

Vnitřní lékařství

8

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

Endokrinní disruptory a diabetes mellitus

Karcinom pankreatu a diabetes mellitus

Imunitně zprostředkovaný diabetes mellitus indukovaný checkpoint inhibitory:
kazuistiky a klinický přehled pro internisty

Kardio-reno-metabolický syndrom a jeho management v klinické praxi

Nevyužitý potenciál inovativní léčby diabetu 2. typu – náklady na zbytné kardio renální komplikace

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Angioedém jako nežádoucí účinek léčby různými farmaky

KAZUISTIKY

Akutní jaterní selhání po albendazolu

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

Mirikizumab v paletě léčiv idiopatických střevních zánětů

DOBRÁ RADA

Proč může být vhodné u pacientů s chronickým onemocněním ledvin nahradit rosuvastatin atorvastatinem?

Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

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, vztážené 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.

Hlavní téma – diabetologie

Vážené dámy a vážení pánové,

hlavním tématem aktuálního čísla Vnitřního lékařství je diabetologie. Diabetes mellitus, jeho komplikace, komorbidity, aktuality v léčbě diabetu, včetně využití nových technologií, pravidelně plní stránky řady odborných časopisů. Jde o téma důležité vzhledem k rostoucí prevalenci pacientů, a to nejen z pohledu medicínského, ale též socioekonomického, ale i téma atraktivní, neboť stále přicházejí nové informace jak v diagnostice a monitoraci diabetu, či jeho komplikací, tak po stránce terapeutického ovlivnění. Jsem rád, že vybrané články, které si pro vás připravili odborníci různých specializací, pokračují v tomto duchu a zároveň nabídnou i širší pohled na problémy, se kterými se lékař při péči o diabetiky setkává.

Paní docentka Svojtková z Endokrinologického ústavu se ve svém sdělení věnuje endokrinním dysruptorům a jejich možné roli při vývoji různých typů diabetu. Jde o důležité téma, protože endokrinní dysruptory by mohly být jedním z preventabilních rizikových faktorů vzniku a vývoje diabetu. Pokud by se zabránilo jejich působení, mohlo by to mít dopad na narůstající počet diabetiků. Článek kolektivu autorů z několika předních gastroenterologických a onkologických pracovišť ČR shrnuje současné poznatky o vztahu mezi karcinomem pankreatu a diabetem. Zaměřuje se především na vzájemné diagnostické a terapeutické důsledky. Onkologický přesah má i další práce, jejímž tématem je imunitně zprostředkovaný diabetes mellitus indukovaný check point inhibitory. Paní doktorka Tuháčková a pan docent Brož

z Interní kliniky FN Motol prezentují případy a klinický pohled na problematiku, se kterou se díky narůstajícím indikacím check point inhibitorů u onkologicky nemocných budeme setkávat stále častěji. Teprve nedávno byla definována koncepce kardio-reno-metabolického syndromu propojující metabolické, renální a kardiovaskulární onemocnění u jedinců s obezitou a diabetem. Doktor Šatný ze 3. interní kliniky VFN v Praze zdůrazňuje komplexní, multidisciplinární a personalizovaný přístup k pacientům s tímto syndromem, který je pro zlepšení jejich prognózy klíčový. Autorem posledního sdělení věnovaného diabetologii je MUDr. Doležal z Institutu pro zdravotní ekonomiku a technology assessment. Přináší spolu s dalšími autory farmakoekonomický pohled na ne zcela využitý potenciál inovativní léčby diabetu 2. typu. Analýza patientských administrativních dat zdravotních pojišťoven ukazuje na velmi nízkou penetraci moderních léků (GLP-1 agonistů a SGLT2 inhibitorů) s prokazatelnou evidencí na snižování kardiorenálního rizika u různých skupin ohrožených diabetických pacientů. Článek také vyčísluje, kolik prostředků tímto systémem zdravotního pojištění každoročně ztrácí.

Věřím, že výčet výše uvedených publikací na téma diabetologie zaujal vaši pozornost a také, že i další příspěvky aktuální verze Vnitřního lékařství přinesou zajímavé informace pro vaši klinickou praxi. Přeji vám ničím nerušené čtení, s pozdravem

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

Vnitřní lékařství

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz



Obsah


 článek v e-verzi

EDITORIAL / EDITORIAL

Hlavní téma – diabetologie

Main topic – diabetology

David Karásek - - - - - 497

HLAVNÍ TÉMA / MAIN TOPIC

Endokrinní disruptory a diabetes mellitus

Endocrine disruptors and diabetes mellitus

Michaela Svojtková, Lucie Kolátorová, Jana Vítků - - - - - 484

Karcinom pankreatu a diabetes mellitus

Pancreatic cancer and diabetes mellitus

Jan Křivinka, Petr Dítě, Beatrice Mohelníková Duchoňová, Ondřej Urban, Lumír Kunovský - - - - - 490

Imunitně zprostředkovaný diabetes mellitus indukovaný checkpoint inhibitory: kazuistiky a klinický přehled pro internisty

Immune-mediated diabetes mellitus induced by checkpoint inhibitors: case reports and clinical overview for internists

Martina Tuháčková, Jan Brož - - - - - 498

Kardio-reno-metabolický syndrom a jeho management v klinické praxi

Cardio-renal-metabolic syndrome and its management in clinical practice

Martin Šatný - - - - - 502

Nevyužitý potenciál inovativní léčby diabetu 2. typu – náklady na zbytné kardiorenální komplikace

Unrealized potential of innovative therapies for type 2 diabetes – the economic burden of preventable cardiorenal complications

Tomáš Doležal, Klára Lamblová, Kateřina Chadimová, Barbora Decker, Bohdana Kubešová, Iva Piljarová, Klára Koubková, Michal Kostern, Anastasie Halas - - - - - 509

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE



Fibrilace síní na interním oddělení okresní nemocnice ve Frýdku-Místku v roce 2023

Atrial fibrillation at the internal medicine department of the regional hospital in Frýdek-Místek in 2023

Iveta Ožanová, Tomáš Svoboda, Kamil Zeman



Potenciál Glucagon-like peptide-1 receptor agonistů (GLP1a) a Sodium-Glucose Co-transporter-2 inhibitorů (SGLT2i) v léčbě MASLD

Potential of Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP1a) and Sodium-Glucose Co-transporter-2 inhibitors (SGLT2i) in the treatment of MASLD

Anna Török Zapletalová, Boris Focko, Martin Jozef Péč, Daniel Ján Havaj, Lubomír Skladaný, Emil Martinka, Peter Galajda

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Angioedém jako nežádoucí účinek léčby různými farmaky

Angioedema as an adverse effect of treatment with various drugs

Jan Baroš, Roman Hakl, Sáva Pešák, Zita Chovancová - - - - - 517



Súčasný trendy vo farmakoterapii nadhmotnosti a obezity

Current trends in pharmacotherapy of overweight and obesity

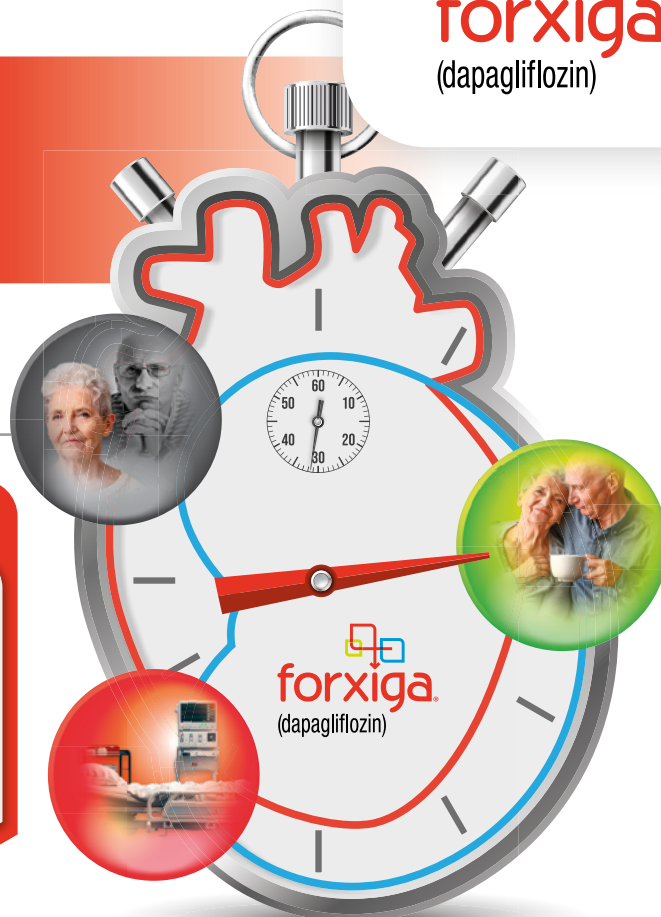
Anna Ůrgeová, Miriam Kozárová

Na čase záleží!

forxiga
(dapagliflozin)

DARUJTE svým pacientům čas

Za každým procentem stojí skutečné zachráněné životy



DM2

SNÍŽENÍ
KV ÚMRTÍ¹

45% RRR

Subanalýza studie
DECLARE u pacientů s HFef²

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

CKD

SNÍŽENÍ CELKOVÉ
MORTALITY vs placebo²

31% RRR

Sekundární cíl
studie DAPA-CKD^{*}

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

HF

SNÍŽENÍ
KV ÚMRTÍ³

14% RRR

Metaanalýza studií
DAPA-HF a DELIVER^{*}

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

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

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

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

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

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

Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA® 10 mg potahované tablety

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

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

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

CZ-7111 | Datum přípravy: 1/2025

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

AstraZeneca

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Akutní jaterní selhání po albendazolu

Acute liver failure after unprofessional indication for albendazole

Helena Laurinová

525

**Podezření na pellagru u pacienta léčeného azathioprinem pro Crohnovu chorobu**

Suspected pellagra in a patient treated with azathioprine for Crohn's disease

Pavel Polák, Michal Řiháček, Andrea Wagnerová, Alexandr Trunečka, Petra Adamczyk, Dalibor Váhala

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL / PHARMACOLOGICAL PROFILE

Mirikizumab v paletě léčiv idiopatických střevních zánětů

Mirikizumab in the therapeutic portfolio for inflammatory bowel diseases

Jan Štoviček

530

DOBRÁ RADA / GOOD ADVICE

Proč může být vhodné u pacientů s chronickým onemocněním ledvin nahradit rosuvastatin atorvastatinem?

Why might it be appropriate to replace rosuvastatin with atorvastatin in patients with chronic kidney disease?

Kryštof Rückl

535

Připravujeme do Vnitřního lékařství

2026

1

- Nejčastější chyby v managementu hypertenze
- Léčba hyperurikémie
- Nové terapeutické možnosti a principy léčby obstrukčních plicních nemocí
- Ambulantní léčba arytmií
- Technologie a DM 2. typu
- Specifika léčby hypertenze u žen a mužů
- Klinika a léčba onemocnění aorty – guidelines ESC
- Krevní tlak a energetické nápoje
- ... a mnoho dalšího

VYJDE
V ÚNORU

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 →



Endokrinní disruptory a diabetes mellitus

Michaela Svojtková, Lucie Kolátorová, Jana Vítků

Endokrinologický ústav, Oddělení steroidů a proteofaktorů, Praha

Výskyt diabetes mellitus všech typů v posledních letech stoupá. Současně s tím se zvyšují počty antropogenních chemikálií v prostředí, které jsou schopné ovlivňovat endokrinní systém. Tyto látky jsou nazývány endokrinní disruptory (ED) a jejich vlivy na endokrinně aktivní orgány jsou intenzivně studovány. Vztah mezi ED a diabetes mellitus je aktuálním tématem výzkumu. Tento přehled prezentuje současný stav poznání o úloze ED u jednotlivých typů diabetu a možným pozdním následkům jejich expozice během vývoje. Krátce se věnuje také základnímu přehledu o endokrinních disruptorech, aktuálnímu stavu legislativy a možnostem prevence expozice ED.

Klíčová slova: bisfenoly, diabetes mellitus, endokrinní disruptory, ftaláty, parabeny, pozdní následky.

Endocrine disruptors and diabetes mellitus

The incidence of diabetes mellitus of all types has been increasing in recent years. At the same time, the number of anthropogenic chemicals in the environment that can influence the endocrine system is increasing. These substances are called endocrine disruptors (EDs) and their effects on endocrine-active organs are intensively studied. The relationship between ED and diabetes mellitus is a current topic of research. This review presents the current state of knowledge about the role of ED in all types of diabetes and the possible late consequences of their exposure during development. It also briefly discusses a basic overview of endocrine disruptors, the current state of legislation and the possibilities for preventing ED exposure.

Key words: bisphenols, diabetes mellitus, endocrine disruptors, late effects, parabens, phthalates.

Úvod

Současný technický a průmyslový rozvoj s sebou kromě nesporných výhod nese také řadu problémů, které mimo jiné vedou ke zvýšení výskytu hormonálních, metabolických a endokrinních onemocnění. Stoupá prevalence obezity, diabetu 2. typu, nádorů spojených s endokrinním systémem, jako jsou karcinomy prsu, endometria, ovarií, prostaty, varlat i štítné žlázy a klesá plodnost mužů i žen. Tato onemocnění jsou spojována se zvyšujícím se znečištěním a výskytem chemických látek, které se dostávají do životního prostředí a potravního řetězce lidskou činností (1). O většině těchto látek se původně předpokládalo, že nemají žádnou, či jen velmi malou biologickou toxicitu nebo benefit jejich použití převažoval nad možnými biologickými a environmentálními následky. Dnes jsou tyto látky běžnou součástí každodenního života, nachází se např. ve vzduchu, vodě, půdě, potravinách, elektronice či plastech. Nejnovější poznatky ukazují, že mnoho z nich má schopnost zasahovat do endokrinního systému, tyto látky se souhrnně nazývají endokrinní disruptory (ED). Postupně přibývají důkazy o jejich nega-

tivních vlivech jak na živočichy, tak na lidský organismus (1, 2). Lidé jsou vystaveni vlivu ED ve svém každodenním životě a není možné zcela zabránit jejich působení. Hlavními cestami, jimiž se ED dostávají do organismu, jsou příjem potravy a tekutin, inhalace a absorpce přes kůži (3, 4). ED mohou ovlivňovat biosyntézu hormonů, jejich účinky na genomové i negenomové úrovni, řídicí mechanismy a v neposlední řadě mohou mít i epigenetické projevy. V důsledku toho mohou zasahovat i do vývoje v dalších generacích (3).

Pojem endokrinní disruptor byl poprvé definován v roce 1991 na konferenci ve Wingspreadu v USA. Od této doby došlo k výraznému rozšíření poznatků týkajících se účinků ED na lidský organismus. V návaznosti na mnoho studií dokumentujících negativní účinky ED na lidské zdraví byly mezinárodní autority nuceny zavést stále se rozšiřující legislativní opatření. V rámci Evropské Unie je hlavní hnací silou upravující legislativu environmentálních kontaminantů European Chemicals Agency (ECHA). Zabývá se monitorováním aktuálních poznatků z této oblasti a zaváděním nových právních předpisů a opatření EU v oblasti

chemických látek ve prospěch lidského zdraví a životního prostředí. Ve Spojených státech amerických je hlavním regulačním orgánem Environmental Protection Agency (EPA). V roce 2007 vstoupila v platnost směrnice REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals), která zjednodušuje a zlepšuje dřívější legislativní rámec pro chemické látky v Evropské unii a činí průmysl odpovědným za stanovení a vyhodnocení rizik chemikálií a ukládá mu povinnost, aby uživatelům poskytl informace o látkách, které vzbuzují mimořádné obavy. Na kandidátské listině látek vzbuzujících mimořádné obavy figuruje dle ECHA aktuálně 250 chemikálií. Na seznam jsou látky průběžně přidávány, naposledy přibýly tři nové 25. 6. 2025. Dvě nově přidávané látky (1,1,1,3,5,5,5-heptamethyl-3-[(trimethylsilyl)oxy]trisiloxan a decamethyl-tetrasiloxan) jsou velmi perzistentní a bioakumulativní. Používají se například v kosmetice, výrobách osobní péče a v automobilových produktech. Třetí látka (reactive brown 51) je toxická pro reprodukci a používá se v textilních přípravcích a barvivech (5).

Obecné vlastnosti endokrinních disruptorů

Endokrinním disruptorem je látka, která jakýmkoliv způsobem ovlivňuje endokrinní systém. Přesná definice podle Environmental Protection Agency (EPA) definuje ED jako exogenní látku, která zasahuje do syntézy, sekrece, transportu, vazby, akce nebo eliminace přirozených hormonů zodpovědných za udržování homeostázy, reprodukci, vývoj a/nebo chování. Dnes pod tento pojem spadá několik tisíc látek. Podobně jako hormony mohou ED účinkovat ve velice malém množství (1). Během více než třiceti let se objevily i další možné definice např. bližší široké veřejnosti, tato však ED charakterizuje asi nekomplexněji. V životním prostředí se vyskytuje souběžně velké množství ED. Lidský organismus proto není vystaven působení jen jedné chemikálie, ale spíše koktejlů různých látek, které mohou v těle člověka vykazovat aditivní nebo dokonce synergické účinky. Mnohé z disruptorů jsou velmi perzistentní, akumulují se v potravním řetězci a také v lidském organismu, zejména v tukové tkáni. Jiné ED se naopak rychle rozkládají, a mohou tak působit jen po omezenou dobu. Důležitý v případě disruptorů je věk v době expozice. Vystavení se působení ED v dospělosti může mít zcela odlišné důsledky než expozice během vývoje. U dospělých je zpravidla potřeba vyšší hladina ED pro toxické působení na organismus. Naopak během vývoje organismu stačí nízká dávka po kratší dobu, která může mít trvalé následky až do dospělosti, kdy už ED v těle přítomen být nemusí (3). Zvláště citlivá jsou vývojová období intrauterinní a pubertální. Většina ED jsou lipofilní povahy a mohou se akumulovat v tukové tkáni. Další nebezpečnou vlastností těchto látek je již výše zmíněný aditivní i synergický efekt (4).

Nejznámějšími látkami, které zasahují do endokrinního systému, jsou bisfenoly (především bisfenol A – BPA), polychlorované bifenoly (PCB), dioxiny, ftalátové estery, fytoestrogeny, parabeny a většina pesticidů, herbicidů a insekticidů (2).

Vybrané skupiny ED

Bisfenoly

Jedním z nejrozšířenějších a nejvíce v současnosti diskutovaných ED je bisfenol A (BPA). Je obsažen v polykarbonátových plastech (v ostat-

ních plastech nikoliv), dále pak např. v epoxidových pryskyřicích, kterými bývá potažen vnitřek plechových nádob, v dentálních výplních či ve stvrzenkách z pokladen (6). BPA byl původně vyvinut jako syntetický estrogen pro lékařské účely. Až později začal být používán jako stavební kámen při výrobě plastových hmot, ze kterých se uvolňuje především se vzrůstající teplotou a změnami pH. Kromě dobře známých estrogenních vlastností spojenovaných s problémy s plodností se BPA váže na estrogenem příbuzný receptor- γ , hraje roli v rozvoji syndromu polycystických ovarií na několika úrovních v rámci metabolismu testosteronu, dále interferuje s dráhami hormonů štítné žlázy a ovlivňuje regulační procesy v metabolismu a kontrole funkce adipocytů. Vazby na receptory byly pozorovány již při malých koncentracích srovnatelných s koncentracemi endogenních hormonů (6). V souvislosti s objevením negativních účinků BPA bylo jeho používání redukováno, a to obzvláště u plastových výrobků určených pro kojence a děti („BPA free plasty“). V prosinci 2024 Evropská komise zakázala použití BPA v obalech, které přicházejí do styku s potravinami či nápoji. Zákaz se týká například povrchové úpravy kovových plechovek, opakovaně použitelných plastových lahví na nápoje, chladicích zařízení na vodu a dalšího kuchyňského nádobí. Tento zákaz zahrnuje také alternativní bisfenoly, které v současnosti bývají náhražkou BPA, ale u kterých se také postupně prokazují negativní účinky (7). U většiny produktů je stanovena osmnáctiměsíční doba pro postupné stažení z trhu, aby měl průmysl čas se přizpůsobit a předešlo se narušení potravinového řetězce a budou poskytnuty pouze velmi omezené výjimky pro používání bisfenolů tam, kde neexistují žádné alternativy (8).

Ftaláty

Ftaláty jsou skupinou chemikálií, které se používají ke zlepšení pružnosti, ohebnosti a elasticity plastových výrobků, jsou známé pod označením plastifikátory nebo také změkčovadla plastů. Často se používají ke změkčování polyvinylchloridu (PVC), který se používá k výrobě široké palety spotřebních produktů (hračky, oblečení, obuv, sportovní a rekreační vybavení atd.). Z těchto výrobků se ftaláty bohužel snadno uvolňují. Nízkomolekulární ftaláty jsou přidávány do mnoha kosmetických produktů, jako jsou například laky na nehty, aerosolové rozprašovače (deodoranty, laky a tužidla na vlasy), gely na vlasy a mnohé další (4). Z důvodu značné toxicity bylo používání vybraných ftalátů v některých spotřebitelských produktech zakázáno (především výrobky pro děti a kosmetické výrobky). Jako méně toxická náhrada zakázaných ftalátů byla v roce 2022 na trh uvedena kyselina 1,2-cyklohexandikarboxylová (DINCH), jejíž negativní účinky na lidský organismus jsou nicméně zdrojem mnoha diskuzí (9). Expozice ftalátům je v literatuře spojena s rozvojem metabolických onemocnění, jako jsou obezita a diabetes mellitus 2. typu (DM 2), kardiovaskulárních onemocnění a také s poruchami reprodukčních funkcí (3).

Parabeny

Parabeny jsou široce používané jako antimikrobiální látky a konzervanty především v kosmetických a farmaceutických produktech.

Po zjištění jejich estrogenních účinků byly zařazeny na seznam ED a Evropská unie povolila jejich používání pouze v omezeném množství (10). V lidském těle jsou parabeny metabolizovány a konečně vylučovány do moči. V těle se tedy parabeny neakumulují až na výjimku kontinuální dermální aplikace, kdy se parabeny hromadí v pokožce (10). V souvislosti s expozicí parabenům byly publikovány zprávy o snížení množství a kvality spermií, o uterotrofních účincích a dále také o podpoře adipogeneze a ukládání tuků. Dále je také diskutován jejich možný vliv na štítnou žlázu a také vztah mezi parabeny a markery oxidačního stresu.

Fytoestrogeny

Fytoestrogeny jsou látky rostlinného původu a jejich metabolity, které mají schopnost vyvolat v organismu účinky typické pro endogenní estrogény. Mezi nejaktivnější fytoestrogeny patří isoflavonoidy, přírodní látky vyskytující se ve značném množství v sóje. Během posledních desetiletí se v souvislosti s trendy zdravého životního stylu vegetariánstvím a veganstvím staly sójové produkty běžnou součástí potravin po celém světě. Další oblastí, kde sója našla uplatnění, jsou náhražky kravského mléka, a to také v oblasti kojenecké výživy (4). V souvislosti se zvyšující se konzumací fytoestrogenů začalo, mimo jejich nesporné pozitivní účinky, narůstat také množství poznatků o jejich roli jako ED. Endokrinní disrupce fytoestrogeny je velmi dobře dokumentována u zvířat (11), narůstají také poznatky o disrupci u lidí. U mladých žen vyživovaných v dětství sójovou kojeneckou výživou byly zjištěny poruchy menstruačního cyklu v dospělosti. U synů vegetariánek, které měly vysoké plazmatické hladiny isoflavonoidů během těhotenství, byla pozorována zvýšená incidence výskytu hypospadie (4).

Diabetes mellitus 1. typu a endokrinní disruptory

Diabetes mellitus 1. typu (DM 1) je způsoben autoimunitním procesem, který zničí inzulin produkující beta buňky pankreatu. Narůstající incidence DM 1 u dětí celosvětově zůstává nevysvětlena. Existuje řada důkazů o úloze ED v rozvoji diabetes mellitus 2. typu (DM 2) a zároveň o jejich roli v rozvoji autoimunitních onemocnění. Tyto poznatky vedou k hypotéze o možné roli ED také v rozvoji DM 1. Hypotéza je podporována daty z epidemiologických studií, jasné důkazy nicméně chybí (12). Na experimentálním modelu neobézních diabetických myší bylo zjištěno, že dlouhodobá expozice BPA akcentuje inzulitidu, a také že expozice BPA v těhotenství a během laktace vede k akceleraci rozvoje diabetu u potomků (13). Výsledky zmíněných experimentů podporují hypotézu o vlivu BPA na rozvoj DM 1. V návaznosti na tuto hypotézu byla zpracována řada epidemiologických studií, které asociaci mezi BPA a DM1 prokázaly (14). Dále byla provedena celá řada kvalitních rešerší a metaanalýz s podobným závěrem (15). Poslední metaanalýza z roku 2024 uvádí, že na základě dat shromážděných a extrahovaných ze studií na lidech i zvířatech, které jsou hodnoceny podle škál kvality jako vysoce kvalitní, byla zjištěna souvislost mezi DM 1 a některými ED, jako je BPA, bisfenol S (BPS), perzistentní organické polutanty (POP), ftaláty a dioxiny. Dále však konstatuje, že na základě těchto závěrů lze korelaci odůvodnit, ale je nutné provést další studie zaměřené především na lidskou populaci, k lepšímu pochopení patofyziologického mechanismu zapojeného do

této souvislosti (16). Na tomto místě je potřeba připomenout, že korelace neznamená prokázání kauzality. Při uvažování o vlivu ED je vždy nutné vzít v úvahu načasování účinku, kdy se pak efekt zásadně liší, dále délku expozice, velikost dávky a také fakt, že ED působí jako směs látek, jejichž účinek se navzájem ovlivňuje, což celý průkaz znesnadňuje.

Diabetes mellitus 2. typu a endokrinní disruptory

Genetická predispozice a faktory zevního prostředí jako nadměrný příjem potravy a sedavý způsob života hrají klíčovou roli v etiologii DM 2. V poslední době se ukazuje, že mezi vlivy zevního prostředí je potřeba také začít počítat expozici ED (17).

I když extrapolace výsledků experimentálních modelů do humánní medicíny není jednoduše možná a může být nebezpečná, přináší tyto studie množství důležitých poznatků. Experimentálně bylo dokázáno, že celá řada perzistentních nebo netěkavých organických látek znečišťujících životní prostředí může představovat další rizikové faktory DM 2, a to působením na třech úrovních: na rozvoj inzulinové rezistence, obezitu a/nebo ovlivněním funkce beta buněk. V experimentálním modelu bylo prokázáno, že BPA v nízkých koncentracích indukuje rychlé negenomové změny ovlivněním vápníkových kanálů v Langerhansových buňkách pankreatu. Stejný účinek byl prokázán pro BPS, což dokládá aktuálnost požadavku na sledování nejen vlivu BPA, ale i alternativních bisfenolů (3).

K průkazu úlohy ED v rozvoji diabetu přispívají jak epidemiologické studie na lidské populaci, tak experimentální studie na zvířecích modelech, které ukázaly, že existuje silná asociace mezi diabetem a expozicí běžným ED, zejména u organických polutantů. Limitací těchto studií je však fakt, že analyzovaly většinou pouze jeden ED, nikoli směs ED, kterým je soudobá populace denně vystavena. Tento fakt znesnadňuje prokázání či vyvrácení hypotéz o úloze ED v narůstající prevalenci DM 2, a může být také důvodem, proč některé studie tento vztah neprokázaly (3, 4, 17).

Při zvažování vlivu ED na rozvoj diabetu se ukazuje zajímavá hypotéza, která počítá nejen s přímým vlivem ED na jedince, ale také s jejich účinkem na metabolismus střevních bakterií. Role střevního mikrobiomu v rozvoji diabetu je široce diskutována a postupně přibývá důkazů, které jeho roli potvrzují. Objevují se práce, které ukazují na změny střevního mikrobiomu vyvolané ED. Na experimentálním modelu bylo prokázáno, že BPA a vysokotuková/vysokosacharidová dieta mají stejný efekt na změny střevních bakterií u myší (18). Změny v mikrobiomu vyvolané jednotlivými ED v experimentech jsou obtížně přenositelné na člověka, nicméně vzhledem ke vzrůstající prevalenci diabetu by i tento aspekt mohl hrát důležitou roli. Je tedy potřeba zvažovat nejen dobu expozice, vliv synergie a antagonistického působení ED, ale i individuální vliv na střevní mikrobiom, který je u každého unikátní.

Dalším zvažovaným mechanismem, jakým mohou ED přispívat k rozvoji DM2, je vyvolání mitochondriální dysfunkce – charakterizované narušením mitochondriálního elektronového transportního řetězce, dysregulací vápenatých iontů (Ca²⁺), nadprodukcí reaktivních forem kyslíku (ROS) a iniciací signálních drah souvisejících s mitochondriální apoptózou. Mitochondrie hrají klíčovou roli v tvorbě buněčné energie a jakékoli poškození těchto organel může zvýšit náchylnost k diabetu.

Jejich poškození ED by proto mohlo být dalším dílkem v komplexním působení ED v rozvoji DM2 (19).

Obezita a endokrinní disruptory

Role ED v metabolických poruchách a obezitě je tématem velmi aktuálním. Většina poznatků prozatím vychází hlavně ze studií na zvířatech. Ty naznačují, že vystavení se určitým ED během kritických období ve vývoji organismu může vést k narušení lipidového metabolismu, podporovat akumulaci tuků a narušovat procesy, jako je adipogeneze. Pro tuto podskupinu ED se vžil pojem obezogeny. Kromě již zmíněných účinků na lipidový metabolismus mohou ovlivňovat počet kalorií spálených při klidovém metabolismu a zasahovat do regulačních mechanismů, které ovlivňují chuť k jídlu a sytost. V modelech s buněčnými liniemi, lidskými mezenchymálními buňkami a u hlodavců existuje dostatek důkazů, které ukazují, že obezogeny mohou cílit na klíčové molekuly procesu diferenciaci směrem k adipocytům, jako jsou transkripční faktory, které regulují počáteční fáze diferenciaci (C/EBP β a C/EBP δ) nebo proteiny sekundární fáze, jako je PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) (20). Přibývá také důkazů o významu ED v programování obezity v raném věku. Typickým a nejdéle známým obezogenem je tributyltin, který se využívá jako fungicid a také jako součást přípravků k impregnaci dřeva. Podle současných výzkumů by mohly jako obezogeny kromě tributyltinu a BPA působit také ftaláty (21). Doposud však neexistuje dostatek vědeckých důkazů, které by tuto souvislost mezi ED a rozvojem obezity prokázaly. Je nutné podrobněji porozumět složitosti mechanismů zapojených do diferenciaci tukových buněk a vlivu endokrinních stresorů na adipogenezi a etiologii obezity (20).

Gestační diabetes (GDM) a endokrinní disruptory

Na přelomu druhého a třetího trimestru těhotenství dochází vlivem zvyšující se sekrece těhotenských hormonů (progesteron, estrogen, humánní placentární laktogen, prolaktin, kortikoliberin, kortizol) a dalších látek produkovaných placentou (TNF-alfa, leptin) k nárůstu inzulinové rezistence, která je kompenzována nárůstem sekrece inzulinu. U geneticky predisponovaných žen je sekrece inzulinu nedostatečná a dochází k rozvoji GDM (3). Nárůst výskytu GDM v posledních desetiletích, zvyšující se používání antropogenních látek ovlivňujících endokrinní systém a důkazy o jejich úloze v rozvoji DM 2 vedly k hypotéze, že na vzrůstajícím výskytu GDM by mohly mít ED podíl (22).

Tuto hypotézu se snažila ověřit řada prací, které jsou shrnuty v jedné z posledních metaanalýz, která zahrnuje 25 prací s 23 796 účastnicemi. Z této metaanalýzy vyplývá, že riziko GDM souvisí s expozicí polychlorovaným bifenolům, polybromovaným dietylerům, ftalátům a perfluoralkylovaným látkám. Pro ověření potenciální kauzality a biologických mechanismů jsou však zapotřebí další rozsáhlé epidemiologické výzkumy a experimentální modely (23).

Endokrinní disruptory v těhotenství, vliv na plod a rizika rozvoje DM v dospělosti

Výsledky na experimentálních modelech ukázaly, že změna výživy během těhotenství přímo ovlivňuje naprogramování metabolicky

aktivních tkání a přispívá k rozvoji diabetu u potomků. Kromě těchto nutričních změn bylo v experimentálních modelech také zjištěno, že expozice ED in utero může ovlivnit glukózový metabolismus v dospělosti (17, 22). Přibývají epidemiologické studie a jejich metaanalýzy dlouhodobě sledující expozici ED ve vztahu k rozvoji diabetu během života. V prospektivních studiích s měřením expozice in utero a v průřezových studiích u dospělých bylo prokázáno, že ED narušují signální dráhy začínající u PPAR, estrogenních receptorů a receptorů hormonů štítné žlázy, mimo jiné metabolické signální dráhy. Kromě toho mohou ED vyvolat maladaptivní tzv. šetrný fenotyp, který zvyšuje kardiometabolické riziko v pozdějším životě. Nové údaje potvrzují předchozí důkazy o souvislosti mezi prenatální expozicí BPA a dětskou obezitou a naznačují souvislosti mezi prenatální expozicí ftaláty s dětskou obezitou (24).

Prevence nepříznivého účinku ED

Soudobý svět je prosycen směsí mnoha chemických látek, které se z průmyslové výroby uvolňují do životního prostředí. Kromě omezení pohybu v nejméně znečištěných oblastech se můžeme ED alespoň částečně vyvarovat dodržováním několika základních doporučení, která jsou důležitá zejména v těhotenství. Je vhodné se vyvarovat ohřívání jídla v plastových nádobách např. v mikrovlnné troubě, konzumaci horkých nápojů z plastových kelímků či lahví, které byly vystaveny delší dobu slunečnímu záření či vysoké teplotě, alkoholickým nápojům skladovaným v plastu či plastovým víčkům na papírové kelímky „to go“. Dále je vhodné se vyhnout konzumaci slazených nápojů, energetických nápojů či piva v plechovkách a také konzumaci a především ohřívání potravin v konzervách. Expozici ED se dá také vyvarovat důkladným prohlížením plastových obalů. Je dobré se vyhýbat recyklovaným lahvím se značkou recyklace a číslem 3 V (PVC – obsahuje ftaláty), 6 PS (polystyren – obsahuje bromové zpomalovače hoření, benzen, styren, butadien) a 7 O (ostatní plasty, spadají sem mimo jiné polykarbonáty obsahující BPA). V dnešní době nám projde rukama velké množství pokladních účtenek obsahujících BPA či alternativní bisfenoly, které mohou do lidského těla penetrovat jednak transdermálně, a dále také při kontaktu exponovaných rukou s ústy či potravou do nich vkládanou. I zde platí pravidlo mytí rukou. Je důležité mít ovšem na paměti, že také mýdla a jiné detergenty mohou obsahovat ED, jako jsou například parabeny, které naopak ještě urychlují transdermální penetraci BPA. Na trhu dnes existuje široké portfolio tzv. paraben free kosmetiky, která je bez problémů dostupná. Parabeny se mohou vyskytovat také v mnoha farmaceutických produktech, je vždy vhodné číst složení přípravků či se informovat v lékárnách. Byly publikovány také studie a testy dokumentující výskyt ED v mnoha druzích žvýkaček, během těhotenství je tedy vhodné se jim vyhnout. Z nových PVC podlah, hraček, sportovních a rekreačních produktů, pláštěnek či interiérů automobilů se mohou uvolňovat ftaláty, a to především při zvýšené teplotě (v létě), dostatečné odvětrání expozici ftalátům zmírní. Obecně je dobré nekupovat plasty, které voní či zapáchají (3, 4).

Závěr

Množství poznatků z experimentálních modelů, které sledují vliv ED na rozvoj diabetu, nám ukazuje, že tyto látky z vnějšího prostředí mohou

být spoluzodpovědné za narůstající prevalenci diabetu. Experimentální modely bohužel nedokáží nasimulovat širokou paletu možných situací, ve kterých jsme ED vystaveni. Jedná se především o rozdíly v době expozice a směsném působení různých ED v různých koncentracích, kdy každá situace je unikátní s jedinečnou směsí exogenních látek. Zmíněná fakta znesnadňují přenos výsledků experimentálních studií do humánní medicíny a vyžadují značnou opatrnost při jejich interpretaci. V posledních letech přibývá však důkazů o roli ED v rozvoji všech typů diabetu, a to nejen přímo, ale také prostřednictvím ovlivnění metabolismu střevního mikrobiomu, což přesné odhalení role ED dále komplikuje a otevírá další nezodpovězené otázky, přestože na ty předchozí ještě není jednoznačná odpověď. Nicméně pouze komplexní propojení hlavních faktorů hrajících roli v rozvoji diabetu a vlivů zevní-

ho prostředí, které k němu přispívají, jako je střevní mikrobiom a ED, může dát ucelený pohled na vzrůstající prevalenci diabetu všech typů a pokusit se ji objasnit. Přes snahu světových organizací a následné legislativy zamoření naší planety stále stoupá vinou antropogenních látek, produkovaných v tisících tun.

Tento článek je věnován prof. Luboslavu Stárkovi k letošním nedožitým devadesátým pátým narozeninám. Pan profesor nás k problematice endokrinních disruptorů přivedl a zamýšlel se nad otázkou endokrinních disruptorů i z historického pohledu, kladl si otázku: „Zda endokrinní disruptory nebudou mít pro naši civilizaci stejnou úlohu jako olověná vodovodní potrubí, která jsou jako příčina hromadné intoxikace olovem pokládána za jeden z faktorů úpadku Římské říše?“

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 MZ ČR – RVO (Endokrinologický ČR – RVO, 00023761). **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr rev.* 2009;30:293-342
- Bergman Å, Heindel JJ, Jobling S, et al. State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012: an assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme and World Health Organization. World Health Organization 2013.
- Duškova M, Kolátorová L, Stárka L. Endokrinní disruptory a diabetes mellitus. In Kvapil: *Diabetologie 2018*, Triton, Praha 2018:169-181.
- Kolátorová L, Vítků J, Duškova M, Stárka L. Endokrinní disruptory. *DMEV* 2018;21(2):120-127.
- <https://echa.europa.eu/cs/home>
- Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology.* 2006;147:556-69.
- Eladak S, Grisin T, Moison D, et al. A new chapter in the bisphenol A story: bisphenol S and bisphenol F are not safe alternatives to this compound. *Fertil Steril.* 2015;103(1):11-21.
- European Commission. Commission adopts ban of Bisphenol A in food contact materials [Internet]. Directorate General for Health and Food Safety; 2024 Dec 19 [cited 2025924]. Available from: <https://food.ec.europa.eu/food-safety-news-0/commission-adopts-ban-bisphenol-food-contact-materials-2024-12-19>
- Saad N, Bereketoglu C, Pradhan A. Di(isononyl) cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH) alters transcriptional profiles, lipid metabolism and behavior in zebrafish larvae. *Heliyon.* 2021;7(9):e07951.
- Bledzka D, Gromadzinska J, Wasowicz W. Parabens. From environmental studies to human health. *Environ Int.* 2014;67:27-42.
- Jefferson WN, Padilla-Banks E, Newbold RR. Adverse effects on female development and reproduction in CD-1 mice following neonatal exposure to the phytoestrogen genistein at environmentally relevant doses. *Biol Reprod.* 2005;73:798-806.
- Howard SG, Lee DH. What is the role of human contamination by environmental chemicals in the development of type 1 diabetes? *J Epidemiol Community Health* 2012; 66(6):479-81.
- Bodin J, Bølling AK, Becher R, et al. Transmaternal bisphenol A exposure accelerates diabetes type 1 development in NOD mice. *Toxicol Sci* 2014; 137(2):311-23.
- Dufour P, Pirard C, Lebrethon MC, et al. Associations between endocrine disruptor contamination and thyroid hormone homeostasis in Belgian type 1 diabetic children. *Int Arch Occup Environ Health.* 2023;96(6):869-881.
- Predieri B, Bruzzi P, Bigi E, et al. Endocrine Disrupting Chemicals and Type 1 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2937.
- Keskesiadou GN, Tsokkou S, Konstantinidis I, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals and the Development of Diabetes Mellitus Type 1: A 5-Year Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(18):10111.
- Chevalier N, Fénelon P. Endocrine disruptors: new players in the pathophysiology of type 2 diabetes? *Diabetes Metab.* 2015;41(2):107-15.
- Velmurugan G, Ramprasad T, Gilles M, et al. Gut Microbiota, Endocrine-Disrupting Chemicals, and the Diabetes Epidemic. *Trends Endocrinol Metab* 2017;28(8):612-625.
- He K, Chen R, Xu S, et al. Environmental endocrine disruptor-induced mitochondrial dysfunction: a potential mechanism underlying diabetes and its complications. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1422752.
- González-Casanova JE, Pertuz-Cruz SL, Caicedo-Ortega NH, et al. Adipogenesis Regulation and Endocrine Disruptors: Emerging Insights in Obesity. *Biomed Res Int.* 2020;2020:7453786.
- Dalamaga M, Kounatidis D, Tsilingiris D, et al. The Role of Endocrine Disruptors Bisphenols and Phthalates in Obesity: Current Evidence, Perspectives and Controversies. *Int J Mol Sci.* 2024;25(1):675.
- Alonso-Magdalena P, Vieira E, Soriano S, Menes L, et al. Bisphenol A exposure during pregnancy disrupts glucose homeostasis in mothers and adult male offspring. *Environ Health Perspect.* 2010;118(9):1243-50.
- Yan D, Jiao Y, Yan H, et al. Endocrine-disrupting chemicals and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health.* 2022;21(1):53.
- Kahn LG, Philippat C, Nakayama SF, et al. Endocrine-disrupting chemicals: implications for human health. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(8):703-718.



