

svět praktické MEDICÍNY

ČASOPIS POSTGRADUÁLNÍHO VZDĚLÁVÁNÍ LÉKAŘŮ

PRO VŠECHNY AMBULANTNÍ I NEMOCNIČNÍ LÉKAŘE V PRAXI



7. ROČNÍK

1/2025

Znalostní testy
s kredity ČLK

Hlavní témata čísla: DIABETES MELLITUS, OBEZITA

- Rozhovor s MUDr. Janem Šoupalem
- Nové registrace
- Dysurie
- Polymorbidní pacient
- Remise diabetu
- Semaglutid a vliv na kardiovaskulární riziko
- Semaglutid v terapii nadváhy a obezity
- Inkretiny – přelomová léčba diabetu a obezity
- Inzuliny – změny v portfoliu
- Léčba DKD v roce 2025
- MASLD u diabetiků
- Diagnostika a management hypertenze
- Zácpa – choroba více odborností
- Léčba intersticiálních plicních procesů
- Probiotika a diabetes
- Znalostní test: 2 kredity ČLK



XONITE s.r.o.
nakladatelství
lékařské literatury

Vildagliptin/Metformin STADA

LÉČBA DIABETU DVOJÍ SILOU



- Synergický účinný antidiabetický efekt vildagliptinu a metforminu – intervence více patofyziologických mechanismů diabetu najednou
- Vildagliptin/Metformin STADA nezvyšuje tělesnou hmotnost
- Nízké riziko hypoglykemie
- Dobrá tolerance ze strany pacienta
- Lepší adherence k léčbě díky sloučení dvou tablet do jedné



Zkrácená informace o přípravku: Vildagliptin/Metformin STADA 50 mg/850 mg potahované tablety; 50 mg/1000 mg potahované tablety

Indikační skupina: léky užívané při léčbě diabetu, kombinace perorálních léků snižujících hladinu glukózy v krvi. **Složení:** Vildagliptin/Metformin STADA 50 mg/850 mg potahované tablety; jedna potahovaná tableta obsahuje vildagliptinum 50 mg a metformini hydrochloridum 850 mg (odpovídá metforminu 660 mg). Vildagliptin/Metformin STADA 50 mg/1000 mg potahované tablety; jedna potahovaná tableta obsahuje vildagliptinum 50 mg a metformini hydrochloridum 1000 mg (odpovídá metforminu 780 mg). **Indikace:** Vildagliptin/Metformin STADA je indikován jako přídatná léčba k dietě a cvičení ke zlepšení kontroly glykemie u dospělých s diabetes mellitus typu 2: • u pacientů, kteří nejsou adekvátně kontrolováni metformin hydrochloridem samotným. • u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací samostatně podávaných tablet vildagliptinu a metformin hydrochloridu. • v kombinaci s ostatními léčivými přípravky, určenými k léčbě diabetu, včetně inzulínu, pokud tyto léčivé přípravky neposkytují adekvátní kontrolu glykemie (viz body 4.4, 4.5 a 5.1 pro data dostupná k různým kombinacím). **Dávkování a způsob užívání:** Dospělí s normální funkcí ledvin ($GFR \geq 90 \text{ ml/min}$) Léčba přípravkem Vildagliptin/Metformin STADA může být zahájena buď tabletou o síle 50 mg/850 mg nebo 50 mg/1000 mg podávanou dvakrát denně, jednu tabletu ráno a druhou večer. • U pacientů nedostatečně kontrolovaných maximální tolerovanou dávkou metforminu v monoterapii: zahajovací dávka přípravku má obsahovat dávku vildagliptinu 50 mg dvakrát denně (celková denní dávka 100 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané. **Pediatrická populace:** podávání přípravku Vildagliptin/Metformin STADA dětem a dospívajícím (<18 let) se nedoporučuje. Způsob podání: perorální podání. Užívání přípravku s jídlem nebo hned po jídle může snížit výskyt gastrointestinálních příznaků souvisejících s metforminem (viz také bod 5.2). **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Další KI jsou: jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza); diabetické prekóma; závažné renální selhání ($GFR < 30 \text{ ml/min}$) (viz bod 4.4); akutní stavy s možností změny funkce ledvin (dehydratace, závažná infekce, šok, intravaskulární aplikace jodovaných kontrastních látek (viz bod 4.4); akutní nebo chronické onemocnění, které může být příčinou tkáňové hypoxie (srdeční nebo respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok); zhoršená funkce jater (viz body 4.2, 4.3 a 4.8); akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus; kojení. **Interakce:** Vildagliptin má nízký potenciál pro interakce se společně podávanými léčivými přípravky. Jako u jiných perorálních antidiabetik může být hypoglykemický účinek vildagliptinu snížen některými léčivými látkami, např. thiazidy, kortikosteroidy, thyroideálními přípravky a sympatomimetiky. Souběžné použití s metforminem se nedoporučuje s alkoholem, s jódovými kontrastními látkami. **Hlavní nežádoucí účinky:** Infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, bolest hlavy, závratě, třes, zvracení, průjem, nauzea, plynatost, zácpa, gastroesofageální refluxní choroba, bolest břicha, včetně nadbřívku, hyperhidróza, pruritus, vyrážka, dermatitida, atalgie, asténie. **Upozornění:** Vildagliptin/Metformin STADA není substituentem inzulínu u pacientů, u kterých je nutné inzulín podávat a nemá se používat u pacientů s diabetem typu 1. Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahájováno s opatrností. Pacienti a/nebo pečovatelé mají být informováni o riziku laktátové acidózy. Pacienti s poruchou funkce jater, včetně pacientů, kteří mají zvýšené hodnoty ALT nebo AST $> 3 \times$ nad ULN před zahájením léčby, nemají být léčeni přípravkem Vildagliptin/Metformin STADA (viz body 4.2, 4.3 a 4.8). Užívání vildagliptinu bylo spojeno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. **Těhotenství a kojení:** přípravek se během těhotenství a kojení nemá podávat. **Balení na trhu:** 60 potahovaných tablet. **Podmínky uchovávání:** nejsou žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem. **Datum první registrace:** 2.11.2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** STADA Arzneimittel AG, Německo. **Registrační číslo:** Vildagliptin/Metformin STADA 50 mg/850 mg potahované tablety: 18/482/19-C Vildagliptin/Metformin STADA 50 mg/1000 mg potahované tablety: 18/483/19-C.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznáme s úplným souhrnem údajů o přípravku.

