imunoterapie v rámci léčby respiračních alergií

Evaluation of the effect of allergen immunotherapy for practice

Jiří Nevrlka - - - - - 468

DOPORUČENÝ POSTUP / RECOMMENDED PRACTICE

**Doporučený postup diagnostiky a léčby infekce virem hepatitidy B**

Diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection: Czech national guidelines

Petr Husa, Jan Šperl, Petr Urbánek, Soňa Fraňková

Připravujeme do Vnitřního lékařství

2025

8

- Technologie a diabetes mellitus 2. typu
- Kardio-reno-metabolický syndrom a jeho management v klinické praxi
- Endokrinní dysruptory a diabetes
- Nevyužitý potenciál inovativní léčby diabetu 2. typu – farmakoekonomický pohled
- Súčasný trendy vo farmakoterapii nadhmotnosti a obezity
- Imunitně zprostředkovaný diabetes mellitus indukovaný checkpoint inhibitory: kazuistiky a klinický přehled pro internisty
- Karcinom pankreatu a diabetes mellitus
- Angioedém jako nežádoucí účinek léčby různými farmaky

... a mnoho dalšího

VYJDE
V PROSINCI

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. Doporučovaná 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.

ANCA-asociované vaskulitidy – diagnostické a léčebné možnosti

Zdenka Hrušková, Vladimír Tesař

Klinika nefrologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Mezi ANCA-asociované vaskulitidy patří tři vzácná onemocnění, granulomatóza s polyangiitidou, mikroskopická polyangiitida a eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou. Nejčastěji postihují orgány ORL oblasti, plíce a ledviny. Stanovení diagnózy vyplývá z klinického obrazu, positivity ANCA protilátek (namířených proti proteináze 3, PR3-ANCA nebo myeloperoxidáze, MPO-ANCA) a/nebo bioptického ověření. Časný rozpoznání choroby a neprodlené zahájení terapie jsou pro prognózu pacientů zcela klíčové. V léčbě se dnes nejvíce využívají kortikosteroidy a buď cyklofosfamid, nebo rituximab, možná je i jejich kombinace. U závažných forem onemocnění je stále možné zvážit přidání plazmaferéz. Novější léčebnou možností s potenciálem zcela nahradit kortikosteroidy je avakopan, inhibitor receptoru pro C5a složku komplementu. V léčbě EGPA je možné využít také terapii namířenou proti interleukinu 5.

Klíčová slova: ANCA, avakopan, cyklofosfamid, kortikosteroidy, rituximab, vaskulitida.

ANCA-associated vasculitides – diagnostic and therapeutic options

Granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis are three rare diseases ranked among ANCA-associated vasculitides. The most commonly affected organs include the ENT area, lungs and kidneys. The diagnosis is based on the clinical picture, positivity of ANCA antibodies (directed against proteinase 3, PR3-ANCA, or myeloperoxidase, MPO-ANCA) and/or biopsy verification. Early recognition of the disease and prompt initiation of therapy are crucial for the patients' prognosis. Nowadays, treatment usually consists of corticosteroids and either cyclophosphamide or rituximab, or both. In severe forms of the disease, the addition of plasma exchange can still be considered. A newer treatment option that has the potential to completely replace corticosteroids is avacopan, a complement C5a receptor inhibitor. In the treatment of EGPA, therapy directed against interleukin 5 may also be used.

Key words: ANCA, avacopan, corticosteroids, cyclophosphamide, rituximab, vasculitis.

Úvod

Jako ANCA-asociované vaskulitidy (AAV) se označují systémové nekrotizující vaskulitidy malých (až středních) cév, které jsou ve většině případů doprovázené pozitivitou ANCA protilátek, tedy protilátek proti cytoplazmě neutrofilů (AntiNeutrophil Cytoplasmic Antibodies). Rozlišujeme granulomatózu s polyangiitidou (GPA), mikroskopickou polyangiitidu (MPA) a nejméně častou eozinofilní granulomatózu s polyangiitidou (EGPA) (1).

AAV se řadí mezi vzácná onemocnění, jejichž celková incidence se dnes odhaduje na 10–30 nových případů na milion obyvatel za rok a (přes trochu rozporuplné údaje) zřejmě celosvětově mírně narůstá díky lepšímu

rozpoznávání choroby, jasnější klasifikaci i běžné dostupnosti stanovení ANCA protilátek (2, 3, 4). Prevalence AAV je nejčastěji udávána mezi 200–400 případy na milion obyvatel a také stoupá, částečně díky vyšší incidenci, ale také díky lepšímu přežívání nemocných (2, 3, 4). Průměrný věk v době diagnózy je mezi 45 a 75 lety, incidence stoupá s věkem a děti bývají postiženy vzácně, i když i u nich se lze s diagnózou setkat (3, 4). Zastoupení žen a mužů je u AAV téměř rovnoměrné. Ve výskytu jednotlivých typů AAV existují geografické rozdíly, kdy GPA je častější v severní Evropě a MPA se naopak více vyskytuje v jižní Evropě a také v Asii (4).

V minulosti bývaly neléčené systémové AAV spojeny s velmi špatnou prognózou, roční přežití pacientů činilo jen 10 až 20 % (5). Pokroky

v lepším rozeznávání příznaků nemoci, časnějším stanovení diagnózy i v terapeutických postupech vedly k tomu, že se dnes AAV staly spíše chronickým, dlouhodobě probíhajícím onemocněním, s různě vzdálenými a různě závažnými atakami zhoršení (relapsů) střídanými se zklidněním (remisí) choroby. Přesto zůstává v porovnání se stejně starou populací mortalita pacientů s AAV zvýšená; autoři velké evropské studie zjistili, že u pacientů s AAV zařazených do randomizovaných studií se vyskytuje o 14 % více úmrtí oproti kontrolní populaci po 5 letech a o 36 % více úmrtí po 20 letech (5).

Do popředí zájmu se pak kromě celkového přežití dostává v posledních letech i otázka kvality života pacientů s AAV, zdůrazňuje se nutnost zabránění chronickému nevratnému orgánovému poškození, k němuž dochází nejen vlivem samotné nemoci, ale i podané terapie u velké většiny pacientů (6). Bohužel stále kolem 20 % pacientů dospěje během 5 let do konečného stadia selhání ledvin (end-stage kidney disease, ESKD) s nutností náhrady jejich funkce (7). Přestože se tedy celková prognóza nemoci nepochybně zlepšila, stále je třeba hledat cesty k dalšímu pokroku v našich diagnostických a léčebných možnostech.

Klinický obraz a diagnostika

Pro osud a prognózu pacienta je nejdůležitější časné stanovení správné diagnózy (8), neprodlené zahájení příslušné terapie a také časné navození stabilní remise (9). V recentní studii bylo prokázáno, že vyšetření pacienta s podezřením na AAV specialistou do jednoho týdne vede ke zlepšení mortality, sníženímu výskytu závažných infekcí i počtu neodkladných příjmů do nemocnice (10). Problémem bránícím časnému

stanovení diagnózy AAV není ani tak samotný diagnostický postup, kdy pro potvrzení diagnózy v odpovídajícím klinickém kontextu může stačit pozitivní test na stanovení ANCA protilátek (\pm biopsie), ale zejména fakt, že příznaky jsou nespecifické, velmi různorodé a onemocnění je vzácné, a tak na něj nemusí být vždy včas pomýšleno. Projevy AAV bývají neřídka zaměněny za infekci, jiné autoimunitní/revmatologické či nádorové onemocnění.

Většina pacientů popisuje v úvodu nespecifické systémové příznaky zánětu, např. únavu až vyčerpání, myalgie, artralgie, subfebrilie až febrilie nebo úbytek váhy. Vaskulitidou může být zasažen prakticky kterýkoli orgán v lidském těle, ale nejčastěji bývají postiženy ORL orgány, plíce a ledviny, vyskytnout se mohou také kožní, oční, gastrointestinální či neurologické projevy (viz Tab. 1). Postižení srdce (v podobě myo a/nebo perikarditidy) je celkově vzácné, častější je u EGPA.

Podezření na AAV stoupá u pacientů s kombinací symptomů ve více orgánech a při trvajícím jinak nevysvětlitelné elevaci zánětlivých parametrů (často neodpovídající na empirické podání antibiotik). Některé příznaky se vyvíjí plíživě a do stanovení diagnózy mohou uplynout dlouhé měsíce, někdy ale mohou být všechny příznaky akutní a bezprostředně život ohrožující, např. v případě pulmorenálního syndromu (který je definován jako společný výskyt krvácení do plic s možnou respirační insuficiencí a rychle progredující glomerulonefritidy s renální insuficiencí).

Při podezření na AAV z klinického obrazu bývá nutné doplnit podrobné vyšetření krevního obrazu, základní biochemické vyšetření, mikrobiologický a serologický screening k vyloučení aktivní infekce (včetně hepatitidy B a C) a základní imunologický panel (imunoglobuliny,

Tab. 1. Nejčastější příznaky a projevy vedoucí k podezření na AAV (upraveno podle 11, 12, 13)

Orgánový systém	Možné příznaky a projevy AAV
Systémové příznaky	Únava, pocit vyčerpání
	Teploty, zvýšené pocení
	Bolesti kloubů, svalů
	Váhový úbytek
ORL oblast a horní cesty dýchací	Chronická rinitida, často s tvorbou krust
	Bolest v oblasti vedlejších dutin nosních, opakované sinusitidy, někdy s destrukcí skeletu
	Sedlovitý nos, perforace nosního septa
	Porucha sluchu, recidivující otitidy
Plíce a dolní cesty dýchací	Stridor (stenóza trachey)
	Hemoptýza \pm dušnost \pm pokles v hemoglobinu (krvácení do plic)
	Kašel + progredující dušnost + poslechový nálezní (plicní fibróza)
	Mnohočetné plicní noduly nebo kavity, plicní infiltráty (i zcela asymptomatické)
	Refrakterní astma
Oči	Bolestivé, zarudlé oči (konjunktivitida, episkleritida, skleritida)
	Porucha až ztráta zraku
	Diplopie, exoftalmus (retroorbitální granulom)
Kůže	Purpura
	Noduly
	Kožní vředy
Ledviny	Nefritický syndrom (mikroskopická hematurie, proteinurie), zejména s rychlým vzestupem S-kreatininu (může být zcela bez klinických projevů)
	(Nově vzniklá nebo zhoršená) hypertenze
Gastrointestinální systém	Bolesti břicha, abdominální angina
	Krvácení (enterorrhagie)
Nervový systém	Pálení, brnění, porucha citlivosti a/nebo svalová slabost, potíže s jemnou motorikou (mononeuritis multiplex, polyneuropatie)
	Bolesti hlavy
	(Vzácně) cévní mozková příhoda

komplement, základní autoprotilátky). I při normální hladině sérového kreatininu by nemělo být opomenuto vyšetření moče a močového sedimentu a stanovení proteinurie (dnes většinou vyšetřením poměru protein/kreatinin, event. albumin/kreatinin v moči). Ze zobrazovacích metod by měl být vždy doplněn rentgenový snímek hrudníku, event. při podezření na postižení plic i CT vyšetření hrudníku. Další rozsah vyšetření je již veden typem příznaků a může vyžadovat vyšetření několika specialisty (revmatolog, nefrolog, pneumolog, ORL, oční, neurolog aj.), popř. další podrobnější testy nebo biopsii.

Pro vlastní potvrzení diagnózy na prvním místě doporučováno doplnit test na stanovení ANCA protilátek. U AAV jsou rozlišovány dva základní typy ANCA: buď je cílovým antigenem proteináza 3 (PR3-ANCA, častěji přítomná u GPA), nebo myeloperoxidáza (MPO-ANCA, více zastoupená u MPA a také u EGPA, kde ale může být až polovina pacientů ANCA negativní). Testování dnes zahajujeme nejčastěji přímo některým z antigen-specifických testů (např. ELISA nebo CLIA metoda) pro přímý průkaz PR3-, resp. MPO-ANCA, dříve doporučovanou screeningovou metodu nepřímé imunofluorescence (pro průkaz cANCA s cytoplazmatickým, resp. pANCA s perinukleárním typem fluorescence) doplňujeme jen, pokud jsou předchozí metody negativní (11). U pacientů se suspekci na krvácení do plic nebo rychle progredující glomerulonefritidu většinou bývá současně indikováno i vyšetření anti-GBM protilátek, tedy protilátek proti glomerulární bazální membráně, kdy se současná pozitivita ANCA a antiGBM protilátek může objevit až u 10 % pacientů s AAV (14). Je vhodné zdůraznit, že pozitivita ANCA protilátek bez odpovídajících klinických příznaků nepotvrzuje diagnózu, naopak ani negativita ANCA protilátek AAV zcela nevylučuje. S negativitou ANCA jak v antigen-specifickém testu, tak v imunofluorescenci se ale u GPA a MPA setkáváme jen asi u 10 % pacientů a je častější u pacientů, u nichž jsou příznaky omezeny na jednu oblast a nemají multiorgánový charakter (15). Diagnózu je pak nutno ozřejmit jiným způsobem, nejlépe biopsií.

Provedení biopsie je pro potvrzení diagnózy AAV stále doporučováno, ale v případě typického klinického obrazu a positivity ANCA protilátek není dle současných doporučení zcela nezbytné (16, 17). I tak ale může hrát biopsie úlohu v odhadu prognózy, posoudit rozsah a charakter patologických změn, odlišit aktivní změny od chronických, odlišit AAV od jiných onemocnění (např. nádorů) apod. (13), a kde tomu nebrání stav pacienta, bývá doporučováno ji doplnit. Vysokou výtežnost má zejména biopsie ledviny. Biopsie z ORL oblasti jsou méně invazivní, ale změny v nich jsou často méně charakteristické a méně diagnostické, v případech plicního postižení bývá možností také biopsie plic. Společným charakteristickým patologickým znakem všech AAV je nekrotizující vaskulitida, zánětlivé postižení stěny převážně malých cév s fibrinoidní nekrózou, která v případě GPA a EGPA může být doprovázena nekrotizujícími granulomy a u EGPA navíc i eozinofilním infiltrátem (4). V biopsii ledviny je typickým nálezem srpkovitá nekrotizující (až rychle progredující) glomerulonefritida, která má „pauciimunní“ charakter (s minimem nebo úplným chyběním imunodepozit).

Až po stanovení diagnózy vaskulitidy malých nebo středních cév by měla být aplikována klasifikační kritéria pro zařazení pacientů s AAV do příslušné diagnostické jednotky GPA, MPA nebo EGPA (viz Tab. 2); tato recentně publikovaná kritéria by tedy neměla sloužit pro vlastní určení diagnózy vaskulitidy, ale zdůrazňují spíše rozdíly mezi jejími jednotlivými typy (18, 19, 20). Obecně je GPA spojena s tvorbou granulomů v horních i dolních dýchacích cestách a častým postižením ORL oblasti s možným narušením skeletu (chronické rhinitidy, sinusitidy, otitidy). MPA probíhá většinou méně akutně, má chroničtější charakter a dominuje postižení plic (charakteru intersticiálního plicního postižení) a ledvin; granulomy u MPA nevznikají. EGPA je charakteristická eozinofilií, často bývá doprovázena astmatem a tvorbou granulomů.

Jak je patrné z tabulky 2, největší bodová váha v klasifikačních kritériích byla spojena s pozitivitou protilátek (cANCA/PR3-ANCA u GPA, pANCA/MPO-ANCA u MPA) a s přítomností eozinofilie u EGPA. EGPA, zejména

Tab. 2. Klasifikační kritéria pro GPA, MPA a EGPA podle ACR/EULAR z roku 2022 (upraveno podle 18, 19, 20)

GPA	MPA	EGPA
Krvavý výtok z nosu, vředy v nose, krusty, nosní kongesce, blokáda, defekt nebo perforace nosního septa (+3)	Krvavý výtok z nosu, vředy v nose, krusty, nosní kongesce, blokáda, defekt nebo perforace nosního septa (-3)	Obstrukční onemocnění dýchacích cest (+3)
Postižení chrupavek – zánět ušní nebo nosní chrupavky, chrapot nebo stridor, endobronchiální postižení, sedlovitý nos (+2)	Pozitivita pANCA nebo MPO ANCA (+6)	Nosní polypy (+3)
Převodní nebo percepční porucha sluchu (+1)	Fibróza nebo intersticiální plicní proces při vyšetření hrudníku zobrazovací metodou (+3)	Mononeuritis multiplex (+1)
Pozitivita cANCA nebo PR3 ANCA (+5)	Pauciimunní glomerulonefritida v biopsii (+3)	Počet eozinofilů v krvi $\geq 1 \times 10^9/l$ (+5)
Plicní noduly, ložiska nebo kavítace doložené vyšetřením zobrazovacími metodami (+2)	Pozitivita cANCA nebo PR3-ANCA (-1)	Extravaskulární zánět s převahou eozinofilů v biopsii (+2)
Granulomy, extravaskulární granulomatózní zánět nebo obrovské buňky v biopsii (+2)	Počet eozinofilů v krvi $\geq 1 \times 10^9/l$ (-4)	Pozitivita cANCA nebo PR3-ANCA (-3)
Zánět, konsolidace nebo výpotek vedlejších dutin nosních nebo mastoiditida při vyšetření zobrazovacími metodami (+1)		Hematurie (-1)
Pauciimunní glomerulonefritida v biopsii (+1)		
Pozitivita pANCA nebo MPO-ANCA (-1)		
Počet eozinofilů v krvi $\geq 1 \times 10^9/l$ (-4)		

V závorce jsou vždy uvedeny příslušné body za jednotlivé položky, které se sčítají (mohou být i záporné), pro klasifikaci pod diagnózu GPA je potřebné dosáhnout součtu ≥ 5 , pro diagnózu MPA ≥ 5 a pro diagnózu EGPA ≥ 6 .

v případech ANCA negativity, je dostatečně odlišnou jednotkou, ale rozestat GPA od MPA nemusí být v klinické praxi vůbec jednoduché. Typ ANCA protilátek je (na rozdíl od klinických projevů) v čase neměnný, je více než klinický typ asociován s genetickým pozadím nemoci (21), předvídá charakter a chování nemoci a do určité míry i odpověď na terapii a mnoho autorů se proto spíše kloní k prostému dělení na PR3-ANCA a MPO-ANCA asociovanou vaskulitidu (22). Platí, že PR3-ANCA se vyskytuje v porovnání s MPO-ANCA u trochu mladších jedinců, mívá více postižených orgánů, akutnější projevy, tvorbu granulomů a větší sklon k relapsům, zatímco spíše chroničtěji probíhající MPO-ANCA asociovaná vaskulitida je spojená s pokročilejší sklerotizací i fibrózou v době diagnózy, častějším výskytem renálně-limitované vaskulitidy a menší tendencí k relapsům (22).

Léčba ANCA-asociované vaskulitidy

Pohled na léčbu AAV se významně proměnil zejména v posledních deseti až patnácti letech. Dlouhé roky (od 70. let 20. století) platilo, že základním léčebným postupem u závažné AAV je kombinovaná imunosupresivní terapie vysokodávkovanými kortikosteroidy a cyklofosfamidem, pro které prakticky neexistovala srovnatelně účinná alternativa, i když klinické studie postupně ukázaly, že je možné v udržovací fázi (po 3 až 6 měsících indukční terapie) bezpečně nahradit cyklofosfamid azathioprinem a dále snížit kumulativní dávku cyklofosfamidu jeho podáváním v intravenózních pulzech místo původního denního perorálního podávání, při zachování srovnatelné účinnosti (23, 24). Takto upravená terapie byla celkem dobře tolerována, ale infekční komplikace byly časté (staly se nejvýznamnější příčinou úmrtí pacientů s AAV v prvním roce po stanovení diagnózy (25)) a v dlouhodobém sledování byl cyklofosfamid spojen i s rizikem vyššího výskytu nádorových onemocnění (26).

Cyklofosfamid sice může být a bývá používán u AAV dodnes, ale stále častěji se do praxe dostává i biologická terapie, konkrétně rituximab. Rituximab je monoklonální protilátka proti antigenu CD20, navozující úplnou periferní depleci B lymfocytů. Jeho účinnost v léčbě AAV byla postupně ověřena jak v úvodní fázi terapie, kde bylo prokázáno, že je u nově diagnostikovaných pacientů srovnatelnou alternativou k cyklofosfamidem (27, 28), tak ve fázi udržovací, kde je v porovnání s běžně užívaným azathioprinem v udržení remise dokonce superiorní (29). Vyšší účinnost má pak rituximab zejména v navození a udržení remise u skupiny relabujících pacientů (27, 30). A přestože prvotní studie neprokázaly snížení výskytu nežádoucích účinků při podání rituximabu v porovnání s cyklofosfamidem (možná kvůli vysoké dávce kortikosteroidů v obou skupinách (27, 28)), rituximab je dobře tolerován a bývá považován za dlouhodobě bezpečný preparát, pozor je nutné dávat na možnou reaktivaci hepatitidy B a na riziko vzniku nebo prohloubení hypogamaglobulinémie po jeho podání (31).

Vzhledem k tomu, že ze zařazení do klíčové studie porovnávající cyklofosfamid a rituximab byli vyloučeni pacienti s kreatininem nad 354 $\mu\text{mol/l}$ (27), důkazy pro účinnost rituximabu bez současně podaného cyklofosfamidu pro pacienty s významnějším renálním postižením dlouho chyběly a zejména u nich pak našla oblibu kombinace podání (nízké dávky/krátkého cyklu) cyklofosfamidu a rituximabu. V několika menších studiích se také ukázalo, že by to mohla být cesta, jak významně zkrátit délku podání kortikosteroidů i snížit jejich dávky (32).

Právě na toxicitu kortikosteroidů a cesty k redukcí jejich dávky se u AAV zaměřilo hned několik recentních studií. Ve studii PEXIVAS (33), která kromě redukce dávky kortikosteroidů zároveň zkoumala i účinnost přidání plazmaferéz, bylo prokázáno, že dávka kortikosteroidů může být celkem bezpečně snížena na polovinu se zachováním účinnosti a dosažením poklesu výskytu infekčních komplikací a tento režim s redukovanou dávkou kortikosteroidů se rychle dostal do většiny stávajících doporučení.

Kromě snížení dávky je dnes možné kortikosteroidy v léčbě AAV také zcela nahradit, a to avakopanem, inhibitorem receptoru pro C5a složku komplementu. Kromě očekávatelného příznivého vlivu na výskyt s kortikosteroidy spojených nežádoucích účinků měl avakopan v klinických studiích celkově minimálně stejnou účinnost jako standardní kortikosteroidy, ale zejména u pacientů s pokročilou renální insuficiencí byl prokázán i jeho možný větší efekt na obnovu renální funkce (34, 35). O přesném rozšíření využití avakopanu v klinické praxi ale rozhodne také jeho finanční nákladnost.

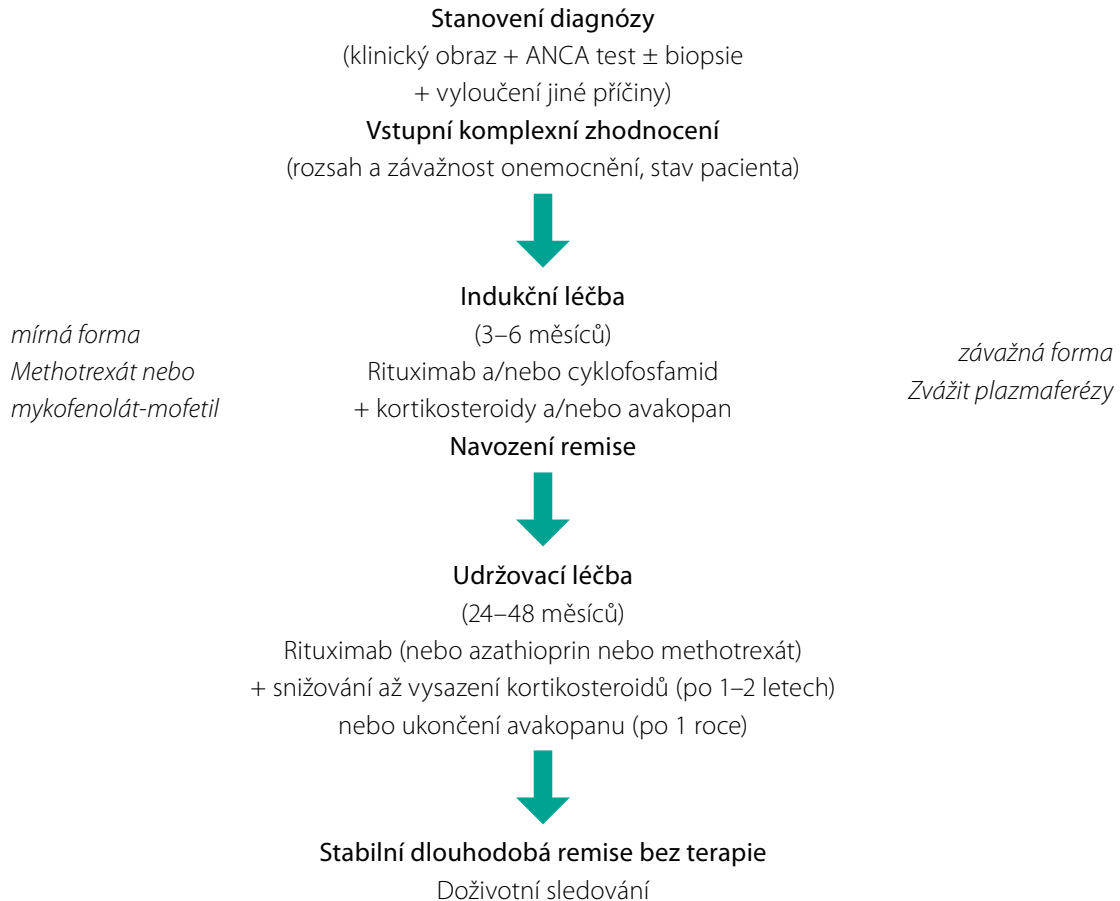
Jak již bylo zmíněno, kromě ověření účinnosti a bezpečnosti nízké dávky kortikosteroidů se studie PEXIVAS (33) věnovala také otázce účinnosti plazmaferézy u AAV. Primárním výsledkem studie bylo zjištění, že přidání plazmaferézy u pacientů se závažnou formou AAV (s GFR pod 50 ml/min a/nebo krvácením do plic) nevede ke zlepšení primárního cílového parametru, kterým byl sdružený výskyt úmrtí a ESKD, a indikace k provedení plazmaferéz u AAV byly významně zúženy a zpochybněny. Následně byly ale publikovány různé dodatečné analýzy výsledků studie a také metaanalýza všech provedených studií, které benefit plazmaferéz na výskyt ESKD po 12 měsících u AAV prokázaly (i když zřejmě za cenu zvýšení rizika infekce) (36) a současná doporučení je u závažných případů AAV navrhuje „zvážit“ (16).

Všechny výše uvedené studie a poznatky o léčbě se týkaly zejména GPA a MPA. EGPA bývá pro svůj odlišný charakter studována samostatně, i když MPO-ANCA pozitivní EGPA má zřejmě geneticky i klinicky blíž k ostatním MPO-ANCA asociovaným vaskulitidám (a asi může být podobně léčena), zatímco ANCA-negativní EGPA má blíž k samotnému astmatu (37). Hlavní léčebné studie, které byly u EGPA recentně provedeny, se týkaly účinnosti léků cílících na interleukin-5 (IL-5), resp. jeho receptor, kde u relabujících/refrakterní EGPA byla prokázána jak efektivita mepolizumabu (38), tak i benralizumabu (39).

Management a léčba AAV dle mezinárodních doporučení v roce 2025

Pokroky z výše popsaných studií vedly k formulaci současných doporučení, která byla v posledních pěti letech publikována mj. americkou revmatologickou (40), evropskou revmatologickou (17), mezinárodní nefrologickou (16) i britskou revmatologickou společností (41) a která se vzájemně odlišují spíše v detailech, a hlavní vyznění (vyplývající z výsledků randomizovaných studií) je pochopitelně shodné. Současný doporučený terapeutický postup je uveden na obrázku 1.

Pro svou vzácnost a charakter s možným postižením mnoha orgánů vyžadují AAV typicky spolupráci v rámci multidisciplinárních týmů přímo v expertních centrech pro vaskulitidu, nebo v koordinaci s nimi. Zdůrazňuje se dostatečný přístup pacientů k informacím o AAV, jejich

Obr. 1. Současné doporučení pro léčbu GPA a MPA (upraveno podle 16, 17, 41)

příznacích, prognóze i možné léčbě, včetně jejich nežádoucích účinků. Postup by měl vyplývat ze sdíleného rozhodování lékaře a pacienta, s nutností individualizace terapeutického postupu s přihlédnutím k charakteristikám, přání i dalším onemocněním pacienta. Již od počátku je vhodné pravidelně kontrolovat výskyt nežádoucích účinků a věnovat pozornost komorbiditám (17), např. infekčním komplikacím, riziku kardiovaskulárního onemocnění, psychickým obtížím či vzniku nebo zhoršení osteoporózy.

Pro systematické posuzování aktivity pacienta s vaskulitidou je možné využít standardizované skóre BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score), které hodnotí výskyt nových nebo perzistujících známek aktivní vaskulitidy v různých orgánových systémech (42). Úplná remise bývá definována skórem 0. Naopak míru chronického, ireverzibilního poškození u pacientů s vaskulitidou je možné kvantifikovat indexem VDI (Vasculitis Damage Index), v němž se skórují příznaky až při trvání delším než 3 měsíce a nárůst skóre je spojen s vyšší celkovou mortalitou (43). Konečně existují také standardizované dotazníky hodnotící kvalitu života pohledem pacienta (AAV-PRO, patient-reported outcomes) (44).

V indukční léčbě GPA a MPA se doporučuje využít kortikosteroidy a buď cyklofosfamid (dnes většinou i. v. v dávce 15 mg/kg/pulz s příslušnou redukcí na věk a renální funkci), nebo rituximab (obvykle v dávce 1 g po 14 dnech 2x, popř. 375 mg/m² po týdnu 4x), který by měl být jednoznačně preferován u relabujících onemocnění. Rituximab může být dále upřednostněn u mladších, nebo naopak starších fragilních pacientů a také u PR3-ANCA pozitivního onemocnění s vyšší tendencí

k relapsům (16, 17). Zejména u pacientů s renální insuficiencí nebo jinými závažnými projevy AAV může být výhodná kombinace rituximabu a cyklofosfamidů (16). V indukční léčbě mírnějších forem vaskulitidy se dnes doporučuje podat rituximab, alternativou může být methotrexát, popř. také mykofenolát-mofetil. Pulzy metylprednisolonu v úvodu jsou častěji indikovány u pacientů s těžším průběhem onemocnění, např. s rychle progredující glomerulonefritidou (RPGN) nebo krvácením do plic (41), jinak se doporučuje úvodní dávka p. o. prednisonu 1 mg/kg/den, která by ale měla být dále rychle redukována, s dosažením dávky 5 mg/den po přibližně 4 měsících. Místo kortikosteroidů (nebo i spolu s jejich krátkým podáním (41)) je možné použít také avakopan. Přidání plazmaferézy se doporučuje zvážit u pacientů s RPGN a kreatininem nad 300 μmol/l, některá doporučení zmiňují i alveolární krvácení s hypoxémií (16). Celkem nepochybnou indikací k plazmaferéze je současná pozitivita antiGBM (16, 17).

V udržovací léčbě GPA a MPA dnes na prvním místě v doporučeních stojí rituximab (v dávce 500 mg až 1 g každé 4 až 6 měsíců), alternativou je azathioprin nebo methotrexát. Délka udržovací léčby by měla být 24–48 měsíců, ukončení je třeba diskutovat s pacientem a přihlédnout k jeho preferencím. Delší terapie může být vhodná při trvajících pozitivitě ANCA protilátek a u PR3-ANCA pozitivních pacientů.

Závažná forma EGPA by měla být v indukční fázi léčena kortikosteroidy a cyklofosfamidem, popř. rituximabem. Méně závažné formy EGPA mohou být léčeny jen kortikosteroidy. V udržovací terapii EGPA je obecně možné využít azathioprin, methotrexát, rituximab nebo terapii

cílenou na IL-5, kterou se pak doporučuje využít také v léčbě relabujících a refrakterní EGPA.

Závěr

ANCA-asociované vaskulitidy jsou vzácná onemocnění, na něž je vhodné pomýšlet zejména u pacientů s celkovými nespecifickými příznaky, nejasnou elevací zánětlivých parametrů a známkami postižení více

orgánů. Typické jsou chronické rhinosinuitidy, nejasné plicní noduly či infiltráty, krvácení do plic a rychle progredující glomerulonefritida. Diagnóza může být potvrzena pozitivitou ANCA protilátek a/nebo provedením biopsie. V léčbě se uplatňuje kombinovaná imunosupresivní a biologická terapie (kortikosteroidy, cyklofosfamid, rituximab), nutná je individualizace léčebného postupu. Pro vzácnost onemocnění by pacienti měli být sledováni v expertních centrech s dostupností multidisciplinárního týmu.

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:** ZH – platba za konzultace/přednášky: CSL Vifor, Astra Zeneca, GSK. VT – CSL Vifor, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, Otsuka, Stada, Travere, Vera. **Financování:** Žádné. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
- Redondo-Rodríguez R, Mena-Vázquez N, Cabezas-Lucena AM, et al. Systematic Review and Metaanalysis of Worldwide Incidence and Prevalence of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Associated Vasculitis. *J Clin Med.* 2022;11(9):2573.
- Rathmann J, Segelmark M, Englund M, et al. Stable incidence but increase in prevalence of ANCA-associated vasculitis in southern Sweden: a 23-year study. *RMD Open.* 2023;9:e002949.
- Almaani S, Fussner LA, Brodsky S, et al. ANCA-Associated Vasculitis: An Update. *J Clin Med.* 2021;10(7):1446.
- Sánchez Álamo B, Moi L, Bajema I, et al. Long-term outcomes and prognostic factors for survival of patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(7):1655-1665.
- Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):177-84.
- Sanchez-Alamo B, Moi L, Bajema I, et al. Long-term outcome of kidney function in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39(9):1483-1493.
- Ooi LJ, Hollick RJ, Brix SR. Challenges and advances in the management of antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitis in 2025. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2025;34(5):375-380.
- Gopaluni S, Flossmann O, Little MA, et al. Effect of Disease Activity at Three and Six Months After Diagnosis on Long-Term Outcomes in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(5):784-791.
- Hollick RJ, James WRG, Nicoll A, et al. Identifying key health system components associated with improved outcomes to inform the re-configuration of services for adults with rare autoimmune rheumatic diseases: a mixed-methods study. *Lancet Rheumatol.* 2024;6(6):e361-e373.
- Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(11):683-692.
- Hunter RW, Welsh N, Farrah TE, et al. ANCA associated vasculitis. *BMJ.* 2020;369:m1070.
- Chevet B, Cornec D, Casal Moura M, et al. Diagnosing and treating ANCA-associated vasculitis: an updated review for clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(5):1787-1803.
- McAdoo SP, Tanna A, Hrušková Z, et al. Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. *Kidney Int.* 2017;92(3):693-702.
- McCarthy E, Mustafa M, Watts M. ANCA-negative Granulomatosis with Polyangiitis: A Difficult Diagnosis. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2017;4(8):000625.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. *Kidney Int.* 2024;105(3S):S71-S116.
- Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(1):30-47.
- Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):315-320.
- Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):321-326.
- Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):309-314.
- Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2012;367(3):214-23.
- Hilhorst M, van Paassen P, Tervaert JW, Limburg Renal Registry. Proteinase 3-ANCA Vasculitis versus Myeloperoxidase-ANCA Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(10):2314-27.
- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003;349(1):36-44.
- de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150(10):670-80.
- Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):488-94.
- van Daalen EE, Rizzo R, Kronbichler A, et al. Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):1064-1069.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):221-32.
- Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):211-20.
- Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014;371(19):1771-80.
- Smith RM, Jones RB, Specks U, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(7):937-944.
- Podestà MA, Mescia F, Ricchiuto A, et al. Predictors of hypogammaglobulinemia in ANCA-associated vasculitis after a rituximab-based induction: a multicentre study. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(8):2850-2854.
- McAdoo SP, Pepper RJ, Predecki M, et al. Long-Term Follow-Up of a Glucocorticoid Minimizing Regimen for the Treatment of Severe Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis. *Kidney Int Rep.* 2025;10(6):1874-1885.
- Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382(7):622-631.
- Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2021;384(7):599-609.
- Geetha D, Cortazar FB, Bruchfeld A, et al. Treatment With Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis With Kidney Involvement. *Kidney Int Rep.* 2025;10(8):2751-2765.
- Walsh M, Collister D, Zeng L, et al. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022;376:e064604.
- Lyons PA, Peters JE, Alberici F, et al. Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. *Nat Commun.* 2019;10(1):5120.
- Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017;376(20):1921-1932.
- Wechsler ME, Nair P, Terrier B, et al. Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2024;390(10):911-921.
- Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(8):1366-1383.
- Biddle K, Jade J, Wilson-Morkeh H, et al. The 2025 British Society for Rheumatology management recommendations for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2025;64(8):4470-4494.
- Suppiah R, Mukhtyar C, Flossmann O, et al. A cross-sectional study of the Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 in systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(5):899-905.
- Suppiah R, Flossman O, Mukhtyar C, et al. Measurement of damage in systemic vasculitis: a comparison of the Vasculitis Damage Index with the Combined Damage Assessment Index. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):80-5.
- Robson JC, Dawson J, Doll H, et al. Validation of the ANCA-associated vasculitis patient-reported outcomes (AAV-PRO) questionnaire. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(8):1157-1164.

Alergologie a imunologie pro praxi

OBSAH KURZU

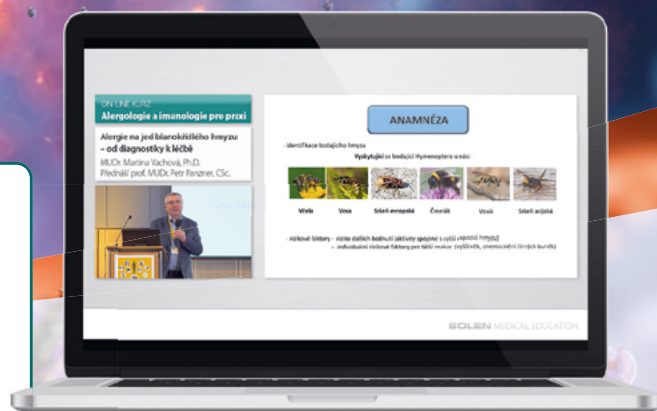
- ▶ **Potravinová alergie pro praxi**
MUDr. Simona Bělohávková, Ph.D.
- ▶ **Alergie na jed blanokřídlého hmyzu –
od diagnostiky k léčbě**
MUDr. Martina Vachová, Ph.D.,
prof. MUDr. Petr Panzner, CSc.
- ▶ **Možnosti diagnostiky v alergologické praxi**
prof. MUDr. Petr Panzner, CSc.
- ▶ **Diferenciální 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 →



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.

Co by měl internista vědět o akutním poškození ledvin

Nadežda Petejová^{1,2}, Josef Zdražil², Vladimír Teplan^{1,3,4}, Arnošt Martínek¹

¹Interní a kardiologická klinika FN Ostrava a LF OU

²III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP v Olomouci

³Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty, Klinické centrum ISCARE, a. s., a 1. LF UK v Praze

⁴Subkatedra nefrologie, IPVZ, Praha

Akutní poškození a selhání ledvin (AKI) představuje jeden ze závažných problémů běžné klinické internistické praxe vyžadující včasnou a poměrně rozsáhlou diferenciální diagnostiku ke zjištění etiologie a zahájení adekvátních terapeutických postupů. Jedná se zpravidla o velmi heterogenní skupinu pacientů, u nichž klinický obraz může být zásadně ovlivněn vyvolávajícím faktorem základního onemocnění, intoxikací, srdečním selháním, endokrinopatií, jaterním nebo plicním onemocněním. Předložený článek přináší možnost rychlé diferenciální diagnostické rozvahy napříč interními specializacemi s cílem zlepšit morbiditu a mortalitu u kriticky nemocných pacientů s AKI a dosáhnout co možná nejlepší reparace renálních funkcí.

Klíčová slova: akutní poškození ledvin, hepatorenální syndrom, kardiorenální syndrom, nefrotoxicita, tubulointerstiální nefritida.

What should an internist understand about acute kidney injury

Acute kidney injury (AKI) is a significant concern in routine clinical practice, as it requires prompt and thorough differential diagnosis to identify its causes and initiate appropriate treatment. Patients with AKI are often heterogeneous, and their clinical presentation can be greatly affected by underlying conditions such as infections, heart failure, endocrine disorders, or diseases of the liver or lungs. This article aims to provide a rapid assessment for differential diagnosis across various internal medicine specialties, with the goal of enhancing the care of critically ill patients with AKI and achieving optimal recovery of renal function, ultimately reducing morbidity and mortality rates.

Key words: acute kidney injury, hepatorenal syndrome, cardiorenal syndrome, nephrotoxicity, tubulointerstitial nephritis.

Úvod

Akutní poškození ledvin (AKI) je častým syndromem vyskytujícím se téměř ve všech podoborech interní a obecně klinické medicíny. Doprovází zpravidla jakýkoli kritický stav nemocného a je jedním ze základních symptomů multiorgánového selhání, přičemž u kriticky nemocných má horší prognózu (1). Obecná prognóza těžké formy AKI vyžadující léčbu mimořádnou náhradou renálních funkcí (RRT) je mnohem horší, s krátkodobou úmrtností často přesahující 50 % (2). AKI se může vyskytovat jako primární onemocnění ledvin, nebo jako sekundární projev při postižení jiného orgánu při jiné závažné nemoci v mnoha případech interní etiologie. AKI je

taktéž jedním z možných projevů nežádoucích účinků některých léčivých přípravků nebo toxického účinku různých látek. Diferenciální diagnostika AKI je proto poměrně rozsáhlá s nutností znát problematiku napříč mnoha obory s případnou časovou diagnostikou a léčbou primárního onemocnění, jež ke vzniku akutního onemocnění ledvin vedlo.

Epidemiologie a etiologie akutního poškození ledvin

Podle informací ISN (International Society of Nephrology) postihne AKI přibližně 13,3 milionu lidí ročně, z nichž více než 80 % žije v ekono-

micky méně rozvinutých zemích bez možností adekvátní dialyzační terapie, čímž také přispěje k úmrtí více než 1,7 milionu nemocných (3). Z epidemiologického hlediska je důležitým faktorem určujícím klinický vývoj u nemocného, jestli AKI vzniklo v komunitě, nebo až za hospitalizace, kde bývá jedním z determinujících faktorů kritický stav pacienta. Podle výsledků americké multicentrické retrospektivní analýzy dat u 178 926 nemocných, z nichž bylo 139 632 dospělých, ošetřených na urgentním příjmu, 10,4 % pacientů již vstupně splňovalo kritéria pro diagnózu AKI. Výsledkem této analýzy bylo navíc zjištění, že pacienti s komunitně získaným AKI mají zvýšené riziko potřeby hospitalizace, přijetí na jednotku intenzivní péče (JIP), rozvoje chronické nefropatie (CKD), nutnosti zahájení hemodialyzační terapie a úmrtí v prvních 6 měsících od stanovení diagnózy (4). Příčiny v komunitě získaného AKI se liší podle geografické polohy, ekonomické vyspělosti země a v neposlední řadě také na dostupnosti lékařské péče. Podle výsledků retrospektivní analýzy u 2,5 milionů amerických veteránů byla 2% roční incidence AKI spojena s vysokou mírou využívání zdravotní péče, chronickým onemocněním, nádory, venkovskou lokalitou, ženským pohlavím a užíváním inhibitorů systému renin-angiotenzin-aldosteron (ACEi) nebo diuretik (5). V tropických oblastech dominují mezi etiologickými faktory podmiňujícími vznik AKI infekční nemoci zahrnující např. leptospirózu, malárii, hemoragickou horečku Dengue a infekční průjmky, ale také rostlinné nebo zvířecí jedy a toxické agrochemikálie (6). U hospitalizovaných nemocných dochází ke vzniku AKI nejčastěji vlivem nefrotoxické medikace s incidencí přibližně 1,1–16 % v závislosti mimo jiného na věku pacienta (7, 8). Incidence kontrastem indukované nefropatie (CIN-AKI) se liší podle provedených studií a varíruje v rozmezí 0,9–26 % v závislosti od funkce ledvin v předchorobí, typu vyšetření s potřebou podání jodové kontrastní látky intraarteriálně nebo intravenózně a přidružených komorbiditách včetně šokového stavu, anémie, diabetes mellitus případně maligního onemocnění v anamnéze (9, 10). U kriticky nemocných pacientů je nejčastější příčinou vzniku AKI sepse a zejména septický šok s incidencí 10–67 %, přičemž sepsí onemocní přibližně třetina kriticky chorých (11). Vedle septického šoku jsou nejvýznamnějšími rizikovými faktory pro vznik septického AKI abdominální infekce, preexistující diabetes mellitus, hypertenze a potřeba zahájení umělé plicní ventilace (12). Z patofyziologického hlediska jsou příčiny vzniku AKI rozděleny na prerenální, renální a postrenální (Tab. 1).

Obecnými rizikovými faktory pro vznik AKI jsou vyšší věk, chronická nefropatie v anamnéze, kardiovaskulární postižení, hypertenze, chronické plicní a jaterní onemocnění, nefrotoxická terapie, sepse, HIV infekce a chirurgické výkony. K těmto jmenovaným faktorům se navíc recentně řadí také hypoalbuminemie, hyperurikemie, anémie, obezita a hyperglykemie (18). Zvláštní skupinu nemocných s AKI tvoří onkologicky nemocní, zejména v souvislosti se samotným onemocněním s rizikem vzniku syndromu nádorového rozpadu, trombotické mikroangiopatie, leukostázy, ale také se stále se vyvíjející protinádorovou terapií. K protinádorové léčbě, jež vede k AKI, řadíme vedle chemoterapie (např. cisplatinu) také imunoterapii, transplantaci hematopoetických kmenových buněk a cílenou léčbu (19).

Diagnostika a klasifikace akutního poškození ledvin

AKI je diagnostikováno na základě klinického obrazu zahrnujícího obvykle pokles diurézy pod 0,5 ml/kg/hod po dobu ≥ 6 hod a podle laboratorních ukazatelů zahrnujících vzestup sérových koncentrací urey a kreatininu spolu s různě těžkou formou metabolického a iontového rozvratu. Je nutno zdůraznit, že AKI nemusí být doprovázeno v každém případě oligoanurií a i při těžké poruše renálních funkcí může být přítomna diuréza podle zachovaných reziduálních nefronů v renálním parenchymu. Podle doporučení KDIGO z roku 2012 (www.kdigo.org) je definice AKI stanovena podle zvýšení sérového kreatininu $\geq 0,3$ mg/dL (26,5 μ mol/l) za 48 hodin a/nebo ≥ 50 % do 7 dnů, nebo poklesem diurézy $< 0,5$ ml/kg/hod v průběhu 6 hodin, nebo nutností zahájení akutní hemodialyzační léčby (20). Podle výše sérového kreatininu a poklesu diurézy jsou nemocní zařazováni do 3 stadií závažnosti AKI (Tab. 2).

S tíží AKI, potřebou dialyzační léčby a trváním postižení ledvin se zhoršuje také prognóza nemocného. U kriticky nemocných se jedná zejména o otázku přežití pacienta a dále o eventuální potřebu chronického hemodialyzačního programu. Období mezi AKI a CKD v rozpětí 7 až 89 dnů nazýváme akutním onemocněním ledvin (AKD). Až po uplynutí 3 měsíců od ledvinného selhání nebo při přetrvávajících snížených renálních funkcích lze pacienta řadit k chronicky nemocným s CKD. V samotné diagnostice AKI a v odlišení od CKD je nutné zohlednit anamnestické údaje s vyloučením CKD v předchorobí, recentní požití nefrotoxické medikace, podstoupení vyšetření nebo zákroku s podáním jodové kontrastní látky, možnost intoxikace léky nebo jedy a všechny komorbidity, zejména kardiální, jaterní a plicní. Základní laboratorní a obecný diagnostický algoritmus u všech nemocných by měl zahrnovat následující parametry (Obr. 1).