4. kongres diabetologie pro praxi

29. 1. 2026
CENTRAL PARK FLORA
OLMOUC



MÍSTO KONÁNÍ

- Central Park Flora Olomouc
Krapkova 439/34, Olomouc

ODBORNÝ GARANT

- prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

POŘADATEL

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

REGISTRAČNÍ POPLATEK

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

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

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

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

Diabetes mellitus a novinky ve farmakoterapii

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

- **Jak lze snížit riziko 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** – Papajíková K.

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**



Karcinom pankreatu a diabetes mellitus

Jan Křivinka¹, Petr Dítě², Beatrice Mohelníková Duchoňová³, Ondřej Urban¹, Lumír Kunovský^{1,4,5}

¹II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická FNOL; Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

²Interní gastroenterologická klinika FN Brno a LF MU Brno

³Onkologická klinika FNOL; Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

⁴Gastroenterologické oddělení a digestivní endoskopie, LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

⁵Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

Karcinom pankreatu patří mezi nejzhoubnější nádory s rostoucí incidencí. Diabetes mellitus (DM) je častým interním onemocněním, které s karcinomem pankreatu sdílí řadu patofyziologických souvislostí. Nově vzniklý DM může být časným projevem karcinomu pankreatu, zatímco dlouhodobě trvajícím DM zvyšuje riziko jeho vzniku. V klinické praxi je klíčové rozpoznat varovné známky paraneoplastického diabetu. Článek shrnuje současné poznatky o vztahu mezi karcinomem pankreatu a DM se zaměřením na diagnostické a terapeutické důsledky.

Klíčová slova: karcinom pankreatu, diabetes mellitus, paraneoplastický syndrom, časná diagnostika, surveillance.

Pancreatic cancer and diabetes mellitus

Pancreatic cancer (PC) is one of the most lethal malignancies with increasing incidence. Diabetes mellitus (DM) is a common condition that shares multiple pathophysiological links with pancreatic cancer. New-onset diabetes may represent an early manifestation of pancreatic cancer, whereas long-standing diabetes slightly increases its risk. Recognizing features of paraneoplastic diabetes is essential in clinical practice. This article reviews current knowledge on the PC–DM relationship, emphasizing diagnostic and therapeutic implications.

Key words: pancreatic cancer, diabetes mellitus, paraneoplastic syndrome, early diagnosis, surveillance.

Úvod

Karcinom pankreatu představuje jedno z nejagresivnějších a prognosticky nejméně příznivých maligních onemocnění. Jeho incidence a mortalita stoupá jak celosvětově, tak i v rámci České republiky. Podle údajů z GLOBOCAN 2022 se karcinom pankreatu celosvětově řadí na šesté místo mezi zhoubnými novotvarami z hlediska mortality (467 409 úmrtí v roce 2022) a na 12. místo z pohledu incidence (510 992 nových případů v roce 2022) (1). Dle dostupných dat v Systému pro vizualizaci onkologických dat (SVOD) byla v letech 2018–2022 incidence karcinomu pankreatu průměrně 2 516 případů ročně a roční mortalita byla průměrně 2 281 případů/rok. Průměrný věk, ve kterém byl diagnostikován karcinom pankreatu, byl u mužů 70 let a u žen 73 let (2). Mezi rizikové faktory pro vznik karcinomu pankreatu patří kouření, vysoká konzumace alkoholu, chronická pankreatitida, genetická predispozice, nadváha a diabetes mellitus (3).

Diabetes mellitus, zejména typ 2, je jedno z nejčastějších metabolických onemocnění s narůstající prevalencí. V roce 2023 bylo v České republice evidováno 1 113 179 pacientů s diagnózou diabetu (napříč všemi typy), což je oproti roku 2010 nárůst o 31,5 % (4). Diabetes mellitus patří mezi rizikové faktory pro mnoho maligních onemocnění, včetně karcinomu pankreatu. V posledních letech narůstá povědomí o asociaci mezi karcinomem pankreatu a diabetem mellitem, kdy nově diagnostikovaný diabetes mellitus nebo akutní dekompenzace již existujícího diabetu mellitus u starších osob mohou být časným příznakem dosud nediodagnostikovaného karcinomu pankreatu (5).

Cílem tohoto článku je shrnout aktuální epidemiologickou situaci karcinomu pankreatu a diabetu mellitu, diagnostiku těchto onemocnění, patofyziologické propojení a terapeutické možnosti těchto onemocnění.

Rizikové faktory vzniku karcinomu pankreatu

Karcinom pankreatu patří k nejzávažnějším maligním onemocněním vzhledem k tomu, že křivka mortality těsně kopíruje křivku incidence u tohoto onemocnění. Navzdory pokrokům v systémové onkologické léčbě a nově dostupným postupům diagnostické terapie pětileté přežití pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu stále nedosahuje ani 5 % (SEER, USA). V případě dobrého klinického stavu pacienta s lokálně pokročilým či metastatickým karcinomem pankreatu lze v dnešní době s využitím moderních chemoterapeutických protokolů dosáhnout mediánu celkového přežívání 14–18 měsíců (6).

V případě časných stadií lze u pacientů s resektabilním tumorem dosáhnout komplexní onkochirurgickou léčbou pětiletého přežití okolo 30 % (7, 8).

Existuje celá řada rizikových faktorů, které jsou spojeny se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu pankreatu (Tab. 1) (9, 10):

- **Věk** – riziko vzniku karcinomu pankreatu se výrazně zvyšuje s narůstajícím věkem.
- **Kouření** – představuje nejvýznamnější ovlivnitelný rizikový faktor. U kuřáků je riziko vzniku karcinomu pankreatu 2–3× vyšší než u nekuřáků (11).
- **Chronická pankreatitida** – chronický zánět slinivky břišní významně zvyšuje riziko karcinomu pankreatu, přičemž kumulativní riziko po 20 letech trvání chronické pankreatitidy se odhaduje přibližně na 4 % (12).
- **Obezita** – zvýšený index tělesné hmotnosti (BMI) je spojován s vyšším rizikem vzniku karcinomu pankreatu, pravděpodobně v důsledku inzulinové rezistence a přetrvávajícího chronického zánětu.
- **Rodinná anamnéza a genetická predispozice** – přibližně u 5–10 % pacientů s diagnózou karcinomu pankreatu byla uváděna pozitivní rodinná anamnéza na toto maligní onemocnění. Důležité postavení mají i genetické mutace spojené se zvýšeným rizikem KP (mutace genů BRCA1/2, PALB2, CDKN2A, STK11, ATM, Lynchův syndrom a Familiární adenomatózní polypóza) (13, 14).
- **Alkohol** – nadměrná dlouhodobá konzumace alkoholu (více než 15 g/den u žen nebo více než 30 g/den u mužů) významně zvyšuje riziko tvorby karcinomu pankreatu. Relativní riziko vzniku maligního onemocnění narůstá o 3 % s každým dalším příjmem 10 g alkoholu denně (15).
- **Dieta** – zvýšená konzumace červeného a průmyslově zpracovaného masa spolu s nedostatečným příjmem ovoce a zeleniny může souviset s vyšším rizikem karcinomu pankreatu, nicméně dostupné důkazy nejsou průkaznější než u jiných rizikových faktorů.

Tab. 1. Rizikové faktory pro vznik karcinomu pankreatu

Rizikové faktory pro vznik karcinomu pankreatu (9–15)
Věk
Kouření
Chronická pankreatitida
Obezita
Rodinná anamnéza
Genetická predispozice
Alkohol
Dieta
Diabetes mellitus

Diabetes mellitus jako rizikový faktor pro vznik karcinomu pankreatu

Diabetes mellitus je chronické metabolické onemocnění charakterizované zvýšenou hladinou glykemie z důvodu nedostatečné sekrece inzulinu nebo jeho neúčinného působení (rezistence), případně kombinací obou těchto mechanismů.

Podle Americké diabetologické asociace (ADA) se dělí na několik kategorií (16):

- **Diabetes mellitus 1. typu** – jedná se o autoimunitní onemocnění, při kterém dochází k destrukci beta-buněk pankreatu. To vede k absolutnímu deficitu inzulinu. Typicky se vyskytuje u jedinců v dětském věku či během dospívání, může se jednat ale i o LADA (latent autoimmune diabetes of adults), který se poprvé manifestuje v dospělém věku.
- **Diabetes mellitus 2. typu** – u tohoto onemocnění dochází k inzulinové rezistenci a relativnímu nedostatku inzulinu, který u dlouhodobého a pokročilého onemocnění může přejít až v absolutní nedostatek. S tímto typem diabetu se setkáváme u velké části pacientů v rámci metabolického syndromu – obézní pacienti s arteriální hypertenzí, dyslipidemií a již zmíněným diabetem 2. typu.
- **Gestační diabetes** – s tímto typem diabetu se setkáváme u těhotných pacientek, kdy u těhotných v 24. až 28. týdnu gravidity je proveden provokativní test oGTT (orální glukózový toleranční test).
- **Ostatní specifické typy diabetu** – do této skupiny řadíme 6 podtypů diabetu:
 - DM 3 A – genetický defekt beta-buněk pankreatu – MODY
 - DM 3 B – genetický defekt inzulinu
 - DM 3 C – při onemocnění exokrinní části pankreatu
 - DM 3 D – při endokrínopatiích (Cushingův syndrom, glukagonom)
 - DM 3 E – léky indukovaný (glukokortikoidy, thiazidy)
 - DM 3 F – infekční etiologie (Cytomegalovirus, Rubella)
 - DM 3 G – vzácnější formy imunitně mediovaného diabetu
 - DM 3 H – jiné genetické syndromy asociované

Dlouhodobý diabetes mellitus 2. typu je spojen s řadou metabolických změn – včetně hyperinzulinemie a zvýšené hladiny IGF-1 (insulin like growth factor-1 může působit jako růstový faktor pro nádorové buňky z důvodu mitogenního účinku společně s IGF-1), oxidačního stresu (přispívá k poškození DNA a vzniku genetických mutací) a chronickým zánětem, které mohou podpořit karcinogenezi u pankreatu (17, 18).

Epidemiologické studie toto tvrzení opakovaně prokazují. Ve srovnání s nediabetologickou populací je toto riziko 1,5–2× vyšší (18). Metaanalýza 36 studií z let 1966 až 2005 potvrdila, že odds ratio (OR) pro vztah mezi diabetem 2. typu a karcinomem pankreatu bylo 1,82 (95 % CI 1,66–1,89) (19). Jiná metaanalýza zahrnující 26 kohortových studií pak uvádí relativní riziko (RR) 3,69 (95 % CI 3,12–4,37) (20).

New-onset diabetes mellitus a diabetes mellitus 3c (pankreatogenní) jako projev karcinomu pankreatu

Jedním z klíčových projevů souvislosti mezi diabetem a karcinomem pankreatu je nově vzniklý diabetes (new onset diabetes, NOD)

nebo náhlá dekompenzace již existujícího diabetu. U značné části pacientů s karcinomem pankreatu se diabetes rozvine krátce před stanovením diagnózy nádoru (obvykle do 2–3 let) (18).

Italská studie vedená profesorem Gullem ukázala, že u pacientů s karcinomem pankreatu byl diabetes diagnostikován buď současně s nádorem (v 40 % případů), nebo do 2 let před diagnózou nádoru (v 16 % případů) (21).

Srovnatelné výsledky přinesla také studie z Masarykovy univerzity, která ze souboru 182 pacientů s karcinomem pankreatu zaznamenala výskyt diabetu 2. typu u 64 osob (35,2 %) a u 18 pacientů (9,9 %) byla diagnóza diabetu stanovena méně než tři roky před zjištěním nádoru pankreatu (22).

Mechanismem vzniku hyperglykemie při přítomnosti karcinomu pankreatu není pouze přímé poškození beta-buněk pankreatu nebo jejich dysfunkce, ale jedná se o komplexní změny v metabolismu. Kromě beta-buněk dochází i k postižení alfa-buněk, které jsou zodpovědné za produkci glukagonu. Z toho důvodu se pacient stává náchylným k hypoglykemiím. Karcinom pankreatu může produkovat diabetogenní faktory (např. adrenomedulin), které vedou ke zvýšené jaterní glukoneogenezi a rozvoji inzulinové rezistence (23). Navíc dochází u těchto pacientů k narušení beta-buněk a sekrece inzulinu doprovázené laboratorně detekovatelnými nízkými hladinami C-peptidu, což ještě více potencuje k hyperglykémii. Tímto se liší od čisté inzulinové rezistence, tak jako tomu je u diabetu 2. typu (24).

V tomto kontextu je vhodné tento typ diabetu označit jako diabetes mellitus 3c (DM3c), známý též jako pankreatogenní diabetes, který vzniká v důsledku postižení jak exokrinní, tak i endokrinní části pankreatu. Nejčastěji se rozvíjí v souvislosti s akutní či chronickou pankreatitidou, cystickou fibrózou, nádory slinivky břišní nebo po chirurgické resekci pankreatu (25).

U DM3c může docházet k poškození nebo destrukci alfa a beta-buněk, což má za následek poruchu sekrece inzulinu i glukagonu (25). Na rozdíl od diabetu 2. typu, pro který je typická inzulinová rezistence, tak je DM3c kromě nedostatečné produkce inzulinu provázen i exokrinní insuficiencí, s čímž se setkáváme primárně u chronické pankreatitidy – proto je nutná kromě inzulinoterapie i nezbytná substituce pankreatických enzymů (25).

Jedním z diagnostických rozdílů mezi pacienty s diabetem 2. typu a DM3c je hladina C-peptidu. C-peptid vzniká při enzymatickém štěpení proinzulinu na aktivní inzulin a C-peptid, a proto slouží jako spolehlivý marker endogenní sekrece inzulinu. U pacientů s diabetem 2. typu je periferní inzulinová rezistence při zachovalé sekreci inzulinu, což se projevuje normálními či zvýšenými hladinami C-peptidu. Naopak u pacientů s DM3c (nejčastěji u chronické pankreatitidy) dochází k destrukci beta-buněk pankreatu, a tím snížené produkci inzulinu, což se laboratorně odráží v nízkých hodnotách C-peptidu (26).

Průkazem kauzálního vztahu mezi karcinomem pankreatu a NOD jsou vypořádané ve studii profesora Andersena, ze které vyplývá, že přibližně 80 % pacientů s nově diagnostikovaným karcinomem pankreatu (bez ohledu na stádium karcinomu) mělo diabetes mellitus diagnostikovaný do 2 let před zjištěním nádoru (27).

Zásadním zjištěním ze studie pod vedením dr. Pannala je i to, že po úspěšné resekci karcinomu pankreatu dochází u významné části

sledovaných k remisi diabetu. Ze vzorku 105 pacientů, kteří podstoupili duodenopankreatektomii pro karcinom pankreatu, mělo v době diagnózy diabetes 41 pacientů, kdy u 30 (73 % z 41 subjektů) z nich šlo o nově vzniklý diabetes. U těchto 30 subjektů došlo k významnému poklesu ranní glykemie v porovnání před operací a po operaci. Podstatným faktem je to, že 17 z 30 pacientů (57 %) s NOD již po operaci nesplňovali kritéria pro diabetes. Na druhou stranu všech 11 pacientů s dlouhodobým diabetem zůstali diabetiky i po operaci. V rámci dlouhodobého sledování (medián 237 dní) zůstalo 16 z 30 pacientů (53 %) ve skupině s NOD bez diabetu, zatímco ze skupiny pacientů s dlouhodobým diabetem pouze 1 z 11 (9 %) nesplňoval kritéria pro diabetes (23).

V této práci se autoři zaměřili i na změnu hmotnosti a BMI u pacientů po operaci. Z pohledu váhového úbytku po pankreatoduodenektomii nebyly zjištěny signifikantní rozdíly mezi skupinami pacientů s diabetem a bez diabetu. U diabetických pacientů s karcinomem pankreatu, kteří podstoupili operaci, dosáhl průměrný pooperační úbytek hmotnosti $7,9\% \pm 5,2\%$, což bylo srovnatelné jak s pacienty s porušenou glukózovou tolerancí nalačno, tak s pacienty s normální glukózovou tolerancí, kde úbytek činil $5,2\% \pm 8,2\%$ ($P = 0,9$). Toto zjištění naznačuje, že i přes rozdíly v předoperačním metabolickém stavu a přítomnosti diabetu je míra pooperační malnutrice a nutričních změn vyvolaných rozsáhlou resekci (jež zahrnuje část slinivky, duodena a žlučových cest) do značné míry nezávislá na původním statusu glukózové tolerance pacienta (23).

Tato zjištění ze dvou nezávislých studií významně podporují hypotézu o paraneoplastickém syndromu, že nádorová tkáň aktivně zasahuje do metabolismu glukózy, přičemž resekce tumoru může vést k úpravě glykemie až k její normalizaci.

Diferenciace mezi diabetem 2. typu a DM3c je zásadní, neboť nově vzniklý DM3c může představovat výraznější riziko přítomnosti subklinického karcinomu pankreatu.

Za zmínku stojí také diabetes mellitus spojený s chronickým nezhooubným onemocněním pankreatu. Ačkoliv tento typ diabetu sám o sobě nepřispívá k patogenezi karcinomu pankreatu, přítomné základní onemocnění může riziko jeho vzniku významně zvyšovat. Z práce prof. Bureše vyplývá, že u pacientů s chronickou alkoholickou pankreatitidou je pravděpodobnost rozvoje karcinomu pankreatu přibližně 4% po 15–20 letech trvání onemocnění (28).

Klinické projevy karcinomu pankreatu u pacientů s diabetem

Prvními lékaři, kteří s těmito pacienty přijdou do kontaktu, jsou praktičtí lékaři a internisté. Pro tyto lékaře je klíčové včasné rozpoznání časných projevů nově vzniklého karcinomu pankreatu. Časné příznaky karcinomu pankreatu jsou často nicméně nespecifické, a proto mohou být mylně připisovány méně závažným onemocněním.

Mezi klinické a laboratorní příznaky vzbuzující podezření na karcinom pankreatu (tabulka 2):

- Nově vzniklý či dekompenzovaný diabetes mellitus u neobézního (normostenického) pacienta staršího 50 let. Laboratorně můžeme pozorovat rychlý vzestup glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) (29).

Tab. 2. Klinické a laboratorní známky vzbuzující podezření z karcinomu pankreatu

Klinické a laboratorní známky vzbuzující podezření z karcinomu pankreatu
New onset diabetes (NOD) / dekompenzace diabetu mellitu u neobězného pacienta
Ztráta hmotnosti o 5 % za 6–12 měsíců
Bolesti břicha s iradiací do zad
Brownifikace tukové tkáně
Svalová atrofie
Dysregulace metabolismu lipidů
Selhání terapie perorálními antidiabetiky (PAD)
Snížené hladiny C-peptidu
Bezbolestný ikterus

- Bolesti břicha s iradiací do zad. Viscerální bolest je tupého charakteru doprovázená dyspepsií, nauzeou nebo nechutenstvím.
- Nechtěná ztráta hmotnosti o 5 % nebo více z původní hmotnosti v rozmezí 6 až 12 měsíců, obzvláště v kombinaci s NOD (30).
- S úbytkem hmotnosti se pojí i brownifikace (hnědnutí) tukové tkáně. Jedná se o proces, během kterého dochází k přeměně bílé tukové tkáně v hnědou tukovou tkáň, která exprimuje vysoké hladiny mitochondriálního proteinu UCP1 (Uncoupling Protein 1). Z tohoto důvodu dochází k masivní a nekontrolovatelné lipolýze, která vyústí ve vyčerpání zásob tělesného tuku (31).
- Další klíčovou složkou v rámci kachektizace pacientů s karcinomem pankreatu je svalová atrofie. K úbytku svalové hmoty dochází v důsledku systémové zánětlivé odpovědi (IL-6, TNF-alfa), přes které se aktivují katabolické dráhy ve svalových buňkách. Ztrátě svalové hmoty většinou předchází ztráta tukové tkáně a tyto dva děje společně zhoršují celkový stav pacienta a významně snižují jeho dobu přežití (31).
- U pacientů s karcinomem pankreatu se setkáváme i s dysregulací metabolismu lipidů, které jsou podstatné pro proliferaci aktivitu nádorových buněk. V pokročilých stádiích onemocnění se v ambulanci můžeme u těchto pacientů setkat se sníženým LDL, HDL i cholesterolem v kombinaci s již výše zmíněnou kachexií. Pro časnou diagnostiku jsou ovšem klíčové specifické změny v lipidovém profilu (sfingomyeliny, fosfatidylcholinu a ceramidy). Tato zjištění jsou klíčová k vytvoření neinvasivních diagnostických testů, které dokážou odlišit pacienty s karcinomem pankreatu od zdravé populace (32).
- Špatně korigovatelná hyperglykemie u pacientů s diagnostikovaným diabetem mellitem a dopsud s neodhaleným karcinomem pankreatu, kteří jsou léčeni standardní terapií pomocí perorálních antidiabetik (PAD) (27).
- Snížené hladiny C-peptidu. U DM3c dochází v důsledku zánětlivého nebo nádorového postižení pankreatu může dojít k destrukci β -buněk, což vede k redukované sekreci inzulínu (laboratorně nízké hodnoty C-peptid) (23). Toto zjištění je klíčové k odlišení DM 2. typu a DM3c. Tito pacienti obvykle vyžadují časnější zahájení inzulinoterapie než nemocní s DM 2. typu. Pro komplexní diferenciaci diagnostiku je zároveň nezbytné vyloučit diabetes 1. typu, zvláště u pacientů s nově vzniklým diabetem, a to vyšetřením autoprotilátek (anti-GAD, IAA, IA2, anti-ZnT8, ICA) (16). Negativní nález autoprotilátek u pacienta s nízkým C-peptidem podporuje diagnózu DM3c.

- Bezbolestný ikterus. Může se jednat o první klinickou manifestaci karcinomu pankreatu, kdy nádor je lokalizovaný v hlavě pankreatu a dochází k vnějšímu útlaku distálního choledochu. V laboratorním obraze nacházíme zvýšený bilirubin a obstrukčními enzymy (ALP a GGT). Při vyšetření nádorového markeru CA 19-9 můžeme pozorovat vysoké hodnoty, které však nejsou specifické jen pro karcinom pankreatu.

V případech, že se praktický lékař nebo internista setká při odebrání anamnézy a fyzikálním vyšetření s pacientem s NOD nebo náhlou dekompenzací diabetu, které je doprovázenou i některými z výše uvedených příznaků (primárně se ztrátou hmotnosti), je vzhledem k možné souvislosti s karcinomem pankreatu nezbytné urychlené došetření a adekvátní diagnosticko-terapeutický postup.

Jedním z nástrojů k vyhodnocení rizika vzniku karcinomu pankreatu a stratifikaci těchto pacientů slouží ENDPAC skóre (Enriching New-Onset Diabetes for Pancreatic Cancer). Jedná se o skórovací systém publikovaný Sharma et al. v roce 2018, jehož cílem je rozřazení na pacienty s nízkým, středním a vysokým rizikem (33).

Skóre vychází ze tří jednoduchých parametrů, které jsou snadno odebratelné v běžné praxi (33) (tabulka 3):

1. **Věk v době diagnózy diabetu** – čím starší jsou pacienti při vzniku onemocnění, tím se zvyšuje riziko diabetu vzniklého při karcinomu pankreatu.
2. **Ztráta hmotnosti za 1 rok před stanovením diagnózy diabetu mellitu** – neúmyslný a nevysvětlitelný úbytek hmotnosti, ke kterému došlo v období před odhalením diabetu, je významným rizikovým faktorem korelujícím se vznikem karcinomu pankreatu.
3. **Změna glykemie za 1 rok** – hodnotí se glykemie před diagnózou diabetu a v době stanovení diagnózy diabetu mellitu. Náhlá změna hodnoty glykemie je častější u karcinomu pankreatu než u pacientů s DM 2. typu. Skóre se vypočítá z rozdílu glykemie od hladiny glykemie při stanovení diabetu se odečte hladina glykemie před stanovením diagnózy diabetu.

Při sečtení jednotlivých parametrů (A + B + C) je možné pacienty rozřadit na pacienty s nízkým, středním a vysokým rizikem. Pacienti s nízkým rizikem (END-PAC score 0) mají vysokou negativní prediktivní hodnotu pro vznik karcinomu pankreatu. Tito pacienti by měli být sledováni a léčeni jako pacienti s DM 2. typu.

Pacienti ve středním riziku (1 až 2 body) by měli být pravidelně sledováni v časnějších intervalech. Vhodné je doplnění ultrazvuku břicha k vyloučení tumorózního ložiska pankreatu, dilataci pankreatického vývodu nebo dilataci žlučových cest, které mohou být spojené s karcinomem pankreatu. Následně je vhodné výsledky konzultovat s gastroenterologem. U těchto pacientů riziko vzniku karcinomu pankreatu během 3 let od stanovení diabetu mellitu je 0,5% (33).

Pokud se v ordinaci lékaře setkáme s pacientem, u kterého je výsledná skóre po sečtení všech tří parametrů ≥ 3 , je u takového pacienta signifikantně vyšší riziko rozvoje karcinomu pankreatu, a to až 3,6%. Přesnost tohoto skórovacího systému pro včasnou detekci PDAC je dána jeho senzitivitou 78 % a specificitou 82 % (33). Takovýto pacient

Tab. 3. ENDPAC Score (upraveno dle Sharma et al., 33)

Hladina glykemie (mmol/l)	Body	Skóre rozdílu glykemií (NOD-1 rok) (A)
Hladina glykemie 1 rok před NOD		
< 5,6	1	1–4
5,6–6,0	2	
6,1–6,9	3	
Hladina glykemie při diagnóze NOD		
7,0–8,9	4	
>8,9	5	
Rozdíl hmotnosti (kg)		
≥ -6	+6	-6 až +6
-5,9 až -4,0	+4	
-3,9 až -2,0	+2	
-1,9 až +1,9	0	
+2,0 až +3,9	-2	
+4,0 až +5,9	-4	
≥ +6,0	-6	
Věk v době diagnózy NOD (roky)		
≤ 59	-1	-1 až +1
60 až 69	0	
≥ 70	1	
Celkové skóre		A + B + C

by mít provedeno neprodleně CT pankreatu (Obr. 1) (34). Pokud je nález negativní, je takovýto pacient předán do péče diabetologa (33).

Nicméně samotné ENDPAC skóre má v klinické praxi určitá omezení, což potvrzuje i nedávná britská populační studie kolektivu autorů. Autoři analyzovali více než 197 000 pacientů s nově vzniklým diabetem 2. typu a zjistili, že úplná data potřebná pro výpočet ENDPAC skóre byla dostupná pouze u 9,2 % z nich. Po doplnění chybějících údajů mediánovými hodnotami britské populace se celková přesnost skóre snížila – AUC (Area under the receiver operating characteristic curve – plocha pod křivkou) klesla z původních 0,76 na 0,69 a po následné kalibraci na britskou populaci se zlepšila na 0,71 (35). Studie proto uzavírá, že samotné ENDPAC skóre nemusí být v běžné praxi dostatečně spolehlivé pro časnou identifikaci pacientů s rizikem karcinomu pankreatu, zejména pokud nejsou k dispozici kompletní klinické údaje. Autoři doporučují pro jeho použití doplnění o další biomarkery, které by mohly zvýšit přesnost stratifikace rizika a zlepšit výběr pacientů k dalšímu vyšetření.

Léčbný přístup k pacientům s karcinomem pankreatu a diabetem

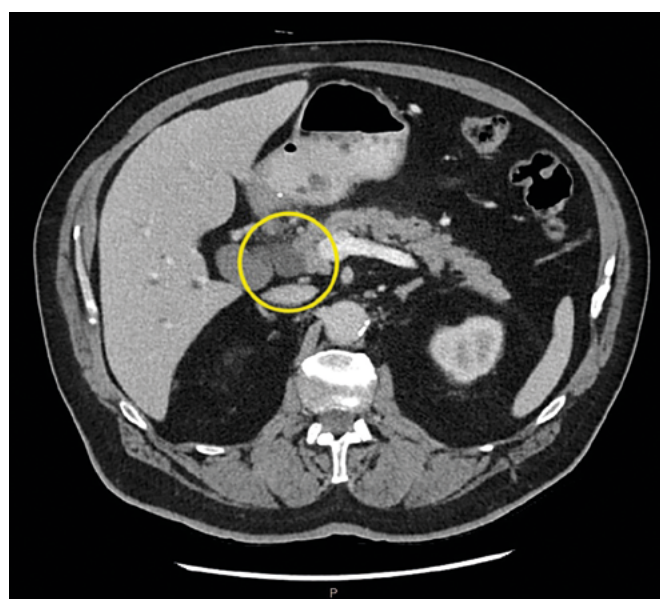
U pacientů se současným karcinomem pankreatu a diabetes mellitus je vyžadován multidisciplinární přístup, který je zaměřen na chirurgickou a onkologickou terapii i s optimální kompenzací diabetu, s cílem zlepšit prognózu a celkovou kvalitu péče.

Management terapie diabetu u pacientů s potvrzeným karcinomem pankreatu může být komplikovaný a vyžaduje individualizovaný přístup. Agresivní povaha nádoru společně s náročnou onkologickou terapií může negativně ovlivnit rovnováhu glukózy v organismu a přispět k rozvoji nebo zhoršení poruch glukózového metabolismu. Po chirurgickém resekčním výkonu na pankreatu, obzvláště u rozsáhlejších výkonů, může vést k nově vzniklému pooperačnímu diabetu nebo ke zhoršení preexistujícího diabetu, který často můžeme označovat jako DM3c, s nutností inzulínoterapie (25). To je způsobeno odstraněním

části nebo celého pankreatu, což vede k nedostatečné produkci inzulínu a glukagonu. U pacientů s preexistujícím diabetem může dojít k dekompenzaci stávajícího onemocnění a s nutností navýšení substituce.

Naopak u pacientů s NOD, který byl indukovaný nádorem, může dojít ke zlepšení či normalizaci hodnot bez nutnosti další substituce (23).

Pacienti s DM3c často vyžadují nejen inzulínovou terapii, ale také substituci pankreatických enzymů pro exokrinní insuficienci, se kterou se u karcinomu pankreatu často setkáváme a výrazně ovlivňuje výživu a celkový stav pacienta (36). Nedostatečná substituce pankreatických enzymů může vést k malnutrici a dekompenzaci celkového stavu pro poruchu absorpce. Podle meta-analýzy se setkáváme u pokročilého karcinomu pankreatu u 72 % pacientů s exokrinní pankreatickou insuficiencí. Při adekvátní substituci dochází ke zvýšení mediánu přežití o cca

Obr. 1. Adenokarcinom hlavy pankreatu

Zdroj: obrázková dokumentace FNOL

3,8 měsíce a vede k celkovému zlepšení života pacientů s pokročilým onemocněním (37).

Volba antiadiabetické terapie u pacientů s karcinomem pankreatu musí být individualizovaná s ohledem na celkový stav pacienta, nutriční stav a na jeho jaterní a renální funkci. U pacientů s karcinomem pankreatu se preferuje terapie inzulinovou substitucí, neboť umožňuje flexibilní a přesnou úpravu dávkování dle aktuální glykemie, metabolických požadavků organismu a variability v příjmu potravy.

U těchto pacientů je rovněž vhodné využívat moderní inzulinová analoga – jak rychle působící (např. lispro, aspart), tak dlouhodobě působící (glargin, detemir). Tato analoga díky své předvídatelné farmakokinetice umožňují přesnější řízení glykemie s nižším rizikem hypoglykemií než tradiční humánní inzulin (38). Současně by mělo být standardem kontinuální monitorování glykemie pomocí senzorů (CGM), ideálně s aktivními alarmy pro hypo- i hyperglykémii. Tato technologie umožňuje včasné zachycení výkyvů glykemie, pružnou úpravu dávek inzulinu a lepší individualizaci léčby u pacientů, jejichž metabolický stav může být dynamický a výrazně ovlivněn základním onkologickým onemocněním.

Antidiabetikum metformin vzbudilo značný zájem díky svým možným protinádorovým vlastnostem. V řadě studií a metaanalýz je uváděno, že užívání metforminu u pacientů s diabetem 2. typu může být spojeno se sníženým rizikem vzniku karcinomu pankreatu či jiných nádorů zažívacího traktu (39). Předpokládaný mechanismus

účinku spočívá ve snížení hladiny inzulinu, aktivaci AMP- dependentní proteinkinázy a následné inhibici dráhy mTOR, což vede k potlačení proliferace nádorových buněk a indukci apoptózy (40–42).

Na druhou stranu výsledky z metaanalýzy zahrnující 92 studií a celkem 171 miliony účastníků ukázaly, že užívání inzulinových sekretagogů (sulfonylurea a glinidy) je spojeno se zvýšeným relativním rizikem vzniku karcinomu pankreatu (RR= 1,26; 95% CI= 1,01–1,57). Oproti inzulinovým sekretagogům je dvojnásobně vyšší relativní riziko u pacientů aplikujících inzulin, u kterých bylo RR% 2,41 (95% CI= 1,08–5,36) (43). Tato data podporují hypotézu, že u této skupiny pacientů může být rozvoj karcinomu pankreatu podmíněn chronickou hyperinzulinémií. Ta prostřednictvím aktivace inzulinových a IGF-1 receptorů stimuluje buněčnou proliferaci, inhibuje apoptózu a stimuluje angiogenezi v pankreatické tkáni, čímž vytváří příznivé prostředí pro vznik nádorového procesu (44).

Závěr

Mezi karcinomem pankreatu a diabetem mellitem je komplexní a obousměrný vztah. Diabetes mellitus může představovat významný rizikový faktor pro rozvoj karcinomu pankreatu, ale také může působit jako jeho časný klinický příznak. Zvýšená klinická ostražitost by měla být obzvlášť u starších pacientů s nově diagnostikovaným diabetem mellitem (nebo u pacientů s již diagnostikovaným DM, u kterých se objeví náhlá dekompenzace DM) a současným váhovým úbytkem.

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

LITERATURA

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024.
2. Karty diagnóz C25. [Internet]. Svod.cz; [cited 20251118]. Available from: <https://www.svod.cz/res/file/kartydiagnoz/c25.pdf>.
3. Vaněk P, Eid M, Psar R, et al. Current trends in the diagnosis of pancreatic cancer. *Vnitřní lékařství*. 2022;68(6):363370.
4. Benešová K, Jarkovský J, Klika P, et al. Epidemiologie diabetes mellitus. Národní zdravotnický informační portál [Internet]. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR a Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR; 2023 [cited 20251118]. Available from: http://www.nzip.cz/data/1768diabetesmellitusotevrenadata?utm_source=chatgpt.com.
5. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(1):1249.
6. Fan M, Deng G, Ma Y, et al. Survival outcome of different treatment sequences in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *BMC Cancer* [Internet]. 2024;24(1):???. (ISSN 14712407). doi:10.1186/s12885024118238.
7. Picozzi VJ, Oh SY, Edwards A, et al. FiveYear Actual Overall Survival in Resected Pancreatic Cancer: A Contemporary SingleInstitution Experience from a Multidisciplinary Perspective. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(6):17221730.
8. Li X, Chen Y, Qiao G, et al. 5Year survival rate over 20 % in pancreatic ductal adenocarcinoma: A retrospective study from a Chinese highvolume center. *Cancer Lett*. [Internet]. 2025;619:217658. (ISSN 03043835). doi:10.1016/j.canlet.2025.217658.
9. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2014;371(11):10391049.
10. Moore SF, Price S, Konya J, et al. Risk factors for pancreatic cancer in electronic health records: an umbrella review of systematic reviews and metaanalyses. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2025;85:103297. (ISSN 25895370). doi:10.1016/j.eclinm.2025.103297.
11. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and metaanalysis. *Langenbeck's Arch Surg*. 2008;393(4):535545.
12. Trna J, Kala Z, Kunovský L. *Klinická pankreatologie*. 2. přeprac. a dopl. vyd. Praha: Maxdorf; 2021. ISBN 9788073456979.
13. Klein AP. Genetic susceptibility to pancreatic cancer. *Mol Carcinog*. 2011;51(1):1424.
14. Vaněk P, Andrašina T, Bitnerová V, et al. Pancreatic cancer surveillance in highrisk individuals: Position statement of professional societies. *Gastroenterologie a hepatologie* [Internet]. 2023;77(6):529538. (ISSN 18047874). doi:10.48095/ccgh2023529.
15. Naudin S, Wang M, Dimou N, et al. Alcohol intake and pancreatic cancer risk: An analysis from 30 prospective studies across Asia, Australia, Europe, and North America. *PLOS Med* [Internet]. 2025;22(5):e1004590. (ISSN 15491676). doi:10.1371/journal.pmed.1004590.
16. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2011;35(Suppl_1):S64571. (ISSN 01495992). doi:10.2337/dc12s064.
17. Leroith D, Scheinman E, BittonWorms K. The role for insulin and insulinlike growth factors in the increased risk of cancer in diabetes. *Rambam Maimonides Med J* [Internet]. 2011;2(2):e0043. (ISSN 20769172). doi:10.5041/rmmj.10043.
18. Duan X, Wang W, Pan Q, Guo L. Type 2 diabetes mellitus intersects with pancreatic cancer diagnosis and development. *Front Oncol* [Internet]. 2021;11:730038. (ISSN 2234943X). doi:10.3389/fonc.2021.730038.
19. Huxley R, AnsaryMoghaddam A, Berrington de González A, et al. Typell diabetes and pancreatic cancer: a metaanalysis of 36 studies. *Br J Cancer* [Internet]. 2005;92(11):20762083. (ISSN 00070920). doi:10.1038/sj.bjc.6602619.
20. Fu YB, Yang G, Qiu JD. Diabetes mellitus and early detection of pancreatic cancer. *Cancer Screen Prev* [Internet]. 2022;1(1):6471. (ISSN 28353315). doi:10.14218/csp.2022.00013.
21. Gullo L, Pezzilli R, MorselliLabate AM. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 1994;331(2):8184. (ISSN 00284793). doi:10.1056/nejm199407143310203.
22. Trna J, Dítě P, Hermanová M, Adamcová A. Výskyt diabetes mellitus u pacientů s karcinomem slinivky břišní. *Gastroenterologie a hepatologie*. 2008;62(2):69-73.
23. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, et al. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* [Internet]. 2008;134(4):981987. (ISSN 00165085). doi:10.1053/j.gastro.2008.01.039.
24. Duggan SN, O'Connor DB, Antanaitis A, et al. Metabolic dysfunction and diabetes mellitus during longterm followup of severe acute pancreatitis: a casematched study. *Pancreatology* [Internet]. 2020;20(5):813821. (ISSN 14243903). doi:10.1016/j.pan.2020.03.016.

25. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016;1(3):226237. (ISSN 24681253). doi:10.1016/S24681253(16)301066.
26. Bao J, Liu D, Sun J, et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus is characterized by reduced β cell secretory capacity, rather than insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2022;185:109223. (ISSN 01688227). doi:10.1016/j.diabres.2022.109223.
27. Andersen DK, Korc M, Petersen GM, et al. Diabetes, pancreatic diabetes, and pancreatic cancer. *Diabetes* [Internet]. 2017;66(5):11031110. (ISSN 00121797). doi:10.2337/db161477.
28. Bures J, Kohoutová D, Skrha J, et al. Diabetes mellitus in pancreatic cancer: a distinct approach to older subjects with newonset diabetes mellitus. *Cancers* [Internet]. 2023;15(14):3669. (ISSN 20726694). doi:10.3390/cancers15143669.
29. Munigala S, Singh A, Gelrud A. Predictors for pancreatic cancer diagnosis following newonset diabetes mellitus. *Clin Transl Gastroenterol* [Internet]. 2015;6(10):e118. (ISSN 2155384X). doi:10.1038/ctg.2015.44.
30. Nicholson BD, Aveyard P, Hamilton W. When should unexpected weight loss warrant further investigation to exclude cancer? *BMJ* [Internet]. 2019;316:15271. (ISSN 09598138). doi:10.1136/bmj.15271.
31. Yu SY, Luan Y, Dong R, et al. Adipose tissue wasting as a determinant of pancreatic cancer-related cachexia. *Cancers* [Internet]. 2022;14(19):4754. (ISSN 20726694). doi:10.3390/cancers14194754.
32. Wolrab D, Jirásko R, Cífková E, et al. Lipidomic profiling of human serum enables detection of pancreatic cancer. *Nat Commun* [Internet]. 2022;13(1):124. (ISSN 20411723). doi:10.1038/s41467021277659.
33. Sharma A, Kandlakunta H, Nagpal S J S, et al. Model to determine risk of pancreatic cancer in patients with newonset diabetes. *Gastroenterology* [Internet]. 2018;155(3):730739.e3. (ISSN 00165085). doi:10.1053/j.gastro.2018.05.023.
34. Michl P, Pauls S, Gress TM. Evidencebased diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2006;20(2):227251. (ISSN 15216918). doi:10.1016/j.bpg.2005.10.005.
35. Mellenthin C, Meier CR, Jick SS, et al. Performance of the EndPAC risk score for pancreatic cancer in new onset diabetes patients with missing data – a database study in the British population. *Pancreatol* [Internet]. 2025;15:1424-3903. (ISSN 14243903). doi:10.1016/j.pan.2025.09.017.
36. Kunovský L, Ditě P, Jabandziev P, et al. Causes of exocrine pancreatic insufficiency other than chronic pancreatitis. *J Clin Med*. 2021;10(24):5779. doi:10.3390/jcm10245779.
37. de la Iglesia D, Avci B, Kiriukova M, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: a systematic review and metaanalysis. *United European Gastroenterol J* [Internet]. 2020;8(9):11151125. (ISSN 20506406). doi:10.1177/2050640620938987.
38. Mačáková D, Krystyník O, Cibíčková L. News in insulin treatment. *Vnitřní lékařství* [Internet]. 2024;70(1):4954. (ISSN 0042773X). doi:10.36290/vnl.2024.009.
39. Li D, Yeung SC J, Hassan MM, et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 2009;137(2):482488. (ISSN 00165085). doi:10.1053/j.gastro.2009.04.013.
40. Mohammed I, Hollenberg MD, Ding H. A critical review of the evidence that metformin is a putative antiaging drug that enhances healthspan and extends lifespan. *Front Endocrinol* [Internet]. 2021;12:718942. (ISSN 16642392). doi:10.3389/fendo.2021.718942.
41. Vančura A, Bu P, Bhagwat M, et al. Metformin as an anticancer agent. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 2018;39(10):867878. (ISSN 01656147). doi:10.1016/j.tips.2018.07.006.
42. Gandini S, Puntoni M, HeckmanStoddard B M, et al. Metformin and cancer risk and mortality: a systematic review and metaanalysis taking into account biases and confounders. *Cancer Prev Res* [Internet]. 2014;7(9):867885. (ISSN 19406207). doi:10.1158/19406207.CAPR130424.
43. Chen Y, Mushashi F, Son S, et al. Diabetes medications and cancer risk associations: a systematic review and metaanalysis of evidence over the past 10 years. *Sci Rep* [Internet]. 2023;13(1):11844. (ISSN 20452322). doi:10.1038/s4159802338431z.
44. Bowers LW, Rossi EL, O'Flanagan C H, et al. The role of the insulin/IGF system in cancer: lessons learned from clinical trials and the energy balancecancer link. *Front Endocrinol* [Internet]. 2015;6:77. (ISSN 16642392).



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

■ doc. 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



21. interní medicína pro praxi

12.–13. 3. 2026
OLOMOUC

AKREDITACE

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

ODBOBNÝ GARANT

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

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: **2 300 Kč**
- **40% sleva** pro lékaře **do 35 let**
- **20% sleva pro předplatitele časopisů vydavatelství Solen na rok 2026**

POŘADATEL

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

ORGANIZAČNÍ ZAJIŠTĚNÍ

- Rostislav Reiningger
reiningger@solen.cz



MÍSTO KONÁNÍ

Clarion Congress Hotel Olomouc,
Jeremenkova 36

PŘIPRAVOVANÉ TEMATICKÉ BLOKY

RANNÍ NETWORKINGOVÝ BLOK (NEJEN) PRO MLADÉ LÉKAŘE

Internista na urgentu – první hodina rozhoduje

prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC

IP Prostřednictvím reálných kazuistik budou účastníci společně rozhodovat o diagnosticko-terapeutickém postupu, hlasovat o prioritách a učit se rozpoznat klíčové „red flags“.

Představíme také **kongresovou networkingovou aplikaci**.

- **Kazuistika 1 – Dušnost na urgentu** – Ramík Z.
- **Kazuistika 2 – Bolest na hrudi u mladšího pacienta** – Dodulík J.
- **Kazuistika 3 – Sepse / febrilní pacient** – Černocký O.
- **Klinické pasti internisty** – Čapek B.

Jak smysluplně mluvit s pacienty o alkoholu a kouření

MUDr. Bc. Jana Malinovská, Ph.D.

- **Alkohol, nikotinové výrobky a aktuální pohled na jejich zdravotní rizika v klinické praxi** – Malinovská J.
- **Základní pilíře lifestyle medicíny a návykové látky** – Brož J.
- **Krátká intervence – praktické přístupy při abúzu návykových látek pacientem** – Březová K.

Endokrinologie a metabolismus v praxi internisty

prof. MUDr. Michal Kršek, CSc., MBA

- **Osteoporóza, současný management** – Horák P.
- **Incidentalomy nadledvin** – Kršek M.
- **Hypertyreóza a endokrinní orbitopatie** – Schovánek J.

Komunikace s nespokojenými pacienty

MUDr. Barbora Měchůrová

- **IP** Interaktivní přednáška s praktickým nácvikem

Co je nového v léčbě systémových onemocnění pojiva a systémových vaskulitid

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

- **Současná strategie diagnostiky a léčby SLE** – Horák P.
- **Intersticiální plicní choroba u systémové sklerodermie** – Tomčík M.
- **Kdy pomýšlet na diagnózu systémové vaskulitidy?** – Videman J.

Case based learning

prim. MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D., FEFIM

- **IP** Interaktivní edukační kazuistiky napříč vnitřním lékařstvím – od ambulantní interny k intenzivní péči

Kardiovaskulární onemocnění

MUDr. Michaela Šnejdrová, Ph.D.

PERSPEKTIVY MEDICÍNY: Homo sapiens 2.0. Od léčby k vylepšení člověka

prof. Ing. Jaroslav Petr, DrSc.

IP interaktivní přednáška / Program dále aktualizujeme



Imunitně zprostředkovaný diabetes mellitus indukovaný checkpoint inhibitory: kazuistiky a klinický přehled pro internisty

Martina Tuháčková, Jan Brož

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

Checkpoint inhibitory (immune checkpoint inhibitor – ICI) představují klíčový pokrok v léčbě řady solidních nádorů, avšak jejich použití je spojeno s rizikem vzniku imunitně podmíněných nežádoucích účinků (irAEs). Mezi vzácné, ale klinicky významné irAEs patří inzulin-dependentní diabetes mellitus (ICI-DM), který fenotypově odpovídá diabetu 1. typu. Tento článek prezentuje dvě kazuistiky pacientů, u nichž došlo k rozvoji ICI-DM v průběhu terapie anti-PD-1 protilátkami (nivolumab, pembrolizumab). První případ ilustruje akutní nástup ICI-DM ve formě diabetické ketoacidózy s pozitivními auto protilátkami a souběžnou autoimunitní hepatitidou. Druhý pacient s preexistujícím diabetem 2. typu byl původně diagnostikován s dekompenzací již známého onemocnění, až dynamický pokles C-peptidu potvrdil autoimunitní destrukci β -buněk. Diskuze shrnuje současné poznatky o patogenezi, klinickém průběhu a managementu ICI-DM, zdůrazňuje význam sledování C-peptidu a glykemie v průběhu imunoterapie.

Klíčová slova: checkpoint inhibitory, imunitně podmíněné nežádoucí účinky, diabetes mellitus 1. typu, ICI-DM, imunoterapie, autoimunitní toxicita.

Immune-mediated diabetes mellitus induced by checkpoint inhibitors: case reports and clinical overview for internists

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) represent a major advancement in the treatment of solid tumors, but their use carries the risk of immune-related adverse events (irAEs). Among the rare but clinically significant irAEs is insulin-dependent diabetes mellitus (ICI-DM), which shares features with type 1 diabetes. This article presents two case reports of patients who developed ICI-DM during anti-PD-1 therapy (nivolumab, pembrolizumab). The first case involved acute onset of ICI-DM with diabetic ketoacidosis, positive autoantibodies, and concurrent autoimmune hepatitis. The second patient, with pre-existing type 2 diabetes, initially presented with hyperglycemia; however, a rapid decline in C-peptide levels later confirmed β -cell autoimmune destruction. The discussion summarizes current knowledge of the pathogenesis, clinical course, and management of ICI-DM, emphasizing the importance of monitoring C-peptide and blood glucose during immunotherapy.

Key words: checkpoint inhibitors, immune-related adverse events, type 1 diabetes mellitus, ICI-DM, immunotherapy, autoimmune toxicity.

Úvod

V posledním desetiletí došlo v oblasti onkologické léčby k zásadnímu posunu díky zavedení imunoterapie, zejména tzv. checkpoint inhibitorů. Tyto monoklonální protilátky blokují regulační molekuly imunitního systému, jako jsou CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4), PD-1 (programmed death-1) a PD-L1 (programmed death-ligand 1), čímž umožňují aktivaci protinádorové imunitní odpovědi. Vedlejším nežádoucím efektem je však i ztráta tolerance vůči vlastním antigenům, což může vést ke vzniku autoimunitních reakcí (1, 2). Autoimunitní nežádoucí účinky mohou postihnout prakticky

ciated antigen 4), PD-1 (programmed death-1) a PD-L1 (programmed death-ligand 1), čímž umožňují aktivaci protinádorové imunitní odpovědi. Vedlejším nežádoucím efektem je však i ztráta tolerance vůči vlastním antigenům, což může vést ke vzniku autoimunitních reakcí (1, 2). Autoimunitní nežádoucí účinky mohou postihnout prakticky

jákykoli orgán, hovoříme o tzv. imunitně podmíněných nežádoucích účincích (immune-related adverse events (irAEs)) (3). Nejčastější irAEs jsou endokrinní dysfunkce (zejména tyreopatie, hypofyzitida, adrenální insuficience). Mezi ně patří i inzulin-dependentní diabetes mellitus (ICI-DM), který sdílí rysy s diabetem 1. typu (4).

Recentní data ze studií potvrzují, že incidence ICI-DM zůstává nízká, ale riziko stoupá zejména při kombinované terapii checkpoint inhibitory. Incidence se uvádí v rozmezí 0,2–1,9 % (5). Včasná diagnostika a správný terapeutický přístup k irAEs jsou klíčové pro maximalizaci přínosu této inovativní léčby při současném minimalizování jejích rizik (5, 6).

Kazuistiky

Kazuistika 1

Pacientce (68 let) s anamnézou dobře léčené arteriální hypertenze, dyslipidemie a depresivního syndromu byl v květnu 2018 diagnostikován generalizovaný melanom (vícečetné metastázy podkožně, ve svalech, lymfatických uzlinách, plicích a skeletu). V červnu 2018 byla zahájena imunoterapie anti-PD1 (nivolumab). Již v srpnu 2018 kontrolní PET/CT ukázalo výraznou parciální regresi metastáz, svědčící pro výbornou léčebnou odpověď.

V říjnu 2018 (po 4 měsících léčby) byla pacientka hospitalizována pro primozáchyt diabetes mellitus manifestujícího se diabetickou ketoacidózou. V laboratorních odběrech byla prokázána nízká hladina C-peptidu (nalačno 53,1 pmol/l, pozitivní anti-GAD protilátky 104,72 kU/l i anti-IA2 protilátky 30,64 kU/l). Byla zahájena inzulinoterapie – nejprve intravenózně, následně převod na klasický intenzifikovaný inzulinový režim (IIT – bazál-bolus režim) s. c. Po zvládnutí akutního stavu byla pacientka edukována a propuštěna do ambulantní péče s pokračováním IIT a s monitorací glykemie pomocí senzoru kontinuální monitorace glykemie (CGM). Ten měří hladinu glukózy v intersticiální tekutině každých několik minut. Data se ukládají a zobrazují v přehledných grafech. Tyto záznamy pak slouží k vyhodnocení úrovně kontroly diabetu mellitu. Záznam obsahuje ve zvoleném sledovaném období (14/30/90 dní) následující data: průměrnou glykemií, čas v cílovém rozmezí, čas nad a pod cílovým rozmezím, variabilitu glykemie. Čas v cílovém rozmezí neboli TIR (Time In Range) udává, kolik procent času byla glukóza v ideálních hodnotách (zpravidla 3,9–10 mmol/l). Čas nad rozmezím neboli TAR (Time Above Range) pak popisuje, kolik procent času byla glukóza vyšší než cílové rozmezí. Rozděluje se většinou na mírnou hyperglykemií (hodnoty glykemie 10–13,9 mmol/l) a výraznou hyperglykemií (≥ 14 mmol/l). Čas pod rozmezím neboli TBR (Time Below Range) popisuje, kolik procent času byla glukóza nižší než cílové rozmezí.

Zajímavostí v tomto případě je, že souběžně s diabetem se u nemocné rozvinula také autoimunitní hepatitida. Ta však velmi dobře

reagovala na nasazení kortikosteroidů, které byly vysazeny při pozvolné detrakci v průběhu několika týdnů. Pro kombinaci závažných irAEs (DM, hepatitida) byla další imunoterapie ukončena. Pacientka nadále dochází na pravidelné kontroly k diabetologovi a onkologovi. Melanom je dlouhodobě v kompletní remisi, poslední PET/CT 06/2025 (tedy 7 let od stanovení diagnózy) potvrdilo trvající ústup nemoci. Pacientka je nyní plně inzulinonependentní, ale metabolicky velmi dobře kompenzovaná (Obr. 1). Poslední HbA_{1c} 42 mmol/mol při používání CGM, bez epizod těžkých hypoglykemií. Z dalších irAEs se u pacientky rozvinulo vitiligo. Tato kazuistika ilustruje typický případ ICI-indukovaného DM1 s ketoacidózou u pacientky s vynikající onkologickou odpovědí, zároveň poukazuje na možnost vzniku více autoimunitních komplikací současně.

Kazuistika 2

Pacient, 72 let, s významnou kardiovaskulární anamnézou (ICHS, stp. CABG) a známým diabetes mellitus 2. typu (DM2T) byl léčený pomocí perorálních antidiabetik, dlouhodobě poměrně dobře kompenzován, poslední hodnoty HbA_{1c} se pohybovaly pravidelně okolo 50–53 mmol/mol. V roce 2021 byla nemocnému diagnostikována nádorová duplicita – karcinom prostaty a současně karcinom močového měchýře. Podstoupil nejprve neoadjuvantní chemoterapii, poté v lednu 2022 radikální cystoprostatektomii s pánevní lymfadenektomií, ureteroileostomií dle Brickerova. V září 2022 však PET/CT odhalilo metastatickou progresi (nově popisována hypermetabolická ložiska v uzlinách malé pánve). Onkolog indikoval od ledna 2023 systémovou imunoterapii anti-PD1 – pembrolizumabem.

V říjnu 2023, po 4 cyklech pembrolizumabu, byl pacient přijat pro dekompenzaci diabetu. Nebyl v metabolické acidóze (pH 7,32, bikarbonát 19 mmol/l), avšak glykemie při příjmu dosahovala 45 mmol/l. Zpočátku jsme usuzovali, že se jedná o zhoršení známého T2DM než o autoimunitní proces. Hodnota C-peptidu nalačno byla 740 pmol/l, HbA_{1c} 80 mmol/mol, autoprotilátky (anti-GAD, anti-IA2) byly negativní. Byla zahájena intenzivní hydratace, inzulinová terapie intravenózně. Po stabilizaci byl pacient propuštěn s upravenou antidiabetickou medikací, byl ponechán metformin a gliptin, do kombinace přidán 1× denně premixovaný inzulin (kombinace degludek/aspart), který aplikoval před největším jídlem dne, tedy obědem.

Obr. 1. Analýza dat ze CGM – kazuistika 1 (data z posledních 30 dní ke dni kontroly – tj. k 30. 6. 2025)

Čas v rozmezí



Cílové rozmezí:
3,9–10,0 mmol/l

Tab. 1. Kritéria kompenzace diabetu 1. typu podle CGM (dle ČSD z r. 2022) (12)

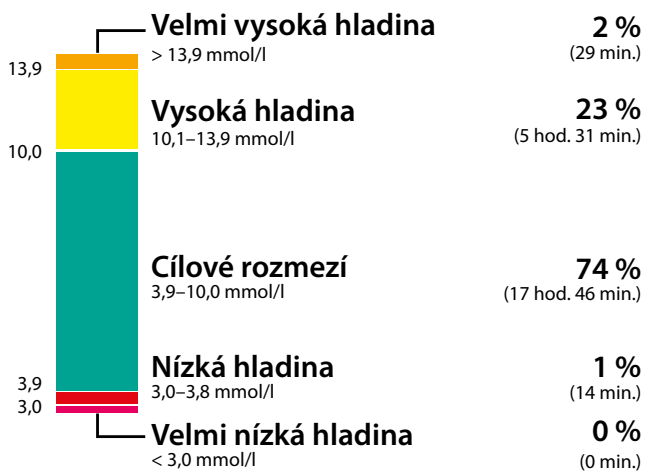
Procento času stráveného v rozmezích	DM1
Cílovém (3,9–10 mmol/l)	> 70 %
Hypoglykemií 1. stupně (3,0–3,8 mmol/l)	< 4 %
Hypoglykemií 2. stupně (< 3,0 mmol/l)	< 1 %
Hyperglykemií 1. stupně (10,1–13,9 mmol/l)	< 25 %
Hyperglykemií 2. stupně (> 13,9 mmol/l)	< 5 %

V následujících týdnech však navzdory zintenzivnění terapie (titrace inzulinoterapie premixovaným inzulinem) byly glykemie nadále vysoké. Kontrolní vyšetření za 3 týdny od propuštění ukázalo hodnotu C-peptidu nalačno jen 20,2 pmol/l. Tento rychlý pokles sekreční schopnosti pankreatu potvrdil imunitní destrukci beta-buněk. Pacient byl proto převeden na intenzifikovaný inzulinový režim (bazál/bolus) – tím se postupně podařilo zlepšit glykemickou kompenzaci. Terapie pembrolizumabem byla pro tento nežádoucí účinek onkologem ukončena. Kontrolní vyšetření (CT v říjnu 2024) naštěstí neprokázalo další progresi nádorového onemocnění, pacient je tedy nadále dispenzarizován v režimu drug holiday (bez aktivní onkologické léčby). Diabetologicky se daří dosahovat výborné kompenzace (TIR 80 %, bez hypoglykemických příhod) na terapii IIT a monitoraci CGM (Obr. 2). Poslední hodnota HbA_{1c} je u nemocného 52 mmol/mol. Tato kazuistika demonstruje, že ICI může vyvolat autoimunitní diabetes i u pacienta s preexistujícím T2DM, přičemž zpočátku se může jevit jen jako zhoršení stávajícího diabetu. Prudký pokles C-peptidu a nutnost léčby inzulinem však odhalí skutečný patofyziologický mechanismus. Případ podtrhuje důležitost sledování C-peptidu při podezření na ICI-DM i u pacientů s DM2T.

Diskuze

Prezentované případy ilustrují klíčové charakteristiky a výzvy spojené s ICI-indukovaným diabetes mellitus. V obou případech šlo o pacienty léčené inhibitory PD-1 (nivolumab nebo pembrolizumab), což odpovídá poznatkům z literatury, že právě anti-PD-1/PD-L1 terapie jsou nejčastěji spjaty s tímto nežádoucím účinkem, zatímco u anti-CTLA-4

Obr. 2. Data ze CGM – kazuistika 2 (data z posledních 30 dní ke dni kontroly – tj. k 26. 5. 2025)



Tab. 2. Klasifikace imunitně podmíněných hyperglykemizujících nežádoucích účinků (10, 11)

Obecná klasifikace irAEs (CTCAE v5.0)	Specifická klasifikace ICI DM
Grade 1 (G1) Mírný – asymptomatický nebo jen mírné příznaky; nevyžaduje léčbu; běžné denní aktivity nejsou ovlivněny	G1 Mírná hyperglykemie bez symptomů
Grade 2 (G2) Středně těžký – symptomy vyžadují minimální, lokální nebo neintenzivní léčbu; částečné omezení běžných denních aktivit	G2 Hyperglykemie s mírnými symptomy (žízeň, polyurie), kompenzace možná ambulantně
Grade 3 (G3) Těžký – symptomy vyžadují hospitalizaci nebo intenzivní léčbu; výrazné omezení běžných aktivit	G3 Těžká hyperglykemie nebo diabetická ketoacidóza (DKA), nutná hospitalizace, i. v. inzulin, rehydratace
Grade 4 (G4) Život ohrožující – urgentní zákrok nutný; stav bezprostředně ohrožující život	G4 Těžká DKA s poruchou vědomí, acidózou, šokem – život ohrožující stav
Grade 5 (G5) Smrt v důsledku nežádoucího účinku	G5 Smrt v důsledku ICI-DM (vzácné, ale popsané v literatuře)

(ipilimumab) je autoimunitní diabetes extrémně vzácný (7). Doba do nástupu diabetu se mezi našimi případy lišila (cca 4 měsíce, 9 měsíců od začátku léčby), což odráží široké rozmezí pozorované i v publikovaných souborech, kde median nástupu ICI-DM se pohybuje v rozmezí 3–6 měsíců, ojediněle byly hlášeny případy nástupu ICI-DM i ve 2–3 letech po zahájení léčby (3, 5, 7). Ve druhém případě se diabetes manifestoval relativně pozdě (až po 9 měsících). To připomíná, že ICI-DM se může objevit jak poměrně brzy po několika dávkách, tak i po téměř roce terapie, což klade nároky na dlouhodobou bdělost lékařů během celé imunoterapie.

Klinická manifestace u obou pacientů byla rozdílná. V prvním případě se jednalo o akutní ketoacidózu, zatímco u pacienta č. 2 šlo zpočátku „jen“ o významnou hyperglykémii bez těžké acidózy. Tato variabilita odpovídá literatuře – ketoacidóza provází zhruba 50–75 % případů ICI-DM (8, 9). Pokud je hyperglykemie zachycena dříve (např. na pravidelné kontrole), může být vzniku ketoacidózy zabráněno včasným zahájením inzulinoterapie. V našem druhém případě došlo následně k progresi do úplného inzulinového deficitu. Toto poukazuje na význam sledování pacientů i po propuštění – dotyčný měl v ambulanci zopakováno vyšetření C-peptidu za 3 týdny, což potvrdilo dynamiku poklesu a vedlo ke včasnému nasazení intenzivního inzulinového režimu. Výskyt specifických protilátek (např. anti-GAD, IA2, ZnT8) u pacientů s ICI-DM je poměrně variabilní a liší se od klasického autoimunitního diabetu 1. typu (T1DM). Negativita protilátek nevylučuje diagnózu ICI-DM. Mechanismus diabetu u ICI se zdá být více cytotoxický (T-lymfocyty) než humorální, což je rozdíl oproti klasickému autoimunitnímu T1DM. Protilátky jsou přítomny pouze u menšiny pacientů s ICI-DM, většina studií udává výskyt positivity protilátek v 20–50 % případů, přičemž nejčastěji detekovanou protilátkou je anti-GAD (glutamátdekarboxyláza) (8, 9).

Výskyt imunitně podmíněných nežádoucích účinků (irAEs – immune-related adverse events) není automaticky důvodem k trvalému ukončení léčby inhibitory kontrolních bodů imunity (ICI). Záleží na typu, závažnosti a lokalizaci irAE, klinickém stavu pacienta a odpovědi nádoru na terapii. V praxi se přistupuje k terapii individuálně, často s pomocí multidisciplinárního týmu (onkolog, imunolog, internista, endokrinolog aj.). Klasifikace imunitně podmíněných nežádoucích účinků (irAEs) do Grade 1–4 (G1–G4) vychází ze systému CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events (aktuálně verze 5.0) (Tab. 2). Ten se používá k hodnocení závažnosti všech typů nežádoucích účinků, včetně těch způsobených imunoterapií (ICI).

Evropská společnost pro klinickou onkologii (ESMO), Americká společnost klinické onkologie (ASCO) doporučují přerušení nebo ukončení

terapie ICI u Grade 3–4 irAE. Po zlepšení stavu (např. pokles na Grade 1), a pokud není ohroženo zdraví pacienta, lze u některých typů irAE ICI znovu nasadit. V případech život ohrožujících komplikací (např. myokarditida, encefalitida, těžká kolitida s perforací, těžká pneumonitida) se ICI obvykle trvale ukončuje.

S ohledem na riziko ICI-DM je stran monitorace pacientů v léčbě checkpoint inhibitory doporučováno při každé dávce imunoterapie kontrolovat hodnotu glykemie.

Závěr

Z pohledu diabetologa představují tito pacienti určitou zvláštní kategorii „sekundárního T1DM“. Léčebně se řídíme standardy pro T1DM, ale s ohledem na onkologickou diagnózu: např. upřednostňujeme inzulinové režimy a technologie, které minimalizují riziko hypoglykemií. Důraz je proto kladen na monitoring a včasnou intervenci inzulinem. Naše kazuistiky rovněž ukazují význam mezioborové spolupráce v rámci komplexní péče o onkologického pacienta.

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

LITERATURA

1. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* (Internet). 2018;378(2):158-68. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1703481>.
2. Wang D, Saleh RR, Halmos B, West HJ. Immune-related adverse events (irAEs): understanding the side effects of immunotherapy. *Clin Adv Hematol Oncol* (Internet). 2018;16(10):728-35.
3. Barroso-Sousa R, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* (Internet). 2018;4(2):173-82.
4. Clotman K, et al. Programmed Cell Death-1 Inhibitor-Induced Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* (Internet). 2018;103(9):3144-54.
5. Zhou Y, et al. Immune checkpoint inhibitors related diabetes: A comprehensive review. *Front Immunol* (Internet). 2024;15:1448728. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1448728>.
6. Khan AA, et al. ICI-induced diabetes and polygenic risk: Association with type 1 diabetes susceptibility. *Sci Rep* (Internet). 2024;14(1):5681. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-89668-9>.
7. Zhan M, Long Q, He J, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced diabetes mellitus: clinical characteristics and risk factors. *Front Immunol* (Internet). 2025;16:1499074. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1499074>.
8. Stamatouli AM, et al. Collateral damage: insulin-dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors. *Diabetes* (Internet). 2018;67(8):1471-80.
9. De Filette JMK, Pen JJ, Decoster L, et al. Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: a case report and systematic review. *Eur J Endocrinol* (Internet). 2019;181(3):363-74. Available from: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0291>.
10. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* (Internet). 2022;33(12):1217-33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.09.017>.
11. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 5.0. Bethesda: U.S. Department of Health and Human Services; 2017 (cited 2025 Jul 25).
12. Šumník Z, Prázný M, Pelikánová T, et al. Doporučený postup péče o diabetes 1. typu České diabetologické společnosti ČLS JEP (Internet). Česká diabetologická společnost; 2022 (cit. 15. 12. 2022). Available from: <https://www.diab.cz/dokumenty/doporucenypostup.pdf>.

5. KONGRES ALERGOLOGIE A KLINICKÉ IMUNOLOGIE PRO PRAXI

27.–28. 2. 2026

Clarion Congress Hotel Olomouc

PREZIDENT KONGRESU

- doc. MUDr. Jaromír Bystroň, CSc.

PLÁNOVANÉ TEMATICKÉ BLOKY

- Úvodní přednášky:
 - Preventivní použití antibiotik – ano, či ne?
 - Infekce a alergie
 - Nežádoucí reakce na antibiotika
- Průduškové astma
- Alergenová imunoterapie
- Potravinové alergie
- Imunodeficitní stavy
- Imunomodulace trochu jinak
- Laboratorní imunologie
- Hot Topic – novinky v alergologii; novinky v klinické imunologii
- Sestry pracující v alergologii a klinické imunologii (sobota 28. 2.)

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 31. 12. 2025: **1 400 Kč**
- při registraci do 20. 2. 2026: **1 800 Kč**
- při registraci od 21. 2. 2026: **2 000 Kč**
- **40% sleva** pro lékaře do 35 let
- **20% sleva pro předplatitele časopisů vydavatelství Solen na rok 2026**



MÍSTO KONÁNÍ

- Clarion Congress Hotel Olomouc
- Jeremenkova 36, 779 00 Olomouc

POŘADATEL A KONTAKT

- SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s Oddělením klinické alergologie a imunologie FN Ostrava
- Mgr. Barbora Hermanová
hermanova@solen.cz
+420 770 331 359

Kardio-reno-metabolický syndrom a jeho management v klinické praxi

Martin Šatný

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

Kardio-reno-metabolický syndrom (KRM syndrom) představuje zastřešující koncept propojující metabolické, renální a kardiovaskulární onemocnění, přičemž tato jsou výsledkem komplexní interakce inzulinové rezistence, chronického zánětu, aktivace neurohumorálních systémů a maladaptivní orgánové odpovědi. Epidemiologická data jasně ukazují na jeho vysokou prevalenci a významný podíl na celosvětové morbiditě a mortalitě. Následující text shrnuje aktuální evidenci o KRM syndromu, a to s důrazem na farmakoterapii se současným kardiovaskulárním a renálním benefitem, zejména inhibitory SGLT2, agonisty GLP-1 receptorů, inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron, antagonisty mineralokortikoidního receptoru či moderní hypolipidemika. Multidisciplinární a personalizovaný přístup je klíčový pro zlepšení prognózy pacientů s KRM syndromem.

Klíčová slova: agonisté GLP-1 receptorů, antagonisté mineralokortikoidních receptorů, inzulinová rezistence, kardio-reno-metabolický syndrom, SGLT2 inhibitory, hypolipidemika.

Cardio-renal-metabolic syndrome and its management in clinical practice

Cardio-reno-metabolic syndrome (CRM syndrome) is an umbrella term linking metabolic, kidney, and cardiovascular diseases, resulting from the complex interaction of insulin resistance, chronic inflammation, activation of neurohumoral systems, and maladaptive organ responses. Epidemiological data clearly show its high prevalence and significant contribution to global morbidity and mortality. The following text summarizes the current evidence on CRM syndrome, with an emphasis on pharmacotherapy with simultaneous cardiovascular and kidney benefits, particularly SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, renin-angiotensin-aldosterone inhibitors, mineralocorticoid receptor antagonists, and modern lipid-lowering therapies. A multidisciplinary and personalized approach is key to improving the prognosis of patients with CRM syndrome.

Key words: GLP-1 receptor agonists, mineralocorticoid receptor antagonists, insulin resistance, cardio-reno-metabolic syndrome, SGLT2 inhibitors, lipid-lowering drugs.

Jak je kardio-reno-metabolický syndrom definován?

Kardio-reno-metabolický syndrom (KRM syndrom) je zastřešujícím pojmem stavů a onemocnění propojujících metabolické poruchy, kardiovaskulární (KV) onemocnění (aterosklerotická (ASKVO), chronické srdeční selhání (SS) či arytmie) a chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD). Jde o koncept zdůrazňující jejich společný patofyziologický základ, jímž je inzulinová rezistence, chronický zánět, endoteliální dysfunkce, aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), aktivace sympatiku či maladaptivní orgánová odpověď (1, 2).

Jaká je prevalence KRM syndromu?

Prevalenci KRM syndromu lze předpokládat velmi vysokou (přesná data však nejsou k dispozici), jelikož zahrnuje vzájemně propojené

a často se překrývající jednotky. Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) postihuje více než 10 % dospělé populace a až 40 % pacientů s DM má CKD (3). Navíc celosvětově trpí CKD více než 800 milionů lidí, přičemž většina z nich umírá na KV komplikace dříve, než dosáhne terminálního selhání ledvin (4). SS pak postihuje více než 64 milionů pacientů (v České republice (ČR) cca 4 % populace) a velmi často se kombinuje právě s DM a CKD (5, 6).

Jak můžeme KRM syndrom klasifikovat?

Jednotná klasifikace KRM syndromu zatím neexistuje, jakkoli v praxi se zvažuje dělení dle dominantní složky. Převažují-li metabolické abnormality, jde o metabolicky dominantní formu (obezita, inzulinová rezistence, DM, steatóza jater asociovaná s metabolickou dysfunkcí (MASLD)...). Pokud je hlavním projevem renální posti-

MUDr. Martin Šatný, Ph.D.

3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu, 1. LF UK a VFN v Praze
martin.satny@vfn.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2025;71(8):502-507

Článek přijat redakcí: 11. 9. 2025

Článek přijat po recenzích: 10. 11. 2025

žení, jde o renálně dominantní formu (CKD, albuminurie). Jsou-li přítomny KVO, jde o KV dominantní formu (ASKVO, SS...). Některé zdroje hovoří i o tzv. „sekvenčním“ modelu, kdy se syndrom vyvíjí z primárního metabolického postižení přes DM a CKD až k SS, nebo naopak z primárního srdečního onemocnění k renální a metabolické dysfunkci (1, 2).

Východiskem konceptu KRM syndromu se stala již před mnoha lety publikovaná klasifikace kardiorenálního syndromu (KRS; viz níže) dle Ronco et al. (2008), a to zejména jeho podtypů 2, 4, 5:

- **typ 1 – akutní kardiorenální syndrom** – akutní poškození srdce vede k akutnímu zhoršení funkce ledvin,
- **typ 2 – chronický kardiorenální syndrom** – chronické srdeční onemocnění vede k postupnému zhoršování funkce ledvin,
- **typ 3 – akutní renokardiální syndrom** – akutní poškození ledvin vyvolá akutní srdeční selhání nebo arytmií,
- **typ 4 – chronický renokardiální syndrom** – chronické onemocnění ledvin predisponuje k srdečním onemocněním,
- **typ 5 – sekundární kardiorenální syndrom** – systémové onemocnění (např. sepse, DM, amyloidóza) vede k současnému postižení srdce i ledvin (7).

Jak se KRM syndrom vyvíjí?

Pro přehlednost shrnuje možný staging KRM syndromu diagram – Diag. 1.

Patogeneze KRM syndromu aneb vše souvisí se vším?

Patogeneze KRM syndromu je velmi komplexní a zahrnuje podíl:

- **inzulinové rezistence** (→ lipotoxicita, ektopické ukládání tuku, hyperinzulinemie),
- **viscerální obezity** (→ zvýšená sekrece prozánětlivých adipokynů (tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin 6 (IL-6)) či snížení adiponektinu),

- **chronického zánětu/oxidativního stresu** (→ endoteliální dysfunkce, akcelerace aterosklerózy),
- **aktivace RAAS a sympatiku** (→ retence sodíku, hypertrofie, respektive fibróza myokardu),
- **poruchy glomerulární hemodynamiky** (→ hyperfiltrace, intra-glomerulární hypertenze),
- **orgánových interakcí** (→ srdeční selhání zhoršuje perfuzi ledvin, CKD vede k objemovému přetížení a akceleraci aterosklerózy, metabolická dysfunkce je hnacím motorem obou procesů) (1, 2, 8, 9).

Kdo je v riziku KRM syndromu?

Tak jako u řady jiných onemocnění se i u KRM syndromu předpokládá jistá genetická predispozice, která je dále agravována přítomnými RF, jako jsou obezita, inzulinová rezistence, DM, arteriální hypertenze (AH), dyslipidemie (DLP), chronický zánět, aktivace RAAS a sympatiku, nezdravý životní styl (kouření, pravidelná konzumace alkoholu, vysoký příjem soli či nedostatek pohybu) či MASLD – jakožto marker metabolické dysfunkce (1, 2, 8, 9).

Jak můžeme KRM syndrom diagnostikovat?

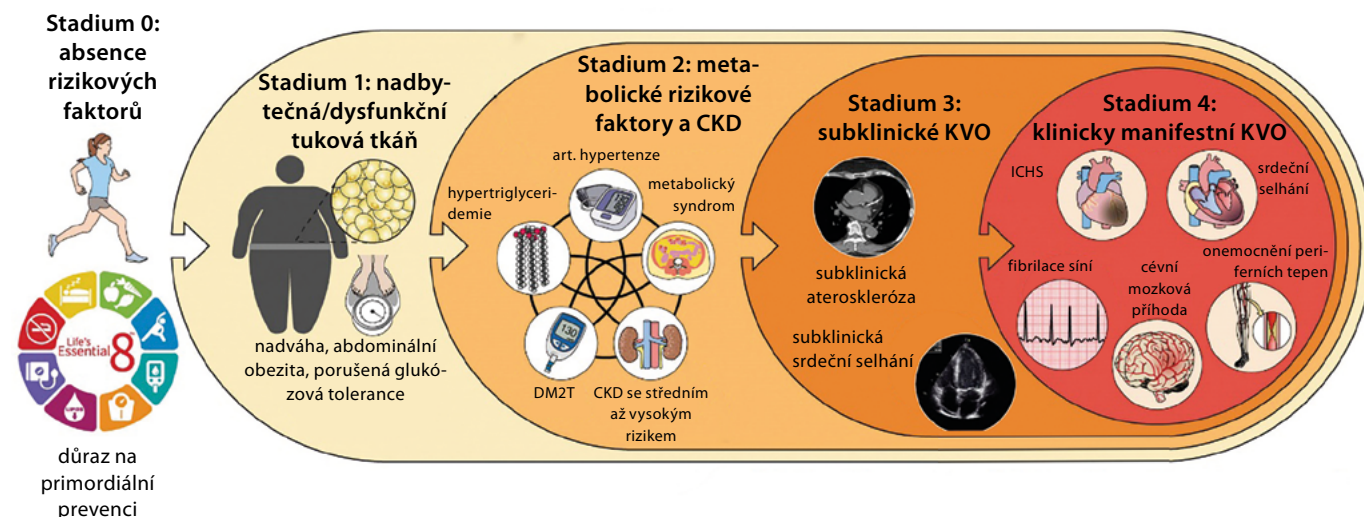
Diagnostika KRM syndromu není dosud jednoznačně standardizována, avšak předpokládá se komplexní zhodnocení jeho RF, doprovodných klinických či laboratorních nálezů, odpovídajících zobrazovacích metod či dedikovaných skórovacích systémů.

Obecně můžeme diagnostiku KRM syndromu rozdělit do několika úrovní (1, 10):

1. Klinické zhodnocení, ev. stratifikace rizik

- **Anamnéza a fyzikální vyšetření:** obezita (zejména abdominálního typu), AH, známky srdečního nebo renálního onemocnění
- **Kardiometabolický staging** – viz Diag. 1 – absence RF → manifestní KVO
- **Skórovací systémy:**

Diag. 1. Staging KRM syndromu, upraveno dle (2)



- **KV riziko** – SCORE2, SCORE2-OP, SCORE2-Diabetes
- **Zhodnocení CKD dle KDIGO (podle estimated glomerular filtration rate (eGFR) a albuminurie)**
- **HOMA-IR** – marker inzulínové rezistence

2. Laboratorní vyšetření

- **Metabolické parametry:** glykemie nalačno, glykovaný hemoglobin, lipidový profil (LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceridy, non-HDL-cholesterol a lipoprotein(a))
- **Renální parametry:** sérový kreatinin, eGFR, poměr albumin/kreatinin v moči (uACR), elektrolyty
- **Zánětlivé a rizikové biomarkery:** hs-CRP, NT-proBNP
- **Jaterní parametry:** ALT, AST, GGT; případně stanovení FIB-4 skóre pro posouzení pokročilosti MASLD

3. Zobrazovací metody

- **Kardiologie**
 - **Echokardiografie** – strukturální/funkční změny, diastolická dysfunkce, hypertrofie levé komory
 - **CT angiografie koronárních tepen, stanovení koronárního kalciového skóre (CAC) či duplexní sonografie karotid/femorálních tepen**
 - **MRI srdce** – fibrotické změny či tuková infiltrace
- **Nefrologie** – ultrasonografie ledvin, dopplerovské vyšetření renálních tepen, MRI/CT renální perfuze
- **Hepatologie** – ultrasonografie jater včetně elastografie k posouzení steatózy/fibrózy
- **Obezitologie/metabolismus** – dvouenergiová rentgenová absorpciometrie (DEXA) – tělesné složení

4. Funkční testy

- **Orální glukózový toleranční test (oGTT)**
- **(Spiro-)ergometrie** – posouzení kardiometabolické kapacity
- **24hodinové monitorování tlaku krve**
- **EKG holter**

Diagnostika KRM syndromu si tedy vyžaduje nejen mnohaúrovňový, ale také multidisciplinární přístup, který je sumarizován v jednoduchém algoritmu – viz Diag. 2.