Úvodní slovo



Vážené dámy a pánové,

první číslo Světa praktické medicíny roku 2025 opět nabízí pestrý přehled nejnovějších poznatků napříč obory, s důrazem na praktickou využitelnost i v ordinaci praktického lékaře. Již 23. díl farmakologického okénka věnoval doc. Slíva tentokrát genové terapii mnohočetného myelomu (specifická protilátka linvoseltamab), dále datopotamabu pro léčbu pokročilého karcinomu prsu a tisotumabu pro léčbu pokročilého karcinomu děložního čípku. Genová terapie Vyjuvek znamená průlom v léčbě pacientů s dystrofickou epidermolysis bullosa, u níž donedávna dominovala pouze podpůrná péče. Účinnost této terapie v hojení kožních lézí je podložena robustními daty z fáze III klinického hodnocení. Přehledový článek amerických autorů doplněný o odborný komentář českého odborníka rozebírá přístup k diferenciální diagnostice častého symptomu z klinické praxe – dysurie u dospělých. Upozorňuje na rizika záměny infekčních a neinfekčních příčin a zdůrazňuje význam cíleného vyšetření včetně kultivace moči, zejména u pacientů s rekurentními obtížemi. Multioborovost časopisu dokládají krásné přehledové články expertů v jednotlivých oborech, které kompletizují informace o častých praktických problémech, s nimiž se praktičtí lékaři často setkávají (hypertenzi, plicních fibrózách a zácpě). Soubor článků je věnován problematice diabetu z několika úhlů a hned první část se promítá v článku o polymorbidním pacientovi v ordinaci praktického lékaře. Další článek je věnován přehledu současné inzulinové léčby. Aktuálním tématem nejen, ale především v diabetologii jsou léky odvozené od hormonů gastrointestinálního traktu. Dnes je již jasně patrné, že jejich význam (primárně antidiabetik a později i antiobezitik) přesahuje (díky citlivým tkáňovým receptorům takřka ve všech tkáních) do řady dalších oborů (kardiologie, nefrologie, kognice), nejen u pacientů s diabetem. Můžeme očekávat jejich další rychlý rozvoj a významnou pozici nejenom v prevenci nefropatií (článek prim. Vachka) a kardiovaskulárních projevů (prof. Karásek), ale i v dalších oborech (aktuálně v neurologii). V článcích profesora Svačiny se dočtete jak o místě těchto léků také v prevenci diabetu 1. i 2. typu, tak i o současných možnostech remise již manifestního diabetu. Jak je patrné, toto číslo opět potvrzuje, že kvalitní medicína stojí na kombinaci moderních vědeckých poznatků a pečlivého klinického uvažování. Věříme, že bude přínosem pro každodenní rozhodování ve vaší praxi.

*Přeji vám příjemné čtení
Alena Šmahelová*

Obsah

Úvodní slovo	1
--------------------	---

Rozhovor: Diabetologie

Rozhovor s MUDr. Janem Šoupalem, Ph.D.

Umělá inteligence může řešit nedostupnost a standardizaci péče o pacienty	5
--	---

Aktuality

doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., MBA

Nové registrace Evropskou lékovou agenturou	9
---	---

MEDICÍNA VE SVĚTĚ

Dysurie

Ariel Hoffman, MD, MPH, Katelyn A. Dolezal, MD, Rob Powell, DO

Dysurie: hodnocení a diferenciální diagnostika u dospělých	12
--	----

Komentář k článku

Dysurie: hodnocení a diferenciální diagnostika u dospělých

MUDr. Marek Broul, Ph.D., MBA, FECSM	21
--	----

MEDICÍNA V ČR

Guidelines

MUDr. Igor Karen

Polymorbidní pacient v ordinaci všeobecného praktického lékaře	22
--	----

Diabetes mellitus

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

Remise diabetu	32
----------------------	----

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

Semaglutid, zejména perorální, a jeho vliv na kardiovaskulární riziko	37
---	----

Léčba obezity

MUDr. Jakub Mitro, MBA

Wegovy® (semaglutid 2,4 mg s. c.) v terapii nadváhy a obezity	42
---	----

Inkretiny

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

Inkretiny – přelomová léčba diabetu a obezity je jen začátek... ..	46
--	----

Inzulinoterapie

MUDr. Katarína Halčíková

Jaké inzuliny máme v současnosti k dispozici? (změny v portfoliu)	52
---	----

Onemocnění ledvin

MUDr. Jan Vachek, MHA

Diabetické onemocnění ledvin – jak jej nepřehlédnout a správně léčit v roce 2025 podle moderních poznatků?	55
---	----

MASLD

MUDr. Igor Romanko, MUDr. Luděk Hrdlička

Steatotické postižení jater a pankreatu u diabetiků	60
---	----

Redakční rada

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

Členové redakční rady:

prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc.

prof. MUDr. Lucie Bankovská

Motlová, Ph.D.

prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.

prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.

MUDr. Igor Karen

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

MUDr. Michal Prokeš

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.

doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., MBA

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

MUDr. Alena Šebková

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

MUDr. Jan Šoupal, Ph.D.

MUDr. Jiří Tomášek

MUDr. Jan Vachek, MHA

prof. MUDr. Martina Kozíar

Vašáková, Ph.D.

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

prof. MUDr. Zdeněk Zadák, CSc.

MUDr. Libor Zámečník, Ph.D.

Vyloučení odpovědnosti

Autoři, vydavatel i recenzenti věnovali maximální možnou péči správnosti informací uvedených v této publikaci – všechny byly kontrolovány a uváděny do souladu s aktuálním stavem znalostí v době přípravy díla. Přesto však nelze s naprostou jistotou zaručit absolutní bezchybnost. Z těchto důvodů se vylučují jakékoliv nároky na úhradu přímých či nepřímých škod.

Redakce nezodpovídá za obsah a kvalitu uveřejněné inzerce.

Tato publikace ani žádná její část nesmí být kopírována, rozmnožována ani jinak šířena bez písemného souhlasu vydavatele.

Hypertenze

prof. MUDr. Jitka Mlíková Seidlerová, Ph.D.

Diagnostika a management hypertenze 67

Obstipace

MUDr. Michal Vjaclovský, prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.

Zácpa – choroba více odborností 74

Intersticiální plicní procesy

doc. MUDr. Martina Šterclová, Ph.D.

Cílená léčba intersticiálních plicních procesů 81

Probiotika

Krátké dotazy

Probiotika a diabetes mellitus 86

ZNALOSTNÍ TEST

Znalostní test: 2 kredity ČLK 88

svět praktické MEDICÍNY

Vydavatel: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, z.s., Sokolská 490/31, 120 00 Praha 2

Evidenční číslo MK ČR: E 23475, ISSN 2694-8516

Zpracování: Axonite CZ s.r.o., Mlečice 47, 338 08 Zbiroh, IČ: 287 33 681, www.axonite.cz

Svět praktické medicíny | číslo: 1/2025 | ročník: 7 | **vedoucí vydání:** prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc. |

adresa redakce: Axonite CZ s.r.o., Mlečice 47, 338 08 Zbiroh | telefon +420 222 544 852 |

redakce: Jindra Moravcová, jindra.moravcova@axonite.cz | **grafická úprava:** Jindřich Studnička | **jazyková úprava:** Jindra Bláhová |

inzerce: Ing. Lucie Jiroutková, lucie.jiroutkova@axonite.cz, tel.: 605 312 073 |

ředitel společnosti: Mgr. Jiří Šíroky, jiri.siroky@axonite.cz, tel.: 777 219 123 |

ekonomický ředitel: Petr Suchanka, petr.suchanka@axonite.cz, tel.: 608 058 398 |

tisk: Marten, spol. s r.o., Českobrodská 876/48, 190 00 Praha 9 |

Dáno do tisku 22. 5. 2025 | Určeno odborné zdravotnické veřejnosti.

Recenzované články.

Přetisk a jakékoliv šíření je povoleno pouze se souhlasem vydavatele.

Nevyžádané příspěvky se nevracejí. Redakce neodpovídá za věcnou a jazykovou správnost inzerátů |

Copyright © Axonite CZ s.r.o., 2025



9 772694 851008



Dexcom G7

Řid'te svůj diabetes sebevědomě

Vytvořen pro jednoduchost

Dexcom G7, systém kontinuálního monitorování hladiny glukózy v reálném čase (rt-CGM), vám poskytuje účinné a **snadné** řízení diabetu.

Dexcom G7 má řadu přizpůsobitelných výstrah, které vás varují v případě vysoké či nízké hladiny glukózy.