Klinický obraz akutního poškození ledvin

U kriticky nemocných v sepsi může AKI s nárůstem dusíkatých katabolitů a/nebo s poklesem diurézy probíhat jako tzv. tiché onemocnění s převládající symptomatologií podle vyvolávajícího inzultu (2). Naopak bolestivé bývají některé urologické příčiny vzniku AKI zahrnující komplikovanou urolitiázu s hydronefrózou a pyelonefritidou, hematoma ledviny nebo cévní příčiny zahrnující akutní ateroembolickou nemoc ledvin, renální trombózu nebo embolii. Nicméně, epidemická nefropatie, způsobená hantavíry se také projevuje bolestí v oblasti ledvin, resp. v oblasti lumbální páteře spolu s hypertenzí, trombocytopenií a AKI různého stadia. Protože je AKI v mnoha případech důsledkem onemocnění jiného orgánu nebo systému, bývá klinický obraz podmíněn hlavně vyvolávající příčinou, např. selháním srdce, jater, dále příznaky vyplývajícími z otravy, nebo náhlé příhody břišní. Průvodním symptomem AKI může být hypovolemie vzniklá následkem dehydratace nebo obecné ztráty tekutinového objemu, ale také hypervolemie, která je projevem např. kardiálního selhání, syndromu zvýšené vaskulární permeability, nefrotického syndromu nebo AKI jako primárního renálního onemocnění. Vycházet tedy primárně z poznatku, že AKI je vždy následkem dehydratace a poklesu renálního perfuzního tlaku, je mylné a zvýšený

Tab. 1. Vybraná etiologie akutního poškození a selhání ledvin (13–17)

Typ AKI	Patofyziologie/příčina	Příklady onemocnění
Prerenální	Snížení intravaskulárního objemu tekutin, pokles renálního perfuzního tlaku <ul style="list-style-type: none"> ■ Pokles extracelulární tělesné vody ■ Klinické známky hypervolemie 	dehydratace, popáleniny, krvácení, diuretická terapie, hyperkalcemie, sepse kardiorenální syndrom, nefrotický syndrom, chronické onemocnění ledvin s uremickým syndromem, hepatorenální syndrom, abdominální kompartment syndrom, ovariální hyperstimulační syndrom
	Splanchnická/renální vazokonstrikce	léčiva (NSAIDs, ACEi, ARBs, inhibitory kalcineurinu, jodová kontrastní látka) také hepatorenální syndrom hyperkalcemie
	Jiné příčiny	preeklampsie, HELLP syndrom
Renální	Vaskulární Postižení velkých cév	Embolie a disekce renální arterie, trombóza renální žíly, vaskulitidy (např. Takayasuova arteritida), bilaterální stenóza renální tepny, unilaterální stenóza monofunkční ledviny (aterosklerotické etiologie nebo u mladých lidí fibromuskulární dysplazie) <ul style="list-style-type: none"> ■ Renální infarkt (fibrilace síní, endokarditida nebo kardiomyopatie) ■ Trombóza renální žíly (nefrotický syndrom, dehydratace)
	Postižení malých cév	Hypertenzní nefropatie, TTP/HUS, TMA, vaskulitidy, DIC, ateroembolické příčiny, antifosfolipidový syndrom, systémová sklerodermie
	Glomerulární postižení	ANCA vaskulitidy, antiGBM nefritida, imunokomplexové GN (IgA, fibrilární, MPGN, postinfekční GN) Sekundární u systémových nemocí (SLE, Sjögrenův syndrom), nebo u endokarditidy a kryoglobulinemie, volné lehké řetězce imunoglobulinů, paraprotein
	Tubulární <ul style="list-style-type: none"> ■ Postižení tubulárních buněk – nekróza, apoptóza, nekroptóza, pyroptóza, ferroptóza ■ Osmotická nefróza ■ Obstrukce tubulů 	Ischemicko-reperfuční postižení (např. šok, disekce aorty, iatrogenní) Seps Léčiva (antibiotika – glykopeptidy, aminoglykosidy, colistin, chemoterapeutika – cisplatina, jiné – jodová kontrastní látka) Toxiny – endogenní (hemolýza, rhabdomyolýza), exogenní (intoxikace etylenglykolem, léková toxicita – acyklovir, sulfonamidy, fytotoxiny, toxiny hub např. muchomůrka zelená, zvířecí toxiny – např. hadí jedy) Vysoce koncentrovaný intravenózní roztok glukózy, hydroxyethylškrob, jodová kontrastní látka, glifloziny Pigmenty (myoglobin, hemoglobin) Krystaly (kyselina oxalová při otravě etylenglykolem, léková toxicita – acyklovir, sulfonamidy) Volné lehké řetězce imunoglobulinů, paraprotein Syndrom nádorového rozpadu
Intersticiální <ul style="list-style-type: none"> ■ Akutní tubulointersticiální nefritida ■ Akutní kortikální nekróza 	Infekce – bakterie (např. <i>Escherichie sp</i> , <i>Klebsiella sp</i> , <i>Leptospira sp</i>), viry (např. hantaviry, koronaviry – covid-19) Léčiva (peniciliny, cefalosporiny, inhibitory protonové pumpy, diuretika, doxycyklin, fluorochinolony, virostatika, inhibitory tyrosin-kinázy, makrolidy, alopurinol, checkpoint inhibitory, nesteroidní antiflogistika, ACEi, ARBs) Těžké kovy – olovo, kadmium, rtuť Imunitní postižení – nespecifické střevní záněty, sarkoidóza, TBC, TINU syndrom, Sjögrenův syndrom, SLE, IgG4 nemoci Multifokální nebo difúzní postižení – způsobené arteriálním vazospazmem, mikrovaskulárním postižením nebo DIC	
Postrenální	Obstrukční	Benigní hyperplazie prostaty, stenóza uretry, urolitiáza, bilaterální nebo unilaterální obstrukce ureteru (intramurální – tumory, litiáza, nebo extramurální – tumory, fibróza retroperitonea, lymfomy)
	Neurogení	Autonomní močový měchýř u diabetu mellitus Neurogení močový měchýř, míšní léze

ACEi – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; AKI – akutní poškození/selhání ledvin; ANCA – protilátky proti cytoplazmě neutrofilů; antiGBM – protilátky proti bazální membráně glomerulů; ARBs – sartany; inhibitory receptoru pro angiotenzin II; CMV – cytomegalovirus; DIC – diseminovaná intravaskulární koagulopatie; GN – glomerulonefritida/glomerulopatie; HELLP – hemolýza, elevace jaterních testů; trombocytopenie; IgA – imunoglobulin A, IgG4 – imunoglobulin G4; MPGN – membránoproliferativní glomerulonefritida; NSAIDs – nesteroidní antiflogistika; SLE – systémový lupus erythematosus; TBC – tuberkulóza; TINU – tubulointersticiální nefritida a uveitida; TMA – trombotická mikroangiopatie; TTP/HUS – trombotická trombocytopenická purpura/hemolyticko-uremický syndrom

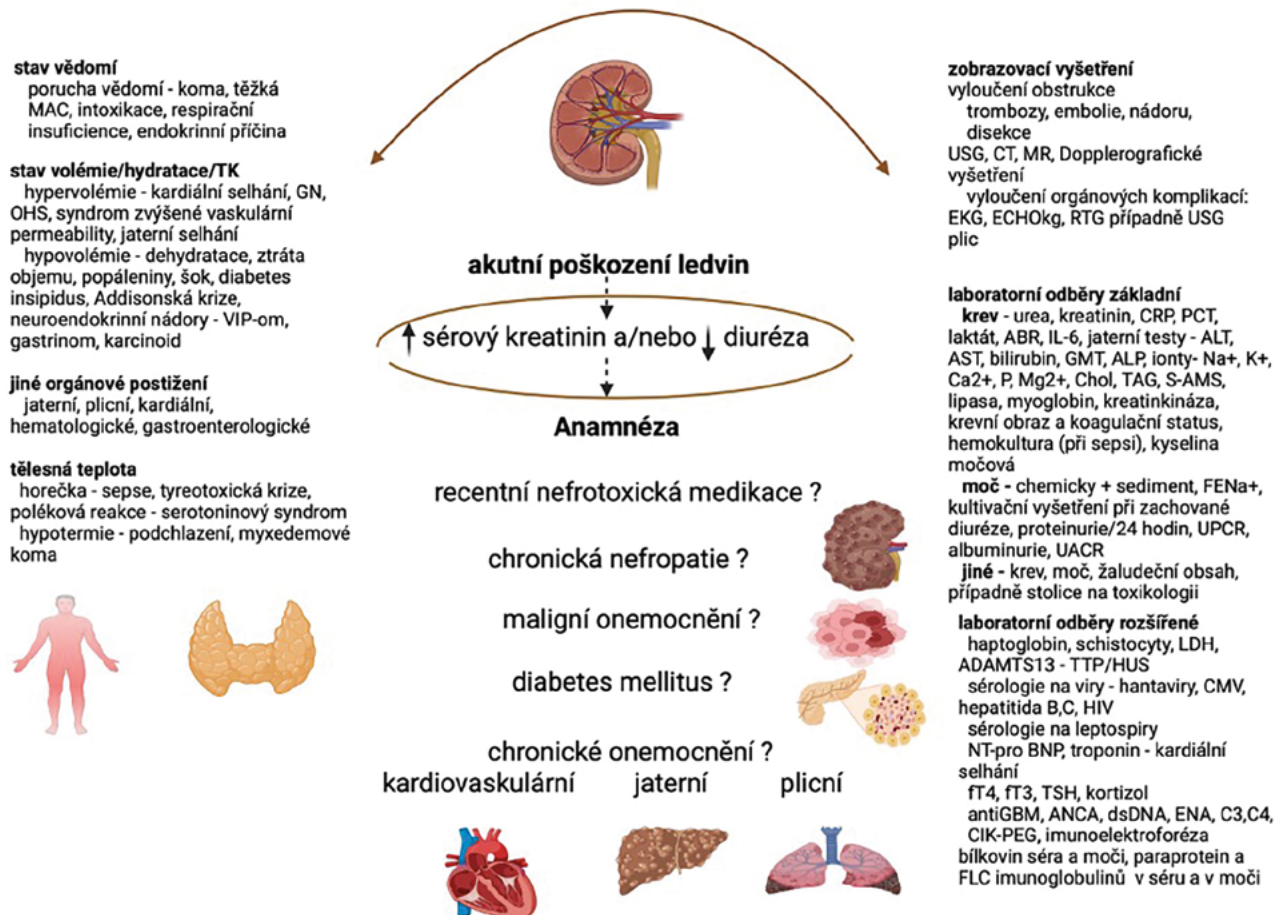
přísun tekutinového objemu v tomto případě může mít fatální dopad na klinický stav pacienta. Nejčastější klinické a laboratorní příznaky asociované s AKI jsou uvedené v tabulce 3.

Vybrané klinické syndromy v interní medicíně spojené s akutním poškozením ledvin

Klinické syndromy, jež mohou být asociované se vznikem sekundárního akutního renálního selhání jsou sumarizovány v tabulce 4.

Patofyziologie akutního poškození ledvin

AKI je obecně velmi heterogenním syndromem, jehož patofyziologie vychází primárně z inzultu (Tab. 4) s participací celé řady mechanismů např. aktivace RAAS, tubuloglomerulární zpětné vazby, aktivace sympatického nervového systému a buněčných procesů vedoucích v konečném důsledku k různému stupni renálního selhání. Patofyziologie AKI se tedy liší podle primární lokalizace postižení, tedy glomerulární versus vaskulární nebo tubulární, v délce trvání a v me-

Obr. 1. Akutní poškození ledvin – základní diagnostický algoritmus

ABR – acidobazická rovnováha; ADAMTS13 – enzym metaloproteináza, A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs 1; ANCA – protilátky proti cytoplasmě neutrofilů; ALP – alkalická fosfatáza; ALT – alaninaminotransferáza; anti-GBM – protilátky proti bazální membráně glomerulů; AST – aspartátaminotransferáza; CIK-PEG – cirkulující imunokomplexy; CMV – cytomegalovirus; CRP – C-reaktivní protein; CT – výpočetní tomografie; C3 a C4 – složky komplementu; dsDNA – protilátky pro dvouspirálové DNA; ECHOKg – echokardiografie; EKG – elektrokardiografické vyšetření; ENA – endonukleární protilátky; FeNa⁺ – frakční exkrece sodíku; FLC – volné lehké řetězce imunoglobulinů, fT4 – volný tyroxin; fT3 – volný trijodtyronin; GN – glomerulonefritida; HIV – Human Immunodeficiency Virus; Chol – cholesterol; LDH – laktátdehydrogenáza; MAC – metabolická acidóza; MR – magnetická rezonance; NT-proBNP – N-terminální pro-molekula mozkového natriuretického peptidu; OHS – ovariální hyperstimulační syndrom; PCT – prokalcitonin; RTG – rentgen; S-AMS – sérová amyláza; TAG – triacylglyceroly; TK – krevní tlak; TSH – thyrotropin; TTP/HUS – trombocytopenická purpura/hemolyticko uremický syndrom; UACR – poměr albumin/kreatinin v moči; UPCR – poměr protein/kreatinin v moči; USG – ultrasonografie; VIP – vazoaktivní intestinální peptid

Obrázek byl vytvořen za pomoci programu BioRender. "Created in BioRender. Petejova, N. (2025) <https://BioRender.com/q8huq7j>

Tab. 2. Klasifikace akutního poškození ledvin podle doporučení KDIGO 2012 (20)

Stadium	Vzestup sérového kreatininu	Pokles diurézy
1	1,5–1,9x bazální hodnota anebo zvýšení o $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 0,3 \text{ mg/dl}$)	$< 0,5 \text{ ml/kg/hod}$ za 6–12 hodin
2	2,0–2,9x bazální hodnota	$< 0,5 \text{ ml/kg/hod}$ ≥ 12 hodin
3	3,0x bazální hodnota anebo zvýšení o $\geq 353,6 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 4,0 \text{ mg/dl}$) anebo zahájení RRT	$< 0,3 \text{ ml/kg/hod}$ ≥ 24 hodin anebo anurie ≥ 12 hodin

RRT – mimotělní náhrada renálních funkcí

chanismu inzultu zahrnujícím aktivaci zánětlivých procesů, poškození na buněčné úrovni s dysfunkcí mitochondrií nebo přímo jaderné deoxyribonukleové kyseliny (DNA) (40). Ischemické, septické nebo toxické postižení vede k narušení mikrocirkulace, aktivaci zánětlivých

procesů, endoteliální dysfunkci, disrupci glykokalyxu a k poškození nebo nekróze tubulárních buněk. Zmíněný proces je zároveň spouštěčem reparačních mechanismů, které následně určují, jestli dojde k adaptivní, tedy reparační, nebo k maladaptivní odpovědi s aktivací profibrotických mechanismů a k přechodu do CKD (41). Toxické AKI je mimo jiné například charakterizováno mitochondriální dysfunkcí tubulárních buněk a aktivací vrozené imunitní odpovědi. Jednou z možností uvedeného procesu je cesta aktivace cyklické GMP – AMP syntázy stimulatoru interferonových genů (STING), jež detekuje cytosolickou DNA a aktivuje vrozenou imunitní odpověď. Tento předpoklad byl potvrzen experimentálně na cisplatinou indukovaném AKI s poškozením vnější mitochondriální membrány s aktivací cGAS-STING dráhy, zánětu a progresi AKI (42). V současnosti je vědecká pozornost zaměřena na buňky vrozené imunitní odpovědi u renálních onemocnění s cílem zvrátit progresi renálního postižení. Neutrofilní granulocyty jsou efektorovými buňkami, jež jsou velmi rychle vtaženy do místa poškození s následnou produkcí reaktivních kyslíkových radikálů (ROS), uvolněním neutrofilních extracelulárních pastí (NETs), sekrecí prozánětlivých chemokinů

Tab. 3. Nejčastější klinické a laboratorní příznaky asociované s akutním poškozením a selháním ledvin (21–23)

Klinické příznaky	Biochemické parametry	Doplňující informace a diferenciální diagnostika
Pokles diurézy	Vzestup urey a kreatininu v séru	Pokles diurézy a hyperazotemie odrážejí pokles glomerulární filtrace Vedle absolutních hodnot je důležitá rychlost vzestupu dusíkatých katabolitů v čase Za nepříznivé hodnoty jsou obvykle považovány – urea > 30 mmol/l a kreatinin v séru > 300 μmol/l Vždy musí být hodnocen v kontextu s celým klinickým stavem pacienta
Porucha vědomí	Hyponatremie	Vyloučit příčinnou medikaci, Addisonovu nemoc, hypokorticismus, hypotyreózu, SIADH (plicní infekce, nemoci CNS, maligní nemoci – karcinom plic, orofaryngu, žaludku, střeva, urogenitálního traktu, hematologické malignity)
	Hypernatremie	Vyloučit diabetes insipidus, vysoký příjem solných roztoků
	Hyperkalcemie	Vyloučit příčinnou medikaci, paraneoplastický syndrom, hyperparatyreózu
	Těžká metabolická acidóza (pH < 7,1, [HCO ₃ ⁻] < 20 mmol/l) při normálním pCO ₂	Vypočítat aniontovou mezeru v séru: $AG = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$ Při vysoké hodnotě zvážit ketoacidózu (diabetickou, starvačnickou, alkoholickou) Stanovit laktát v krvi a vypočítat osmotickou mezeru (OG) v séru: kalkulovaná Osm = (SNa ⁺ × 2) + (SGlukóza/18) + (Surea/2,8) + (S-etalol / Eetalol osmolární faktor) OG = naměřená Osm – kalkulovaná Osm Pozn. Osmolární faktor etanolu je 4,6 (podle molární hmotnosti) nebo 3,7 podle empirických dat Při vysoké OG – vyloučit intoxikaci toxickými alkoholy (metanol, etylenglykol) a léky (salicyláty, ibuprofen, paracetamol)
Dysrytmie a jiné změny na EKG	Hyperkalemie	Hrotnaté T vlny, oploštění P vlny, rozšíření QRS komplexu, komorová tachykardie a fibrilace, asystolie, AV disociace Bývá způsobena přesunem draslíku extracelulárně při MAC, která také vede k tachykardii Vždy je nezbytné vyloučit také hyperkalemizující medikaci V kombinaci s hyponatremií může indikovat Addisonskou krizi
	Hyperkalcemie	Zkrácení QT intervalu, oploštění T vlny, změny ST segmentu, asystolie, komorová fibrilace
Hypervolemie	Může být asociována s hypertenzí nebo s hypotenzí	SIADH, kardiální selhání, jaterní selhání, myxedémové kóma, syndrom zvýšené vaskulární permeability, ovariální hyperstimulační syndrom, tyreotoxická krize s kongestivním kardiálním selháním, nefrotický syndrom
Hypovolemie a šok	Dehydratace	Infekční příčina – gastroenteritida, léky – diuretika, neurologické a psychiatrické příčiny – demence
	Krvácení	Ztráta krve traumatická a netraumatická
	Popáleniny	Ztráta tekutin z oblasti popálené tkáně U popálenin může dojít také k rozvoji syndromu zvýšené kapilární permeability
	Jiné	Šokový stav jiné etiologie – anafylaktický, neurogení, traumatický, obstrukční Hypotenzivní terapie
Přidružené symptomy		
Horečka	Sepse	Tachykardie, syndrom zvýšené vaskulární propustnosti, známky kardiálního selhání, porucha vědomí, tachypnoe
	Tyreotoxická krize	Tachykardie, zvláště při kongestivním kardiálním selhání, při terapii amiodaronem v anamnéze nebo typickém klinickém obraze Graves-Basedowovy nemoci
	Serotoninový syndrom	Mohou vyvolat léky, současně je přítomna rhabdomyolýza, neurologické příznaky, tachykardie
Exantém na kůži	Akutní TIN toxoalergické etiologie	U nemocného mohou být teploty, je přítomna eozinofilurie, proteinurie a zvykle non-oligoanurické AKI

AG – aniontová mezera (anion gap); AKI – akutní poškození/selhání ledvin; CNS – centrální nervový systém; EKG – elektrokardiografické vyšetření; [HCO₃⁻] – koncentrace hydrogenuhličitanu v séru; OG – osmotická mezera (osmolal gap); Osm – osmolalita séra; pCO₂ – parciální tlak oxidu uhličitého; Sglukóza – koncentrace glukózy v séru; S-etalol – koncentrace etanolu v séru; SNa⁺ – koncentrace natria v séru; Surea – koncentrace močoviny v séru; SIADH – syndrom neadekvátní sekrece antidiuretického hormonu; TIN – tubulointerstickální nefritida

Tab. 4. Vybrané klinické syndromy v interní medicíně asociované se vznikem AKI (24–39)

Klinický syndrom	Popis/klasifikace	Doplňující vyšetření/diagnostika	Patofyziologie AKI
Hepatorenální syndrom (HRS)	<p>HRS 1 (HRS – AKI)</p> <p>a) Absolutní zvýšení Skrea $\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$ (0,3 mg/dl) v průběhu 48 hodin a/nebo</p> <p>b) Diuréza $\leq 0,5$ ml/kg t. hm. ≥ 6 hodin nebo</p> <p>c) Procentuální zvýšení Skrea ≥ 50 % podle posledních ambulantních nebo bazálních hodnot</p> <p>HRS 2 (HRS – nonAKI)</p> <p>HRS – AKD</p> <p>a) eGFR < 60 ml/min/1,73 m² v průběhu 3 měsíců při nepřítomnosti jiných (strukturálních) postižení</p> <p>b) Procentuální zvýšení Skrea < 50 % podle posledních ambulantních nebo bazálních hodnot</p> <p>HRS – CKD</p> <p>a) eGFR < 60 ml/min/1,73 m² v průběhu ≥ 3 měsíců při nepřítomnosti jiných (strukturálních) postižení</p>	<ol style="list-style-type: none"> Přítomnost ascitu Cirhóza s ascitem, akutní selhání jater, acute-on-chronic selhání jater Není přítomná plná ani částečná odpověď na volumovou expanzi s albuminem (1 g/kg t.hm., maximálně 100 g/den) Není přítomen šok Vyloučena je recentní nefrotoxická medikace Vyloučeno je parenchymové onemocnění ledvin, jež by bylo diagnostikováno ultrasonograficky, proteinurií > 500 mg/24 hodin, mikrohematurií (Ery > 50 v 1 μl/moči a předpokládána je renální vazokonstrikce s $\text{FeNa}^+ < 0,2$ % <p>Doplňující vyšetření k diferenciální diagnostice:</p> <ol style="list-style-type: none"> Poměr osmolalita moči/osmolalita plazmy > 1 Koncentrace Na^+ v moči < 10 mmol/l Poměr Ukrea/Skrea $> 30/1$ Normální nález v močovém sedimentu <p>V diferenciální diagnostice je nutno vyloučit ATN</p> <ol style="list-style-type: none"> Osmolalita moči = osmolalita séra/plazmy Koncentrace Na^+ v moči > 30 mmol/l Poměr Ukrea/Skrea $< 20/1$ V močovém sedimentu jsou válce a buněčná debris 	<p>Cirkulační dysfunkce</p> <ul style="list-style-type: none"> Portální hypertenze a zvýšená produkce vazodilatačních látek Splanchnická vazodilatace s poklesem efektivního arteriálního krevního objemu Aktivace vazokonstrikčních systémů – RAAS, AVP, SNS Porucha renální autoregulace, renální hypoperfuze a vazokonstrikce Zadržování soli a vody <p>Aktivace systémového zánětu, bakteriální translokace, střevní dysbióza</p> <ul style="list-style-type: none"> Zvýšené uvolnění cytokinů a chemokinů do systémového oběhu (IL-6, INF-γ, TNF-α) <p>Renální inflamace a mikrocirkulační dysfunkce</p> <ul style="list-style-type: none"> Tubulární dysfunkce – oxidační stres, mitochondriální dysfunkce Mikrocirkulace – endotelální poškození, adheze leukocytů a trombocytů, je zvýšené riziko tvorby mikrotrombů, vazokonstrikce <p>Další faktory podmiňující vznik AKI</p> <ul style="list-style-type: none"> Cirhotická kardiomyopatie Zvýšený intraabdominální tlak Nefropatie z bilirubinových a cholesterolových válců Adrenální insuficience Hepatorenální reflex – přímá interakce mezi játry a ledvinami <p>V dif. dg. je třeba myslet na:</p> <ul style="list-style-type: none"> Iktero-hemoragickou formu leptospirózy, malárii, hemoragické horečky
Kardiorenální syndrom (CRS)	<p>CRS typ 1 – akutní kardiorenální syndrom</p> <p>CRS typ 2 – chronický kardiorenální syndrom</p> <p>CRS typ 3 – akutní reno-kardiální syndrom</p> <p>CRS typ 4 – chronický renokardiální syndrom</p> <p>CRS typ 5 – smíšené postižení srdce a ledvin (systémové, toxické, imunitní nemoci)</p>	<p>Doplňující vyšetření vedle výše uvedených laboratorních odběrů (Obr. 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> Laboratorní – BNP, NT-proBNP, MR-proANP, troponin Zobrazovací – EKG, echokardiografie, scintigrafie myokardu, pulzní oxymetrie, RTG hrudníku, ultrazvuk plic PTH, vitamin D3, erythropoetin, Fe, vitamin B12 (u anémie), eGFR CKD-EPI, cystatin C <p>CRS – typ 5</p> <ul style="list-style-type: none"> V dif. dg. zvážit amyloidózu, stárádové nemoci, Fabryho nemoc, systémové onemocnění pojiva, sepsi, lymfoproliferativní nemoci 	<p>CRS 1</p> <p>Snížení renálního perfuzního tlaku na podkladě</p> <ul style="list-style-type: none"> Ischemického postižení ledvin nebo Kongestivního postižení ledvin <p>CRS 3</p> <p>Patofyziologie vychází z typu AKI –</p> <ul style="list-style-type: none"> Tubulární Glomerulární Vaskulární <p>Dochází k aktivaci RAAS, produkci reaktivních kyslíkových radikálů, pro-zánětlivé odpovědi</p> <p>CRS typ 5</p> <p>Patofyziologie AKI závisí na vyvolávající nemoci</p>
Pulmorenální syndrom	Klinický syndrom charakterizován difúzním intraalveolárním krvácením a zároveň postižením ledvin	<p>V diferenciální diagnostice příčinných nemocí je nezbytné odebrat autoimunní protilátky:</p> <ul style="list-style-type: none"> antiGBM (Goodpastureova nemoc) ANCA (ANCA vaskulitidy), dsDNA, ANAb (SLE) anti SCl-70, anti RNA polymeráza III, anti centromerové (SS) <p>Vyloučení příčinné medikace (např. amiodaron, tyreostatika, sulfasalazin)</p> <p>Vyloučení požití drog (kokain)</p>	<p>Často se jedná o RPGN</p> <ul style="list-style-type: none"> Obraz nefritického nebo nefrotického syndromu, s rychlým poklesem renálních funkcí <p>Může se jednat také o izolovanou proteinurii, hematurii</p> <p>U sklerodermie může být obraz TMA, nebo sklerodermické krize</p> <p>Rhabdomyolýza nebo cévní postižení u intoxikací</p>

Tab. 4. Vybrané klinické syndromy v interní medicíně asociované se vznikem AKI (24–39) (pokračování)

Klinický syndrom	Popis/klasifikace	Doplňující vyšetření/diagnostika	Patofyziologie AKI
Sepse	Klinický syndrom definován jako přítomnost infekce (bakteriální, virové, fungální) se systémovou zánětlivou odpovědí a vzestupem skóre SOFA > 2 Septický šok je charakterizován elevací laktátu > 2 mmol/l a potřebou vazopresorické terapie k udržení hemodynamického stavu	Pro rychlou diagnostiku a skrínung pacientů je v současnosti více než qSOFA doporučován skórovací systém NEWS nebo MEWS , jež zahrnují navíc srdeční frekvenci, teplotu, diurézu, saturaci kyslíku mimo TK, poruchy vědomí a frekvence dýchání. Laboratorní vyšetření mimo základních odběrů (Obr. 1) Hemokultura, odběr biologického materiálu na kultivaci Doplňující vyšetření: Zobrazovací vyšetření na rychlou diagnostiku zdroje sepse: USG, CT, RTG, MR, ECHOkg	Kombinované renální postižení <ul style="list-style-type: none"> ■ Porucha glomerulární hemodynamiky vzniklá na podkladě vlivu endotoxinu na ultrastrukturální změny glomerulárních buněk ■ Endoteliální dysfunkce, epiteliální poškození a disrupce glykokalyx ■ Redukce tubulárního průtoku s paracelulárním únikem tubulární tekutiny do intersticia ■ Poškození tubulárních buněk – apoptóza, nekróza, programovaná nekróza ■ Extrarenální příčiny – šok, zvýšená cévní permeabilita, SIRS
Rhabdomyolýza	Klinický syndrom charakterizován rozpadem buněk příčně pruhovaného svalstva s uvolněním jejich obsahu do cirkulace	Klinický obraz oligoanurického AKI <ul style="list-style-type: none"> ■ Zvýšení myoglobinu a kreatinínázy v séru, MAC, hyperkalemie, hypokalcemie nebo hyperkalcemie, hyponatremie, hyperurikemie ■ Typicky tmavá moč – pozitivní na krev bez přítomnosti erytrocytů v močovém sedimentu ■ Komplikací může být kompartment syndrom, DIC 	Renální vazokonstrikce – <ul style="list-style-type: none"> ■ Snížení renálního perfuzního tlaku v důsledku úniku tekutin do postižených svalů ■ Aktivace RAAS Myoglobinurie <ul style="list-style-type: none"> ■ Precipitace myoglobinu s Tamm-Horsfallovým proteinem s tvorbou válců ■ Přímá toxicita železa z uvolněného hemu ■ Lipidová peroxidace tubulárních buněk a mitochondriálních membrán ■ Akutní tubulární nekróza

AKI – akutní poškození ledvin; AKD – akutní onemocnění ledvin; ANAb – antinukleární protilátky; ANCA – protilátky proti cytoplazmě neutrofilů; antiGBM – protilátky proti bazální membráně neutrofilů; ATN – akutní tubulární nekróza; AVP – arginin vazopresin; CKD – chronické onemocnění ledvin; CRS – kardiorenální syndrom; CT – výpočetní tomografie; DIC – disseminovaná intravaskulární koagulopatie; dsDNA – dvojspirálová deoxyribonukleová kyselina; eGFR CKD-EPI – odhadovaná glomerulární filtrace podle Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; ECHOkg – echokardiografie; FeNa+ – frakční exkrece sodíku; HRS – hepatorenální syndrom; IL-6 – interleukin 6; INF-γ – interferon gamma; MAC – metabolická acidóza; MR – magnetická rezonance; MR-proANP – midregional pro-atrial antriuretický peptid; NEWS – National Early Warning Score; MEWS – Modified Early Warning Score; RAAS – systém renin-angiotenzin-aldosteron; RNA – ribonukleová kyselina; RPGN – rychle progresující glomerulonefritida; RTG – rentgen; Skrea – sérový kreatinin; SIRS – systémová zánětlivá odpověď organismu; SLE – systémový lupus erythematoses; SNS – sympatický nervový systém; SOFA – Sequential Organ Failure Assessment skóre; qSOFA – quick/rychlý test SOFA; SS – systémová sklerodermie; TK – krevní tlak; TMA – Trombotická mikroangiopatie; TNF-α – tumor necrosis factor alpha; Ukrea – kreatinin v moči; USG – ultrasonografie

a cytokinů (interleukin 1 – IL-1, TNFα). Produkci IL-21, BAFF (B-buňky aktivující faktor), CCL2 (monocyty chemoatrahující protein), nebo CCL4, aktivují adaptivní imunitní odpověď, čímž podporují přechod z AKI do CKD. Podobně působí makrofágy, které produkují prozánětlivé a profibrotické cytokiny a růstové faktory, ROS, IL-1 a také aktivují NFκB (nukleární faktor κB) signální dráhu, jež má vliv na zvýšenou produkci cytokinů. Mohou stimulovat adaptivní i maladaptivní imunitní odpověď. Dendritické buňky představují antigen-prezentující buňky, jež mohou indukovat adaptivní imunitní odpověď nebo podmnít imunosupresivní reakce u AKI ale i u CKD (43). Protože tyto procesy obvykle nejsou lokální, zaměřené pouze na renální parenchym, má AKI podstatný vliv na jiné orgány s jejich následným poškozením. Oxidativní stres a produkce ROS, stejně jako dysregulace buněčné smrti ve vzdálených orgánech (plíce, srdce, mozek, játra, kostní dřeň, endokrinní žlázy), jsou také důležitými mechanismy dysfunkce vzdálených orgánů vyvolané AKI (44).

Léčba a prevence akutního poškození ledvin

Léčebné postupy u nemocných s AKI lze rozdělit na obecné, k nimž přistupujeme u všech pacientů s AKI bez ohledu na vyvolávající příčinu, a specifické, jež jsou vázány na typ onemocnění, jež k AKI původně vedlo. Absolutně zásadní je proto diferenciálně diagnosticky rozlišit

etiologii AKI, jež může být např. u intoxikací život zachraňující s možností urychleného podání antidota a zahájení specifické terapie. Protože se jedná o poměrně rozsáhlou problematiku na zjednodušené popsání léčby mnoha syndromů, jež k AKI vedou, je nezbytné doplnění informací k jednotlivým syndromům podle aktuálních doporučení odborných společností.

Obecné postupy v léčbě kriticky nemocného s AKI zahrnují upravení příjmu tekutin podle aktuálního stavu volémie/hydratace a podle diurézy. Vyhodnotit stav hydratace u nemocného je důležitým krokem určujícím celý následující léčebný postup, dalším je udržení normálního renálního perfuzního tlaku, léčba přidružených metabolických a iontových poruch a adekvátní zahájení mimotělní náhrady renálních funkcí v případě selhání nebo nemožnosti konzervativní léčby. K hodnocení volémie a potřeby tekutin u nemocného zpravidla používáme statické, dynamické testy a laboratorní ukazatele při korelaci s klinickým obrazem, v němž mohou být přítomny otoky, anurie, plicní edém, změny v tělesné hmotnosti, nebo naopak suché sliznice, hypotenze a snížený kožní turgor. Z laboratorních testů mohou napomocet změny v hematokritu, osmolality moči, FeNa+ (frakční exkrece sodíku), FEurea (frakční exkrece močoviny) nebo sérová koncentrace laktátu. Z pomocných zobrazovacích metod je vhodné použít ultrasonografie ke

zjištění přítomnosti volné tekutiny v dutině břišní, v plicním parenchymu (B-linie), ale také k hodnocení náplně a indexu kolapsibility dolní duté žíly. Echokardiograficky vyloučíme kardiální postižení, perikardiální výpotek, chlopenní vady a posoudíme funkci komor send-diaolstolickou náplní. Rentgen srdce a plic, měření centrálního žilního tlaku, monitoring krevního tlaku neinvazivně nebo invazivně jsou dalšími základními vyšetřeními, jež pomohou lékaři ke správnému vedení terapie. U kriticky nemocných je důležité vzít v úvahu patofyziologii nemoci a případnou poruchu cévní permeability vzniklou na podkladě postižení cévního endotelu a glykokalyxu s únikem tekutin bohatých na bílkoviny do intersticia. Proto mají tito pacienti tendenci k retenci tekutin při obvykle snížené intravaskulární náplni a k sekundárně snížené perfuzi renálního parenchymu. Empirická tekutinová resuscitace vyvolaná pouze zvýšenými hladinami kreatininu v séru nebo oligurie je tedy často nesprávná, zejména v případě syndromů intolerance tekutin, jako je zvýšená extravaskulární voda v plicích, kapilární únik, intraabdominální hypertenze a systémová žilní kongesce (45). Excesivní nekontrolovaná tekutinová resuscitace vede zpravidla ke snížení renálního perfuzního tlaku v důsledku kongesce, k aktivaci RAAS a další retenci vody a solí. Důsledkem je progresse renálního selhání a zhoršení mortality pacientů (46, 47).

V případě potřeby tekutinové resuscitace je nejvyšší potřeba tekutin v prvních 6 hodinách (obvykle 30 ml/kg t. hm.), vyjma krvácení, pokračujících profuzních průjmů, zvracení a popálenin. Vedle měření centrálního žilního tlaku je obvykle u kriticky nemocného sledován i střední arteriální tlak (MAP) a v případě hrozby abdominálního kompartment syndromu také intraabdominální tlak, např. u těžké akutní pankreatitidy nebo u abdominálního traumatu. V případě, že nelze stabilizovat hemodynamický stav pouze intravaskulárním podáním tekutinového objemu, je zpravidla nezbytné přidat do terapie vazopresorické látky (např. noradrenalin). Počáteční MAP u nemocného při tekutinové resuscitaci by měl být udržován na hodnotách MAP \geq 65 mm Hg, jež může být individuálně vyšší v případě preexistující hypertenze (48).

Výběr infuzního roztoku se řídí aktuálními výsledky iontogramu u pacienta a obsahem iontů v roztoku, přičemž je nutné vzít v úvahu, že infuzní přípravky s vyšším obsahem chloridů mohou zhoršit metabolickou acidózu. K podpoře diurézy se používají zejména kličková diuretika např. furosemid, jehož účinnost nezáleží na úrovni glomerulární filtrace, ale na funkčnosti peritubulární mikrocirkulace a na integritě buněk proximálního tubulu a vzestupné části Henleovy kličky (49, 50). Dalším faktorem je velmi nízká hodnota albuminu v séru kriticky nemocných, která může být příčinou snížené odpovědi na podání furosemidu. V případě život ohrožujících komplikací v metabolickém nebo hemodynamickém stavu eventuálně u intoxikací dialyzovatelnou substancí je nezbytné přistoupit k RRT léčbě. V posledních dekádách proběhlo více klinických studií hodnotících načasování, typ a délku možné RRT terapie, z nichž lze jmenovat např. AKIKI, AKIKI 2 a IDEAL-ICU (51, 52). Z klinického praktického pohledu je u kriticky nemocného nutné vyhodnotit, jestli je vůbec možné pokračovat konzervativně, zpravidla se jedná o anurii, těžký metabolický rozvrat, závažnou poruchu iontogramu, hyperhydrataci nereagující na diuretika nebo těžkou intoxikaci dialyzovatelnou substancí, kdy je obvykle nezbytné zvážit zahájení RRT léčby (20).

Obvyklá kritéria pro zahájení akutní RRT léčby v intenzivní péči zahrnují následující parametry:

- těžká hyperhydratace typicky s obrazem plicního edému, nereagující na diuretickou terapii,
- anurie, nebo pokles diurézy $<$ 0,3 ml/kg/hodinu po dobu \geq 12 hodin (pozn. vždy v kontextu ke stavu hydratace/volemie, reakci na podávanou terapii),
- těžká metabolická acidóza s pH $<$ 7,1 za předpokladu normálních hodnot pCO₂,
- život ohrožující hyperkalemie s koncentrací draslíku v séru $>$ 6,5 mmol/l, obvykle doprovázená typickými změnami na EKG,
- hyperazotemie s koncentrací urey $>$ 35 mmol/l, sérového kreatininu $>$ 300 μ mol/l (pozn. tyto hodnoty nejsou absolutní a RRT bývá zahájeno v závislosti na celkovém klinickém obraze a rychlosti jejich nárůstu v čase),
- klinické známky uremie.

Další možné laboratorní indikace RRT ve smyslu akutní hemodialýzy jsou těžká konzervativně nezvládnutelná hyperfosfatemie (sérová koncentrace P $>$ 4,0 mmol/l), hyperkalcemie (sérová koncentrace Ca $>$ 3,3 mmol/l) nebo hyperurikemie (sérová koncentrace kyseliny močové $>$ 1000 μ mol/l). U intoxikace dialyzovatelnými substancemi např. litium, biguanidy, salicyláty, karbamezepin, kyselina valproová, toxické alkoholy (etylenglykol, metanol, také etanol) by měla být provedena vždy high-fluxová hemodialýza (53). Z jiných indikací k RRT lze uvést smíšené orgánové syndromy (kardiorenální, hepatorenální, pulmorenální) nebo rhabdomyolýzu s nedostatečnou odpovědí na konzervativní léčbu se sekundárním obrazem AKI.

Některé těžké intoxikace jsou léčeny jinou očišťovací metodou krve než hemodialýzou např. výměnnou plazmaferézou (otravy houbami – *Amanita phalloides*), nebo hemoperfuzí či hemoadsorpcí (např. léčiva – venlafaxin) (54). V případě, že se jedná o hemodynamicky stabilního pacienta, je možné jako RRT léčbu použít intermitentní hemodialýzu nebo nízkouúčinnou denní dialýzu (SLED). U nemocných s poškozením nebo úrazem mozku, hemodynamicky nestabilních a eventuálně také při těžkých poruchách natremie je vhodnější zvážit kontinuální RRT (CRRT). V současnosti je nejvíce používanou metodou kontinuální venovenózní hemodialýza (CVVHD) s regionální citrátovou koagulací. Komerčně jsou k CVVHD metodě vyráběny hemodialyzační membrány umožňující odstranění látek střední molekulární hmotnosti, jejíž účinnost se tím zvyšuje. Nebo lze také zvýšit účinnost terapie použitím kombinované CRRT metody ve smyslu kontinuální veno-venózní hemodiafiltrace, kterou lze také provést s citrátovou regionální antikoagulací.

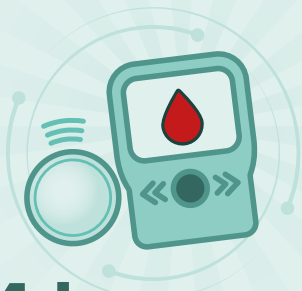
Závěr a doporučení

Akutní poškození a selhání ledvin je klinický syndrom charakterizovaný náhlým snížením renálních metabolických a exkretčních funkcí. AKI může být způsobeno velmi širokou a heterogenní skupinou patologických stavů. Znalost patofyziologických mechanismů, diferenciální diagnostiky a volba optimální terapie založené na důkazech mohou napomoci ke zlepšení klinického stavu a přispět k reparaci renálních funkcí.

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

- Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, et al. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):52.
- Griffin BR, Liu KD, Teixeira JP. *Critical Care Nephrology: Core Curriculum 2020*. Am J Kidney Dis. 2020;75(3):435-452.
- Mehta RL, Cerdá J, Burdman EA, et al. International Society of Nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet*. 2015;385(9987):2616-2643.
- Ehmann MR, Klein EY, Zhao X, et al. Epidemiology and Clinical Outcomes of Community-Acquired Acute Kidney Injury in the Emergency Department: A Multisite Retrospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2024;83(6):762-771.
- Diamantidis CJ, Zepel L, Smith VA, et al. Epidemiology of Community-Acquired Acute Kidney Injury Among US Veterans. *Am J Kidney Dis*. 2023;82(3):300-310.
- Kusirisin P, da Silva Junior GB, Sitprija V, et al. Acute kidney injury in the tropics. *Nephrology (Carlton)*. 2023;28(1):5-20.
- Liu W, Lian XJ, Chen YH, et al. Hospital-Acquired Acute Kidney Injury in Older Patients: Clinical Characteristics and Drug Analysis. *Gerontology*. 2022;68(7):763-770.
- Alkhunaizi AM, Al Shammary M. In-hospital acute kidney injury. *East Mediterr Health J*. 2020; 26(8):967-970.
- Barrios López A, García Martínez F, Rodríguez JI, et al. Incidence of contrast-induced nephropathy after a computed tomography scan. *Radiologia (Engl Ed)*. 2021;63(4):307-313.
- Zhang F, Lu Z, Wang F. Advances in the pathogenesis and prevention of contrast-induced nephropathy. *Life Sci*. 2020;259:118379.
- Manrique-Caballero CL, Del Rio-Pertuz G, Gomez H. Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin*. 2021;37(2):279-301.
- Liu J, Xie H, Ye Z, et al. Rates, predictors, and mortality of sepsis-associated acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):318.
- Petejová N, Zadražil J, Teplan V, Martinek A. *Nefrologie kritických stavů*. 1. vydání. Maxdorf: Praha 2023. ISBN 978-80-7345-747-1.
- Ruebner RL, Fadrowski JJ. Tubulointerstitial Nephritis. *Pediatr Clin North Am* 2019;66(1):111-119.
- Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. *Critical Care Nephrology*. Third Edition. Philadelphia, USA, Elsevier, Inc., 2019. ISBN 978-0-323-44942-7.
- Martinez Valenzuela L, Draibe J, et al. New Biomarkers in Acute Tubulointerstitial Nephritis: A Novel Approach to a Classic Condition. *Int J Mol Sci*. 2020;21(13):4690.
- Lundquist A. *Acute kidney injury: A practical framework*. Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA, Internal Medicine - Comprehensive Review and update June, 2024.
- Gameiro J, Branco T, Lopes JA. Artificial Intelligence in Acute Kidney Injury Risk Prediction. *J Clin Me*. 2020;9(3):678.
- Meraz-Munoz A, Langote A, Dhaveri K, et al. Acute Kidney Injury in the Patient with Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4):611.
- Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl*. 2012;2:1-138.
- Singh AK, Loscalzo J. *The Brigham intensive review of internal medicine*. Second Edition. Oxford University Press, NY, USA, 2014, ISBN 978- 0-19-835828-1.
- Ševela K, Ševčík P a kol. *Akutní intoxikace a léková poškození v intenzivní medicíně*. 2. doplněné a aktualizované vydání. Grada Publishing a.s.: Praha 2011. ISBN 978-80-247-3146-9.
- www.UpToDate.com Serum osmolality calculator.
- Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, et al. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol*. 2019;71(4):811-822.
- Pose E, Piano S, Juanola A, et al. Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2024;166(4):588-604.e1.
- Eknoyan G, Epstein M. Hepatorenal syndrome: a historical appraisal of its origins and conceptual evolution. *Kidney Int*. 2021;99(6):1321-1330.
- Adebayo D, Wong F. Pathophysiology of Hepatorenal Syndrome - Acute Kidney Injury. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(10S):S1-S10.
- Usman OA, Usman AA, Ward MA. Comparison of SIRS, qSOFA, and NEWS for the early identification of sepsis in the Emergency Department. *Am J Emerg Med*. 2019;37(8):1490-1497.
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181-1247.
- Guarino M, Perna B, Cesaro AE, et al. 2023 Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department. *J Clin Med*. 2023;12(9):3188.
- Nakano D. Septic acute kidney injury: a review of basic research. *Clin Exp Nephrol*. 2020;24(12):1091-1102.
- Kumar U, Wettersten N, Garimella PS. Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology. *Cardiol Clin*. 2019;37(3):251-265.
- Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Crit Care*. 2014;18(3):224.
- Petejova N, Zadražil J, Martinek A. Akutní poškození ledvin v klinické medicíně. Aktualita v nefrologii, 2024; 3: 79-98.
- Hrušková Z, Tesař V. Pulmorenální syndrom [Pulmonaryrenal syndrome]. *Vnitř Lek*. 2020;66(5):56-61.
- Pais T, Jorge S, Lopes JA. Acute Kidney Injury in Sepsis. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11):5924.
- Li L, Bonventre JV. Endothelial Glycocalyx: Not Just a Sugar Coat. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(4):390-393.
- Souček M, Kianička B, et al. *Vnitřní lékařství*. 2. zcela přepracované vydání. Grada Publishing a.s.: Praha 2025. ISBN 978-80-271-7820-9.
- Arina P, Hofmaenner DA, Singer M. Definition and Epidemiology of Sepsis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2024;45(4):461-468.
- Bonventre JV. Pathophysiology of Acute Kidney Injury. Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA, Intensive Review of Nephrology, August 2023.
- Ferenbach DA, Bonventre JV. Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(5):264-276.
- Maekawa H, Inoue T, Ouchi H, et al. Mitochondrial Damage Causes Inflammation via cGAS-STING Signaling in Acute Kidney Injury. *Cell Rep*. 2019;29(5):1261-1273.
- Meng XM, Wang L, Nikolic-Paterson DJ, et al. Innate immune cells in acute and chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2025;21(7):464-482.
- Lee SA, Cozzi M, Bush EL, et al. Distant Organ Dysfunction in Acute Kidney Injury: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(6):846-856.
- Argaiz ER, Rola P, Haycock KH, et al. Fluid management in acute kidney injury: from evaluating fluid responsiveness towards assessment of fluid tolerance. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022;11(10):786-793.
- Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(1):37-47.
- Ostermann M, Liu K, Kashani K. Fluid Management in Acute Kidney Injury. *Chest*. 2019;156(3):594-603.
- Ostermann M, Lumlertgul N, Jeong R, et al. Acute kidney injury. *Lancet*. 2025; 405(10474):241-256.
- Koynert JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al. Furosemide stress test and biomarkers for the prediction of AKI severity. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2023-2031.
- Matějovič M. Komentář. Postgraduální nefrologie. 2015, roč. 13, č. 4, s. 57-58.
- Gaudry S, Hajage D, Martin-Lefevre L, et al. Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2023;397(10281):1293-1300.
- Gaudry S, Grolleau F, Barbar S, et al. Continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis as first modality for renal replacement therapy in severe acute kidney injury: a secondary analysis of AKIKI and IDEAL-ICU studies. *Crit Care*. 2022;26(1):93.
- EXTRIP recommendations extracorporeal treatment of poisoning workgroup. Dostupné online na: <https://www.extrip-workgroup.org/recommendations>.
- Hoffmann M, Akbas S, Kindler R, et al. Successful use of extracorporeal life support and hemadsorption in the context of venlafaxine intoxication requiring cardiopulmonary resuscitation: a case report. *J Artif Organs*. 2024;27(2):167-171.