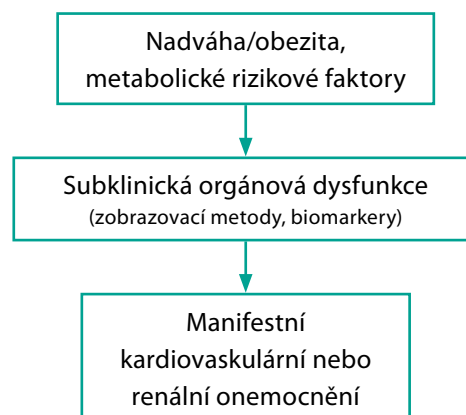
Jaké jsou současné terapeutické modalit v rámci managementu KRM syndromu?

Léčba KRM syndromu vyžaduje komplexní ne-/farmakologické přístupy, jež cílí jak na jeho RF, tak na jeho manifestní součásti.

Základem jsou vždy **nefarmakologická opatření**, zejména redukce hmotnosti (o ≥ 5 –10 %), zvýšení fyzické aktivity (alespoň 150 minut týdně aerobní aktivity střední intenzity (rychlá chůze, plavání, cyklistika...)), vhodná (ideálně středomořská či DASH) dieta, omezení konzumace alkoholu a zanechání kouření (1, 10, 11).

Během poslední dekády se staly jedním z hlavních terapeutických pilířů léčby KRM syndromu **SGLT2 inhibitory** (SGLT2i, viz Tab. 1, 2), jelikož prokazatelně snižují riziko KV příhod, hospitalizací pro SS či zpomalují

Diag. 2. Algoritmus managementu KRM syndromu



progresi CKD. Studie EMPA-REG OUTCOME ukázala, že empagliflozin u pacientů s DM2T a vysokým KV rizikem vedl ke snížení KV mortality o 38 %, celkové mortality o 32 % a hospitalizací pro SS o 35 % (12). Program CANVAS s canagliflozinem prokázal redukcí MACE (major adverse cardiovascular events) o 14 % a snížení hospitalizací pro SS o 33 %; dokonce byl doložen i jeho benefit renální (13). Ve studii DECLARE-TIMI 58 dapagliflozin redukoval riziko hospitalizací pro SS o 27 % a zpomalil progresi CKD, přičemž studie potvrdila i bezpečnost léčby v široké populaci pacientů s DM (14). Významné výsledky přinesla i studie CREDENCE, která byla předčasně ukončena pro jednoznačný benefit, kdy canagliflozin u pacientů s DM2T a CKD snížil riziko progresse renálního postižení o 30 % (primární cíl: end-stage kidney disease (ESKD), zdvojnásobení hladiny kreatininu nebo renální/KV úmrtí) (15). Dapagliflozin ve studii DAPA-HF vedl k redukcí rizika KV úmrtí nebo hospitalizace pro SS o 26 %, a to v populaci pacientů se SS s redukovanou ejekční frakcí (HFpEF) bez ohledu na přítomnost DM (16). Podobně u empagliflozinu v rámci sledování EMPEROR-Reduced byl dokumentován pokles rizika téhož složeného cíle (KV smrt, hospitalizace pro SS) o 25 % (17). U pacientů se SS se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF) se poprvé podařilo prokázat jasný benefit podávání SGLT2i ve studii EMPEROR-Preserved, kde empagliflozin podmínil 21% redukcí kombinovaného endpointu (KV mortalita/hospitalizace pro SS) o 21 % (18). Ve studii DAPA-CKD s dapagliflozinem byl prokázán pokles renálně-KV složeného cíle (pokles eGFR ≥ 50 %, ESKD nebo renální/KV úmrtí), a to dokonce o 39 % (19). Empagliflozin ve studii EMPA-KIDNEY potvrdil jak renoprotektivní, tak kardioprotektivní účinek SGLT2i i u pacientů bez DM, jelikož při jeho podávání byl zaznamenán pokles rizika progresse CKD, resp. KV mortality o 28 % (20).

Dalším prvkem v mozaice terapeutických modalit KRM syndromu jsou beze sporu **GLP-1 receptoroví agonisté** (GLP-1 RA, viz Tab. 3), kteří přinášejí kromě svého metabolického účinku také významné KV, resp. renální benefity. Studie LEADER prokázala, že liraglutid snížil nejen riziko MACE o 13 %, ale i celkovou mortalitu o 15 % (21). Ve studii SUSTAIN-6 vedl subkutánně aplikovaný semaglutid k redukcí MACE o 26 %, přičemž největší efekt byl zaznamenán v prevenci cévních mozkových příhod (22). Sledování REWIND s dulaglutidem ukázalo 12% pokles MACE, a to i u pacientů bez manifestního ASKVO, což jasně dokládá účinnost této medikace i v rámci primární prevence (23). U obézních pacientů bez DM vedlo podávání subkutánně aplikovaného semaglutidu (v dávce 2,4 mg týdně, studie SELECT) k významné redukcí MACE o 20 %; jeho renální a KV přínos byl dále doložen

Tab. 1. Přehled užití SGLT2 inhibitorů v klinické praxi (data z webu SÚKL)

Indikace	Dapagliflozin	Empagliflozin	Canagliflozin	Ertugliflozin
DM	DM2, HbA _{1c} > 60 mmol/mol, metformin nebo inzulin, za 6 měsíců: HbA _{1c} -7 %, hmotnost -2 %			
	(DIA, END, INT, NEF) 30/90 tbl	(DIA, END, INT, KAR, ANG, NEF) 30/90 tbl, 28/100 tbl	(DIA, END, INT, NEF) 30/100 tbl	(DIA, END, INT) 28/98 tbl
HF	HFrEF s EF ≤ 40 % a NYHA 2+, HF th., eGFR > 25 ml/min (INT, KAR, ANG) 28/98 tbl	HFrEF s EF ≤ 40 % a NYHA 2+, HF th., eGFR > 20 ml/min (DIA, END, INT, KAR, ANG, NEF) 30/90 tbl, 28/100 tbl		
	HFpEF s EF > 40 % a NYHA 2+, NT-proBNP > 300 pg/ml, eGFR > 25 ml/min (INT, KAR, ANG) 28/98 tbl	HFpEF s EF > 40 % a NYHA 2+, NT-proBNP > 300 pg/ml (> 900 pg/ml u FIS), eGFR > 20 ml/min (DIA, END, INT, KAR, ANG) 28/100 tbl		
CKD	DM2 a eGFR 0,42–1,25 ml/s (25–75 ml/min)	eGFR 0,33–0,75 ml/s (20–45 ml/min)	DM2 a eGFR 0,5 (100 mg)/1 (300 mg)–1,25 ml/s (30/60–75 ml/min)	
	eGFR 0,42–1,25 ml/s (25–75 ml/min) a UACR 22,6–565 mg/mmol (200–5000 mg/g) (DIA, END, INT, NEF) 30/90 tbl	DM2 a eGFR 0,75–1,25 ml/s (45–75 ml/min) a UACR < 22,6 mg/mmol (< 200 mg/g) / popř. UPCR < 33,9 mg/mmol (< 300 mg/g)	DM2 a eGFR 1,25–1,5 ml/s (75–90 ml/min) a UACR ≥ 22,6 mg/mmol (< 200 mg/g) (DIA, END, INT, NEF) 30/100 tbl	
		eGFR 0,75–1,5 ml/s (45–90 ml/min) a UACR ≥ 22,6 mg/mmol (≥ 200 mg/g) / popř. UPCR ≥ 33,9 mg/mmol (≥ 300 mg/g) / (DIA, END, INT, KAR, ANG, NEF) 30/90 tbl		

DM – diabetes mellitus; DM2 – DM 2. typu; HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin; tbl – tableta; HF – srdeční selhání; HFpEF – srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí; HFrEF – srdeční selhání s redukovanou ejekční frakcí; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; FIS – fibrilace síní; UACR – poměr albumin/kreatinin v moči; UPCR – poměr protein/kreatinin v moči

Tab. 2. Užití SGLT2 inhibitorů v závislosti na odhadované glomerulární filtraci a poměru albumin/kreatinin v moči (data z webu SÚKL)

Prognóza CKD dle GFR a albuminurie				Tíže albuminurie			
				A1	A2	A3	
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol	EMPA a DKD 0,75–1,25 (1,5) ml/s
GFR (ml/min/1,73m ²)	G1	≥ 90	≥ 1,5		22		EMPA a CKD 0,33–0,75 (1,5) ml/s
	G2	60–89	1,0–1,5				DAPA a DKD 0,42–1,25 ml/s
	G3a	45–59	0,75–1,0				DAPA a CKD 0,42–1,25 ml/s
	G3b	30–44	0,5–0,75				CANA100 a DKD 0,5–1,25 (1,5) ml/s
	G4	15–29	0,25–0,5				CANA300 a DKD 1–1,25 (1,5) ml/s
	G5	< 15	< 0,25				

EMPA – empagliflozin; DAPA – dapagliflozin; CANA100 – kanagliflozin 100 mg; CANA300 – kanagliflozin 300 mg; DKD – diabetické onemocnění ledvin; CKD – chronické onemocnění ledvin; GFR – glomerulární filtrace

studii FLOW, ve které semaglutid o 24 % snižoval riziko renálně-KV složeného cíle (progrese CKD, ESKD, KV mortalita) (24, 25). U obézních pacientů s HFpEF (studie STEP-HFpEF) přispělo podávání semaglutidu k výraznému zlepšení symptomů a fyzické výkonnosti (26).

K dispozici máme již také první data pro duální agonisty GIP/GLP-1 – a to pro **tirzepatid**, kdy ve studii SUMMIT byla dokumentována 38% redukce rizika KV mortality, resp. zhoršení SS u pacientů s HFpEF a obezitou (27).

Blokáda RAAS je dlouhodobě základní léčebnou strategií nejen u AH, ale také u (diabetické) nefropatie či SS. Jedná se o lékovou skupinu, která ovlivňuje klíčové patofyziologické mechanismy KRM syndromu.

Studie RENAAL jasně prokázala, že losartan zpomaluje progresi CKD, a to v populaci pacientů s DM2T a nefropatií (28). Obdobně tomu bylo také ve studii IDNT s irbesartanem, jehož podávání taktéž snižovalo riziko zhoršení diabetické nefropatie (29). Studie REIN doložila, že ramipril pozitivně ovlivňuje nediabetickou proteinurickou nefropatii, resp. riziko ESRD (30).

Kombinace **sakubitril/valsartan** (ARNI) v rámci sledování PARADIGM-HF vedla nejen k redukcí rizika KV mortality a hospitalizace pro SS o 20 % (oproti enalaprilu), ale také ke snížení mortality celkové (31).

Další nedílnou součástí léčby KRM syndromu jsou již neodmyslitelně **antagonisté mineralokortikoidního receptoru (MRA)** – spironolakton,

Tab. 3. Přehled užití GLP-1 receptorových agonistů v klinické praxi (data z webu SÚKL)

Vlastní úhrada	<ul style="list-style-type: none"> ■ možné předepsat kdykoliv (při splnění indikace) ■ nezapočítává se do ročního limitu, bez preskripčního omezení ■ neplatí pro Ozempic (s. c. semaglutid), naopak jediná varianta pro Mounjaro (s. c. tirzepatid)
Základní úhrada	<ul style="list-style-type: none"> ■ HbA_{1c} > 53 mmol/mol ■ započítává se do ročního limitu (5 000 Kč, 1 000 Kč, 500 Kč) ■ bez preskripčního omezení
Zvýšená úhrada	<ul style="list-style-type: none"> ■ HbA_{1c} > 60 mmol/mol + BMI > 30 (dulaglutid, p. o. semaglutid) / 35 (s. c. semaglutid a ostatní) ■ HbA_{1c} > 60 mmol/mol + bazální inzulin > 20 j/den ■ preskripční omezení DIA
	insulin degludec + liraglutid insulin glargin + lixisenatid
Zvýšená úhrada	<ul style="list-style-type: none"> ■ HbA_{1c} > 60 mmol/mol a bazální inzulin > 20 j/den ■ započítává se do ročního limitu (5 000 Kč, 1 000 Kč, 500 Kč) ■ preskripční omezení DIA, END, INT

Pozn.: HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin; s. c. – subkutánně, pozn. – indikace: obezita $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, nebo nadváha $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a další rizikový faktor (např. art. hypertenze či dyslipidemie)

Tab. 4. Užití finerenonu v klinické praxi (data z webu SÚKL)

Odbornosti: NEF, DIA, INT, KAR, ANG
Indikace: DKD s eGFR > 25 ml/min/1,73m ² a ACR > 30 mg/g (3 mg/mol), hrazen až do 15 ml/min/1,73m ² , ev. transplantace ledviny
<i>DKD – diabetické onemocnění ledvin; eGRF – odhadovaná glomerulární filtrace; ACR – poměr albumin/kreatinin</i>

eplerenon a zejména v poslední době často skloňovaný finerenon (nesteroidní MRA, viz Tab. 4). Zmiňme alespoň nejzásadnější studie věnující se právě této lékové skupině. Studie RALES prokázala, že spironolakton u pacientů s těžkým HFREF snížil celkovou mortalitu o 30 %; eplerenon pak ve studii EMPHASIS-HF podmínil redukcí KV morbidity, resp. hospitalizace pro SS o 37 % (32, 33). Nesteroidní MRA – finerenon – přinesl v rámci programu FIDELIO-DKD také první renoprotektivní data, kdy byla dokumentována v populaci pacientů s DM2T redukce složeného renálního endpointu (pokles eGFR ≥ 40 %, ESRD nebo smrt z renální příčiny), a to o 18 % (34). Klasické MACE pak byly hodnoceny v rámci FIGARO-DKD, přičemž byl zaznamenán jejich pokles o 13 % (35). Nejnovější ze studií – FINEARTS-HF – doložila, že finerenon lze využít u pacientů se SS, a to nezávisle na ejekční frakci levé komory (22% redukce složeného cíle – KV úmrtí, hospitalizace/urgentní návštěva pro SS) (36).

Dalším pilířem léčby KRM syndromu je taktéž adekvátní **hypolipidemická terapie**, jejíž základ tvoří statiny, jež mohou být dále při nedosahování cílových hodnot LDL-cholesterolu (primární léčebný cíl) kombinovány s ezetimibem či inhibitory PCSK9 (monoklonální protilátky – aliro- a evolocumab; siRNA – inclisiran). U statin-intolerantních pacientů je pak k dispozici kyselina bempedoová, a to jak ve volné, tak fixní kombinaci s ezetimibem. Všechna výše uvedená hypolipidemika mají prokazatel-

né KV benefity, jež pramení z velkých klinických sledování (ODYSSEY OUTCOMES – alirocumab, FOURIER-OLE – evolocumab, IMPROVE-IT – statin + ezetimib, CLEAR Outcomes – kyselina bempedoová). Dle současných doporučení není indikována v rámci prevence ASKVO ani monoterapie fenofibrátem, ani ezetimibem. Místo pro fenofibrát nacházíme zejména u pacientů se smíšenou DLP, kteří i přes maximální dávku statinu mají stále hladinu triglyceridů > 2,3 mmol/l, respektive u pacientů s diabetickou retinopatií (dle oftalmologa či hodnocení pomocí umělé inteligence fundus-kamerou), u nichž podávání fenofibrátu (v rámci studie LENS) vedlo ke zpomalení progresu tohoto onemocnění (37, 38, 39).

Závěrem nelze v rámci komplexního managementu pacientů s KRM syndromem opomenout také možnosti **bariatrické/metabolické chirurgie**, respektive **nejrůznější kardiologické intervence** (perkutánní angioplastiky, transkatérové implantace chlopní...).

Závěr

Kardio-reno-metabolický syndrom představuje zastřešující pojem stavů a onemocnění propojujících metabolické poruchy, KVO (zejména ASKVO, chronické SS či arytmie) a CKD, tj. koncept združující společný patofyziologický základ, jímž je inzulínová rezistence, chronický zánět, endoteliální dysfunkce, aktivace RAAS/sympatiku či maladaptivní orgánová odpověď. Předpokládá se jeho velmi vysoká prevalence, jelikož jeho komponenty představují onemocnění hromadného výskytu. Management pacienta s KRM syndromem vyžaduje mnohaúrovňový, resp. multidisciplinární přístup. V současnosti máme k dispozici celou plejádu potentních farmak s velmi robustní evidencí, která mohou výrazně redukovat komplexní negativní dopady KRM syndromu.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno MZ ČR-RVO-VFN64165. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al. American Heart Association. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Nov 14;148(20):1606-1635. doi: 10.1161/CIR.0000000000001184.
2. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Apr 16;139(16):e840-e878. doi: 10.1161/CIR.0000000000000664.
3. Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>
4. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):709-733. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
5. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, et al. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020 Aug;22(8):1342-1356. doi: 10.1002/ehfj.1858. Epub 2020 Jun 1.
6. Epidemiologie pacientů se srdečním selháním – prevalence pacientů s historií onemocnění. ÚZIS ČR: 2023. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=record&id=8433>
7. Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 4;52(19):1527-39. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051.
8. Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Sep;7(9):715-725. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1.
9. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024 Sep;81(3):492-542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031.
10. Romeo S, Vidal-Puig A, Husain M, et al. Clinical staging to guide management of metabolic disorders and their sequelae: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2025 May 7;ehaf314. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf314.
11. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018 Jun 21;378(25):e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389.
12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
14. Kluger AY, Tecson KM, Barbin CM, et al. Cardiorenal Outcomes in the CANVAS, DEC-LARE-TIMI 58, and EMPA-REG OUTCOME Trials: A Systematic Review. *Rev Cardiovasc Med*. 2018 Jun 30;19(2):41-49. doi: 10.31083/j.rcm.2018.02.907.
15. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744. Epub 2019 Apr 14. PMID: 30990260.
16. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
17. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
18. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
19. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Jan;9(1):22-31. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30369-7.
20. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):117-127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
21. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827. Epub 2016 Jun 13.
22. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
23. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
24. Ryan DH, Lingway I, Deanfield J, et al. Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial. *Nat Med*. 2024 Jul;30(7):2049-2057. doi: 10.1038/s41591-024-02996-7.
25. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2024 Jul 11;391(2):109-121. doi: 10.1056/NEJMoa2403347.
26. Butler J, Shah SJ, Petrie MC, et al. Semaglutide versus placebo in people with obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet*. 2024 Apr 27;403(10437):1635-1648. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00469-0. Epub 2024 Apr 7.
27. Packer M, Zile MR, Kramer CM, et al. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*. 2025 Jan 30;392(5):427-437. doi: 10.1056/NEJMoa2410027.
28. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):861-9. doi: 10.1056/NEJMoa011161.
29. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):861-60. doi: 10.1056/NEJMoa011303.
30. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet*. 1997 Jun 28;349(9069):1857-63.
31. Lu H, Claggett BL, Packer M, et al. Post Hoc Analysis of the PARADIGM-HF and PARAGON-HF Randomized Clinical Trials. *JAMA Cardiol*. 2024 Nov 19;11(11):1047-1052. doi: 10.1001/jamacardio.2024.2566.
32. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999 Sep 2;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
33. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011 Jan 6;364(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492.
34. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2219-2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845.
35. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al. Finerenone Reduces Risk of Incident Heart Failure in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Analyses From the FIGARO-DKD Trial. *Circulation*. 2022 Feb 8;145(6):437-447. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057983.
36. Mc Causland FR, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Finerenone and Kidney Outcomes in Patients With Heart Failure: The FINEARTS-HF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2025 Jan 21;85(2):159-168. doi: 10.1016/j.jacc.2024.10.091.
37. Prázný M, Sosna T, Hejsek L, et al. Využití fenofibrátu v prevenci progresse diabetické retinopatie: mezioborový konsenzus. *AtheroRev*. 2025;10(1):19-22.
38. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2025 Aug 29;ehaf190. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf190.
39. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.



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



Nevyužitý potenciál inovativní léčby diabetu 2. typu – náklady na zbytečné kardiorenální komplikace

Tomáš Doležal¹, Klára Lamblová¹, Kateřina Chadimová¹, Barbora Decker¹, Bohdana Kubešová², Iva Piljarová³, Klára Koubková⁴, Michal Kostern⁵, Anastasie Halas¹

¹Institut pro zdravotní ekonomiku a technology assessment (IHETA)

²Sanofi s.r.o., Praha

³NovoNordisk s.r.o., Praha

⁴Boehringer Ingelheim spol. s r.o., Praha

⁵AstraZeneca Czech Republic s.r.o., Praha

V ČR významně roste prevalence diabetu 2. typu a pro budoucí udržitelnost nákladů na léčbu komplikací je důležitá včasná léčba podle evidence-based medicine v souladu s guidelines. Aktuální konsenzus léčby diabetu 2. typu je vedle cílení na glykemickou a váhovou kontrolu zaměřen primárně na snižování kardiorenálního rizika moderními skupinami léčiv s dostatečnou evidencí – GLP-1 agonisty a SGLT2 inhibitory. Analýza patientských administrativních dat 81 204 pojištěnců zdravotních pojišťoven OZP, RBP a ZPS, u kterých byla v letech 2019–2023 alespoň dvakrát vykázána diagnóza E11 (diabetes 2. typu) a jsou na antidiabetické farmakoterapii, ukázala velmi nízkou penetraci těchto lékových skupin u pacientů, kteří ji mají dle guidelines dostat. Celých 85 % ASCVD diabetických pacientů je bez optimální léčby, stejně tak 76 % pacientů se srdečním selháním a 74 % pacientů se zjištěným CKD. Systém zdravotního pojištění tak na aterosklerotických komplikacích ztrácí každoročně 412 mil. Kč, na srdečním selhání 211 mil. Kč/rok a u chronického onemocnění ledvin je finanční ztráta způsobena suboptimální farmakoterapií 270 mil. Kč/rok.

Klíčová slova: diabetes 2. typu, suboptimální farmakoterapie, administrativní data plátců, orgánové komplikace.

Unrealized potential of innovative therapies for type 2 diabetes – the economic burden of preventable cardiorenal complications

In the Czech Republic, the prevalence of type 2 diabetes is significantly increasing. For the future sustainability of treatment costs related to complications, timely treatment based on evidence-based medicine and in accordance with clinical guidelines is essential. The current consensus on type 2 diabetes treatment focuses not only on glycemic and weight control but primarily on reducing cardiorenal risk using modern drug classes with sufficient evidence – GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors. An analysis of administrative patient data from 81,204 insured individuals of the health insurance companies OZP, RBP, and ZPS, who had the E11 (type 2 diabetes) diagnosis recorded at least twice between 2019–2023 and are undergoing antidiabetic pharmacotherapy, revealed very low penetration of these drug classes among patients who, according to guidelines, should be receiving them.

A full 85 % of diabetic patients with ASCVD are without optimal treatment, as are 76 % of patients with heart failure and 74 % of patients diagnosed with CKD. The health insurance system thus loses CZK 412 million annually due to atherosclerotic complications, CZK 211 million/year due to heart failure, and CZK 270 million/year due to suboptimal pharmacotherapy in chronic kidney disease.

Key words: type 2 diabetes, suboptimal pharmacotherapy, payer administrative data, organ complications.

MUDr. Tomáš Doležal, Ph.D.

Institut pro zdravotní ekonomiku a technology assessment (IHETA)

dolezal@iheta.org

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2025;71(8):509-514

Článek přijat redakcí: 23. 10. 2025

Článek přijat po recenzích: 24. 11. 2025

Úvod

Podle informací ÚZIS je v ČR již více než 1 milion diagnostikovaných pacientů s diabetem 2. typu a prevalence stále roste (ÚZIS Otevřená data) (1). V minulosti bylo ukázáno, že diabetes konzumuje mezi 10 a 20 % přímých nákladů ve zdravotnictví, zejména v důsledku výskytu makrovaskulárních (infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční, srdeční selhání, cévní mozková příhoda) a mikrovaskulárních (selhání ledvin, poškození zraku a cirkulace v končetinách vedoucí k vředům a amputacím) komplikací.

Aktuální konsenzus léčby diabetu 2. typu je vedle cílení na glykemickou a váhovou kontrolu zaměřen primárně na snižování kardio renálního rizika (EASD 2022). Pacientům s diabetem 2. typu a přítomností nebo vysokým rizikem aterosklerotických komplikací (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda apod.) jsou primárně doporučovány lékové skupiny s prokazatelným benefitem na jejich redukcí (GLP-1 agonisté buď/nebo SGLT-2 inhibitory), pacientům se srdečním selháním SGLT2 inhibitory a pacientům s chronickým onemocněním ledvin opět SGLT2 inhibitory nebo GLP-1 agonisté (2).

V ČR je i přes rostoucí trend stále velmi nízká penetrace antidiabetik s prokázanými organoprotektivními účinky (SGLT2i a GLP-1 RA), protože jsou omezeny indikačními omezeními a ekonomickými regulacemi na úrovni lékařů. Důsledkem je situace s nízkou adherencí k Evropským doporučením EASD 2022, podle kterých by se léčba měla indikovat podle rizikového profilu diabetika a léčit léky, které mají data o zabránění komplikacím. Důsledkem této situace je nevyužití potenciálu moderních antidiabetik, která disponují silnými důkazy o prevenci orgánových komplikací, vedoucí ke zbytečně vysoké incidenci těchto příhod, které jsou pro systém veřejného zdravotního pojištění nákladné.

Metodika

Cílem analýzy bylo zmapování a kvantifikace současného stavu adherence k doporučeným postupům u pacientů, kteří by měli být primárně léčeni antidiabetiky s prokázanými organoprotektivními účinky, a dále odhad nenaplněných potřeb ve smyslu komplikací diabetu, kterým by mohlo být zabráněno při 100% pokrytí rizikových skupin moderními antidiabetiky. V další fázi byly vyčísleny finanční ztráty z pohledu plátců zdravotní péče v důsledku orgánových komplikací,

Tab. 1. Klinická evidence, přehled zdrojových studií doporučovaných molekul

Skupina pacientů	Molekula	Studie	
HF	EF > 40 %	SGLT2i – dapagliflozin	DELIVER (16)
	EF ≤ 40 %	SGLT2i – dapagliflozin	DAPA-HF (14)
	EF > 40 %	SGLT2i – empagliflozin	EMPEROR-Preserved (6)
	EF ≤ 40 %	SGLT2i – empagliflozin	EMPEROR-Reduced (11)
ASCVD	SGLT2i – empagliflozin	EMPA-REG OUTCOME (19)	
	SGLT2i – dapagliflozin	DECLARE - TIMI 58 (14)	
	SGLT2i – canagliflozin	CANVAS (12)	
CKD	SGLT2i – dapagliflozin	DAPA-CKD (18)	
	SGLT2i – canagliflozin	CREDENCE (13)	
	SGLT2i – empagliflozin	EMPA-KIDNEY (17)	
ASCVD, CKD	GLP-1 RA – liraglutid	LEADER (9, 11)	
	GLP-1 RA – semaglutid s.c.	SUSTAIN-6 (10)	
	GLP-1 RA – dulaglutid	REWIND (7, 8)	

kterým bylo možné předejít. Analýza nekalkuluje náklady na léky, jen náklady na preventabilní orgánové komplikace.

Pro modelaci byla využita data z několika zdrojů. Jednak byla vyžádána administrativní data od několika zdravotních pojišťoven s cílem identifikovat podíly pacientů s diabetem 2. typu, kteří nedostávají farmakoterapii, která je dle guidelines doporučena při orgánových komplikacích, které jsou reprezentovány příslušnými guidelines. Pro tuto analýzu byl využit souběh vykázané diagnózy na úrovni MKN-10 klasifikace a SÚKL kódu příslušného léku u kohort pacientů. Pro všechny účinné látky, které figurují v doporučení EASD 2022 s důkazy o snížení rizika kardio renální příhody a jsou v ČR dostupné a hrazené ze zdravotního pojištění, byly analyzovány jejich klinické studie v oblasti ASCVD (atherosclerotic cardiovascular disease), HF (heart failure) a CKD (chronic kidney disease) a kvantifikovány počty zabráněných událostí ve srovnání s neléčenou kohortou (Tab. 1, detailně Tab. S1–S3). Dalším důležitým zdrojem byly náklady zdravotního pojištění na kardio renální komplikace diabetu 2. typu. Všechny použité náklady byly validovány ve správních řízeních SÚKLem (Tab. 2) (3).

Analýza patientských administrativních dat vycházela ze 108 tis. pojištěnců zdravotních pojišťoven OZP, RBP a ZPS, u kterých byla v letech 2019–2023 alespoň dvakrát vykázána diagnóza E11 (diabetes 2. typu), což upřesňuje pacienty skutečně sledované alespoň 2x ročně. Tato kohorta byla zúžena o pojištěnce s diabetem 1. typu (diagnóza E10) až na 81 204 pacientů s diabetem 2. typu na léčbě antidiabetickou terapií. Data těchto pacientů, která tvoří cca 10 % všech diabetiků léčených antidiabetiky, byla extrapolována v dalších krocích na celou populaci ČR.

Účinnost moderních antidiabetik byla vzata z jejich velkých prognostických klinických studií (2, 4–19). Náklady na péči zase pochází ze SÚKLem ověřených podkladů předkládaných ve správních řízeních podle požadavku zákona 48/1997 Sb. (3). Jen kombinace těchto zdrojů umožnila orientační vyčíslení nevyužitého klinického a ekonomického potenciálu moderních antidiabetik.

Výsledky

Pokrytí rizikových skupin vybranými třídami antidiabetik

Obrázek 1 ukazuje vývoj uhrazené farmakoterapie ve sledovaném vzorku pacientů mezi lety 2019 a 2023. Je možné sledovat určité trendy. Mírně roste zastoupení metforminu (70,6–79,5 %), stagnuje proléčenost deriváty sulfonylurey (21,2–20,5 %) a DPP4 inhibitory (18,0–18,6 %)

Tab. 2. Náklady zdravotních pojišťoven na léčbu komplikací 2. typu (zdroj: Správní řízení SÚKL)

Komplikace DM2	Náklady
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin	101 894 Kč
Nefatální infarkt myokardu	105 416 Kč
Nefatální cévní mozková příhoda	190 910 Kč
Hospitalizace pro srdeční selhání	74 159 Kč
Hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris	39 275 Kč
Zhoršení nefropatie	24 715 Kč
Úmrtí z jiných než kardiovaskulárních příčin	67 353 Kč
Konečné ledvinové selhání	752 610 Kč
Úmrtí z renálních příčin	80 049 Kč
Úmrtí z jiných než kardiovaskulárních nebo renálních příčin	67 353 Kč

a mírně roste zastoupení GLP-1 agonistů (3,3–5,0 %). Nejvíce vzrostla penetrace SGLT2 inhibitorů (7,4–17,0 %).

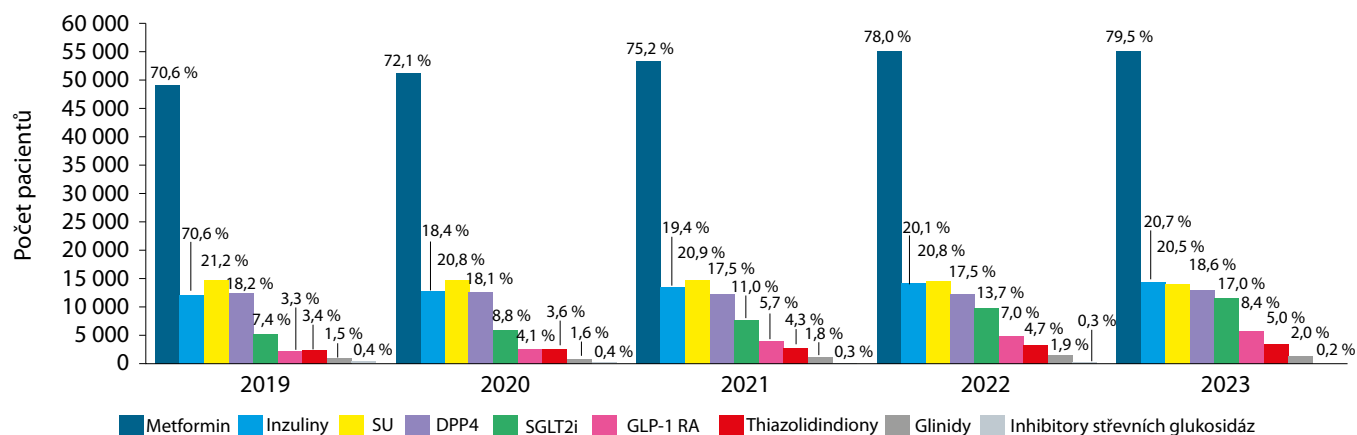
Na obrázcích 2 až 4 vidíme farmakoterapii, která byla v roce 2023 vykázána u diabetiků s diagnózou srdečního selhání/HF (Obr. 2), chronického onemocnění ledvin/CKD (Obr. 3) a aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění/ASCVD (Obr. 4). Penetrace SGLT2 inhibitorů u HF pacientů, která by měla být co nejvyšší, je jen 34,3 %. Obdobná situace je u CKD pacientů, kde jsou SGLT2i vykázány jen u 34,7 % populace a GLP-1 RA jen u 9,9 %. Nejhorší je situace u ASCVD

pacientů, kde jsou GLP-1 agonisté vykázáni jen u 7,8 % nemocných a SGLT2i u 21,3 % pacientů.

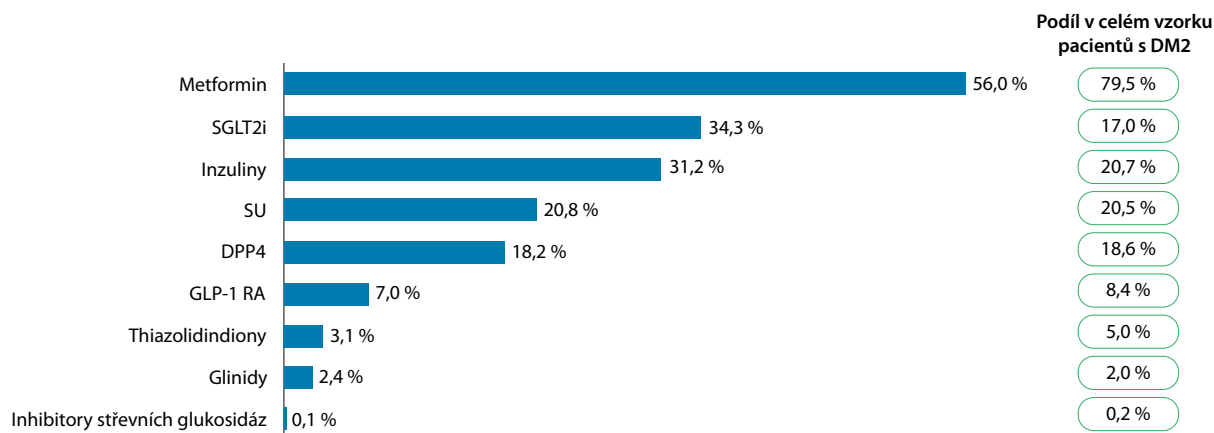
Modelování (ne)zabráněných komplikací diabetu

Promítnutím výsledků prognostických klinických studií do populace diabetiků v ČR byly získány počty zabráněných událostí při současné míře využití doporučených antidiabetik a rovněž modelována ideální situace, kdyby bylo příslušnými lékovými skupinami léčeno 100 % vhodných diabetiků.

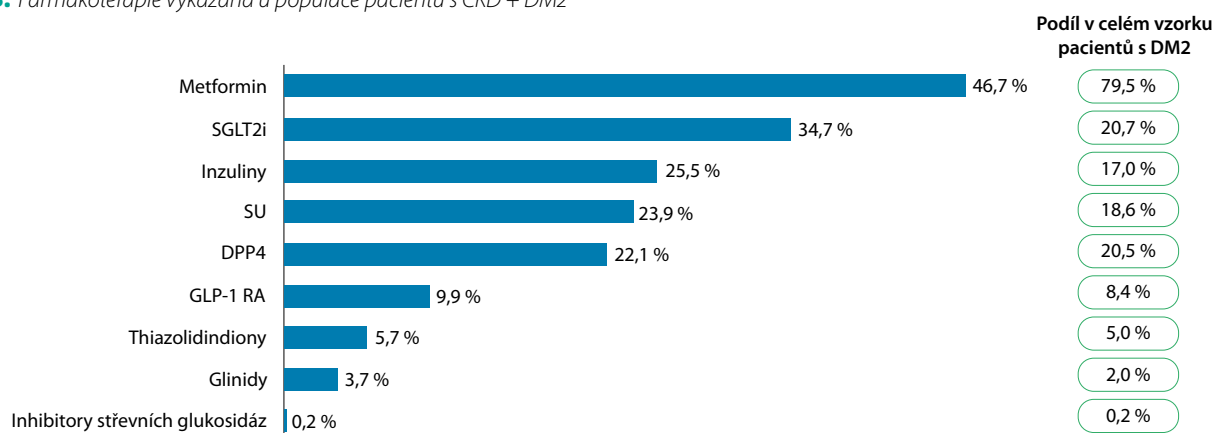
Obr. 1. Vývoj uhrazené antidiabetické terapie v letech 2019–2023

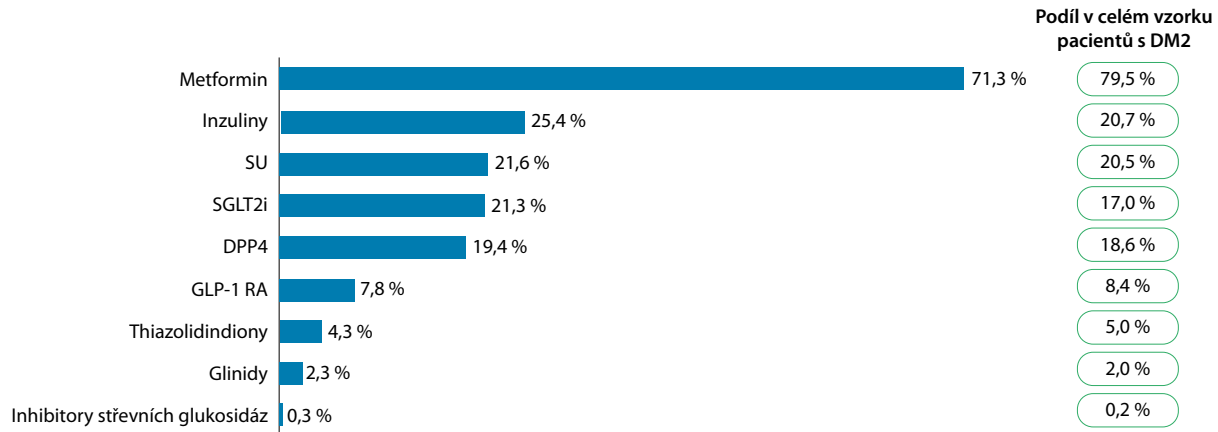


Obr. 2. Farmakoterapie vykázaná u populace pacientů s HF + DM2



Obr. 3. Farmakoterapie vykázaná u populace pacientů s CKD + DM2



Obř. 4. Farmakoterapie vykázaná u populace pacientů s ASCVD + DM2

Výsledky jsou zobrazeny v tabulkách 3, 4 a 5. Celkový počet událostí, kterým by bylo možné zabránit při 100 % proléčenosti populace diabetiků, je 13,1 tisíce ročně. U pacientů s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním (ASCVD) (Tab. 3) by bylo možné při optimální léčbě v průběhu jednoho roku například zabránit dalším 5 301 zhoršením diabetické nefropatie, 1 477 úmrtím z kardiovaskulárních příhod, 927 hospitalizací pro srdeční selhání nebo 645 nefatálním infarktům myokardu. Během jednoho roku by celkově bylo v optimálním stavu zabráněno další 8,5 tisícům komplikacím oproti současnému stavu.

Pro pacienty se srdečním selháním (Tab. 4) je největší potenciál v zabránění hospitalizace pro srdeční selhání (rozdíl mezi současným a ideálním scénářem 2 192 událostí ročně) a dále v zabránění dodatečných 412 zhoršení nefropatie a 395 kardiovaskulárním úmrtím. Celkem by bylo možné preventovat další tři tisíce závažných událostí vyvolaných zhoršováním srdečního selhání bez adekvátní léčby ročně.

Analogicky pro pacienty s diagnostikovaným chronickým renálním onemocněním (Tab. 5) existuje ve srovnání se současným stavem největší potenciál v zabránění dalším 596 případům zhoršení nefropatie ročně, 287 progresím do terminálního stadia srdečního selhání vyžadující náhradu funkce ledvin a 238 hospitalizací pro srdeční selhání ročně. Celkem se jedná o potenciál zabránění 1,6 tisícům příhod v případě optimální proléčenosti moderními antidiabetiky.