Dexcom G7 automaticky odesílá data o glukóze do vašeho chytrého telefonu nebo chytrých hodinek[†], takže snadno uvidíte, jaká je vaše hladina glukózy a kam směřuje – vše bez píchání do prstů*, skenování nebo kalibrací.

- 1 Až 10denní životnost senzoru** s dodatečnou 12hodinovou dobou na výměnu senzoru.
- 2 Bezbolestné zavádění** s jednoduchým aplikátorem na jedno stisknutí.¹
- 3 Bezproblémová konektivita** s chytrým zařízením[†] nebo přijímačem Dexcom.
- 4 Nově navržená aplikace** se zabudovanou Dexcom Clarity.

ZÁKAZNICKÁ PODPORA tel.: **800 100 261**, e-mail: info@aimport.cz
TECHNICKÁ PODPORA řešení problémů, reklamace: www.aimport.cz/servis

*Pokud výstrahy a naměřené hodnoty z Dexcom G7 neodpovídají vašim příznakům a očekáváním, pro rozhodnutí o léčbě použijte glukometr. [†]Seznam kompatibilních zařízení najdete na www.dexcom.com/compatibility. Pro zobrazení naměřených hodnot glukózy na chytrých hodinkách je vyžadován kompatibilní chytrý telefon. ¹ Uživatelská příručka Dexcom G7. 2 Garg SK et al. Diabetes Technol Ther. 2022; 24 (6): 373–380. 3 Beck RW, et al. JAMA. 2017;317(4):371–378. 4 Welsh JB, et al. J Diabetes Sci Technol. 2022;19322968221099879. 5 Martens T, et al. JAMA. 2021;325(22):2262–72. 6 Gilbert T, et al. Diabetes Technol & Ther. 2021;S35–S39. Dexcom, Dexcom Follow a Dexcom Clarity jsou registrované obchodní známky společnosti Dexcom, Inc. v USA a v jiných zemích. ©2022 Dexcom International Ltd. Všechna práva vyhrazena. Dexcom International Ltd and její přidružené evropské subjekty. Tento produkt je kryt U.S. patentem. www.dexcom.com | +1.858.200.0200 | Dexcom, Inc. 6340 Sequence Drive San Diego, CA 92121 USA | MDSS GmbH Schiffgraben 41 30175 Hannover, Germany. LBL-1001966 Rev001. Zdravotnický prostředek používejte pouze v souladu s uživatelskou příručkou. Vhodnost léčby zdravotnickým prostředkem, vyhodnocení léčby a změny léčby vždy konzultujte s lékařem.

MUDr. Jan Šoupal, Ph.D.: „Umělá inteligence může řešit nedostupnost a standardizaci péče o pacienty.“

Rozhovor vedla
Jindra Moravcová

MUDr. Jan Šoupal, Ph.D.

- III. klinika – endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze
- vědecký sekretář České diabetologické společnosti ČSL JEP

❑ Chtěl jste být vždycky lékařem?

Úplně původně ne, i když do zdravotnictví jsem namířeno měl. Studoval jsem zdravotního laboranta. Ale poměrně rychle jsem pochopil, že to nebude cesta, kterou chci jít. Po maturitě mi zbývalo buď jít na medicínu, nebo farmacii. Nabízely se i nějaké technické obory, ale ty mě nelákaly. Vybral jsem si medicínu a vcelku bez problému jsem prošel prvními ročníky. Spoustu předmětů z prvních ročníků jsem znal, protože jsem z nich maturoval. Mám třeba maturitu z histologie a patologie, hematologie a dalších předmětů, na kterých se z medicíny vyhazovalo a třeba studentům z gymnázií dělávají problémy. Mně zase dělala problémy fyzika, tu jsme měli na střední škole jenom do druhého ročníku a musel jsem se hodně snažit, abych dohnal to, co je studentům gymnázia přednášeno in extenso. Na druhou stranu biofyzika a podobné předměty nejsou na medicíně ty, na kterých se končí studium. Později se rozdíl setřel.

❑ Kdy se objevil váš zájem o diabetologii?

Když jsem se ucházel o místo na 3. interní klinice, měl jsem pohovor s prof. Svačinou a s dalšími profesory, kteří tehdy šéfovali 3. interní klinice. Ptali se mě, kterým směrem bych se chtěl ubírat ve výzkumu. Já jsem neměl žádné vyhraněné preference, proto jsem si vybral



MUDr. Jan Šoupal, Ph.D. – vědecký sekretář České diabetologické společnosti ČSL JEP

[Foto: archiv MUDr. Šoupala]

téma, ve kterém je 3. interní klinika tradičně a dlouhé roky silná – a to je metabolismus a léčba pacientů s diabetem. Jako sekundární lékař jsem prošel všechna oddělení 3. interní kliniky, kde byla náplní mojí práce zejména všeobecná interna, a postupem času jsem přidával specializaci. Poté přišly publikační úspěchy v oblasti diabetologie, prezentace v USA a na velkých mezinárodních kongresech, a tím se to celé ubralo směrem ke specializaci v diabetologii. Přesto ale platí, že 80 % mojí klinické

práce činí péče o pacienty s různými interními onemocněními, protože mám na starosti také pacienty, kteří jsou u nás hospitalizováni.

❑ V oboru diabetologie je o vás slyšet nejvíce zejména v souvislosti s glukózovými senzory. Stojíte za tím, že se senzory dostaly do většího povědomí jako stěžejní směr kompenzace diabetu 1. typu.

Není pochyb o tom, že technologie pro pacienty s diabetem prošly v posledních letech revolucí. Rozhodujícím akcelérátorem tohoto pokroku přitom byly glukózové senzory. Bez senzorů bychom dnes neměli tak dobrou a neustále se zlepšující kompenzaci pacientů s diabetem 1. typu, nové a přesnější ukazatele kompenzace, jako je čas v cílovém rozmezí, ani systémy pro automatické dávkování inzulínu („umělou slinivku“). A nejen to, senzory pomohly vyvrátit některé hluboce zakořeněné omyly a staly se jakousi magnetickou rezonancí a CT vyšetřením pro diabetologii – nástrojem, který nám umožnil vidět a pochopit procesy, které dříve zůstávaly skryté.

Moje první zkušenost se senzory pocházela z klinického výzkumu, kdy jsme je použili k přesnějšímu popisu glykemické variability, která byla tehdy horké téma zejména ve vztahu ke komplikacím diabetu. Díky senzorům jsme najednou

měli tisíce výsledků měření glukózy, z nichž se dala spolehlivě vypočítat míra kolísání glykemií (glykemická variabilita), a ukázalo se, že glykemická variabilita vypočítaná ze senzorů koreluje s komplikacemi diabetu a že přináší další informace nad rámec toho, co nám o riziku komplikací říká glykovaný hemoglobin. Zároveň se v klinické praxi začalo ukazovat, že senzory jsou účinným nástrojem pro snížení glykemické variability u pacientů s diabetem 1. typu, kteří senzory velice dobře přijímali, což bylo v ostrém kontrastu s tím, jak se mnohdy stavěli k tehdejšímu inzulinovému pumpám, které naopak nezřídka odmítali. Přitom právě léčba inzulinovou pumpou byla ještě do nedávna považována za nejefektivnější způsob léčby diabetu 1. typu a byla nabízena prakticky každému pacientovi. Odtud již nebylo daleko k naplánování pro mne asi nejnáročnější studie, která porovnávala čtyři léčebné strategie diabetu 1. typu a měla přinést odpověď na otázku, která léčba diabetu 1. typu přináší nejlepší výsledky. Cesta k takové studii ale nebyla přímočará, docela často jsem slyšel, že takové porovnání není dostatečně vědecké, a že by to tudíž nemělo být našim tématem. Jsem rád, že jsme se tehdy nenechali odradit a studii jsme uskutečnili.