4. kongres diabetologie pro praxi

29. 1. 2026
CENTRAL PARK FLORA
OLMOUC



MÍSTO KONÁNÍ

- Central Park Flora Olomouc
Krapkova 439/34, Olomouc

ODBOBNÝ 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 ztráty svaloviny při léčbě GLP-1 analogy?** – 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**



Indikace, účinnost a bezpečnost NOAC u pacientů s CKD

Marie Vanková¹, Kateřina Oulehle¹, Oskar Zakiyanov², Jan Vachek^{1,2}, Vladimír Tesař²

¹Interní oddělení s hemodialyzačním střediskem, Klatovská nemocnice, a. s.

²Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je významným nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulární morbidity a mortality. U těchto pacientů je častý výskyt fibrilace síní i žilního tromboembolismu, což klade nároky na správnou volbu bezpečné a zároveň efektivní antikoagulační léčby. Volba vhodného antikoagulancia je však u nemocných s CKD komplikována jednak vyšším rizikem krvácivých komplikací, jednak změněnou farmakokinetikou léčiv s renální eliminací. Nová perorální antikoagulancia (NOAC) představují v poslední dekádě stále častější alternativu k warfarinu a postupně se stala preferovanou volbou u většiny pacientů s fibrilací síní i žilním tromboembolismem. U pacientů s CKD je jejich podávání rovněž stále častější, nicméně vyžaduje individualizovaný přístup s ohledem na stupeň renální insuficience. Cílem tohoto sdělení je podat přehled současných indikací, účinnosti a bezpečnosti NOAC u nemocných s CKD, shrnout dostupná klinická data a formulovat praktická doporučení pro každodenní praxi internisty.

Klíčová slova: fibrilace síní, chronické onemocnění ledvin, antikoagulační léčba, warfarin, NOAC/DOAC, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, účinnost, bezpečnost, krvácivé komplikace, prevence cévní mozkové příhody.

Indications, efficacy, and safety of NOACs in patients with CKD

Chronic kidney disease (CKD) represents a significant and independent risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Patients with CKD frequently present with atrial fibrillation and venous thromboembolism, creating a clinical need for optimal anticoagulation strategies that balance efficacy and safety. However, the selection of an appropriate anticoagulant in this population is challenging, owing both to the increased risk of bleeding complications and to the altered pharmacokinetics of renally excreted agents.

Over the past decade, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) have emerged as a widely adopted alternative to warfarin and have progressively become the preferred option for most patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism. Their use among patients with CKD is also increasing, yet it requires an individualized approach that carefully considers the degree of renal impairment.

The objective of this review is to summarize current indications, efficacy, and safety data for NOACs in patients with CKD, to synthesize the available clinical evidence, and to provide practical recommendations for their use in routine internal medicine practice.

Key words: atrial fibrillation, chronic kidney disease, anticoagulation therapy, warfarin, NOAC, DOAC, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, efficacy, safety, bleeding complications, stroke prevention.

Úvod

Fibrilace síní (FS) představuje nejčastější perzistující srdeční arytmií a významný rizikový faktor ischemické cévní mozkové příhody (CMP)

a systémové embolie (1). U pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) je prevalence FS vyšší než v běžné populaci a tromboembolické riziko se dále zvyšuje se zhoršující se funkcí ledvin (2). Tito nemocní

zároveň vykazují zvýšené riziko krvácivých komplikací, což činí volbu optimální antikoagulační léčby obzvláště obtížnou (3).

Ještě před zavedením přímých perorálních antikoagulancií (NOAC, resp. DOAC) byla hlavní možností farmakologické prevence tromboembolických komplikací léčba antagonisty vitamínu K (VKA), zejména warfarinem. Tento přístup umožnil významné snížení rizika ischemické CMP, avšak byl zatížen řadou limitací – nutností pravidelného monitorování INR, úzkým terapeutickým rozmezím, četnými lékovými a dietními interakcemi a významnou interindividuální variabilitou odpovědi na léčbu (4). U pacientů s CKD se navíc warfarin ukázal jako problematický kvůli častým výkyvům v účinnosti, zvýšenému riziku krvácení a negativnímu vlivu na kalcium-fosfátový metabolismus a cévní kalcifikace, vzácně pro kalcifikující uremickou arteriolopatii (kalcifylaxi) (5). Alternativou byly nízkomolekulární hepariny nebo fondaparinux, jejichž použití je však u pokročilé CKD omezeno rizikem kumulace a absencí dostatečné evidence účinnosti (6, 7). Antiagregační léčba se jako náhrada za antikoagulaci neosvědčila a není v této indikaci doporučena (8).

Zásadní změnu přineslo zavedení NOAC – přímých inhibitorů trombinu (dabigatran) a zejména inhibitorů faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Tyto léky nabízejí předvídatelnou farmakokinetiku, fixní dávkování bez rutinní nutnosti laboratorní monitorace a nižší riziko některých typů krvácení oproti warfarinu. Přesto zůstává otázka jejich bezpečnosti a účinnosti u pacientů s různými stadii CKD předmětem intenzivního klinického výzkumu a diskuze, neboť renální eliminace hraje u této skupiny nemocných klíčovou roli.

Cílem tohoto článku je shrnout dostupné poznatky o indikacích, účinnosti a bezpečnosti NOAC u pacientů s CKD a zasadit je do kontextu současných doporučení a klinické praxe.

Možnosti prevence tromboembolických komplikací u pacientů s FS a CKD

Volba antikoagulační terapie u nemocných s fibrilací síní (FS) a chronickým onemocněním ledvin (CKD) představuje komplexní rozhodnutí, v němž je třeba zohlednit tromboembolické i krvácivé riziko, stadium renální insuficience a dostupnost jednotlivých léčiv.

Warfarin zůstává jediným perorálním antikoagulanciem, které lze on-label podávat i pacientům s terminálním selháním ledvin (CKD G5, dialýza). Je účinný v prevenci ischemických cévních mozkových příhod, nicméně u této populace je jeho použití provázeno častým kolísáním INR, vyšším rizikem závažného krvácení a tzv. warfarinové nefropatie. Negativně ovlivňuje i kalciofosfátový metabolismus, přispívá k cévním kalcifikacím a může indukovat kalcifylaxi (4, 5).

Podle doporučení ESC 2024 by měl být warfarin (cílové INR 2,0–3,0) zvážen pouze u pečlivě vybraných pacientů s eGFR < 15 ml/min¹ nebo u dialyzovaných. Nadále je u pacientů s fibrilací síní indikován u mechanických chlopenních náhrad, významné mitrální stenózy a antifosfolipidového syndromu (9).

Dabigatran je z 80 % eliminován renálně, proto je jeho použití limitováno sníženou funkcí ledvin. Při eGFR < 30 ml/min/1,73 m² je kontraindikován. Riziko kumulace hrozí i u vyšších stadií CKD, u starších pacientů a při interakcích s inhibitory P-glykoproteinu. Vzhledem k těmto vlastnostem není dabigatran preferovaným NOAC u pacientů s pokročilým CKD a jeho použití u pacientů s kolísající renální funkcí je proto často rizikové (10).

LMWH (např. enoxaparin, nadroparin, bemiparin) mají při CKD G4–5 tendenci k akumulaci a zvyšují riziko krvácení. V praxi jsou někdy používány off-label u dialyzovaných pacientů s fibrilací síní, avšak bez dostatečné evidence účinnosti a bezpečnosti. V pokročilé CKD je nutná redukce dávek a monitorace antiXa aktivity. (11) V souvislosti s touto praxí je třeba si uvědomit, že dle SmPC jsou LMWH indikovány u pacientů s terminálním selháním ledvin k prevenci srážení v mimotělním okruhu, v ostatních indikacích (fibrilace síní a prevence a léčba venózní tromboembolické nemoci – TEN) nejsou doporučeny. Stejná dikce v SmPC je užitá např. u apixabanu, který rovněž není u pacientů v CKD G5 doporučen, přesto jsou v praxi LMWH užívány častěji – dle názoru autorů – z více důvodů: donedávna striktní preskripční omezení, kdy nefrolog či lékař hemodialyzačního střediska k úhradě z prostředků zdravotního pojištění NOAC předepisovat nemohl, kratší zkušenost s NOAC, v minulosti liberálnější indikace v indikacích prevence CMP a systémové embolizace fibrilace síní a prevence a léčba tromboembolické nemoci u enoxaparínu. V praxi jsou podceňována rizika a omezení daná častými subkutánními injekcemi (bolestivost, rizika infekce, popsána byla i AA amyloidóza po frekventních s. c. injekcích proteinových a peptidových substancí) (31).

Fondaparinux – syntetický inhibitor faktoru Xa – je kontraindikován při eGFR < 30 ml/min. Nemá indikaci pro fibrilaci síní (FS); jeho použití v tomto kontextu se omezuje na specifické situace, např. heparinem indukovanou trombocytopenii (HIT). Zásadní nevýhodou fondaparinuxu je absence antidota, naopak bylo popsáno jeho úspěšné off-label užití u nespolupracujících pacientů léčených hemodialýzou, jimž byl podáván při dialyzačním sezení, a kdy zároveň bylo ověřeno trvání antikoagulačního efektu až do další dialyzační procedury (12).

Antiagregační léčba: monoterapie kyselinou acetylsalicylovou ani inhibitory P2Y12 není adekvátní alternativou k antikoagulační léčbě u pacientů s FS. Studie (ACTIVE W, AVERROES) prokázaly nižší účinnost oproti OAC při srovnatelném riziku krvácení. Antiagregancia mají své místo pouze ve specifických situacích (např. u pacientů s akutními koronárními syndromy nebo při udržení průchodnosti cévního přístupu u dialyzovaných), nikoli v rutinní prevenci CMP u FS (13, 14).

Přímé inhibitory faktoru Xa u pacientů s CKD

Přímé inhibitory faktoru Xa (FXa) blokují jak cirkulující, tak na trombu vázaný FXa, a tím přerušují tvorbu trombinu v koagulační kaskádě (15). Klinicky jsou dostupné perorální molekuly rivaroxaban, apixaban

1 V tomto textu je ke kvantifikaci renální funkce užívána jak vypočtená glomerulární filtrace (eGFR), tak clearance kreatininu (CrCl). Je tomu tak proto, že ke zhodnocení renální funkce byla v registračních studiích (prováděných na přelomu 20./21. století) užívána clearance kreatininu (nejčastěji vypočtená s použitím vzorce dle Cockrofta a Gaulta), v současnosti však naprosto převažuje automatické stanovování eGFR z hodnoty sérového kreatininu. V praxi jsou si tyto hodnoty velmi blízké a u naprosté většiny pacientů je možné kalkulovat s hodnotou eGFR získanou pomocí některého z doporučených vzorců (nejčastěji CKD-EPI). Samozřejmě je nutné zohlednit limitace těchto hodnot např. u pacientů se svalovou atrofií, po amputacích apod. a v takové situaci zhodnotit renální funkci přesněji (např. pomocí hodnot vypočtených z cystatinu C apod.).

a edoxaban; parenterální FXa inhibitor pro běžné použití k dispozici není. NOAC se dávkuje fixně bez rutinní laboratorní monitorace; měření anti-FXa aktivita/hladin může mít význam v atypických situacích (pochybnosti o absorpci či complianci, extrémní BMI, významné lékové interakce). Z pohledu užití u pacientů CKD je podstatné, že 25–35 % dávky je v této třídě eliminováno ledvinami a že všechny jsou substráty P-glykoproteinu; rivaroxaban a apixaban navíc podléhají metabolismu CYP3A4 (různě výrazně), což podmiňuje interakce se silnými inhibitory/induktory. U obézních (BMI >40 kg/m² nebo >120 kg) jsou dle současných doporučení při léčbě TEN použitelné standardní dávky apixabanu i rivaroxabanu; po bariatrickém výkonu je vhodné krátkodobě preferovat parenterální léčbu a při přechodu na DOAC ověřit absorpci (např. trough hladinou) (16, 17).

K antagonizaci účinku xabanů je dostupný andexanet alfa, jehož podávání je však finančně náročnější a organizačně i technicky složitější než u idarucizumabu – vyžaduje podání úvodního bolusu následovaného delší infuzí. Na rozdíl od idarucizumabu, který účinkuje prakticky okamžitě po jednorázovém podání a je určen specificky pro dabigatran, má andexanet alfa kratší biologický poločas, jeho účinek může být přechodný a je spojen s rizikem reaktivace anti-Xa aktivity či tromboembolických komplikací.

Rivaroxaban

Rivaroxaban (Xarelto® a další) je perorální přímý inhibitor FXa s poločasem přibližně 5–9 h (u seniorů až 11–13 h). Biologická dostupnost dávek 15 a 20 mg je vyšší při podání s jídlem (doporučeno je proto podávání s jídlem), část dávky je metabolizována (CYP3A4/5, CYP2J2) a přibližně třetina je eliminována ledvinami v nezměněné formě. Je substrátem P-glykoproteinu. Z hlediska CKD z toho plyne citlivost na pokles eGFR i na silné inhibitory/induktory CYP3A4 a P-glykoproteinu (15).

Indikacemi rivaroxabanu jsou prevence CMP/systemové embolie u nevalvulární fibrilace síní (FS), léčba a sekundární prevence TEN (HŽT/PE) včetně režimu prodloužené sekundární prevence nízkou dávkou, profylaxe TEN po velkých ortopedických výkonech a kardiovaskulární prevence (2,5 mg 2x denně v kombinaci s ASA u vybraných pacientů se stabilním aterosklerotickým onemocněním).

Dávkování je následující:

- FS: obvykle 20 mg 1x denně s jídlem; při renálním postižení je doporučena redukce na 15 mg 1x denně (typicky pro CrCl/eGFR ≤50 ml/min; u <15 ml/min SmPC není podávání rivaroxabanu doporučeno).
- Léčba tromboembolické nemoci: 15 mg 2x denně po 21 dní, poté 20 mg 1x denně (s jídlem). Pro vybrané nemocné v dlouhodobé sekundární prevenci lze snížit na 10 mg 1x denně; u vysokého rizika rekurence se preferuje 20 mg.
- Profylaxe po ortopedických operacích: obvykle 10 mg 1x denně. U pokročilého CKD platí přísnější limity: pro indikace TEN se rivaroxaban nedoporučuje při CrCl <30 ml/min a není doporučen při CrCl <15 ml/min. V praxi je nutná pravidelná re-evaluace renálních funkcí (min. 1–2x/rok, častěji při eGFR <60 ml/min, interkurencích či polymedikaci). Byla navrhována různá schémata kontrol renální funkce (např. při terapii rivaroxanem a CrCl/eGFR 30 ml/min kontrola renální funkce 1x à 3 měsíce apod.) (18).

Interakce: Současné podání se silnými duálními inhibitory CYP3A4 a P-gp (např. systémové azolové antimykotikum ketokonazol/itrakonazol/posakonazol, ritonavir) významně zvyšuje expozici a je kontraindikováno či nedoporučeno dle SmPC; silné induktory (rifampicin, karbamazepin, třezalka) účinek snižují. Inhibitory CYP3A4 bez současné inhibice P-gp (např. diltiazem, fluconazol) mohou mírně zvýšit hladiny.

Rutinní monitorace koagulace není vyžadována ani doporučena. Před nasazením je vhodné vyšetřit krevní obraz, INR, aPTT, kreatinin (a eGFR) a jaterní testy. Při pochybnostech o dávkování (nestandardní hmotnost, pochyby o compliance, komedikace) je nevhodnější anti-FXa test kalibrovaný na rivaroxaban; INR/aPTT nejsou spolehlivé pro kvantifikaci účinku.

Několik observačních souborů ukazuje o něco vyšší výskyt krvácení do GIT ve srovnání s apixabanem, možným vysvětlením je souvislost s jednorázovým dávkováním a vyššími vrcholy koncentrací (19). Intrakraniální krvácení je vzácné. Hepatotoxicitata se v randomizovaných studiích neprokázala. U seniorů (≥ 65 let) některé seznamy doporučené a rizikové medikace upozorňují na zvýšené riziko krvácení; rozhodování má být individualizované s ohledem na renální funkci, frailty a komorbiditu (20).

Apixaban

Apixaban (Eliquis® a další) je perorální přímý inhibitor FXa s biologickým poločasem ≈12 h, což umožňuje dávkování 2x denně s menšími výkyvy plazmatických koncentrací. V porovnání s ostatními NOAC má nejnižší renální eliminaci (≈27 %). Je substrátem P-gp a částečně metabolizován přes CYP3A4 (21).

Indikace apixabanu jsou identické jako u rivaroxabanu – prevence CMP u FS, léčba a sekundární prevence TEN (s možností dlouhodobé redukované dávky), profylaxe TEN po ortopedických výkonech. Dávkování je následující:

- FS: standardně 5 mg 2x denně. Redukce na 2,5 mg 2x denně, pokud pacient splňuje ≥2 z následujících kritérií: věk ≥80 let, hmotnost ≤60 kg, sérový kreatinin ≥133 μmol/l. Podle SmPC se apixaban nedoporučuje v Evropě při CrCl <15 ml/min, v USA je však u dialyzovaných pacientů podávání běžné (22, 23).
- Léčba TEN: 10 mg 2x denně 7 dní, poté 5 mg 2x denně; v prodloužené sekundární prevenci 2,5 mg 2x denně.
- Současné podání se silnými duálními inhibitory CYP3A4 a P-gp (ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) vede k zvýšení hladin – nutno snížit dávku na 2,5 mg 2x denně; pokud pacient již užívá tuto dávku, kombinace se nedoporučuje. Opatrnost je nutná i u středně silných inhibitorů (např. systémový fluconazol, zvyšuje se tak riziko GIT krvácení). Silné induktory CYP3A4/P-gp snižují účinek (např. rifampicin).
- Rutinní monitorace není nutná; v případě potřeby lze použít anti-FXa aktivitu kalibrovanou na apixaban.

Apixaban vykazuje v observačních souborech i RCT mírně lepší bezpečnostní profil než rivaroxaban, zejména nižší riziko GIT a intrakraniálního krvácení. Díky nižší renální exkreci je považován za vhodnější volbu pro pacienty s CKD G3–4, u dialyzovaných lze zvážit jeho použití na individuální bázi i na základě dlouhodobých zkušeností z USA (19, 22, 23).

Edoxaban

Edoxaban (Lixiana® a další) je perorální přímý inhibitor FXa s poločasem 10–14 h, dávkovaný 1× denně. Přibližně 50 % dávky je vyloučeno ledvinami v nezměněné podobě, zbytek je metabolizován a vyloučen žlučí/stolicí (24).

Indikace jsou totožné jako u ostatních NOAC (FS, léčba TEN a sekundární prevence). V indikaci TEN musí předcházet 5–10denní parenterální antikoagulace, v praxi nejčastěji nízkomolekulárním heparinem.

Standardní dávka edoxabanu je 60 mg 1× denně, při CrCl 15–50 ml/min, hmotnosti ≤ 60 kg nebo současném podání silného P-gp inhibitoru je doporučeno snížení na 30 mg 1× denně (25).

Edoxaban je kontraindikován při CrCl < 15 ml/min a také není doporučen při CrCl > 95 ml/min pro sníženou účinnost v prevenci CMP u FS (riziko embolických příhod bylo v ENGAGE AF-TIMI 48 vyšší než u warfarinu v této podskupině) (26).

Podobně jako ostatní FXa inhibitory je edoxaban substrátem P-gp. Silné inhibitory zvyšují expozici, je proto nutné snížení dávky na 30 mg. Induktory snižují účinek, při jejich podávání je nutné vyvarovat se kombinace (24, 25).

Monitorace není rutinně nutná, lze zvážit anti-FXa aktivitu kalibrovanou na edoxaban.

Bezpečnostní profil je podobný jako u rivaroxabanu – nižší výskyt intrakraniálních krvácení vs. warfarin, krvácení do GIT je srovnatelně časté. Limitací zůstává omezená data u pacientů s terminálním selháním ledvin a na dialýze – v této skupině není edoxaban doporučen.

Dabigatran

Dabigatran etexilát (Pradaxa® a další) je perorální přímý reverzibilní inhibitor trombinu a jediný zástupce své třídy dostupný v klinické praxi. Podává se jako perorální proléčivo, které je po absorpci rychle hydrolyzováno na aktivní dabigatran. Eliminační poločas u osob s normální funkcí ledvin činí přibližně 12–17 hodin, maximální účinku je dosaženo za 2–3 hodiny po požití. Biologická dostupnost je asi 6–7 % a není ovlivněna jídlem, avšak kapsle se nesmí otevírat ani drtit (pro riziko výrazného zvýšení biologické dostupnosti) (1, 3, 27).

Zásadním farmakokinetickým rysem dabigatranu je renální exkrece ≈ 80 %, což činí renální funkci klíčovým faktorem pro dávkování i bezpečnost. Při eGFR > 50 ml/min je poločas jen mírně prodloužen, u CKD G4–5 však může dosáhnout 28–34 h a výrazně roste riziko kumulace a krvácení. Dabigatran je dialyzovatelný (během 4h HD lze odstranit 50–60 % dávky; při HDF až 60–70 %), **což je v některých situacích výhodou** v případě předávkování či závažného krvácení (1, 3, 27).

Dabigatran je schválen k prevenci CMP a systémové embolie u nevalvulární FS, k léčbě a sekundární prevenci TEN (po úvodní parenterální léčbě) a k profylaxi TEN po ortopedických výkonech. Není určen pro pacienty s mechanickou chlopenní náhradou nebo těhotné ženy.

V České republice jsou dostupné síly 110 mg a 150 mg.

- Dávkování u fibrilace síní: 150 mg 2× denně (plná dávka); 110 mg 2× denně u nemocných > 80 let, s vyšším krvácivým rizikem nebo při současném podávání verapamilu.
- Léčba TEN 150 mg 2× denně po 5–10 dnech parenterální antikoagulace (plná dávka).

Při CrCl 30–50 ml/min se doporučuje redukce dávky (110 mg 2× denně) – zejména u **vyššího rizika krvácení**, dle individuálního posouzení.

- při CrCl < 30 ml/min není podání doporučeno vzhledem k významné renální eliminaci ≈ 80 %.

Dabigatran je substrát P-glykoproteinu – inhibitory (verapamil, amiodaron, klaritromycin) zvyšují expozici, induktory (rifampicin) snižují účinek. Není metabolizován CYP450, a proto má méně interakcí na této úrovni než VKA nebo rivaroxaban/apixaban (27).

Rutinní laboratorní monitorace sérových koncentrací dabigatranu není nutná, ale před zahájením léčby je doporučeno stanovení krevního obrazu, INR, aPTT a sérového kreatininu. Při nejistotě o účinku je nejcitlivějším testem dilutovaný trombinový čas (dTT) nebo ecarin clotting time (ECT); aPTT bývá při terapeutických hladinách mírně prodloužen, ale není vhodný ke kvantifikaci účinku. Normální trombinový čas (tedy snadno dostupné vyšetření) prakticky vylučuje významný antikoagulační efekt dabigatranu (28).

Hlavní nežádoucí účinek představuje krvácení. Metaanalýzy ukazují obdobné celkové riziko krvácení jako warfarin, s nižším výskytem intracerebrálních krvácení, ale s mírně vyšším rizikem GIT krvácení při dávce 150 mg 2× denně (29). Specifické antidotum idarucizumab (5 g i. v.) umožňuje rychlou reverzi účinku. Častým nežádoucím účinkem dabigatranu je dyspepsie (až 15–20 % pacientů), která může vést k ukončení léčby. U pacientů s CKD je nutná pečlivá úvodní i průběžná kontrola renálních funkcí. I lehký pokles eGFR může vést k významnému zvýšení plazmatických hladin a rizika krvácení. U starších osob (> 65 let), při nízké tělesné hmotnosti nebo při současném podání P-gp inhibitorů je riziko kumulace ještě vyšší. Dabigatran je tedy velmi rizikový u pacientů s CKD G4–5 či u dialyzovaných, a to jak z důvodu vysoké renální eliminace, tak z rizika akutní nefropatie indukované antikoagulancii (ARN – anticoagulant related nephropathy) (30). U pacientů s těžce omezenou (eGFR pod 30 ml/min) či kolísající funkcí ledvin je vhodné preferovat jiná NOAC (apixaban) nebo warfarin.

Závěr

Rozhodování o antikoagulační léčbě u pacientů s fibrilací síní a chronickým onemocněním ledvin není vždy snadné – tito nemocní mají současně zvýšené tromboembolické i krvácivé riziko, a proto je volba optimální terapie vždy výsledkem individuálního zhodnocení přínosů a rizik.

Zavedení NOAC znamenalo zásadní posun v prevenci tromboembolických příhod – díky předvídatelné farmakokinetice, fixnímu dávkování a nižšímu riziku intrakraniálního krvácení ve srovnání s warfarinem. Výběr konkrétního NOAC u pacientů s CKD by měl respektovat míru renální exkrece dané molekuly:

- Apixaban má nejnižší renální eliminaci a nejvíce dat pro použití u CKD G4, proto je obvykle preferovanou volbou.
- Rivaroxaban a edoxaban jsou vhodné při eGFR ≥ 30 ml/min, s redukcí dávky při mírné až střední CKD.

Tab. 1. Zjednodušené schéma dávkování NOAC (udržovací léčba tromboembolické nemoci a prevence CMP a systémové embolizace u fibrilace síní). Podrobnosti k dávkování v textu

CrCl (ml/min)	Dabigatran	Rivaroxaban	Edoxaban	Apixaban
90–50	150 mg 2× denně /	20 mg 1× denně	60 mg	5 mg 2× denně /
50–30	110 mg 2× denně	15 mg 1× denně	30 mg	2,5 mg 2× denně
30–15	×	15 mg	30 mg	2,5 mg 2× denně
Pod 15 ml/min/dialýza	×	×	×	× / individuálně

Pozn. × - Kontraindikováno či nedoporučeno dle SPC – velmi omezená data z randomizovaných studií (RCT). Nutný individualizovaný, multidisciplinární přístup, zapojení pacienta, společné rozhodování, včetně informování o off-label použití.

- Dabigatran by měl být používán spíše u pacientů s eGFR >50 ml/min; při eGFR <30 ml/min podáván být nemá a je rizikový u pacientů s kolísající renální funkcí).

Stručné shrnutí dávkování NOAC u chronického onemocnění ledvin je shrnuto v tabulce 1.

U pacientů v terminálním selhání ledvin a na dialýze zůstává warfarin jediným perorálním antikoagulantem, jehož podání je možné dle současných doporučení, i když při vysokém riziku krvácení. Alternativní

strategie (LMWH, fondaparinux) mají v této indikaci omezená data a měly by být vyhrazeny pro specifické situace (např. fondaparinux u HIT).

Pro minimalizaci rizika krvácení i tromboembolických komplikací jsou klíčové následující postupy: pravidelná monitorace renálních funkcí, sledování adherence a včasná úprava dávkování při změně renální funkce. Rozhodnutí by měla být přísně individualizována a měla je předcházet diskuze s pacientem o jeho preferencích, kvalitě života a rizicích antikoagulační léčby.

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:** Žádné. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Essa H, Hill AM, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Stroke. *Card Electrophysiol Clin.* 2021 Mar;13(1):243-255. doi: 10.1016/j.ccep.2020.11.003. PMID: 33516402.
- Mace-Brickman T, Eddeen AB, Carrero JJ, et al. The Risk of Stroke and Stroke Type in Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Can J Kidney Health Dis.* 2019 Dec 4;6:2054358119892372. doi: 10.1177/2054358119892372. PMID: 31839975; PMCID: PMC6893926.
- Law JP, Pickup L, Townend JN, Ferro CJ. Anticoagulant strategies for the patient with chronic kidney disease. *Clin Med (Lond).* 2020 Mar;20(2):151-155. doi: 10.7861/clinmed.2019-0445. PMID: 32188649; PMCID: PMC7081809.
- Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation.* 2014 Mar 18;129(11):1196-203. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004777. Epub 2014 Jan 22. PMID: 24452752.
- Saifan C, Saad M, El-Charabaty E, El-Sayegh S. Warfarin-induced calciphylaxis: a case report and review of literature. *Int J Gen Med.* 2013 Aug 9;6:665-9. doi: 10.2147/IJGM.S47397. PMID: 23966800; PMCID: PMC3745288.
- Aursulesei V, Costache II. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. *Clin Cardiol.* 2019 Aug;42(8):774-782. doi: 10.1002/clc.23196. Epub 2019 May 28. PMID: 31102275; PMCID: PMC6671778.
- Ghaziri D, Dehaini H, Msheik M, et al. Novel fondaparinux protocol for anticoagulation therapy in adults with renal failure and suspected heparin-induced thrombocytopenia: a retrospective review of institutional protocol. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2023;24(2). https://doi.org/10.1186/s40360-023-00643-4.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. A differential effect of aspirin on prevention of stroke in atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 1993;3(3):181-8. doi: 10.1016/S1052-3057(10)80159-4. Epub 2010 Jun 9. PMID: 26487359.
- Elenjickal EJ, Travlos CK, Marques P, Mavrakanas TA. Anticoagulation in Patients with Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol.* 2024;55(2):146-164. doi: 10.1159/000535546. Epub 2023 Nov 30. PMID: 38035566; PMCID: PMC10994631.
- Li X, Zuo C, Ji Q, Wang Z, Lv Q. Impact of Renal Function on Effectiveness and Safety Associated With Low Dose Dabigatran in Non-valve Atrial Fibrillation Patients After Catheter Ablation. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Oct 28;8:762872. doi: 10.3389/fcvm.2021.762872. PMID: 34778414; PMCID: PMC8581241.
- Pellizzari L, Facchinetti R, Corrà L, et al. Can we reliably predict the level of anticoagulation after enoxaparin injection in elderly patients with renal failure? *Aging Clin Exp Res.* 2018 Jun;30(6):605-608. doi: 10.1007/s40520-017-0822-8. Epub 2017 Aug 14. PMID: 28808989.
- Hartertinger JM, Svobodová A, Malíková I, et al. Effective use of fondaparinux in patient with unresponsiveness to nadroparin. *J Clin Pharm Ther.* 2021 Apr;46(2):539-542. doi: 10.1111/jcpt.13328. Epub 2020 Dec 5. PMID: 33277918.
- ACTIVE W Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9526):1903-1912. doi:10.1016/S0140-6736(06)68845-4. Verfügbar unter: https://www.wikijournalclub.org/wiki/ACTIVE_W
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JVV, et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a randomised trial. *N Engl J Med.* 2011;364(9):806-817. doi:10.1056/NEJMoa1007432.
- Samama MM. The mechanism of action of rivaroxaban--an oral, direct Factor Xa inhibitor--compared with other anticoagulants. *Thromb Res.* 2011 Jun;127(6):497-504. doi: 10.1016/j.thromres.2010.09.008. Epub 2010 Oct 2. PMID: 20888031.
- Jayakumar J, Khan F, Ayyazuddin M, et al. Beyond Routine Monitoring: A Comprehensive Review of Direct Oral Anticoagulants and the Role of Coagulation Profiles in Their Management. *Cureus.* 2025 Mar 12;17(3):e80469. doi: 10.7759/cureus.80469. PMID: 40225520; PMCID: PMC11987715.
- Dobesh PP, Volkl AA, Pap ÁF, et al. Benefit-Risk Assessment of Rivaroxaban in Older Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism. *Drugs Aging.* 2025 May;42(5):469-484. doi: 10.1007/s40266-025-01192-7. Epub 2025 Mar 31. PMID: 40163217; PMCID: PMC12053352.
- Ingason AB, Hreinnsson JP, Ágústsson AS, et al. Rivaroxaban Is Associated With Higher Rates of Gastrointestinal Bleeding Than Other Direct Oral Anticoagulants: A Nationwide Propensity Score-Weighted Study. *Ann Intern Med.* 2021 Nov;174(11):1493-1502. doi: 10.7326/M21-1474. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34633836.
- Dawwas GK, Cuker A. Comparative effectiveness and safety of rivaroxaban with other oral anticoagulants in older adults with nonvalvular atrial fibrillation: population-based analysis in response to updated Beers Criteria. *J Thromb Haemost.* 2025 Feb;23(2):546-555. doi: 10.1016/j.jtha.2024.10.009. Epub 2024 Oct 21. PMID: 39442621; PMCID: PMC12207736.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330-1393. doi:10.1093/eurheartj/ehy136.
- Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation.* 2018 Oct 9;138(15):1519-1529. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418. Erratum in: *Circulation.* 2018 Oct 9;138(15):e425. doi: 10.1161/CIR.0000000000000620. PMID: 29954737; PMCID: PMC6202193.
- Tseng CI, Roddick AJ, Bottomley MJ, et al. Safety and pharmacokinetic profile of apixaban in end-stage renal disease: A real-world analysis. *EJHaem.* 2022 Nov 29;4(1):291-293. doi: 10.1002/jha2.606. PMID: 36819183; PMCID: PMC9928643.
- Parasramuria D, Truitt KE. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Edoxaban, a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant that Inhibits Clotting Factor Xa. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(6):673-685. doi:10.1007/s40262-016-0378-3.

24. Jain N, Reilly RF. Clinical Pharmacology of Oral Anticoagulants in Patients with Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2019 Feb 7;14(2):278-287. doi: 10.2215/CJN.02170218. Epub 2018 May 25. Erratum in: Clin J Am Soc Nephrol. 2019 May 7;14(5):750. doi: 10.2215/CJN.02630319. PMID: 29802125; PMCID: PMC6390909.

25. Rost NS, Giugliano RP, Ruff CT, et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Outcomes With Edoxaban Versus Warfarin in Patients With Previous Cerebrovascular Events: Findings From ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). Stroke. 2016 Aug;47(8):2075-82. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013540. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27387994.


26. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. Clin Pharmacokinet. 2008;47(5):285-95. doi: 10.2165/00003088-200847050-00001. PMID: 18399711.

27. Xu X, Liang Q. Dabigatran Monitoring Was Influenced by Thrombin Time Reagent With Different Thrombin Concentrations. Clin Appl Thromb Hemost. 2019 Jan-Dec;25:1076029619867137. doi: 10.1177/1076029619867137. PMID: 31364394; PMCID: PMC6829644.

28. Zhou Y, Yao Z, Zhu L, et al. Safety of dabigatran as an anticoagulant: a systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol. 2021 Feb 2;12:626063. doi: 10.3389/fphar.2021.626063.

29. Hrnčířikova A, Vachek J. Nebezpečné léky u nemocných s renálním poškozením – kdy a jak redukovat dávky. Med. praxi 2016;13(4):176-179.

30. D'Souza A, Theis JD, Vrana JA, Dogan A. Pharmaceutical amyloidosis associated with subcutaneous insulin and enfuvirtide administration. Amyloid. 2014 Jun;21(2):71-5. doi: 10.3109/13506129.2013.876984. Epub 2014 Jan 22. PMID: 24446896; PMCID: PMC4021035.



21.
interní medicína pro praxi

12.-13. 3. 2026
OLOMOUC



Registrace
a aktualizovaný program:
www.kongresinterna.cz

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.

Plánované tematické bloky

- **Jak smysluplně mluvit s pacienty o alkoholu a kouření**
MUDr. Bc. Jana Malinová, Ph.D.
- **Endokrinologie a metabolismus v praxi internisty**
prof. MUDr. Michal Kršek, CSc., MBA
- **Kardiovaskulární onemocnění**
odborný garant bude doplněn
- **Komunikace s nespokojenými pacienty**
MUDr. Barbora Měchůrová
- **Case based learning**
prim. MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D., FEFIM
- **Co je nového v léčbě systémových onemocnění pojiva a systémových vaskulitid**
prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.
- **PERSPEKTIVY MEDICÍNY: Homo sapiens 2.0.**
Od léčby k vylepšení člověka
prof. Ing. Jaroslav Petr, DrSc.

ODBOBNÝ GARANT

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

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



3. kongres diabetologie pro praxi

12. 2. 2026
PARKHOTEL
PLZEŇ



SOLEEN MEDICAL EDUCATION



www.visitplzen.eu

MÍSTO KONÁNÍ

- Parkhotel Congress Center Plzeň
U Borského parku 31, Plzeň

ODBORNÝ GARANT

- MUDr. Michal Krčma, Ph.D.

POŘADATEL A KONTAKT

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

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**

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

Diabetes a sport

MUDr. Eva Horová, Ph.D., prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.

- **Jakou fyzickou aktivitu doporučit pacientovi s diabetem?** – Horová E.
- **Jak udržet svalovou hmotu a svalovou sílu u diabetiků** – Rušavý Z.
- **Motivace chronicky nemocného ke zdravému životnímu stylu** – Brož P.

Choosing Wisely v diabetologii a endokrinologii – interaktivní diskuzní blok

MUDr. Dan Rakušan, MUDr. Mikuláš Kosák, Ph.D.

- **Koncept Choosing Wisely** – Rakušan D.
- **Pohled endokrinologa** – Kosák M.
- **Pohled diabetologa** – Gojda J.

KONTROVERZE:

Medikamentózní, či operační léčba obezity?

MUDr. Jaroslav Pažin, MUDr. Michal Krčma, Ph.D.

- **Bariatrická chirurgie** – Pažin J.
- **Konzervativní léčba** – Krčma M.

Chronické komplikace diabetu

doc. MUDr. Silvie Lacigová Ph.D., doc. MUDr. Štěpán Rusňák, Ph.D.

- **Oftalmologické komplikace diabetu** – Rusňák Š.
- **Hepatologické komplikace diabetu** – Hejda V.
- **Diagnostika, léčba a chyby u syndromu diabetické nohy** – Lacigová S., Čechurová D.

Průběžně aktualizovaný
program a registrace:
www.diabetologieplzen.cz



Duální efekt ketoanalog esenciálních aminokyselin a inhibitorů SGLT2 receptorů u seniorů s chronickým onemocněním ledvin: tříleté klinické sledování

Vladimír Teplan^{1,2,3,4}, Naděžda Petejová^{1,2}, Ivo Valkovský^{1,2}

¹Interní a kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

²Katedra interních oborů, Lékařská fakulta Ostravské univerzity

³Subkatedra nefrologie, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

⁴Codum, s. r. o., Praha

V posledních dekádách významně roste počet pacientů nad 65 roků věku s chronickým onemocněním ledvin (CKD). Přes pokrok v technologiích dialýzy a transplantace ledviny jsou tyto léčebné metody z důvodu četných orgánových komplikací u řady pacientů zvýšeně rizikové či dokonce kontraindikované. V našich předchozích studiích jsme prokázali dlouhodobou úspěšnou konzervativní léčbu chronického onemocnění ledvin CKD stadia 3b–4 podáváním modifikovaných nízkobílkovinných diet (NBD) doplněných ketoanalogy esenciálních aminokyselin (KA) u nemocných nad 80 roků věku. V poslední době byly publikovány významné studie prokazující protektivní účinek inhibitorů SGLT2 receptorů (dapagliglozin i empagliflozin) u renálních pacientů, jak u diabetiků, tak u pacientů s kardiorenálním syndromem (poškození ledvin při srdečním selhávání). Cílem studie bylo tříleté klinické sledování při současném dlouhodobém podávání obou přípravků. V randomizované prospektivní metabolické bilanční studii jsme sledovali po dobu 36 měsíců celkem 42 pacientů ve věkové skupině 65–80 roků s CKD 3b–4 a současným postižením kardiálním či diabetem s limitovaným příjmem proteinů 0,8 g/kg TH/den (NB dieta) a standardní dávkou KA 0,1 g/kg TH/den; 22 pacientů mělo současně i standardní denní dávku inhibitoru receptoru pro SGLT2 10 mg (skupina I). Kontrolní skupinu tvořilo 20 nemocných na standardní léčbě ketoanalogy (skupina II) s odpovídajícími hodnotami glomerulární filtrace (GF) i měřených biochemických parametrů. Při 36 měsíčním sledování jsme u skupiny I prokázali signifikantně vyšší pokles proteinurie a poměru albumin/kreatinin v moči (ACR) : (Ia vs. Ib, $p < 0,025$), jakož i pokles proteinurie a ACR ve srovnání s kontrolní skupinou (Ib vs. IIb, $p < 0,05$). Bylo zachyceno i zlepšení metabolismu dusíkatých látek měřené S urea (Ia vs. Ib i Ia vs. IIb, $p < 0,05$) i proteinového metabolismu (S transferin : Ia vs. Ib, $p < 0,05$). Ve skup. I bylo dále zachyceno zlepšení ranní glykemie, jakož i celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a triacylglyceridů ($p < 0,05$). Současně byl ve skup. I (Ia vs. Ib) lépe kompenzován systolický ($p < 0,025$) i diastolický TK ($p < 0,05$) a průměrné hodnoty natriuretického peptidu (NT-pro BNP) se signifikantně snížily ($p < 0,02$). Hodnota glomerulární filtrace byla po celou dobu sledování stabilní. Kompliance nemocných byla dobrá a adherence k dietě přesahovala 80 %. U sledovaných seniorů v CKD 3b–4 st s diabetem a kardiálním postižením bylo při standardní nutriční kontrole dlouhodobé současné podávání NB diety s KA a inhibitorů SGLT 2 receptorů bezpečné a účinné a představuje tak alternativní léčebný postup u nemocných vyšších věkových kategorií se špatnou perspektivou na dialyzační léčbě.

Klíčová slova: chronická renální insuficience, inhibitory SGT2 receptorů, ketoanaloga esenciálních aminokyselin, metabolická studie, senioři.

prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Interní a kardiologická klinika Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Ostravské univerzity,

Katedra interních oborů Lékařská fakulta Ostravské univerzity

vladimir.teplan@seznam.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2025;71(7):432-440

Článek přijat redakcí: 16. 7. 2025

Článek přijat po recenzích: 8. 10. 2025

Dual effect of keto amino acids and SGLT2 receptor inhibitors in seniors with chronic kidney disease: three years clinical monitoring

In last decades, there is growing number of seniors over 65 years with chronic kidney disease (CKD). Beside of development in technology of dialysis and kidney transplantation there is a lot of patients who are not indicated for successful management in dialysis – transplantation programme due to serious other organ damages. In our previous studies we have confirmed long-term effectivity of conservative management of CKD 3b-4 on modified low-protein diet (LPD) supplemented with keto amino acids (KA) in old patients over 80 years. In last decade, there were published very important studies supporting protective effect of SGLT2 receptor inhibitors (dapagliflozin and empagliflozin) in CKD patients, in diabetics as well as in patients with cardiorenal syndrome (renal damage in chronic cardiac failure). New modification in conservative management is LDP with keto amino acids and SGLT2 receptor inhibitors simultaneously in long-term follow up. Randomised prospective metabolic balance study comprises for a period of 36 months 42 patients in age group of 65–80 years with CKD 3b-4 on long-term low-protein diet of 0.8 g/BW/day (LP diet) supplemented with keto amino acids in a dose of 100 mg/kg BW/day. At the same time, 22 patients were on medication of 10 mg of SGLT2 receptor inhibitor. Control group consisted of 20 patients in CKD 3b-4 on the same low-protein diet with keto amino acids only (standard management). There was no significant difference in GFR and measured biochemical parameters in Group I and Group II at the start of the study. At the end of the study we confirmed in Group I significant decrease of proteinuria and ACR (Gr Ia vs. Gr Ib, $p < 0.025$), as well as decrease compared to control Group II (Gr IIa vs. IIb $p < 0.05$). We found also better parameters in nitrogen metabolism (S urea, Gr Ia vs. Ib and IIa vs. IIb, $p < 0.05$) and in protein metabolism (S transferin, Gr Ia vs. Ib, $p < 0.05$). In Group I we confirmed correction of fasting glycaemia, as well as of total cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides ($p < 0.05$). In Group I (Gr Ia vs Ib) significantly decreased systolic ($p < 0.025$) and diastolic ($p < 0.05$) blood pressure ($p < 0.025$) and values of NT-proBNP (Gr Ia vs. Ib) also significantly decreased ($p < 0.02$). Values of GFR during the follow up stay stable, compliance was very good and adherence to the diet exceeded 80%. Dual effect of keto amino acids and SGLT2 receptor inhibitors was safe and long term effective with LP diet and offers new alternative for conservative management in risk CKD 3b-4 old patients with diabetes and cardiorenal syndrome.

Key words: chronic renal insufficiency, SGLT2 receptor inhibitors, keto amino acids, metabolic study, seniors.

Úvod

Více než polovina nemocných v dlouhodobém dialyzačním programu přesahuje svým věkem 65 roků a rychle přibývá pacientů ve věkové kategorii stáří, tj. nad 75 let. Přes rozvoj dialyzačních technologií a transplantačního programu proto přibývá nemocných, u kterých biologický věk s dalším orgánovým poškozením neumožňuje transplantaci ledviny, ale často ani dlouhodobou úspěšnou léčbu v dialyzačním programu. Při četných orgánových komorbiditách a při použití současných technologií dialyzační léčby je jejich prognóza špatná. Vážné i kompartment sociálních služeb a celková kvalita života klesá (1, 2).

V posledních letech se objevily studie o úspěšné dlouhodobé konzervativní léčbě s podáváním modifikovaných nízkobílkovinných diet doplněných ketoanalogy esenciálních aminokyselin u nemocných nad 80 roků věku (3–6). Jejich více než dvouletá prosperita při nízké hodnotě renální funkce kolem 10 ml/min (0,17 ml/s) ukazuje na možnost konzervativního léčení chronické renální insuficience (CKD 4–5) u indikovaných seniorů jako alternativa dlouhodobé dialyzační léčby. Navíc je třeba vzít v úvahu skutečnost, že ve stáří klesá hodnota glomerulární filtrace, která u seniorů vysokých věkových kategorií dosahuje fyziologicky kolem 50 % úrovně glomerulární filtrace ve věku 20–30 let (7–8). Snížená hodnota glomerulární filtrace proto musí být vztažena k věku pacientů. K podpoře léčebné alternativy konzervativní nefrologie přispívají i závěry deklarující, že pozdější zahájení dialyzačního léčení u seniorů může prodloužit období kompenzace při konzervativní léčbě v predialýze a celkově prodloužit dobu aktivního života těchto

nemocných. Současně užívané výpočtové hodnocení glomerulární filtrace u seniorů je často zatíženo značnou chybou danou sníženou hodnotou sérového kreatininu při úbytku svalové hmoty (7–9). Jsou ale také přítomny další změny elektrolytového a vodního metabolismu, které jsou charakteristické pro vyšší seniorský věk.

Dlouhodobé bilanční studie prokázaly protektivní metabolický účinek ketoanalog esenciálních aminokyselin u nemocných s chronickým onemocněním ledvin, u diabetiků i nediabetiků. Efekt ketoanalog je hemodynamický i metabolický, a to glomerulární i tubulární (10).

V poslední době byly publikovány významné studie prokazující protektivní účinek inhibitorů SGLT2 receptorů (dapagliflozin i empagliflozin) u renálních pacientů, jak u diabetiků, tak u pacientů s kardiorenálním syndromem (poškození ledvin při srdečním selhávání). Dochází zde vedle blokády transportu glukózy též k ovlivnění transportu Na v proximálním tubulu ledviny, k ovlivnění systému RAS (renin-angiotenzin-aldosteron), a tím vedle snížení TK, proteinurie i k přímému ovlivnění progresu renálního onemocnění včetně zlepšení metabolické kompenzace diabetu i kardiální insuficience (11–14).

Nová léčebná alternativa konzervativní nefrologie je v současném podávání obou přípravků, a to v rámci již dlouhodobě používané léčby dietou s ketoanalogy s potenciací pozitivního efektu v oblasti ledvin, diabetu i srdce. Limitace je dána úrovní renální funkce (s rizikem ev. hyperkalemie při aktivaci RAS při poklesu GF pod 0,33 ml/s), což lze upravit podáváním diuretika typu furosemidu, který tyto pacienti většinou již dlouhodobě užívají. Model studie navazuje na naše dlouholeté klinické

zkušenosti s podáváním ketoanalog; z inhibitorů SGLT2 receptoru byl podáván dapagliflozin (u diabetiků) či empagliflozin (při postižení kardiálním), vždy 10 mg 1× denně (15).

Metodika

Metodika a soubor nemocných

Po dobu 36 měsíců jsme sledovali celkem 42 pacientů ve věkové skupině 65–80 roků s chronickým onemocněním ledvin (CKD) ve stadiu 3b–4 a současným postižením kardiálním či diabetem. Dle našich zkušeností jsme využili model standardní dlouhodobé metabolické studie s limitovaným příjmem proteinů na 0,8 g/kg TH a den doplněnou dávkou ketoanalog esenciálních aminokyselin (KA) 0,1 g/kg TH/den. U 22 pacientů byla současně podávána standardní dávka inhibitoru SGLT2 receptoru, a to 10 mg dapagliflozinu u 11 pacientů či 10 mg empagliflozinu též u 11 pacientů (skupina I). Kontrolní soubor tvořilo 20 nemocných při standardní léčbě ketoanalogy (skupina II) s odpovídajícími hodnotami renální funkce i metabolických parametrů.