Náklady na komplikace

Dodatečné náklady na komplikace z perspektivy veřejného zdravotního pojištění jsou také uvedeny v tabulkách 3, 4 a 5. V případě aterosklerotických (ASCVD) komplikací by zdravotní pojišťovny při optimální farmakoterapii ušetřily na řešení těchto komplikací každoročně 412 mil. Kč. U diabetiků se srdečním selháním je potenciál uspořit až 211 mil. Kč/rok v souvislosti s vyvarování se vzniku možných komplikací díky volbě optimální farmakoterapie. V případě souběhu diabetu 2.

Tab. 3. Počty komplikací a náklady na jejich léčbu u pacientů s ASCVD

ASCVD	Počet událostí (ročně) v současném stavu	Počet událostí (ročně) v ideálním stavu	Rozdíl	Roční náklady v současném stavu	Roční náklady v ideálním stavu	Rozdíl
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin	5239	3762	1477	533 844 312 Kč	383 362 018 Kč	150 482 295 Kč
Nefatální infarkt myokardu	5152	4507	645	543 093 254 Kč	475 152 299 Kč	67 940 956 Kč
Nefatální cévní mozková příhoda	2883	3016	-133	550 424 555 Kč	575 831 113 Kč	-25 406 558 Kč
Hospitalizace pro srdeční selhání	4043	3117	927	299 857 739 Kč	231 135 274 Kč	68 722 465 Kč
Hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris	2692	2662	30	105 723 957 Kč	104 555 664 Kč	1 168 293 Kč
Zhoršení nefropatie	16796	11495	5301	415 116 228 Kč	284 106 047 Kč	131 010 181 Kč
Úmrtí z jiných než kardiovaskulárních příčin	2439	2169	270	164 295 422 Kč	146 108 490 Kč	18 186 932 Kč
CELKEM	—	—	—	2 612 355 467 Kč	2 200 250 903 Kč	412 104 563 Kč

Tab. 4. Počty komplikací a náklady na jejich léčbu u pacientů s HF

HF	Počet událostí (ročně) v současném stavu	Počet událostí (ročně) v ideálním stavu	Rozdíl	Roční náklady v současném stavu	Roční náklady v ideálním stavu	Rozdíl
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin	5307	4912	395	540 722 783 Kč	500 496 789 Kč	40 225 994 Kč
Hospitalizace pro srdeční selhání	9141	6949	2192	677 863 370 Kč	515 335 828 Kč	162 527 542 Kč
Zhoršení nefropatie	1835	1422	412	45 344 292 Kč	35 150 613 Kč	10 193 679 Kč
Úmrtí z jiných než kardiovaskulárních příčin	2499	2530	-31	168 293 416 Kč	170 406 363 Kč	-2 112 947 Kč
CELKEM	—	—	—	1 432 223 860 Kč	1 221 389 592 Kč	210 834 268 Kč

NEVYUŽITÝ POTENCIÁL DIABETOLOGICKÉ INOVATIVNÍ LÉČBY

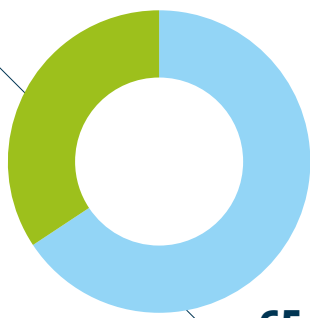
DATA SE TÝKAJÍ TĚMĚŘ 1 MILIONU PACIENTŮ S DIABETEM 2. TYPU V ROCE 2023.



Srdeční selhání (HF)

34,3 %

MÁ
INDIKOVANOU
LÉČBU SGLT2
INHIBITORY



65,7 %

POTENCIÁL

Při 100% proléčenosti je možné zabránit až **3 000** srdečních příhod ročně.

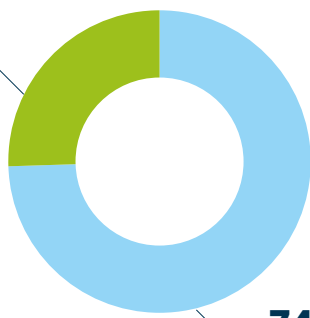
To by znamenalo úsporu pro systém až **211 mil. Kč*** ročně.



Chronické onemocnění ledvin (CKD)

25,5 %

MÁ
INDIKOVANOU
LÉČBU SGLT2
INHIBITORY



74,5 %

POTENCIÁL

Při 100% proléčenosti je možné zabránit až **1 500** příhod ročně.

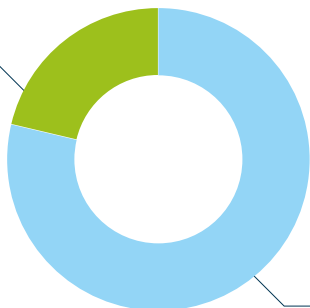
To by znamenalo úsporu pro systém až **270 mil. Kč*** ročně.



Aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění (ASCVD)

21,3 %

MÁ
INDIKOVANOU
LÉČBU SGLT2
INHIBITORY

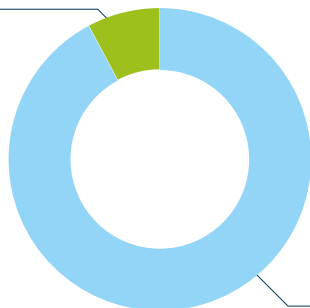


78,7 %

POTENCIÁL

7,8 %

MÁ
INDIKOVANOU
LÉČBU GLP-1
AGONISTY



92,2 %

POTENCIÁL

Při 100% proléčenosti je možné zabránit až **8 500** příhod ročně.

To by znamenalo úsporu pro systém až **412 mil. Kč*** ročně.

* Náklady veřejného zdravotního pojištění

Zdroj: Analýza Potenciál inovativní léčby diabetu 2. typu, Value Outcomes, Cogvio, 2024

Tab. 5. Počty komplikací a náklady na jejich léčbu u pacientů s CKD

CKD	Počet událostí (ročně) v současném stavu	Počet událostí (ročně) v ideálním stavu	Rozdíl	Roční náklady v současném stavu	Roční náklady v ideálním stavu	Rozdíl
Zhoršení nefropatie	1710	1114	596	42 253 018 Kč	27 524 795 Kč	14 728 223 Kč
Konečné ledvinné selhání	1166	878	287	877 277 112 Kč	661 043 786 Kč	216 233 327 Kč
Úmrtí z renálních příčin	61	61	1	4 893 802 Kč	4 848 757 Kč	45 046 Kč
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin	1317	1046	271	134 228 251 Kč	106 593 694 Kč	27 634 557 Kč
Nefatální infarkt myokardu	1243	1106	137	131 041 828 Kč	116 558 672 Kč	14 483 156 Kč
Nefatální cévní mozková příhoda	689	752	-62	131 631 804 Kč	143 499 497 Kč	-11 867 693 Kč
Hospitalizace pro srdeční selhání	986	749	238	73 147 820 Kč	55 529 249 Kč	17 618 571 Kč
Úmrtí z jiných než kardiovaskulárních nebo renálních příčin	653	518	135	43 978 365 Kč	34 910 120 Kč	9 068 245 Kč
CELKEM	—	—	—	1 365 304 180 Kč	1 094 979 320 Kč	270 324 860 Kč

typu a chronického onemocnění ledvin je finanční ztráta způsobena suboptimální farmakoterapií 270 mil. Kč/rok.

Tyto tři částky nákladů na zdravotní péči nelze jednoduše sečíst, protože pacienti často trpí souběhem komorbidit. Například téměř jedna třetina pacientů s ASCVD má zároveň srdeční selhání a/nebo CKD, přes čtyři pětiny pacientů se srdečním selháním trpí zároveň CKD a/nebo ASCVD a přes dvě třetiny pacientů s CKD má navíc srdeční selhání a/nebo ASCVD.

Diskuze

Je třeba zdůraznit, že se jedná o modelovou analýzu, která kombinuje údaje z několika zdrojů různé kvality a heterogenity. Nejedná se o prospektivně sbíraná data ani o údaje z jednoho longitudinálního zdroje, kterým by mohl být například v ideálním případě diabetický registr s 30letým sledováním na úrovni individuálních pacientů a čerpání zdravotní péče. Aby mohla modelová analýza vzniknout, bylo nutné kombinovat administrativní data zdravotních pojišťoven, která jsou primárně sbírána za účelem proplácení zdravotních služeb. Tato data umožňují populační národní pohled na penetraci moderních antidiabetik v jednotlivých diagnózách, pokud je tato řádně uvedena.

Výsledky poskytují izolovaný pohled epidemiologický a nákladový na orgánové komplikace, které jsou moderní třídy antidiabetik schopny preventovat na základě silné klinické evidence. Nejedná se o cost-of-illness studii, ani analýzu nákladové efektivity, jen zúžený pohled na výskyt a přímé náklady orgánových komplikací. Do analýzy například nebyly zahrnuty náklady zdravotních pojišťoven, které by vznikly při vyšší proléčenosti cílových skupin pacientů. Cílem nebylo ani kalkulovat poměr nákladů a přínosů, protože tyto analýzy již byly provedeny, zhodnoceny státními autoritami (SÚKL) a na jejich základě byly vyhodnoceny jako nákladově efektivní.

Prvním zjištěním naší datové a modelové analýzy je velmi nízká proléčenost diabetiků 2. typu s existujícími komorbiditami (ASCVD, HF, CKD) lékovými skupinami, které by dle guidelines měly být základním stavebním kamenem jejich farmakoterapie. Celých 85 % ASCVD pacientů je bez optimální léčby, stejně tak 76 % pacientů se srdečním selháním a 74 % pacientů se zjištěným CKD. Analýza vychází z administrativních dat, která pokrývají vykázanou zdravotní péči, a je velmi pravděpodobné, že počty a přesnost diagnóz nejsou v těchto datech

optimální a je nutné počítat s nižším reportováním oproti realitě. Tento fakt ale neumenšuje význam nízkého podílu doporučené farmakoterapie u vykázaných diagnóz (míra vykazování farmakoterapie je naopak podle datových zdrojů spolehlivá). Jen musíme opatrně hodnotit počty pacientů s vykázanými diagnózami ve smyslu reprezentativní prevalence daných onemocnění.

Jednoznačně procenta pacientů s diabetem 2. typu a již přítomnými orgánovými komplikacemi, kteří nedostávají doporučenou farmakoterapii, jsou alarmující. Analýza příčin tohoto stavu by vyžadovala další datové zdroje a průzkum v terénu. Na této situaci se může podílet mnoho faktorů od nedostatečné edukace ohledně aktuálních doporučení, nízké kapacity ambulantních specialistů nasazovat tuto léčbu až po omezující podmínky úhrady (jak indikační, tak preskripční omezení) nebo finanční limity ze strany zdravotních pojišťoven.

Je zřejmé, že nelze v reálné klinické praxi očekávat 100% adherenci k doporučené léčbě. Pacienti mohou mít kontraindikace nebo trpět nežádoucími účinky. Zjištěná proléčenost by ale nepochybně měla být signifikantně vyšší, protože uvedené lékové skupiny, pokud jsou hrazené, prokázaly nákladovou efektivitu, případně dosáhly finančních dohod se zdravotními pojišťovnami a měly by být indikovaným pacientům dostupné.

Analýza má své limity, které vychází z povahy administrativních dat, která neumožňují podrobnější stratifikaci patientských kohort nad rámce parametrů, které jsou vykazovány zdravotním pojišťovám. Nebylo tedy možné detailněji rozdělit pacienty na podskupiny v rámci daných diagnóz, například podle hodnoty ejekční frakce u srdečního selhání nebo stadia chronického onemocnění ledvin.

Výhodou práce je naopak snaha o populační pohled umožněný analýzou dat pokrývající 10% vzorek populace diabetiků 2. typu v ČR, který je již možné považovat za reprezentativní.

Závěr

Navzdory určitým metodickým limitacím zůstává závěr analýzy jednoznačný. I přes přítomnost antidiabetik z lékových skupin s nejsilnější formou evidence na trhu u úhradovém systému není dostatečně využito jejich potenciál a proléčenost rizikových skupin je nízká. Výsledkem je zbytečně vysoká nemocnost, výskyt zdravotních komplikací a ekonomická zátěž systému veřejného zdravotního pojištění.

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:** Tato práce byla podpořena výzkumným grantem Diabetologické platformy AIFP. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. NZIP. Epidemiologie diabetes mellitus (otevřená data) [Internet]. Národní zdravotnický informační portál; 2025 [cited 2025-11-18]. Available from: <https://www.nzip.cz/data/1768-diabetes-mellitus-otevrena-data>
2. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753-2786.
3. SÚKL. Správní řízení [Internet]. Státní ústav pro kontrolu léčiv; 2025 [cited 2025-11-18]. Available from: https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_fspis
4. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143(4):337-349.
5. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, et al. Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial. *Circulation*. 2020;142(23):2205-2215.
6. Filippatos G, Butler J, Farmakis D, et al. Empagliflozin for Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction With and Without Diabetes. *Circulation*. 2022;146(9):676-686.
7. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-130.
8. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):131-138.
9. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(9):839-848.
10. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844.
11. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
12. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657.
13. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306.
14. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA*. 2020;323(14):1353-1368.
15. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the CANVAS Program. *Circulation*. 2018;138(5):458-468.
16. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089-1098.
17. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-34.
18. Wheeler DC, Jongs N, Stefansson BV, et al. Safety and efficacy of dapagliflozin in patients with focal segmental glomerulosclerosis: a prespecified analysis of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(9):1647-1656.
19. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.

**SUPPLEMENTARY APPENDIX
(doplňující tabulky) najdete zde**



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
solen_cz**



**sleva na předplatné
našich odborných
časopisů**



**první kongres
zdarma**



**zvýhodněný
registrační poplatek
na většinu kongresů**

Vzděláváme, inspirujeme a propojujeme zdravotníky už čtvrt století.

Fibrilace síní na interním oddělení okresní nemocnice ve Frýdku-Místku v roce 2023

Iveta Ožanová¹, Tomáš Svoboda², Kamil Zeman¹

¹Interní oddělení, Nemocnice ve Frýdku-Místku, p. o., Frýdek-Místek

²Oddělení informačních technologií, Nemocnice ve Frýdku-Místku, p. o., Frýdek-Místek

Úvod: Fibrilace síní (FS) je nejčastější supraventrikulární arytmií, jejíž prevalence významně narůstá s věkem a která je spojena se sníženou kvalitou života, vyšší morbiditou i mortalitou. Na interních odděleních představují pacienti s FS významnou skupinu hospitalizovaných a klíčové je nejen zvládnutí akutního stavu, ale také nastavení optimální dlouhodobé léčby.

Cíl: Zhodnotit demografické charakteristiky souboru pacientů, zvolenou léčebnou strategii a její výsledky.

Metodika a soubor pacientů: Retrospektivní analýza pacientů s FS hospitalizovaných na interním oddělení okresní nemocnice v roce 2023. Statistická analýza byla provedena v programu Python (verze 3.11) s využitím Mann-Whitneyho U-testu a chí-kvadrát testu ($\alpha = 0,05$). Zaznamenáno bylo 764 hospitalizací pro FS, převažovaly ženy (57 %) a průměrný věk pacientů činil 76 let.

Výsledky: Katetrizační ablace prokazovala vyšší úspěšnost než elektrická kardioverze (EKV) společně s antiarytmickou

PLNÁ VERZE ČLÁNKU → <https://doi.org/10.36290/vnl.2025.097>



Potenciál Glucagon-like peptide-1 receptor agonistů (GLP1a) a Sodium-Glucose Co-transporter-2 inhibitorů (SGLT2i) v léčbě MASLD

Anna Török Zapletalová^{1,3}, Boris Focko^{3,4}, Martin Jozef Pěč^{3,4}, Daniel Ján Havaj², Ľubomír Skladaný², Emil Martinka¹, Peter Galajda^{1,4}

¹Diabetologické oddelenie, Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n. o., Ľubochňa, Slovensko

²HEGITO (Oddelenie hepatológie, gastroenterológie a transplantácie pečene) Kliniky vnútorného lekárstva II, Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity a Fakultnej nemocnice F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, Slovensko

³Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Slovensko

⁴I. interná klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Martin, Slovensko

PLNÁ VERZE ČLÁNKU → <https://doi.org/10.36290/vnl.2025.098>



Angioedém jako nežádoucí účinek léčby různými farmaky

Jan Baroš, Roman Hakl, Sáva Pešák, Zita Chovancová

Ústav klinické imunologie a alergologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Angioedém je přechodný a lokalizovaný otok hlubších vrstev kůže či sliznic. Mezi nejvýznamnější mediátory způsobující rozvoj angioedému patří bradykinin a histamin. Nejnovější klasifikace (tzv. DANCE) rozlišuje celkem pět různých typů angioedémů. Léky indukovaný angioedém tvoří samostatnou skupinu. Mezi nejvýznamnější lékové skupiny způsobující angioedém patří inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi), dále inhibitory neprilysinu a receptoru pro angiotenzin II (ARNI), nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) a tkáňové aktivátory plazminogenu (tPA). Ačkoliv není přesný mechanismus způsobující rozvoj angioedému u těchto lékových skupin znám, alterace metabolismu bradykininu či kyseliny arachidonové hraje pravděpodobně významnou roli.

Klíčová slova: angioedém, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, inhibitory neprilysinu a receptoru pro angiotenzin II, nesteroidní protizánětlivé léky, tkáňové aktivátory plazminogenu.

Angioedema as an adverse effect of treatment with various drugs

Angioedema is an intermittent and localized swelling of the deeper layers of the skin or mucous membranes. The most important mediators involved in its development are bradykinin and histamine. The latest classification (known as DANCE) distinguishes five types of angioedema. Drug-induced angioedema forms a separate group. The most significant drug classes causing angioedema include angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNIs), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and tissue plasminogen activators (tPAs). Although the exact mechanism responsible for the development of angioedema in these drug classes is not fully understood, alterations in bradykinin or arachidonic acid metabolism are likely to play a key role.

Key words: angioedema, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor-neprilysin inhibitors, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, tissue plasminogen activators.

Úvod

Angioedém (AE) je přechodný a lokalizovaný otok podkožní a/nebo podslizniční tkáně způsobený zvýšením cévní permeability (1). Následný přesun plazmy do okolních tkání způsobuje tranzientní otokovou reakci trvající v řádu hodin či dní. Typické lokality zahrnují oblast hlavy a krku, končetiny, genitál, případně sliznice dýchacího a zažívacího traktu (1, 2). Právě postižení horních cest dýchacích je klinicky nejzávažnější z důvodu rizika asfyxie. Mezi nejvýznamnější mediátory rozvoje angioedému patří histamin (a další produkty aktivovaných žírných buněk) a bradykinin. Můžeme tedy obecně rozlišit angioedémy na AE mediované masto-

cyty (z anglického mast-cell mediated AE, AE-MC) a AE mediované bradykininem (z anglického bradykinin mediated AE, AE-BK) (3). Tyto dvě základní kategorie angioedémů mají svoje typické charakteristiky, které shrnuje tabulka 1. Pro angioedém mediovaný bradykininem, který je výrazně méně častý než angioedém mediovaný mastocyty, je typická absence doprovodné kopřivky (1). Z klinického hlediska je nejvýznamnější odlišná odezva na zvolenou terapii. AE-MC reaguje příznivě na běžnou antialergickou terapii, jako jsou antihistaminika, kortikosteroidy a v případě anafylaktické reakce na podaný adrenalin. Angioedém mediovaný bradykininem na antialergickou terapii nereaguje a je nutno

Tab. 1. Základní dělení angioedémů, upraveno podle (3)

Typ angioedému	Angioedém mediovaný žírnými buňkami (AE-MC)	Angioedém mediovaný bradykininem (AE-BK)
Příčiny	Alergie, anafylaxe Nealergická reakce (např. histaminoliberace)	Vrozený deficit C1-inhibitoru (HAE-C1INH) Získaný deficit C1-inhibitoru (AAE-C1INH)
Pravděpodobné vyvolávající léky	Antibiotika, NSAID, jodové kontrastní látky	ACEi, ARNI, tPA
Kopřivka	Častá	Ne
Vznik	Rychlý (minuty)	Pozvolnější (hodiny)
Trvání	Hodiny	Dny
Bronchospasmus	Může vzniknout	Ne
Hypotenze	Může vzniknout	Ne
Antialergická terapie (antihistaminika, kortikoidy, adrenalin)	Efektivní	Neefektivní

Vysvětlivky: HAE-C1INH – hereditární angioedém s deficiencí C1 inhibitoru; AAE-C1INH – získaný angioedém s deficiencí C1 inhibitoru; ACEi – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; ARNI – inhibitory neprilysinu a receptoru pro angiotenzin II; tPA – tkáňové aktivátory plazminogenu

Tab. 2. DANCE klasifikace angioedémů, upraveno podle (1)

Podtyp angioedému	Mechanismus	Příklady
AE-MC (mediovaný mastocyty)	Degranulace žírných buněk	AE-URT, AE-ANA
AE-BK (mediovaný bradykininem)	Alterace metabolismu bradykininu	HAE-C1INH, AAE-C1INH, HAE-FXII, HAE-PLG
AE-VD (způsobený dysfunkcí vaskulárního endotelu)	Dysfunkce vaskulárního endotelu	HAE-ANGPT, HAE-MYOF
AE-DI (léky indukovaný)	Nežádoucí účinky léčiv (různé mechanismy)	AE-ACEi, AE-NSAID, AE-ARNI atd.
AE-UNK (neznámý)	Neznámý	AE-UNK, HAE-UNK

Vysvětlivky: AE-URT – angioedém spojený s kopřivkou; AE-ANA – angioedém spojený s anafylaxí; HAE-C1INH – hereditární angioedém s deficiencí C1 inhibitoru; AAE-C1INH – získaný angioedém s deficiencí C1 inhibitoru; HAE-FXII – hereditární angioedém způsobený mutací genu pro faktor XII; HAE-PLG – hereditární angioedém způsobený mutací genu pro plazminogen; HAE-ANGPT – hereditární angioedém způsobený mutací genu pro angiotenzin II; HAE-MYOF – hereditární angioedém způsobený mutací genu pro myoferlin; AE-ACEi – angioedém způsobený inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; AE-NSAID – angioedém způsobený nesteroidními protizánětlivými léky; AE-ARNI – angioedém způsobený inhibitory neprilysinu a receptoru pro angiotenzin II

jej léčit specifickou terapií, která je nejlépe popsána u hereditárního angioedému s deficiencí C1 inhibitoru (HAE-C1INH). Toto onemocnění je způsobeno kvantitativní či kvalitativní poruchou C1-inhibitoru a jedná se o typický příklad choroby asociované s AE-BK. Mezi léčebné modalitiny používané u HAE-C1INH patří blokátor receptoru 2 pro bradykinin ikatibant, plazma-derivovaný či rekombinantní C1-inhibitor a další moderní léčebné možnosti (např. lanadelumab – monoklonální protilátka proti plazmatickému kalikreinu, garadacimab – monoklonální protilátka proti aktivovanému faktoru XII) (2, 4).

Klasifikace angioedémů

V roce 2024 byla publikována nová klasifikace angioedémů, tzv. DANCE (z anglického Definition, Acronyms, Nomenclature, Classification of angioEdema), viz tabulka 2 (1). Akronymy uvedené v tomto článku vycházejí z této publikace. Podtypů angioedému je v této klasifikaci uvedeno celkem pět. První tři podtypy jsou v pravém slova smyslu endotypy, jelikož je u těchto skupin znám patogenetický mechanismus vedoucí k rozvoji angioedému (mediátory žírných buněk, bradykinin a dysfunkční endotel). Dělení na AE mediovaný mastocyty (AE-MC) a bradykininem (AE-BK) je zachováno, jedná se o první dva podtypy v této klasifikaci. Nově byl vytvořen třetí podtyp, což je angioedém způsobený dysfunkcí vaskulárního endotelu (AE-VE). Jedná se o raritní typy angioedémů spojené zejména s vzácnými formami hereditárního angioedému (např. způsobených mutací genu pro angiotenzin II či myoferlin). Čtvrtým podtypem je léky indukovaný angioedém (AE-DI, angioedema drug-induced). V této kategorii jsou zařazeny všechny významné lékové skupiny, které jsou asociovány s rizikem rozvoje an-

gioedému. Ačkoliv je u některých z těchto léků pravděpodobné, že za rozvojem angioedému je porucha metabolismu bradykininu, a tudíž by mohly patřit do kategorie AE-BK, skupina expertů tvořící DANCE klasifikaci se rozhodla zejména z praktických důvodů vytvořit tuto zcela odlišnou kategorii. Posledním, pátým subtypem je angioedém s nejasnou etiologií a mechanismem (AE-UNK, angioedema-unknown).

Léky indukovaný angioedém (AE-DI)

Léky mohou obecně způsobit rozvoj angioedému alergickým či nealergickým mechanismem. V případě alergických reakcí je angioedém většinou asociován s dalšími typickými alergickými projevy, jako je kopřivka, bronchospasmus, hypotenze, zvracení, případně plně vyjádřené projevy anafylaktické reakce. Podkladem tohoto typu reakcí je aktivace imunitního systému s následnou degranulací žírných buněk a jedná se tedy o angioedém mediovaný mastocyty (AE-MC) (5). Tento typ reakcí však není v pravém slova smyslu podkladem kategorie AE-DI. V této kategorii jsou totiž zejména lékové skupiny, které vyvolávají angioedém na nealergickém podkladě bez dalších doprovodných alergických projevů. Angioedém je vyvolán jejich farmakologickým efektem a nikoliv alergickou reakcí s aktivací imunitního systému. Výjimku tvoří některé podtypy tzv. NSAID hypersenzitivity.

Patofyziologickým mechanismem rozvoje angioedému je u většiny léků z této kategorie pravděpodobně alterace metabolismu bradykininu nebo kyseliny arachidonové. Jak již bylo zmíněno výše, terapie bradykininem indukovaného angioedému vyžaduje specifické léčebné přístupy a běžně užívané antialergické léky nejsou účinné (5). Léky užívané u pacientů s HAE, jako je např. ikatibant, nejsou v současnosti

pro terapii AE-DI schváleny (5). U většiny lékem indukovaných angioedémů tak není známa efektivní terapie. Ačkoliv projevy AE-DI obvykle spontánně odezní, postižení horních dýchacích cest může být život ohrožující a v takovém případě je nutné zajistit jejich průchodnost. Jak je uvedeno v dalším přehledu, oblast hlavy a krku patří mezi nejčastěji postižené anatomické oblasti u většiny léků ze skupiny AE-DI. Z dlouhodobého hlediska je nutné vysazení kauzálního léku, aby se předešlo opakovaným epizodám angioedému (6).

Bradykinin a jeho metabolismus

Bradykinin je vazoaktivní nonapeptid vznikající odštěpením z vysokomolekulárního kininogenu působením aktivovaného plazmatického kalikreinu (6). Jeho biochemická aktivita je dána především vazbou na bradykininový receptor typu 2 (B2R), který je oproti receptoru typu 1 (B1R) exprimován plošně za fyziologických i patologických podmínek na široké populaci buněk (např. epitelální a endotelální buňky, fibroblasty, makrofágy atd.) (7, 8). Mezi hlavní funkce bradykininu patří vazodilatace a zvýšení cévní permeability. Bradykinin je v řádu desítek sekund metabolizován různými peptidázami. Mezi tyto peptidázy patří angiotenzin konvertující enzym (ACE), který je nejvýznamnějším enzymem působícím degradaci bradykininu, dále neutrální endopeptidáza (neprilysin), aminopeptidáza P, dipeptidyl peptidáza 4 (DPP-4) a karboxypeptidáza N (6). Léky ovlivňující tyto enzymy obecně cílí na systém renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Vedle svého zamýšleného terapeutického efektu však mohou ovlivnit degradaci bradykininu a vést tak k rozvoji angioedému u citlivých jedinců. Mezi tyto lékové skupiny patří inhibitory ACE (ACEi), reninové inhibitory, inhibitory neprilysinu a receptoru pro angiotenzin II (ARNI, angiotensin receptor neprilysin inhibitors) a inhibitory DPP-IV (tzv. gliptiny).

Kyselina arachidonová a její metabolismus

Kyselina arachidonová (AA, arachidonic acid) je důležitou složkou fosfolipidů buněčných membrán. Je rovněž hlavním prekurzorem eikosanoidů, které jsou z AA syntetizovány de novo po jejím uvolnění z membránových fosfolipidů pomocí fosfolipáz (9). Kyselina arachidonová je následně metabolizována třemi různými dráhami, což vede k tvorbě různých typů eikosanoidů. Cyklooxygenáza (COX) řídí produkci prostaglandinů a tromboxanů, lipooxygenáza produkuje leukotrieny a lipoxiny, a enzymy cytochromu P450 produkují epoxyeikosatrienové kyseliny (9). Cyklooxygenáza se vyskytuje ve formě dvou izoenzymů, COX-1 a COX-2. Zatímco COX-1 je exprimována konstitutivně, COX-2 je exprimována především vlivem prozánětlivých faktorů. Zablokování cyklooxygenázové dráhy pomocí tzv. COX inhibitorů může vést k nadměrné produkci leukotrienů s následným rozvojem hypersenzitivní reakce u citlivých jedinců. Tento fenomén je čtenější při použití tzv. COX-1 inhibitorů.

Lékové skupiny asociované s rizikem rozvoje angioedému

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi)

Jedná se o nejvýznamnější lékovou skupinu způsobující angioedém. AE je dobře známým nežádoucím účinkem této široce užívané skupiny

antihypertenziv a vyskytuje se asi u 0,1–0,7 % všech léčených pacientů. Až u 40 % pacientů vyšetřených na pohotovosti z důvodu angioedému jsou příčinou ACEi (6). Mezi typické postižené anatomické lokality patří oblast hlavy a krku (rty, jazyk, tvář, horní cesty dýchací), vzácněji se rovněž můžeme setkat s angioedémem v oblasti viscerálních orgánů, např. střev, což může vyvolat kolikovitě bolesti břicha. Až 20 % angioedémů způsobených ACEi je z důvodu otoku horních cest dýchacích život ohrožujících a může vést k asfyxii (5, 10). Obdobně jako u bradykininem mediovaných angioedémů je typická absence doprovodné kopřivky. Ačkoliv se AE obvykle vyskytuje v návaznosti na zahájení terapie ACEi, jsou popsány i případy rozvoje AE po mnoha letech této léčby (11). Angioedém způsobený ACEi (AE-ACEi) se tedy může rozvinout kdykoliv během této terapie a lékař vyšetřující pacienta s angioedémem by se měl vždy na medikaci ACEi dotázat. V současné době nejsou k dispozici žádné laboratorní biomarkery, které by sloužily k diagnostice AE-ACEi. Stanovení diagnózy proto vychází z klinických příznaků při vyloučení jiných možných příčin angioedému. Odeznění projevů po vysazení ACEi tuto diagnózu podporují (6). Rovněž neexistují ověřené léčebné postupy v případě rozvoje angioedému způsobeného ACEi. Při akutním stavu musíme zejména kontrolovat průchodnost dýchacích cest. Efekt antialergické medikace (antihistaminika, kortikosteroidy či adrenalin) není prokázán. Z dlouhodobého hlediska je nutností vysazení ACEi. Předpoklad, že inhibitor receptoru typu 2 pro bradykinin (ikatabant), který se efektivně využívá při léčbě atak hereditárního angioedému, by v teoretické rovině mohl být účinným i u AE-ACEi, se nepotvrdil. Metaanalýza zahrnující tři randomizované studie neprokázala efektivitu ikatabantu oproti placebo (12). U pacientů s ACEi indukovaným angioedémem by rovněž měl být vyloučen hereditární angioedém, jelikož tato medikace může způsobit první klinickou manifestaci choroby, která byla dosud bezpříznaková (2).

Antagonisté receptoru pro angiotenzin II (sartany)

Riziko angioedému u pacientů užívajících sartany je pravděpodobně výrazně nižší než při užívání ACEi a udává se mezi 0,03–0,2 % léčených pacientů (5). Důležitou klinickou otázkou je, zda pacienti s AE-ACEi mohou následně užívat sartany a současná data naznačují, že jejich užívání bezpečné je. Rozsáhlá dánská retrospektivní studie analyzující data z národního registru zkoumala více než jeden milion pacientů užívajících ACEi. Výskyt angioedému byl potvrzen u 0,5 % takto léčených pacientů. Dále bylo analyzováno riziko rekurence angioedému u různých skupin antihypertenziv. Nebylo prokázáno, že by sartany v porovnání s jinými antihypertenzivy (betablokátory, blokátory kalciových kanálů a thiazidy) zvyšovaly riziko rekurence angioedému u pacientů s předchozím AE způsobeným ACEi (13).

Inhibitory neprilysinu a receptoru pro angiotenzin II (ARNI)

Jediným zástupcem této relativně nové lékové skupiny určené pro léčbu srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí je kombinovaný preparát sakubitril/valsartan. Neprilysin (neutrální endopeptidáza) degraduje různé mediátory, jako jsou natriuretické peptidy, angiotenzin I a II, bradykinin, substance P a další (5). Léčebným cílem je simultánní inhibice degradace natriuretických peptidů (sakubitril) a blokáce re-

ceptorů pro angiotenzin II (valsartan), což vede k podpoře natriurézy, vazodilataci a snížení srdeční hypertrofie u pacientů se srdečním selháním (5). Vedlejším důsledkem této léčby je však zvýšené riziko rozvoje angioedému pravděpodobně mediovaného bradykininem. Byly popsány i život ohrožující případy (14). Prvním zkoušeným lékem byl preparát omapatrilat kombinující inhibici neprilysinu a ACEi (15). Ve studii Octave byl zkoumán jeho efekt oproti enalaprilu. Ačkoliv omapatrilat prokázal výraznější antihypertenzní efekt, jeho užití bylo spojeno s trojnásobně vyšším rizikem rozvoje angioedému, proto nebyl schválen pro klinické použití. Ve studii PARADIGM-HF byl testován výše uvedený sakubitril/valsartan a rozvoj angioedému byl zdokumentován u 0,45 % pacientů léčených tímto zástupcem lékové skupiny ARNI (16). Riziko rozvoje AE je tak pravděpodobně obdobné jako u ACEi. Z důvodu možného duálního efektu na katabolismus bradykininu je doporučeno zahájení ARNI nejméně 36 hodin od ukončení terapie ACEi (5).

Přímé inhibitory reninu

Jediným zástupcem této lékové skupiny antihypertenziv je aliskiren. Ačkoliv působí na počátku osy renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) a neměl by tak výrazněji ovlivňovat metabolismus bradykininu, klinická data ukazují, že podání aliskirenu může být asociováno s vyšším rizikem angioedému (17). V retrospektivní studii porovnávající riziko angioedému u různých lékových skupin ovlivňující RAAS a betablokátorů bylo riziko rozvoje angioedému při užívání aliskirenu třikrát vyšší než u betablokátorů či sartanů a bylo srovnatelné s rizikem angioedému u ACEi (17).

Inhibitory dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP-4 inhibitory, gliptiny)

Gliptiny jsou perorální antidiabetika užívaná k terapii diabetu typu 2. Jejich hlavním mechanismem účinku je inhibice enzymu DPP-4, což způsobuje zejména zvýšení endogenních hladin inkretinových hormonů (např. GLP-1, glukagonu-podobný peptid 1). Kromě potlačení degradace inkretinů vede inhibice DPP-4 rovněž ke sníženému odbourávání metabolitů, jako je substance P a bradykinin (18). Zvýšené riziko angioedému bylo pozorováno v multicentrické studii SAVOR-TIMI53. Pacienti užívající saxagliptin zaznamenali v osmi případech angioedém oproti jedinému případu angioedému ve skupině užívající placebo. Ani v jednom případě se nejednalo o fatální angioedém (19). Zastoupení pacientů užívajících souběžně ACEi bylo obdobné v obou skupinách. Jedná se o jedinou multicentrickou studii, která prokazuje zvýšené riziko angioedému při terapii inhibitory DPP-4 bez ohledu na terapii ACEi (20). Ostatní provedené studie nepoukazují na zvýšené riziko angioedému při monoterapii inhibitory DPP-4. Je však prokázáno zvýšené riziko angioedému při souběžné terapii gliptinů s ACEi (20).

Tkáňové aktivátory plazminogenu (tPA)

Zástupcem této lékové skupiny je altepláza a nově rovněž tenektepláza, což je geneticky modifikovaná varianta alteplázy. Tyto léky jsou indikovány jako reperfuční terapie u akutní ischemické cévní mozkové příhody, masivní plicní embolie a akutního infarktu myokardu. Výskyt angioedému v návaznosti na podání tPA je popsán zejména u pacientů

s iktem v rozmezí od 0,2 do 7,9 % takto léčených pacientů (5). Souběžná medikace ACEi je výrazným rizikovým faktorem (21). Typickou lokalitou je jako u ostatních typů AE-DI oblast hlavy a krku. AE je obvykle asymetrický, kontralaterální k ischemické hemisféře a bez doprovodné kopřivky (21). Pravděpodobným mediátorem angioedému je opět bradykinin. Je popsáno, že plazmin může indukovat uvolňování bradykininu aktivací kalikrein-kininového nebo kontaktního systému (6). Specifická léčba angioedému způsobeného tPA není známa. Jako u jiných typů léky indukovaného angioedému je při masivním otoku stěžejní zajištění průchodnosti dýchacích cest. Ačkoliv existují kazuistická sdělení, která ukazují léčebný efekt ikatibantu, není momentálně ikatibant v této indikaci schválen (22).

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID)

Pokud v případech předchozích skupin zvažujeme jako zásadní mediátor rozvoje angioedému bradykinin, u NSAID je mechanismus zcela odlišný a souvisí u většiny těchto reakcí s ovlivněním metabolismu kyseliny arachidonové, resp. eikosanoidů. Inhibice enzymu cyklooxygenázy může vést k nadměrné produkci leukotrienů, které mohou u citlivých jedinců vyvolat různé hypersenzitivní projevy, jako je např. bronchospasmus, vodnatá sekrece, kopřivka, angioedém či plně vyjádřené projevy anafylaxe (23). Rozvoj těchto projevů v návaznosti na podání NSAID označujeme jako tzv. NSAID hypersenzitivitu. NSAID patří mezi vůbec nejčastější příčiny lékových hypersenzitivních reakcí vyskytující se u 0,5–5,7 % v obecné populaci (24). U rizikových jedinců, jakou jsou např. pacienti s chronickou spontánní kopřivkou, se výskyt NSAID hypersenzitivity udává až u 30 % (24). V rámci NSAID hypersenzitivity rozlišujeme dvě velké kategorie. Do první a častější kategorie patří pacienti, u kterých jsou hypersenzitivní projevy způsobené velmi pravděpodobně výše uvedeným farmakologickým a tudíž nealergickým mechanismem spojeným s nadměrnou produkcí leukotrienů (zkřížená reaktivita). Tito pacienti obecně netolerují celou skupinu NSAID, obvykle s výjimkou selektivních či preferenčních COX-2 inhibitorů a paracetamolu. Do této kategorie patří NSAID exacerbované respirační onemocnění (NERD, NSAIDs-exacerbated respiratory disease), NSAID exacerbované kožní onemocnění (NECD, NSAIDs-exacerbated cutaneous disease), NSAID indukovaná kopřivka/angioedém (NIUA, NSAIDs-induced urticaria/angioedema) a smíšené (blended) reakce. Druhou kategorií jsou tzv. selektivní reakce. Jedná se o typické alergické reakce, a to buď s účastí IgE protilátek v případě jedním NSAID indukované kopřivky, angioedému nebo anafylaxe (SNIUAA, single-NSAID-induced urticaria/angioedema and anaphylaxis), nebo T-lymfocytů v případě jedním NSAID indukované pozdní hypersenzitivní reakce (SNIDHR, single-NSAID-induced delayed hypersensitivity reaction) (23). Tito pacienti obvykle netolerují pouze určitý typ NSAID v závislosti na chemické struktuře a nikoliv v závislosti na způsobu inhibice cyklooxygenázy. Angioedém může být součástí klinického obrazu NECD, NIUA, SNIUAA a reakcí smíšených (Tab. 3). Klasifikace NSAID hypersenzitivity je poměrně komplikovaná a pravděpodobně ne všechny pacienty je možno zařadit do některé z výše zmíněných kategorií. Podle některých autorů je proto nutné do klasifikace přiřadit další odlišné fenotypy, např. reakce kombinující užití NSAID a potravinové alergie (25).

 Carzap[®]

 CARAMLO[®]
candesartan cilexetil - amlodipini besilas

 Tezefort[®]

 TEZEO[®]

Určeno pro odbornou veřejnost.