■ Ta studie se jmenuje COMISAIR a změnila významně léčbu diabetu. Popíšte ji trochu detailněji?

Studie porovnávala čtyři léčebné strategie založené na rozdílné kombinaci dávkování inzulinu a způsobu monito-

race glukózy. První skupina pacientů měla inzulinové pumpy s glukometrem, druhá měla pumpy se senzorem, třetí skupina pacientů měla inzulinová pera se senzorem a čtvrtá měla pera s glukometrem. A z té studie velmi rychle vyplynulo, že není tak důležité, jakým způsobem si pacienti aplikují inzulin, jestli k tomu používají pera, nebo pumpy. Ale to, co jednoznačně rozhoduje o jejich kompenzaci a riziku komplikací, je glukózový senzor. Při jeho používání se pacienti dokázali zlepšit mnohem víc než na inzulinové pumpě samotné. Zároveň senzor představoval technologii, kterou mnohem lépe akceptovali a která byla mnohem levnější než inzulinové pumpy, což se líbilo plátcům zdravotní péče u nás i ve světě. Měli efektivnější léčbu za méně peněz. Na základě výsledků této studie se u nás i v zahraničí nabízí pacientům v první řadě glukózový senzor, bez kterého si už léčbu diabetu 1. typu nedovedeme představit. A teprve ve chvíli, kdy se pacient dostatečně nelepší, přidáváme inzulinovou pumpu, dnes už takovou, která automaticky dávkuje inzulin. Pouze v tomto případě je ta pumpa efektivnější než pera a senzor. V průběhu více než deseti let trvání studie se také ukázalo, že léčba se senzory přináší výrazně nižší riziko komplikací, zejména diabetické retinopatie, a dokonce že počínající retinopatie se může vlivem používání senzoru nejen stabilizovat, ale dokonce se nález na sítnici může upravit do normy. Se senzory navíc mají pacienti stabilně lepší kompenzaci, která se s postupem času nezhoršuje, tak jak to bývá

obvyklé u řady jiných chronických onemocnění, kde je typické, že léčba po nějakém čase selhává.

Studie COMISAIR ukázala, že pro úspěch léčby je rozhodující glukózový senzor, jenže nepřinesla odpověď na otázku, jaký typ senzoru je nejvýhodnější. Odpověď ale přinesly naše další studie z programu studií CORRIDA, které jsou pravidelně citovány v amerických i evropských doporučeních pro léčbu diabetu 1. typu.

■ Tyto benefity se tedy logicky promítly v systému úhrad postupně v téměř celém světě.

Ano. Například v USA velký plátc zdravotní péče Medicare zavedl úhradu glukózových senzorů také na základě naší studie. A je to vlastně jediná citace, o kterou se tato pojišťovna opřela ve svojí tiskové zprávě. Studie pomohla k úhradě nejen v USA, ale i v řadě dalších zemí a zaplaťpánbůh pomohla i nám v ČR.

■ Jak tedy vypadají benefity tohoto způsobu léčby pro pacienty?

Diabetes 1. typu zkracuje život podle různých studií o 10–16 let. Dnes se domníváme, že diabetologické technologie jsou schopné velkou část toho, co pacientům diabetes vezme, vrátit zpět. Je samozřejmě stále možné, že se mohou objevit komplikace diabetu, ale většina z nich již nemusí být klinicky významná, takže neohrozí nebo zásadním způsobem neomezí pacienty. Jsme totiž svědky první generace pacientů s diabetem 1. typu, která má reálnou šanci prožít stejně dlouhý život jako jejich vrstevníci. Navíc to pro pacienty znamená výrazné zlepšení kvality života. Tito lidé mohou vykonávat většinu profesí, které si přejí, což je důležité pro úspěch a štěstí v životě. Pamatuji si několik studentů medicíny s diabetem 1. typu, kteří snili o práci v operačních oborech. Dříve to bylo velmi obtížné nebo nereálné, dnes si troufám tvrdit, že díky senzorům a systémům pro automatizované dávkování inzulinu to reálně je.

■ Doted' jsme mluvili o diabetu 1. typu. Ale uplatní se senzory i v léčbě diabetu 2. typu?

Pacienti s diabetem 2. typu tvoří značně heterogenní skupinu. Najdeme mezi nimi takové, u nichž není monitorace senzorů nutná, ale také ty, pro které budou senzory nepostradatelné. V souvislosti s pacienty s diabetem 2. typu mnoho lidí napadá otázka, zda si podobnou nákladnou léčbu takzvaně „zaslouží“,



když si za svůj diabetes mohou sami svým neukázněným životním stylem. Chtěl bych ale zdůraznit, že se jedná o hluboce zakořeněný omyl. Diabetes 2. typu totiž vzniká u geneticky vnímavého jedince, nepříznivé geny jsou podmínkou jeho vzniku, podobně obezita, která je s diabetem 2. typu úzce spojená, má silný genetický podklad. Jinými slovy, každý z nás má individuální míru metabolické tolerance tukové tkáně. Někomu stačí pouze malá akumulace tuku a onemocní diabetem 2. typu, naproti tomu jiný pacient může mít genetické vlohy zejména pro obezitu, mít například 200 kilogramů, ale diabetem ne onemocní.

Vezmeme-li například jednovaječná dvojčata, z nichž každé bude vyrůstat v odlišném prostředí s jinými stravovacími návyky, po nějakém čase zjistíme, že jejich hmotnost je velmi podobná. Závislost obezity a diabetu na genetické výbavě je prostě obrovská. Neříkám, že je úplně stoprocentní, ale skutečně velmi zásadní. Asi si dovedete představit, že vyvrátit hluboce zakořeněný omyl a změnit tak alespoň částečně pohled na pacienty s diabetem 2. typu není jednoduché. Opakovaně na to narážíme při různých jednáních s plátcí zdravotní péče i politiky. Na druhou stranu jsem přesvědčený, že pochopení základní podstaty onemocnění, která se vyskytují v masovém měřítku a zásadním způsobem zasahují do veřejných rozpočtů, považují za klíčové pro plánování národní strategie boje s civilizačními onemocněními. Samozřejmě nikoho v riziku diabetu 2. typu to zcela nezabavuje individuální odpovědnosti, takoví jedinci by se měli snažit o rozumné stravování a pravidelný pohyb. Tímto způsobem lze do určité ovlivnit závažnost diabetu a období, kdy nastoupí. Je velký rozdíl onemocnět diabetem 2. typu ve 35 letech, nebo v 85 letech, kdy již hyperglykemie nestihne napáchat závažné škody a výrazně zkrátit život nemocného.

■ Je to dost silný argument pro vyjednávání o úhradách senzorů pro diabetiky 2. typu?