Studie byla designována jako prospektivní randomizovaná metabolická studie. Randomizace byla standardní počítačovou metodou. Statistické hodnocení této studie bylo provedeno standardními metodami s přihlédnutím k předchozí multicentrické metabolické studii, především nepárovým t-testem (Mann-Whitney rank-sum) neparametrický test. Výsledky tohoto dlouhodobého metabolického sledování budou srovnány i s výsledky mezinárodní metabolické studie CEKAD (2). Celkové statistické hodnocení získaných výsledků bude provedeno párovým a dvouvýběrovým t-testem, chí-kvadrát testem a Fisherovým testem. Výsledky byly vyjádřeny v hodnotách průměrů ± SD, statistická signifikance $p < 0,05$, NS = nesignifikantní závislost.

Dlouhodobý dietní program byl připraven dle individuální nutriční tolerance za základě výpočtu tabulkových hodnot živin s laboratorní kontrolou odpadů minerálů a dusíku urey dle upraveného výpočtu pro dusíkovou bilanci dle známé Maronihovo rovnice.

Všichni pacienti byli podrobně poučeni o průběhu sledování a podepsali v souladu s Helsinskou deklarací informovaný souhlas.

Doba sledování každého pacienta činila 36 měsíců a individuální kontrola byla v pravidelných dvouměsíčních intervalech včetně kontroly laboratorních parametrů, a to za podmínek ambulantního poliklinického sledování (CODUM, s. r. o., poliklinika Praha 4 Modřany, Soukalova 3355) v časovém horizontu 1. 1. 2020 – 31. 5. 2025.

Studii zahájilo celkem 42 pacientů (22 ve skupině I (při zahájení označena Ia a při ukončení Ib) a 20 ve skupině II (při zahájení skupina IIa a při ukončení IIb), kteří byli postupně zařazováni. Všichni byli po stránce interní kompenzování a schopni i ochotni k dlouhodobé konzervativní léčbě CKD. Vzhledem k víceorgánovému postižení (ICHS, hypertenze, diabetes, ICHDK, varixy DK, CHOPN) bylo pokračováno ve stávající léčbě, která byla dle aktuální potřeby upravována (diuretika, antihypertenziva, kardiotonika, anti-diabetika, vazotonika či vazodilatancia, bronchodilatancia). Současně byly dle aktuálních hladin doplňovány preparáty Ca a aktivního vitamínu D. Nebyly podávány standardní P vazače vzhledem k efektu ketoanalog na Ca–P metabolismus a hladinu PTH.

Studii za uvedených podmínek dokončilo celkem 38 pacientů:

Důvodem předčasného ukončení studie bylo zhoršení funkce jiných orgánových systémů, především kardiovaskulární etiologie (1× IM, 1× CMP, 1× maligní Tu GIT). Jeden nemocný ze skup. I při zhoršení kardiální kompenzace s pokračující progresí renální insuficience zahájil pravidelnou hemodialyzační léčbu ve 3. roce sledování.

Všichni pacienti měli individuálně modifikovanou standardní nízkoproteinovou dietu obsahující 0,8 g proteinu/kg TH/den s deklarovaným energetickým příjmem 135–140 kJ/kg TH/den. Vzhledem k věkovým kritériím s předpokládaným úbytkem svalové a kostní hmoty nebyl výpočet příjmu proteinu adjustován na optimální TH, ani snižován pod bílkovinné minimum 0,8 g/kg TH a den. Doporučené složení diety zohledňovalo též individuální mastikační a digesční limity jednotlivých nemocných. Složení diety respektovalo poměr živočišné vs. rostlinné bílkoviny v poměru 1 : 1 a byla současně hodnocena i adherence k dietě.

Současně byly sledovány základní antropometrické parametry (TH, BMI, svalová hmota, kaliper a síla stisku ruky hand grip). Všem pacientům byla doporučena pravidelná pohybová aerobní aktivita formou chůze či odpovídající aktivity (rotoped, míč, posilovací cviky HK i DK na místě) alespoň 1 hodinu denně, a to v souladu s jejich fyzickými možnostmi. Při každé kontrole byly zkontrolovány dodržované dietní parametry včetně odhadu příjmu bílkovin z výpočtu odpadů močovin v moči/24 hod. a odpadů fosfátů, ale i Na a K ke kontrole jak příjmu kuchyňské soli v dietě, tak z možného rizika zvýšených ztrát při podávání diuretik, což souhrnně sloužilo i k hodnocení compliance.

Pro přepočítání vyloučeného množství urey v moči na příjem bílkovin či aminokyselin je nutno vědět, že z 1 g bílkovin vzniká kolem 5,5 mmol urey a 80% vytvořené urey se vylučuje močí. K prakticky snadno dosažitelným indikátorům intenzity proteinového metabolismu patří výpočet množství metabolizovaného (a za předpokladu vyrovnané metabolické bilance i přijatého) proteinu na podkladě množství urey vyloučené do moči v mmol za 24 hodin dle vzorce: (Uurea. V) 0,25 (za předpokladu, že se fekálně vylučuje u těchto nemocných kolem 0,031 g N/kg/den).

Výsledky

Vybrané laboratorní parametry studie jsou přehledně shrnuty v tabulce 1.

Studii úspěšně dokončilo ze 42 zahajujících celkem 38 pacientů, z toho 20 ve skupině I a 18 ve skupině II. Během sledovaného období byla velmi dobrá adherence k podávané NBD s KA i celková compliance. Současné podávání inhibitorů SGLT2 receptoru ve skupině I bylo velmi dobře tolerováno. Většina pacientů prováděla dle svých možností doporučenou pravidelnou pohybovou aerobní aktivitu (nejčastěji formou chůze, často i s pomocí druhé osoby).

Jak ukazuje tabulka 1, neprokázali jsme významnější rozdíly mezi oběma sledovanými skupinami ve výpočtových i měřených hodnotách glomerulární filtrace (GF) pomocí clearance kreatininu (CKD-EPI, CKD-MDRD a Ckr se sběrem moči) na začátku sledování (skup. Ia a IIa) ani na konci sledovaného období (skup. Ib vs. skup. IIb) a během 36měsíčního sledování se renální funkce signifikantně nezhoršila. Jednotlivé přechodné zhoršení funkce bylo vyvoláno zhoršením kardiální kompenzace (kardiorenální syndrom) většinou s nutností léčby diuretiky. Po kardi-

Tab. 1. Klinické a biochemické parametry u seniorů s chronickým onemocněním ledvin stadia CKD 3b–4 při podávání ketoanalog esenciálních aminokyselin (KA) a inhibitorů SGLT2 receptorů (SGLT2) (Skup. I) a v kontrolní skupině (KA) (Skup. II) na začátku (a) a konci (b) 36měsíčního sledování

Parametr	Skupina Ia	Skupina IIa	Skupina Ib	Skupina IIb	Stat. sign. skup. Ia vs. Ib	Stat. sign. skup. IIa vs. IIb
Počet pts	22	20	20	18	NS	NS
Pohlaví (M/Ž)	11/11	10/10	9/11	9/9	NS	NS
Věk (roky)	75 ± 6	73 ± 8	78 ± 6	76 ± 7	NS	NS
BMI (kg/m ²)	26,7 ± 7,8	28,8 ± 8,6	27,5 ± 5,6	28,1 ± 8,2	NS	NS
Skr (μmol/l)	202,3 ± 45,5	195 ± 76,2	195 ± 68,2	210 ± 56,3	NS	NS
Surea (mmol/l)	18,2 ± 6,7	16,5 ± 7,7	10,6 ± 6,4	15,6 ± 5,4	p < 0,05	p < 0,05
CKD-EPI (ml/s/1,73 m ²)	0,43 ± 0,05	0,45 ± 0,07	0,48 ± 0,06	0,46 ± 0,05	NS	p < 0,05
CKD-MDRD (ml/s/1,73 m ²)	0,44 ± 0,08	0,46 ± 0,07	0,46,5 ± 0,05	0,45 ± 0,07	NS	NS
Ckr kor (ml/s/1,73 m ²)	0,54 ± 0,06	0,55 ± 0,05	0,56 ± 0,07	0,54 ± 0,08	NS	NS
ACR (mg/mmol)	137,5 ± 75	99,6 ± 45	38,5 ± 22,7	101 ± 50	p < 0,025	NS
Proteinurie (g/l)	0,75 ± 0,02	0,52 ± 0,18	0,45 ± 0,09	0,98 ± 0,08	p < 0,025	NS
PTH (pmol/l)	9,1 ± 7,7	12,7 ± 4,8	8,27 ± 5,7	9,06 ± 3,4	NS	NS
Glykemie (mmol/l)	8,39 ± 3,75	7,56 ± 5,45	5,54 ± 2,85	7,87 ± 5,62	p < 0,05	NS
HbA _{1c} (mmol/mol)	44,6 ± 3,6	46,7 ± 2,5	43,2 ± 2,1	45,4 ± 3,7	NS	NS
Cholesterol (mmol/l)	6,0 ± 1,9	5,8 ± 1,7	5,2 ± 1,6	5,7 ± 1,1	p < 0,05	NS
LDL-chol (mmol/l)	3,8 ± 1,2	3,6 ± 1,5	2,7 ± 1,6	3,5 ± 1,2	p < 0,05	NS
HDL-chol (mmol/l)	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,2	1,3 ± 0,1	NS	NS
TG (mmol/l)	3,8 ± 1,7	3,7 ± 1,5	2,9 ± 1,1	3,6 ± 1,2	p < 0,05	NS
Albumin (g/l)	42,2 ± 3,2	43,1 ± 2,8	44,3 ± 1,8	43,8 ± 2,2	NS	NS
Transferin (g/l)	2,7 ± 0,2	3,0 ± 0,5	3,5 ± 0,4	3,1 ± 0,3	p < 0,05	NS
TK syst (mm Hg)	148 ± 7	140 ± 8	130 ± 5	138 ± 6	p < 0,025	NS
TK diast (mm Hg)	92 ± 5	94 ± 4	85 ± 6	87 ± 6	p < 0,05	NS
NT-proBNP (ng/l)	1 276 ± 294	658 ± 196	478 ± 176	506 ± 156	p < 0,02	NS

Skup. Ia – KA + SGLT2 – začátek sledování

Skup. Ib – KA + SGLT2 – konec sledování

Skup. IIa – KA – začátek sledování

Skup. IIb – KA – konec sledování

Statistické hodnocení: nepárový t-test / Mann-Whitney rank-sum / neparametrický test

Hodnoty jsou průměry ± SEMs. NS = nesignifikanční významnost. Statistická významnost skup. Ia vs. skup. IIa na začátku studie NS

Vysvětlivky symbolů parametrů v tabulce 1:

BMI – body mass index; CKD-EPI – odhadovaná (estimated) glomerulární filtrace ze sérového kreatininu dle vzorce pro výpočet CKD-EPI; CKD-MDRD – odhadovaná (estimated) glomerulární filtrace ze sérového kreatininu dle vzorce pro výpočet CKD-MDRD; Ckr kor – měřená glomerulární filtrace se sběru moči/24 hod. korigovaná na těl. povrch 1,73 m²; ACR – poměr albumin/kreatinin v ranní moči; PTH – sérový parathormon; HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin; NT-proBNP – sérový natriuretický peptid, snížení hodnot = zlepšení kardiální funkce

ální kompenzaci jsme pozorovali opět zlepšení funkce. Analogická situace nastala při krátkodobém onemocnění GIT spojeným s průjmy, kdy opět minerálová a vodní úprava stabilizovala renální funkci. Také infekční onemocnění (viróza, zápal plic) spojené s vyšší tělesnou teplotou přechodně zhoršilo renální funkci.

Při 36měsíčním sledování jsme u skupiny I prokázali signifikantně vyšší pokles proteinurie a ACR (Ia vs. Ib, p < 0,025), jakož i pokles proteinurie a ACR ve srovnání s kontrolní skupinou II (Ib vs. IIb, p < 0,05). Bylo zachyceno zlepšení metabolismu dusíkatých látek měřené S urea (Ia vs. Ib i IIa vs. IIb, p < 0,05) i proteinového metabolismu (S transferin: Ia vs. Ib, p < 0,05). Ve skupině I bylo dále zachyceno zlepšení ranní glykemie, jakož i celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a triacylglyceridů (Ia vs. Ib, p < 0,05). Současně byl ve skupině I (Ia vs. Ib) lépe kompenzován systolický (p < 0,025) i diastolický TK (p < 0,05) a průměrné hodnoty NT-pro BNP se signifikantně snížily (p < 0,02). Hodnota glomerulární filtrace byla po celou dobu sledování stabilní. Kompliance nemocných s konzervativním léčebným postupem byla dobrá a adherence k dietě přesahovala 80%.

Během celého sledování v rámci metabolické studie byly v obou skupinách stabilizované sledované nutriční a metabolické parametry

(albumin, transferin, KO, Na, K, Ca, P, PTH, Fe) i základní antropometrické parametry (TH, BMI, svalová hmota, kaliper, svalová síla hand grip).

Tabulka 2 ukazuje užití individualizované modifikace nízkobílkovinných diet (NBD) s ketoanalogy esenciálních aminokyselin (KA) ve vztahu k renální funkci u seniorů vyjádřené hodnotou kreatininu. Vzhledem k pokračujícímu úbytku svalové hmoty ve vyšších věkových skupinách, ev. již i sarkopenii, je třeba upravit zařazení do skupin ve srovnání s mladší věkovou kategorií. Z hodnoty koncentrace stanoveného kreatininu se běžně výpočtem stanovuje odhadovaná hodnota glomerulární filtrace (e-GF), která je však často i vzhledem k hydrataci při užívání diuretik či při otocích nepřesná. Přesnější dostupný výsledek poskytuje i historická clearance kreatininu se sběrem moči/24 hod., ovšem s podmínkou přesného sběru, což může být u seniorů obtížné.

Každopádně je třeba zahájit konzervativní léčbu nízkoproteinovou dietou s nutným obsahem 0,8 g kvalitního proteinu/kg TH/den a dostatečným energetickým krytím k metabolickému využití již při relativně nižších hodnotách kreatininu, jak zachycuje tabulka 2, která současně udává i další doporučené složení diety. Velmi výhodné je doplňování ketoanalog esenciálních aminokyselin (KA), které zaručí harmonické

Tab. 2. Doporučené složení modifikovaných nízkobílkovinných diet u seniorů se sníženou funkcí ledvin stadia CKD 3b–4 (s ohledem na předpokládanou redukci svalové hmoty a nižší metabolické využití proteinů, příjem bílkovin neklesá pod 0,8 g/kg TH/den)

Dieta při sérovém kreatininu 150–200 µmol/l	Dieta při sérovém kreatininu 200–350 µmol/l	Dieta při sérovém kreatininu 350–450 µmol/l
0,8 g bílkoviny/kg/den (50 % bílkoviny s vysokou biologickou hodnotou)	0,8 g bílkoviny/kg/den (50–70 % vysoce kvalitního proteinu)	0,8 g bílkoviny/kg/den (50–70 % vysoce kvalitního proteinu)
135–140 kJ/kg/den	135–140 kJ/kg/den	135–140 kJ/kg/den
příjem fosfátů 1–1,2 g/den (33–40 mmol)	příjem fosfátů do 1 g/den (33 mmol)	fosfáty do 1 g/den (33 mmol)
příjem kalcia s ohledem na aktuální hladiny 0,5–1 g	příjem kalcia 0,5–1 g, podle aktuálních kalcemií	1–1,5 g kalcia (včetně Ca v ketoanalogách), podle aktuální kalcemie
příjem natria 80–100 mmol/den, omezujeme při kardiální insuficienci, otocích a hypertenzi	příjem Na 80–100 mmol (bilance příjem–výdej)	příjem Na 80–100 mmol (bilance příjem–výdej)
55–65 mmol kalia (dle aktuální kalcemie a hodnot exkrece kalia)	55–65 mmol kalia (dle aktuální kalcemie a hodnot exkrece kalia)	55–65 mmol kalia (dle aktuální kalcemie a hodnot exkrece kalia)
příjem tekutin volný podle diurézy	příjem tekutin podle vodní a elektrolytové bilance	tekutiny volně podle bilance
ketoanalog esenciálních aminokyselin v dávce kolem 0,1 g/kg/den (nejčastěji 6–10 tbl./den, podávat spolu s jídlem, případně ihned po jídle), ev. enterální výživa v renální formuli 100 ml/den	ketoanalog esenciálních aminokyselin v dávce kolem 0,1 g/kg/den (nejčastěji 6–10 tbl./den, podávat spolu s jídlem, případně ihned po jídle), ev. enterální výživa v renální formuli 100 ml/den	ketoanalog esenciálních aminokyselin v dávce kolem 0,1 g/kg/den (nejčastěji 6–10 tbl./den, podávat spolu s jídlem, případně ihned po jídle), ev. enterální výživa v renální formuli 100 ml/den

spektrum především esenciálních aminokyselin. Pro metabolické využití, ale i z digesčních důvodů, je potřeba podávat KA spolu s NBD (po jídle či s jídlem).

Vzhledem k prokázanému metabolickému i kardiorenálnímu efektu inhibitorů receptoru SGLT2 se jeví jako velmi výhodná kombinace s ketoanalogy, která byla velmi dobře tolerována.

Diskuze

U seniorů je třeba počítat s tím, že příčina renální insuficience má velmi často kombinovanou víceorgánovou etiologii a úprava funkce jednoho orgánu může vést ke zlepšení funkce orgánů dalších a naopak, zhoršení se promítá i do zhoršení funkce ledvin.

Renální nedostatečnost je u pacientů se srdečním selháním častá a má i negativní prognostický význam (16, 17). Výskyt kardiorenálního syndromu v populaci stoupá. Je to dáno stárnutím populace, kdy u starších jedinců je výskyt srdečních chorob a chronického onemocnění ledvin častější. Dále se díky pokrokům v léčbě kardiovaskulárních onemocnění, zejména akutních koronárních syndromů, hypertenze a nemocných s diabetes mellitus, stále více polymorbidních pacientů dostává do stadia pokročilých orgánových poškození s vysokým rizikem rozvoje kardiorenálního syndromu. Přesná prevalence a incidence kardiorenálního syndromu však není známa. Některé práce ukázaly, že až 30 % jedinců s akutním srdečním selháním má významné snížení ledvinových funkcí (18).

Chronické onemocnění ledvin (CKD) představuje významný nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárních chorob. Kardiorenální spojení se manifestuje prostřednictvím srdeční hypertrofie a akcelerované aterosklerózy. Kromě společných patofyziologických mechanismů, jako je anémie, oxidativní stres, zánět, porušený kalciofosfátový metabolismus, inzulinová rezistence, porušený metabolismus lipidů, přispívá ke kardiálnímu poškození u nemocných s CKD zřejmě přímé působení některých uremických toxinů. Některé práce ukázaly přímý vliv uremického séra na snížení kontraktility a narušení relaxace kardiomyocytů, tedy poškození jak systolické, tak diastolické srdeční funkce (19). U pacientů s chronickým srdečním selháním mělo významně sníženou glomerulární filtraci (< 30 ml/min/m²) až 39 %

nemocných ve funkční třídě NYHA (New York Heart Classification) IV a až 31 % jedinců ve funkční třídě NYHA III.

Onemocnění ledvin je u nemocných s diabetem časté. Z hlediska závažnosti stojí na prvním místě diabetická nefropatie. Velmi časté jsou i komplikace způsobené cévními změnami souvisejícími s hypertenzí a častou aterosklerózou (makroangiopatie). Významné jsou i infekce ledvin a močových cest. Závažnost chronického selhání ledvin u diabetiků je zřejmá i z toho, že podíl diabetiků z celkového počtu dialyzovaných nemocných činí v ČR již více než 40 %, a toto procento dále stoupá se zvyšujícím se věkem nemocných (20).

Mechanismus renálního účinku inhibitorů SGLT2 receptoru – gliflozinů

Základním mechanismem účinku gliflozinů je inhibice transportu glukózy z primární moče do buněk proximálního tubulu, který se děje prostřednictvím transportéru SGLT2, lokalizovaného v S1 segmentu proximálního tubulu ledvin. Působením inhibitorů SGLT2 dochází k inhibici reabsorpce glukózy v proximálním tubulu s navozením glykosurie, doprovázené současně natriurézou a osmotickou diurézou. Efekt je nezávislý na účinku inzulínu a není spojen se zvýšeným rizikem hypoglykemie. Účinnost gliflozinů na snížení glykemie je proporcionální k úrovni glomerulární filtrace, s klesajícím farmakodynamickým účinkem u pacientů se středním stupněm renální dysfunkce (eGF 0,5–1,0 ml/s/1,73 m²) a se ztrátou antidiabetického účinku při eGF < 0,5 ml/s/1,73 m² (21).

Naproti tomu efekty gliflozinů vázané na natriurézu jsou zachovány ve všech stádiích renální insuficience. Zahrnují účinky na tradiční rizikové faktory KV onemocnění – tj. na pokles krevního tlaku, tělesné hmotnosti a urikemie. U diabetiků 2. typu je jejich podávání spojováno s poklesem systolického krevního tlaku o 3–5 mm Hg a diastolického tlaku o 1–2 mm Hg, bez ovlivnění již užívanou přidruženou antihypertenzní medikací. Účinek na redukci tělesné hmotnosti začíná po 3 dnech od zahájení léčby pravděpodobně v důsledku zvýšení diurézy a mírné redukce plazmatického objemu.

Hlavní renoprotektivní účinek gliflozinů je založen na obnovení tubuloglomerulárního feedbacku – autoregulační zpětné vazby, při které je za fyziologických podmínek GF navzdory malým výkyvům

v krvním tlaku a plazmatickém objemu udržována v relativně konstantní úrovni. Působením inhibitorů SGLT2 receptoru dochází ke zvýšení dostupnosti sodíku v distálním tubulu, oblast macula densa vnímá pak tuto zvýšenou nabídku a obnovuje tubuloglomerulární zpětnou vazbu navozením vazokonstrikce aferentní arterioly. Tímto mechanismem dochází k žádanému poklesu intraglomerulárního tlaku a glomerulární hypertenze (21).

První průlomové výsledky ve smyslu renoprotektivního efektu i u nediabetických nefropatií přinesla studie DAPA-CKD, jejíž výsledky byly publikovány v roce 2020. Šlo o multicentrickou, randomizovanou, dvojitě zaslepenou studii, která zařadila 4 304 pacientů, a v níž dapagliflozin (10 mg) v porovnání s placebem snížil u pacientů s CKD stadia 2–4 nezávisle na přítomnosti DM 2. typu léčených ACEI nebo ARB riziko zhoršení renálních funkcí a úmrtí z kardiovaskulárních nebo renálních příčin o 39 %. Studie také prokázala snížení celkové mortality o 31 % (22).

Kardioprotektivní účinky gliflozinů

Protektivní účinky na kardiovaskulární systém jsou přisuzovány ovlivnění tří cílových orgánů, tj. ledvin, pankreatu a vlastních kardiomyocytů.

Pozitivní ovlivnění KV systému může být vysvětleno více účinky inhibitorů SGLT2 receptoru v ledvinách, zahrnujících snížení glomerulární hyperfiltrace, modulací renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS) a zvýšením hladiny erythropoetinu. U diabetiků s glomerulární hyperfiltrací je přítomen zvýšený průtok krve ledvinami (RBF), který může být až o 60 % vyšší než u zdravých jedinců. Za normálních okolností RBF činí 25 % srdečního výdeje, a tak pokles RBF působením gliflozinů může vést k promptnímu a příznivému efektu na přetížení myokardu. Například snížení RBF o 30 % u hyperfiltrujících diabetiků 1. typu odpovídá poklesu srdečního výdeje o zhruba 8 %. Redukce RBF může být jedním z faktorů vedoucích ke zvýšení hladiny erythropoetinu. K tomuto efektu nepochybně přispívá současný účinek v ledvinách, s navozením zvýšené hladiny hemoglobinu a hematokritu z důvodu sníženého plazmatického objemu, s žádoucím zlepšením oxygenace tkání a srdečního návratu (preloadu). Popsaný účinek může být jedním z vysvětlení nepřítomnosti aktivace sympatického nervového systému, což je doloženo stabilní tepovou frekvencí.

Hodnocení účinku inhibitorů SGLT2 receptoru na osu RAAS je modifikováno faktem, že většina pacientů užívá některý z blokátorů této osy (ACEI, inhibitor angiotenzin konvertující enzym, nebo ARB, blokátor receptoru AT1 pro angiotenzin II). Z důvodu zvýšené nabídky Na⁺ v oblasti macula densa je rovněž diskutována možnost suprese sekrece reninu.

Z dalších popisovaných účinků inhibitorů SGLT2 receptoru je známé ovlivnění sekrece glukagonu v alfa-buňkách pankreatu. Vliv glukagonu na srdeční funkci je široce diskutován, s pravděpodobným přispěním glukagonu ke zvýšení tvorby ketolátek v játrech s následným zvýšením cirkulujících ketolátek a možným potencionálním rizikem vzniku euglykemické ketoacidózy. Ketolátky představují efektivnější zdroj ATP (adenozintrifosfátu), a tedy substrát energie pro myokard, ve srovnání s oxidací mastných kyselin.

Kromě výše popsaných efektů je dále studován přímý účinek inhibitorů SGLT2 receptoru na kardiomyocyty, a to vedlejší cestou ovlivněním sodíko-vodíkového kanálu 1 (NHE1) snižujícího množství sodíku v cytosolu a ovlivňujícího současně transport intracelulárního vápníku do mitochondrií.

Efekt na celkovou kardiovaskulární morbiditu a mortalitu byl opakovaně dokumentován v řadě studií. Na základě dat z provedených metaanalýz k hodnocení primární a sekundární prevence vzniku KV a renálních příhod byl prokázán statisticky významně nižší počet hospitalizací pro srdeční selhání (o 31 %) a omezení progresu renálního postižení (o 45 %). Účinek gliflozinů se dále významně projevilo ve sruženém ukazateli manifestace aterosklerózy (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, úmrtí z kardiovaskulárních příčin), a to snížením o 11 % (11, 21, 23).

Ketoanalog esenciálních aminokyselin

V chronické renální insuficienci byly opakovaně dokumentovány nálezy abnormálních hladin některých aminokyselin v plazmě a kosterním svalu. Bývají zjišťovány nízké koncentrace především esenciálních aminokyselin, zatímco hladina některých neesenciálních bývá zvýšena (24).

Použití esenciálních aminokyselin a jejich ketoanalog v klinické praxi je těsně spojeno se stanovením minimálního denního potřebného množství esenciálních aminokyselin u zdravých osob. Zjištěné hodnoty jsou uvedeny v tabulce 3.

Významným pokrokem bylo nahrazení plnohodnotných esenciálních aminokyselin jejich keto- a hydroxyanalogy (KA). Uskutečněné studie využily mechanismu reverzibilní transaminace vybraných esenciálních aminokyselin. Podáváním bezdusíkatých „uhlíkových koster“ esenciálních aminokyselin ve formě jejich keto- a hydroxyanalogů vedlo jak k výraznému snížení příjmu exogenního dusíku do organismu, tak k využití části dusíku retinované močovinou k aminaci těchto aminokyselin (25).

U nás dostupné přípravky mají ketoanalog vázána ve formě kalciových solí, což znamená při obsahu např. 50 mg kalcia v 1 tbl. nezanedbatelný přísun kalcia (přípravek keto- a hydroxyaminokyselin, dietetikum, potravina pro zvláštní účely).

Velikost dávky ketoanalog a esenciálních aminokyselin je závislá na bílkovinném složení diety, hmotnosti nemocného a jeho nutričním stavu. Při neselektivní nízkobílkovinné dietě obsahující 0,6–0,8 g bílkovin/kg/den se udává dávka 0,1–0,2 g aminokyselin/kg/den. Minimální dávka nezbytná k udržení dusíkové rovnováhy při naší dietě činila 4,8 g/den (10).

Tab. 3. Minimální denní potřebné množství esenciálních aminokyselin u zdravých osob

Isoleucin	700 mg/den
Leucin	1 100 mg/den
Valin	800 mg/den
Lysin	800 mg/den
Methionin/cystin	1 100 mg/den
Fenylalanin/tyrosin	1 100 mg/den
Threonin	500 mg/den
Tryptofan	250 mg/den

Celkový příjem bílkovin (net protein intake) včetně aminokyselin nesmí dlouhodobě klesnout pod 0,7–0,8 g/kg TH/den.

Kontraindikace v podávání ketoanalog jsou hyperkalcemie, uremická gastrointestinální symptomatologie a těžká jaterní léze. Pro nedostatek klinických zkušeností se nedoporučuje podávat přípravek v těhotenství.

Složení ketoanalog je uvedeno v tabulce 4.

Při metabolizaci aminokyselin je prvním krokem transaminace na odpovídající ketokyseliny, která probíhá v játrech. Tento pochod je reverzibilní, což má zásadní význam při užití ketoanalog esenciálních aminokyselin. Umožňuje tak příslušným ketokyselinám nahradit základní aminokyseliny v bílkovinách diety. Konečným produktem oxidace leucinu a izoleucinu je acetyl CoA, který může sloužit jako základní zdroj pro syntézu mastných kyselin. Při neúplné oxidaci leucinu vzniká hydroxymetyl-glutaryl-CoA, základní prekurzor cholesterolu. Valin se metabolizuje na sukcinyl CoA – intermediální metabolit Krebsova cyklu, který má glykogenní účinek. Důležitý je zejména vztah alaninového a glutaminového metabolismu k metabolismu rozvětvených aminokyselin. Rozvětvené aminokyseliny jsou zdrojem alfa-amino-dusíku pro syntézu glutaminu a alaninu. Alanin je přenašečem aminoskupin mezi kosterními svaly a játry, takže je možno říci, že rozvětvené aminokyseliny regulují sekundárně přenos alfa-amino-dusíku mezi periferními a viscerálními tkáněmi. Glutamin je přenašečem aminoskupin mezi kosterními svaly a ledvinami. Alanin a glutamin jsou také klíčovými substráty pro glukoneogenezi. Všechny tři rozvětvené aminokyseliny mají regulační vliv na proteinový metabolismus ve smyslu poklesu katabolismu a tendenci k proteosyntéze. Největší protein šetřící účinek byl popsán u ketoanalogu leucinu. Vysoké koncentrace rozvětvených aminokyselin inhibují glukogenezi.

Formou ketoanalog byly podávány aminokyseliny leucin, izoleucin, valin, fenylalanin a methionin. Ostatní esenciální aminokyseliny byly podávány ve své L-formě (lysin, treonin a tryptofan), neboť jejich aminace v organismu byla metabolicky náročná a méně efektivní. V sestavě aminokyselin byly doplněny histidin a tyrosin. V našich podmínkách nebyly většinou prokázány snížené hladiny histidinu, ale jeho využitelnost vážně. Histidin významně zlepšuje dusíkovou bilanci a podílí se i na stabilizaci krevního obrazu. Zatímco minimální denní potřeba esenciálních aminokyselin pro zdravé osoby byla stanovena již před 40

lety, není otázka adekvátní úhrady esenciálních aminokyselin u nemocných v chronické renální insuficienci dodnes zcela vyřešena (26, 27, 28).

Vedle ketoanalog lze podávat u nemocných v chronické renální insuficienci při nízkobílkovinné dietě též přípravky esenciálních aminokyselin. Podání samotných aminokyselin se však dlouhodobě příliš neosvědčilo, neboť stejného účinku lze dosáhnout při menších nákladech přidáním malého množství biologicky vysoce hodnotné bílkoviny či lépe oligopeptidů (navíc je příjem většího množství aminokyselin spojen s nebezpečím prohloubení metabolické acidózy). Podáváme je krátkodoběji především tam, kde metabolická aktivace ketoanalog (aminace) je porušena – u nemocných s jaterní lézí, v těžkém metabolickém stavu, u diabetiků apod. Také tyto přípravky obsahují vedle osmi esenciálních aminokyselin histidin a tyrosin. Neobsahují kalcium.

Hlavní zásady dietoterapie u seniorů s CKD

Dietologická úprava příjmu bílkovin a energie je určována individuálně podle stupně snížení renálních funkcí a metabolického stavu nemocného (Tab. 2), která se u seniorů liší časnějším zahájením vzhledem k předpokládanému úbytku svalové hmoty, a tedy nižší tvorbě svalového kreatinu a následně kreatininu. Množství přijímaného proteinu se zvyšuje o hodnotu přítomné proteinurie.

U seniorů je nutno počítat s měnící se energetickou potřebou a změnami v intermediálním metabolismu: nevyvážená výživa může být příčinou řady druhotných nemocnění, která negativně ovlivňují možnosti rehabilitace. S postupujícím věkem energetická potřeba relativně klesá, paralelně s hodnotami základního i námahového metabolismu. Celková potřeba energie závisí na energetickém výdeji, který je nižší, takže skutečná energetická potřeba je jen asi dvoutřetinová v porovnání s mladým člověkem (25 roků). Ve vyšším věku dochází k některým metabolickým změnám, ke kterým je nutno při léčbě přihlížet. Obvyklá strava starých osob bývá nevyvážená ve svém složení, mívá příliš vysoký obsah energie a nadbytek tuků, ale nedostatečný podíl kvalitních bílkovin, který může vést k typickým příznakům malnutrice. Jako projev stárnutí se významně uplatňují změny endokrinního systému a je důležité znát reakci jeho složek ve stresových situacích (traumata, operace a náhlá těžká onemocnění). Bývá zvýšena sekrece katecholaminů, především adrenalinu. Jinak probíhá hormonální odpověď podobně jako u mladých osob. Lze předpokládat dostatečnou adaptabilitu na stres. Trávení a resorpce jsou ale méně efektivní a mohou být příčinou různých gastrointestinálních poruch. Malabsorpce a rezultující malnutrice mohou být zaviněny chronickou gastritidou, stavem po resekcích v oblasti trávicího traktu nebo chronickou pankreatitidou. Se zhoršeným trávením a resorpcí je třeba počítat i při výživě podávané sondou: dostatečným zdrojem výživy ale mohou být chemicky nebo nutričně definované diety. U některých onemocnění lze ve stáří použít enterální výživu jako léčebnou metodu (dna, hyperlipoproteinemie), protože výživné směsi většinou neobsahují puriny ani cholesterol (29, 30).

Hlavním účelem léčebné výživy je dosáhnout i u seniorů ideální tělesné hmotnosti pro danou věkovou skupinu a zajistit optimální složení diety s doporučeným poměrem živin. Přívod energie by měl odpovídat poměrům hmotnosti pacienta s přihlédnutím k dalším faktorům, které

Tab. 4. Složení přípravků ketoanalog užívaných v ČR

Ketoanalog (1 tbl. 600 mg)	mg/1 tbl.
α-keto-isoleucin	67
α-keto-leucin	101
α-keto-valin	86
α-keto-fenylalanin	68
α-hydroxy-methionin	59
L-lysin	75
L-threonin	53
L-tryptofan	23
L-histidin	38
L-tyrosin	30
AMK celkem (mg)	600
Dusík (mg)	36
Ca (mg)	50

se ve vysokém věku mohou uplatňovat. Při špatné komplianci lze užití u seniorů modifikovaného příjmu proteinů v dietě (31, 32). Někteří autoři doporučují vložit do sedmidenního cyklu nízkobílkovinné diety 2 dny s vyšším obsahem bílkovin (až 1 g/kg TH/den). Dle našich zkušeností, s ohledem na dlouhodobý metabolický stav nemocných a jídelní stereotyp, vkládáme většinou 1× týdně jídelní sestavu obsahující až 1,0 g B/kg TH/den. V ostatních případech dáváme raději přednost nutričnímu suplementu či při špatné komplianci a adherenci k dietě přechodu na volnější kontrolovanou dietu s obsahem 0,8 g B/kg TH/den s omezeným obsahem fosfátů. V současné době populární vegetariánská dieta se do určité míry blíží původní italské a bramboro-vaječné dietě německé. Na základě vegetariánské diety lze výhodně sestavit jídelní lístek pro všechny formy nízkobílkovinných diet. Pro nižší obsah esenciálních aminokyselin v některých vegetariánských pokrmech však musí být tyto diety suplementovány, nejlépe ketoanalogy esenciálních aminokyselin. U diety přísně vegetariánské však nestačí samotný přísun rostlinné bílkoviny pokrýt základní potřebu esenciálních aminokyselin a tyto musí být bezpodmínečně suplementovány (33).

Vedle adherence k dietě, kterou můžeme zhodnotit anamnesticky či lépe formou dotazníku, hodnotíme při nízkobílkovinné dietě tzv. komplianci podle odpadu urey a fosfátů do moči za 24 hodin. V našich předchozích studiích bylo prokázáno, že starší nemocní mohou velmi dobře tolerovat nízkobílkovinnou dietu (NBD) doplněnou ketoanalogy esenciálních aminokyselin (KA), která pomáhá dlouhodobě stabilizovat metabolický stav (34).

Vzhledem k horšímu metabolickému využití živin a většímu riziku rozvoje metabolické, iontové a vodní dysbalance nepodáváme v individuálně komponovaných NBD u seniorů nižší příjem bílkovin než je 0,8 g/kg TH/den. Současně jsou diety i více energeticky hodnotné, než je tomu u věkové skupiny do 65 let věku. Velký význam má složení diety u diabetiků, kde musíme současně respektovat z hlediska příjmu sacharidů kompenzaci diabetu. Pro značné riziko sakropenické malnutrice ve vysoké věkové dekádě (nad 80 roků) doporučujeme dietu doplnit enterální výživou ve formě sippingu (v renální formuli složení), a to i k lepší digesti podávaných ketoanalogů.

Konzervativním léčením rozumíme postupy spočívající v úpravě či příznivém ovlivňování metabolických a funkčních odchylek při chronic-

ké renální insuficienci a selhání ledvin cestou dietní a medikamentózní (v časných stadiích především léčba hypertenze).

Je důležité zahájit konzervativní léčebné postupy u seniorů již v časném stadiu snížení renálních funkcí v době, kdy hladina sérového kreatininu je lehce zvýšena (dosáhne hodnoty kolem 150 μmol/l) tak, aby všemi dostupnými léčebnými postupy byla zpomalena progres chronického renálního onemocnění a byly upraveny již přítomné metabolické odchylky spojené se sníženou funkcí ledvin. Měla by být také objasněna etiologie základního onemocnění, které by mohlo být přímo léčebně ovlivnitelné.

V poslední době se stále více uplatňuje i pozitivní role střevní mikrobioty, která může být konzervativní léčbou příznivě ovlivněna a která významně zvyšuje metabolické využití živin.

Zatím není dostatek relevantních dat k pravidelnému podávání probiotik, ale složení dietního jídelníčku významně preferuje obsah prebiotik (36–39). Velkou roli hraje i pravidelná fyzická aktivita, která přispívá k udržení svalové hmoty i procesů digesce u seniorů (40).

Závěr

Konzervativní postup léčby pacientů vyšších a vysokých věkových kategorií v chronické renální insuficienci stadia CKD 3b–4 pomocí modifikované individualizované NBD s KA a inhibitory SGLT2 receptorů umožňuje dlouhodobě stabilizovat metabolické parametry i progres renální insuficience. Je třeba zahájit časněji a pacienty léčit i s ohledem na častá přidružená onemocnění (kardiální insuficience, diabetes). Příjem proteinů nesnižujeme pod 0,8 g/kg TH/den a dávka KA je stejná jako u mladších jedinců. Je třeba sledovat renální funkce a poruchy vodní a elektrolytové rovnováhy. Vždy je doporučena adekvátní fyzická aktivita, která zlepšuje celkový klinický stav.

U sledovaných seniorů v CKD st 3b–4 s diabetem a kardiálním postižením bylo při standardní nutriční kontrole dlouhodobé současné podávání NB diety s KA a inhibitorů SGLT 2 receptorů bezpečné a účinné a představuje tak alternativní léčebný postup u nemocných vyšších věkových kategorií se špatnou perspektivou na dialyzační léčbě.

Limitací studie je relativně malý počet pacientů, jejich multimorbidita a faktor věkem ovlivněné orgánové dysfunkce.

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:** Tato studie/publikace/výstup vznikl/a za podpory specifického vysokoškolského výzkumu (MUNI/A/1722/2024), kterou poskytlo MŠMT. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Teplan V, Topinková E. Konzervativní léčení seniorů s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu CKD 3b a vyšším. *Geriatr Gerontol.* 2017;6(1):16-22.
2. Valkovský I. Dialyzační léčba u seniorů. In: Teplan V, et al. *Nefrologie vyššího věku.* Praha: Mladá fronta, ed. Aesculap; 2015.
3. Teplan V. Suplementované restriktivní diety u nemocných vyššího věku s onemocněním ledvin. *Vnitř Lék.* 2016;62(12 Suppl 6):6588-6596.
4. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray JD, et al. KDOQI clinical practice guidelines for nutrition in CKD: 2020 update. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(3 Suppl 1):S1-107.
5. Koppe L, Cassani de Oliveira M, Fouque D. Ketoacid analogues supplementation in chronic kidney disease and future perspectives. *Nutrients.* 2019;11:2071. doi:10.3390/nu11092071.
6. Teplan V. Ketoanalog esenciálních aminokyselin v konzervativní léčbě chronického onemocnění ledvin (CKD) u seniorů vysoké věkové kategorie (80–95 let). *Aktuality v nefrologii.* 2023;29(1):6-17.
7. Fuchs CJ, Hermans WJH, Holwerda A, et al. Branched-chain amino acids and branched-chain ketoacids ingestion increases muscle protein synthesis rates in vivo in older adults: a double-blind, randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2019;110:862-872.
8. Bellizzi V, Garofalo C, Ferrara C, et al. Ketoanalogue supplementation with non-dialysis diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2022;14(3):441-465.
9. Fouque D, Chen J, Garneata L, Hwang SJ, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Mitch W, Piccoli G, Teplan V, Chauveau P. Adherence to ketoacids/essential amino acids-supplemen-

ted low protein diets and new indications for patients with chronic kidney disease. BMC Nephrol. 2016;17:63-67.

10. Teplan V. Keto/amino acids in the treatment of chronic kidney disease patients: 30 years experience in 3,000 patients. Am J Nephrol. 2005;25(Suppl 1):8-10.
11. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. Diabetes Care. 2016;7:1115-1122.
12. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2019;24:2295-2306.
13. Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;4:347-357.
14. Tavačová D, Václavík J. SGLT2 inhibitors – a new pillar for the treatment of heart failure. Vnitř Lék. 2021;67(8):475-478.
15. Teplan V. Duální metabolický efekt ketoanalog esenciálních aminokyselin a SGLT2 inhibitorů/gliflozinů u nemocných s chronickým onemocněním ledvin. Prakt Lék. 2024;104(3):153A.
16. Václavík J. News in cardiology. Vnitř Lék. 2023;69(1):57-63.
17. Jelínek L, Václavík J, Lazarová M. Interventions for increasing medication adherence in heart failure patients: a narrative review. Biomed Pap Fac Univ Palacky Olomouc. 2024;168(3):200-205.
18. Shlipak MG, Massie BM. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. Circulation. 2004;10:1514-1517.
19. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, et al. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. Circulation. 2004;8:1004-1009.
20. Václavík J, Lys Z, Balner T, Bystron J, Pastucha D, Teplan V. Multimorbidita v klinické praxi. Praha: Grada Publishing; 2023. p.334.
21. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2020;15:1436-1446.
22. Sarafidis P, Ferro ChJ, Morales E, et al. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. Nephrol Dial Transplant. 2019;2:208-230.
23. Harrington WG, EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2023;388(2):117-127.
24. Holeček M. Aminokyseliny ve zdraví a nemoci. Praha: Grada; 2022.
25. Teplan V. Pharmacological features of keto amino acids. Am J Nephrol. 2005;25(Suppl 1):S13-14.

26. Druml W, Cano N, Teplan V. Nutritional support in renal disease. In: Sobotka L, ed. Basics in Clinical Nutrition. 5th ed. Praha: Galén (ESPEN); 2019:422-433.
27. Teplan V. Klinická výživa u pacientů s onemocněním ledvin. In: Kohout P, et al. Klinická výživa. Praha: Galén; 2021:663-684.
28. Cupisti A, Gallieni M, Avesani CA, et al. Medical nutritional therapy for patients with chronic kidney disease not on dialysis: the low protein as a medication. J Clin Med. 2020;9:3644. doi:10.3390/jcm9113644.
29. Teplan V, et al. Nefrologie vyššího věku. Praha: Mladá fronta, ed. Aesculap; 2015.
30. Narasaki Y, Rhee C, Kramer H, et al. Protein intake and renal function in older patients. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2021;24(1):10-17.
31. Ikizler TA, Cupari L. The 2020 updated KDOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic kidney disease. Blood Purif. 2021;50:667-671.
32. Fouque D, Ikizler TA. Implementing low protein diets in clinical practice in patients with chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2020;35(10):1643-1645.
33. Hanna RM, Ghobry L, Wassef O, et al. A practical approach to nutrition, protein-energy wasting, sarcopenia, and cachexia in patients with chronic kidney disease. Blood Purif. 2020;49:202-211.
34. Piccoli GB, Cederholm T, Avesani CM, et al. Nutritional status and the risk of malnutrition in older adults with chronic kidney disease – implications for low protein intake and nutritional care: a critical review endorsed by ERN-ERA and ESPEN. Clin Nutr. 2023;42:443-457.
35. Black AP, Anjos JS, Cardozo L, et al. Does low-protein diet influence the uremic toxin serum levels from gut microbiota in nondialysis chronic kidney disease patients? J Ren Nutr. 2018;28(3):208-214.
36. De Mauri A, Carrera D, Bagnati M, et al. Probiotics supplemented diet for microbiota modulation in patients with advanced chronic kidney disease (ProLow CKD): results from a placebo-controlled randomized trial. Nutrients. 2022;14:1637-1949.
37. Mocanu CA, Semionescu TP, Mocanu AE, Garneata L. Plant-based versus animal-based low protein diets in the management of chronic kidney disease. Nutrients. 2021;13:3721-3729.
38. Koppe L, Fouque D, Soulage CO. The role of gut microbiota and diet on uremic retention solutes production in the context of chronic kidney disease. Toxins. 2018;10:155-166.
39. Petejová N, Teplan V, Martínek A, Zdražil J. Akutní poškození ledvin u kriticky nemocných a střevní dysmikrobie. Gastroenterol Hepatol. 2024;78(5):431-439.
40. Wilkinson TJ, McAdams-DeMarco M, Bennet PN, et al. Advances in exercise therapy in predialysis chronic kidney disease, hemodialysis, peritoneal dialysis, and kidney transplantation. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2020;29(5):471-479.



1. kongres diabetologie pro praxi

12. 5. 2026
OREA HOTEL PYRAMIDA
PRAHA



Registrace
a aktualizovaný program:

www.diabetologiepraha.cz

Zveme vás na první Kongres Diabetologie pro praxi v Praze – jedinečnou příležitost, která navazuje na tradici úspěšných odborných setkání v Olomouci a Plzni a současně otevírá nový prostor pro mezioborový dialog. **Přijďte se inspirovat, sdílet zkušenosti a společně hledat odpovědi** na aktuální výzvy v péči o pacienty s diabetem, ať už v ordinaci diabetologa, internisty či praktického lékaře.

ODBORNÝ PROGRAM

- **Diabetes mellitus a řízení motorových vozidel**
- **Komunikace s pacientem – řešení konfliktů**
- **Diabetes mellitus a chirurgie**
- **Obezita a co s ní**
- **Vyzvaná přednáška: Bezpečnost silničního provozu**
Pohled soudního znalce a experta v oblasti lidského faktoru v dopravě



MÍSTO KONÁNÍ

■ **OREA Hotel Pyramida Praha**
Bělohorská 125/24, 169 01 Praha 6

ODBORNÝ GARANT

■ MUDr. Jan Brož, Ph.D.

POŘADATEL

■ SOLEN, s. r. o.,
v odborné spolupráci s Interní klinikou
2. LF UK a FN Motol, Praha

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci **do 30. 4. 2026:**
zaváděcí cena pro první ročník **800 Kč**
- od 1. 5. 2026 a na místě: **1 100 Kč**
- **40% sleva** pro lékaře **do 35 let**
- **20% sleva pro předplatitele** časopisů
vydavatelství Solen na rok 2026

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
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 →



Drug-Drug interaction between rivaroxaban and amiodarone: A systematic review

Pavol Fülöp¹, Štefan Tóth², Tibor Porubán³, Zuzana Fülöpová⁴, Mariana Dvorožňáková¹

¹II. kardiologická klinika LF UPJŠ a VÚSCH, a. s., Košice, Slovensko

²Klinika gerontológie a geriatrickej, LF UPJŠ, Nemocnica sv. Michala, Košice, Slovensko

³I. kardiologická klinika LF UPJŠ a VÚSCH, a. s., Košice, Slovensko

⁴I. interná klinika LF UPJŠ a UNLP Košice, Slovensko

Background: The concurrent use of rivaroxaban and amiodarone in cardiovascular patients raises concerns about potential drug-drug interactions and increased bleeding risk. **Objective:** This systematic review aimed to evaluate the impact of combining amiodarone with rivaroxaban on bleeding events compared to rivaroxaban monotherapy in cardiovascular patients. **Methods:** We systematically reviewed observational studies and clinical trials examining bleeding outcomes in patients receiving rivaroxaban with or without concurrent amiodarone therapy. Studies were included if they reported clinical bleeding outcomes, included both combination therapy and monotherapy groups, and provided comparative statistical analyses. **Results:** Eight studies comprising over 130.000 patients were analyzed. The combination of rivaroxaban and amiodarone was associated with significantly increased bleeding risk across multiple studies, with hazard ratios ranging from 1.10 to 2.83. The risk difference ranged from 13.94 to 29.7 events per 1000 person-years, with higher risks observed in patients with elevated HAS-BLED scores and renal impairment. Major bleeding events were consistently elevated, although often without reaching statistical significance, and the interaction appeared specific to amiodarone compared to other antiarrhythmic drugs. Pharmacokinetic studies demonstrated increased rivaroxaban plasma concentrations when co-administered with amiodarone, particularly at higher doses and in patients with renal dysfunction. **Conclusions:** The combination of rivaroxaban and amiodarone significantly increases bleeding risk compared to rivaroxaban monotherapy, necessitating careful risk-benefit assessment and enhanced monitoring in patients requiring both medications.