Zentiva, k.s., marketingové oddělení

U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, tel.: (+420) 267 241 111, www.zentiva.cz

ZENTIVA

Tab. 3. Klasifikace NSAID hypersenzitivních reakcí, upraveno podle (23)

Skupina	Klinická jednotka	Projevy	Související onemocnění	Diagnostické metody				Neužívat
				Kožní testy	BAT	LTT	OPT	
Zkřížená reaktivita (neimunologické mechanismy)	NERD	Bronchospasmus, rýma	Astma, nosní polypy, chronická rinosinusitida	Není indikováno				Všechny NSAID (častá tolerance selektivních či preferenčních COX-2 inhibitorů a paracetamolu)
	NECD	Kopřivka, angioedém	CSU					
	Smíšené	Bronchospasmus, rýma, kopřivka, angioedém, GIT potíže	Astma, nosní polypy, chronická rinosinusitida					
	NIUA	Kopřivka, angioedém	Atopie					
Selektivní reaktivita (imunologické mechanismy)	SNIUAA	Kopřivka, angioedém, anafylaxe	Žádné	Validováno pouze pro metamizol		Není indikováno		Pouze skupinu NSAID na základě chemické struktury
	SNIDHR	Makulopapulární exantém, kontaktní dermatitida, SCARs	Žádné	Nízká senzitivita	Není indikováno	Senzitivita a specifická variabilní		

Vysvětlivky: NERD – NSAID exacerbované respirační onemocnění; NECD – NSAID exacerbované kožní onemocnění; NIUA – NSAID indukovaná kopřivka/angioedém; SNIUAA – jedním NSAID indukovaná kopřivka, angioedém nebo anafylaxe; SNIDHR – jedním NSAID indukovaná pozdní hypersenzitivní reakce; CSU – chronická spontánní kopřivka; BAT – test aktivace bazofilů; LTT – lymfocytární transformační test; OPT – orální provokační test; SCARs/severe cutaneous adverse reactions – závažné kožní lékové reakce (např. Stevens-Johnsonův syndrom a další)

Tab. 4. Klasifikace NSAID podle chemické struktury a inhibice cyklooxygenázy, upraveno podle (25)

Chemická struktura	Zástupci	Inhibice COX-1
Salicyláty	Acetylsalicylová kyselina	Silná
Deriváty kyseliny propionové	Ibuprofen, naproxen, ketoprofen, dexketoprofen	Silná
Deriváty kyseliny octové	Diklofenak, indometacin, aceklofenak	Silná
Fenamáty	Etofenamát	Silná
Oxikamy	Piroxikam, meloxikam	Silná u piroxikamu, preferenční COX-2 inhibice u meloxikamu
Pyrazolony	Metamizol, propyfenazon	Slabá
Para-aminofenolové deriváty	Paracetamol	Slabá
Sulfonanilidové deriváty	Nimesulid	Preferenční COX-2 inhibice
Koxiby	Etorikoxib, celekoxib	Selektivní COX-2 inhibice

Angioedém se v případě NSAID hypersenzitivity může vyskytovat souběžně s kopřivkou nebo izolovaně. U nejčastějšího fenotypu NIUA je popsána jako typická lokalita angioedému oblast obličeje (26). Akutní léčba angioedému se neliší od obvyklého managementu jiných typů hypersenzitivních reakcí (antihistaminika, kortikosteroidy, při anafylaxi adrenalin). Diagnosticky se v případě NSAID hypersenzitivity kromě detailně odebrané anamnézy opíráme zejména o lékové provokační testy. Kožní a laboratorní testy mají velmi omezené využití, jelikož jde většinou o reakce neimunologické povahy. Lékový provokační test je zlatým standardem diagnostiky hypersenzitivních reakcí na NSAID (25). Musí však probíhat na kvalifikovaném pracovišti připraveném léčebně zasáhnout v případě reakce. Důležité je následně stanovit, které léky ze skupiny NSAID pacient může v budoucnu bezpečně užívat. K tomuto je zásadní určit, do které kategorie pacient s NSAID hypersenzitivitou spadá. Pokud se jedná o některý ze zkřížených reagujících fenotypů, pak je většinou nutné zakázat podávání všech silných COX-1 inhibitorů (např. ASA, indometacin, diklofenak, ibuprofen, naproxen, piroxikam) a ověřit pomocí expozičního testu toleranci preferenčních či selektivních COX-2 inhibitorů (např. nimesulid či koxiby), případně paracetamolu (25). Tyto

léky jsou většinou pacientů tolerovány. V případě selektivních reakcí je nutné eliminovat vyvolávající NSAID a léky s obdobnou chemickou strukturou (Tab. 4).

Další lékové skupiny

Výskyt angioedému je popsán rovněž při souběžné medikaci inhibitorů mTOR (mammalian target of rapamycin) a ACEi u pacientů po transplantaci ledvin. Incidence angioedému byla popsána u 6,6 % takto léčených pacientů (6).

Závěr

Léky indukovaný angioedém (AE-DI) se může vyskytnout jako nežádoucí a neimunologický efekt u celé řady léčiv. Mezi nejvýznamnější lékové skupiny asociované s rizikem rozvoje angioedému patří inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi), inhibitory neprilysinu a receptoru pro angiotenzin II (ARNI), tkáňové aktivátory plazminogenu (tPA) a nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID). Ačkoliv není přesný mechanismus rozvoje AE-DI exaktně znám, bradykinin a eikosanoidy pravděpodobně hrají zásadní roli. Typickou lokalitou pro angioedém

je u AE-DI oblast hlavy a krku, což v případě masivního postižení může vést k riziku asfyxie. Optimální léčebné postupy při rozvoji akutního angioedému nejsou většinou známy a nutná je především kontrola

průchodnosti dýchacích cest. Z hlediska dlouhodobého managementu je zásadní u těchto pacientů vysadit příčinnou medikaci a určit bezpečnou alternativu.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno z programového projektu Masarykovy univerzity s registračním číslem MUNI/A/1716/2024. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Reshef A, Buttgerit T, Betschel SD, et al. Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE): AAAAI, ACAAI, ACARE, and APAAACI DANCE consensus. *J Allergy Clin Immunol*. 2024 Aug;154(2):398-411.
- Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022 Jul;77(7):1961-90.
- Hébert J, Boursiquot JN, Chapdelaine H, et al. Bradykinin-induced angioedema in the emergency department. *Int J Emerg Med*. 2022 Mar 26;15:15.
- Reshef A, Hsu C, Katelaris CH, et al. Long-term safety and efficacy of garadacimab for preventing hereditary angioedema attacks: Phase 3 open-label extension study. *Allergy*. 2025 Feb;80(2):545-56.
- Suffritti C, Chan S, Ferrara AL, et al. Bradykinin-Mediated Angioedema Induced by Drugs. *J Clin Med*. 2025 Aug 12;14(16):5712.
- Smolinska S, Antolín-Américo D, Popescu FD. Bradykinin Metabolism and Drug-Induced Angioedema. *Int J Mol Sci*. 2023 Jul 19;24(14):11649.
- Shen J kang, Zhang H tao. Function and structure of bradykinin receptor 2 for drug discovery. *Acta Pharmacol Sin*. 2023 Mar;44(3):489-98.
- Shirasaki H, Kanaizumi E, Himi T. Immunohistochemical Localization of the Bradykinin B1 and B2 Receptors in Human Nasal Mucosa. *Mediators Inflamm*. 2009;2009:102406.
- Meirer K, Steinhilber D, Proschak E. Inhibitors of the Arachidonic Acid Cascade: Interfering with Multiple Pathways. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;114(1):83-91.
- Gilbert JD, Byard RW. Lethal manifestations of angioedema. *Forensic Sci Med Pathol*. 2019 Sep 1;15(3):494-7.
- Brown T, Gonzalez J, Monteleone C. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: A review of the literature. *J Clin Hypertens*. 2017;19(12):1377-82.
- Jeon J, Lee YJ, Lee SY. Effect of icatibant on angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*. 2019 Oct;44(5):685-92.
- Rasmussen ER, Pottegård A, Bygum A, et al. Angiotensin II receptor blockers are safe in patients with prior angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors – a nationwide registry-based cohort study. *J Intern Med*. 2019;285(5):553-61.
- Raheja H, Kumar V, Kamholz S, et al. Life Threatening Angioedema Due to Valsartan/Sacubitril With Previously Well-Tolerated ACE Inhibitor. *Am J Ther*. 2018;25(4):508-9.
- Kostis JB, Packer M, Black HR, et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens*. 2004 Feb;17(2):103-11.
- Shi V, Senni M, Streefkerk H, et al. Angioedema in heart failure patients treated with sacubitril/valsartan (LCZ696) or enalapril in the PARADIGM-HF study. *Int J Cardiol*. 2018 Aug 1;264:118-23.
- Toh S, Reichman ME, Houston M, et al. Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system. *Arch Intern Med*. 2012 Nov 12;172(20):1582-9.
- Suffritti C, Chan S, Ferrara AL, et al. Bradykinin-Mediated Angioedema Induced by Drugs. *J Clin Med*. 2025 Aug 12;14(16):5712.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1317-26.
- Cassano N, Nettis E, Di Leo E, et al. Angioedema associated with dipeptidyl peptidase-IV inhibitors. *Clin Mol Allergy CMA*. 2021 Dec 6;19:24.
- Hutten EM, van de Ven AAJM, Mencke R, et al. Angioedema After Use of Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activators in Stroke. *Stroke*. 2024 Aug;55(8):2193-7.
- Theodorou A, Dimitriadou EM, Tzanetakos D, et al. Icatibant averting mechanical ventilation in acute ischemic stroke patient with alteplase-induced orolingual angioedema. *Eur J Neurol*. 2024 Apr;31(4):16173.
- Doña I, Pérez-Sánchez N, Bogas G, et al. Medical algorithm: Diagnosis and treatment of nonsteroidal antiinflammatory drugs hypersensitivity. *Allergy*. 2020;75(4):1003-5.
- Doña I, Pérez-Sánchez N, Eguiluz-Gracia I, et al. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2020 Mar;75(3):561-75.
- Romano A, Valluzzi RL, Alvarez-Cuesta E, et al. Updating the classification and routine diagnosis of NSAID hypersensitivity reactions: A WAO Statement. *World Allergy Organ J*. 2025 Aug 12;18(8):101086.
- Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. NSAID-Induced Urticaria and Angioedema. *Am J Clin Dermatol*. 2002 Dec 1;3(9):599-607.



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

... a mnoho dalšího

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

SúčasnÉ trendy vo farmakoterapii nadhmotnosti a obezity

Anna Ťrgeov, Miriam Kozrov

IV. intern klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice, Slovensko

Obezita je chronick, progredujce, často relabujce ochorenie s poetnmi metabolickými, fyzikálnymi a psychologickými komplikáciami. Agonisty receptora glukagonu podobného peptidu-1 (GLP-1 RA) sú klčovou liekovou skupinou v terapii diabetes mellitus 2. typu (T2DM) s výbornou uinnosťou nielen pri kontrole glykémie, ale aj v redukcii hmotnosti. GLP-1RA pôsobia ako inkretinve mimetiká, t. j. zosilnovce inkretinveho efektu. GLP-1, inkretinvy hormón vylučovn z čreva po príjme potravy, stimuluje uvoľňovanie inzulínu z β -buniek pankreatických ostrovčekov spôsobom závislým od glukózy. Inkretinvy efekt je u pacientov s T2DM často narušen. Uinky GLP-1 RA presahujú rámec metabolizmu glukózy, zahŕňajú moduláciu sekrécie glukagonu, vedú k zníženej chuti do jedla a redukcii prjmu potravy, spomaľujú motilitu žalúdka a jeho vyprázdňovanie, inhibujú apoptózu β -buniek Langerhansových ostrovčekov a zlepšujú funkciu β -buniek. Zatiaľ čo terapia GLP-1 RA je už súčasťou klinickej praxe, novou výzvou je príchod duálnych a triple agonistov v terapii nadhmotnosti a obezity a bezpenostn otázky súvisiace s ich použitm.

PLN VERZE ČLÁNKU → <https://doi.org/10.36290/vnl.2025.099>



Tip na drek



SOLEN MEDICAL EDUCATION

Potěšte své přtle a blzk z řad lékařů či farmaceut předplatnm některého z časopisů vydavatelství SOLEN.

- Česk a slovensk farmacie
- Dermatologie pro praxi
- Medicína pro praxi
- Neurologie pro praxi
- Onkologie
- Pediatrie pro praxi
- Psychiatrie pro praxi
- Urologie pro praxi
- Vnitřní lékařství

Na webu vybraného časopisu zaklnte předplatné. Do poznámky napište komu a kam časopis zasílat. Pak si jen stáhněte a vytiskněte drkov certifikát a drek je na světě.



Seznam časopisů

Akutní jaterní selhání po albendazolu

Helena Laurinová

Gastroenterologická ambulance Nemocnice Tanvald

Albendazol je lék používaný proti parazitárním onemocněním a je obecně považován za bezpečný. Jeho podávání může způsobit přechodné asymptomatické zvýšení jaterních enzymů, projevy toxického poškození jsou velmi vzácné. V kazuistice je prezentován případ pacientky středního věku vyšetřované pro náhle vzniklé akutní jaterní selhání způsobené několika-denním podáváním vyšších dávek albendazolu. Cílem kazuistiky je upozornit, že i potenciálně bezpečné léky mohou vést k závažným nežádoucím účinkům, jako je např. léky indukované poškození jater (Drug induced liver injury, DILI).

Klíčová slova: akutní jaterní selhání, albendazol, DILI.

Acute liver failure after unprofessional indication for albendazole

Albendazole is a used medication for parasitic diseases and is generally accepted as a safe drug. It may cause asymptomatic transient liver enzyme abnormalities but manifestation of toxic damage is very rare. This case study presents the case of a middle-aged female patient evaluated for suddenly developed acute liver failure caused by several days of administration of higher doses of albendazole. The aim of the case report is to highlight that even potentially safe drugs can lead to serious adverse effects such as drug-induced liver injury (Drug induced liver injury, DILI).

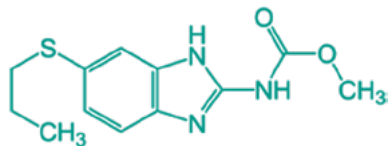
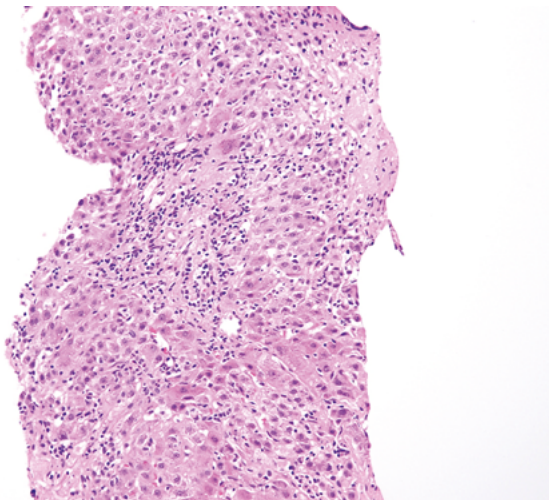
Key words: acute liver failure, albendazol, DILI.

Úvod

Albendazol (Obr. 1) je antihelmintikum schválené americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) k léčbě parazitických onemocnění (neurocysticercózy a hydatidózy). Albendazol jako širokospektré antihelmintikum se používá i mimo schválené indikace u mnoha různých typů červovitých infekcí (askarióza, enterobióza, giardióza, trichinelóza...) (1, 2). Dávkování a délka léčby se řídí indikací, u nezávažných infekcí se podává jednorázová dávka 400 mg (lze opakovat s odstupem několika týdnů), u závažnějších systémových infekcí 400 mg dvakrát denně po dobu 1 až 2 týdnů ev. i déle. V České republice je v současnosti albendazol schválen v rámci specifického léčebného programu (SLP) podle § 49 odst. 5 zákona č. 378/2007 Sb. SLP umožňuje dovoz a použití neregistrovaného léčivého přípravku u skupiny pacientů, kde není k dispozici vhodná registrovaná alternativa. Léčivo v rámci SLP tedy nemá registraci, ale je legálně dostupné a povolené pro použití v přesně definovaných indikacích a pod dohledem. Ministerstvem zdravotnictví ČR je schválen lék Albendazol VIM Spectrum 200 mg. Specifický léčebný program umožňuje jeho použití k léčbě různých parazitárních infekcí u dospělých, dospívajících

a dětí od 6 let věku. Albendazol byl také v nedávné době předmětem výzkumu jako potenciální protinádorová látka díky své omezené toxicitě vůči normálním buňkám, ale vysoké toxicitě jak vůči nádorovým, tak parazitárním buňkám (3).

Postižení jater vyvolané léky (DILI) může být idiosynkratické, nebo závislé na dávce. Idiosynkratické DILI se rozvíjí nezávisle na dávce, cestě podávání nebo délce expozice léčivu. Klinicky může mít idiosynkratické DILI mnoho forem, od asymptomatických, často samovolně odeznívajících a přechodných elevací jaterních enzymů až po žloutenku a těžké, život ohrožující akutní selhání jater, vzácně až chronické jaterní onemocnění (4, 5). Diferenciální diagnostika jaterního selhání je široká, kromě příčin toxických (nejčastěji po paracetamolu, nesteroidních antirevmaticích, otravě amanita phalloides) může být etiologie infekční (nejčastěji virové hepatitidy), metabolická (Wilsonova choroba, HELLP syndrom), cévní (Buddův-Chiariho syndrom, oběhové selhání), z dalších příčin se může jednat o jaterní selhání na podkladě autoimunitní hepatitidy či maligního onemocnění s infiltrací jater. Přesné určení příčiny a stanovení prognózy je klíčové, umožní identifikovat pacienty vyžadující péči ve specializovaných centrech. Důležitá je pečlivá anamnéza, laboratorní

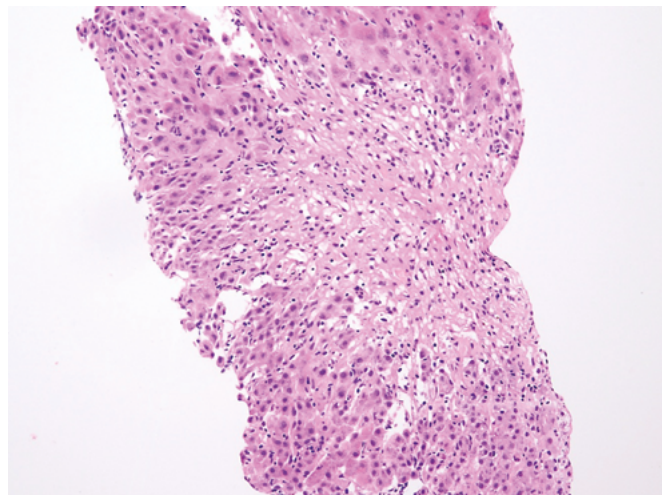
Obr. 1. Strukturální vzorec albendazolu, cs.wikipedia.org/wiki/albendazol**Obr. 2.** Lobulárně vázaná zánětlivá aktivita s účastí lymfocytů a ojedinělých plazmocytů a granulocytů a s přítomností oligocelulárních až plošných nekróz hepatocytů (hematoxylin a eosin, 200×)

a klinické vyšetření, význam mohou mít i zobrazovací metody a přínosná může být v určitých situacích i jaterní biopsie (6, 7).

V případě albendazolu existuje několik mechanismů hepatotoxicity. Může se uplatňovat cytochrom P450, který metabolizuje albendazol jako proléčivo na aktivní formu albendazol-sulfoxid, tento metabolit pak může působit hepatotoxicky. Další možnou příčinou toxického účinku na játra je výše zmíněná idiosynkratická reakce, jedná se o imunitní reakci, kdy imunitní systém na lék reaguje jako na cizorodou látku. Z dalších mechanismů se jedná o oxidační stres v důsledku působení volných kyslíkových radikálů vznikajících při metabolizaci albendazolu (8, 9).

Popis případu

Pacientka středního věku (*1977), doposud interně zdravá, byla hospitalizována pro náhle vzniklé dyspeptické potíže a únavu. V objektivním nálezů dominoval významný ikterus. Anamnesticky bylo zjištěno recentní užívání poměrně vysoké dávky albendazolu 400 mg 2× denně po dobu 4 dnů do rozvoje potíží, a to na doporučení nelékařského pracovníka (léčitelky) pro podezření na parazitární infekci močových cest krevničkou močovou (*Schistosoma haematobium*). Abúzus alkoholu a užívání jiné farmakoterapie vyloučeno. Ve vstupním laboratorním vyšetření byla přítomna výrazná hyperbilirubinémie (bilirubin 366,0 μmol/l, konjugovaný bilirubin 270 μmol/l) a elevace jaterních enzymů, dominantně transamináz na 50násobek normy (ALT 35,20 μkat/l, AST 34,0 μkat/l) v rámci koagulačního vyšetření byl zjištěn lehce prodloužený protrombinový čas (INR 1,59). Sonografické vyšetření neukázalo prokazatelnou patologii jater a žlučových cest. Pacientka byla časně s akutním jaterním selháním přeložena na vyšší pracoviště Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM), kde byla vyloučena autoimunitní a cévní etiologie onemocnění, provedena transjugulární

Obr. 3. Plošná centrolobulární nekróza s již patrnou postnekrotickou resorpcí hepatocytů (hematoxylin a eosin, 200×)

biopsie jater s nálezem akutní, převážně lobulární hepatitidy s resorbujícími se centrolobulárními a fokálními centro-centrálními nekrózami (Obr. 2 a 3). Histologický nález byl interpretován ve shodě s klinickou dg. DILI. Pacientka nesplňovala King's College kritéria (věk, rychlost rozvoje selhání, hladina bilirubinu, INR...) k zařazení do čekací listiny na transplantaci jater, byla zahájena konzervativní léčba prednisonem v dávce 40 mg/den v kombinaci s ursodeoxycholovou kyselinou 500 mg 2× denně. V dalším průběhu došlo k postupnému poklesu transamináz a protrombinového času, bilirubin osciloval. Vzhledem ke zlepšujícím se jaterním funkcím a absenci encefalopatie byla pacientka dimitována do péče spádového ambulantiho gastroenterologa s plánem redukce kortikoidu a ponecháním ursodeoxycholové kyseliny, pro malnutrici kladen důraz na plnohodnotnou výživu s podporou sippingu. U pacientky došlo k úplné normalizaci jaterních enzymů řádově během několika měsíců, 2 roky od jaterního selhání jsou všechny laboratorní parametry upraveny, přetrvává však těžký únavový syndrom a malnutrice při snížené toleranci příjmu plnohodnotné stravy na podkladě chronické dyspepsie. V souvislosti s výše uvedenými potížemi se u pacientky rozvinul depresivní syndrom s nutností terapie.

Diskuze

V této kazuistice byla prezentována pacientka s toxickou příčinou jaterního selhání, jejíž první manifestace se nelišila od manifestace selhání jater z jiných příčin. Vzhledem k zásadní úloze jater při biotransformaci a eliminaci xenobiotik včetně léků není překvapením, že poškození jater exogenními látkami je častou příčinou jejich postižení. Hepatotoxické látky mohou být děleny na skutečné hepatotoxiny, které vyvolávají poškození jater u všech jedinců, a to v závislosti na podané dávce, nebo potenciální hepatotoxiny, jež vyvolávají poškození jater jen u některých vnímavých jedinců a není zde přímá závislost na použité dávce (9). Vnímavost organismu vůči hepatotoxickému účinku xenobiotik je dána geneticky a ovlivňuje ji řada faktorů, jako je věk (rizikovější jsou děti a starší pacienti), pohlaví (vnímavější bývají ženy), stav výživy, endokrinní poruchy (diabetes mellitus, hyperthyreóza), onemocnění ledvin, srdce i jater samotných. Hepatotoxicity

albendazolu je v literatuře vzácná (< 1/10 000), mechanismus je pravděpodobně idiosynkrastický (4).

Pacientka s laboratorními známkami jaterního selhání, negativní infekční etiologií a normálním nálezem na zobrazovacích vyšetřeních byla promptně přeložena na vyšší specializované pracoviště, kde bylo po vyloučení autoimunitní či cévní příčiny onemocnění a podle histologického obrazu rozhodnuto o konzervativním postupu. Přestože došlo k plnému zotavení jater, u pacientky dlouhodobě přetrvávají dyspeptické potíže s únavovým syndromem a alterací psychiky. Indikace medikace na ničím nepodloženou infekci močových cest způsobenou původcem *Schistosoma haematobium* v konečném důsledku pacientku invalidizuje.

Závěr

U pacientů s neznámou akutní hepatitidou by měla být vždy zvažena i DILI. Přestože je albendazol obecně uznávaný a bezpečný antiparazitikum, vzácně může způsobit akutní toxickou hepatitidu se selháním jater. Lékaři by si měli být vědomi tohoto zřídka se vyskytujícího a potenciálně závažného nežádoucího účinku, a to zejména při samoléčbě nebo užívání neregistrovaných léčiv mimo lékařský dohled. Je nutné zmínit, že zdánlivě neškodné léky se k pacientům mohou dostat i prostřednictvím nelékařských osob, jakými jsou např. léčitelé. Proto je velmi důležitá edukace pacientů o možných nežádoucích účincích spojených s užíváním jakýchkoli léků, zejména těch získaných od osob bez lékařského nebo farmaceutického vzdělání.

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:** paní doc. MUDr. Soně Fraňkové zástupkyni přednosty pro klinickou hepatologii Ikem a panu přednostovi Pracoviště klinické a transplantáční patologie Ikem MUDr. Ludku Voskovi. **Registrace v databázích:** Ano. **Projednání etickou komisí:** Ne.

LITERATURA

1. Malik K, Dua A. Albendazole. [Updated 2023 Apr 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553082/>
2. LiverTox Clinical and Research Information on Drug induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2012- Albendazole [Updated 2021 Sep 18].
3. Chai JY, Jung BK, Hong SJ. Albendazole and mebendazole against parasites and cancers: Korean J Parasitol. 2021 Jun;59(3):189-225
4. Bilgic Y, Yilmaz C, Cagin YF, Atayan Y, Karadag N, Harputluoglu MMM. Albendazole Induced Recurrent Acute Toxic Hepatitis: A Case Report. Acta Gastroenterol Belg. 2017 Apr-Jun;80(2):309-311. PMID: 29560698.
5. Fontana RJ. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives. Gastroenterology. 2014 Apr;146(4):914-28. doi: 10.1053/j.gastro.2013. 12. 032. Epub 2013 Dec 31. PMID: 24389305; PMCID: PMC4031195.
6. Zavoral M, Mařátkova gastroenterologie. Nakladatelství Karolinum: Praha 2021, 1077 s. ISBN 978-80-246-4974-8
7. Martínek J, Trunečka P, a kol. Gastroenterologie a hepatologie v algoritmech. Galén: Praha 2021. 571 s. ISBN 978-80-7492-590-0.
8. Liao JM a kol. Front Pharmacol. 2023 PMID: 38027017
9. Hůlek P, Urbánek P, et al. Hepatologie. 3rd ed. Grada Publishing: Praha 2018. 423 s. ISBN 978-80-271-0538-3.

Poděkování recenzentům

Děkujeme všem spolupracujícím recenzentům. Na rozdíl od autorů jsou „neviditelní“, ale jejich role je zásadní – díky nim si časopis drží odbornou kvalitu. Letos to byli:

prof. MUDr. Štefan Alušík, CSc.; MUDr. Vladimíra Bednářová, CSc.; doc. MUDr. Radim Bečvář, CSc.; prof. MUDr. Vladimír Blaha, CSc.; prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.; MUDr. Olga Bartošová, Ph.D.; doc. MUDr. Jan Brož, Ph.D.; doc. MUDr. Ľubica Cibičková, Ph.D.; MUDr. Zdeněk Coufal; MUDr. Jiří Cyrany, Ph.D.; prof. MUDr. Jan Čáp, CSc.; prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM, FESAIC MUDr. Jozef Dodulík; MUDr. Denis Dvořák; MUDr. Věra Geierová; doc. MUDr. Samuel Genzor, Ph.D.; prof. MUDr. Mgr. Katarína Gazdíková, Ph.D., MPH, Dr.h.c.; Ing. Adam Gřunděl, MBA, MPH; prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.; doc. MUDr. Petr Heinc, Ph.D.; prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.; prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.; doc. MUDr. Jana Janečková, Ph.D., MBA; doc. MUDr. Jana Janečková, Ph.D., MBA; prof. MUDr. Petr Kala, Ph.D.; prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.; prof. MUDr. Eva Králíková, CSc.; doc. MUDr. Soňa Kiňová, Ph.D.; doc. MUDr. Vladimír Koječský, Ph.D.; MUDr. Jana Koželuhová, Ph.D.; MUDr. Eva Korčáková, Ph.D.; PharmDr. Veronika Krejčí; MUDr. Ondřej Krystyník, Ph.D.; prof. MUDr. Michal Kršek, CSc., MBA; MUDr. Adam Lukáč; prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA; prof. MUDr. Jan Malík, CSc.; MUDr. Jan Maňák, Ph.D.; MUDr. Jan Matějka, Ph.D.; MUDr. Michaela Matysková Kubičková; doc. MUDr. Tomáš Milota, Ph.D.; MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.; doc. MUDr. Jaromír Musil, CSc.; MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.; doc. MUDr. Norbert Pauk, Ph.D.; prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.; doc. MUDr. Vít Petrů, CSc.; MUDr. Tereza Prokopová, Ph.D.; MUDr. Eva Račická; doc. Ing. Martin Rožánek, Ph.D.; MUDr. Jaromír Roubec, Ph.D.; prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, CSc.; prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.; doc. MUDr. František Salajka, CSc.; MUDr. Marta Sobotková; doc. MUDr. Dalibor Sedláček, CSc.; prof. MUDr. Jitka Seidlerová Mlíková, Ph.D.; doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.; prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.; prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.; doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.; prof. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D.; prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.; prof. MUDr. Milan Sova, Ph.D.; MUDr. David Suchý, Ph.D.; doc. MUDr. Pavel Těšínský, Ph.D.; MUDr. Jan Vachek, MHA; MUDr. Eva Vernerová; MUDr. Viktor Veselý; prof. MUDr. Zdeněk Zadák, CSc.; MUDr. Ondřej Zela; doc. MUDr. Helena Žemličková, Ph.D.

redakce časopisu Vnitřní lékařství

Podezření na pellagru u pacienta léčeného azathioprinem pro Crohnovu chorobu

Pavel Polák¹, Michal Řiháček^{1,2}, Andrea Wagnerová^{2,3}, Alexandr Trunečka⁴, Petra Adamczyk⁴, Dalibor Váhala⁵

¹Hematologicko-transfúzní oddělení, Nemocnice AGEL Prostějov

²AGEL Transfúzní služba, a.s.

³Oddělení laboratorní medicíny, Nemocnice AGEL Prostějov

⁴Interní oddělení, Nemocnice AGEL Prostějov

⁵Laboratoře AGEL, a.s., Nový Jičín

Pellagra je onemocnění způsobené karencí niacinu (vitamin B3). Příčina nedostatku niacinu většinou spočívá v nutričně chudé stravě nebo v poruše intestinální resorbce. Mezi rizikové faktory rozvoje pellagry patří alkoholismus, nespecifický střevní zánět, ale i užívání některých imunosupresiv či antituberkulotik. Typickými projevy jsou dermatitida, diarhoea a demence (3D), neléčené onemocnění může vést až ke smrti. Stanovení diagnózy se opírá především o charakteristické klinické příznaky a o jejich rychlé odzvržení po suplementaci niacinu. Autoři prezentují případ pacienta dlouhodobě

PLNÁ VERZE ČLÁNKU → <https://doi.org/10.36290/vnl.2025.100>



AI-dialogy: KDYŽ MEDICÍNA MLUVÍ NAPŘÍČ OBORY

Spojili jsme sílu odborných dat a umělé inteligence, abychom vám přinesli **podcasty, které vzdělávají, inspirují a šetří čas.**



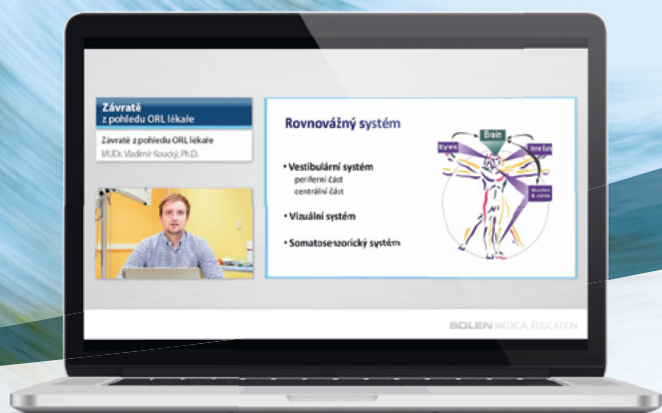
Rozšiřte si obzory poslechem podcastů s mezioborovým zaměřením.







AI-generované podcasty přinášejí to, co právě rezonuje v médiích i odborných kruzích – témata, která překračují hranice specializací a inspirují k novému pohledu na péči o pacienta.



Závratě z pohledu ORL lékaře



ODBORNÝ PROGRAM

-  **Závratě z pohledu ORL lékaře**
MUDr. Vladimír Koucký, Ph.D.
-  **Algoritmy diagnostiky a léčby závrativých stavů**
doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
-  **Poruchy stability u pacientů s benigním paroxysmálním polohovým vertigem**
doc. PhDr. Ondřej Čákr, Ph.D.,
doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
-  **Nevestibulárne závraty**
prof. MUDr. Egon Kurča, Ph.D.

ODBORNÝ GARANT:

MUDr. Pavel Rutar

Interní oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

POŘADATEL:

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

TERMÍN

prosinec 2025 až
listopad 2026

dostupný 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.

Mirikizumab v paletě léčiv idiopatických střevních zánětů

Jan Štovíček

Interní klinika FN v Motole, Klinika Restrial Praha

Mirikizumab je nově dostupnou biologickou možností cílené léčby idiopatických střevních zánětů, která rozšiřuje stávající spektrum terapeutických přístupů. Jako selektivní inhibitor interleukinu 23 prokazuje příznivý účinek u pacientů s ulcerózní kolitidou i Crohnovou chorobou, zejména u těch, u nichž selhala předchozí léčba. Klinické studie ukazují jeho dobrou účinnost a bezpečnostní profil, což podporuje jeho zařazení do současných léčebných algoritmů. Tento přehled shrnuje dosavadní poznatky o mechanismech účinku, výsledcích klinických hodnocení a praktických aspektech použití mirikizumabu v léčbě střevních zánětů.

Klíčová slova: mirikizumab, ulcerózní kolitida, Crohnova choroba, IL23, biologická léčba.

Mirikizumab in the therapeutic portfolio for inflammatory bowel diseases

Mirikizumab is a newly available biologic that expands the range of targeted therapies for inflammatory bowel disease. As a selective inhibitor of interleukin 23, it demonstrates beneficial effects in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease, particularly in those who have not responded to previous treatment. Clinical studies indicate a favorable efficacy and safety profile, supporting its inclusion in current therapeutic strategies. This review summarizes existing knowledge on the mechanism of action, key clinical trial findings, and practical considerations related to the use of mirikizumab in the management of intestinal inflammation.

Key words: mirikizumab, ulcerative colitis, Crohn's disease, IL-23, biologic therapy.

Úvod

Idiopatické střevní záněty (IBD) představují chronická imunitně zprostředkovaná onemocnění gastrointestinálního traktu, patří mezi ně zejména ulcerózní kolitida (UC) a Crohnova choroba (CD). Incidence IBD v České republice narůstá a blíží se 50 nových případů na 100 000 obyvatel ročně (1).

Patogeneze Crohnovy choroby je multifaktoriální a zahrnuje kombinaci genetické predispozice, porušené střevní bariéry, změny mikrobiomu a aberantní imunitní odpovědi. V posledních letech se jako zásadní patogenetický mechanismus vyprofilovala dysregulace osy IL-23/Th17, která zásadním způsobem přispívá k chronické perzistenci zánětu (2, 3, 4).

Interleukin 23 (IL-23) je klíčový cytokin, který podporuje expanzi, přežívání a patogenní vlastnosti Th17 buněk, zejména v přítomnosti zánětlivých podnětů. Tyto Th17 lymfocyty (a s nimi spojené subtypy

CD8+ Tc17 a ILC3) produkují široké spektrum prozánětlivých cytokinů, včetně IL-17 A, IL-17 F, IL-22, GM-CSF a také TNF α . Produkce těchto mediátorů vede k aktivaci střevního epitelu, zvýšené expresi chemokinů, infiltraci neutrofilů, zhoršení integrity slizniční bariéry a progresivní tkáňové destrukci (5).

Zvláště IL-17 a IL-22 se podílí na prozánětlivé signalizaci v epitelu a submukóze a přispívají k remodelaci sliznice, fibrotizaci a vzniku ulcerací. IL-23 je navíc nezbytný pro udržení patogenního fenotypu Th17 buněk – tzv. „ex-Treg“ Th17 – které mohou exprimovat i IFN γ a mají schopnost být rezistentní vůči regulačním mechanismům (např. IL-10) (6–9).

Dysregulace IL-23/Th17 osy je tak nejen spouštěčem, ale i udržovacím faktorem chronického zánětu v Crohnově chorobě. Účinnost blokády IL-23p19 (např. mirikizumab, risankizumab, guselkumab) v klinických studiích tuto patogenetickou osu přímo potvrzuje.

Terapeutickým cílem u pacientů s IBD je dosažení hluboké remise definované kombinací klinické, endoskopické a histologické inaktivity (10). Navzdory dostupnosti inovativních léků – anti-TNF, anti-integrin, anti-IL12/23p40, S1PR modulátorů a JAK inhibitorů, zůstává léčebná odpověď omezená a až 40 % pacientů selhává na první biologické léčbě. V této souvislosti se do centra pozornosti dostávají selektivní inhibitory IL23p19, mezi nimiž je mirikizumab první molekulou s registrací pro UC.

Mechanismus účinku, farmakokinetika a farmakodynamika

Mirikizumab je humanizovaná monoklonální protilátka třídy IgG4 selektivně se vážící na podjednotku p19; tím blokuje vazbu IL-23 na receptor a následnou signalizaci. Na rozdíl od ustekinumabu (anti-p40) neovlivňuje IL-12, a proto teoreticky více zachovává Th1-zprostředkovanou antimykobakteriální a antivirovou imunitu (11, 15).

Po nitrožilním či subkutánním podání vykazuje mirikizumab lineární farmakokinetiku s dávkou úměrnou expozicí v širokém rozmezí dávek (i. v. 5–2400 mg; s. c. 120–400 mg) (11, 12, 13). Eliminační poločas činí přibližně 9,3 dne jak u UC (CL 0,0229 l/h), tak u CD (CL 0,0202 l/h). Clearance je na dávce nezávislá a klinicky významně ji neovlivňují věk, pohlaví, hmotnost ani běžně užívaná IBD medikace. Co se farmakodynamiky týče, v programu UC (LUCENT) byl prokázán pozitivní vztah expozice (průměrné koncentrace) k míře klinické odpovědi a remise. Obdobná data u Crohnovy nemoci zatím nejsou k dispozici (14).

Imunogenicita mirikizumabu je nízká. U pacientů s UC vyvinulo během 52 týdnů protilátky proti léku (anti-drug antibodies, ADA) až 23 % léčených; častokrát s neutralizační aktivitou a většina měla nízký titr. Vyšší titry (~2 % pacientů) souvisely s nižšími sérovými koncentracemi a nižší pravděpodobností klinické odpovědi. U CD se ADA vyskytly přibližně u 12–13 % léčených přes 12 měsíců – převážně šlo o nízké titry, bez prokazatelného klinicky významného vlivu na účinnost či bezpečnost (15).

Dávkování mirikizumabu

U ulcerózní kolitidy se léčba zahajuje třemi intravenózními infuzemi mirikizumabu v dávce 300 mg podanými v nultém, čtvrtém a osmém týdnu (tzv. standardní indukce). Pokud ve dvanáctém týdnu přetrvává aktivita onemocnění, protokol umožňuje prodlouženou indukci, při níž lze pokračovat až třemi dalšími infuzemi (týdny 12, 16 a 20). Teprve po ukončení této intravenózní fáze pacient přechází na podkožní udržovací dávku 200 mg aplikovanou jednou za čtyři týdny. V případě sekundární ztráty odpovědi během udržování lze zcela obnovit indukční režim sestávající ze tří i. v. podání po 300 mg, na něž opět navazuje standardní podkožní léčba.

U Crohnovy choroby se používá vyšší intravenózní dávka 900 mg, která se podává v týdnech 0, 4 a 8. Po dokončení indukční fáze se pokračuje podkožním režimem 300 mg každé čtyři týdny. Možnost prodloužené indukce nebo re-indukce nebyla v randomizovaných studiích zkoumána a není pro Crohnovu chorobu schválena.