Museli jsme to usilovně vysvětlovat a bohužel si nemyslím, že se nám to zcela podařilo. Při jednáních s plátcí zdravotní péče je důležitá síla vědeckých důkazů o zlepšení zdravotního stavu pacientů, těch máme pro senzory opravdu mnoho, ale samozřejmě nakonec jde především o finance, a to je potíž pro pacienty s diabetem 2. typu, kterých je prostě mnoho. Navíc si myslím, že není vždy pohodlné



a tzv. výhodné vystoupit ze stereotypu. V našem případě by to totiž znamenalo, že pacienti s diabetem 2. typu a/nebo obezitou si zaslouží naši péči a ochranu o něco více, než se jim doposud dostávalo. Na druhou stranu Česká diabetologická společnost (ČDS) se snaží citlivě vnímat také argumenty plátců zdravotní péče a rozšíření úhrady senzorů pro všechny pacienty s diabetem 2. typu by znamenalo skutečně obrovský náklad do zdravotnických rozpočtů. Dohoda je tedy taková, že pacienti, kteří jsou léčeni několika injekcemi inzulínu denně, by se měli úhrady senzorů v dohledné době dočkat. Takový návrh má podporu Ministerstva zdravotnictví a měl by být brzy projednán v Poslanecké sněmovně ČR. Ještě pro doplnění, jednání o úhradě senzorů pro diabetiky 2. typu trvá už čtyři a půl roku. V minulosti jsme měli značný náskok před mnoha zeměmi, protože u diabetu 1. typu jsme byli mezi prvními zeměmi, kde byly senzory dostupné. Již nyní je jisté, že u diabetu 2. typu budeme bohužel jedni z posledních mezi vyspělejšími zeměmi.

■ Když se bavíme o senzorech, pumpách a podobně, to jsou všechno věci, které se neustále vyvíjejí. Pokrok v technologiích jde stále dopředu. Můžete zmínit nějaké technologické novinky v oboru diabetologie?

Vývoj jde dopředu, ale u senzorů zásadní změny v příštích letech neočekávám. Převážná většina senzorů bude nadále fungovat na elektrochemickém principu. V zahraničí se také několik let používají dlouhodobě měřící implantabilní senzory, které měří na tzv. fluorescenčním principu. Tyto senzory se im-

plantují do podkoží a zvládnou měřit po dobu jednoho roku. Bohužel implantabilní senzory v ČR nejsou nyní dostupné. Jsou příkladem toho, že ne vždy se výrobce přizpůsobí snížení úhrady. Přitom ČR byla jednou z prvních zemí, kde byly tyto senzory dostupné. Nyní se implantují v Polsku, Německu nebo Rakousku. Příští týden budu explantovat poslední podkožní senzor, který doměřil. A to bude zřejmě konec tohoto unikátního programu implantabilních senzorů, který byl díky práci ČDS dostupný pro české pacienty jako v jedné z prvních zemí Evropy. Je to škoda a program implantabilních senzorů se bude velmi složitě resuscitovat.

Ve vývoji jsou i jiné typy senzorů, například senzor detekující glukózu v potu, který vzniká i ve spolupráci univerzit v České republice. Existují také senzory, které umí změřit glykemii ve slinách nebo slzách, takže se uvažuje o speciálních zubních implantátech nebo kontaktních čočkách. Cest je samozřejmě ještě mnohem více, ale v podstatě to musí být senzor, který bude možné vyrábět za rozumné peníze a v masovém měřítku. Protože většina pacientů s diabetem bude nakonec upřednostňovat senzory před glukometrem.

■ V péči o diabetické pacienty je nutný multidisciplinární přístup. Jaký s ním máte zkušenosti vy osobně?

Multidisciplinární přístup je u diabetu klíčový zejména díky tomu, že diabetes přináší mnoho komplikací, které zasahují do řady oborů. Máme velice dobrou spolupráci s kardiologem, spolupracujeme například na včasném záchytu srdečního



MUDr. Jan Šoupal je nejen excelentní lékař, ale také vášnivý rybář. S kamarádem pacientem na rybách...

[Foto: archiv MUDr. Šoupala]

selhání pomocí stanovení NT-proBNP i v některých dalších oblastech. Vynikající jsou v ČR také oční lékaři a myslím si, že třeba v léčbě diabetické retinopatie jsou na špičkové světové úrovni. Patří jim velký dík za to, že většina včas diagnostikovaných pacientů vlivem diabetické retinopatie neoslepne. Asi nejvíce nám schází užší spolupráce s neurology, ale důvodem určitě není neochota, neurologů je prostě nedostatek. Kvůli tomu je poměrně velký problém dostat termíny na EMG nebo žádat o neurologické sledování a léčbu diabetické polyneuropatie. Péči o pacienty s diabetickou neuropatií budeme muset ve stále větší míře zvládat sami, ale na druhou stranu nám to dává i příležitost k dalšímu rozvoji oboru.

Diabetologie se soustředila na léčbu hyperglykemie a rezervy byly v důkladném screeningu a léčbě komplikací diabetu. Prvním příkladem změn v této oblasti je úspěšný projekt screeningu diabetické retinopatie pomocí umělé in-

teligence. Na tento projekt jsem osobně velice hrdý, protože věřím, že pomůže zachránit zrak mnoha pacientům s diabetem a zároveň ukazuje, že česká diabetologie je velice pokroková. Byli jsme jedna z prvních zemí na světě, kde se podařilo vyšetření retinopatie pomocí AI prosadit na národní úrovni, a to včetně úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Nyní jsme asi 2,5 roku od zavedení programu diagnostiky DR a toto vyšetření v loňském roce podstoupilo přes 100 tisíc pacientů s diabetem. Myslím, že to je skvělý příklad využití moderních technologií v běžných diabetologických ordinacích. Pacienti s negativním výsledkem nemusí nutně navštívit očního lékaře, výsledek je velice přesný a v některých regionech pomáhá řešit nedostupnost vyšetření očním lékařem. Časem bude AI pomáhat takřka ve všech oborech. V případě pacientů s diabetem se to v budoucnu může týkat i diskutované diabetické neuropatie, protože exi-

stují způsoby, jak ji stanovit časněji a přesněji, a pomoci nám v tom může opět umělá inteligence. Časný záchyt diabetické neuropatie je přitom klíčový pro prevenci další obávané komplikace diabetu – syndromu diabetické nohy, která je nejčastějším důvodem pro amputaci končetiny.

Diabetologové dnes běžně léčí pacienty s chronickým selháním ledvin, samotní nefrologové by tak velké množství pacientů nezvládli a pacienti se jim předávají až v okamžiku, kdy začíná být pravděpodobné, že nemocný směřuje k náhradě funkce ledvin. Nemělo by se zapomínat, že diabetologie je interním oborem. V rámci předatestační přípravy stráví diabetologové mnoho času na interních lůžkách, kde běžně léčí pokročilé komplikace diabetu. Je tedy logické, že v tom chtějí a mohou pokračovat také u ambulantních pacientů.

❑ Když jste hovořil o umělé inteligenci, vzděláváte se v tomto oboru?

Vzdělávat se snažím a ano, jednou z oblastí mého zájmu je i umělá inteligence. Aniž bychom si to dostatečně uvědomovali, umělá inteligence již nyní zasahuje do mnoha oblastí života, medicínu nevyjímaje. Považuji za důležité, že AI může pomoci řešit nedostupnost zdravotní péče a pomoci její standardizaci. Aby pacienti v Aši, Praze i Eši dostali pokud možno stejně kvalitní a dostupnou péči.

❑ Jmenoval jste hodně činností, kterými se pracovně zabýváte. Zbývá vám čas i na nějaké aktivity mimo medicínu?