Key words: rivaroxaban, amiodarone, drug interactions, P-glycoprotein, CYP3A4, bleeding risk.

Léková interakce mezi rivaroxabanem a amiodaronem: systematický přehled

Úvod: Súčasné používanie rivaroxabanu a amiodarónu u kardiovaskulárnych pacientov vyvoláva obavy z potenciálnych liekových interakcií a zvýšeného rizika krvácania. **Ciel:** Tento systematický prehľad mal za cieľ vyhodnotiť vplyv kombinácie amiodarónu s rivaroxabanom na výskyt krvácania v porovnaní s monoterapiou rivaroxabanom u kardiovaskulárnych pacientov. **Metódy:** Systematicky sme preskúmali observačné štúdie a klinické skúšania skúmajúce výskyt krvácania u pacientov užívajúcich rivaroxaban so súčasnou terapiou amiodarónom alebo bez nej. Štúdie boli zahrnuté, ak uvádzali klinické výsledky krvácania, zahŕňali skupiny s kombinovanou terapiou aj monoterapiou a poskytovali porovnávacie štatistické analýzy. **Výsledky:** Analyzovaných bolo osem štúdií zahŕňajúcich viac ako 130 000 pacientov. Kombinácia rivaroxabanu a amiodarónu bola spojená s významne zvýšeným rizikom krvácania vo viacerých štúdiách, s pomermi rizika (hazard ratio) v rozmedzí od 1,10 do 2,83. Rozdiel rizika sa pohyboval od 13,94 do 29,7 udalostí na 1000 osoborokov, pričom vyššie riziká boli pozorované u pacientov so zvýšeným HAS-BLED skóre a poruchou funkcie obličiek. Závažné krvácaivé príhody boli konzistentne zvýšené, hoci často štatisticky nevýznamne, a interakcia sa javila ako špecifická pre amiodarón v porovnaní s inými antiarytmikami. Farmakokinetické štúdie preukázali zvýšené plazmatické koncentrácie rivaroxabanu pri súčasnom podávaní s amiodarónom,

MUDr. Pavol Fülöp, PhD.

II. kardiologická klinika LF UPJŠ a VÚSCH, a.s., Košice, Slovensko
pfulop@vusich.sk

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2025;71(7):E1-E6

Článek přijat redakcí: 27. 8. 2025

Článek přijat po recenzích: 2. 10. 2025

www.casopisvnitřilekarstvi.cz

C Vnitř Lék. 2025;71(7):E1-E6 / VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ

PLNÁ VERZE ČLÁNKU → <https://doi.org/10.36290/vnl.2025.087>
POUZE PRO PŘEDPLATITELE VNITŘNÍHO LÉKAŘSTVÍ



Riziko krvácení do trávicího traktu při užívání orálních antikoagulancií: aktuální přehled a ovlivňující faktory

Antonín Bartusek¹, Radek Kroupa²

¹Interní a kardiologická klinika, Oddělení gastroenterologie, FN Ostrava

²Interní gastroenterologická klinika, LF MU a FN Brno

Gastrointestinální krvácení je nejčastější krvácivou komplikací u uživatelů orálních antikoagulancií a je spojeno se značnou morbiditou i mortalitou. Warfarin je postupně nahrazován přímými inhibitory trombinu (dabigatran etexilát) a faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban a edoxaban). Celkový počet uživatelů perorální antikoagulační léčby za posledních 10 let narostl téměř o 60 %. Závěry z časných randomizovaných kontrolovaných studií ukazovaly až o 23–60 % vyšší riziko gastrointestinálního krvácení u uživatelů přímých orálních antikoagulancií ve srovnání s warfarinem. Recentní metaanalýzy a observační studie z reálné klinické praxe ukazují riziko krvácení u direktních orálních antikoagulancií jako celku oproti warfarinu nepříliš rozdílné, ale závislé na typu a dávce léčiva. Relativně nejnižší je při nízké dávce edoxabanu. Souběžné užívání inhibitorů protonové pumpy mírně snížilo riziko krvácení, a to výrazněji u podávání warfarinu, dabigatranu a vysoce rizikových nemocných, a to až o 24–44 %. Ke snížení rizika krvácení je doporučeno vysazení orálních antikoagulancií u vysoce rizikových endoskopických výkonů. Při narůstajícím množství uživatelů antikoagulační léčby je pro minimalizaci komplikací klíčový individuální výběr vhodného léčiva a adekvátní úprava dávkování dle stavu pacienta a konkrétní klinické situace.

Klíčová slova: gastrointestinální krvácení, orální antikoagulancia, přímá orální antikoagulancia, warfarin.

Risk of gastrointestinal bleeding with oral anticoagulants: actual review and influencing factors

Gastrointestinal bleeding is the most common bleeding complication in users of oral anticoagulants and is associated with significant morbidity and mortality. Warfarin is gradually being replaced by direct thrombin inhibitors (dabigatran etexilate) and factor Xa inhibitors (rivaroxaban, apixaban, and edoxaban). Total number of users of all oral anticoagulants increased by 60% during last 10 years. Conclusions from early randomized controlled trials showed a 23–60 % higher risk of gastrointestinal bleeding in users of direct oral anticoagulants compared to warfarin. Recent meta-analyses and observational studies from real-world clinical practice showed that the risk of bleeding with direct oral anticoagulants as a whole is not too different from warfarin, but depends on the type and dose of the drug. It is relatively lowest at low doses of edoxaban. Concomitant use of proton pump inhibitors slightly reduced the risk of upper gastrointestinal bleeding, more significantly with warfarin, dabigatran, and in high-risk patients, by up to 24–44 %. To reduce the risk of bleeding, it is recommended to discontinue oral anticoagulants for high-risk endoscopic procedures. In era of increasing prescription of oral anticoagulants, it is essential to reduce the risk of bleeding by selection the appropriate medication on an individual basis and adjustment of dosage according to the patient's condition and specific clinical situation.

Key words: direct oral anticoagulants, gastrointestinal bleeding, oral anticoagulants, warfarin.

Úvod

Gastrointestinální krvácení (GIB-gastrointestinal bleeding) je nejčastější krvácivou komplikací u uživatelů orálních antikoagulancií a je spojeno se značnou morbiditou a mortalitou (5–15 %), představuje 30–50 % ze všech referovaných závažných krvácení (1).

Přímá orální antikoagulancia (DOACs-direct oral anticoagulants) jsou antikoagulancia první volby pro prevenci cévní mozkové příhody u nevalvulární fibrilace síní (NVAF – non-valvular atrial fibrillation) a léčbu žilního tromboembolismu (VTE – venous thromboembolism). Ve srovnání s antagonisty vitamínu K (VKAs – vitamin K antagonists) vykazují podobnou nebo vyšší účinnost a lepší bezpečnost, významně snižují riziko závažného krvácení (MB, major bleeding), především intracerebrálního krvácení (ICH-intracerebral hemorrhage), mají rychlejší nástup a odeznění účinku a předvídatelnou farmakodynamiku bez nutnosti monitorování jejich antikoagulačního účinku. Mají méně potravinových a lékových interakcí. VKAs, prakticky jen warfarin, jsou stále široce používány, hrají důležitou roli u pacientů, u kterých jsou DOACs kontraindikována. Jedná se o pacienty s glomerulární filtrací (eGFR-estimated glomerular filtration rate) <15 ml/min, mechanickými srdečními chlopněmi, valvulární fibrilací síní (středně těžká až těžká mitrální stenóza), VTE s triple-pozitivním antifosfolipidovým syndromem nebo v přítomnosti závažných lékových interakcí (2).

S postupným poklesem užívání warfarinu a jeho náhradou DOACs se stává důležitou otázkou výskytu GIB na populační úrovni. Celkový počet pacientů užívajících antikoagulační léčbu v čase narůstá (mezi roky 2013–2023 o 58 %), právě v důsledku významného navýšení preskripce DOACs, více než by odpovídalo jen náhradě za warfarin. Naopak počet uživatelů antiagregační medicíny mírně klesá. V roce 2023 užívalo warfarin nebo DOACs více než 445 tisíc osob, tj. cca 4 % z celé populace a téměř 10 % z osob starších 50 let (Graf 1) (3).

Dřívější závěry z randomizovaných kontrolovaných studií (RCTs-randomized controlled trials) a systematických přehledů ukázaly

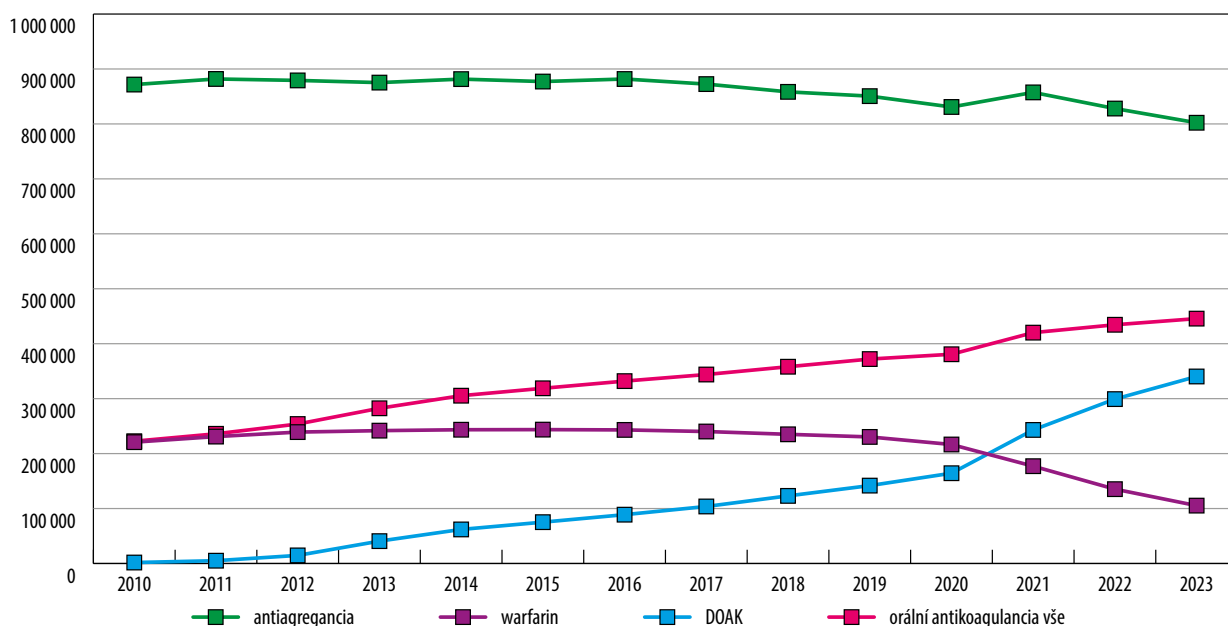
o 23–60 % vyšší riziko GIB u uživatelů DOACs ve srovnání s uživateli warfarinu. V průběhu posledních let bylo provedeno mnoho dalších RCTs a observačních studií (OSs – observational studies), metaanalýz a systematických přehledů, zaměřujících se na účinnost a bezpečnostní profil orálních antikoagulancií (OACs – oral anticoagulants) u pacientů s fibrilací síní (AF – atrial fibrillation) a VTE, z nichž lze riziko GIB posoudit a popsat současný stav a klinické dopady. I když GIB není nejzávažnější komplikací antikoagulační léčby a není provázeno zásadní mortalitou, vede k potřebě další zdravotní péče i hospitalizaci, zvláště je-li tzv. závažné. Definice závažného krvácení se lišila v jednotlivých studiích. Nejčastěji byla používána definice podle ISTH (ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis). Krvácení bylo definováno jako závažné, pokud bylo klinicky zjevné a bylo spojeno s poklesem hladiny hemoglobinu o 2,0 g na decilitr (dl) nebo více nebo s transfuzí 2 a více jednotek červených krvinek; vyskytlo se na kritickém místě, nebo přispělo ke smrti. Naopak informace o méně závažném (minor) GIB nelze ze všech studií získat, bývá uváděno společně s jinými. Přesto má dopad na způsob léčby pacienta (1, 4).

Cílem tohoto přehledového článku je shrnout a porovnat data týkající se rizika GIB z klinických studií, jejich systémových souhrnů a metaanalýz, zaměřujících se na bezpečnostní profil a účinnost OACs u pacientů s AF a VTE, identifikace rizikových a protektivních faktorů s tímto rizikem souvisejících. Součástí prakticky zaměřeného přehledu jsou také aktuální doporučení týkající se pacientů s akutním GIB užívajících OACs a management OACs léčby před a po plánovaných endoskopických procedurách dle jejich krvácivého rizika.

Riziko gastrointestinálního krvácení při užívání orálních antikoagulancií v randomizovaných kontrolovaných studiích

Účinnost a bezpečnost DOACs byla studována v řadě RCTs a byla dále analyzována a komentována (2).

Graf 1. Počet unikátních pacientů s předepsaným léčivem dle ATC skupiny ročně dle NZIP (3)



V RE-LY byl warfarin porovnáván s dabigatranem v dávkách 110 a 150 mg dvakrát denně. Ve srovnání s warfarinem a dabigatranem 110 mg byl dabigatran 150 mg spojen se zvýšeným výskytem GIB. Dabigatran v dávce 110 mg však výskyt závažného gastrointestinálního krvácení (MGIB-major gastrointestinal bleeding) nezvyšoval.

V ROCKET-AF byl warfarin srovnáván s rivaroxabanem v dávce 20 mg jedenkrát denně (15 mg při CrCl (CrCl – Creatinine Clearance) 30–50 ml/min). Vyšší výskyt GIB a MGIB byl u pacientů užívajících rivaroxaban. Druhá analýza ROCKET-AF odhalila zvýšený výskyt MGIB u pacientů ve věku ≥ 75 let: 2,81/100 pacientů-roků oproti 1,41 u pacientů ve věku do 75 let.

V ARISTOTLE byla míra MGIB u apixabanu 5 mg dvakrát denně 2,13 % ročně oproti 3,09 % ročně ve skupině s warfarinem. Míra úmrtí z jakékoli příčiny byla 3,5 a 3,9 %. Možnost MGIB v souvislosti s apixabanem 5 mg byla podobná jako u warfarinu, přičemž riziko zvyšoval vyšší věk. U pacientů užívajících apixaban místo warfarinu bylo riziko nezávažného krvácení včetně GIB nižší.

V ENGAGE AF-TIMI 48 byl warfarin porovnáván s edoxabanem 60 mg a edoxabanem 30 mg jedenkrát denně. Vysoké dávky edoxabanu byly spojeny s vyšší roční mírou MGIB (1,51 %) ve srovnání s warfarinem (1,23 %). U nízkých dávek edoxabanu bylo krvácení nejnižší (0,82 %).

V RCTs s DOACs u pacientů s VTE (RE-COVER, EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, AMPLIFY, Hokusai-VTE) bylo riziko MB významně nižší u rivaroxabanu a apixabanu, zatímco u dabigatranu 150 mg a edoxabanu bylo podobné ve srovnání s warfarinem; případy MGIB byly vyšší u dabigatranu 150 mg, nižší u apixabanu a podobné u rivaroxabanu a edoxabanu ve srovnání s warfarinem.

Čtyři stěžejní RCTs fáze III jsou shrnuty v tabulce 1 (2).

Riziko gastrointestinálního krvácení při užívání orálních antikoagulancií v observačních studiích

Z řady observačních kohortových retrospektivních a prospektivních studií z reálné klinické praxe, zaměřujících se na účinnost a bezpečnostní profil OACs u pacientů užívajících tato léčiva z různých indikací (především NVAf, VTE), vyplývá, že riziko GIB je srovnatelné mezi uživateli DOACs a VKAs. To platí i u starších pacientů >65 let a u starších pacientů >75 let. Dále se ukázalo, že mezi jednotlivými DOACs jsou interindividuální rozdíly v riziku GIB jak ve srovnání s warfarinem, tak ve srovnání mezi sebou. Riziko GIB bylo o 26 % nižší v podskupinách pacientů užívajících edoxaban nebo apixaban ve srovnání s podskupinami užívajícími rivaroxaban nebo dabigatran (1).

Studie zaměřující se na účinnost a bezpečnostní profil OACs u pacientů ve vysokém riziku krvácení (HAS – BLED skóre ≥ 3 , věk ≥ 75 let,

protidestičková terapie, NSAIDs (NSAIDs-nonsteroidal anti-inflammatory drugs), kortikosteroidy, předchozí GIB, CKD (CKD – chronic kidney disease) G3–5) ukázala, že ve srovnání s warfarinem byly apixaban a dabigatran spojeny s nižším rizikem MB, zatímco rivaroxaban byl spojen s vyšším rizikem. Neupravená míra výskytu MB (včetně GIB, ICH a jiných MB) byla 4,1 na 100 osoboroků u apixabanu, 4,3 na 100 osoboroků u dabigatranu, 6,4 na 100 osoboroků u rivaroxabanu a 7,0 na 100 osoboroků u warfarinu. Apixaban byl spojen s nižším rizikem GIB a rivaroxaban s vyšším rizikem oproti warfarinu. Dabigatran byl spojen s podobným rizikem GIB oproti warfarinu. Ve srovnání s rivaroxabanem byl dabigatran spojen s nižším rizikem GIB (5).

Ve většině studií bylo riziko MGIB zvýšeno u dabigatranu a rivaroxabanu a sníženo u apixabanu ve srovnání s warfarinem. Nejnižší riziko GIB bylo u apixabanu ve srovnání s warfarinem. GIB se ve všech studiích vyskytovalo častěji u pacientů, kterým byl podáván rivaroxaban než dabigatran. Ve všech studiích, měl apixaban nejpriznivější bezpečnostní profil a rivaroxaban nejméně příznivý (6).

Výsledky další studie, využívající data z Velké Británie, Španělska, Německa a Dánska potvrzují, že riziko GIB bylo zvýšeno o 48–67 % u uživatelů dabigatranu a o 30–50 % u uživatelů rivaroxabanu v porovnání s uživateli VKAs. Ve srovnání s warfarinem nebyl apixaban asociován se zvýšeným rizikem GIB a byl spojen s nejnižším rizikem MB v porovnání s dabigatranem a rivaroxabanem (7).

Systematické přehledy, přehledové články, metaanalýzy rizika gastrointestinálního krvácení při užívání orálních antikoagulancií

V systematických přehledech a metaanalýzách z RCTs a OSs souhrnná hlavní míra výskytu GIB u pacientů užívajících DOACs (1,19 %) oproti konvenční léčbě (0,92 %) se významně nelišila. Riziko GIB u DOACs je tedy podobné jako u warfarinu. Rivaroxaban byl spojen se zvýšeným rizikem MGIB, riziko krvácení bylo zvýšeno o 39 %. Ve srovnání s warfarinem bylo u rivaroxabanu a dabigatranu vyšší riziko jakéhokoli GIB. Metaanalýza 11 studií, které uváděly **fatální GIB**, prokázala, že užívání DOACs bylo spojeno s nižším rizikem fatálního GIB ve srovnání s warfarinem. Ve srovnání s warfarinem mají DOACs nižší riziko fatálního GIB, zejména u osob mladších 60 let a u osob se špatnou kontrolou srážlivosti (INR v terapeutickém rozmezí v méně než 60 %). Řada dalších systematických souhrnů a metaanalýz potvrzuje, že riziko GIB je u warfarinu a DOACs srovnatelné, s výjimkou rivaroxabanu a dabigatranu. U starších pacientů (≥ 75 let) apixaban a edoxaban, ale ne rivaroxaban, významně snížily riziko GIB ve srovnání s VKAs. Dabigatran významně zvyšoval riziko GIB. Data z článků

Tab. 1. Hlavní RCTs s DOACs. Upraveno dle (2)

Lék a dávka ve srovnání s warfarinem	Klinická studie	Relativní riziko a 95% CI
Dabigatran 150 mg dvakrát denně	RE-LY (2009)	1,48 (1,18–1,85)
Dabigatran 110 mg dvakrát denně	RE-LY (2013)	1,08 (0,85–1,38)
Rivaroxaban 20 mg jednou denně	ROCKET-AF (2011)	1,61 (1,30–1,99)
Apixaban 5 mg dvakrát denně	ARISTOTELE (2011)	0,89 (0,70–1,15)
Edoxaban 60 mg jednou denně	ENGAGE-TIMI 48 (2013)	1,23 (1,02–1,50)
Edoxaban 30 mg jednou denně	ENGAGE-TIMI 48 (2013)	0,67 (0,53–0,83)

Zkratky: CI – confidence interval; DOACs – direct oral anticoagulants; RCTs – randomized controlled trials

o studiích z reálné klinické praxe ukázaly, že celkově DOACs riziko GIB významně nesnížily (8, 9, 10).

Metaanalýza zahrnující nejnovější studie (37 RCTs), jejímž cílem bylo porovnat riziko GIB spojené s užíváním různých DOACs, ukázala, že riziko MGIB se lišilo u různých DOACs. Mezi standardními dávkami DOACs bylo riziko MGIB spojené s 10 mg apixabanu denně významně sníženo ve srovnání s 300 mg dabigatranu denně, 60 mg edoxabanu denně a ≥ 15 mg rivaroxabanu denně. Míra rizika spojená s 300 mg dabigatranu denně, 60 mg edoxabanu denně a ≥ 15 mg rivaroxabanu denně se nelišila. Mezi nízkými dávkami DOACs bylo riziko MGIB spojené s edoxabanem v dávce 30 mg denně nižší než u rivaroxabanu v dávce 10 mg denně. Riziko MGIB u 30 mg edoxabanu denně bylo nižší než u 60 mg edoxabanu denně (4).

Riziko GIB/MGIB (RR, HR) v OSs a metaanalýzách OSs a RCTs u OACs terapie (DOACs versus warfarin) z různých indikací (NVAf, VTE) je shrnuto v tabulce 2 (6, 7, 8, 9, 10, 11).

Rizikové faktory pro gastrointestinální krvácení při užívání orálních antikoagulancií

Riziko GIB zvyšuje **vyšší věk**. Dabigatran významně zvyšuje riziko GIB (48% zvýšení rizika) u pacientů s AF (≥ 75 let) ve srovnání s warfarinem a ostatními DOACs (2, 5, 10).

Eliminace DOACs je závislá na renální exkreci, proto je u pacientů s **poruchou funkce ledvin** s CrCl < 50 ml/min (CKD G3, 4, 5 nebo terminální stadium onemocnění ledvin) vyšší pravděpodobnost kumulace léčiva, a tak i vyšší riziko GIB (2, 5, 12).

Pacienti s hodnotou krvácivého skóre **HAS-BLED ≥ 3** jsou ve zvýšeném riziku GIB (5).

Konkomitanti užívání gastrotoxických/ulcerogenních léčiv s OACs (protidestičková léčba, NSAIDs a kortikosteroidy) zvyšuje riziko výskytu GIB (2, 5).

Anamnéza VCHGD (VCHGD – vředová choroba gastroduodena), GIB, MGIB, předchozí jiné krvácení či MB, onemocnění / již dříve existující léze gastrointestinálního traktu (divertikulóza, angiodysplazie), infekce *Helicobacter pylori* (HP)) jsou faktory silně spojené se zvýšeným rizikem krvácení (3, 6).

Jaterní cirhóza je spojena s vyšším rizikem GIB. Jako komplikace portální hypertenze vznikají jícnové a žaludeční varixy, dále je přítomna porucha koagulačních funkcí (2, 5).

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc) byla spojena se zvýšeným rizikem GIB. Pacienti s CHOPN mohou mít dlouhou anamnézu kouření, které je známým rizikovým faktorem akutního GIB (2).

Nízká tělesná hmotnost může zvyšovat plazmatické koncentrace DOACs a VKAs, a tím zvýšit riziko GIB. Pacienti s podváhou mohou mít přidružená onemocnění jako pokročilý věk, křehkost, CKD, rakovinu, které dále zvyšují riziko krvácení (2).

Pacienti s **nádorovým onemocněním** mají ve srovnání s osobami bez nádorového onemocnění výrazně zvýšené riziko trombózy a krvácení. Riziko je ovlivněno anémií, trombocytopenií, selháním ledvin a interakcemi s léčbou. Výsledky RCTs prokázaly srovnatelnou účinnost inhibitorů faktoru Xa ve srovnání s LMWH (LMWH – low molecular

Tab. 2. Riziko GIB/MGIB (RR, HR) v observačních studiích a metaanalýzách DOAC versus warfarin, terapie z různých indikací (NVAf, VTE). Upraveno dle (6, 7, 8, 9, 10, 11)

OSs, metaanalýzy OSs a RCTs	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Lip et al. 2024	HR, 0,97; 95% CI, 0,82–1,15	HR, 0,93; 95% CI, 0,84–1,03	HR, 0,52; 95% CI, 0,47–0,58	
Souverein et al. 2021	UK CPRD HR (95% CI) 1,48 (1,09–2,00), Spain BIFAP HR (95% CI) 1,60 (1,28–1,99), Germany AOK HR (95% CI) 1,49 (1,29–1,72), Denmark, national HR (95% CI) 1,13 (1,01–1,26)	UK CPRD HR (95% CI) 1,50 (1,19–1,88), Spain BIFAP HR (95% CI) 1,30 (1,06–1,59), Germany AOK HR (90% CI) 1,36 (1,25–1,48), Denmark, national HR (95% CI) 1,14 (0,96–1,35)	UK CPRD HR (95% CI) 1,08 (0,75–1,56), Spain BIFAP HR (95% CI) 1,05 (0,74–1,50), Germany AOK HR (95% CI) 0,80 (0,66–0,96), Denmark, national HR (95% CI) 0,74 (0,60–0,92)	
Waranugraha et al. 2021	HR 0,99, 95% CI 0,87–1,12	HR 1,00, 95% CI 0,86–1,17	HR 0,58, 95% CI 0,51–0,67	HR 0,62; 95% CI 0,4–0,87
Shen et al. 2020	HR (95% CI) 1,48 (1,23–1,72)	HR (95% CI) 1,08 (0,71–1,45)	HR (95% CI) 0,21 (0,09–0,46)	HR (95% CI) 0,53 (0,10–0,95)
Aloysius 2021	RR 1,09, 95% CI 0,79–1,62–1,48	RR 1,38, 95% CI 1,12–1,71	RR 1,04, 95% CI 0,72–1,51	RR 0,48, 95% CI 0,19–1,17
Pae et al. 2022	HR 0,92; 95% CI, 0,72–1,16	HR 0,86; 95% CI, 0,77–0,97	HR 0,78; 95% CI, 0,64–0,97	
Anghel et al. 2020	HR 0,58 (95% CI 0,47–0,71) –1,43 (95% CI 1,07–1,90)	HR 1,00 (95% CI 0,87–1,16) –1,38 (95% CI 1,12–1,54)	HR 0,45 (95% CI 0,34–0,59) –1,13 (95% CI 0,79–1,63)	
Domek et al. 2020	HR 1,20, 95% CI 1,06–1,36	HR 1,24, 95% CI 1,08–1,41	HR 0,63, 95% CI 0,42–0,95	60 mg/d HR 0,42, 95% CI 0,26–0,69 30 mg/d HR 0,59, 95% CI 0,40–0,88
Gu et al. 2020	RCTs RR/HR (95% CI) 1,08 (0,82–1,42) RWSs RR/HR (95% CI) 1,07 (0,96–1,19)	RCTs RR/HR (95% CI) 1,39 (1,17–1,65) RWSs RR/HR (95% CI) 1,14 (1,04–1,23)	RCTs RR/HR (95% CI) 0,74 (0,44–1,22) RWSs RR/HR (95% CI) 0,65 (0,57–0,73)	RCTs RR/HR (95% CI) 1,20 (0,66–2,18) 60 mg/d 1,35 (0,94–1,6) 30 mg/d 0,67 (0,54–0,84)
Yang et al. 2020	HR 0,685; 95% CI, 0,500–0,938	HR 0,794; 95% CI, 0,697–0,904	HR 0,392; 95% CI, 0,173–0,890	HR 0,603; 95% CI, 0,434–0,839

Zkratky: GIB – gastrointestinální krvácení; MGIB – major gastrointestinal bleeding; RR – relative risk; HR – hazard ratio; CI – confidence interval; Oss – observational studies; RWSs – real-world studies; RCTs – randomized controlled trials; OACs – oral anticoagulants; DOACs – direct oral anticoagulants; NVAf – non-valvular atrial fibrillation; VTE – venous thromboembolism.

Tučným písmem vyznačeny statisticky významné výsledky

weight heparin) při léčbě VTE související s rakovinou, ačkoli rivaroxaban a edoxaban vykazovaly vyšší míru krvácení, zejména u gastrointestinálních nádorů. Rakovina se navíc jeví jako významný rizikový faktor pro NVAf (13).

Lékové interakce jsou důležité u léků, které jsou metabolizovány prostřednictvím systému cytochromu P450 a efluxního transportéru P-glykoprotein. Plazmatické hladiny DOACs mohou být, a tím i jejich antikoagulační účinky, ovlivněny současným užíváním silných inhibitorů cytochromu P450 a P-glykoproteinu. Souběžně s DOACs by neměly být používány klaritromycin, flukonazol, itraconazol, amiodaron, rifampicin, karbamazepin, fenobarbital a inhibitory proteáz. Amiodaron, digoxin, diltiazem, klaritromycin a flukonazol byly spojeny se zvýšeným rizikem GIB (2, 14).

Dále riziko GIB mohou zvyšovat index tělesné hmotnosti (BMI – Body Mass Index) $\geq 25,0$ kg/m², srdeční selhání (HF-heart failure), hyperurikemie, polyfarmacie ≥ 5 léků, vyšší dávky dabigatranu (150 mg dvakrát denně), etnikum (západní populace), anémie (2).

Prevence gastrointestinálního krvácení asociovaného s léčbou direktními antikoagulancií

Ke stanovení rizika krvácení u pacientů s AF užívajících warfarin lze využít **HAS-BLED skóre**. Prokázalo však omezenou přesnost a vyžaduje hodnocení kvality antikoagulace warfarinem pomocí monitorace INR v cílovém rozmezí, což nelze aplikovat na pacienty užívající DOACs. Pro hodnocení individuálního rizika krvácení u pacientů s AF užívajících DOACs lze použít **DOAC skóre**. Mělo silnější prediktivní hodnotu než HAS-BLED a bylo schopno předpovědět krvácení v samostatných velkých multinárodních kohortách, což podporuje jeho obecnou platnost. Pro pacienty s VTE užívajících OACs byla vyvinuta různá skóre rizika krvácení, např. **ACCP** (ACCP-American College of Chest Physician) a **VTE-BLEED** skóre. Celkově většina skóre vykazovala pouze mírnou schopnost předpovídat závažné krvácení, přičemž VTE-BLEED bylo nejcitlivější u pacientů léčených DOACs (2, 5, 15, 16).

Pacienti zahajující léčbu DOACs by měli být vyšetřeni na onemocnění jater a ledvin. Tak lze vybrat lék, který má nejvhodnější účinek a bezpečnostní profil vzhledem k pacientovým komorbiditám. 80 % dabigatranu se vylučuje ledvinami. Dabigatran je kontraindikován v případě těžké poruchy funkce ledvin, CrCl <30 ml/min. Eliminace rivaroxabanu je z 50 % hepatobiliární a proto by rivaroxaban neměli dostávat pacienti s jaterním onemocněním Child-Pugh třídy B nebo C (2).

Edoxaban je jediným z DOACs vyžadujícím snížení dávky v závislosti na tělesné hmotnosti pro léčbu VTE i AF. Pokud pacient váží <60 kg, je nutná redukce dávky edoxabanu z 60 mg na 30 mg denně (2).

Kombinace všech OACs s NSAIDs a koxiby nejsou doporučovány. Při nutnosti jejich souběžného užívání se dává přednost koxibům před tradičními NSAIDs (2).

Pacienti s anamnézou VCHGD mají být vyšetřeni na přítomnost HP a v případě jeho průkazu by měli podstoupit eradikační léčbu v rámci prevence krvácení. HP-eradikační léčba zlepšuje bezpečnostní profil léčby DOACs, zejména u křečkových pacientů (2).

Volba antikoagulancií u **onkologických pacientů** závisí na typu nádoru, riziku krvácení, souběžných lécích a komorbiditách. Pro léčbu s nádorem asociované trombózy během prvních 6 měsíců je vhodnou volbou LMWH, zejména u pacientů s malignitami gastrointestinálního traktu a urogenitálního systému, aby se snížilo riziko krvácení, ale účinnými alternativami jsou i DOACs, jako je apixaban, edoxaban a rivaroxaban. Warfarin zůstává sekundární volbou vyhrazenou pro případy, kdy LMWH nebo DOACs nelze použít. I pro dlouhodobou terapii zůstávají vhodnými možnostmi LMWH a DOACs, což potvrzují klinické studie a guidelines, které kladou důraz na individualizovanou péči a možnost sníženého dávkování. V metaanalýze, která zahrnovala nedávno publikované observační studie s cílem posoudit reálné důkazy o DOACs ve srovnání s VKAs u pacientů s AF a nádorovým onemocněním, bylo použití DOACs spojeno se sníženým rizikem trombotických a krvácivých příhod (MB, ICH, GIB). Dabigatran a apixaban ve srovnání s VKAs byly spojeny s nižším rizikem MB. Rivaroxaban však ve srovnání s VKAs neprokázal významné snížení rizika MB (17, 18).

Souběžná terapie inhibitory protonové pumpy

U pacientů současně užívajících OACs a PPIs byly DOACs celkově spojeny s nižším rizikem krvácení z horní části trávicího traktu (UGIB) ve srovnání s warfarinem. U pacientů léčených PPIs mohou být DOACs upřednostňovány před warfarinem z hlediska snížení rizika UGIB, MGIB a mortality. Redukce rizika byla výraznější u dabigatranu než u rivaroxabanu a apixabanu. Nejmenší snížení rizika GIB vykazoval rivaroxaban. U všech druhů OACs s výjimkou edoxabanu byla koterapie PPIs asociovaná se snížením pravděpodobnosti celkového a závažného UGIB o 24–44 %. Užívání PPI však není relevantní pro snížení rizika krvácení z jiných míst GIT, zejména kolon. Protektivní účinek PPIs na celkové UGIB byl významnější u současných uživatelů protidestičkové léčby nebo NSAIDs a u pacientů ve vysokém riziku krvácení (věk >75 let, historie GIB, HAS-BLED skóre ≥ 3 , základní gastrointestinální onemocnění). V absolutním měřítku byl protektivní účinek mírný a největší byl u vysoce rizikových pacientů (19, 20, 21).

Léčba krvácení u pacientů užívajících orální antikoagulancia

U pacientů s akutním GIB užívajících antikoagulační léčbu (VKAs, DOACs) se doporučuje tato vysadit (22).

U pacientů užívajících VKAs a s hemodynamickou nestabilitou by měla být podána nízká dávka vitamínu K doplněná intravenózním PCC (PCC – prothrombin complex concentrate), nebo FFP (FFP – fresh frozen plasma), pokud PCC není k dispozici. Nemělo by však dojít ke zpoždění endoskopie a endoskopické hemostázy. Antikoagulační účinek VKAs se měří pomocí INR (22).

U pacientů užívajících DOACs a se **závažným** probíhajícím krvácením by mělo být zváženo použití reverzního agens/antidota nebo intravenózního PCC. Vzhledem ke specifické farmakodynamice DOACs, je důležité znát čas poslední dávky DOACs, protože většina DOACs má 8 až 12hodinový poločas a jejich účinek mizí do 24 hodin. Ke stanovení antikoagulační aktivity DOACs lze využít například dilutovaný trombinový čas (diluted thrombin time – dTT, Hemoclot) pro dabigatran a vyšetření

anti-Xa aktivity speciálně kalibrované pro jednotlivé inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban). Hemodialýza účinně odstraňuje dabigatran z plazmy. Idarucizumab je specifické antidotum dabigatranu a účinkuje během několika minut. Andexanet alfa je specifické antidotum při léčbě apixabanem a rivaroxabanem potlačující inhibici FXa s rychlým dosažením maxima již za dvě minuty po podání bolusové dávky. Jejich použití je limitováno jen na život ohrožující krvácení neřešitelná jiným způsobem, navíc omezené dostupností a vysokou cenou (22, 23).

U pacientů, u kterých je potřeba pokračovat v antikoagulační léčbě po akutním GIB, má být antikoagulační léčba obnovena, jakmile je krvácení pod kontrolou, nejlépe do 7 dnů od krvácení nebo brzy po něm, a to na základě tromboembolického rizika. V této souvislosti je třeba vzít v úvahu rychlý nástup účinku DOACs ve srovnání s VKAs. Použití validovaných skóre, která odhadují trombotické riziko (CHA₂DS₂-VASc) a riziko krvácení (HAS-BLED, DOAC score) lze použít jako pomůcku pro klinické rozhodování (22).

Výskyt závažného gastrointestinálního krvácení může vést k potřebě změny léčiva a v případě AF i k indikaci nefarmakologické intervence (24).

Digestivní endoskopie u pacientů užívajících orální antikoagulancia

Při periprocedurální úpravě antikoagulační medikace se vychází z míry rizikosti výkonu a trombotického rizika pacienta. Endoskopické výkony dle rizika krvácení jsou uvedeny v tabulce 3 (25). U pacientů s vysokým trombotickým rizikem je nutné pečlivě uvážit časování endoskopie a možnost odložení výkonu, zejména u elektivních a preventivních procedur.

Warfarin

U endoskopických výkonů s nízkým rizikem krvácení se doporučuje pokračovat v léčbě warfarinem. INR by mělo být v týdnu před výkonem zkontrolováno. Pokud je INR v terapeutickém rozmezí, pokračuje se v obvyklé denní dávce. Pokud je INR nad terapeutickým rozmezím, ale nižší než 5, sníží se denní dávka warfarinu, dokud se INR nevrátí do terapeutického rozmezí. Pokud je INR vyšší než 5, je doporučeno endoskopii odložit a pátrat po příčině (25).

U endoskopických výkonů s vysokým rizikem krvácení u pacientů s nízkým trombotickým rizikem se doporučuje přerušit podávání warfarinu 5 dní před výkonem. Před zákrokem se zkontroluje INR, aby bylo zajištěno, že je jeho hodnota <1,5. V den zákroku se znovu zahájí podávání warfarinu v udržovací (nikoli saturační) dávce večer.

Plné antikoagulace by nemělo být dosaženo dříve než za 48 hodin. O týden později se zkontroluje INR, aby bylo jisté, že je antikoagulace dostatečná (25).

U vysoce rizikových endoskopických výkonů u pacientů s vysokým trombotickým rizikem je doporučeno vysadit warfarin 5 dní před zákrokem. Dva dny po vysazení warfarinu se doporučuje zahájit podávání denní terapeutické dávky LMWH, tzv. bridging. Poslední dávka LMWH se má podat nejméně 24 hodin před zákrokem. Před zákrokem se zkontroluje INR, zda je jeho hodnota <1,5. Terapeutická dávka LMWH se nemá podat dříve než za 48 h, dříve je možno podávat dávku nižší, vždy s přihlédnutím k individuálnímu riziku pacienta. V podávání LMWH se pokračuje, dokud není dosaženo uspokojivé hodnoty INR. Warfarin lze dle individuální situace znovu nasadit večer v den zákroku v udržovací (nikoliv saturační) dávce. U pacientů s vysokým tromboembolickým rizikem je před elektivním výkonem vždy vhodné vyjádření lékaře indikujícího antikoagulaci a zvážit optimální časování výkonu (25).

DOAC

U endoskopických výkonů s nízkým rizikem krvácení se doporučuje vynechat ranní dávku DOACs v den výkonu. Postup po endoskopickém výkonu určuje endoskopista ve spolupráci s odborností indikující antitrombotikum (25).

U vysoce rizikových endoskopických výkonů u pacientů užívajících DOACs je doporučeno, aby poslední dávka DOACs byla užita 3 dny před zákrokem. U pacientů užívajících dabigatran s CrCl 30–50 ml/min se doporučuje, aby poslední dávka byla užita 5 dní před zákrokem. U všech pacientů s rychle se zhoršujícími renálními funkcemi by měl být konzultován hematolog. Přemostění pomocí LMWH po výkonu je voleno individuálně, zejména u TEN, s možnou redukovanou dávkou dle individuálního rizika. Doporučuje se opětovně nasazení DOACs 2–3 dny po zákroku (25).

U všech pacientů užívajících antikoagulační léčiva se doporučuje upozornit na zvýšené riziko krvácení po zákroku ve srovnání s pacienty, kteří tyto léky neužívají (25).

Závěr

V průběhu posledních let došlo ke změně spektra užívané perorální antikoagulační terapie i absolutnímu nárůstu indikovaných nemocných. Dle většiny dostupných dat je riziko gastrointestinálního krvácení při DOACs podobné jako při warfarinu. Současné podávání inhibitorů protonové pumpy krvácení mírně snižuje, zejména u rizikových nemoc-

Tab. 3. Endoskopické výkony dle krvácivého rizika. Upraveno dle (25)

Endoskopický výkon (riziko významného krvácení po dobu 30 dnů)	
nízkorizikový (≤ 2 %)	vysokorizikový (> 2 %)
gastroskopie včetně biopsie	PEG/PEJ
koloskopie včetně biopsie	EMR/ESD/ampulektomie, polypektomie ≥ 1 cm
polypektomie < 1 cm (cold snare)	ERCP se sfinkterotomií
ERCP bez sfinkterotomie s balónovou dilatací papily a/nebo zavedením stentu	terapie varixů (včetně ligace), endoskopická hemostáza (vyjma APC)
EUS bez odběru vzorku a bez intervence	EUS s odběrem vzorku nebo terapeutické
zavedení stentu jícnového, enterálního a kolonického	dilatace striktur balónová nebo bužiová

Zkratky: ERCP – endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie; EUS – endoskopická ultrasonografie; PEG – perkutánní endoskopická gastrostomie; PEJ – perkutánní endoskopická jejunostomie; EMR – endoskopická mukózní resekce; ESD – endoskopická submukózní disekce; APC – argon plazmakoagulace

Fraxiparine

nadroparinum calcicum



Vysoký antitrombotický potenciál



Fraxiparine 0,3 ml



Fraxiparine 0,4 ml



Fraxiparine 0,6 ml



Fraxiparine 0,8 ml



Fraxiparine 1,0 ml

Fraxiparine 9 500 IU/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Složení: Jeden ml roztoku obsahuje 9 500 IU anti-Xa vápenaté soli nadroparinu. **Indikace:** Profylaxe tromboembolické choroby (TEN) v perioperačním období, zejména v oblasti ortopedie a všeobecné chirurgie. Profylaxe tromboembolické choroby u vysoce rizikových pacientů (např. respirační selhání a/nebo respirační infekce a/nebo srdeční selhání) upoutaných na lůžko pro akutní onemocnění nebo hospitalizovaných na jednotce intenzivní péče. Léčba tromboembolické choroby. Prevence krevního srážení během hemodialýzy. Léčba nestabilní anginy pectoris (NAP) a non-Q infarktu myokardu (IM). **Dávkování a způsob podání:** *Všeobecná chirurgie:* 0,3 ml 1× denně s.c. po dobu nejméně 7 dnů, první dávka 2-4 hod. před operací. *Ortopedie:* < 50 kg: 0,2 ml (od 4. pooperačního dne 0,3 ml), 50-69 kg: 0,3 ml (od 4. pooperačního dne 0,4 ml), ≥ 70 kg: 0,4 ml (od 4. pooperačního dne 0,6 ml), aplikace s.c. 12 hod. před výkonem, 12 hod. po výkonu a poté × denně po dobu min. 10 dnů. **Profylaxe TEN u vysoce rizikových pacientů:* 70 kg: 0,4 ml, >70 kg: 0,6 ml. **Léčba TEN:* dávka dle tělesné hmotnosti (0,1 ml/10 kg) s.c. 2× denně obvykle po dobu 10 dnů (do nastavení účinné warfarinizace). *Hemodialýza:* optimální dávka je individuální dle technických podmínek dialýzy a pozorovaném účinku (obvykle jako jednorázový bolus do arteriální části dialyzačního setu na začátku výkonu (< 50 kg: 0,3 ml, 50-69 kg: 0,4 ml; ≥ 70 kg: 0,6 ml). Při zvýšeném riziku krvácení redukce dávky na polovinu). U výkonů nad 4 hod. možno přidat menší dávku během dialýzy. *NAP/non-Q IM:* dávka podle tělesné hmotnosti (86 IU anti-Xa/kg 2× denně, 1. dávka i.v., poté s.c.) obvykle po dobu 6 dnů. Více viz platné SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na nadroparin, heparin nebo jeho deriváty, včetně dalších nízkomolekulárních heparinů, nebo na kteroukoli pomocnou látku; trombocytopenie po nadroparinu v anamnéze, aktivní krvácení nebo zvýšené riziko krvácení v souvislosti s organickým poškozením nebo poruchami srážlivosti (s výjimkou DIC, která není způsobena heparinem), akutní infekční endocarditis, CMP s krvácením, těžké poškození ledvin (Clkreat < 30 ml/min) u pacientů léčených terapeutickou dávkou nadroparinu pro TEN/NAP/non-Q IM, u elektivních chirurgických výkonů je lokoregionální anestezie kontraindikována, pokud je současně podáván nízkomolekulární heparin v léčebných indikacích. *Zvýšená opatrnost u pacientů s renální či hepatální insuficiencí, závažnou hypertenzí, anamnézou VCH-GD či stavy s rizikem krvácení, vaskulární poruchy cévnatky nebo sítnice a stavy po operaci mozku, míchy nebo oka. Ochranný pryžový kryt stříkačky obsahuje přírodní latex, který může u citlivých osob vyvolat alergickou reakci.* **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Vzhledem k možnosti vzniku HIT je nezbytná pravidelná kontrola trombocytů. V případě vzniku kožní nekrózy musí být léčba nadroparinem ihned ukončena. U pacientů s lumbální punkcí nebo spinální/epidurální anestézií nutno dodržet časové intervaly mezi injekcí nadroparinu a následným zavedením/odstraněním spinálního nebo epidurálního katétru/jehly (min. 12 hod. při profylaktické a 24 hod. při terapeutické dávce – s ohledem na charakteristiku přípravku a profil pacienta. U pacientů s renálním poškozením zvážít delší časové intervaly. Následující dávka má být podána nejdříve po 4 hodinách. **Interakce:** Nedoporučené kombinace se salicyláty, NSAID či antiagregancii. Opatrnost při společném užívání s p.o. antikoagulancii, systémovými kortikoidy či dextranem. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* krvácivé projevy v různých místech (včetně případů spinálního hematomu), častěji u pacientů s dalšími rizikovými faktory, hematomy v místě vpichu. *Časté:* zvýšení transamináz, reakce v místě vpichu. *Zvláštní opatření pro uchovávání:* Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Nezmrazujte. Neuchovávejte v chladničce. **Balení:** 0,3 ml, 0,4 ml, 0,6 ml, 0,8 ml a 1,0 ml × 10 injekčních stříkaček; 0,6 ml × 2 injekční stříkačky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Do 28. 2. 2025: Mylan IRE Healthcare Limited, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, Irsko. Od 1. 3. 2025: Viatrix Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** 16/281/90-C. **Datum schválení:** 18. 12. 1990. **Způsob výdeje:** Vázaný na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Hrazený z veřejného zdravotního pojištění.

Dříve, než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku (SPC).

CZ-FRX-2025-00002

Viatrix CZ s.r.o., Evropská 2590/33c, 160 00 Praha 6, tel.: +420 222 004 400, e-mail: czoffice@viatrix.com

www.viatrix.cz

VIATRIS

ných. Krvácivé komplikace tak stále vyžadují potřebu další zdravotní péče a čerpání zdrojů. Reálný dopad změny používaných léčiv na výskyt a závažnost krvácení do gastrointestinálního traktu na populační úrovni tak nelze zatím odhadnout. V mnoha odborných společnostech

probíhají edukační aktivity k optimálnímu nastavení léčby u rizikových pacientů a její modifikaci při intervenčních zákrocích. Společným cílem je snížení rizika krvácivých komplikací a racionální indikace terapie přizpůsobená konkrétnímu nemocnému.