Klinická data potvrzující účinnost mirikizumabu

Účinnost mirikizumabu u ulcerózní kolitidy byla prokazována v programu LUCENT (16), který zahrnuje dvojici navazujících studií – indukční LUCENT1 (12 týdnů) a udržovací LUCENT2 (40 týdnů) – s následnou open-label prodloužující studií (LUCENT3).

V placebem kontrolované části LUCENT1 (n = 1 281) dosáhlo po 12 týdnech klinické remise (MMS modifikované Mayo, SF = 0 nebo 1, RB = 0, ES = 0 nebo 1 bez křehkosti) 24,2 % pacientů léčených mirikizumabem oproti 13,3 % při placebo (p < 0,001). Endoskopická remise (Mayo endoskopické subskóre = 0) byla zaznamenána u 36,3 % vs. 21,1 % pacientů (p < 0,001) a histologickoendoskopická remise u 22,2 % vs. 11,2 % (p < 0,001). Mirikizumab rovněž významně zlepšil počet urgentních defekací (pokles -3,1 vs. -1,5 bodu v Urgency Numeric Rating Scale; p < 0,001) a kvalitu života (IBDQ +43 bodů vs. +21 bodů).

Do udržovací studie LUCENT2 bylo randomizováno 544 respondentů z indukce. Po 52 týdnech setrvalo v klinické remisi 49,9 % pacientů na mirikizumabu oproti 25,1 % na placebo (p < 0,001). Endoskopickou remisi vykazovalo 58,6 % vs. 29,1 % a histologickoendoskopickou remisi 43,3 % vs. 21,8 %. Frekvence závažných nežádoucích příhod nepřevýšila 4 % během indukce a 10 % v udržovací léčbě, bez nových bezpečnostních signálů. Souhrnné hodnoty klíčových endpointů jsou uvedeny v tabulce 1.

Data z otevřené extenze LUCENT-3 potvrdila dlouhodobý přínos mirikizumabu v léčbě ulcerózní kolitidy. Po 104 týdnech kontinuální terapie dosáhla více než polovina pacientů klinické remise (54–70 % v závislosti na metodě imputace), přičemž udržení odpovědi bylo doloženo i v endoskopických a histologických ukazatelích. Významná část nemocných dosáhla také remise bez kortikosteroidů a zlepšení příznaků, včetně urgencye a bolesti břicha. Účinnost byla obdobná u pacientů po selhání biologické terapie i u biologicky naivních. Bezpečnostní profil zůstal příznivý, bez nových signálů oproti předchozím fázím studií (17).

Klinická data o účinnosti v léčbě Crohnovy choroby byla publikována v programu VIVID (18). V multicentrické, randomizované, aktivně kontrolované studii VIVID1 bylo 1 150 pacientů s aktivní Crohnovou chorobou randomizováno v poměru 6 : 3 : 2 k mirikizumabu, ustekinumabu nebo placebo. Mirikizumab byl podáván v indukci 900 mg i. v. (týdny 0, 4, 8) a od 12. týdne 300 mg s. c. Q4W.

Tab. 1. Klíčové end pointy programu LUCENT

End point	Mirikizumab	Placebo	Δ (p. b.) 95% CI	p
Klinická remise t12	24,2 %	13,3 %	+ 10,9,1	< 0,001
Endoskopická remise t12	36,3 %	21,1 %	+ 15,4	< 0,001
Klinická remise t52	49,9 %	25,1 %	+ 23,2	< 0,001
Endoskopická remise t52	58,6 %	29,1 %	+ 28,5	< 0,001
Histologickoendoskopická remise t52	43,3 %	21,8 %	+ 19,9	< 0,001

Tab. 2. Klíčové endpointy studie VIVID1

End point (kompozit)	Mirikizumab	Placebo	p (Miri vs. PBO)
PRO odpověď t12 + endoskopická odpověď t52	38,0 %	9,0 %	< 0,0001
PRO odpověď t12 + CDAI remise t52	45,4 %	19,6 %	< 0,0001

PRO odpověď T12 = Patient-Reported Outcome, tj. výstup hlášený pacientem v týdnu 12

Tab. 3. Dávkovací schémata mirikizumabu

Indikace	Intravenózní indukce	Prodloužená indukce	Udržovací režim s. c.	Re indukce
UC	300 mg v týdnech 0, 4 a 8	3 další dávky 300 mg i. v. v týdnech 12, 16 a 20	200 mg s. c. Q4W	3 × 300 mg i. v. (0–8 t), poté 200 mg s. c.
CD	900 mg v týdnech 0, 4 a 8		300 mg s. c. Q4W	

Koprimární kompozitní endpoint (klinická odpověď v týdnu 12 + endoskopická odpověď v týdnu 52) splnilo 38,0 % pacientů léčených mirikizumabem oproti 9,0 % při placebo ($p < 0,0001$). Druhý koprimární endpoint (klinická odpověď v týdnu 12 + CDAI remise v týdnu 52) dosáhlo 45,4 % vs. 19,6 % pacientů ($\Delta 25,8$ p. b.; $p < 0,0001$).

Ve srovnání s ustekinumabem prokázal mirikizumab noninferioritu v dosažení CDAI remise (54,1 % vs. 48,4 %) a trendově vyšší endoskopickou odpověď (48,4 % vs. 46,3 %). Incidence vážných infekcí činila 2,2 % (mirikizumab), 2,9 % (ustekinumab) a 2,8 % (placebo); u mirikizumabu nebylo hlášeno žádné s léčbou související úmrtí.

Detailní numerické údaje shrnuje tabulka 2.

Bezpečnost

Souhrnná analýza klinických programů LUCENT (UC) (6) a VIVID1 (CD) (7) zahrnující 2 431 pacientoroků expozice ukázala, že celková incidence závažných nežádoucích příhod (SAE) činila 10,1/100 PY, což je srovnatelné s placebem (11,3/100 PY). Nejčastějšími nežádoucími účinky byly infekce horních cest dýchacích (≤ 9 %), nazofaryngitida a covid-19, převážně mírného průběhu. Závažné infekce se vyskytly u 1,8 % pacientů léčených mirikizumabem, oproti 2,7 % při placebo a 2,0 % při ustekinumabu (17, 19). Během sledování nebyl zaznamenán žádný případ oportunní mykózy, reaktive latentní tuberkulózy ani progresivní multifokální leukoencefalopatie.

Ve srovnání s antiTNF protilátkami (infliximab, adalimumab) je riziko závažných bakteriálních infekcí a hospitalizační mortality při léčbě mirikizumabem nižší, jak ukazuje nepřímá srovnávací analýza bezpečnosti biologik u IBD (21). Výskyt závažných infekcí při léčbě vedolizumabem (antiintegrin) se pohybuje okolo 1/100 PY, což je obdobné jako u mirikizumabu (17, 19, 20). Dosud nebyl popsán případ PML, známý rizikový faktor příbuzného natalizumabu. Bezpečnostní profil mirikizumabu je prakticky totožný s ustekinumabem; obě molekuly nevykazují zvýšenou incidenci malignit ani MACE. U ustekinumabu jsou však ve farmakovigilančních databázích sporadické případy nemelanomových kožních nádorů (15). Na rozdíl od JAK inhibitorů (tofacitinib, upadacitinib, filgotinib) postrádá mirikizumab signál pro žilní tromboembolickou chorobu, závažné kardiovaskulární události či herpetické infekce, které omezují použití JAK inhibitorů u starších a polymorbidních pacientů.

Tato data potvrzují, že mirikizumab nabízí příznivý bezpečnostní profil srovnatelný či lepší než stávající biologické a malé molekuly a je vhodnou volbou pro pacienty i s vyšším rizikem infekčních nebo kardiovaskulárních komplikací.

Komparace mirikizumabu s ustekinumabem a dalšími inhibitory IL-23p19

Nepřímé srovnání (network metaanalysis) naznačuje srovnatelnou indukční efektivitu mirikizumabu a risankizumabu v CD (21). Oproti ustekinumabu je mirikizumab selektivnější (neblokuje IL12), dosahuje vyšší redukce symptomu střevních urgencí a prokazuje rychlejší zlepšení kvality života (22, 23).

Mirikizumab v terapii IBD

Mirikizumab v léčbě ulcerózní kolitidy je nyní schválen ve druhé linii po selhání nebo intoleranci předchozí biologické léčby, jako je např. antiTNF terapie (16). Existují argumenty, které odůvodňují použití mirikizumabu jako léku právě již v druhé linii.

U pacientů s Crohnovou chorobou rezistentních na anti-TNF terapii dochází ke zvýšení počtu na apoptózu-rezistentních TNFR2+IL-23R+ T-buněk ve střevní sliznici, která je spojena se zvýšenou expresí IL-23 receptorů (24). Tím lze vysvětlit dobrou účinnost právě u této podskupiny pacientů. Krátký eliminační poločas a nízká imunogenita umožňují bezproblémový přechod z antiTNF terapie bez nutnosti washout intervalu, což zjednodušuje sekvenční postup a minimalizuje riziko vzplanutí. Kromě toho poskytuje mirikizumab rychlou a klinicky relevantní úlevu od urgentních defekací.

Praktické aspekty léčby

Jak již bylo zmíněno výše, léčba mirikizumabem probíhá ve dvou fázích – iníciální intravenózní indukci následuje subkutánní udržovací léčba. Dávkovací režim se liší dle indikace (ulcerózní kolitida vs. Crohnova choroba), nicméně v obou případech se subkutánní aplikace provádí pacientem v domácím prostředí po odpovídající edukaci. Aplikáční forma je uživatelsky přívětivá – jedná se o předplněné pero s jednoduchou manipulací. Většina pacientů zvládá samostatnou aplikaci bez obtíží.

Před zahájením léčby je doporučeno provést standardní vstupní screening: testování na latentní tuberkulózu, hepatitidy B a C, HIV, laboratorní parametry včetně krevního obrazu, jaterních testů a zánětlivých markerů. Monitorace během léčby zahrnuje pravidelné laboratorní kontroly (zpravidla à 3 měsíce) a hodnocení účinnosti terapie – klinické skóre (např. Mayo skóre), fekální kalprotektin a CRP, případně kontrolní endoskopické vyšetření.

V současnosti je v ČR mirikizumab hrazen pouze pro léčbu středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů po selhání nebo

OMVOH® SCHVÁLEN

i pro léčbu středně těžké až těžké
aktivní CROHNOVY CHOROBY¹

OmvoH u těchto pacientů prokázal:



ČASNOU KLINICKOU ODPOVĚĚD podle PRO⁺ v týdnu 12²



ZLEPŠENÍ STŘEVNÍCH URGENCÍ* JIŽ V 6. TÝDNU,
kontinuální zlepšení až do 52. týdne³



Vysokou **ÚČINNOST BEZ OHLEDU NA PŘEDCHOZÍ**
KZKUŠENOSTI S BIOLOGICKOU LÉČBOU²



DLOUHODOBOU ÚČINNOST
měřenou hodnotami klinické remise
pomocí CDAI[†], endoskopické odpovědi[†]
a endoskopické remise[†] v 52. týdnu²



PŘÍZNIVÝ BEZPEČNOSTNÍ PROFIL
většina nežádoucích účinků souvisejících
s léčbou byla mírná až středně závažná²



Vysvětlivky k terminologii studie VIVID-1: Treat-through design: studie s kontinuální léčbou, bez randomizovaného přerušení/vysazení zkoušeného léku v jejím průběhu. Cílové parametry byly hodnoceny v týdnu 12 a 52 kontinuálního podávání studijní medicíny. **Klinická odpověď dle PRO:** 30% snížení frekvence stolice a/nebo bolesti břicha přičemž ani jedno skóre není horší než výchozí hodnota. **Klinická remise podle CDAI:** skóre CDAI <15. **Endoskopická odpověď:** ≥50% snížení celkového skóre SES-CD oproti výchozí hodnotě. **Endoskopická remise:** celkové skóre SES-CD ≤4 a snížení o ≥2 bodu oproti výchozí hodnotě a žádné dílčí skóre 1 v žádné jednotlivé proměnné.¹ **Střevní urgence** byly hodnoceny pomocí Urgency Numeric Rating Scale (UNRS), která je tvořena stupnicí od 0 (bez urgency) do 10 (nejhorší možná urgence), kde vyšší skóre znamená závažnější střevní urgenci.¹

Zkratky: CD, Crohnova choroba; CDAI, index aktivity Crohnovy choroby; IL-23p19i, inhibitor interleukinu-23 prostřednictvím podjednotky p19; PRO, výsledky reportované pacientem; QoL, kvalita života; SES-CD, jednoduché endoskopické skóre pro Crohnovu chorobu; SPC, souhrn údajů o přípravku.

Reference: 1. Omvoh SPC. 2. Ferrante M, et al. Lancet. 2024. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01762-8. Online ahead of print. 3. Jairath V, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2025 Jul 14:S1542-3565(25)00581-6. doi: 10.1016/j.cgh.2025.07.003.rpen.

Zkrácený souhrn údajů o přípravku

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

OmvoH 300 mg koncentrát pro infuzní roztok a OmvoH 100 mg a 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce nebo v předplněném peru.

Složení: Jedna injekční lahvička obsahuje 300 mg mirikizumabu v 15 ml roztoku, jedna předplněná injekční stříkačka/jedno předplněné pero obsahuje 100 mg mirikizumabu v 1 ml roztoku, resp. 200 mg mirikizumabu v 2 ml roztoku. Indikace: Středně těžká až těžká aktivní ulcerózní kolitida (UC) nebo Crohnova choroba (CD) u dospělých pacientů, u nichž byla odpověď na konvenční nebo na biologickou léčbu nedostatečná, nebo u kterých došlo ke ztrátě odpovědi, nebo tuto léčbu netolerovali.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Klinicky významné aktivní infekce (aktivní tuberkulóza). Zvláštní upozornění: Většina hlášených hypersenzitivních reakcí byla mírná až středně těžké povahy, těžké reakce byly méně časté. Při závažné hypersenzitivní reakci, včetně anafylaxe, ukončit podávání mirikizumabu. Mirikizumab může zvyšovat riziko závažné infekce. U pacientů s chronickou infekcí nebo rekurentní infekcí v anamnéze je třeba zvážit rizika a přínosy léčby. Pokud se rozvine závažná infekce, je třeba zvážit vysazení mirikizumabu, dokud infekce neodezní. Před zahájením léčby je třeba pacienty vyšetřit na přítomnost tuberkulózy (TBC). Během léčby mirikizumabem a po jejím ukončení mají být sledovány symptomy aktivní TBC. U pacientů s latentní nebo aktivní TBC v anamnéze, u kterých nelze potvrdit adekvátní průběh léčby, zvážit protituberkulózní léčbu. Na počátku léčby a každý měsíc v průběhu indukce je třeba vyšetřit jaterní enzymy a bilirubin, následuje kontrola jednou za 1-4 měsíce podle standardních postupů při léčbě pacientů a podle klinické indikace. V případě zvýšení ALT nebo AST a podezření na polekové poškození jater musí být podávání mirikizumabu ukončeno, dokud není tato diagnóza vyloučena. Před zahájením léčby mirikizumabem je třeba zvážit dokončení veškerých vhodných očkování. Pacientům léčeným mirikizumabem nepodávejte živé vakcíny. Podaná dávka 300 mg/900 mg obsahuje 60 mg/180 mg sodíku (3 %/9 % denního příjmu dle WHO), dále je nutné připočítat množství obsažené v roztoku pro naředění koncentrátu. Pozor na obsah polysorbátu 80 (v indukční dávce: 7,5 mg u UC, 22,5 mg u CD) **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly infekce horních cest dýchacích (9,8 %, nejčastěji nazofaryngitida), bolest hlavy (3,2 %), vyrážka (1,3 %) a reakce v místě vpichu (10,8 % po s.c. podání). **Interakce:** Neuvádí se. Populační farmakokinetické analýzy naznačily, že clearance mirikizumabu nebyla u pacientů ovlivněna souběžným podáváním 5-ASA (kyseliny 5-aminosalicylové), kortikosteroidů nebo perorálních imunomodulátorů (azathioprinu, merkaptopurinu, thioguaninu a methotrexátu). **Dávkování a způsob podání:** Indukční dávka je podávána i.v. infuzí v týdnech 0, 4 a 8 u UC 300 mg (30 min), u CD 900 mg (90 min). Při adekvátní odpovědi na léčbu po 12denním indukčním podávání je možné přejít na udržovací dávkování u UC 200 mg s.c., u CD 300 mg s.c. každé 4 týdny. U UC je pro dosažení dostatečného léčebného přínosu možné prodloužit indukci na týdny 12, 16 a 20 a od týdne 24 přejít na udržovací s.c. formu nebo v případě nedostatečné odpovědi podávání mirikizumabu ukončit. Pacientům s UC, u nichž v průběhu udržovací fáze dojde ke ztrátě odpovědi na léčbu, může být opět podáváno 300 mg mirikizumabu i.v. každé 4 týdny, celkem 3 dávky (reindukce). **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a alespoň 10 týdnů po skončení léčby používat spolehlivou antikoncepci. V rámci preventivních opatření je vhodné se podávání přípravku OmvoH v těhotenství vyhnout. Je nutné rozhodnout, zda ukončit kojení nebo OmvoH vysadit. **Balení:** OmvoH 300 mg koncentrát pro infuzní roztok po 1 injekční lahvičce (UC) nebo balení po 3 injekčních lahvičkách (CD). Balení pro UC OmvoH 100 mg injekční roztok po množství 2 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček/ 2 nebo 4 nebo 6 předplněných per nebo OmvoH 200 mg po množství 1 nebo 3 předplněných injekčních stříkaček/ předplněných per. Balení pro CD OmvoH 100 mg a 200 mg po množství 2 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček nebo předplněných per. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem a před světlem. OmvoH injekční roztok může být uchováván mimo chladničku po dobu až 2 týdnů při teplotě do 30 °C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemsko. **Registrační čísla:** EU/1/23/1736/001, EU/1/23/1736/002, EU/1/23/1736/003, EU/1/23/1736/004, EU/1/23/1736/005, EU/1/23/1736/006, EU/1/23/1736/007, EU/1/23/1736/008, EU/1/23/1736/009, EU/1/23/1736/010, EU/1/23/1736/011, EU/1/23/1736/012, EU/1/23/1736/013, EU/1/23/1736/014, EU/1/23/1736/015. Poslední revize textu: 22.08.2025.

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a přípravek je v indikaci ulcerózní kolitidy v současnosti hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. S aktuálním stavem úhrady přípravku se seznamte na www.sukl.gov.cz.

Před předepsáním se prosím seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku - úplné znění obdržíte na www.sukl.gov.cz nebo na adrese: ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobřežní 12, 186 00 Praha 8, tel.: 234 664 111.

ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobřežní 394/12, 186 00 Praha 8, Tel.: +420 234 664 111, www.lilly.com/cz

Tento materiál je určen výhradně pracovníkům ve zdravotnictví

Data z globální studie fáze 3 VIVID-1: randomizovaná, dvojzřetě zaslepená, placebem a účinnou látkou kontrolovaná, treat-through studie hodnotící účinnost přípravku OmvoH u pacientů s Crohnovou chorobou.

Indikace: Přípravek OMVOH (mirikizumab) je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou, u nichž byla odpověď na konvenční nebo na biologickou léčbu nedostatečná, nebo u kterých došlo ke ztrátě odpovědi nebo léčbu netolerovali.¹

omvoh®
mirikizumab

A Lilly Medicine

ELI LILLY ČR, s.r.o. Pobřežní 394/12, 186 00 Praha 8, Tel.: +420 234 664 111, www.lilly.com/cz

Lilly A MEDICINE COMPANY

CMAT-04229

intoleranci předchozí biologické terapie. Preskripce je vázána na centra specializovaná na biologickou léčbu IBD.

Závěr

Mirikizumab představuje významné rozšíření terapeutické palety pro IBD. Výsledky klíčových studií potvrzují jeho účinnost a příznivý

bezpečnostní profil u UC i CD. Díky selektivní blokádě IL23p19, rychlému nástupu účinku a flexibilnímu dávkování je vhodnou volbou zejména pro pacienty po selhání antiTNF terapie, kde nabízí klinicky relevantní zlepšení. Časnější zařazení mirikizumabu může vést k vyšší pravděpodobnosti hluboké remise a prevenci kumulativního poškození střeva.

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

LITERATURA

- Jarkovský J, Benešová K, Hejduk K, Dušek L, Lukáš M. Epidemiologie, hospitalizační léčba a migrace IBD pacientů za období 2007–2015 v České republice. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;7(6):501509.
- Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(5):329342.
- Oppmann B, et al. Novel IL23 heterodimeric cytokine. *Immunity.* 2000;13:715725.
- Gálvez J. Role of Th17 cells in the pathogenesis of human IBD. *ISRN Inflamm.* 2014;2014:928461.
- Kobayashi T, et al. IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in UC and CD. *Gut.* 2008;57(12):16821689.
- Friedrich M, et al. IL23 as a target in IBD therapy: current evidence and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5426.
- Chen L, Ruan G, Cheng Y, Yi A, Chen D, Wei Y. The role of Th17 cells in inflammatory bowel disease and the research progress. *Front Immunol [Internet].* 2023 Jan 9 [cited 2025 Sep 10];13:1055914. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1055914>
- Lochmatter C, Fischer R, Charles PD, et al. Integrative phosphoproteomics links IL23R signaling with metabolic adaptation in lymphocytes. *Sci Rep.* 2016;6:24491.
- Pastras P, Aggeletopoulou I, Papantoniou K, Triantos C. Targeting the IL23 receptor gene: a promising approach in IBD treatment. *Int J Mol Sci.* 2025;26:4775.
- Turner D, et al. STRIDE1: an update on therapeutic goals in IBD. *Gastroenterology.* 2021;160:14501463.
- European Medicines Agency. Omvoh (mirikizumab) – Summary of Product Characteristics [Internet]. EMA; 2025 [cited 2025 Sep 10]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/omvoh-epar-product-information_en.pdf
- Lilly. Mirikizumab Investigator's Brochure. Version 17 [Internet]. 2024 [cited 2025 Sep 10]. Available from: Lilly, data on file.
- U.S. Prescribing Information. OMVOH (mirikizumab-mrkz) injection. Eli Lilly and Company; revised 01/2025 [cited 2025 Sep 10]. Available from: <https://pi.lilly.com/us/omvoh-uspi.pdf>
- Friedrich S, Chua L, Adams DH, Crandall W, Zhang XC. Mirikizumab exposure–response relationships in UC. *Clin Pharmacol Ther.* 2024;116(2):435447.
- Chua L, Friedrich S, Zhang XC, et al. Mirikizumab pharmacokinetics in UC: results from LUCENT studies. *Clin Pharmacokinet.* 2023;62(10):14791491.
- Sandborn WJ, et al. Mirikizumab in UC – LUCENT 1 and 2. *N Engl J Med.* 2023;389:23892401.
- Sands BE, et al. TwoYear Efficacy and Safety of Mirikizumab Following 104 Weeks of Continuous Treatment for Ulcerative Colitis: Results From the LUCENT3 OpenLabel Extension Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2024;30(12):22452258.
- Ferrante M, et al. VIVID Study Group. Efficacy and safety of mirikizumab in patients with moderately to severely active Crohn's disease: a phase 3, multicentre, randomised, doubleblind, placebocontrolled and activecontrolled, treatthrough study. *Lancet.* 2024 Dec 14;404(10470):24232436. Label Extension Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2024 Dec 5;30(12):22452258.
- Feagan BG, et al. GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013 Aug 22;369(8):699710.
- Vuyyuru SK, Solitano V, Hogan M, MacDonald JK, Zayadi A, Parker CE, Sands BE, Panaccione R, Narula N, Feagan BG, Singh S, Jairath V, Ma C. Efficacy and Safety of IL12/23 and IL23 Inhibitors for Crohn's Disease: Systematic Review and MetaAnalysis. *Dig Dis Sci.* 2023 Sep;68(9):37023713.
- National Institute for Health and Care Excellence. Mirikizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease. NICE Technology Appraisal Guidance TA1080 [Internet]. London: NICE; 2025 [cited 2025 Sep 10]. Available from:???
- National Institute for Health and Care Excellence. Mirikizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease. NICE Technology Appraisal Guidance TA1080 [Internet]. London: NICE; 2025 [cited 2025 Sep 10]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1080>
- Travis S, Hisamatsu T, Fischer M, Dubinsky M, Jairath V, Chen M, Ferrante M, Peyrin-Biroulet L, Siegmund B, Gibble T Hunter, Lin Z, Protic M, Morris N, Ghosh S, et al. Mirikizumab improves fatigue, bowel urgency, and quality of life in patients with moderately to severely active Crohn's Disease: Results from a phase 3 clinical trial. *J Crohns Colitis.* 2024;18(Suppl_1):i21-i23 (Supplement), January 2024. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad212.0012
- Schmitt H, et al. Expansion of IL23 receptor bearing TNFR2+ T cells is associated with molecular resistance to antiTNF therapy in Crohn's disease. *Gut.* 2019 May;68(5):814828.

pf 2026

Klidné svátky, pevné zdraví a radost z práce, která má smysl. I v novém roce chceme společně růst, pomáhat a učit se – v lékařství i v životě.

SOLEN MEDICAL EDUCATION

Motiv přání vznikl ve spolupráci se Šancí Olomouc, která pomáhá dětem s onkologickým onemocněním.



Proč může být vhodné u pacientů s chronickým onemocněním ledvin nahradit rosuvastatin atorvastatinem?

Kryštof Rückl

Interní oddělení Mělnická zdravotní, a. s.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Navzdory vynikajícím mortalitním datům se nejeví rosuvastatin jako vhodné hypolipidemikum u pacientů s chronickým onemocněním ledvin vzhledem k riziku rhabdomyolýzy i přímé tubulotoxicitě. V rámci nefroprotektce se zdá být vhodné u rizikových pacientů nahradit rosuvastatin atorvastatinem, který vykazuje podobný hypolipidemický účinek a byl dokumentován jeho nefroprotektivní efekt. Při používání rosuvastatinu často nebývá respektována nutnost redukce dávky s ohledem na glomerulární filtraci, což je dokumentováno v malém přehledu případů akutního poškození ledvin při rhabdomyolýze zaznamenaného z okresní nemocnice během dvouapůlletého sledování. Etiologie rhabdomyolýzy je multifaktoriální a často se kombinuje více spouštěčů naráz. Vodítkem, kdy pomyslet na diagnózu rhabdomyolýzy, je zejména sérová elevace kreatinkinázy, myoglobinu a transamináz.

Klíčová slova: akutní poškození ledvin, hypolipidemika, kardiovaskulární prevence, nefroprotektce, rhabdomyolýza.

Why might it be appropriate to replace rosuvastatin with atorvastatin in patients with chronic kidney disease?

Despite excellent mortality data, rosuvastatin does not appear to be a suitable hypolipidemic agent in patients with chronic kidney disease due to the risk of rhabdomyolysis and direct tubulotoxicity. As part of nephroprotection, it seems appropriate to replace rosuvastatin with atorvastatin in patients at risk because atorvastatin has a similar hypolipidemic action and it has been documented as nephroprotective agent. When using rosuvastatin, the need for dose reduction adjusted to glomerular filtration rate is often not respected, which is documented in a small review of cases of acute kidney injury in rhabdomyolysis recorded from a district hospital during a two and a half years follow-up. The etiology of rhabdomyolysis is multifactorial and often combines multiple triggers all at once. A clue to when to consider the diagnosis of rhabdomyolysis can be a serum elevation of creatine kinase, myoglobin and transaminases.

Key words: acute kidney injury, cardiovascular prevention, lipid-lowering agents, nephroprotection, rhabdomyolysis.

Úvod

Inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reduktázy, zvané statiny, jsou základní pilíře ve snižování plazmatické koncentrace LDL cholesterolu, který hraje kauzální roli ve vzniku aterosklerózy. Díky prokázaným mortalitním benefitům se statiny jako hypolipidemika volby využívají v primární i sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění (1, 2). Největší účinnost na snížení LDL cholesterolu mají

z této lékové skupiny atorvastatin a rosuvastatin (tzv. vysoce účinné statiny), z toho o něco potentnější se zdá být rosuvastatin. Dalšími, méně účinnými statiny na trhu jsou pak simvastatin a vzácně předepisovaný fluvastatin (1). Aktuálním, zcela opodstatněným trendem je ve snaze dosažení cílových hladin LDL cholesterolu dle kardiovaskulárního rizika podávat statiny v maximální tolerované dávce (tedy 80 mg atorvastatinu nebo 40 mg rosuvastatinu jednou denně), případně je kombinovat s ji-

nými hypolipidemiky (3). Kromě vzrůstu transamináz a mírného zvýšení rizika manifestace diabetu mellitu jsou hlavním rizikem statinové léčby myopatie, jejichž riziko vzrůstá v závislosti na dávce (1, 4). Nejzávažnější formou myopatie je syndrom z rozpadu buněk kosterního svalstva, tzv. rhabdomyolýza, která představuje riziko akutního poškození ledvin (acute kidney injury – AKI) i mortalitní riziko, které při přítomnosti AKI vzrůstá (5). V článku se věnuji rozdílům mezi rosuvastatinem a atorvastatinem ve vztahu k rhabdomyolýze i onemocnění ledvin obecně.

Vlastní pozorování

Ve sledovaném dvouapůlletém období (leden 2023 – červen 2025) v okresní nemocnici se spádem asi sto tisíc obyvatel jsem dohledal 12 případů AKI, u nichž se jako jediná nebo aspoň jedna z příčin uvažovala rhabdomyolýza. Žádný pacient z tohoto souboru nebyl indikován na vyšším pracovišti k biopsii ledviny, čímž by byla diagnóza histologicky potvrzena. Základní charakteristiky pacientů, pohlaví, věk, kde byli hospitalizováni, přítomnost chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease – CKD) v předchorobí, důležité komorbidity, uvažované příčiny rhabdomyolýzy, vstupní hodnota sérového kreatininu při AKI, délka hospitalizace a nutnost akutní hemodialýzy včetně počtu procedur, komplikace a stav pacienta včetně sérového kreatininu při dimisi, jsou zaznamenány v tabulce (Tab. 1). Pro přehlednost jsou pak laboratorní parametry rhabdomyolýzy vyčleněny do druhé tabulky. Pokud není uvedeno jinak, jedná se vždy o vstupní hodnoty (Tab. 2). Výsledky jsou také zasazeny do kontextu k odhadu frekvence předepsaných balení jednotlivých statinů včetně fixních kombinací s ezetimibem nebo antihypertenzivy ve sledovaném okrese. Tento odhad byl učiněn pomocí sekce Otevřená data na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv a analyzovaným časovým úsekem bylo září 2025.

Rhabdomyolýza – etiologie, diagnostika a léčba

Rhabdomyolýza je klinický syndrom vyvolaný účinky látek uvolňujících se do oběhu při rozpadu příčně pruhovaných myocytů (rhabdomyocytů). Incidence rhabdomyolýzy není přesně známa, jelikož často nemusí být vůbec diagnostikována. Spouštěčů je více a často se mezi sebou kombinují. Patří mezi ně například velké svalové vypětí nebo trauma, déle trvající imobilizace, toxiny (alkohol, drogy), léky (např. diskutované statiny, fibráty, některá antibiotika a antipsychotika), infekce, hypertermie, dehydratace, hypothyreóza, křečové stavy, velké operační výkony nebo vrozené enzymatické defekty. Diagnóza je stanovena na základě anamnézy, klinického stavu a laboratorními analýzami. Moč může mít typickou barvu tmavého čaje nebo koly a v chemickém vyšetření moči může být vlivem myoglobinu pozitivní zkouška na krev při současné absenci erytrocytů v močovém sedimentu. V séru bývají typicky zvýšené kreatinokináza (CK), myoglobin a transaminázy. Dále se setkáváme s hyperkalemií, hyperfosfatemí, hypokalcemií, elevací dusíkatých metabolitů a metabolickou acidózou. Na rozvoji AKI při rhabdomyolýze se většinou podílí více jevů: hypoperfuze ledvin při hypovolemii a renální vazokonstrikce, obturace tubulů ledvin precipitovaným myoglobinem a přímý toxický účinek myoglobinu na tubulární buňky (5–7). Biopsie ledviny se provádí jen při diagnostických rozpacích, kdy není příčina AKI zcela zřejmá. Základním pilířem léčby je adekvátní rehydratace.

Podání diuretik může být opodstatněno k dosažení požadované diurézy a k prevenci objemového přetížení. Paušální alkalizace moči bikarbonátem na základě dostupných dat není opodstatněna, jeho podáním navíc hrozí prohloubení případné hypokalcemie. Při oligoanurii je na místě zahájit hemoelimační metodu, a to preferenčně hemodialýzu s užitím speciálních dialyzátorů se střední propustností k odstraňování myoglobinu, případně při jejich nedostupnosti alespoň hemodialýzu s high-flux dialyzátorem nebo hemodiafiltrací. Renální prognózu má rhabdomyolýza většinou dobrou a zpravidla dochází k úplné úpravě renální funkce. Závažnou komplikací rhabdomyolýzy je svalový compartmentový syndrom s nutností fasciotomie (5, 6).

Statiny a onemocnění ledvin

Jak již bylo zmíněno, hrají statiny nezastupitelnou roli v kardiovaskulární prevenci. Nejužívanějšími molekulami jsou rosuvastatin a atorvastatin, jejichž účinnost v maximálních dávkách je velmi podobná. Podle rozsáhlé čínské kohortové studie porovnávající obě molekuly bylo podávání rosuvastatinu asociováno s nižší incidencí kardiovaskulárních příhod a nižší mortalitou. Rozdíly ale byly malé, statisticky spíše nevýznamné. Riziko rozvoje diabetu mellitu II. typu bylo vyšší u rosuvastatinu. Jiné nežádoucí účinky včetně rozvoje CKD byly u obou molekul obdobné (8). Také samotná přítomnost CKD zvyšuje kardiovaskulární riziko a je indikací k hypolipidemické léčbě. Podle kardiologických doporučení přítomnost CKD stadia G3 kategorizuje pacienta do vysokého kardiovaskulárního rizika, jeho LDL cholesterol by měl dosahovat hladin < 1,8 mmol/l a současně by měla být snížena výchozí hodnota aspoň o 50 %. U CKD G4 a G5 je pak již kardiovaskulární riziko velmi vysoké, pacientův LDL cholesterol by měl dosahovat hladin < 1,4 mmol/l a opět současně by měla být snížena výchozí hodnota aspoň o 50 % (3).

Patofyziologický mechanismus statinem indukované rhabdomyolýzy bude patrně spočívat v tom, že statiny zvyšují expresi svalové specifického systému ubikvitin-proteazom, který je hlavním nelysozomálním intracelulárním systémem degradace proteinů. Zdá se, že statiny mohou při nadměrné fyzické zátěži vyvolat nestabilitu v buněčné membráně rhabdomyocytů, což spouští aktivaci intracelulárních proteolytických kaskád a změny v mechanismech degradace proteinů (9).

Výběr statinu u pacientů s CKD

Riziko nežádoucích účinků statinů včetně rhabdomyolýzy lze snížit správnou volbou molekuly včetně adekvátní dávky, laboratorní monitorací CK, vyvarováním se nadměrné svalové zátěže a v neposlední řadě respektováním farmakokinetických vlastností statinů, což se týká především lékových interakcí a úrovně jaterních a renálních funkcí (10). Zatímco atorvastatin je dle svého SPC metabolizován a eliminován hepatální cestou a onemocnění ledvin nemá na hladiny atorvastatinu ani jeho metabolitů vliv, u rosuvastatinu je dle jeho SPC situace odlišná. U pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min (odpovídá < 0,5 ml/s, tedy stadiím CKD G4 a G5) byl zjištěn trojnásobný vzestup koncentrace rosuvastatinu a devítinásobný vzestup jeho hlavního metabolitu. Na rozdíl od atorvastatinu je tak doporučeno s ohledem na funkci ledvin u rosuvastatinu redukovat dávku, a to při glomerulární filtraci (GFR) v přepočtu mezi 0,5–1 ml/min nepřekračovat dávku 20 mg, při poklesu

Tab. 1. Sledovaný soubor pacientů s AKI a rhabdomyolýzou

číslo pacienta	pohlaví, věk, kde hospitalizace úvodem	CKD v předchorobí	komorbidity	možné spouštěče rhabdomyolýzy	vstupní sérová hodnota kreatininu	délka hospitalizace, nutnost HDF	komplikace	stav na konci hospitalizace
1.	žena, 66 let, interna	CKD G4	jaterní cirhóza na podkladě MASLD, DM II. typu, arteriální hypertenze, obezita, hypothyreóza	dehydratace, hypotenze, rosuvastatin 40 mg	975 $\mu\text{mol/l}$	11 dní, bez nutnosti HDF	pancytopenie snad k jaterní cirhóze	reparace k původním hodnotám, kreatinin při dimisi 105 $\mu\text{mol/l}$
2.	žena, 78 let, chirurgie	CKD G4	glioblastom, DM II. typu, ICHS, fibrilace síní	poziční trauma, rosuvastatin 40 mg	501 $\mu\text{mol/l}$	6 dní, bez nutnosti HDF	nebyly	reparace ke kreatininu při dimisi 301 $\mu\text{mol/l}$
3.	muž, 81 let, interna	není známo	trvalý PMK, urologická anamnéza detailněji nebyla známá	poziční trauma, dehydratace, infekce	483 $\mu\text{mol/l}$	30 dní, 7x akutní HDF	krvácení ze žaludečního vředu	reparace ke kreatininu při dimisi 193 $\mu\text{mol/l}$
4.	žena, 77 let, ortopedie	patrně bez CKD	DM II. typu, obezita, středně významná aortální stenóza, arteriální hypertenze, hypothyreóza	operační výkon (TEP kolene), hypotenze, rosuvastatin 40 mg	po operačním výkonu 630 $\mu\text{mol/l}$	126 dní včetně pobytu na lůžku následné péče, 7x akutní HDF	srdeční selhání, nelze vyloučit infarkt myokardu II. typu, supra-ventrikulární tachykardie, krvácení do retroperitonea	reparace ke kreatininu při dimisi 138 $\mu\text{mol/l}$
5.	žena, 70 let, interna	CKD G3a	jaterní cirhóza autoimunitní etiologie, DM II. typu, arteriální hypertenze	rosuvastatin 40 mg	489 $\mu\text{mol/l}$	87 dní včetně pobytu na lůžku následné péče, pravidelné HDF	krvácení z jícnových a žaludečních varixů, hypotenze	zůstala v chronickém HDF programu
6.	žena, 75 let, interna	není známo, pravděpodobně ano	generalizovaný karcinom ledviny, stav po nefrektomii, obezita, DM II. typu, arteriální hypertenze	nivolumab, venlafaxin, lamotrigin	251 $\mu\text{mol/l}$ vstupně, peak 473 $\mu\text{mol/l}$	20 dní, 11x akutní HDF	anémie	při dimisi kreatinin 374 $\mu\text{mol/l}$, reparace ke kreatininu 165 $\mu\text{mol/l}$
7.	žena, 70 let, infekce	patrně bez CKD	ICHS, CHOPN, bipolární afektivní porucha, arteriální hypertenze	dehydratace při průjmech a zvracení, hypotenze, venlafaxin, alprazolam (nelze vyloučit předávkování), rosuvastatin 20 mg	331 $\mu\text{mol/l}$	28 dní, bez nutnosti HDF	spontánní pneumothorax	při dimisi kreatinin 67 $\mu\text{mol/l}$
8.	muž, 66 let, infekce	není známo	schizofrenie	infekce covid-19, febrilie, dehydratace, olanzapin, alprazolam	vstupně 212 $\mu\text{mol/l}$, peak 940 $\mu\text{mol/l}$	8 dní, 6x akutní HDF	zástava srdce	neúspěšná KPR
9.	muž, 71 let, interna	patrně bez CKD	recidivující TEN, hyperplazie prostaty, obezita, arteriální hypertenze	úraz dolní končetiny během houbaření	939 $\mu\text{mol/l}$	26 dní, 5x akutní HDF	kompartment syndrom indikovaný k fasciotomii	reparace ke kreatininu při dimisi 188 $\mu\text{mol/l}$
10.	muž, 71 let, interna	CKD G4 v pre-dialýze	ICHS, adeno-karcinom prostaty, Alportův syndrom	rosuvastatin 40 mg	1021 $\mu\text{mol/l}$	23 dní, 7x akutní HDF	anémie	po dimisi zahájení chronického HDF programu pro nedostatečnou reparaci
11.	muž, 68 let, interna	CKD G3b	ICHS, HFrEF, DM II. typu, arteriální hypertenze	rosuvastatin 40 mg v kombinaci s ezetimibem	1178 $\mu\text{mol/l}$	18 dní, 11x akutní HDF	iatrogenní hyperhydratace	při dimisi kreatinin 194 $\mu\text{mol/l}$
12.	muž, 69 let, interna	CKD G4	ICHS, HFrEF, DM II. typu, arteriální hypertenze	rosuvastatin 40 mg v kombinaci s ezetimibem (při předchozí epizodě nebylo na rhabdomyolýzu pomyšleno)	653 $\mu\text{mol/l}$	6 dní, bez nutnosti HDF	nebyly	reparace k původním hodnotám, kreatinin při dimisi 237 $\mu\text{mol/l}$

CKD – chronic kidney disease, DM – diabetes mellitus, HDF – hemodiafiltrace, HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction, CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc, ICHS – ischemická choroba srdce, KPR – kardiopulmonální resuscitace, MASLD – metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, PMK – permanentní močový katétr, TEN – trombembolická nemoc, TEP – totální endoprotéza

Tab. 2. Parametry rhabdomyolýzy pacientů z tabulky 1

číslo pacienta	CK	ALT	AST	myoglobin	troponin I
1.	56,94 $\mu\text{kat/l}$	2,46 $\mu\text{kat/l}$	1,03 $\mu\text{kat/l}$	neměřen	neměřen
2.	neměřena	9,28 $\mu\text{kat/l}$	10,21 $\mu\text{kat/l}$	neměřen	neměřen
3.	28,28 $\mu\text{kat/l}$	5,23 $\mu\text{kat/l}$	20,15 $\mu\text{kat/l}$	neměřen	27 913 ng/l
4.	neměřena	peak 8,76 $\mu\text{kat/l}$	peak 21,59 $\mu\text{kat/l}$	neměřen	peak 7 318 ng/l
5.	neměřitelně vysoká	9,62 $\mu\text{kat/l}$	32,66 $\mu\text{kat/l}$	neměřen	neměřen
6.	neměřitelně vysoká	7,48 $\mu\text{kat/l}$	44,71 $\mu\text{kat/l}$	neměřen	neměřen
7.	neměřena	1,75 $\mu\text{kat/l}$	8,85 $\mu\text{kat/l}$	neměřen	neměřen
8.	398,41 $\mu\text{kat/l}$	10,78 $\mu\text{kat/l}$	44,42 $\mu\text{kat/l}$	neměřen	257 ng/l
9.	neměřitelně vysoká	15,27 $\mu\text{kat/l}$	35,61 $\mu\text{kat/l}$	neměřen	neměřen
10.	nezměřena	nesignifikantní	nesignifikantní	1042 $\mu\text{g/l}$	neměřen
11.	nezměřena	7,11 $\mu\text{kat/l}$	13,31 $\mu\text{kat/l}$	neměřen	neměřen
11.	CK 233,91 $\mu\text{kat/l}$	5,06 $\mu\text{kat/l}$	10,18 $\mu\text{kat/l}$	neměřitelně vysoký	176 ng/l

ALT – alaninaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza, CK – kreatinínáza

GFR < 0,5 ml/s je pak maximální bezpečná dávka snížena na 10 mg (11). V klinické praxi se ovšem setkáváme se situacemi, kdy tato skutečnost není respektována.