Mám dvě malé dcery, jedné bude rok a druhé tři roky, ty jsou pro mne zdrojem každodenní radosti a inspirace. Volný čas tedy věnuji především jim. A pokud mi zbyde ještě nějaký čas, rád si přečtu něco o historii nebo architektuře. Jindy zajdu na ryby nebo pracuji na zahradě a baví mě renovovat starý nábytek.

Inzerce

AKTUÁLNÍ MEDICÍNA
svět praktické
MEDICÍNY

Elektronický archiv časopisů
naleznete na stránkách
www.39plus.cz



Nové registrace Evropskou lékovou agenturou

doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., MBA
Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

Ve 23. dílu tohoto farmakologického okénka se zaměříme na genovou terapii epidermolysis bullosa, mnohočetný myelom, novinky v léčbě karcinomu prsu a karcinomu děložního čípku.

Epidermolysis bullosa (EB) je klinicky a geneticky heterogenní dědičná porucha křehkosti kůže charakterizovaná narušením její struktury na dermoepidermální junkci nebo v bazální vrstvě epidermis, což má za následek zvýšenou kožní vulnerabilitu vůči mechanickému namáhání. V závislosti na konkrétním genetickém defektu a jeho molekulárních důsledcích patří mezi typické klinické znaky puchýře, rány a jizvy po menších traumatech. Rány se mohou projevovat jako akutní, chronické, otevřené (tj. nezhojené do šesti týdnů) nebo opakující se (s opakovanými puchýři, hojením a následným opětovným otevřením). Platí, že pro většinu forem EB neexistuje žádná specifická terapie. Léčba je tak do značné míry pouze podpůrná a zahrnuje péči o rány, kontrolu infekce, nutriční podporu a prevenci a léčbu komplikací.^{1,2}

Novinka v léčbě epidermolysis bullosa

V únoru letošního roku Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) vydal kladné stanovisko, v němž doporučil udělení rozhodnutí o registraci léčivému přípravku Vyjuvek s léčivou látkou **beremagen geperpavec**, jenž je určen k topické léčbě ran u osob s dystrofickou formou epidermolysis bullosa způsobenou mutacemi v genu pro alfa-1 řetězec kolagenu typu 7 (*COL7A1*).

Jde o genovou léčbu založenou na viru herpes simplex 1, geneticky modifikovaném tak, aby jeho genom obsahoval defektní gen *COL7A1*. Poté, co je ve formě gelu aplikován na rány, může trans-

dukovat jak keratinocyty, tak fibroblasty. Uvnitř jádra těchto buněk je *COL7A1* transkribován bez integrace do genomu pacienta. Výsledné transkripty umožňují produkci a sekreci funkčního COL7 buňkami. Proteiny COL7 se uspořádají do ukotvujících fibril, které drží epidermis a dermis pohromadě a jsou nezbytné pro udržení integrity pokožky.³

Přínosem přípravku Vyjuvek je vyšší míra úplného zhojení rány až do šesti měsíců léčby ve srovnání s placebem. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou kašel, rýma, poruchy kůže a podkožní tkáně (svědění, erytém, vyrážka) a zimnice.

Kladné stanovisko CHMP se opírá především o závěry dvojité zaslepené, randomizované a placebem kontrolované klinické studie fáze III zahrnující pacienty (n = 31) ve věku 6 měsíců nebo starší s geneticky potvrzenou dystrofickou epidermolysis bullosa. Pro každého pacienta byl vybrán primární pár ran, přičemž rány byly porovnány podle velikosti, regionu a vzhledu. Rány v každém páru byly náhodně přiřazeny v poměru 1 : 1 k týdenní aplikaci buď beremagen geperpavce (B-VEC), nebo placebu po dobu 26 týdnů. Primárním cílovým bodem bylo úplné zhojení ošetřených ran ve srovnání s neošetřenými ranami po 6 měsících. Po 6 měsících došlo k úplnému zhojení rány u 67 % ran vystavených B-VEC ve srovnání s 22 % ran vystavených placebo (rozdíl 46 %; 95% CI: 24 až 68; p = 0,002). K úplnému zhojení po 3 měsících došlo u 71 % ran vystavených B-VEC ve srovnání s 20 % ran vystavených placebo (rozdíl 51 %; 95% CI: 29 až 73; p < 0,001). Průměrná změna závažnosti bolesti během převazu rány

od výchozího stavu do 22. týdne byla -0,88 u B-VEC a -0,71 u placebo (upravený střední rozdíl nejmenších čtverců, -0,61). Nežádoucí účinky B-VEC a placebo zahrnovaly svědění a zimnici.⁴

Účinný nástroj na refrakterní mnohočetný myelom?

Mnohočetný myelom (MM) zůstává i dnes nevyléčitelnou hematologickou malignitou i přes pokroky v antimyelomové terapii. Při opakovaných cyklech relapsu a remise onemocnění dochází postupně u pacientů s myelomem ke stále kratším obdobím remise a jejich onemocnění se často stává refrakterním na tři hlavní třídy dnes využívaných antimyelomových léčiv, tj. na inhibitory proteazomu, imunomodulační léky a anti-CD38 protilátky. Jsou proto hledány nové přístupy využívající různé mechanismy účinku.

V tomto smyslu je tak bezpochyby dobrou zprávou kladné stanovisko CHMP k léčivé látce **linvoseltamab** (Lynozyfic), která je indikována jako monoterapie právě k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří dostávali alespoň tři předchozí terapie, včetně inhibitoru proteazomu, imunomodulačního činidla a anti-CD38 monoklonální protilátky, a při poslední terapii prokázali progresi onemocnění.

Linvoseltamab je plně humánní bispecifická protilátka BCMA×CD3 charakterizovaná minimální imunogenicitou. Působení na CD3 receptor exprimovaný na povrchu T-lymfocytů buněk a antigen maturace B-lymfocytů exprimovaný na

povrchu plazmatických buněk, včetně maligních buněk mnohočetného myelomu, navozuje aktivaci T-lymfocytů ničících nádorově transformované buňky.⁵

Terapeutický přínos linvoseltamabu byl mj. zaznamenán v klinické studii fáze II zahrnující 117 nemocných s relabující/refrakterní formou mnohočetného myelomu léčených linvoseltamabem. Celkem 39 % z nich mělo vysoce rizikovou cytogenetiku a 28 % mělo penta-refrakterní onemocnění. Při mediánu sledování 14,3 měsíce byla četnost celkové odpovědi (ORR) 71 %, přičemž 50 % dosáhlo $\geq$ kompletní odpovědi (CR). U 104 pacientů léčených dávkou 50 mg s mediánem sledování 7,4 měsíce byla ORR 48 %, přičemž 21 % dosáhlo $\geq$ CR. Medián trvání odpovědi (DOR) u nemocných s dávkou 200 mg ($n = 83$) byl 29,4 měsíce. Při této dávce mezi nejčastější nežádoucí účinky patřily syndrom uvolnění cytokinů, neutropenie a anemie.⁶

Inovace u karcinomu prsu

Novinka **datopotamab deruxtekan** (Datroway) je určena k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým HR-pozitivním, HER2-negativním karcinomem prsu, kteří podstupují endokrinní terapii a alespoň jednu linii chemoterapie v pokročilém nastavení.