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 projektem Ministerstva zdravotnictví ČR pro koncepční rozvoj výzkumných organizací (Fakultní nemocnice Brno, 65269705). **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Cha JM, Kim M, Jo HH, et al. Real-World Risk of Gastrointestinal Bleeding for Direct Oral Anticoagulants and Warfarin Users: A Distributed Network Analysis Using a Common Data Model. *Gut and Liver*. 2024;18(5):814-823. Available from: doi:10.5009/gnl230406.
2. Zappulla P, Calvi V. Gastrointestinal Bleeding and Direct Oral Anticoagulants among Patients with Atrial Fibrillation: Risk, Prevention, Management, and Quality of Life. *TH Open*. 2021;05(02):e200-e210. Available from: doi:10.1055/s-0041-1730035.
3. Vysoudil M, Jarkovský J, Klika P, et al. Hromadně vyráběné léčivé přípravky dle ATC skupiny. Národní zdravotnický informační portál (online). Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR a Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2024 (cit. 2025-07-13). Available from: <https://www.nzip.cz/data/2185-hromadne-vyrabene-lecive-pripravky-atc-skupina-datovy-souhrn>. ISSN 2695-0340.
4. Chen X, Wang L, Li H, et al. Comparative differences in the risk of major gastrointestinal bleeding among different direct oral anticoagulants: An updated traditional and Bayesian network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023;13:1049283. Available from: doi:10.3389/fphar.2022.1049283.
5. Lip GH, Keshishian AV, Zhang Y, et al. Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation in Patients With High Risk of Gastrointestinal Bleeding. *JAMA Netw Open*. 2021;4(8):e2120064. Available from: doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.20064.
6. Anghel L, Sascău R, Trifan A, et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and the Gastrointestinal Bleeding Risk in Real-World Studies. *JCM*. 2020;9(5):1398. Available from: doi:10.3390/jcm9051398.
7. Sovereign PC, Van Den Ham HA, Huerta C, et al. Comparing risk of major bleeding between users of different oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Brit J Clinical Pharma*. 2021;87(3):988-1000. Available from: doi:10.1111/bcp.14450.
8. Gu ZC, Wei AH, Zhang C, et al. Risk of Major Gastrointestinal Bleeding With New vs Conventional Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(4):792-799.e61. Available from: doi:10.1016/j.cgh.2019.05.056.
9. Aloysius MM, Perisetti A, Goyal H, et al. Direct-acting oral anticoagulants versus warfarin in relation to risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Gastroenterol* 2021; 34 (5): 651-659. Available from: doi:10.20524/aog.2021.0658.
10. Shen NN, Wu Y, Wang N, et al. Direct Oral Anticoagulants vs. Vitamin-K Antagonists in the Elderly With Atrial Fibrillation: A Systematic Review Comparing Benefits and Harms Between Observational Studies and Randomized Controlled Trials. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:132. Available from: doi:10.3389/fcvm.2020.00132.
11. Lip GH, Benamouzig R, Martin AC, et al. Comparative safety and effectiveness of oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation and high risk of gastrointestinal bleeding: A nationwide French cohort study. Zhang X, ed. *PLoS ONE*. 2024;19(11):e0310322. Available from: doi:10.1371/journal.pone.0310322.
12. Welander F, Renlund H, Sjölander A. Risk factors for major bleeding in patients with atrial fibrillation and CKD G3–G5D on oral anticoagulants. *Clinical Kidney Journal*. 2024;17(8):sfae206. Available from: doi:10.1093/ckj/sfae206.
13. Ballestri S, Romagnoli E, Arioli D, et al. Risk and Management of Bleeding Complications with Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: a Narrative Review. *Adv Ther*. 2023;40(1):41-66. Available from: doi:10.1007/s12325-022-02333-9.
14. Wong C, Wong Y, Chan Y, et al. Concomitant Drug Interactions With Non-Vitamin K Oral Anticoagulants Are Associated With Bleeding and Mortality Risk in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAHA*. 2025;14(9):e038668. Available from: doi:10.1161/JAHA.124.038668.
15. Aggarwal R, Ruff CT, Virdone S, et al. Development and Validation of the DOAC Score: A Novel Bleeding Risk Prediction Tool for Patients With Atrial Fibrillation on Direct-Acting Oral Anticoagulants. *Circulation*. 2023;148(12):936-946. Available from: doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064556.
16. Klok FA, Huisman MV. How I assess and manage the risk of bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Blood*. 2020;135(10):724-734. Available from: doi:10.1182/blood.2019001605.
17. Ghorbanzadeh A, Porres-Aguilar M, McBane R, et al. Extended anticoagulation in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Polish Archives of Internal Medicine*. Published online May 30, 2025. Available from: doi:10.20452/pamw.17025.
18. Li X, Li R, Zhu W, et al. Real-world evidence of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and cancer: A meta-analysis. *IJC Heart & Vasculature*. Available from: 2024;55:101512. doi:10.1016/j.ijcha.2024.101512.
19. Dong Y, He S, Li X, et al. Prevention of nNon-Vitamin K Oral Anticoagulants-Related Gastrointestinal Bleeding With Acid Suppressants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28:10760296211064897. Available from: doi:10.1177/10760296211064897.
20. Ahn H, Lee S, Choi E, et al. Protective effect of proton-pump inhibitor against gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants: A systematic review and meta-analysis. *Brit J Clinical Pharma*. 2022;88(11):4676-4687. Available from: doi:10.1111/bcp.15478.
21. Komen J, Pottegård A, Hjemdahl P, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, proton pump inhibitors and gastrointestinal bleeds. *Heart*. 2022;108(8):613-618. Available from: doi:10.1136/heartjnl-2021-319332.
22. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, et al. Endoscopic diagnosis and management of non-variceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2021. *Endoscopy*. 2021;53(03):300-332. Available from: doi:10.1055/a-1369-5274.
23. Kvasnička T. Anticoagulation therapy. *Med Pro Praxi*. 2023;20(5):282-290. Available from: doi:10.36290/med.2023.044.
24. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2024;45(36):3314-3414. Available from: doi:10.1093/eurheartj/ehae176.
25. Cyraný J, Malý R, Rejchrt S, et al. Antitrombotická léčba a digestivní endoskopie. *Vnitř Lek*. 2022, roč. 68, č. 8, s. 538-542. ISSN 0042-773X. Available from: <https://doi.org/10.36290/vnl.2022.113>.

Hypersenzitivní pneumonitida – komplexní pohled na patogenezi, diagnostiku a terapeutické možnosti

Martina Doubková

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Brno a LF MU, Brno

Hypersenzitivní pneumonitida, dříve označovaná jako exogenní alergická alveolitida, je imunitně zprostředkované intersticiální plicní onemocnění způsobené opakovanou inhalací organických nebo anorganických antigenů. Současná klasifikace rozlišuje HP na nefibrotickou a fibrotickou formu, přičemž fibrotická forma je spojená s horší prognózou. Diagnostika vyžaduje multidisciplinární přístup. Základem léčby je eliminace expozice, u symptomatických pacientů lze zvažovat glukokortikoidy; u fibrotické formy je možné nasazení antifibrotické léčby. Včasná diagnostika a identifikace původního antigenu jsou klíčové pro zlepšení prognózy.

Klíčová slova: hypersenzitivní pneumonitida, fibrotický a nefibrotický fenotyp, expozice antigenům, glukokortikoidy, antifibrotika.

Hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive overview of pathogenesis, diagnostics and therapeutic options

Hypersensitivity pneumonitis, formerly known as extrinsic allergic alveolitis, is an immune-mediated interstitial lung disease triggered by repeated inhalation of organic or inorganic antigens. Current classification distinguishes between non-fibrotic and fibrotic forms, with the fibrotic phenotype associated with worse outcomes. Diagnosis requires a multidisciplinary approach. Management is based on antigen avoidance, with glucocorticoid therapy considered in symptomatic patients; antifibrotic treatment may be appropriate for progressive fibrotic disease. Early diagnosis and identification of the causative antigen remain crucial for optimizing patient prognosis.

Key words: hypersensitivity pneumonitis, fibrotic and non-fibrotic phenotype, antigen exposure, glucocorticoids, antifibrotic drugs.

Úvod

Hypersenzitivní pneumonitida (HP), známá i jako exogenní alergická alveolitida, je imunitně zprostředkovaný intersticiální plicní proces (IPP) způsobený opakovanou inhalací antigenických organických částic nebo prachů (1). Pojmy hypersenzitivní a alergická jsou ale zavádějící, HP není atopickým onemocněním a není spojená se zvýšeným počtem eozinofilních granulocytů nebo zvýšením hladiny imunoglobulinu E. Rovněž pojem alveolitida je nepřesný, protože nemoc postihuje nejen plicní alveoly, ale i plicní intersticiu a dýchací cesty. Rozlišujeme nefibrotickou formu (zánětlivou, často reverzibilní

a fibrotickou formu, která má horší prognózu. Klíčová je včasná diagnostika a odstranění expozice.

Epidemiologie a rizikové faktory

HP je vzácné onemocnění. Prevalence HP kolísá v závislosti na rizicích prostředí (koncentrace antigenu, frekvence a trvání expozice, rozpustnost antigenu, velikost částic, použití respirátorů na pracovišti). Prevalence HP se liší podle expozice prostředí. Prevalence farmářské plíce se odhaduje na 0,01–2 % v obecné populaci a 0,25–10,4 % u osob pracujících v zemědělství (2). Některé možné domácí expozice vedoucí

doc. MUDr. Martina Doubková, Ph.D.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Brno a LF MU, Brno

doubkova.martina@fnbrno.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2025;71(7):451-455

Článek přijat redakcí: 28. 7. 2025

Článek přijat po recenzích: 29. 9. 2025

k onemocnění ukazují tabulka 1. Významnou úlohu ve vzniku nemoci hraje individuální vnímavost. Byly popsány vzácně i rodinné formy HP, kdy více členů rodiny onemocnělo při stejné expozici. Kuřáci mají nižší prevalenci HP než nekuřáci. Kuřáky může chránit snížená tvorba specifických protilátek proti organickým antigenům v důsledku imunosupresivního vlivu cigaretového kouře. Pokud už HP vznikne, má méně vyjádřen zánět (menší lymfocytóza v bronchoalveolární tekutině). Kuřáci mají sice nižší riziko HP, ale horší prognózu, pokud onemocní (větší rozsah plicní fibrózy, horší odpověď na léčbu) (3).

V současné době bylo popsáno více než dvě stě antigenů, které mohou stát za rozvojem HP. Jde o malé antigeny (průměr menší než 3–5 μm), které mohou dosáhnout až periferie plic. K těmto antigenům patří termofilní aktinomycey, plísňe, různé živočišné a rostlinné proteiny a chemikálie. HP může být profesním onemocněním (chovatelé holubů, sekáči třtiny, výrobci sladu a pivovarníci, výrobci sýra, pěstitelé žampionů). Uvádá se, že u 30–50 % případů není identifikován vyvolávající agens (4).

Patogeneze

Patogeneze nemoci je podle současných názorů způsobena kombinací humorálních a buněčných mechanismů. Prvním krokem v patogenezi HP je opakovaná expozice inhalačním antigenům u predisponovaných jedinců. Typickými antigeny jsou plísňe (*Thermophilic actinomyces*, *Aspergillus* spp., *Penicillium*, *Cladosporium* – ve vlhkém seně, zvlhčovačích, ventilačních systémech), dále ptačí proteiny (trus, peří, sérové bílkoviny) a některé chemikálie (např. izokyanáty u lakýrníků). Plísňe produkují spory a enzymy a jsou vysoce antigenní. Následuje aktivace imunitního systému: antigeny stimulují alveolární makrofágy a T-lymfocyty, vznikají IgG protilátky a rozvíjí se imunitní odpověď (kombinace imunopatologických mechanismů). Opakovaná stimulace vede k chronickému zánětu, aktivaci fibroblastů a ukládání kolagenu (5).

Rozvoj HP závisí také na individuální vnímavosti – genetické predispozice, zejména některé HLA haplotypy, zvyšují riziko onemocnění tím, že ovlivňují způsob prezentace antigenu T-lymfocytům (5, 6). HP v posledních letech doznala změn stran chápání podstaty této nemoci. Současná úroveň poznání vedla ke změně přístupu k hodnocení, zohledněna je především přítomnost známek fibrotizace plicní tkáně, protože představuje pro nemocného důležitý aspekt ve volbě terapie a paralelně je prognostickým ukazatelem (1, 4).

Klinický obraz

Klinický obraz je variabilní. U nefibrotických forem dominují celkové příznaky včetně febrilií, pocení, myalgií a bolesti hlavy, námahová dušnost a zhoršení příznaků po kontaktu s inhalačním antigenem. U fibrotických forem, pokud je nemocný trvale exponován inhalační-

Tab. 1. Příklady domácí expozice

Příklady plísni v domácnostech:
Zvlhčovače vzduchu bez pravidelné výměny vody
Dechové nástroje: saxofon, klarinet, flétna
Staré textilie, koberce, matrace ve vlhkých bytech
Klimatizace, ventilace v autech
Kompostéry, zahradní práce na podzim

mu antigenu, může chybět anamnestický údaj o zhoršení dušnosti po kontaktu s inhalačním antigenem.

Klasifikace HP se v průběhu let měnila (7). Dle dělení podle ATS/JRS/ALAT (*American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society/Asociación Latinoamericana de Tórax*) je odklon od klasifikace akutní/subakutní a chronická. Toto je nahrazeno z důvodů prognostických a terapeutické strategie na **nefibrotická HP**: zánětlivá, reverzibilní forma s často příznivou prognózou po včasném odstranění expozice. A **fibrotická HP** (s fibrotizací, UIP-like – *usual interstitial pneumonia*, NSIP-like – *nonspecific interstitial pneumonia*) s horší prognózou, vyšší mortalitou a mnohdy nutností antifibrotické léčby (1).

Diagnostika

Diagnostika zahrnuje multidisciplinární přístup, protože žádné jednotlivé vyšetření není dostačující, vždy jde o syntézu vyšetření. Klíčem k diagnóze HP je pečlivá pracovní a sociální anamnéza (informace o pracovním a domácím prostředí, o domácích zvířatech, koničcích, o průběhu nemoci, o výskytu podobného onemocnění u členů rodiny a spolupracovníků), viz tabulka 2. Pacienti dostávají dotazníky se zaměřením na možnou expozici, viz tabulka 3. Ptačí proteiny (trus, peří) jsou nejčastější příčina HP v Evropě. Forma inhalace je při kontaktu s polštářem z peří, nebo krmení papoušků, peří v bundě atd. Fyzikálním vyšetřením můžeme slyšet inspirační krepitus nebo i jemné inspirační pískoty při postižení malých dýchacích cest, paličkovité prsty u nemocných s pokročilou fibrotickou formou.

Laboratorním vyšetřením mohou sérologické testy prokázat specifické protilátky (obvykle z třídy IgG) proti danému antigenu během symptomatických epizod. Tyto protilátky ale nemají dostatečnou senzitivitu a specifitu (jsou falešně pozitivní u pouhé expozice alergenu bez průkazu HP a naopak). Jejich nepřítomnost nevylučuje diagnózu HP (8, 9).

U HP neexistuje typický rentgenový nálezní a skiagram hrudníku může být normální i u symptomatických osob. V nefibrotické akutní fázi jsou přítomny na skiagramu hrudníku difúzní nodulace způsobené granulomatózními změnami. V chronickém fibrotickém stadiu vidíme v závislosti na rozsahu plicní fibrózy zmenšení objemu plic a difúzní retikulonodulární zastínění nejčastěji ve středních a horních plicních polích, v terminálním stadiu u pokročilých forem fibrózy obraz „jizvící se“ plíce. Při vyšetření počítačovou tomografií s vysokou rozlišovací schopností (HRCT) pozorujeme u nefibrotické formy: opacity mléčného skla, mozaiková perfuze, spíše v horních lalocích, centrilobulární

Tab. 2. Praktický postup v managementu hypersenzitivní pneumonitidy

Krok/Cíl	Postup
Najdi antigen	Důkladná anamnéza, spec. IgG
Potvrď diagnózu (multidisciplinární tým MDT)	HRCT hrudníku, BSK s BAL, ev. biopsie
Zamez expozici	Zásadní pro prognózu
Potlač zánět/fibrózu	GK, jiná imunosupresiva, antifibrotika
Sleduj progresi	FVC, DLco, symptomy, HRCT

Vysvětlivky: IgG – specifické protilátky; HRCT – výpočetní tomografie s vysokou rozlišovací schopností; GK – glukokortikoidy; FVC – forsírovaná vitální kapacita; DLco – difúzní plicní kapacita

Tab. 3. Dotazník pro pacienty s podezřením na hypersenzitivní pneumonitidu

Oblast	Otázka	Ano	Ne	Upřesnění
Pracovní anamnéza	Práce se senem, obilím, slámou			
	Kontakt s plísní, kompostem, vlhkým prostředím			
	Práce se dřevem, pilinami, textilní/papírenský průmysl			
	Práce s chemikáliemi (např. izokyanáty, laky, barviva)			
Domácí prostředí	Chov ptáků (andulky, papoušci, holubi, slepice)			
	Používání péřových polštářů, přikrývek, bund			
	Zvlhčovač, klimatizace, kompostér, akvárium			
	Plísně v bytě (zdi, koberce, matrace)			
Koničky a zájmy	Hra na dechové nástroje (klarinet, saxofon, flétna)			
	Chov zvířat, zahradničení			
Klinické příznaky	Dušnost či kašel zhoršující se doma/v práci			
	Úleva při pohybu mimo domov/práci			
	Horečky, zimnice, noční pocení po určité činnosti			

a peribronchiální noduly do průměru 5 mm, organizující se pneumonie. V chronickém stadiu jsou nálezy podobné idiopatické plicní fibróze (IPF) s různě pokročilou intersticiální plicní fibrózou, která může progredovat až do voštinovité plíce (obraz medové plástve). Na rozdíl od akutní formy HP úplně nevymizí nálezy na skiagramu hrudníku a HRCT hrudníku ani po přerušení expozice vyvolávajícím antigenem.

Plicní funkční vyšetření prokazuje podle tíže onemocnění různě závažnou ventilační poruchu, převážně restriktivního typu. Difúzní plicní kapacita pro CO (DLco) je snížena. Hypoxemie v klidu se objevuje až u pokročilých stadií onemocnění.

Bronchoskopickým vyšetřením bronchoalveolární tekutiny (BALte) získané bronchoalveolární laváží prokazujeme při cytologickém rozboru lymfocytární alveolitidu. Většina lymfocytů je CD8+ T buňky, takže poměr CD4+/CD8+ je obvykle menší než 1. Tento nálezy může odlišit HP od jiných intersticiálních nemocí (sarkoidóza, IPF), ale nevyskytuje se u všech nemocných.

Pro nefibrotickou fázi onemocnění je charakteristická přítomnost zánětlivého intersticiálního infiltrátu s lymfocyty, plazmocytami, mastocyty a makrofágy. Většinu zánětlivých buněk tvoří lymfocyty, zejména CD8+ T buňky. Přítomna je bronchiolitida a obliterující bronchiolitida s organizující pneumonií. Dále je patrná infiltrace interalveolárních sept lymfocyty s organizujícím se fibrinovým exsudátem v alveolech a dále nekaseifikujícími granulomy okolo respiračních bronchiolů. Při fibrotické HP dochází k vývoji intersticiální plicní fibrózy a nekaseifikující granulomy ubývají. Celkově se patologický obraz v tomto stadiu podobá obrazu IPF (1, 8, 9).

Plicní biopsie (transbronchiální biopsie nebo transbronchiální kryobiopsie, chirurgicky videotorakoskopicky) nebývá obvykle ke stanovení diagnózy nefibrotické HP nutná. Může však být užitečná při odlišení fibrotické HP od jiných onemocnění. Ačkoliv je histopatologický nálezy charakteristický, nemusí být patognomický (9).

Přítomnost charakteristických klinických a rentgenologických nálezů ve spojení s pečlivou anamnézou, odhalující vyvolávající antigen, vede často k diagnóze HP. Podezření na akutní nefibrotickou HP by se mělo vyslovit u pacienta s chřipkovými příznaky a retikulonodulárními plicními zastíněními na skiagramu hrudníku, zvláště pokud je souvislost s provokujícím činitelem (například chovatelství ptactva, práce se senem, pobyt v vlhké půdě). Charakteristické pro HP je zlepšení, které

nastává během hospitalizace při vyloučení antigenu. V chronickém stadiu je třeba odlišit jiné restriktivní, intersticiální a granulomatózní plicní procesy. Nález voštinovité fibrózní přestavby na HRCT hrudníku je spojen s horší prognózou. Špatnou prognózu má HP bez jasněho identifikovatelného antigenu (10).

Terapie

Kdy a jak začít léčit HP? Neexistuje žádný jednotný zavedený algoritmus pro farmakologickou léčbu HP. HP může zpočátku reagovat na glukokortikoidy (GK), ale existuje jen málo důkazů o tom, že GK mají dlouhodobý přínos nebo zpomalují progresi fibrotické HP (11). Při léčebné strategii se rozhodujeme podle těchto faktorů: fibrotická či nefibrotická forma, závažnost symptomů, funkční postižení a odezva na eliminační opatření. Efektivní léčbou je identifikace a **přerušení expozice antigenu**. V akutním stadiu může stačit zabránit další expozici antigenu (úprava prostředí, filtry, respirátory, opuštění pracovního prostředí) a symptomy vymizí spontánně. U nemocných s oběma formami onemocnění (fibrotická i nefibrotická), pokud samotné zamezení expozice nevedlo ke kompletní rezoluci změn, indikujeme léčbu systémovými glukokortikoidy nebo kombinovanou imunosupresivní léčbu. Léčíme nemocného **prednisonem** (0,5 mg/kg/d, obvykle 40 mg podobně jako u sarkoidózy, tuto dávku ponecháme po dobu 2–4 týdnů, poté pomalé snižování dávky během 2–3 měsíců, a nakonec se vysazuje. Nicméně v literatuře není uvedena žádná práce, která by sjednotila postup při vedení GK léčby včetně rychlosti vysazování a délky. GK nezamezí progresi plicní fibrózy, pokud expozice trvá. Imunosupresiva (kortikoid-šetřící léčba nebo alternativy; azathioprin 1–2 mg/kg/den nebo mykofenolát mofetil 1000 mg 2× denně) jsou indikovány u pacientů s nesnášenlivostí nebo kontraindikací GK; s přetrvávající zánětlivou aktivitou navzdory léčbě a s potřebou dlouhodobé léčby za účelem redukce dávky GK. Retrospektivní studie však nezjistila rozdíl v poklesu plicních funkcí ani v přežití mezi pacienty léčenými azathioprinem nebo mykofenolátem mofetilem plus prednisonem oproti pacientům léčeným samotným prednisonem (11). V chronickém, fibrotickém stadiu bývá léčba steroidy (nebo kombinovaná imunosupresivní léčba) méně úspěšná. Nenastane-li u chronické HP zlepšení stavu v průběhu 3–6 měsíců od nasazení léčby, je indikováno její ukončení. Další možností je terapie rituximabem (anti-CD-20). Retrospektivní studie 20 nemocných (u nichž

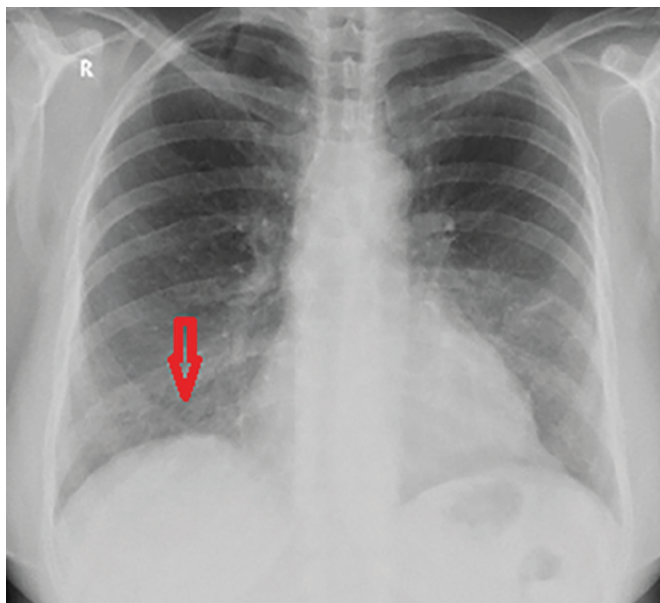
nedošlo ke zlepšení při GK terapii a po odstranění vyvolávajícího činitele) ukázala, že léčba RTX po dobu 6 měsíců vedla ke stabilizaci a zlepšení plicních funkčních ukazatelů (FVC, forsírovaná vitální kapacita a DLco, difuzní plicní kapacita) (11). U chronických, progredujících fibrotických forem je indikována antifibrotická terapie nintedanibem, intracelulární inhibitor tyrozinkináz, zpomalující zhoršování plicní fibrózy v čase (11, 12). Pirfenidon, antifibrotický lék s protizánětlivými účinky, který inhibuje syntézu kolagenu a působí proti TGF beta, nebyl zkoumán u HP v randomizovaných dvojitě zaslepených kontrolovaných studiích. Některé retrospektivní studie prokázaly jeho vliv na plicní funkce, jiné nikoliv (11, 13, 14). Progredující plicní fibrózu (radiologicky, klinicky a funkčně) potvrzuje Centrum pro diagnostiku a léčbu IPP, respektive jeho multidisciplinární tým, který sdružuje pneumologa, radiologa a další odbornosti. U některých pacientů s pokročilou plicní fibrózou onemocnění dále progreduje i přes vyloučení expozice antigenem. U pokročilých forem s respirační nedostatečností je indikována domácí dlouhodobá oxygenoterapie a popřípadě je zvažována transplantace plic, pokud věk a celkový stav toto umožňuje. Je třeba, aby byla jasně vyřešena expozice a nemoc nerecidivovala i po transplantaci. Plicní rehabilitace zlepšuje toleranci zátěže a vnímání dušnosti. Psychosociální podpora je důležitá především při změně zaměstnání nebo opuštění koníček. Nutriční podpora u hubnutí, kachexie.

V rámci sledování se provádí komplexní plicní funkční vyšetření (spirometrie, bodypletygmografie, difuzní plicní kapacita, saturace O₂ nebo krevní plyny) každých 3–6 měsíců, zadopřední snímek hrudníku a HRCT hrudníku dle klinického vývoje, probíhají opakované edukace ohledně expozice a popřípadě psychologická/paliativní podpora u pokročilých případů.

Prognóza

Prognóza závisí na včasné diagnostice, rozsahu fibrózy a identifikaci antigenu. Pacienti s fibrotickou formou a obrazem voštinovité plíce

Obr. 1. Kazuistika I. Zadopřední snímek hrudníku. Lehké snížení transparence v dolních třetinách



Tab. 4. Faktory asociované s mortalitou; podle (11)

Vnitřní faktory	Starší věk, mužské pohlaví, genetické dispozice
Expozice	Neidentifikovatelný antigen, trvání expozice
Funkční parametry + nálezy BALte	Nízké FVC, DLco, pokles PFV parametrů v čase, nízké zastoupení lymfocytů v BALte
Radiologické nálezy	Přítomnost a rozsah plicní fibrózy na HRCT hrudníku, nález UIP
Histologie	UIP, fibrotická NSIP

Vysvětlivky: BALte – bronchoalveolární tekutina; FVC – forsírovaná vitální kapacita; DLco – difuzní plicní kapacita; PFV – plicní funkční ukazatele; UIP – běžná intersticiální pneumonie; NSIP – nespecifická intersticiální pneumonie

mají přežití podobné idiopatické plicní fibróze. Faktory asociované s mortalitou ukazuje tabulka 4.

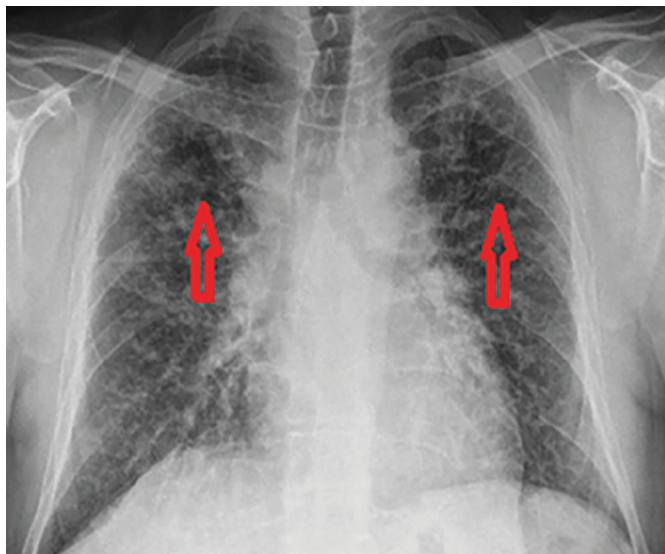
Kazuistiky

Kazuistika I: 42letý muž, pracoval jako farmář s plesnivým senem. Šest hodin po manipulaci se senem měl horečku, zimnici, suchý kašel, dušnost a únavu. Fyzikálním poslechoвым nálezem jsme zjistili dýchání alveolární s chrůpkou a inspirační pískoty a tachypnoe. Na HRCT hrudníku opacita mléčného skla, centrilobulární nodularity. Bronchoalveolární laváž v BALte: převaha lymfocytů 50 %, poměr CD4+/CD8+ byl nižší než 1. Zjištěny specifické IgG proto *Aspergillus fumigatus*. Funkčně byla potvrzena těžká porucha plicní difuze. Léčba sestávala z okamžitého odstranění expozice, GK Prednison 0,5 mg/kg na 4–6 týdnů (viz obrázky 1 a 2).

Kazuistika II: 67letá žena, dlouhodobě chová andulky (více než 15 let). Pozvolna pozorovala dušnost při námaze, suchý kašel, hubnutí, únavu. Toto trvalo měsíce. Fyzikálním vyšetřením jsme prokázali dýchání alveolární + inspirační krepitus, cyanózu a paličkovité prsty. Na HRCT hrudníku byla přítomnost fibrotických změn, retikulace, bronchiektazie, mozaiková perfuze. V BALu mírná lymfocytóza, poměr snížený. Plicní funkční vyšetření prokázalo středně těžkou restrikcí se středně těžkou poruchou plicní difuze. Transbronchiální plicní biopsií byla potvrzena přítomnost granulomů a intersticiální plicní fibrózy. Terapeuticky byla doporučena přísná eliminace kontaktu s ptáky, imunosupresivní terapie GK. V případě progresu a při neúčinnosti stávající léčby (kombinované IS

Obr. 2. Kazuistika I. Mlhovité opacity, centrilobulární noduly, mozaiková perfuze, air trapping

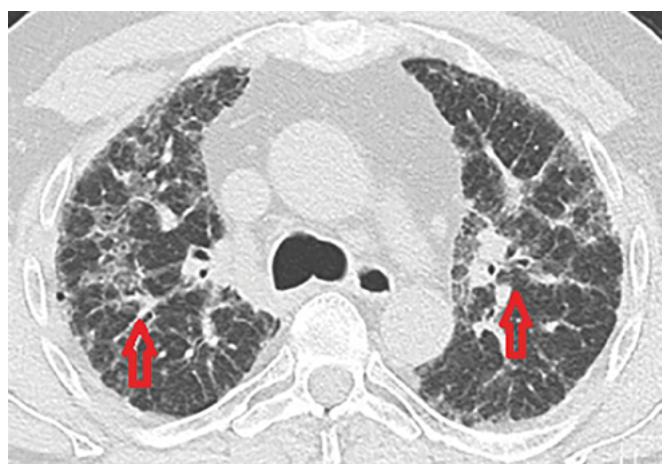


Obr. 3. Kazuistika II. Retikulace difuzně oboustranně s maximem v horních a středních plicních polích

terapie) bude zvažována antifibrotická terapie. Prognóza je v tomto případě nejistá a bude záviset na rozsahu plicní fibrózy (viz obrázky 2 a 3).

Závěr

HP je onemocnění na pomezí imunologie, pneumologie a environmentální medicíny, vyžadující multidisciplinární přístup. Diagnostika

Obr. 4. Kazuistika II. Dominují fibrózní změny. Peribronchovaskulární fibróza, mozaiková perfuze, centrilobulární opacity

se opírá o syntézu vyšetření (anamnéza expozice, HRCT hrudníku, bronchoskopie, specifické IgG). Terapie zahrnuje eliminaci antigenu, glukokortikoidy u aktivní zánětlivé formy a antifibrotika u chronické progredující fibrotizující formy. Prognóza závisí na včasnosti diagnózy, rozsahu fibrózy a přetrvávající expozici. Progredující fibrotické formy onemocnění patří do péče specializovaných center pro diagnostiku a léčbu intersticiálních plicních procesů, kde je zajištěn multidisciplinární přístup a dostupnost antifibrotické terapie.

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

- Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(3):e36-e69. doi: 10.1164/rccm.202005-2032ST. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(1):150-151. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(4):518.
- Koschel D, Behr J, Berger M, et al; Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) (federführende Fachgesellschaft) und; Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e.V. (DGAKI); Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP); Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM); Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG); Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDP). Diagnostik und Therapie der exogen-allergischen Alveolitis [Diagnosis and Treatment of Hypersensitivity Pneumonitis - S2k Guideline of the German Respiratory Society and the German Society for Allergy and Clinical Immunology]. *Pneumologie.* 2024;78(12):963-1002.
- Blanchet MR, Israël-Assayag E, Cormier Y. Inhibitory effect of nicotine on experimental hypersensitivity pneumonitis in vivo and in vitro. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(8):903-9.
- Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18-e47.
- Barnes H, Troy L, Lee CT, Sperling A, Streck M, Glaspole I. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Allergy.* 2022;77(2):442-453.
- Vasakova M, Selman M, Morell F, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Current Concepts of Pathogenesis and Potential Targets for Treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(3):301-308.
- Lacasse Y, Selman M, Costabel U, et al; HP Study Group. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(8):952-958.
- Fernández Pérez ER, Travis WD, Lynch DA, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2021;160(2):e97-e156.
- Šterclová M. Exogenní alergická alveolitis – doporučený postup pro diagnózu, léčbu a sledování. Sekce intersticiálních plicních procesů České pneumologické a ftiseologické společnosti. Aktualizace 21. 12. 2024. www.ceskapneumologie.cz. Navštíveno dne 11. 7. 2025.
- Salisbury ML, Gu T, Murray S, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Radiologic Phenotypes Are Associated With Distinct Survival Time and Pulmonary Function Trajectory. *Chest.* 2019 Apr;155(4):699-711.
- Hamblin M, Prosch H, Vašáková M. Diagnosis, course and management of hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir Rev.* 2022;31(163):210169.
- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1718-1727.
- Shibata S, Furusawa H, Inase N. Pirfenidone in chronic hypersensitivity pneumonitis: a real-life experience. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2018;35(2):139-142.
- Mateos-Toledo H, Mejía-Ávila M, Rodríguez-Barreto Ó, et al. An Open-label Study with Pirfenidone on Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2020;56(3):163-169.

Bariéry při odvykání kouření u pacientů s diabetes mellitus

Marika Koželuhová, Jana Malinovská, Natália Michalcová, Sofia Talalaievska, Jan Brož

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Prevalence kouření je u pacientů s diabetes mellitus (DM) nižší než v běžné populaci, přesto představuje významný problém, který vyžaduje cílené intervence k podpoře odvykání. Kouření zhoršuje metabolickou kontrolu, zvyšuje inzulínovou rezistenci a urychluje rozvoj makrovaskulárních i mikrovaskulárních komplikací. Samotná léčba závislosti na tabáku je u pacientů s DM komplikována specifickými bariérami, mezi něž patří nedostatek informací o vlivu kouření na DM, obavy z nárůstu hmotnosti, psychická zátěž spojená s tímto onemocněním a riziko výkyvů glykemie. Účinná léčba spočívá v kombinaci behaviorálních a farmakologických intervencí, podpoře zdravého životního stylu a častějším monitorováním glykemie. Multidisciplinární a individualizovaný přístup významně zvyšuje šanci na úspěšné zanechání kouření, které zlepšuje prognózu DM i kvalitu života pacienta.

Klíčová slova: diabetes mellitus, kouření, zanechání kouření, bariéry, léčba závislosti na tabáku.

Barriers to smoking cessation in patients with diabetes mellitus

Although the prevalence of smoking is lower among people with diabetes mellitus (DM) than in the general population, it remains an important issue that requires targeted smoking-cessation interventions. Smoking worsens metabolic control, increases insulin resistance, and accelerates the progression of both macrovascular and microvascular complications. The treatment of tobacco dependence in patients with DM is complicated by specific barriers, including lack of knowledge about the effects of smoking on DM, concerns about weight gain, psychological burden associated with the disease, and the risk of glycemic variability. Effective treatment combines structured behavioural and pharmacological interventions, together with healthy-lifestyle support and intensified glycemic monitoring. An individualised, multidisciplinary approach significantly increases smoking cessation success and improves diabetes outcomes and quality of life for patients with DM.

Key words: diabetes mellitus, smoking, smoking cessation, barriers, tobacco dependence treatment.

Úvod

Kouření tabáku, v současnosti uznávané jako samostatná nemoc vedená v MKN-10 klasifikaci pod kódem F17, představuje zásadní rizikový faktor spojený s rozvojem a progresí mnoha chronických onemocnění (1). Vedle obecně známých negativních dopadů na kardiovaskulární a respirační systém kouření významně zasahuje i do průběhu diabetu mellitus (DM), kde přispívá ke zhoršení metabolické kompenzace a urychluje vznik makrovaskulárních i mikrovaskulárních komplikací (2). Léčba závislosti na tabáku je proto považována za velmi významnou součást terapie DM. Navzdory těmto skutečnostem celosvětová data dokládají, že každý pátý pacient s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) kouří i po stanovení diagnózy (3).

V praxi se ukazuje, že pacienti s DM narážejí na řadu specifických překážek, které jejich snahu zanechat kouření komplikují (4). Tento článek se proto zaměřuje na jejich charakteristiku a na možné postupy, které mohou pomoci tyto bariéry v klinické praxi překonat.

Prevalence kouření u pacientů s DM

Dle údajů evropského šetření EHES z roku 2014 kouřilo v České republice 8,5 % pacientů s DM (5). V obecné populaci se prevalence kuřáctví ve stejném období pohybovala kolem 30 % (6). Nižší podíl kuřáků mezi pacienty s DM byl zaznamenán také na evropské úrovni – ve věkové skupině ≥ 50 let tvořili aktuální kuřáci 13,9 %, zatímco mezi osobami s diabetem to bylo 12,2 % (7). Ačkoli je prevalence kuřáctví

u diabetiků nižší než v běžné populaci, stále představuje významný problém, který vyžaduje cílené intervence k podpoře odvykání.

Zdravotní dopady kouření u DM

Kouření má přímý vliv na průběh DM a rozvoj jeho komplikací (2). Pacienti s diabetes mellitus 1. typu (DM1T) a DM2T, kteří kouří, mají oproti diabetikům nekuřákům výrazně zvýšené riziko rozvoje makrovaskulárních komplikací, včetně ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody nebo infarktu myokardu (8).

Významný je také vliv na rozvoj mikrovaskulárních komplikací. Podle výsledků meta-analýzy Jiang et al. bylo kouření u pacientů s DM1T ve srovnání s nekuřáky spojeno se zvýšením rizika diabetické nefropatie o 31 % (SRR = 1,31; 95 % CI 1,06–1,62) a u DM2T o 44 % (SRR = 1,44; 95 % CI 1,24–1,67). Analýza také ukázala, že riziko nefropatie je u aktuálních kuřáků s DM1T podstatně vyšší (RR = 1,65; 95% CI 1,14–2,37) než u těch, kteří kouřit přestali (RR = 1,12; 95% CI 0,85–1,49), což naznačuje, že zanechání kouření má ochranný efekt na rozvoj diabetické nefropatie. Podobné výsledky přinesla i korejská průřezová studie, která prokázala příznivý vliv zanechání kouření na průběh diabetické nefropatie u pacientů s DM2T (9, 10).

Negativní dopad kouření se dále ukazuje u diabetické neuropatie. Studie zkoumající pacienty s DM2T zjistila, že současní kuřáci mají výrazně vyšší pravděpodobnost vzniku této komplikace ve srovnání s nekuřáky (11).

Účinky tabákového kouře mají negativní vliv i na metabolické procesy v těle. Kouření zvyšuje inzulínovou rezistenci a zesiluje hormonální odpověď na inzulínem navozenou hypoglykémii, čímž snižuje účinnost inzulínu (12). Experimentální studie Duncan et al. zároveň prokázala, že nikotin přímo snižuje sekreci inzulínu (13). Tyto mechanismy vedou k obtížnějšímu dosažení cílových glykemií, vyšším hodnotám HbA_{1c} a celkově horší metabolické kompenzaci (14, 15). Kouření navíc nepříznivě ovlivňuje i lipidový metabolismus – zvýšení hladin LDL cholesterolu a snížení koncentrace HDL cholesterolu, což významně urychluje rozvoj kardiovaskulárních komplikací u pacientů s DM (16).

Přestože počet důkazů o vlivu kouření na průběh a progresi DM neustále roste, jen málo je doposud známo o specifických překážkách, kterým kuřáci s touto diagnózou čelí. Pro efektivní vedení léčby je třeba identifikovat tyto bariéry a společně se je s pacientem snažit překonat.

Bariéry při zanechání kouření u DM

Nedostatek informací o vlivu kouření na DM

Jednou z bariér je nedostatečné povědomí o tom, jak kouření ovlivňuje průběh DM. Studie zaměřená na kuřáky s DM1T například ukazuje, že ačkoliv si většina respondentů uvědomuje obecně škodlivé účinky kouření na zdraví, nevěřili, že by existovala přímá souvislost mezi kouřením a rozvojem komplikací DM (17).

„Myslím si, že kdyby mi někdo vysvětlil, jak může kouření negativně ovlivňovat diabetes, možná bych klidně přestal“ (17).

Podobné výsledky zjistila také studie zkoumající mylné představy o kouření mezi pacienty s DM2T. Vliv kouření na DM si dokážou pacienti hůře představit než jeho negativní dopady na jiné zdravotní komplikace.

Při dotazu na nežádoucí účinky kouření pacienti typicky popisují dušnost, kašel, vyšší produkci sputa a snížení fyzické výkonnosti, nicméně účinky na metabolismus glukózy si neuvědomují (18, 19).

„Kouření nesouvisí s diabetes mellitus. Ovlivňuje pouze průdušnici. Nikotin nesouvisí s hladinou cukru v krvi. Jsou to dvě různé věci.“ (18).

„Vždyť v cigaretách přece žádný cukr není...“ (19).

Obavy z nárůstu hmotnosti

Mylné představy o vlivu kouření na DM jsou často umocňovány strachem z možného nárůstu hmotnosti a zvýšené chuti k jídlu po zanechání kouření (18, 19). Až 25 % pacientů s DM váhá s ukončením kouření, právě kvůli obavám, že by přibývání na váze mohlo negativně ovlivnit hodnoty glykemie (20). Tyto pochybnosti pramení mimo jiné ze skutečnosti, že zdravý životní styl, který je úzce spojován s kontrolou tělesné hmotnosti, je nedílnou součástí léčby DM. Někteří pacienti tak mohou mylně předpokládat, že odvykání kouření může zvýšit riziko progresu DM (18). Ve skutečnosti však studie vedená Ohkuma et al. prokázala, že zanechání kouření je u pacientů s DM2T spojeno s poklesem inzulínové rezistence a lepší glykemickou kontrolou (21). Vareniklin používaný jako farmakoterapie v rámci léčby závislosti na tabáku může pomoci tento nárůst hmotnosti regulovat, a dokonce upravit lipidový profil (22).

Přesvědčení o pozitivním vlivu kouření na glykémii

Další významnou překážkou je přesvědčení, že kouření pomáhá s udržením „optimální“ glykemie (4). Někteří pacienti dokonce vnímají cigaretu jako prostředek ke zmírnění ranních příznaků hypoglykemie. Dle slov jedné z pacientek:

„Každé ráno se budím s pocitem motání hlavy a úlevu mi přinese až pravidelná ranní cigareta.“ (19).

Tento subjektivní pocit zlepšení však může být vysvětlen interakcí nikotinu s katecholaminergním systémem. Předpokládá se, že nikotin ovlivňuje vyplavování stresových hormonů do krve a následně tedy dochází ke krátkodobému zvýšení hladiny glukózy v krvi (23). Pocit ranního dyskomfortu může také souviset s fyzickou závislostí na nikotinu. Projevy abstinčních příznaků při poklesu hladiny nikotinu v průběhu noci mohou imitovat stavy hypoglykemie. Pacienti v obou situacích popisují totožné příznaky, jako je bolest a motání hlavy, závrať, třes, podrážděnost a nervozitu (24, 25, 26).

Psychická zátěž spojená s DM

Faktor, který také může bránit úspěšnému odvykání, je samotné zvládání každodenního života s DM (19). Pro některé pacienty je dodržování pevně stanoveného léčebného režimu natolik psychicky zatěžující, že se z této diagnózy stává překážka, která jim brání zanechat kouření (4). Wakefield et al. zjistili, že pro dvě třetiny respondentů bylo kouření způsobem, jak se uklidnit ve stresových situacích (20). Tuto roli kouření potvrzuje i kvalitativní studie Ghazaleh et al. zaměřující se na osoby s DM1T (17). Mezi nejčastější faktory, které komplikují každodenní život s DM, patří dodržování dietních doporučení a pravidelné sledování hladiny glykemie. Tyto povinnosti jsou navíc neustále provázeny obavami z možného vzniku komplikací DM (27).

Riziko výkyvů glykemie při odvykání

Další překážka, která může pacienty odrazovat, je riziko výkyvů glykemie v průběhu odvykacího procesu (4). Byl popsán případ pacientky s DM1T, u níž se při užívání vareniklinu objevily závažné symptomatické hypoglykemie s nejnižší naměřenou hodnotou 0,8 mmol/l (28). Studie Russo et al. hodnotící bezpečnost vareniklinu u pacientů s DM2T nicméně neprokázala zvýšený výskyt hypoglykemických stavů (29). Opatrnost je vhodná i při nasazení nikotinové substituční terapie (NRT). U pacienta s DM2T léčeného kombinací nikotinových náplastí a pastilek se po zahájení léčby opakovaně objevovaly výrazné výkyvy glykemie. Ty mohly souviset s nepřesným odhadem jeho běžné denní spotřeby cigaret a následně vedly k nesprávnému nastavení dávky nikotinu. Příklad poukazuje na nutnost pečlivého zhodnocení kuřácké anamnézy a individuální titrace dávky při nasazení NRT (30).

Léčba závislosti na tabáku představuje u pacientů s DM složitý proces, který je významně ovlivněn specifickými bariérami. Mezi tyto bariéry patří nedostatečné povědomí o vlivu kouření na DM, mylné představy podporované obavami z nárůstu hmotnosti, přesvědčení o pozitivním vlivu kouření na udržení glykemie, psychická zátěž spojená s každodenním zvládáním onemocnění a riziko výkyvů glykemie během odvykacího procesu. Pro tvorbu účinných, individualizovaných intervencí a podpůrných programů je nezbytné těmto překážkám detailně porozumět a následně s nimi cíleně pracovat.

Doporučení pro léčbu závislosti na tabáku u DM

Léčba závislosti na tabáku u pacientů s DM by měla vycházet z kombinace behaviorálních intervencí a farmakoterapie (31). American Diabetes Association (ADA) doporučuje, aby byla intervence proti kouření součástí každé návštěvy lékaře (32).

V oblasti behaviorálních intervencí se mohou uplatňovat motivační rozhovory, strukturované poradenské programy a skupinové terapie. Doplňkově lze využít i digitální nástroje, jako jsou mobilní aplikace, on-line poradny nebo textové podpůrné programy, které zvyšují dostupnost a efektivitu těchto přístupů (33).

Do farmakoterapie patří nikotinová substituční terapie (náplasti, pastilky) a dále léky zaměřené na potlačení abstinčních příznaků a cravingu, jako je vareniklin a bupropion. Vareniklin je dle doporučení ADA lékem volby v léčbě závislosti na tabáku u pacientů s DM (32). Mechanismus účinku vareniklinu spočívá v parciálním agonismu nikotinových acetylcholinových receptorů $\alpha 4\beta 2$, na základě kterého dochází k stabilní mírné stimulaci těchto receptorů a následnému tlumení cravingu a abstinčních příznaků. Vazba účinné látky na receptor zároveň blokuje plný účinek nikotinu při případném užití cigarety (34). Podle výsledků klinických studií zvyšují tyto léky v kombinaci s tradiční behaviorální terapií šanci na úspěšné odvykání o 70–100 % oproti placebo (35). Po dočasném pozastavení dodávek z roku 2021 je vareniklin (Champix) dle EMA na trhu opět plně dostupný od června 2025 (36). Na obdobném principu účinku (parciální agonismus $\alpha 3\beta 4$ a $\alpha 7$ acetylcholin-nikotinových receptorů) je založen také cytisin, který je v ČR v lékárnách volně prodejný a jehož vliv na úspěšnost odvykání kouření v obecné populaci byl dle meta-analýzy srovnatelný s vareniklinem (37).