Riziko rhabdomyolýzy je u rosuvastatinu vyšší u pacientů s přítomným CKD oproti těm bez CKD. Taktéž vykazoval rosuvastatin vyšší riziko rhabdomyolýzy ve srovnání s atorvastatinem (12). Zdá se, že kromě rizika rhabdomyolýzy vykazuje rosuvastatin ve vyšších dávkách také přímou toxicitu na tubulární buňky (13). Ve srovnání s atorvastatinem byl rosuvastatin spojen se zvýšeným rizikem hematurie, proteinurie a konečného stadia CKD s nutností náhrady funkce ledvin (14). Oporu pro superioritu atorvastatinu nad rosuvastatinem najdeme i ve výsledcích studií PLANET I a II u diabetiků i nediabetiků s proteinurií, kde rosuvastatin měl vliv na pokles GFR a nárůst proteinurie, zatímco atorvastatin GFR zlepšoval a proteinurii neovlivnil (15). U atorvastatinu prokázala post-hoc analýza 6 dvojitě zaslepených randomizovaných studií zlepšení funkce ledvin v čase v závislosti na dávce (80 mg vs. 10 mg vs. placebo), a tím se rovněž významně snížilo kardiovaskulární riziko (16).

Co se týče používání statinů perioperačně, jistě by se v rámci redukce výskytu fatálních kardiovaskulárních příhod mělo pokračovat v zavedené terapii statinem při kardiochirurgických i nekardiochirurgických výkonech. Zahájení statinové léčby nárazově před operací nemusí být vhodné zejména u pacientů s preexistujícím CKD vzhledem k riziku AKI. Evropské směrnice k perioperační medikaci pacientů před kardiochirurgickými výkony dospělých pacientů z roku 2024 nedoporučují zahajovat léčbu statiny krátce před plánovanou kardiochirurgickou operací právě z důvodu rizika rozvoje AKI (17–19).

Statiny a lékové interakce

U statinů je třeba brát v potaz lékové interakce. Atorvastatin je metabolizován jaterním izoenzymem CYP3A4, a doporučuje se tak opatrnost a redukce jeho dávky např. v kombinaci s makrolidovými a azolovými antibiotiky, nondihydropyridinovými blokátory kalciových kanálů nebo amiodaronem. Při kombinaci s cyklosporinem A by se neměla překročit denní dávka 10 mg atorvastatinu (11).

U simvastatinu se uvádí největší riziko myopatií obecně a u CKD jej lze podávat do maximální dávky 80 mg jednou denně až do GFR > 0,16 ml/s, při poklesu pod tuto hranici (odpovídá GFR, pod kterou se zahajují metody náhrady funkce ledvin) se nemá překračovat dáv-

ka 40 mg. Rosuvastatin má významně méně lékových interakcí než atorvastatin i simvastatin. Pro riziko myopatií se rosuvastatin nesmí kombinovat s cyklosporinem A (1, 11).

Analýza výsledků

Při hodnocení studovaného malého souboru pacientů nelze přehlédnout, že hned 7 pacientů z 11 (tedy téměř 64 %) s diagnózou rhabdomyolýzy mělo ve své medikaci rosuvastatin, a celkem v 5 případech to bylo v adjustaci na funkci ledvin v dávce vyšší než doporučené. Jeden pacient prodělal rhabdomyolýzu dvakrát, jelikož prvně na ni nebylo bohužel pomýšleno. Jiné statiny než rosuvastatin v tomto malém souboru užívány nebyly. Vyvolávající faktory rhabdomyolýzy se často nejevily jednoznačně. Ve většině případů se spíše jednalo o jejich kumulaci a vesměs šlo o pestré zastoupení napříč různými skupinami etiologických faktorů. Náhrada funkce ledvin byla potřeba celkem v 8 z 12 případů, jeden pacient zemřel a dva pacienti s pokročilou CKD zůstali v chronickém hemodiafiltračním programu. Pokud bylo přistoupeno k náhradě funkce ledvin, s výjimkou zemřelého pacienta trvala doba hospitalizace minimálně 18 dnů. Pozorování je v souladu s literaturou, kde za předpokladu včasného zahájení forsírované diurézy u rhabdomyolýzy může být stav zvládnut konzervativně (7). K diagnóze rhabdomyolýzy často napomohlo izolované zvýšení transamináz v panelu jaterních testů (typicky AST více než ALT), jelikož rutinně se CK a myoglobin na příjmových ambulancích nemocnic neodebírají. Vzhledem k horší dostupnosti laboratorního stanovení byl myoglobin použit v rámci diferenciální diagnostiky pouze u dvou pacientů.

Při rhabdomyolýze dochází také ke zvýšení sérových troponinů, zejména u starších pacientů. Lze to pozorovat i ve sledovaném souboru pacientů, kde byl ve čtyřech případech nabírán troponin I, a to spíše k vyloučení akutního koronárního syndromu. Podle izraelské studie prováděné ovšem na pacientech bez poklesu GFR a s dobrou funkcí levé komory srdeční nemusí elevované troponiny I nebo T mít původ z poškozených rhabdomyocytů, ale naopak se může jednat o infarkt myokardu II. typu. Elevace troponinů při rhabdomyolýze byla asociována s vyšší mortalitou bez ohledu na funkci ledvin a levé srdeční komory, na základě čehož autoři studie doporučují při rhabdomyolýze monitorovat hladiny troponinů v rámci stratifikace rizik, a v případě elevace zvážit intenzivnější sledování a důslednější management v péči

LIPERTANCE®

ATORVASTATIN / PERINDOPRIL ARGININ / AMLODIPIN

**PRO VÍTĚZNOU PARTII
S HYPERTENZÍ A DYSLIPIDEMIÍ**



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

Složení: Lipterance 10 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/10 mg, 40 mg/10 mg/10 mg potahované tablety obsahují 10 mg atorvastatinu (ator)/5 mg perindopril-argininu (per)/5 mg amlodipinu (amlo), 20 mg ator/5 mg per/5 mg amlo, 20 mg ator/10 mg per/5 mg amlo, 20 mg ator/10 mg per/10 mg amlo, 40 mg ator/10 mg per/10 mg amlo. Obsahuje laktózu jako pomocnou látku. **Indikace:** Léčba esenciální hypertenze a/nebo stabilní ischemické choroby srdeční ve spojení s primární hypercholesterolemii nebo smíšenou (kombinovanou) hyperlipidemií, jako substituční terapie u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných atorvastatinem, perindoprilem a amlodipinem podávaných současně ve stejné dávce, jaká je obsažena v této kombinaci, ale jako samostatné přípravky. **Dávkování a způsob podání:** Obvyklá dávka je jedna tableta denně. Fixní kombinace není vhodná pro iniciační léčbu. Je-li nutná změna dávkování, titrace se má provádět s jednotlivými složkami. **Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky:** U pacientů užívajících antiaritmika elbasvir/grazoprevir proti hepatitidě C nebo letermovir jako profylaxe infekce cytomegalovirem, souběžně s přípravkem Lipterance nesmí dávat atorvastatinu v přípravku Lipterance překročit 20 mg/den. Užívání přípravku se nedoporučuje u pacientů užívajících letermovir společně s cyklosporinem. **Starší pacienti a pacienti s poruchou funkce ledvin:** Ize podávat pacientům s clearance kreatininu ≥ 60 ml/min, není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu < 60 ml/min, u těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávky s jednotlivými složkami. **Pacienti s poruchou funkce jater:** Přípravek má být podáván s opatrností a je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním v aktivním stavu. **Pediatrická populace:** Použití u dětí a dospívajících se nedoporučuje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, nebo na jiné ACE inhibitory, nebo deriváty dihydropridinu, nebo na statiny nebo na kteroukoli pomocnou látku, onemocnění jater v aktivním stavu nebo neobjasněné přetrvávající zvýšení sérových aminotransferáz převyšující 3násobek horní hranice normálních hodnot, během těhotenství, kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodné antikoncepční prostředky (viz bod Těhotenství a kojení*), současné užívání s antiaritmiky glekaprevirem/pibrentasviem proti hepatitidě C, závažná hypotenze, šok (včetně kardiogenního šoku), obstrukce levého ventrikulárního výtokového traktu (např. hypertrofická obstrukční kardiomyopatie a vysoký stupeň stenózy aorty), hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu, anamnéza angioedému (Quinckeho edém) souvisejícího s předchozí terapií ACE inhibitory, dědičný nebo idiopatický angioedém, současné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²), současné užívání se sakubitrilem/valsartanem, Lipterance nesmí být nasazena dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu, mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod Interakce*), signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod Zvláštní upozornění*). **Upozornění:** **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Porucha funkce jater:** Vzhledem k obsahu atorvastatinu v přípravku Lipterance mají být pravidelně prováděny jaterní testy. Pacientům, u kterých se zjistí jakékoliv známky nebo příznaky jaterního poškození, mají být provedeny jaterní testy. Pokud přetrvávají více než trojnásobně zvýšené hodnoty aminotransferáz nad horní hranici normálních hodnot, doporučuje se snížit dávku atorvastatinu nebo léčbu atorvastatinem ukončit. Pacienti, kteří konzumují velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné léčit přípravkem Lipterance s opatrností. **Vliv na kosterní svalstvo:** Jsou-li hladiny CK na začátku léčby významně zvýšené ($> 5 \times$ ULN), léčba nemá být zahájena. Léčba má být přerušena, objevil-li se významné zvýšení hladin CK ($> 10 \times$ ULN), nebo je-li diagnostikována, případně předpokládána rhabdomyolýza. Riziko rhabdomyolýzy je zvýšené při současném podávání přípravku Lipterance s určitými léky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci atorvastatinu, např. se silnými inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů (např. cyklosporin, telithromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, tipranavir/ritonavir, letermovir atd.). Riziko myopatie může být zvýšeno současným užíváním derivátů kyseliny fibrové, antiaritmik k léčbě hepatitidy C (bocepreviru, telapreviru, elbasviru/ grazopreviru, ledipasviru/sofosbuviru), erythromycinu, niacinu nebo ezetimibu. Riziko myopatie a/nebo rhabdomyolýzy může být zvýšeno současným podáváním inhibitorů HMG-CoA reduktázy (např. atorvastatinu) a daptomycinu. Je třeba zvážit dočasné vysazení přípravku Lipterance u pacientů užívajících daptomycin, pokud přínos souběžného podávání nepřevládá riziko.** Přípravek Lipterance se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou vzhledem k obsahu atorvastatinu. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. **Intersticiální plicní onemocnění:** Při podezření na vznik intersticiálního plicního onemocnění u pacienta musí být terapie přípravkem Lipterance přerušena. **Diabetes mellitus:** U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem má být v průběhu prvních měsíců léčby pečlivě sledována glykemie. **Pacienti se srdečním selháním:** mají být léčeni s opatrností. **Hypotenze:** monitorování tlaku krve, renálních funkcí, a draslíku je nutné u pacientů s vysokým rizikem symptomatické hypotenze (volumová deplece nebo závažná renin dependentní hypertenze) nebo se symptomatickým srdečním selháním (se současnou renální insuficiencí nebo bez ní) nebo s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními chorobami. Předchozí hypotenzní odpověď nebo kontraindikací pro podání dalších dávek, které mohou být obvykle užity bez obtíží, jakmile po doplnění objemu stoupne krevní tlak. **Stenóza aortální a mitrální chlopně/hypertrofická kardiomyopatie:** Přípravek je kontraindikován u pacientů se závažnou obstrukcí v oblasti levého ventrikulárního výtokového traktu. **Transplantace ledvin:** Nejsou zkušenosti s podáváním přípravku pacientům po nedávno prodělané transplantaci ledvin. **Renovaskulární hypertenze:** Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání. Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu, a to i u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Porucha funkce ledvin:** monitorování hladiny kreatininu a draslíku, individuální titrace dávky s jednotlivými složkami u pacientů s clearance kreatininu < 60 ml/min, u pacientů se stenózou renální arterie bylo pozorováno zvýšení sérových koncentrací urye a kreatininu, u renovaskulární hypertenze je riziko závažné hypotenze a renální insuficience zvýšené. Amlodipin lze používat u pacientů se selháním ledvin v normálních dávkách. Amlodipin není dialyzovatelný. **U pacientů na hemodialýze:** dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. **Hypersenzitivita/angioedém:** okamžité vysazení léčby a zahájení monitorování do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Souběžné užívání mTOR inhibitorů: zvýšení rizika angioedému. Současné užívání perindoprilu a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba ležba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání inhibitorů ACE s racekadotriem, mTOR inhibitory (např. sirolimusem, everolimusem, temsirolimusem) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání). U pacientů, kteří již užívají inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů a gliptinů. **Anafylaktoidní reakce během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL):** vzácný výskyt život ohrožujících anafylaktoidních reakcí, kterým lze předjet dočasným vysazením léčby před každou aferézou. **Anafylaktoidní reakce během desenzibilizační léčby** (např. jedné blanokřídlých): reakcím je možné se vyhnout dočasným vysazením léčby, nicméně se znovu objevily po neúmyslné expozici. **Neutropenie/agranulocytopenie/leukopenie/anemie:** Přípravek Lipterance má být používán s extrémní opatrností u pacientů se systémovým onemocněním pojiva a cév (collagen vascular disease), u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alopurinolem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečku). **Rasa:** perindopril může být méně účinný na snížení krevního tlaku a může vést k vyššímu výskytu angioedému u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami. **Kašel:** postupuje po ukončení léčby. **Operace/anestezie:** léčba by měla být přerušena jeden den před výkonem. **Hyperkalemie:** pravidelné monitorování sérových koncentrací draslíku u renální insuficience, zhoršené renální funkce, věku (> 70 let), diabetes mellitus, dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidozy a u současného užívání diuretik šetřících draslík a draslíkových doplňků nebo náhrad soli s obsahem draslíku, nebo u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky, které mohou způsobovat vzestup sérových koncentrací draslíku (např. heparin, kotrimoxazol) a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátorů receptorů angiotensinu. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. **Kombinace s lithiem:** nedoporučuje se. **Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):** současné užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutní selhání ledvin). Duální blokáda RAAS se proto nedoporučuje. ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. **Hladina sodíku:** bez sodíku. **Dědičné problémy s intolerancí galaktózy, vrozený nedostatek laktázy nebo malabsorpce glukózy a galaktózy:** přípravek nemá být užíván. **Myasthenia gravis, oční forma myastenie:** V několika případech bylo hlášeno, že statiny de novo indukují nebo zhoršují již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myastenie. Přípravek Lipterance musí být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu. **Interakce:** **Kontraindikace:** Aliskiren (u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin), mimotělní léčba, sakubitril/valsartan, glekaprevir/pibrentasvir. **Nedoporučované kombinace:** Silné inhibitory CYP3A4, současná léčba ACE inhibitorem a blokátorem receptorů angiotensinu, estramustin, lithium, heparin, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim-sulfamethoxazol), draslík-šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolakton), soli draslíku, dantronel (infúze), grapefruit nebo grapefruitová šťáva. **Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:** Induktory a středně silné inhibitory CYP3A4, digoxin, ezetimib, kyselina fusidová, gemfibrozil / deriváty kyseliny fibrové, inhibitory transportérů, warfarin, antidiabetika (inzuliny, perorální antidiabetika), baklofen, nesteroidní antiflogistika (NSAID) (včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den), racekadotril, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin). **Kombinace vyžadující určitou opatrnost:** kolchicin, kolestipol, daptomycin**, perorální kontraceptiva, sympatomimetika, tricycklická antidepresiva/ antipsychotika/ anestetika, zlato, digoxin, atorvastatin, warfarin, letermovir, antihypertenziva a vasodilatancia. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek Lipterance je kontraindikován během těhotenství a kojení. **Fertilita:** U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly zaznamenány reverzibilní biochemické změny na hlavové části spermatozoí. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Schopnost reagovat může být narušena při závratí, bolesti hlavy, únavě nebo nauze. Opatrnost je zapotřebí zejména na začátku léčby. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** edém. **Časté:** nazofaryngitida, hypersenzitivita, hyperglykemie, somnolence, závrat, bolest hlavy, dysgezie, parestezie, vertigo, postižení zraku, diplopie, tinitus, palpitace, hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí), zčervenání, faryngolaryngeální bolest, epistaxe, kašel, dyspnoe, nauzea, zvracení, bolest horní a dolní části břicha, dyspepsie, průjem, zácpa, změny způsobu ve vyprazdňování stolice, flatulence, vyrážka, pruritus, otok kloubů, otok kotníků, bolest končetin, artralgie, svalové spazmy, myalgie, bolest zad, astenie, únavu, periferní edém, abnormální výsledky testů jaterních funkcí, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi. **Méně časté:** rinitida, eozinofilie, hypoglykemie, hyponatremie, hyperkalemie reverzibilní při ukončení léčby, anorexie, insomnie, změny nálad (včetně úzkosti), poruchy spánku, deprese, noční můry, třes, synkopa, hypestezie, amnezie, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní) rozmazané vidění, tachykardie, vaskulitida, bronchospasmus, sucho v ústech, pankreatitida, říhání, hepatitida cytolytická nebo cholestatická, kopřivka, purpura, změna zbarvení kůže, hyperhidróza, exantém, alopecie, angioedém, pemfigoid, fotosenzitivní reakce, bolest krku, svalová únavu, poruchy močení, noční močení, polakisurie, renální selhání, erektilní dysfunkce, gynekomastie, bolest na hrudi, bolest, malátnost, periferní otok, pyrexie, zvýšená hladina urye a kreatininu v krvi, zvýšené tělesné hmotnosti, pozitivní nález leukocytů v moči, snížení tělesné hmotnosti, pád. **Vzácné:** trombocytopenie, stavy zmatenosti, periferní neuropatie, cholestáza, zhoršení psoriázy, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, myopatie, myozitida, rhabdomyolýza, ruptura svalu tendonopatie (někdy komplikovaný rupturou), vzestup hladiny jaterních enzymů, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), akutní renální selhání, anurie/oligurie, lichenoidní léková reakce**. **Velmi vzácné:** leukopenie/neutropenie, agranulocytóza nebo pancytopenie, hemolytická anemie u pacientů s vrozeným deficitem G-6PDH, snížení hladiny hemoglobinu a hematokritu, anafylaxe, hyperonnie, ztráta sluchu, infarkt myokardu, sekundárně k nadměrné hypotenzí u vysoké rizikových pacientů, angina pectoris, cévní mozková příhoda možná sekundárně k nadměrné hypotenzí u vysoké rizikových pacientů, eosinofilní pneumonie, gastritida, gingivální hyperplazie, žloutenka, jaterní selhání, exfoliativní dermatitida, lupus-like syndrom. **Není známo:** imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie, extrapyramidová porucha (extrapyramidový syndrom), Raynaudův fenomén, myasthenia gravis, oční forma myastenie. U jiných inhibitorů ACE byly hlášeny případy SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu). SIADH lze považovat za velmi vzácnou, ale možnou komplikaci spojenou s léčbou inhibitory ACE, včetně perindoprilu. **Předávkování:** Nekardiogenní plicní edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24–48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilační podporu. Včasná resuscitační opatření (včetně hyperventilace) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštějící faktory. **Farmakologické vlastnosti:** Atorvastatin je selektivním a kompetitivním inhibitorem HMG-CoA reduktázy. Perindopril je inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitor), který konvertuje angiotensin I na angiotensin II. Amlodipin, derivát dihydropridinu, je inhibitorem transportu kalciových iontů (blokátor pomalých kanálů nebo antagonist a kalciových iontů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn. **Uchování:** Uchovávejte v dobře uzavřené tubě, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Velikost balení:** Krabička obsahuje 30 nebo 90 (3 obaly na tablety po 30 tabletách) potahovaných tablet Lipterance 10 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/10 mg, 40 mg/10 mg/10 mg. **Držitel rozhodnutí o registraci:** LABORATOIRES SERVIER, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex France. Registrační číslo: Lipterance 10 mg/5 mg/5 mg: 58/428/15-C, Lipterance 20 mg/5 mg/5 mg: 58/429/15-C, Lipterance 20 mg/10 mg/5 mg: 58/430/15-C, Lipterance 20 mg/10 mg/10 mg: 58/431/15-C, Lipterance 40 mg/10 mg/10 mg: 58/432/15-C. **Datum poslední revize textu:** 9. 5. 2025. Před předepsáním přípravků si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravky jsou k dispozici v lékárnách na lékařský předpis. Přípravky jsou částečně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <https://sukl.gov.cz/prehledy-cen-a-uhrad-levic/seznam-levic-a-pzlu-hrazenych-ze-zdravotniho-pojisteni> Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku

** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Lipterance

o pacienta (20). Kardiologické dovyšetření u pacientů s rhabdomyolýzou a výraznou elevací troponinů se tedy obecně jeví jako vhodné.

Pozoruhodné je zasazení výsledků této malé analýzy do kontextu počtu preskripce jednotlivých statinů v daném okrese. Za září 2025 bylo předepsáno 7 109 balení statinů, z čehož čítal atorvastatin 3 471 balení (48,83 %) a rosuvastatin 3 573 balení (50,26 %). Zbylé necelé jedno procento patřilo dohromady simvastatinu (52 balení) a fluvastatinu (13 balení). Téměř totožná frekvence preskripce obou vysoce účinných statinů v okrese a výhradní zastoupení rosuvastatinu ve sledované skupině pacientů tak podporuje předpoklad, že se rosuvastatin podílel na etiologii rhabdomyolýzy. S pečlivým výběrem statinových preparátů včetně adekvátní dávky by tedy mohlo být zabráněno několika příhodám AKI ročně. Roli taktéž může hrát psychologický faktor, kdy lékař raději zvolí jen 40 mg rosuvastatinu místo dvojnásobných 80 mg atorvastatinu, a to třeba i z obav z odmítnutí statinu pacientem. To nepřímo dokládá počet předepsání balení maximálních dávek statinů ze září 2025, kdy byl rosuvastatin předepisován více než čtyřikrát častěji (631 balení rosuvastatinu 40 mg vs. 153 balení atorvastatinu 80 mg). V některých případech z pozorovaného souboru pacientů je rovněž možné, že při poklesu GFR z jiné příčiny se rosuvastatin nakumuloval, a podílel se sám nebo s dalšími faktory na vzniku rhabdomyolýzy sekundárně.

Proto se zdá, že nahrazení rosuvastatinu bezpečnějším preparátem, nebo dokonce vysazení statinu by bylo na zvážení i u pacientů s CKD stadií G1 a G2, případně i u pacientů s normální funkcí ledvin v riziku AKI z jiných příčin, jako jsou např. hypotenze, dehydratace nebo frailty syndrom především u seniorů.

Závěr

Nefroprotektce není jen oddálení progresu CKD, ale také jedna z nedílných součástí prevence kardiovaskulárních onemocnění. Ačkoliv je rosuvastatin ze všech statinů pravděpodobně tím nejúčinnějším a má vynikající mortalitní data, u některých podskupin pacientů nemusí být vhodný. Zejména u pacientů s CKD je rosuvastatin spojen s vyšším rizikem rhabdomyolýzy, a to zpravidla při nerespektování nutnosti redukce dávky s ohledem na GFR. Rosuvastatin také pravděpodobně sám o sobě vykazuje ve vyšších dávkách tubulotoxicitu a je spojen s vyšším rizikem progresu CKD. Riziko rhabdomyolýzy při onemocnění ledvin není u atorvastatinu oproti rosuvastatinu zvýšeno, atorvastatin navíc vykazuje nefroprotektivní efekt. Ať už je ale výběr molekuly jakýkoliv, pacient na hypolipidemické léčbě by měl být pravidelně klinicky i laboratorně monitorován, a v rámci akutních stavů by se pak nemělo zapomínat na možnou přítomnost rhabdomyolýzy.

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:** Děkuji MUDr. Kataríně Nehézové za nefrologickou supervizi. Děkuji MUDr. Radkovi Havlasovi za souhlas s publikací dat. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Bultas J. Vzájemné srovnání statinů z pohledu farmakologa. *Remedia*. [Internet]. 2013; 23(2):143-150. Available from: <https://www.remédia.cz/rubriky/prehledy-komentare-nazory-diskuse/vzajemne-srovnani-statinu-z-pohledu-farmakologa-5656/>.
- Šatný M. Dyslipidemie – známá neznámá. *Vnitř Lek*. [Internet]. 2023;69(5):305-311. Available from: <https://doi.org/10.36290/vnl.2023.060>.
- Piřha J, Kyselák O. Aktualizované postupy v diagnostice a léčbě dyslipidemie. *Vnitř Lek*. [Internet]. 2025;71(3):198-202. Available from <https://doi.org/10.36290/vnl.2025.034>.
- Holbrook A, Wright M, Sung M, et al. Statin-associated rhabdomyolysis: is there a dose-response relationship? *Can J Cardiol*. [Internet]. 2011 Mar-Apr;27(2):146-51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2010.12.024>.
- Petejová N, Zadražil J, Teplán V, et al. Nefrologie kritických stavů. *Jessenius*. Maxdorf: Praha 2023. ISBN 978-80-7345-747-1.
- Bednářová V, Hrušková Z. Rhabdomyolýza jako příčina akutního renálního selhání. *Postgraduální nefrologie*. [Internet]. 2016;14(2):22-24. Available from: <https://www.postgraduálnínefrologie.cz/download/format/pdf/id/674/>.
- Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis -- an overview for clinicians. *Crit Care*. [Internet]. 2005 Apr;9(2):158-69. Available from: <https://doi.org/10.1186/cc2978>.
- Zhou S, Chen R, Liu J, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Atorvastatin Versus Rosuvastatin: A Multi-database Cohort Study. *Ann Intern Med*. [Internet]. 2024 Dec;177(12):1641-1651. Available from: <https://doi.org/10.7326/M24-0178>.
- Sahebkar A, Cicero AFG, Di Giosia P, et al. Pathophysiological mechanisms of statin-associated myopathies: possible role of the ubiquitin-proteasome system. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. [Internet]. 2020 Oct;11(5):1177-1186. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12579>.
- Safitri N, Alaina MF, Pitaloka DAE, et al. A Narrative Review of Statin-Induced Rhabdomyolysis: Molecular Mechanism, Risk Factors, and Management. *Drug Healthc Patient Saf*. [Internet]. 2021 Nov 8;13:211-219. Available from: <https://doi.org/10.2147/DHPS.S333738>.
- Ashley C, Dunleavy A. *The Renal Drug Handbook: The Ultimate Prescribing Guide for Renal Practitioners*, 5th Edition. [Internet]. CRC Press: 2018. ISBN-13978-1-138-62479-5. Available from: <https://doi.org/10.1201/9780429460418>.
- Shin JI, Qiao Y, Surapaneni A, et al. Abstract P147: Association Of Rosuvastatin Use With Risk Of Rhabdomyolysis Across Chronic Kidney Disease Status. *Circulation*. [Internet]. 2021;143(Suppl_1). Available from https://doi.org/10.1161/circ.143.suppl_1.P147.
- Ward FL, John R, Bargman JM, et al. Renal Tubular Toxicity Associated With Rosuvastatin Therapy. *Am J Kidney Dis*. [Internet]. 2017 Mar;69(3):473-476. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.08.037>.
- Shin JI, Fine DM, Sang Y, et al. Association of Rosuvastatin Use with Risk of Hematuria and Proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. [Internet]. 2022 Sep;33(9):1767-1777. Available from: <https://doi.org/10.1681/ASN.2022020135>.
- de Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. [Internet]. 2015 Mar;3(3):181-90. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70246-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70246-3).
- Vogt L, Bangalore S, Fayyad R, et al. Atorvastatin Has a Dose-Dependent Beneficial Effect on Kidney Function and Associated Cardiovascular Outcomes: Post Hoc Analysis of 6 Double-Blind Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. [Internet]. 2019 May 7;8(9):e010827. Available from: <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010827>.
- Ma B, Sun J, Diao S, Zheng B, et al. Effects of perioperative statins on patient outcomes after noncardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Med*. [Internet]. 2018 Aug;50(5):402-409. Available from: <https://doi.org/10.1080/07853890.2018.1471217>.
- Jeppsson A, Rocca B, Hansson et al. 2024 EACTS guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery *Eur J Cardiothorac Surg*. [Internet]. 2024 Dec 26;67(1):e3ae355. Available from: <https://doi.org/10.1093/ejcts/e3ae355>.
- Piřha J. Můj pacient užívá statin a chystá se na operaci. *Časopis lékařů českých*. [Internet]. 2024; 163(7-8):309-313. Available from: <https://www.prolekare.cz/casopisy/casopis-lekaru-ceskych/2024-7-8-1/muj-pacient-uziva-statin-a-chysta-se-na-operaci-139951>.
- Naamany E, Medeot S, Edel Y, et al. Elevated troponin levels in rhabdomyolysis as a predictor of mortality in patients with normal kidney and cardiac function. *Sci Rep*. [Internet]. 2025 Mar 20;15(1):9575. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-94405-3>.

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:

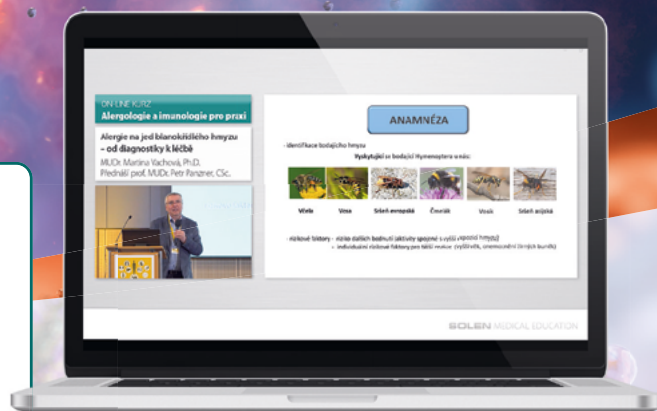
prof. MUDr. Petr Panzner, CSc.

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.

Vnitřní lékařství

Ročník 71, 2025, číslo 8

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 2026
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 2026 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:

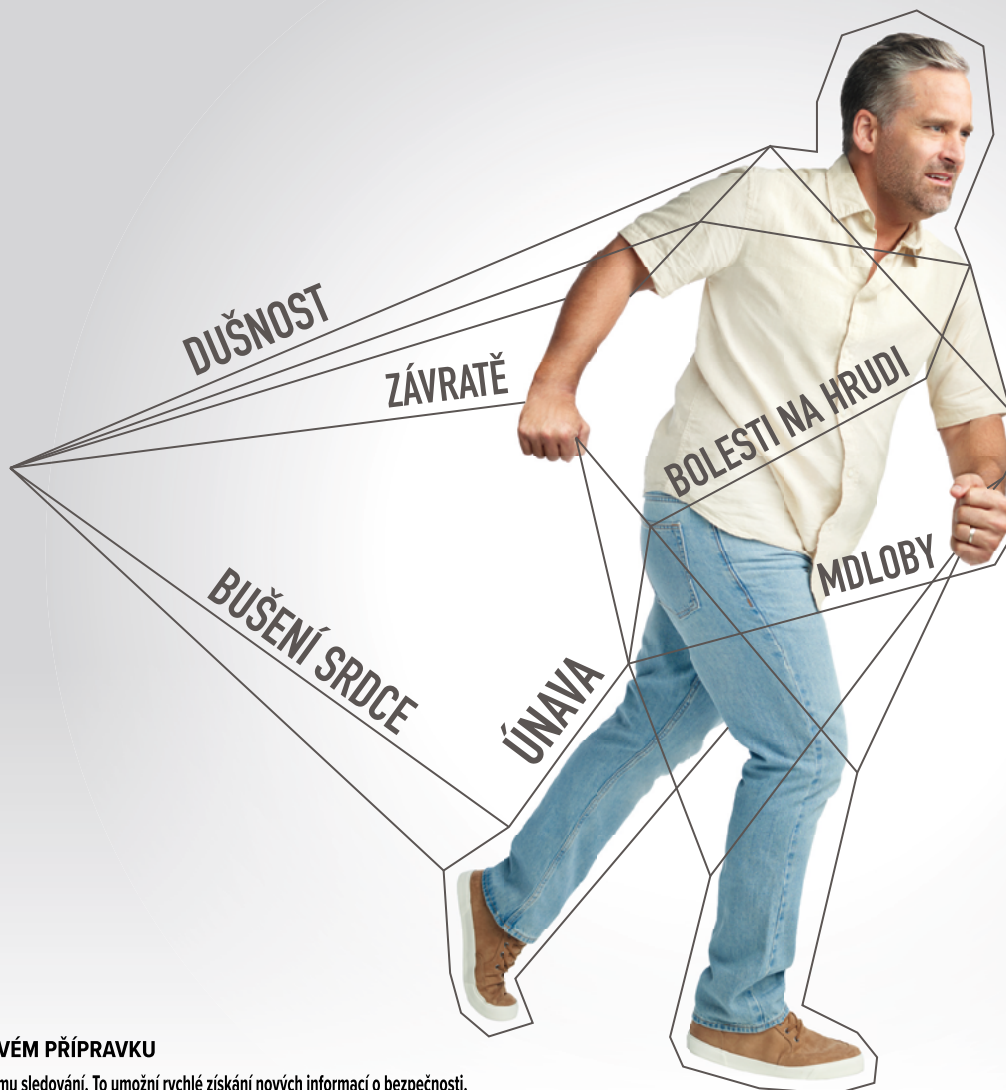
EMBASE: Excerpta Medica, SCOPUS, MEDLINE, Index Medicus,
Bibliographia medica Českoslovacca, Bibliographia medica Slovaca,
Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex



HYPERTROFICKÁ KARDIOMYOPATIE (HKMP)

CAMZYOS®
(mavacamten) 2,5, 5, 10, 15mg
capsules

SYMPTOMY OMEZUJÍCÍ PACIENTA



ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

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

Název léčivého přípravku: Camzyos 2,5 mg tvrdé tobolky, Camzyos 5 mg tvrdé tobolky, Camzyos 10 mg tvrdé tobolky, Camzyos 15 mg tvrdé tobolky. **Složení:** Jedna tvrdá tobolka obsahuje mavacamten 2,5 mg nebo 5 mg nebo 10 mg nebo 15 mg. **Indikace:** Camzyos je indikován k léčbě symptomatické hypertrofické obstrukční kardiomyopatie (oHCM) (NYHA, třída II-III) u dospělých pacientů. **Dávkování a způsob podání:** Před zahájením léčby je třeba pomocí echokardiografie vyšetřit ejekční frakci levé komory (LVEF). Léčbu nelze zahájit, pokud je LVEF < 55 %. Ženy ve fertilním věku musí mít před zahájením léčby negativní těhotenský test. Přiměřená dávka se stanovuje na základě genotypizace na určení fenotypu cytochromu P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19). Pacienti s fenotypem pomalého metabolizátoru CYP2C19 mají zvýšené expozice mavakamtenu (až 3násobně), což může vést ke zvýšenému riziku systolické dysfunkce v porovnání s normálními metabolizátory. Pokud k zahájení léčby dojde před určením fenotypu CYP2C19, mají pacienti dodržovat pokyny pro dávkování pro pomalé metabolizátory, dokud nebude určen fenotyp CYP2C19. Rozsah dávek je 2,5 mg až 15 mg. Podrobné informace o dávkování viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. Souběžná léčba silnými inhibitory CYP3A4 u pacientů s fenotypem pomalého metabolizátoru CYP2C19 a s neurčeným fenotypem CYP2C19. Souběžná léčba kombinací silného inhibitoru CYP2C19 a silného inhibitoru CYP3A4. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Mavacamten snižuje LVEF a může způsobit srdeční selhání v důsledku systolické dysfunkce definované jako symptomatická LVEF < 50 %. U pacientů se závažným interkurentním onemocněním, jako je infekce nebo arytmie (včetně fibrilace síní nebo jiné nekontrolované tachyarytmie), nebo těch, kteří podstupují velkou operaci srdce, může být vyšší riziko systolické dysfunkce a progresu do srdečního selhání. Před zahájením léčby je třeba změřit LVEF a poté ji pečlivě sledovat. Přerušeni léčby může být nezbytné k zajištění, že LVEF zůstane ≥ 50 %. Zahájení léčby nebo zvýšení dávky silného nebo středně silného inhibitoru CYP3A4 nebo jakéhokoli inhibitoru CYP2C19 může zvýšit riziko srdečního selhání v důsledku systolické dysfunkce. Podrobné informace viz SPC. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Jeli u pacienta užívajícího mavacamten zahájena léčba novým negativně inotropním léčivem, nebo je zvýšena dávka negativně inotropního léčiva, je třeba zajistit pečlivý lékařský dohled s monitorováním LVEF, dokud není dosaženo stabilního dávkování a klinické odpovědi. U středně rychlých, normálních, rychlých a ultrarýchlých metabolizátorů CYP2C19 je mavacamten primárně metabolizován cytochromem CYP2C19 a v menší míře cytochromem CYP3A4. U pomalých metabolizátorů CYP2C19 je metabolizován především cytochromem CYP3A4. Inhibitory/induktory CYP2C19 a inhibitory/induktory CYP3A4 tak mohou ovlivnit clearance mavakamtenu a zvýšit/snížit jeho plazmatickou koncentraci v závislosti na fenotypu CYP2C19. Podrobné informace viz SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí mít před zahájením léčby negativní těhotenský test a musejí používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu 6 měsíců po jejím ukončení. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky jsou závratě, dušnost, systolická dysfunkce a synkopa. Pro další informace viz SPC. **Velikost balení:** 14, 28 nebo 98 tvrdých tobolek. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/23/1716/001-008. **Poslední revize textu:** 05/2025.

Před předepsáním si přečtěte úplný souhrn údajů o přípravku (SPC). Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <https://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz.

*Všimněte si prosím změn v Souhrnu údajů o přípravku.