Přípravek bude k dispozici ve formě 100mg prášku pro koncentrát pro infuzní roztok. Datopotamab deruxtekan (Dato-DXd) je monoklonální konjugát protilátka-lék schopný se vázat na nádorové buňky exprimující TROP2 (trophoblast surface antigen 2), jenž podléhá internalizaci a intracelulárnímu štěpení. To má za následek uvolnění deruxtekanu v cílových buňkách, poškození DNA a apoptotickou buněčnou smrt.⁷

Přínosem přípravku je pozorované prodloužené přežití bez progresu ve srovnání s chemoterapií, jak bylo prokázáno v randomizované otevřené studii fáze III u pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým karcinomem prsu pozitivním na hormonální receptor (HR) a HER2, po jedné nebo dvou předchozích liniích systémové terapie.⁸

Nemocní ($n = 732$) zde byli randomizováni v poměru 1 : 1 k Dato-DXd (6 mg/kg 1× za 3 týdny) nebo ICC (eribulin/vinorelbin/kapecitabin/gemcitabin). Dvěma primárními cílovými body bylo přežití bez progresu (PFS) pomocí zaslepeného nezávislého centrálního hodnocení (BICR) a celkové přežití (OS). Dato-DXd významně snížil riziko progresu nebo úmrtí ve srovnání s ICC (PFS podle poměru rizik BICR [HR], 0,63 [95% CI: 0,52 až 0,76]; $p < 0,0001$). Konzistentní přínos PFS byl pozorován napříč podskupinami. Stran OS byl pozorován trend ve prospěch Dato-DXd – HR: 0,84 (95% CI: 0,62 až 1,14). Výskyt nežádoucích účinků spojených s léčbou stupně ≥ 3 (TRAE) s Dato-DXd byl nižší než ICC (20,8 % vs. 44,7 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou stomatitida, nevolnost, únava, alopecie, zácpa, zvracení, suché oko, keratitida, anemie, snížená chuť k jídlu, zvýšení ALT a AST, vyrážka, průjem či neutropenie.⁸

Na karcinom cervixu novou cestou

CHMP hned v lednu letošního roku vydala kladné stanovisko stran inovativní léčby karcinomu cervixu. Jde o léčivou látku **tisotumab vedotin** (Tivdak), určenou pro ženy s recidivující či metastazující formou tohoto onemocnění s progresí navzdory aplikované systémové léčbě.

Léčivý přípravek bude k dispozici ve formě 40mg prášku pro koncentrát pro infuzní roztok. Tisotumab vedotin je konjugát protilátka-lék, jenž se váže na nádorové buňky exprimující tkáňový faktor (TF). Po internalizaci se uvolňuje monomethyl auristatin E, který narušuje síť mikrotubulů aktivně se dělících buněk, což vede k buněčné smrti.⁹

Jeho přínos v dané indikaci je podložen především výsledky mezinárodní klinické studie fáze III zahrnující 502 žen podstupujících randomizaci k tisotumab vedotinu (2 mg/kg každé 3 týdny) nebo chemoterapii podle uvážení ošetřujícího lékaře (topotekan, irinotekan, vinorelbin, gemcitabin či pemetrexed).¹⁰

Medián celkového přežití byl signifikantně delší ve skupině s tisotumab vedotinem než ve skupině s chemoterapií (11,5 měsíce [95% CI: 9,8 až 14,9] vs. 9,5 měsíce [95% CI: 7,9 až 10,7]), což jsou výsledky, které představovaly o 30 % nižší riziko úmrtí při podávání tisotumab vedotinu než při chemoterapii (HR: 0,70; 95% CI: 0,54 až 0,89; $p = 0,004$). Medián přežití bez progresu byl 4,2 měsíce (95% CI: 4,0 až 4,4) s tisotumab vedotinem a 2,9 měsíce (95% CI: 2,6 až 3,1) s chemoterapií (HR: 0,67; 95% CI: 0,54 až 0,82; $p < 0,001$). Potvrzená míra objektivní odpovědi byla 17,8 % ve skupině s tisotumab vedotinem a 5,2 % ve skupině s chemoterapií (OR: 4,0; 95% CI: 2,1 až 7,6; $p < 0,001$). Celkem 98,4 % pacientů ve skupině s tisotumab vedotinem a 99,2 % ve skupině s chemoterapií mělo alespoň jeden nežádoucí účinek, který se vyskytl během léčebného období – nežádoucí příhody stupně 3 nebo vyšší se vyskytly u 52,0 % a 62,3 %. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou periferní neuropatie, nevolnost, epistaxe, zánět spojivek, alopecie, anemie a průjem.¹⁰

Literatura

- Has C, Bauer JW, Bodemer C, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol* 2020;183(4):614–627.
- Natsuga K, Shinkuma S, Hsu CK, et al. Current topics in epidermolysis bullosa: Pathophysiology and therapeutic challenges. *J Dermatol Sci* 2021;104(3):164–176.
- Dhillon S. Beremagene geperpavec: first approval. *Drugs* 2023; 83(12):1131–1135.
- Guide SV, Gonzalez ME, Bağcı IS, et al. Trial of beremagene geperpavec (B-VEC) for dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J Med* 2022;387(24):2211–2219.
- Avigan ZM, Rattu MA, Richter J. An evaluation of linvoseltamab for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Opin Biol Ther* 2025;16:1–8.
- Bumma N, Richter J, Jagannath S, et al. Linvoseltamab for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2024;42(22):2702–2712.
- Shastri M, Jacob S, Rugo HS, Hamilton E. Antibody-drug conjugates targeting TROP-2: Clinical development in metastatic breast cancer. *Breast* 2022;66:169–177.
- Bardia A, Jhaveri K, Im SA, et al. Datopotamab deruxtecan versus chemotherapy in previously treated inoperable/metastatic hormone receptor-positive human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer: primary results from TROPION-Breast01. *J Clin Oncol* 2025;43(3):285–296.
- Markham A. Tisotumab vedotin: first approval. *Drugs* 2021;81(18):2141–2147.
- Vergote I, González-Martín A, Fujiwara K, et al. Tisotumab vedotin as second- or third-line therapy for recurrent cervical cancer. *N Engl J Med* 2024;391(1):44–55.



Cadenza[®]

Dokonalost v detailech

Novinka

Zdravotnická sukně JEANS

Perfektně padnoucí sukně
zvýrazní postavu a zajišťí
pohodlí po celý den.
Ideální volba pro ženy,
které ocení eleganci,
kvalitu i styl.



www.cadenza.cz
www.cadenza.sk

Dysurie: hodnocení a diferenciální diagnostika u dospělých

Za článkem následuje komentář

Ariel Hoffman, MD, MPH
Martin Army Community Hospital,
Fort Moore, Georgia

Katelyn A. Dolezal, MD
Madigan Army Medical Center Family
Medicine Residency Program,
Tacoma, Washington

Rob Powell, DO
Martin Army Community Hospital,
Fort Moore, Georgia

Dysurie, tedy pocit bolesti nebo nepohodlí při močení, je často způsobena infekcí močových cest, ale může být také způsobena sexuálně přenosnou infekcí, dráždivými látkami v moči, kožními defekty a některými chronickými bolestivými stavy. Anamnéza je důležitá kvůli nalezení známek sexuálně přenosné infekce, komplikovaných infekcí, symptomů dolních močových cest u mužů a neinfekčních příčin. U většiny pacientů s dysurií by měla být provedena analýza moči. Kultivace moči by měla být provedena u infekcí kvůli vhodnému použití antibiotik, zejména u recidivujících nebo suspektních komplikovaných infekcí močových cest. Vaginální výtok snižuje pravděpodobnost infekce močových cest a měly by být vyšetřeny další příčiny dysurie, včetně cervicitidy. Pokud má pacient perzistující uretritidu nebo cervicitidu s negativními počátečními testy, doporučuje se testování na *Mycoplasma genitalium*. Pravidla správné klinické praxe a hodnocení mohou zvýšit přesnost diagnózy s laboratorní analýzou i bez ní. Hodnocení a léčba dysurie prostřednictvím telemedicíny bez laboratorního testování mohou způsobit opakování symptomů a antibiotické léčby. Přetrvávající symptomy po prvotním vyšetření a léčbě vyžadují další vyšetření infekčních a neinfekčních příčin.