Samotný proces odvykání však může u pacientů s DM přinášet riziko výkyvů glykemie. Proto je doporučeno častější monitorování glykemie a případná úprava léčby DM (38). Součástí by také měla být podpora zdravého životního stylu, zejména v oblasti stravování a pohybové aktivity, která přispívá ke stabilizaci glykemie a snižuje riziko přírůstku hmotnosti (39).

Celkově by léčba závislosti u pacientů s DM měla být vedena multidisciplinárním týmem specialistů – lékařů, sester, nutričních terapeutů a adiktologů. Podle dostupných studií právě komplexní přístup významně zvyšuje míru úspěšnosti léčby (40). Pokud není možné zajistit strukturovanou léčbu závislosti na tabáku přímo v ambulanci, je možné pacienty odkázat na Národní linku pro odvykání kouření (NLOK), která poskytuje bezplatné odborné poradenství s možností dlouhodobého vedení pacienta. Dále lze doporučit Centra pro závislé na tabáku, která jsou koordinovány Společností pro léčbu závislosti na tabáku (SLZT). Případně mohou být pacientům také poskytnuty stručné edukační materiály zabývající se vlivem kouření na DM (dostupné např. SLZT, Česká diabetologická společnost) (41, 42, 43).

Cesty, jak bariéry ovlivnit (a myslet na ně)

1. Nedostatek informací o vlivu kouření na DM

Klíčovým krokem je doplnění behaviorální terapie o cílenou edukaci zaměřenou na specifická rizika kouření u pacientů s DM včetně vlivu na rozvoj komplikací DM a glykemickou kontrolu (31). Efektivitu dále zvyšuje vizuální prezentace reálných následků kouření, například prostřednictvím fotografií, videí nebo interaktivních nástrojů (40). Vzdělávání pacientů může být provedeno v rámci krátké intervence („brief intervention“) lékařem či zdravotní sestrou, nebo jako skupinové poradenství, případně lze využít svépomocné materiály (33).

2. Obavy z nárůstu hmotnosti

Pacientům je vhodné vysvětlit, že mírný nárůst hmotnosti v prvních měsících odvykacího procesu je významně převážen dlouhodobými zdravotními přínosy, včetně snížení mortality a kardiovaskulárních rizik (39). S ohledem na možný přírůstek hmotnosti je vhodné doporučit dlouhodobé užívání farmakoterapie ve formě vareniklinu až po dobu šesti měsíců, která může pomoci kontrolovat tělesnou hmotnost a příznivě ovlivnit lipidový profil (22, 44). Součástí intervence by měla být samozřejmě podpora zdravého životního stylu týkající se úpravy stravy a zvýšení fyzické aktivity (45).

3. Přesvědčení o pozitivním vlivu kouření na glykemii

Důležité je pacientům objasnit, že krátkodobý nárůst glykemie po vykouření cigarety je způsoben uvolněním stresových hormonů, které nikotin aktivuje prostřednictvím sympatického nervového systému (23). Tento mechanismus však při dlouhodobém kouření vede ke zhoršení inzulinové senzitivity a celkové kompenzace DM (12). Uklidňující efekt první ranní cigarety je ve skutečnosti často projevem odeznívajících abstinčních příznaků, které mohou napodobovat hypoglykemii (25, 26). V praxi je proto důležité odlišit odvykací stav od skutečných hypoglykemií. Pokud se opakovaně objevují nízké hodnoty glykemie,

je nezbytná úprava diabetické terapie, edukace pacienta a prevence dalších výkyvů.

4. Psychická zátěž spojená s DM

Každodenní zvládnání života s DM může pro řadu pacientů představovat významnou psychickou zátěž a bývá právě jedním z důvodů, proč oddalují zanechání kouření (19, 20). Prospektivní studie Zamani-Alavijeh et al. hodnotila účinnost tříměsíční intervence vycházející ze sociálně kognitivní teorie u pacientů s DM2T. Hlavním sledovaným ukazatelem byla změna hladiny glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}). Cílem intervence bylo naučit pacienty lépe zvládat stres, využívat sociální podporu a posilovat sebedůvěru při řešení každodenních obtíží. Výsledky ukázaly, že mezi účastníky v intervenční skupině došlo k významnému poklesu HbA_{1c} z 70 mmol/mol na 43 mmol/mol ($p = 0,001$), zatímco v kontrolní skupině změna signifikantní nebyla (46). Tyto poznatky naznačují, že cílený nácvik zvládnání zátěžových situací může zmírnit psychickou zátěž spojenou s chronickým onemocněním, což podporují i výsledky dalších studií (47, 48, 49).

5. Riziko výkyvů glykemie v průběhu odvykáčho procesu

Při léčbě závislosti na tabáku je u pacientů s DM klíčové předcházet výkyvům glykemie, které se mohou objevit zejména v prvních týdnech po zanechání (38). Proto je vhodné zavést častější selfmonitoring a pacienta aktivně edukovat o možných změnách glykemie i o způsobech, jak na ně reagovat (45). V případě nasazení farmakoterapie, například

vareniklinu či nikotinové substituční terapie, je nezbytné individuálně titrovat dávku a pečlivě sledovat její účinek (28, 30).

Závěr

Kouření patří mezi jedny z hlavních rizikových faktorů, které mohou pacienti s DM ovlivnit. Přesto však nadále zůstává častým problémem, jenž je spojen se zhoršením metabolické kontroly a rychlejším rozvojem komplikací DM. V klinické praxi by měl být pacient při každé návštěvě lékaře aktivně dotázán na užívání tabáku. Následně by měla být pacientovi poskytnuta krátká intervence formou cílené edukace a zároveň stanoven plán dalšího postupu v léčbě závislosti na tabáku. Behaviorální terapii je vhodné doplnit farmakoterapií, která zahrnuje nikotinovou substituční terapii (náplasti, pastilky) a léky, jako je vareniklin, cytisin, případně bupropion potlačující craving a abstinenci příznaky. V úvodu léčby se doporučuje zavést častější monitorování glykemie a podle potřeby upravit anti-diabetickou terapii, aby se předcházelo případným výkyvům glykemie. Součástí terapie by měla být také identifikace a cílené řešení specifických bariér, kterým pacienti s DM čelí při snaze o odvykání kouření. Pokud nelze zajistit komplexní péči závislosti na tabáku přímo v ambulanci, je možné pacientovi předat kontakt na Národní linku pro odvykání kouření a případně odkázat do nejbližšího centra SLZT. Právě komplexní a individualizovaný přístup, který kombinuje edukaci, podporu a vhodnou farmakoterapii, může zvýšit šanci na úspěšnost léčby a přinést pacientům s DM lepší prognózu i kvalitnější život.

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

- World Health Organization. Tobacco and noncommunicable diseases. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2023 May 4 [Internet]. WHO Regional Office for Europe; 2023 [cited 2025 Oct 8]. Available from: <https://www.who.int/europe/publications/m/item/tobacco-and-noncommunicable-diseases>
- Campagna D, Alamo A, Di Pino A, Russo C, Calogero AE, Purrello F, Polosa R. Smoking and diabetes: dangerous liaisons and confusing relationships. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:85. Erratum in: *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1):117.
- Roderick P, Turner V, Readshaw A, Dogar O, Siddiqi K. The global prevalence of tobacco use in type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review and metaanalysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;154:5265.
- Grech J, Norman IJ, Sammut R. Helping smokers with diabetes quit: A scoping review of the interventions utilised, and the challenges and barriers to smoking cessation. *Prim Care Diabetes*. 2023;17(2):119128.
- Brož J, Malinová J, Nunes MA, Kučera K, Rožeková K, Žejglicová K, Urbanová J, Jenšovský M, Brabec M, Lustigová M. Prevalence of diabetes and prediabetes and its risk factors in adults aged 2564 in the Czech Republic: A cross-sectional study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;170:108470.
- Státní zdravotní ústav. Užívání tabáku a alkoholu v České republice 2014. Praha: Státní zdravotní ústav; 2015.
- Malinová J, Lustigová M, Michalec J, Krollová P, Fruhaufová A, Bučková L, Romanová A, Beňová K, Povolná E, Guru ES, Kozmíková K, Brož J. Prevalence of smoking and smoking cessation and associated factors in diabetes population aged 50 years and over in Europe. *Sci Rep*. 2025;15(1):14123.
- Qin R, Chen T, Lou Q, Yu D. Excess risk of mortality and cardiovascular events associated with smoking among patients with diabetes: metaanalysis of observational prospective studies. *Int J Cardiol*. 2013;167(2):342350.
- Jiang N, Huang F, Zhang X. Smoking and the risk of diabetic nephropathy in patients with type 1 and type 2 diabetes: a metaanalysis of observational studies. *Oncotarget*. 2017;8(54):9320993218.
- Yeom H, Lee JH, Kim HC, Suh I. The association between smoking tobacco after a diagnosis of diabetes and the prevalence of diabetic nephropathy in the Korean male population. *J Prev Med Public Health*. 2016;49(2):108117.
- Cho Y, Park HS, Seo DH, Ahn SH, Hong S, Suh YJ, Chon S, Woo JT, Baik SH, Lee KW, Kim SH. The association of smoking status with diabetic microvascular complications in Korean patients with type 2 diabetes. *Yonsei Med J*. 2024;65(8):427433.
- Chioloro A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):801809.
- Duncan A, Heyer MP, Ishikawa M, Caligiuri SPB, Liu XA, Chen Z, Micioni Di Bonaventura MV, Elayouby KS, Ables JL, Howe WM, Bali P, Fillinger C, Williams M, O'Connor RM, Wang Z, Lu Q, Kamenecka TM, Ma'ayan A, O'Neill HC, IbanezTallon I, Geurts AM, Kenny PJ. Habenu-lar TCF7L2 links nicotine addiction to diabetes. *Nature*. 2019;574(7778):372377.
- Jensen MH, Cichosz SL, Hirsch IB, Vestergaard P, Hejlesen O, Seto E. Smoking is associated with increased risk of not achieving glycemic target, increased glycemic variability, and increased risk of hypoglycemia for people with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2021;15(4):827832.
- Sia HK, Kor CT, Tu ST, Liao PY, Wang JY. Association between smoking and glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes: a retrospective matched cohort study. *Ann Med*. 2022;54(1):13851394.
- Kar D, Gillies C, Zaccardi F, Webb D, Seidu S, Tesfaye S, Davies M, Khunti K. Relationship of cardiometabolic parameters in nonsmokers, current smokers, and quitters in diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):158.
- Abu Ghazaleh H, Mulnier H, Duaso M. A qualitative approach exploring the experiences of smoking and quitting attempts in type 1 diabetes. *J Clin Nurs*. 2018;27(1516):30913103.
- Chau TK, Fong DY, Chan SS, Wong JY, Li WH, Tan KC, Leung AY, Wong DC, Leung DY, Lam TH. Misconceptions about smoking in patients with type 2 diabetes mellitus: a qualitative analysis. *J Clin Nurs*. 2015;24(1718):25452553.
- Georges A, Galbiati L, Clair C. Smoking in men and women with type 2 diabetes: A qualitative gendersensitive exploration of barriers to smoking cessation among people with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221783.

20. Wakefield M, Roberts L, Rosenfeld E. Prospects for smoking cessation among people with insulin-dependent diabetes. *Patient Educ Couns*. 1998;34(3):257266.
21. Ohkuma T, Iwase M, Fujii H, Kaizu S, Ide H, Jodai T, Kikuchi Y, Idevaki Y, Hirakawa Y, Nakamura U, Kitazono T. Dose and time-dependent association of smoking and its cessation with glycemic control and insulin resistance in male patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. *PLoS One*. 2015;10(3):e0122023.
22. Driva S, Korkontzelou A, Tonstad S, Tentolouris N, Litsiou E, Vasileiou V, Vassiliou AG, Saltagianni V, Katsaounou P. Metabolic changes following smoking cessation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Biomedicine*. 2024;12(8):1882.
23. Chen Z, Liu XA, Kenny PJ. Central and peripheral actions of nicotine that influence blood glucose homeostasis and the development of diabetes. *Pharmacol Res*. 2023;194:106860.
24. Nakhleh A, Shehadeh N. Hypoglycemia in diabetes: An update on pathophysiology, treatment, and prevention. *World J Diabetes*. 2021;12(12):20362049.
25. Hughes JR. Effects of abstinence from tobacco: valid symptoms and time course. *Nicotine Tob Res*. 2007;9(3):315327.
26. Benowitz NL. Nicotine addiction. *N Engl J Med*. 2010;362(24):22952303.
27. Adu MD, Malabu UH, MalauAduli AEO, MalauAduli BS. Enablers and barriers to effective diabetes selfmanagement: A multinational investigation. *PLoS One*. 2019;14(6):e0217771.
28. Kristensen PL, PedersenBjergaard U, Thorsteinsson B. Varenicline may trigger severe hypoglycaemia in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25(5):625626.
29. Russo C, Walicka M, Caponnetto P, Cibella F, Maglia M, Alamo A, Campagna D, Frittitta L, Di Mauro M, Caci G, Krysinski A, Franek E, Polosa R. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5(6):e2217709.
30. Javelot H, Westphal JF, Socha M, Vasselon P, Germain N, Baratta A, Nonnenmacher C, Messaoudi M, Böhme P, Javelot T. Report of a glycemic imbalance in a diabetic patient after initiation of nicotine replacement therapy. *J Pharm Clin*. 2009;28:193198.
31. Davies MJ, Heller S, Skinner TC, Campbell MJ, Carey ME, Craddock S, Dallosso HM, Daly H, Doherty Y, Eaton S, Fox C, Oliver L, Rantell K, Rayman G, Khunti K. Effectiveness of the diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;336(7642):491495. Erratum in: *BMJ*. 2008;336(7649).
32. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Facilitating positive health behaviors and wellbeing to improve health outcomes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Supplement_1):S86S127.
33. Nagrebetsky A, Brettell R, Roberts N, Farmer A. Smoking cessation in adults with diabetes: a systematic review and metaanalysis of data from randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2014;4(3):e004107.
34. Singh D, Saadabadi A. Varenicline. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
35. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(3):CD008286.
36. European Medicines Agency. Champix – supply shortage. Amsterdam: EMA; 2021 Jul 8 [Internet]. EMA; 2025 [cited 2025 Oct 8]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/shortages/champix>
37. Puljević C, Stjepanović D, Meciar I, Kang H, Chan G, Morphet K, Bendotti H, Kunwar G, Gartner C. Systematic review and metaanalyses of cytosine to support tobacco cessation. *Addiction*. 2024;119(10):17131725.
38. Lycett D, Nichols L, Ryan R, Farley A, Roalfe A, Mohammed MA, Szatkowski L, Coleman T, Morris R, Farmer A, Aveyard P. The association between smoking cessation and glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a THIN database cohort study. *Lancet Diabet Endocrinol*. 2015;3(6):423430.
39. Yeh HC, Duncan BB, Schmidt MI, Wang NY, Brancati FL. Smoking, smoking cessation, and risk for type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2010;152(1):1017.
40. Grech J, Norman IJ, Sammut R. Exploring the smoking cessation needs of individuals with diabetes using the InformationMotivationBehavior Skills model. *Tob Prev Cessat*. 2024;10.
41. Národní linka pro odvykání kouření. Národní linka pro odvykání | 800 350 000. Praha: Národní linka pro odvykání kouření; [Internet]. [cited 2025 Oct 8]. Available from: <https://www.chciodykat.cz/odvykani-koureni>
42. Společnost pro léčbu závislosti na tabáku. Centra pro závislé na tabáku. Praha: SLZT; [Internet]. [cited 2025 Oct 8]. Available from: <https://www.sltz.cz/centra/centra-pro-zavisle-na-tabaku>
43. Česká diabetologická společnost. Diabetes mellitus (cukrovka) a kouření. Praha: ČDS; [Internet]. [cited 2025 Oct 8]. Available from: https://www.diab.cz/wp-content/uploads/dokumenty/Letak_DM_a_koureni.pdf
44. Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296(1):6471.
45. Durlach V, Vergès B, AlSalameh A, Bahougne T, Benzerouk F, Berlin I, Clair C, Mansourati J, Rouland A, Thomas D, Thuillier P, Tramunt B, Le Faou AL. Smoking and diabetes interplay: A comprehensive review and joint statement. *Diabetes Metab*. 2022;48(6):101370.
46. ZamaniAlavijeh F, Araban M, Koohestani HR, Karimy M. The effectiveness of stress management training on blood glucose control in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:39.
47. Surwit RS, van Tilburg MA, Zucker N, McCaskill CC, Parekh P, Feinglos MN, Edwards CL, Williams P, Lane JD. Stress management improves longterm glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(1):3034.
48. Attari A, Sartippour M, Amiri M, Haghghi S. Effect of stress management training on glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;73(1):2328.
49. Schoenthaler A, Ogedegbe G, Allegrante JP. Selfefficacy mediates the relationship between depressive symptoms and medication adherence among hypertensive African Americans. *Health Educ Behav*. 2009;36(1):127137.

VÝHODY PRO LÉKAŘE DO 35 LET **SOLEN** MEDICAL EDUCATION

Začátky v klinické praxi přináší spoustu výzev – od odborného růstu po orientaci v profesním prostředí.

Jsme tu pro vás a rádi vám pomůžeme

 **INSTAGRAM**
solén_cz



sleva na předplatné našich odborných časopisů



první kongres zdarma



zvýhodněný registrační poplatek na většinu kongresů

Vzděláváme, inspirujeme a propojujeme zdravotníky už čtvrt století.

Endovaskulárna metóda vytvorenia arteriovenóznei fistuly

Katarína Tokarčíková¹, Ján Tokarčík¹, Tibor Varga ml.², Ondrej Zahornacký³

¹IV. interná klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice, Slovenská republika

²Bethesda Medical Pro, s. r. o. – Súkromná interná ambulancia, Kráľovský Chlmec

³Klinika infektológie a cestovnej medicíny UPJŠ LF a UNLP, Košice

Arteriovenózne fistuly sú považované za preferovaný cievny prístup pre pacientov s potrebou dlhodobej hemodialýzy. Ich vynikajúca priechodnosť spolu s nízkou mierou infekcií a reintervencií v porovnaní s centrálnymi venóznymi katétami a arteriovenóznymi graftmi z nich robí ideálnu voľbu prístupu pre mnoho pacientov s terminálnym renálnym zlyhaním. Tradičná metóda vytvárania arteriovenózných fistúl je chirurgická. Vývojom dvoch systémov – WavelinQ™ (Becton, Dickinson and Company; Franklin Lakes, NJ) a Ellipsys® (Medtronic, Minneapolis, MN) vznikla minimálne invazívna endovaskulárna metóda vytvárania arteriovenózných fistúl. Vzhľadom na fakt, že ide o metódu, s ktorou v porovnaní s chirurgickou metódou nie je veľa skúseností, a tiež vzhľadom na jej finančnú náročnosť, nie je metódou prvej voľby, ale metódou ďalšej voľby. Doterajšie skúsenosti ukazujú, že endovaskulárne vytvorené arteriovenózne fistuly sú asociované s dobrou mierou maturácie, nízkou mierou reintervencie, vysokou mierou primárnej a sekundárnej priechodnosti a nízkou mierou primárneho zlyhania. Ich výhodou je jednoduchosť ich použitia, možnosť ich vytvorenia bez potreby celkovej anestézie a neprítomnosť jaziev po výkone.

Kľúčové slová: arteriovenózna fistula, Ellipsys®, endovaskulárne vytvorená arteriovenózna fistula, chirurgicky vytvorená arteriovenózna fistula, WavelinQ™.

Endovascular method of arteriovenous fistula creation

Arteriovenous fistulas are considered the preferred vascular access for patients requiring long-term hemodialysis. Their excellent patency, combined with low rates of infection and reintervention compared to central venous catheters and arteriovenous grafts, makes them the ideal access option for many patients with end-stage renal failure. The traditional method of creating arteriovenous fistulas is surgical. The development of two systems – WavelinQ™ (Becton, Dickinson and Company; Franklin Lakes, NJ) and Ellipsys® (Medtronic, Minneapolis, MN) – has led to a minimally invasive endovascular method of creating arteriovenous fistulas. Given the fact that this is a method with which there is not much experience compared to the surgical method, and also considering its financial demands, it is not a first-choice method, but a secondary option. Experience to date shows that endovascularly created arteriovenous fistulas are associated with a good maturation rate, low reintervention rate, high primary and secondary patency rates, and low primary failure rate. Their advantages include ease of use, the possibility of creation without the need of total anesthesia, and the absence of scars after the procedure.

Key words: arteriovenous fistula, Ellipsys®, endovascularly created arteriovenous fistula, surgically created arteriovenous fistula, WavelinQ™.

Úvod

Prevalencia terminálneho zlyhania obličiek narastá. Prevažná väčšina pacientov s terminálnym zlyhaním obličiek podstupuje hemodialýzu,

celosvetovo je to vyše 2 miliónov pacientov. Menšia časť pacientov podstupuje peritoneálnu dialýzu alebo transplantáciu obličky (1). Možnosti hemodialyzačných prístupov zahŕňajú centrálny venózny

MUDr. Katarína Tokarčíková, PhD.
IV. interná klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice
katarina.demkova@upjs.sk

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2025;71(7):E7-E12
Článek přijat redakci: 7. 8. 2025
Článek přijat po recenzích: 7. 10. 2025

www.casopisvnitřilekarstvi.cz

Vnitř Lék. 2025;71(7):E7-E12 - VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ

PLNÁ VERZE ČLÁNKU → <https://doi.org/10.36290/vnl.2025.085>
POUZE PRO PŘEDPLATITELE VNITŘNÍHO LÉKAŘSTVÍ



Naše první zkušenost s kaplacizumabem u TTP

Eva Drbohlavová, Kristýna Datinská

Oddělení klinické hematologie Krajské nemocnice Liberec, a. s.

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) je vzácné onemocnění s vysokou mortalitou. Její prognóza je závislá na brzké diagnostice a včasném zahájení léčby při odůvodněném podezření na toto onemocnění. Zlatým standardem do roku 2021 byla kombinace imunosuprese a terapeutické výměnné plazmaferézy (therapeutic plasma exchange TPE) (1, 2). Nyní je v I. linii léčby dostupný kaplacizumab, který významně mění rychlost dosažení léčebné odpovědi u pacientů se získanou TTP (3–5). A právě na případu naší pacientky ukazujeme, jak ji včasné zahájení léčby kaplacizumabem spolu s imunosupresí a TPE vrátilo do života.

Klíčová slova: ADAMTS13, kaplacizumab, imunosuprese, terapeutická výměnná plazmaferéza, trombotická trombocytopenická purpura.

Our first experience with caplacizumab in TTP

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare disease with high mortality. Its prognosis depends on early diagnosis and timely initiation of treatment when there is reasonable suspicion of this disease. Until 2021, the gold standard was a combination of immunosuppression and therapeutic plasma exchange (TPE) (1,2). Caplacizumab is now available as a first-line treatment, significantly changing the rate of therapeutic response in patients with acquired TTP (3-5). The case of our patient demonstrates how early initiation of treatment with caplacizumab, together with immunosuppression and TPE, brought her back to life.

Key words: ADAMTS13, caplacizumab, immunosuppression, therapeutic plasma exchange, thrombotic thrombocytopenic purpura.

Úvod do problematiky

TTP je velice vzácné onemocnění s incidencí 4 : 1 000 000/rok. Mortalita i morbidita jsou závislé na včasné diagnostice a léčbě, a proto by měl mít o této nemoci povědomí každý lékař. Onemocněním trpí 2x častěji ženy a má tendenci k relapsům. TTP patří do skupiny trombotických mikroangiopatií (TMA) a projevuje se přítomností mikroangiopatické hemolytické anémie (MAHA), těžké trombocytopenie a ischemickým poškozením cílových tkání a orgánů mikrotrombotizací. Nejčastěji vidáme postižení mozku, ledvin a srdce. Onemocnění je způsobeno deficitem metaloproteázy štěpící von Willebrandův faktor (vWF), ADAMTS13 (A Disintegrin-like And Metalloproteinase with Thrombospondin 1 motifs, 13th member). Tento deficit je v 95 % případů získaný díky autoprotilátkám anti-ADAMTS13, pak mluvíme o imunitně podmíněné trombotické trombocytopenické purpře (iTTP), vzácně může být deficit ADAMTS13 vrozený. Pak mluvíme o kongenitální

trombotické trombocytopenické purpře (cTTP). Tvorba protilátek může být způsobena infekcí, autoimunitním onemocněním, graviditou, léky a u části případů se příčina nezjistí (1, 2, 6). Diagnostické pro iTTP je snížení ADAMTS13 pod 10 % a průkaz protilátek. K predikci pravděpodobnosti těžkého deficitu ADAMTS13 lze použít některé skórovací systémy – Plazmic skóre, French skóre (Tab. 1) (6). Léčbu je nutné zahájit již při průkazu trombotické mikroangiopatie a podezření na TTP, neboť zdržení může vést k těžkému orgánovému poškození až smrti. Zlatým standardem léčby je kombinace imunosuprese a TPE. Od ledna 2021 je v ČR dostupný v první linii léčby i kaplacizumab. Jde o humanizovanou protilátku proti A1 doméně vWF, blokující vazbu vWF na trombocyty čímž, ovlivňuje tvorbu trombu bohatých na trombocyty v mikrocirkulaci (3–5). A právě tuto humanizovanou monoklonální protilátku spolu s TPE a imunosupresí jsme úspěšně použili v léčbě iTTP u naší pacientky.

Tab. 1. Skóre PLASMIC nebo French Score předpovídá pravděpodobnost těžkého deficitu ADAMTS13 u podezření na TTP

Parametry	French Score	PLASMIC Score
Počet krevních destiček	< 30 × 10 ⁹ /l (+1 bod)	< 30 × 10 ⁹ /l (+1 bod)
Hladina sérového kreatininu	< 2,26 mg/dl (+1 bod)	< 2,0 mg/dl (+1 bod)
Hemolýza		
Nepřímý bilirubin ≥ 2 mg/dL	≠	+1 bod
nebo počet retikulocytů ≥ 2,5 %		
nebo nedetekovatelný haptoglobin		
Žádná aktivní rakovina v předchozím roce	≠	+1 bod
Žádná anamnéza solidního nádoru nebo transplantace kmenových buněk (SCT)	≠	+1 bod
INR < 1,5	≠	+1 bod
MCV < 90fL	NA	+1 bod
Pravděpodobnost těžkého deficitu aktivity ADAMTS13 (<10 %)	0 bodů : 2 %	0–4 body: 0–4 %
	1 bod : 70 %	5 bodů : 5–24 %
	2 body : 94 %	6–7 bodů : 62–82 %

Vlastní kazuistika

Stanovení diagnózy a zahájení léčby kaplacizumabem

V rámci hematologického konzilia jsme byli voláni k 58leté ženě, která byla akutně přijata s poruchou vědomí nejasné etiologie na Anesteziologicko-resuscitační oddělení (ARO) naší krajské nemocnice. Při příjmu Glasgow Coma Scale 3, intubována, uměle ventilována a pro hemodynamickou nestabilitu jí byl nasazen noradrenalin. Pacientka byla nalezena ve svém bytě v bezvědomí a po těle měla četné hematomy. Poslední kontakt dle rodiny byl před více než 24 hodinami. Dle doplněných informací od rodiny se pacientka léčila u psychiatra se schizoafektivní poruchou a byla na medikaci (sertralin + aripiprazol) kompenzována, s ničím jiným se neléčila, v minulosti podstoupila hysterektomii pro myom a apendektomii. Poslední týden si stěžovala dceři, že má bolesti v oblasti žaludku a zvýšenou teplotu. Při příjmu orientační bedside echokardiografické vyšetření neprokázalo známky plicní embolie, byla i dobrá funkce levé komory. Vstupně bylo provedeno CT (počítačová tomografie) vyšetření mozku, hrudníku a břicha, které vyloučilo krvácení či známky traumatu. Během vyšetření se objevily další petechie na horních končetinách. Hlášený vstupní krevní obraz byl s nálezem normocytární anémie Hb 58 g/l, retikulocyty zvýšeny 226 × 10⁹/l, trombocyty 24 × 10⁹/l, v nátěru přítomny schistocyty 0,152. V biochemii jasné známky hemolýzy – zvýšený bilirubin 54 μkat/l a laktátdehydrogenáza (LD) 52 ukat/l a neměřitelně snížená koncentrace haptoglobinu. Doplněný přímý antiglobulinový test (Coombsův test) byl negativní. V rámci diferenciální diagnostiky bylo vysloveno podezření na TTP (kombinace MAHA + trombocytopenie, Plasmic score 7, French score 2) a odeslány vzorky na vyšetření ADAMTS13 do externí laboratoře. Ostatní parametry byly uspokojivé – lehká renální insuficience s kreatininem 134 μmol/l, jaterní testy jen hraniční, CRP 27 mg/l a prokalcitonin negativní. Koagulační časy jen lehce prodloužené rPT na 1,4, D-dimery vysoké nad 6,78 mg/l, fibrinogen mírně zvýšen 4,69 g/l. Ihned, tedy ještě v den příjmu a bez znalosti výsledku ADAMTS13, jsme zahájili výměnné plazmaferézy 1,5 objemu plazmy nemocné s náhradou směsné plazmy virově inaktivované – Octaplas LG a imunosupresi kortikoidy i. v. methylprednisolon 125 mg/d. Výsledek ADAMTS13 pod 1 % a potvrzené protilátky 155 U/ml jsme měli za 24 hod, a tedy i potvrzenou diagnózu

iTTP. Vzhledem k nemožnosti přeložení pacientky v život ohrožujícím stavu na vyšší pracoviště jsme z vitální indikace a po schválení léčebné strategie vyšším centrem zahájili podání kaplacizumabu a požádali revizního lékaře dle paragrafu 16 o úhradu z vitální indikace, která byla do druhého dne schválena. Pacientka tedy dostala v den příjmu 2 transfuzní jednotky (TU) erymasy, methylprednisolon, v nočních hodinách byla provedena první TPE a poté už v ranních hodinách první dávka kaplacizumabu 10 mg s. c. Dále jsme pokračovali dle SPC (souhrn údajů o léčivém přípravku) s podáváním 1x denně s. c. do ukončení TPE a pak ještě 30 dní poté. Z nežádoucích účinků bylo krvácení z nosu a dásní, které je u kaplacizumabu popisováno jako velmi časté (7). TPE pokračovaly denně do vzestupu trombocytů nad 150 × 10⁹/l celkem osmkrát. Hladinu ADAMTS13 a protilátky jsme monitorovali 1x týdně cestou externí laboratoře.

Další průběh po ukončení TPE a exacerpace při infektu

Při ukončení TPE došlo k poklesu protilátek na 71 U/ml, ale aktivita ADAMTS13 byla stále pod 1 %. Kortikoidy jsme postupně deeskalovali, v době ukončení TPE byla dávka methylprednisolonu 40 mg/d i. v. Pacientka v průběhu TPE trpěla opakovanými myoklony, zahájena kontinuální monitorace elektroencefalografie (EEG) a nasazena medikace levetiracetamem s monitorací hladin. Dva dny před ukončením TPE došlo k elevaci zánětlivých parametrů a dle zadopředního snímku plic byla potvrzena bronchopneumonie vlevo a zahájena terapie antibiotiky. Pátý den po ukončení TPE se pacientka budí do kontaktu, magnetická rezonance mozku bez patologie, avšak extubační pokus selhal pro stridor a spasticitu. Devátý den po ukončení TPE došlo k vzestupu protilátek proti ADAMTS13 na 200 U/ml, indikovali jsme přidání rituximabu. Kombinovaná imunosuprese byla zahájena 16. den od přijetí pacientky a rituximab byl podáván ve standardním dávkování 375 mg/m² i. v. 1x týdně celkem 4x. Stav pacientky, která již byla při vědomí, se nadále komplikoval delirantním stavem, opakovanými extubačními neúspěchy a progresí pneumonie oboustranně s pozitivním nálezem *Streptococcus pneumoniae* a kultivačním nálezem v moči *Pseudomonas aeruginosa* jako komplikace kombinované imunosuprese. Nasazena byla cíleně antibiotika. V krevním obraze došlo k progresi trombocytopenie na 28 × 10⁹/l, avšak za stabilních hodnot Hb kolem 90 g/l s opětovným

snížením haptoglobinu na 0,24 g/l a mírným vzestupem LD na 6,29 μ kat/l a s novým CT nálezem subsegmentální plicní embolie. Tuto situaci jsme vyhodnotili jako exacerbaci TTP při infektu, a proto jsme opět zahájili denně TPE. Současně pokračovala léčba kortikoidy s rituximabem a kaplacizumabem. V té době již konečně začal i mírně klesat titr protilátek proti ADAMTS13 na 150 U/ml díky zavedené kombinované imunopresii. TPE byly provedeny celkem 4x a ukončeny pro odezvu v počtu trombocytů (vzestup na $112 \times 10^9/l$ a další den již bez TPE na $148 \times 10^9/l$). Vzhledem k vzestupu počtu trombocytů jsme mohli zahájit podávání nejdříve intermediární dávky nízkomolekulárního heparinu (LMWH) a s odstupem terapeutickou dávkou za monitorace antiXa.

Po téměř měsíci komplexní péče na ARO včetně titrace dávky antipsychotik se klinický, neurologický i psychický stav pacientky upravil natolik, že byla úspěšně extubována, začala i postupně p. o. přijímat stravu a rehabilitovat. V době překlady na interní JIP došlo k výraznému poklesu protilátek na 16 U/ml a aktivita ADAMTS13 byla 4 %. Kontrolní snímek plic a sono břicha bylo bez patologie. V té době již by ukončeno rituximab i kaplacizumab, který byl podáván celkově 38 dní.

Asymptomatický relaps a konečně dosažení remise

Krátce poté pacientka rozvinula asymptomatický relaps (pokles aktivity ADAMTS 13 pod 1 % a vzestup titru protilátek proti ADAMTS13 na 57 U/ml) bez známek intravaskulární hemolýzy a bez trombocytopenie (trombocyty v normě $269 \times 10^9/l$). Po konzultaci s vyšším centrem byla zahájena substituční léčba přípravkem Octaplas LG v dávce 15 ml/kg 1x týdně a zvažována další linie imunopresivní terapie bortezomibem. Léčba probíhala ambulantně, pacientka byla v celkově dobrém stavu v péči rodiny včetně rehabilitace ve vysokém chodítku. Vzhledem k dobrému klinickému stavu a postupně se upravujícímu laboratornímu obrazu (po 2 měsících dosaženo kompletní remise, ADAMTS13 81 % a protilátky proti ADAMTS13 9 U/ml bez známek MAHA a trombocytopenie) nebyla terapie bortezomibem podána. Po třech dávkách mohla být tedy profylaxe Octaplas LG ukončena. Prednison navazující na terapii methylprednisolonem byl v postupně snižované dávce podáván celkově 10 týdnů. Dále byla terapie LMWH změněna na antikoagulaci apixabanem.

Monitorace ADAMTS13 a protilátek jsme prováděli první 3 měsíce 1x za měsíc, posléze 1x za 3 měsíce během prvního roku po akutní atace TTP. Přehled aktivity ADAMTS13 a protilátek ve vztahu k hladině trombocytů, LD a podávané léčbě shrnují grafy 1 a 2 a tabulka 2. Celkově po dobu hospitalizace bylo podáno 9 TU erymas a 310 TU přípravku Octaplas LG (292 TU v rámci TPE a 18 TU ambulantně v rámci profylaxe).

Aktuální stav – remise trvá doposud

Aktuálně je pacientka více než rok po akutní atace iTTP nadále v remisi a dochází k ambulantním kontrolám jednou za 3 měsíce. Terapii apixabanem jsme po roce od plicní embolie ukončili. Kontrolní echokardiografické vyšetření a sonografie žil před vysazením antikoagulace bylo v pořádku, kontrolní D-dimery po vysazení antikoagulace bez elevace. Pacientka je ve výborné kondici, těší se z dlouhých procházek, je plně soběstačná a po psychické stránce na medikaci plně kompenzovaná. Díky včasné diagnostice a léčbě se pacientka z velmi závažného stavu navrátila zpět do života ve stejné kvalitě jako před akutní atakou TTP.


Závěr

TTP byla dříve spojena s vysokou > 90 % mortalitou (5). Léčbu TPE je třeba zahájit již jen při podezření na tuto diagnózu, k tomu nám mohou napomoci skórovací systémy viz tabulka 1. K určení definitivní diagnózy je důležité vyšetření ADAMTS13, vzorky je nutné odebrat před zahájením léčby TPE. TPE odstraní protilátky proti ADAMTS13 a současně nahradí chybějící enzym dárcovskou plazmou. Výkon se provádí s výměnou 1–1,5násobku objemu plazmy pacienta s náhradou dárcovskou plazmou nebo virově inaktivovanou plazmou 1x denně do vzestupu počtu trombocytů nad $150 \times 10^9/l$. Dalším pilířem úspěšné léčby je imunoprese k zastavení produkce protilátek. Dle ISTH guidelines je doporučeno při akutní epizodě podat kortikoidy (prednison nebo methylprednison) a rituximab, což je monoklonální protilátka proti CD20 blokuje B lymfocyty v produkci protilátek. Přidání rituximabu k TPE a kortikoidům zamezuje vzniku relapsu. Hlavním nežádoucím účinkem kombinované imunoprese jsou infekční komplikace (1–4), u naší pacientky pneumonie a infekce močových cest. Dalším lékem schváleným v roce 2021 a dle ISTH

Tab. 2. Přehled aktivity ADAMTS13 a protilátek ve vztahu k hladině trombocytů, laktátdehydrogenázy a hemoglobinu

datum	trombocyty	LDH	Hgb	ADAMTS 13	protilátky
05. 05.	30	51,7	95	1	155
08. 05.	39	9,22	94	1	71,2
15. 05.	316	7,41	91	0	200
22. 05.	182	5,87	91	1	150
24. 05.	28	5,69	90		
29. 05.	190	3,48	90	4	16
05. 06.	269	4,12	117	1	57
12. 06.	518	4,05	130	4	34,4
20. 06.	295	4,95	133	29	18,3
27. 06.	377	3,92	139	81	9,6
04. 07.	434	3,77	147	98	7,5
11. 07.	442	3,63	142	102	6,4
01. 08.	402	4,17	153	88	4,6
03. 10.	369	3,87	156	128	3,9
19. 12.	302	2,85	149	95	
20. 03. násl. roku	336	3,69	146	80	

Purpura 

Trombocytopenie*  MAHA
Orgánová dysfunkce

Cablivi
kaplacizumab

  
cíl

aTTP diagnostikována

Chrání od prvního dne¹
.....
i v průběhu celé cesty.²

Diagnostikovali jste aTTP? Začněte* s CABLIVI®.³

Brání vzniku mikrotrombů interakcí s von Willebrandovým faktorem.¹

aTTP: získaná trombotická trombocytopenická purpura. MAHA: mikroangiopatická hemolytická anemie.

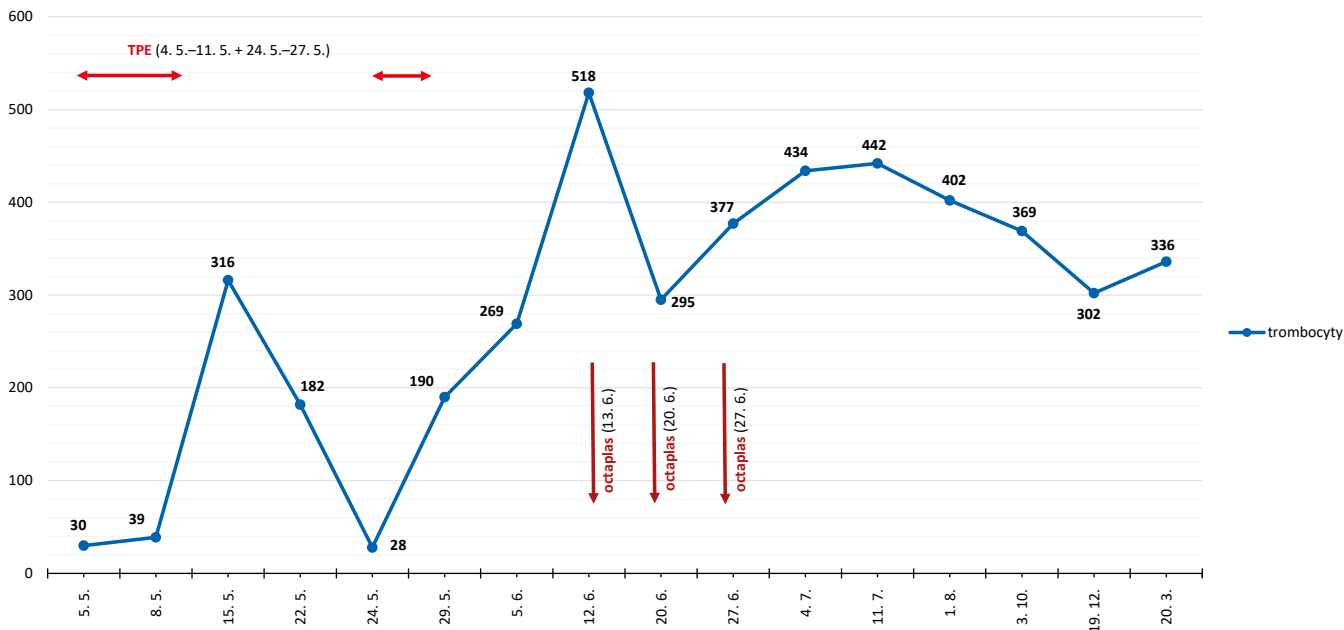
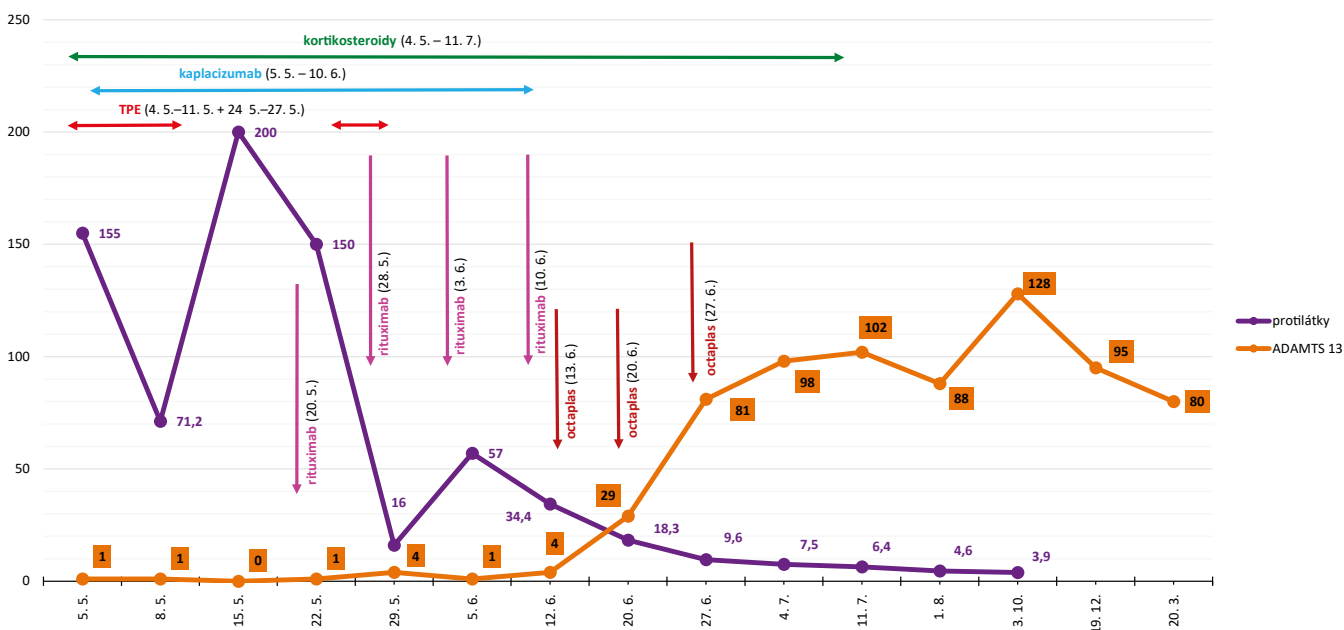
* Současné s výměnnou plazmaferézou (TPE) a imunosupresi; † Závažná trombocytopenie (typicky <30 × 10⁹/l).

Literatura: 1. European Medicines Agency. Public Assessment Report: Caplacizumab. EMA/490172/2018. 28 June 2018, 2. Scully M et al. *N Engl J Med* 2019;380:335-346, 3. Völker LA et al. *Blood Adv.* 2020;4(13):3085-3092.

Zkrácená informace o přípravku

Název přípravku: Cablivi 10 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok. **Léčivá látka:** kaplacizumab. **Indikace:** Přípravek Cablivi je indikován k léčbě dospělých a dospívajících ve věku od 12 let a starších s tělesnou hmotností alespoň 40 kg s epizodou získané trombotické trombocytopenické purpury (aTTP) ve spojení s výměnnou plazmy a imunosupresi.

Dávkování a způsob podání: Doporučený dávkovací režim přípravku Cablivi je první dávka intravenózní injekce 10 mg kaplacizumabu před výměnou plazmy a následné dávky každodenního subkutánního podání 10 mg kaplacizumabu vždy po ukončení výměny plazmy po dobu léčby každodenní výměnou plazmy a následného každodenního subkutánního podání 10 mg kaplacizumabu u výměna plazmy už byla ukončena, má být první dávka kaplacizumabu podána intravenózně i po dokončení výměny plazmy a další dávka má být podána subkutánně následující den podle obvyklého dávkovacího schématu. Pokud dojde k vynechání dávky přípravku Cablivi, může být podána do 12 hodin. Pokud uplynulo více než 12 hodin od doby, kdy měla být dávka podána, NEMÁ být vynechaná dávka podávána a další dávka má být podána podle obvyklého dávkovacího schématu. Pokud na konci tohoto období přetrvávají známky imunologického onemocnění, doporučuje se pokračovat v každodenním subkutánním podávání 10 mg kaplacizumabu až do vymizení známek základního imunologického onemocnění. Pro použití u pacientů s poruchou funkce ledvin, jater a u starších pacientů není třeba upravovat dávkování. Bezpečnost a účinnost kaplacizumabu u pediatrické populace nebyla v klinických studiích stanovena. Dávkování přípravku Cablivi u dospívajících ve věku od 12 let a starších s tělesnou hmotností alespoň 40 kg je stejné jako u dospělých. Nelze dát žádná doporučení týkající se dávkování u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností do 40 kg. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí kaplacizumabu s perorálními antikoagulanty, antiagregancii, trombolitiky nebo s heparinem. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Přípravek Cablivi zvyšuje riziko krvácení. U pacientů užívajících kaplacizumab, zejména u těch, kteří současně užívali antiagregancia nebo antikoagulantia, byly hlášeny případy závažného krvácení, včetně život ohrožujícího a fatálního krvácení. V případě aktivního klinicky signifikantního krvácení musí být léčba přípravkem Cablivi přerušena. Léčba přípravkem Cablivi má být znovu zahájena pouze na základě doporučení lékaře, který má zkušenosti s léčbou trombotických mikroangiopatií. Riziko krvácení se zvyšuje při současném užívání přípravku Cablivi s léčivými přípravky ovlivňujícími hemostázu a koagulaci. Zahájení nebo pokračování v léčbě perorálními antikoagulanty, antiagregancii, trombolitiky nebo heparinem vyžaduje důkladné zvážení a pečlivé klinické monitorování. Při podávání Cablivi u pacientů s již existujícími koagulopatiemi (např. hemofilie, jiné deficity koagulačních faktorů) se doporučuje provádět pečlivé klinické monitorování. Pokud má pacient podstupit plánovanou operaci, invazivní stomatologický výkon nebo jiné invazivní zákroky, musí být poučen, aby informoval příslušného lékaře nebo stomatologa, že užívá kaplacizumab a doporučuje se ukončit léčbu alespoň 7 dnů před plánovaným výkonem. Pacient musí rovněž informovat lékaře, který vede léčbu kaplacizumabem o plánovaném výkonu. Po odeznění rizika krvácení v důsledku zákroku a obnovení léčby kaplacizumabem má být pacient pečlivě sledován kvůli známým krvácení. Je-li nutný neodkladný operační výkon, doporučuje se použití koncentrátnu von Willebrandova faktoru pro úpravu hemostázy. Použití Cablivi u pacientů s těžkou akutní nebo chronickou poruchou funkce jater vyžaduje posouzení poměru přínosu a rizik a pečlivé klinické monitorování. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podávání kaplacizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Podávání přípravku Cablivi v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Není známo, zda se kaplacizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání. Účinky kaplacizumabu na fertilitu u lidí nejsou známy. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Cablivi nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* bolest hlavy, epistaxe, krvácení z dásně, kopřivka, pyrexie, únava. *Časté:* mozkový infarkt, oční krvácení, hematom, dyspnoe, hemoptýza, hemateméza, hematochezie, melena, krvácení v horní části gastrointestinálního traktu, krvácení z hemoroidů, rektální krvácení, hematom břišní stěny, myalgie, hematurie, menoragie, vaginální krvácení, krvácení v místě injekce, pruritus v místě injekce, erytém v místě injekce, reakce v místě injekce, subarachnoidální krvácení. Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů užívajících kaplacizumab hlášeny případy závažného krvácení včetně život ohrožujícího a fatálního krvácení, a to zejména u těch, kteří současně užívali antiagregancia nebo antikoagulantia. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chráňte před mrazem. Uchovávat v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** 10 mg kaplacizumabu v injekční lahvičce. **Registrační číslo:** EU/1/18/1305/001. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Ablynx NV, Technologiepark 2, 9052 Zwijnaarde, Belgie. **Datum poslední revize textu:** 22. 11. 2024. Přípravek Cablivi je vydáván na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku. **Další informace jsou k dispozici na adrese:** Sanofi s.r.o., Generála Píky 430/26, 160 00 Praha 6, tel.: 233 086 111 nebo na www.sanofi.cz.

Graf 1. Vývoj hladiny trombocytů ve vztahu k podávané TPE a profylaxe Octaplas LG**Graf 2.** Vývoj aktivity ADAMTS13 a protilátek ve vztahu k podávané léčbě (imunosuprese + TPE + kaplacizumab)

guidelines zařazeným do první linie léčby je kaplacizumab. Jeho přínos dokazují studie fáze II TITAN a klinické studie fáze III HERKULES. Zařazení kaplacizumabu do první linie léčby vedlo k vyššímu počtu remisí, redukcí relapsů do 4 týdnů od ukončení terapie (o 67 % méně oproti placebo), nižší mortalitě a nižšímu výskytu závažných tromboembolických příhod. Dále studie také prokázaly zkrácení doby hospitalizace (o 31 %) a snížení počtu TPE (o 38 %) (3–4, 9–10). Schválenou indikací kaplacizumabu je léčba dospělých a dospívajících ve věku od 12 let s hmotností nejméně 40 kg, kteří trpí epizodou získané trombotické trombocytopenické purpury, v kombinaci s plazmaferézou a imunosupresí (7). Od 1. 6. 2024

má již kaplacizumab schválenou úhradu a není nutné o něj žádat podle paragrafu 16. Je však nutné, aby měla zdravotnická zařízení toto léčivo nasmlouváno se zdravotními pojišťovnami jako centrový lék. První dávku kaplacizumabu lze podat již před započtením TPE, a to i. v. Další následné dávky již s. c. vždy po ukočení TPE. U naší pacientky jsme zahájili podání s. c. po první TPE, hned jak jsme měli kaplacizumab na našem pracovišti dostupný. Aplikace léku je jednoduchá a snadná a je velice dobře tolerována. Z nežádoucích účinků je časté slizniční krvácení (7), u naší pacientky se objevilo krvácení z nosu a dásní, které bylo jen mírné. Pokud jsou krvácivé komplikace závažné, lze použít jako antidotum koncentrát s von

Willebrandovým faktorem. Nedílnou součástí léčby pacientů s iTTP je další jejich sledování a monitorace ADAMTS13 každé 3 měsíce během prvních dvou let k predikci relapsu onemocnění (1–2, 6). V případě relapsu onemocnění či refrakterity na imunosupresi rituximabem lze užít některá další imunosupresiva jako cyklosporin A, azathioprin, mykofenolát mofetil, cyklofosfamid, vinkristin či splenektomií. Toxicita těchto léků však limituje jejich užití v praxi. Novými nadějnými léky k léčbě relapsu či refrakterity jsou další generace anti CD20 protilátek – ofatumumab či obinutuzumab, ale také inhibitor proteazomu – bortezomib či anti CD38 monoklonální protilátka daratumumab (10–13). U naší pacientky jsme

zvažovali bortezomib v dávce 1,3 mg/m² podávané 2x týdně po dobu dvou týdnů s. c. při refrakteritě TTP na imunosupresi rituximabem. Naštěstí jsme jej nemuseli použít, neboť naše pacientka dosáhla po 2 měsících remise, která trvá dodnes. Příčina akutní ataky TTP u naší pacientky je zatím idiopatická, původně zvažovaný vliv psychiatrické medikace po důkladném prostudování SPC nebyl shledán.

Sepsáním kazuistiky jsem chtěla poděkovat všem zdravotníkům, kteří se na péči o pacientku podíleli, a chtěla jsem vyzdvihnout důležitost multidisciplinárního týmu, a to nejen v léčbě TTP, ale i dalších prolínajících se diagnóz napříč obory.

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

- Lánská M, Radocha J. Kaplacizumab v léčbě získané trombotické trombocytopenické purpury. *Acta Med.* 2022;4.
- Lánská M. Léčba získané trombotické trombocytopenické purpury – kazuistika. *Farmakoterapeutické Revue.* 2022;7(6).
- Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2019;380(4):335346.
- Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2016;374(6):511522.
- Elverdi T, Eskazan AE. Caplacizumab as an emerging treatment option for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Drug Des Devel Ther [Internet].* 2019;13:12511258. Available from: doi:10.2147/DDDT.S134470.
- Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020;18(10):24862495.
- Cablivi. SPC.
- Knoebl P, Cataland S, Peyvandi F, et al. Efficacy and safety of openlabel caplacizumab in patients with exacerbations of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in the HERCULES study. *J Thromb Haemost.* 2020;18(2):479484.
- Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2017;15(7):14481452.
- Wali JA, Quigley BM, Schaefer B. Successful Use of Bortezomib in an Adolescent with Refractory TTP. *Case Rep Hematol.* 2023;2023:8173903.
- Lee CJN, Yates S, Rambally S, Sarode R, et al. Bortezomib in relapsed/refractory immune thrombotic thrombocytopenic purpura: a singlecentre retrospective cohort and systematic literature review. *Br J Haematol [Internet].* 2023;???. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjh.19035>.
- Yin J, Tian H, Kong D, et al. Bortezomib, a promising alternative for patients with refractory or relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura after rituximab treatment. *Br J Haematol [Internet].* 2022. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjh.18430>.
- Weisinger J, Fadlallah J, Joly B, et al. How we manage immunemediated thrombotic thrombocytopenic purpura after rituximab failure or intolerance. *Br J Haematol.* 2025;in press.
- Long X, AlHousni Z, Cataland SR, et al. 2025 focused update of the 2020 ISTH Guidelines for management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *ISTH SSC Commun [Internet].* 2025;in press.
- Cuker A, Cataland SR, Coppo P, et al. Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. *Blood.* 2021;137(14):18551861.

KNIŽNÍ NOVINKA



Vděčnost

Srdce modlitby

David Steindl-Rast

Slavný rakousko-americký benediktinský mnich David Steindl-Rast ve své kontemplativní knize zkoumá vztah mezi modlitbou a vděčností, která plyne z lidské schopnosti milovat. Objevuje krásu, která se ukrývá v každodenním životě. Věří, že pokud oslavujeme věci proto, že prostě jsou, žijeme život je v jeho plnosti. Překvapení je podle něj cestou k tomu, abychom si uvědomovali hodnotu života. Strach znamená podmínku odvahy. Klíčem k životu je rovnováha mezi dáváním a přijímáním, přičemž dávat můžeme tím, že se něčeho vzdáme, že vzdáme díky nebo že odpustíme. Radost není výsledkem toho, že se nám daří, nýbrž naší vděčnosti – pokud jsme vděční za to, co máme, nacházíme hlubokou a trvalou radost. I smysl života podle autora objevujeme skrze vděčnost. Autor, který věří, že součástí kontempace je aktivní účast na životě v lásce a vděčnosti, ve své knize propojuje duchovní myšlenky s každodenní zkušeností, kterou může získat každý z nás.

176 str., brož.

Cena: 369 Kč

Hodnocení efektu alergenové imunoterapie v rámci léčby respiračních alergií

Jiří Nevrlka

Farmakologický ústav LF MU Brno, Ústav laboratorní medicíny a Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Brno, UPIRA s. r. o. (Úspěšná péče o imunitu, respiraci a alergie) Brno

Specifická alergenová imunoterapie představuje účinnou metodu léčby respiračních alergií s možností přetrvávání efektu i mnoho let po ukončení terapie. Pro dosažení tohoto dlouhodobého efektu se podává minimálně 3 roky kontinuálně, nebo opakovaně pre/ko-sezonně. Správné a včasné vyhodnocení jejího efektu už po prvním roce či sezoně léčby je klíčové pro identifikaci non-respondérů, optimalizaci péče a minimalizaci zbytečných nákladů. Hodnocením efektu alergenové imunoterapie a jeho standardizací se zabývají doporučení Evropské akademie alergologie a klinické imunologie EAACI z let 2014 a 2023. Mezi klíčové metody patří kombinované skóre příznakové a lékové CSMS, vizuální analogové škály VAS, počítání „dobrých a špatných dnů“ a různé validované dotazníky. V případě astmatu se hodnotí počet a tíže exacerbací, možnost redukce kontrolující léčby a zohledňuje funkční vyšetření plic (spirometrie, FeNO). Provokační a expoziční testy (nazální, konjunktivální, bronchiální) představují velmi dobrý parametr pro hodnocení efektu alergenové imunoterapie, avšak nejsou pro běžnou praxi dostupné. Laboratorní biomarkery jako specifické IgG4 protilátky mají zatím pouze pomocný význam. Nejkomplexnější obraz efektu alergenové imunoterapie v léčbě respiračních alergií poskytuje kombinace klinických skóre, validovaných patientských dotazníků a některých objektivních testů.

Klíčová slova: AIT hodnocení, alergenová imunoterapie, alergická rýma, astma bronchiale.

Evaluation of the effect of allergen immunotherapy for practice

Specific allergen immunotherapy represents an effective treatment modality for respiratory allergies with the potential for sustained effects persisting many years after cessation of therapy. To achieve this long-term benefit, it is administered continuously for a minimum of 3 years or repeatedly in pre/co-seasonal regimens. Proper and early evaluation of its efficacy after the first year or season of treatment is crucial for the identification of non-responders, optimization of care, and minimization of unnecessary costs. The assessment of allergen immunotherapy efficacy and its standardization are addressed in the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) recommendations from 2014 and 2023. Key methodologies include the Combined Symptom and Medication Score (CSMS), Visual Analog Scales (VAS), counting „good and bad days,“ and various validated questionnaires. In the case of asthma, the evaluation focuses on the number and severity of exacerbations, the possibility of reducing controller therapy, and incorporates pulmonary function testing (spirometry, FeNO). Provocation and exposure tests (nasal, conjunctival, bronchial) represent excellent parameters for assessing allergen immunotherapy efficacy; however, they are not available for routine clinical practice. Laboratory biomarkers such as specific IgG4 antibodies currently have only supportive significance. The most comprehensive assessment of allergen immunotherapy efficacy in treating respiratory allergies is provided by combining clinical scores, validated patient questionnaires, and selected objective tests.

Key words: AIT evaluation, allergen immunotherapy, allergic rhinitis, bronchial asthma.

Úvod

Alergická onemocnění dýchacích cest, tj. sezonní a perenniální alergická rýma (AR) a alergické bronchiální astma (AB), představují významnou zátěž pro pacienty i zdravotní systém. Zatímco standardní farmakoterapie (antihistaminika, bronchodilatancia, intranazální a inhalační kortikosteroidy) řeší inhalační alergie pouze symptomaticky, specifická alergenová imunoterapie (AIT) je chorobu modifikující léčba s potenciálem navození dlouhodobé až celoživotní imunotolerance. Pro navození dlouhodobého efektu po ukončení terapie i dalších potenciálních kauzálních efektů (jako prevence vzniku astmatu na terénu AR nebo rozšiřování počtu aktivních alergenů) se prodlužuje podávání AIT na řádově 3 až 5 let. Účinek AIT však není univerzální. Přibližně 15–30 % pacientů nereaguje na tuto léčbu dostatečně. Identifikace těchto tzv. non-respondérů a včasné ukončení nedostatečně efektivní AIT léčby je proto nezbytné (1).

Principy hodnocení efektu AIT

Hodnocení efektu AIT se opírá především o klinický stav pacienta, který můžeme vyjádřit ve třech souvisejících kategoriích: tíže klinických příznaků, potřeba protialergické medikace a kvalita života pacienta. V případě bronchiálního astmatu zahrnujeme do hodnocení také srovnání plicních funkcí (spirometrie, event. impulzní oscilometrie) a biomarkeru FeNO (frakční exhalovaný oxid dusnatý, fractional exhaled nitric oxide, FeNO). V současné době se nemůžeme spolehnout na nepřímé laboratorní biomarkery, které tak mají jen pomocný význam a často se v praxi ani nestanovují. V každém případě žádný současný laboratorní biomarker není klinicky plně validován pro rutinní hodnocení efektu AIT. Naopak velmi dobrý obraz o efektu AIT a o stavu alergické reaktivity pacienta by přinášely provokační testy (nazální, konjunktivální, bronchiální) a expoziční alergenové testy, které však nejsou pro běžnou praxi metodicky a/nebo přístrojově dostupné a jejich použití se tak omezuje spíše jen na klinické studie (2, 3).

Klinické hodnocení efektu AIT – praxe a požadavky

Klinické hodnocení tíže alergické rýmy a astmatu a jejího vývoje, resp. efektu AIT, se v praxi často děje empiricky či lépe řečeno expertním posouzením lékaře na základě ad hoc sdělovaných údajů ze strany pacienta. Tato metoda může uspět, pokud je rozdíl mezi stavem před AIT a za AIT léčby jasně markantní. V mnoha případech tomu ale takto není. Pro tyto případy je vhodné použít standardizované parametry. Standardizace usnadňuje také porovnání výsledků napříč klinickými pracovišti i výzkumnými studiemi. Pro naši praxi je vhodné vyjít z dokumentů Evropské akademie alergologie a klinické imunologie (European Academy of Allergy & Clinical Immunology, EAACI) z roku 2014 „Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper“ (Pfaar O, et al. 2014) (2) a navazujícího dokumentu z roku 2023 „Standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy in allergic asthma: An EAACI position paper“ (Kaapen J, et al. 2023) (4). Požadavek na standardizaci a objektivizaci v hodnocení AIT zahrnují i současná česká doporučení „Průvodce alergenovou

imunoterapií: doporučení České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP“ (Rybníček O et Seberová E, 2021) (5).

Klinické hodnocení efektu AIT – možnosti

Subjektivní pohled pacienta i lékaře na stav choroby, její dopady a efekt léčby redukuje princip evaluace pomocí standardizovaných klinických kritérií a dotazníků. Dokumenty EAACI jako primární hodnotící cíl stanovují pro alergickou rýmu kombinované skóre příznakové a lékové (CSMS, Combined Symptom and Medication score), jako sekundární použití vizuální analogové škály (VAS, Visual Analog Scale), počítání tzv. dobrých a špatných dnů nebo využití různých validovaných příznakových dotazníků a dotazníků na spokojenost pacienta s léčbou a na kvalitu jeho života. V případě alergického astmatu do hry vstupuje jako primární hodnotící cíl počet a tíže astmatických exacerbací (Exacerbation rate) a možnost redukce kontrolující léčby, resp. doba od plného vysazení kontrolující léčby inhalačními kortikosteroidy do první exacerbace (2, 4).

Kombinované skóre příznakové a lékové (Combined Symptom and Medication score, CSMS)

Je doporučeno EAACI jako primární cíl pro hodnocení efektu AIT v léčbě AR pro klinické studie, ale je dobře použitelné i pro běžnou praxi. Integrovaně hodnotí intenzitu různých příznaků alergické rýmy (respektive u sezonní pylové alergie současně alergické konjunktivitidy) a objektivní potřebu úlevových léků. Skóre se počítá jako průměr denního symptomového skóre (daily Symptom score, dSS) ve stupních 0 až 3 a denního lékového skóre (daily Medication score, dMS) podle typu aplikovaných léků opět ve stupních 0 až 3, jejichž součtem vzniká konečná hodnota 0 až 6 (podrobněji tabulka 1). Za klinicky významné považujeme snížení CSMS v prvním roce léčby o $\geq 30\%$ (2, 6). Nevýhodou je požadavek na větší spolupráci pacienta, aby byly parametry zaznamenány denně po dostatečně dlouhou dobu. Ze strany lékaře je pak třeba zvolit adekvátní datový interval pro meziroční hodnocení a „odstínit rušící vlivy“ (například vliv kontaktu s nehodnoce-

Tab. 1. Kombinované skóre příznakové a lékové (Combined Symptom and Medication Score, CSMS – přeloženo a upraveno z publikace 2)

Příznakové skóre (Symptom score, SS)		
Nosní příznaky	Svědění nosu	0–3
SAR/PAR	Kýchání	0–3
	Sekrece z nosu	0–3
	Obturace nosu	0–3
Oční příznaky (SAR)	Svědění/zarudnutí očí	0–3
	Slzení očí	0–3
dSS – Daily Symptom score		0–3
Lékové skóre (Medication score, MS)		
Úlevový lék	H1A (H1 antihistaminikum tbl. / topické)	1
	IKS (intranazální kortikoid), event. + H1A	2
	SKS (kortikoid tbl.), event + H1A, + IKS	3
dMS – Daily Medication score		0–3
Kombinované skóre (Combined Symptom and Medication score, CSMS)		
CSMS	dSS (0–3) + dMS (0–3)	0–6
0 – žádné; 1 – mírné (minimálně obtěžující); 2 – středně těžké (obtěžující); 3 – těžké (těžko tolerovatelné, narušující denní aktivity/spánek)		

nými alergeny nebo vliv respiračních infekcí). Praktickému vyhotovení může velmi napomoci zapojení informačních technologií. V současnosti existuje několik softwarových aplikací s možností záznamu parametrů pro CSMS včetně lokalizovaných pro češtinu. Tyto aplikace usnadňují sběr dat a mohou zvýšit přesnost hodnocení (7).

Kombinované skóre příznaků a medikace lze vyjádřit také s odlišnou vahou pro hodnocení jednotlivých parametrů, jak vidíme u některých dřívějších klinických studiích (například Average Adjusted Symptom Score ARTSS). Používané je například hodnocení s výrazně vyšší vahou pro příznaky AR, kde dSS odpovídá nikoli průměru, ale prostému součtu hodnocení jednotlivých příznaků (tj. celkově pro sezonní AR 0 až 18 a pro pereniální AR 0 až 12) a kombinované skóre (Total Combined Score, TCS) tak nabývá hodnot 0 až 21, resp. při pereniální AR 0 až 15.

Vizuální analogová škála (Visual Analog Scale, VAS)

VAS je rychlý a jednoduchý způsob subjektivního hodnocení symptomů. V našem případě na grafice VAS pacient hodnotí globálně intenzitu příznaků AR na škále obvykle 0 až 10. Z tohoto typu hodnocení vychází i aktuální podoba základních mezinárodních doporučení pro diagnostiku a léčbu alergické rýmy dle expertní skupiny ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), které bychom v souladu s doporučeními našich odborných společností měli zrcadlit i v české praxi (8). K dispozici jsou pro českou praxi i odpovídající pomůcky (Obr. 1). V klinických studiích se nicméně můžeme setkat i s jiným škálováním, například 0 až 100, kde vizuální odečet umožňuje manipulace v odpovídající softwarové aplikaci. Obdobné principy lze samozřejmě použít i v hodnocení tíže AB.

Hodnocení „dobrých a špatných dnů“ (Well Days, WDs a Severe Days, SDs)

Pacient určí počet odpovídajících dnů v rámci pylové sezony nebo jinak určeného intervalu. Obvyklá definice „dobrého“ dne odpovídá dni s plnou kontrolou choroby, kdy je symptomové skóre ≤ 1 , a to bez užití úlevové medikace. Naopak za „špatný“ den se považuje takový, kdy přes aplikaci úlevové medikace dosahuje některý z příznaků vysoce obtěžující intenzity (stupeň 3 na běžné stupnici 0 až 3). Bohužel v klinických studiích se můžeme setkat i s odlišným vymezením těchto parametrů a také dokument EAACI z roku 2014 neurčuje jejich definici zcela arbitrárně (9).

Hodnocení míry exacerbací (Exacerbation rate) a potřeby kontrolující medikace v rámci astmatu

V případě alergického astmatu navrhuje dokument EAACI 2023 jako primární hodnoticí cíl počet a charakter astmatických exacerbací a sekundárně posouzení potřeby astma kontrolující medikace, resp. možnosti redukce dávky inhalačních kortikosteroidů (například jako doba od plného vysazení kontrolující léčby inhalačními kortikosteroidy do relapsu, resp. první exacerbace). Oba návrhy vychází ze zkušeností z klinických studií zkoumající standardní farmakoterapii AB, ale i studií, které přinesly pozitivní data o účinnosti léčby roztočovým tabletovým alergenem (4).

Validované dotazníky pro (alergickou) rýmu

Mimo koncept CSMS existují různé validované dotazníky na tíži příznaků a event. i další parametry alergické rýmy (například Rhinitis Control Assessment Test, RCAT, Allergic Rhinitis Control Test ARCT). Využit lze také dotazníky neurčené specificky pro alergickou rýmu, ale pro rýmu jako takovou, například u ORL specialistů oblíbený dotazník

Obr. 1. Příklad pomůcky pro aplikaci VAS v hodnocení alergické rýmy (poskytnuto farm. firmou Mylan)



pro hodnocení chronické rhinosinuitidy zahrnující i otázky na kvalitu života SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test) (10).

Dalším typem hodnocení jsou validované dotazníky určené primárně pro hodnocení kvality života při alergické rýmě. Nejpoužívanějším je patrně dotazník RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire), který existuje i v českém znění a ve formě zkrácené mini-RQLQ a určené pro děti Paediatric RQLQ a dospívající Adolescent RQLQ. V základní formě obsahuje 28 otázek ze 6 okruhů, s hodnocením 0 až 6, tj. rozmezím 0–168 bodů (11) (Obr. 2). Využit by šlo i obecné dotazníky na kvalitu života a její vybrané oblasti, například WPAI-GH (Work Productivity and Activity Impairment – General Health), které postrádají specifické zaměření na diagnózu AR.

Validované dotazníky pro (alergické) astma bronchiální

Existují různé validované dotazníky na tíži příznaků a event. i další parametry bronchiálního astmatu. V České republice je rutinně v praxi astmatologů používán dotazník TPA (Test kontroly astmatu, resp. v anglické verzi ACT Asthma Control Test). Existují i jiné validované dotazníky (například Asthma Control Questionnaire ACQ) a dotazníky spojující problematiku alergické rýmy a komorbidního astmatu (například RhinAsthma Patient Perspective RAPP nebo Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test CARAT) (12).

V rámci validovaných dotazníků pro hodnocení kvality života při astmatu je nutno podtrhnout dotazník AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire), který existuje i v českém znění a je často používán v praxi pneumologů. V základní formě obsahuje 32 otázek ze 7 okruhů, s hodnocením 0 až 6, tj. rozmezím 0–224 bodů (13) (Obr. 2). Existují ale také jiné validované dotazníky včetně zohledňujících komorbidní AR a AB, například RHINASTHMA.

Validované dotazníky pro hodnocení efektu léčby a spokojenosti pacienta

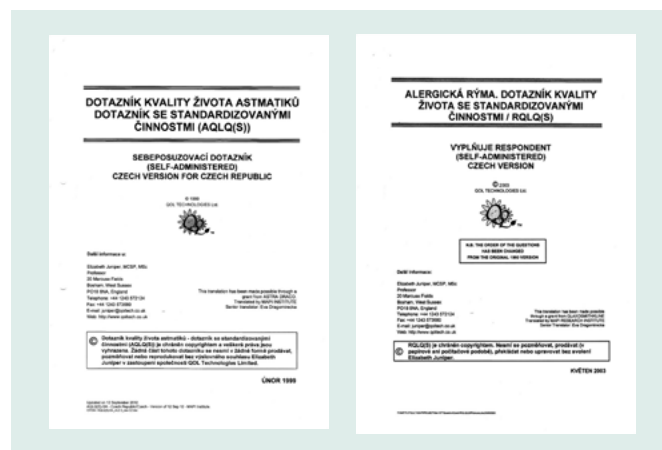
K dispozici jsou také dotazníky zaměřené přímo na hodnocení efektu léčby z pohledu pacienta. Uvést je třeba dotazník ESPIA (The Satisfaction Scale for Patients Receiving Allergen Immunotherapy ESPIA questionnaire) s 16 otázkami nebo PBI-AR (Patient Benefit Index for Allergic Rhinitis) s 25 otázkami (14).

Paraklinické vyšetřovací metody v hodnocení efektu AIT

Funkční vyšetření plic

U astmatiků se běžně provádí za ambulantních kontrol spirometrické vyšetření. Spirometrie je standardní metodou pro funkční posouzení plic. Hodnotíme zejména parametr FEV₁, resp. FEV₁/FVC, sekundárně PEF, FEF75 a FEF25-75 a další. Zlepšení $\geq 15\%$ od výchozí hodnoty lze považovat při léčbě AIT za významné (15). Alternativou pro spiometrii je méně využívaná impulzní oscilometrie. Výhodné je doplnit tyto metody vyšetřením exhalovaného oxidu dusnatého (FeNO), které je neinvazivní a dobře odráží aktivitu eozinofilního zánětu v dolních dýchacích cestách. Pokles FeNO o ≥ 20 ppb je obvykle korelován se zlepšením klinických parametrů a lze považovat za významný (16). Limitací tohoto typu objektivizace je omezený počet vyšetření vázaný na návštěvu v ambulanci lékaře, v praxi při relativně stabilním klinickém

Obr. 2. Úvodní strany české lokalizace validovaných dotazníků RQLQ a AQLQ pro hodnocení kvality života při alergické rýmě, resp. bronchiálním astmatu



stavu i jen 1x za sezonu. Za těchto okolností nelze obvykle přikládat meziročním rozdílům velkou váhu, přinejmenším pokud je nehodnotíme v komplexu klinického hodnocení astmatu za celé rozhodné období.

Provokační a expoziční testy

Stupeň reaktivity v provokačních testech se jeví jako velmi dobrý parametr pro hodnocení efektu AIT. Technicky lze provést následující vyšetření (s uvedenými praktickými limitacemi):

Nazální provokační testy (Nasal Allergen Provocation Test, NPT): Test, při kterém je nosní sliznice vystavena alergenu za účelem sledování symptomů, jako jsou sekrece, iritace, obstrukce nosu a dalších doprovodných příznaků. Současně se hodnotí například změny v průtoku vzduchu nosní dutinou měřené rhinomanometrií. Limitováno je potřebou rhinomanometru, praktickou nedostupností schválených diagnostických reagentů a omezeními zkušenostmi většiny alergologů (17).

Konjunktivální provokační testy (Conjunctival Allergen Provocation Test, CPT): Spočívá v aplikaci alergenu na spojivku oka, což vyvolává místní alergickou reakci charakteristickou zarudnutím, otokem, slzením a svěděním. Provádíme zde skórování symptomů a případně okulomografické vyšetření. Limitováno je praktickou nedostupností schválených diagnostických reagentů i neaprobovaným vyšetřovacím protokolem v České republice (18).

Bronchiální provokační testy (Bronchial Provocation Test, BPT): Lze provést s alergenem, ale s limitacemi obdobnými výše zmíněným provokačním testům. Na druhou stranu jsou dostupné u mnoha pneumologů formou nespecifického metacholinového testu, kdy obecný pokles bronchiální reaktivity v čase lze interpretovat jako efekt léčby AIT (19).

Expoziční komory (Allergen Exposure Chambers, AEC): umožňují zcela standardizovanou aerosolizaci alergenu v kontrolovaném prostředí a jejich výstupy tak mají vysokou výpovědní hodnotu. Ale jde o drahá zařízení omezená pouze na několik evropských spíše výzkumných pracovišť a nejsou tedy dostupná pro běžnou praxi (20).

Laboratorní biomarkery

Určení vhodných biomarkerů pro hodnocení tíže AR a AB, potažmo hodnocení efektu AIT, je zatím stále předmětem výzkumu. V praxi se

někdy využívá stanovení pro hodnocení alergen specifických protilátek „ochranné“ třídy IgG4. Nárůst titru specifických IgG4 ukazuje na imunologickou odpověď při léčbě AIT, ale jeho přímá korelace s klinickým zlepšením AR a/nebo AB je variabilní (21). Podobné pro praxi ne zcela uspokojivé výsledky má stanovování vývoje indexů mezi celkovými a pro hodnocení alergen specifickými IgE protilátkami (cIgE/sIgE), indexu mezi specifickými protilátkami třídy IgE a IgG4 (sIgE/sIgG4) nebo srovnávání vývoje v odpovědi BAT testů (test aktivace bazofilů) pro hodnocení alergen.

Závěr

Nejkomplexnější obraz efektu AIT poskytuje kombinace klinických skóre, validovaných patientských dotazníků a některých objektivních testů. Standardizace cílů klinického hodnocení podle dokumentů EAACI z roku 2014 a z roku 2023 má zajistit srovnatelnost klinických studií i klinické praxe. Implementace vhodných evaluačních metod do klinické praxe přispívá k včasné identifikaci non-respondérů, individualizaci léčby i úsporám ve zdravotnickém systému.

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:** Tato studie/publikace/výstup vznikl/a za podpory specifického vysokoškolského výzkumu (MUNI/A/1722/2024), kterou poskytlo MŠMT. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Canonica GW, et al. Efficacy of allergen immunotherapy: focus on nonresponder patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):a-b.
2. Pfaar O, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2014;69(7):781-92.
3. Pfaar O, et al. Long-term outcomes and standardized endpoints in allergen immunotherapy. *Allergy.* 2023;78(2):271–83.
4. Kaapen J, et al. Standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy in allergic asthma: An EAACI position paper. *Clin Transl Allergy.* 2023;13:e12108.
5. Rybníček O, Seberová E. Průvodce alergenovou imunoterapií: doporučení České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP. Praha: Tigris; 2021. 72 stran. ISBN 978-80-87323-18-2.
6. Bousquet J, et al. Combined symptom–medication score for evaluating efficacy of allergen immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2006;36(6):712-8.
7. Mosnaim G, et al. Digital health technology and immunotherapy adherence. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(5):1324-32.
8. Klimek L, et al. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the precision medicine era. *Allergy.* 2019 Dec;74(12):2386-2398.
9. Tomazic PV, et al. Good day/bad day evaluation of allergic rhinitis. *Allergy.* 2015;70(1):57-63.
10. Schalek P. Česká verze dotazníku kvality života pro pacienty s chronickou rhinosinuitidou SNOZ-22 /sino-nasal outcome zes2). *Otorinolaryngol Foniatr.* 2010;59(3):149-152.
11. Juniper EF, et al. Development and validation of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;88(1):47-52.
12. Sousa-Pinto B, Sa-Sousa A, Amaral R, et al. Assessment of the control of allergic rhinitis and asthma test (CARAT) using MASK-air. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(1):343-5 e2.
13. Juniper EF, et al. Development and validation of the asthma quality of life questionnaire. *Am J Respir Crit Care Med.* 1992 Apr;145(4):1321-7.
14. Mösges R, et al. Patient Benefit Index for Allergic Rhinitis (PBI-AR). *Allergy.* 2004;59(11):1194-202.
15. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2021;57(4):2003753.
16. Dweik RA, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(5):602-15.
17. Kanjanawasee D, et al. Nasal allergen provocation test: updated indications and methodology with recent advancements. *Allergy.* 2025; [online ahead of print].
18. Bielory L, et al. Conjunctival allergen challenge: methodology and applications. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104(6):457-65.
19. Djukanović R, et al. Bronchial provocation testing in asthma management. *Eur Respir J.* 2007;29(6):1348-56.
20. Berings M, et al. Clinical experience with allergen exposure chambers in Europe. *Allergy.* 2017;72(7):1133-9.
21. Kleine-Tebbe J, et al. Immunoglobulin G4 as a biomarker for allergen immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2019;49(5):558-67.



FACEBOOK

<https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/>

@SolenMedicalEducation



INSTAGRAM

https://www.instagram.com/solen_cz/

@solen_cz



LINKEDIN

<https://www.linkedin.com/company/solen-medical-education/>

#solenmedicaleducation

» ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**

» **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH

» UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**

» **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY

» INFORMACE O **ON-LINE KURZECH**

» NOVINKY V **E-SHOPU**

... a mnoho dalšího

... **nenechte si ujít aktuální informace**
o možnostech medicínského vzdělávání

Doporučený postup diagnostiky a léčby infekce virem hepatitidy B

Petr Husa¹, Jan Šperl, Petr Urbánek³, Soňa Fraňková²

¹Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU a FN Brno

²Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

³Interní klinika 1. lékařské fakulty UK a ÚVN, Praha

Nová doporučení odrážejí nárůst poznatků, které byly publikovány od vydání předchozího českého doporučeného postupu v září 2017. Základem pro napsání tohoto doporučeného postupu byla doporučení Evropské asociace pro studium jater (EASL) z května 2025.

Podle kvalifikovaných odhadů je celosvětově chronicky infikováno virem hepatitidy B (HBV) 254 milionů lidí. Česká republika patří mezi státy s nízkou prevalencí infekce HBV. Infekce HBV může vyvolat závažná, život ohrožující poškození jater – fulminantní hepatitidu, jaterní cirhózu a hepatocelulární karcinom (HCC). Hlavním cílem léčby je prodloužit délku života a zlepšit jeho kvalitu zabráněním progresi chronické hepatitidy do jaterní cirhózy, dekompenzace cirhózy a vzniku HCC. Předpokladem dosažení tohoto cíle je trvalá suprese replikace HBV. Dalšími cíli léčby jsou prevence vertikálního přenosu infekce z matky na novorozence, zábrana reaktivace infekce HBV, léčba extrahepatálních manifestací (EHM) HBV a snížení pravděpodobnosti mezilidského přenosu HBV.

Obecně jsou možné 2 strategie léčby chronické hepatitidy B – léčba nukleos(t)idovými analogy (NA) nebo pegylovaným interferonem alfa. V současnosti je naprostá většina pacientů v České republice a v celé Evropě léčena NA. Entekavir (ETV), tenofovir disoproxil fumarát (TDF) nebo tenofovir alafenamid (TAF) by měly být používány jako NA první linie léčby. Hlavní výhodou léčby vysoce účinnými NA s vysokou genetickou bariérou pro vznik rezistence je predikovatelně vysoká a dlouhodobá antivirová účinnost vedoucí k dosažení nedetekovatelné HBV DNA v séru u naprosté většiny adherentních pacientů a příznivý bezpečnostní profil těchto léků. Těmito NA může být léčen každý pacient s chronickou hepatitidou B a představují jedinou možnost léčby u pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou, po transplantaci jater, s EHM infekce HBV, závažnou akutní hepatitidou B nebo exacerbací chronické hepatitidy B. Při rozhodování mezi ETV, TDF a TAF je potřeba zhodnotit komorbiditu (především renální insuficienci a redukci kostní hustoty) a další faktory (ženy v produktivním věku, gravidní, vyšší věk).

Klíčová slova: chronická hepatitida B, entekavir (ETV), tenofovir disoproxil fumarát (TDF), tenofovir alafenamid (TAF).

Diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection: Czech national guidelines

The new recommendations reflect the increase in knowledge that has been reported since the release of previous Czech guidelines in September 2017. The base for these guidelines were European Association for the Study of the Liver (EASL) guidelines from May 2025.

According to qualified estimates, there are 254 million people with chronic hepatitis B (HBV) infection worldwide. The Czech Republic is among the countries with a low prevalence of HBV infection. HBV infection can cause serious, life-threatening liver damage – fulminant hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma (HCC). The main goal of treatment is to prolong life and improve its quality by preventing the progression of chronic hepatitis to liver cirrhosis, decompensation of cirrhosis, and the development of HCC. A prerequisite for achieving this goal is sustained suppression of HBV replication. Other treatment goals include preventing vertical transmission of infection from mother to newborn, preventing HBV reactivation, treating

prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
Klinika infekčních chorob FN Brno a LF MU Brno
husa.petr@fnbrno.cz

Cit. zkr. Vnitř. Lék. 2025;71(7):E13-E29
Článek přijat redakcí: 1. 10. 2025

www.casopisvnitrlkarnstvi.cz

Vnitř. Lék. 2025;71(7):E13-E29 / VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ

PLNÁ VERZE ČLÁNKU → <https://doi.org/10.36290/vnl.2025.086>
POUZE PRO PŘEDPLATITELE VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ



Čtvrtstoletí zkušeností se vzděláváním lékařů

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

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

Spustili jsme
podcasty
**Hovory
o medicíně**



Uspořádali jsme
**1 140 kongresů
a seminářů**



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

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

Řekli o nás...

Podívejte se na krátká videa
se zkušenostmi těch, kteří s námi
spolupracují od samého začátku →

www.solen.cz



 **SOLEN**
let s vámi

Vnitřní lékařství

Ročník 71, 2025, číslo 7

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:

SOLEN, s. r. o., Lazecká 297,51, 779 00 Olomouc
tel: +420 582 397 407, www.solen.cz

Redaktorka:

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

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

Obchodní oddělení:

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

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

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

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

Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2025
je 1 950 Kč.

Časopis můžete objednat na www.solen.cz,
e-mailem: predplatne@solen.cz,
telefonem: +420 734 254 064

Předplatné v SR:

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

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

Registrace MK ČR pod číslem E 1202

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

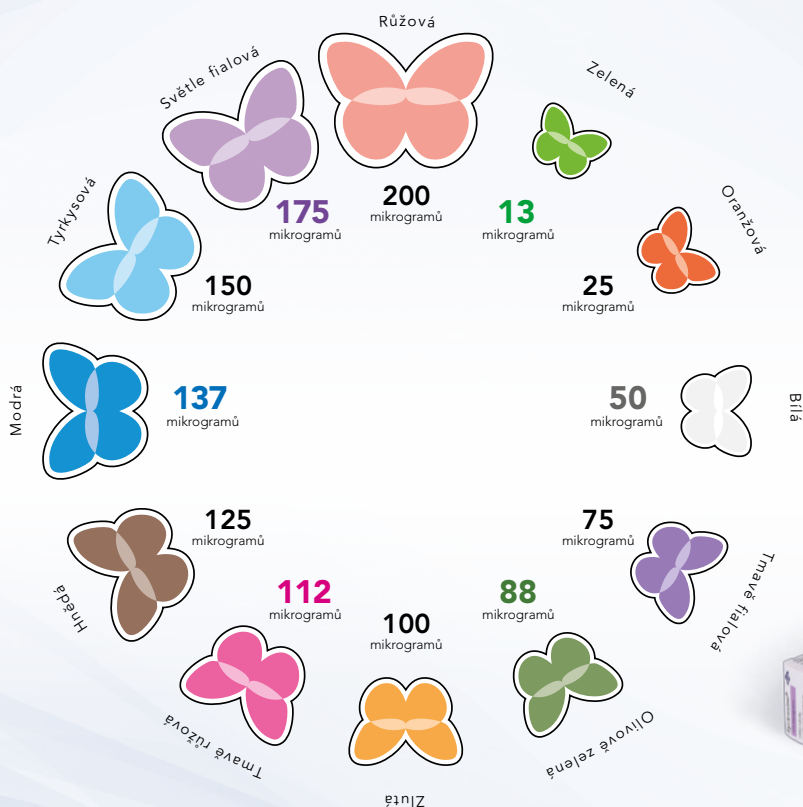
Citační zkratka: Vnitř Lék.

Časopis je indexován v:

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



Stabilní střevní absorpce i při změněných hodnotách pH v žaludku¹



12 sil účinné látky

Široká škála sil účinné látky v přípravku od 13 do 200 mikrogramů² evothyroxinu umožňuje nastavení léčby podle individuálních potřeb pacientů.



Zkrácená informace o léčivém přípravku SYNTROXINE® 13 až 200 mikrogramů

Léčivá látka a léková forma: Levothyroxinum natricum 13 až 200 mikrogramů ve formě měkkých tobolek. **Terapeutické indikace:** SYNTROXINE® 13 mikrogramů měkké tablety. U dětí jako počáteční dávka při substituční hormonální léčbě hypotyreózy. Jako nízká počáteční dávka u starších pacientů, u pacientů s ischemickou srdeční chorobou nebo těžkou či chronickou hypotyreózou, tato dávka pak má být pomalu a s delšími intervaly zvyšována (například po dávkách 13 mikrogramů každých 14 dní) při časté monitoraci hladin hormonu štítné žlázy. U jakéhokoli pacienta, který vyžaduje pomalé zvyšování dávek levothyroxinu, SYNTROXINE® 25–200 µg měkké tablety. Léčba benigní strumy s normální funkcí štítné žlázy. Profylaxe recidivy strumy po rezeji jazykové nebo jiné rezeji štítné žlázy (podle hormonálního stavu po operaci). Substituční léčba hormonem štítné žlázy při hypotyreóze. Suprese u maligního tumoru štítné žlázy. Podpůrná medikace při tyreostatické léčbě hypertyreózy. Supresní test štítné žlázy. U jakéhokoli pacienta, který vyžaduje pomalé zvyšování dávek levothyroxinu. **Dávkování a způsob podání:** Benigní struma s normální funkcí štítné žlázy: 75–200 µg. Profylaxe recidivy strumy po rezeji (eufunkční struma): 75–200 µg. Substituční léčba hormonem štítné žlázy při hypotyreóze u dospělých: úvodní 25–50 µg, udržovací dávka 100–200 µg. Substituční léčba hormonem štítné žlázy při hypotyreóze u dětí: úvodní 13–50 µg, udržovací dávka 100–150 mikrogramů m² povrchu těla. Podpůrná medikace při tyreostatické léčbě hypertyreózy: 50–100 µg. Suprese u maligního tumoru štítné žlázy: 150–300 µg. **Diagnostické použití při supresním testu štítné žlázy:** 2krát 100 µg nebo 1krát 200 µg (během 14 dní před skintigrafii) nebo zpočátku: 1krát 75 µg po 14 dní, se začátkem 28 dní před skintografií, a poté: 1krát 150 µg po 14 dní před skintografií. Léčbu hormonu štítné žlázy je třeba zahájit v nízké dávce a každé 2–4 týdny ji zvyšovat až do dosažení plné udržovací dávky. Toto neplatí u novorozenců, kde je nutné rychle nahradit nedostatek vlastního hormonu. Celou denní dávku je třeba polykat vcelku a zapít (například polovinou sklenice vody), a to ráno na lačný žaludek, pínejmenším 1/2 hodiny před snídaní. SYNTROXINE® lze podávat dětem, ale pouze v případech, že jsou schopni polknout neporušenou tabletku. **Kontraindikace:**

měkké tablety.

Přecitlivělost na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Neléčená nedostatečnost kůry nadledvin, neléčená hypopituitarismus a neléčená hypertyreóza. Léčba přípravkem SYNTROXINE® nesmí být zahájena při akutním infarktu myokardu, akutní myokarditidě a akutní pankreatitidě. Kombinovaná terapie s levothyroxinem a tyreostatikem při hypertyreóze není indikována během těhotenství. SYNTROXINE® je také kontraindikován u osob neschopných spolknout vcelku měkkou tabletku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Před zahájením užívání je nutné vyloučit nebo léčit: koronární insuficience, angina pectoris, arterioskleróza, hypertenze, hypofyzární insuficience a adrenokortikální insuficience kvůli prevenci akutní adrenální insuficience, autonomie štítné žlázy. Doporučuje se použít nízkou počáteční dávku u pacientů s rizikem psychotických poruch. U pacientů s koronární insuficíencí, srdečním selháním, tachykardií či arytmií je nutné častá monitorace hladin hormonu štítné žlázy. U pacientů s epilepsií v anamnéze je třeba postupovat opatrně. U sekundární hypertyreózy je nutno před substituční léčbou zjistit příčinu. Hormony štítné žlázy by neměly být podávány k redukci hmotnosti. Biotin může interferovat s imunologickými testy štítné žlázy, které vycházejí z interakce biotin/streptavidin. **Interakce:** Levothyroxin může omezit účinek antiidiabetik. Účinek antikoagulancií se může zvýšit. Užívání iontoměničových plynkyřic narušuje absorpci levothyroxinu. Přípravky obsahující hliník, vápník a železo jsou schopny oslabit účinky levothyroxinu. Salicyláty, dikumarol, vysoké dávky furosemidu (250 mg), klofibrát, fenytoin a jiné látky mohou levothyroxin vytěšňovat z vazby na plazmatické proteiny, a tak zvyšovat hladinu frakce FT4. Propylthiouracil, glukokortikoidy, beta-sympatolytika, amiodaron a kontrastní látky obsahující jód mohou snížit periferní přeměnu formy T4 na trijodthyronin (T3). Sertalin, chlorochin a proguanil snižují účinnost levothyroxinu a vedou k nárůstu hladiny TSH. Léky indukující funkci enzymatického systému v játrech, například barbituráty a přípravky obsahující tiazolku tečkanovanou, mohou zvýšit jaterní clearance levothyroxinu. Potřeba levothyroxinu se může zvýšit u žen užívajících hormonální perorální antikoncepci s estrogyeny nebo při hormonální substituční terapii po menopauze. U pacientů léčených levothyroxinem

je třeba monitorovat hladinu TSH alespoň v průběhu prvního měsíce po zahájení a/nebo ukončení léčby ritalonem. Sevelamer může při užívání s levothyroxinem zvyšovat hladinu TSH. Inhibitory tyrosinkinázy mohou snižovat účinnost levothyroxinu. Při podávání orlistatu s levothyroxinem může dojít k hypotyreóze, popř. snížené kompenzaci hypotyreózy. Souběžné podávání s inhibitory protonové pumpy může způsobit snížení absorpce hormonu štítné žlázy v důsledku zvýšení intragastrického pH způsobeného inhibitory protonové pumpy. Studie lékových interakcí provedená po přechodu z tablet na měkké tablety u 47 pacientů po tyreidektomii užívajících inhibitory protonové pumpy prokázala snížení hladiny TSH. Vzhledem k omezení této studie a velké interindividuální variabilitě v odpovědi na levothyroxin může být u některých pacientů stále nutné upravit dávku levothyroxinu ve formě měkkých tobolek. Sójové výrobky mohou snižovat vstřebávání přípravku SYNTROXINE® ve stěvěch. **Těhotenství a kojení:** Ze zkušenosti z použití u pacientů nevyplyvá žádné riziko malformací nebo toxicity u plodu či novorozence po užívání levothyroxinu během těhotenství. Levothyroxin lze užívat při kojení. K léčbě hypertyreózy během těhotenství podávejte pouze tyreostatika. **Nežádoucí účinky:** Typické projevy hypertyreózy při předávkování: zrychlený tep, palpitace, srdeční arytmie, angina pectoris, bolesti hlavy, svalová slabost a křeče, zarudnutí, horečka, zvracení, poruchy menstruační, pseudotumor cerebri, třes, vnitřní neklid, nespavost, úbytek na hmotnosti a průjem. V případě přecitlivělosti na jakoukoli složku přípravku se mohou vyskytnout alergické reakce kůže a dýchacího ústrojí. **Zvláštní opatření pro uchování:** Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. **Druh obalu a velikost balení:** Blistry z PCTFE a hliníku. Velikosti balení: 30, 50 a 100 měkkých tobolek. **Držitel rozhodnutí o registraci:** IBSA Slovakia s.r.o., Mýtna 42, 811 07 Bratislava, Slovenská republika. **Registrační číslo:** 56/388/11-C až 56/399/11-C. **Datum revize textu:** 6. 12. 2024. Před předepsáním přípravku se seznáme s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Literatura: ¹ Sachmehi I et al. Efficacy of Levothyroxine Sodium Soft Gelatin Capsules in Thyroidectomized Patients Taking Proton Pump Inhibitors: An Open-Label Study. *Thyroid*. 2023;Dec;33(12):1414-1422.

Seng Yue C, Benvenega S, Scarsi C, Loprete L, Ducharme MP. When Bioequivalence in Healthy Volunteers May not Translate to Bioequivalence in Patients: Differential Effects of Increased Gastric pH on the Pharmacokinetics of Levothyroxine Capsules and Tablets. *J Pharm Pharm Sci*. 2015;18(5):844-55.

Trimboli P, Scappaticcio L, De Bellis A, Maiorino MI, Knappe L, Esposito K, Bellastella G, Giovannella L. Different Formulations of Levothyroxine for Treating Hypothyroidism: A Real-Life Study. *Int J Endocrinol*. 2020 Jan 20;2020:4524759.

Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, Ragusa F, Bircicotti M, Materazzi G, Miccoli P, Antonelli A. Advancements in the treatment of hypothyroidism with L-T4 liquid formulation or soft gel capsule: an update. *Expert Opin Drug Deliv*. 2017 May;14(5):647-655.

² SPC Syntroxine®.