Dysurie je bolestivé nebo nepříjemné močení, někdy popisované jako pálení, které je způsobeno zánětem vnitřních nebo zevních částí urogenitálního traktu, jež jsou podrážděné při močení. Ačkoli nejčastější příčinou dysurie je infekce močových cest (IMC), může se u dysurie vyskytnout jakýkoli infekční nebo zánětlivý stav postihující urogenitální trakt u dospělých, stejně jako podráždění zevními kožními defekty nebo látkami v moči.¹ Podle průzkumu National Center for Health Statistics bylo cystitidě nebo předpokládané infekci močových cest připisáno 1,8 % návštěv pohotovosti a 0,7 % ambulantních návštěv.^{2,3} Tento článek popisuje přístup založený na důkazech k hodnocení dospělých ambulantních pacientů s obavou z dysurie se zaměřením na anamnézu, fyzikální vyšetření a specifické testy. Ačkoli většina citované literatury používá

Klíčová doporučení pro praxi

Klinická doporučení	Hodnocení důkazů	Komentáře
Zeptejte se žen s dysurií na vaginální příznaky, protože přítomnost vaginálního výtoky snižuje pravděpodobnost IMC. ^{12, 37}	C	Odborný přehled literatury
Proveďte kultivaci moči s testováním citlivosti u pacientů s podezřením na infekční etiologii, abyste navrhli vhodné použití antibiotik a snížili rezistenci na antibiotika u pacientů s recidivujícími infekcemi močových cest nebo s rizikem komplikované infekce. ^{38, 49}	C	Odborný posudek, směrnice společnosti k recidivujícím infekcím močových cest
Testujte pacienty s přetrvávající nebo recidivující uretritidou nebo cervicitidou na <i>Mycoplasma genitalium</i> . ^{41, 43}	C	Odborný přehled literatury
Proveďte analýzu moči u většiny pacientů s dysurií, abyste zjistili příčinu, zejména u pacientů s recidivujícími infekcemi močových cest, a abyste zabránili opakovaným cyklům antibiotické léčby, pokud existuje podezření na komplikovanou infekci močových cest. ^{48, 49}	C	Odborný názor, doporučení společnosti týkající se recidivující infekce močových cest a retrospektivní studie prokazující zvýšenou recidivu po empirické léčbě

IMC = infekce močových cest; A = konzistentní, kvalitní důkazy orientované na pacienta; B = nekonzistentní nebo nekvalitní důkazy orientované na pacienta; C = konsenzus, důkazy orientované na onemocnění, obvyklá praxe, znalecký posudek nebo série případů. Informace o systému hodnocení důkazů SORT najdete na <https://www.aafp.org/afpsort>.

Tab. 1 – Diferenciální diagnostika dysurie u dospělých

Kategorie	Pohlaví	Příčiny
Infekční	Obě	Cystitida, pyelonefritida, uretritida, jiné sexuálně přenosné infekce (např. způsobené <i>Chlamydia trachomatis</i> , virus herpes simplex, <i>Mycoplasma genitalium</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Trichomonas</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i>) Méně často adenovirová infekce Schistosoma, infekce příušnicemi
	Ženy	Vulvovaginitida
	Muži	Balanitida, epididymoorchitida, prostatitida
Neinfekční Anatomické/strukturální	Obě	Uretrální striktura nebo divertikl
	Ženy	Endometrióza
Dermatologické	Obě	Behçetův syndrom, kontaktní dermatitida, lichen planus, lichen sclerosus, psoriáza, Stevensův-Johnsonův syndrom
	Ženy	Genitourinární syndrom menopauzy
Idiopatické	Obě	Intersticiální cystitida/syndrom bolesti močového měchýře
Dráždivé látky	Obě	Dietní zdroje: kyselé potraviny, alkohol, umělá sladidla, kofein, sycené nápoje Drogy: cyklofosfamid, ketamin, nifedipin, opioidy, inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 a další Lokálně aplikované látky: deodoranty, detergenty, sprchy, aviváže, parfémovaná mýdla, spermicidy
	Obě	Karcinom močového měchýře, lymfom, metastatický karcinom
Malignita	Ženy	Parauretrální leiomyom, vaginální nebo vulvální karcinom
	Muži	Pokročilý obstrukční karcinom prostaty, karcinom penisu postihující močovou trubici
Trauma/iatrogenní	Obě	Cizí těleso (např. stent, kámen), urogenitální instrumentace nebo operace, jízda na koni nebo na kole, masturbace, ozařování pánve

Informace z odkazů 7 a 10–27.

Tab. 2 – Součásti podrobné anamnézy dysurie bez infekce močových cest v kultivaci moči

Kategorie	Otázka nebo nález	Možné diagnózy
Dermatologické	Generalizovaná dermatitida, slizniční symptomy nebo léze, perineální vyrážka nebo podráždění, pruritus	Atrofie, dermatitida (dráždivá nebo kontaktní dermatitida, lichen planus, psoriáza), lichen sclerosus, pohlavně přenosná infekce, tinea
Expozice	Anamnéza ozařování pánve, více sexuálních partnerů, profesní nebo environmentální (aromatické aminy, benzen), kouření/ tabák	Genitourinární karcinom, sexuálně přenosná infekce
Rodinná anamnéza	Uroteliální malignity	Uroteliální karcinom
Gastrointestinální	Zácpa, průjem, nauzea, rektální bolest, vztah příznaků k defekaci, zvracení	Současný zánětlivý stav břicha (zánětlivé onemocnění střev, divertikulitida), intersticiální cystitida/syndrom bolesti močového měchýře, pyelonefritida
Genitourinární	Obstrukční symptomy močového měchýře (snížený proud, kapání, váhavost), cyklické symptomy/vztah k menstruaci, inkontinence, dráždivé symptomy (frekvence, urgence), nykturie, bolest s ejakulací, bolest při pohlavním styku, postmenopauzální vyrážka, uretrální a testikulární symptomy, vaginální symptomy	Endometrióza, epididymitida, intersticiální cystitida/syndrom bolesti močového měchýře, prostatitida, sexuálně přenosná infekce, striktura, divertikl uretry, uretritida, vaginitida
Lékařská anamnéza	Aktivní nádorové onemocnění, neurologické onemocnění nebo poranění, systémové zánětlivé onemocnění	Intersticiální nefritida nebo glomerulitida, metastatické onemocnění, neurogenní měchýř
Léky	Užívání léků a doplňků, předchozí léčba cyklofosfamidem, rekreační užívání drog, lokální aplikace do hráze	Karcinom močového měchýře, intersticiální nefritida nebo cystitida, dráždivá nebo kontaktní dermatitida, příznaky dráždivého močového měchýře
Chirurgická/traumatická anamnéza	Kameny v anamnéze, nedávná katetrizace močového měchýře nebo zákrok, vzdálená nebo nedávná urogenitální nebo břišní operace nebo ozařování	Hematurie z instrumentária, nefrolitiáza, radiační cystitida, striktura
Systémové příznaky	Artralgie, horečka, oční příznaky	Pyelonefritida, spondyloartrópatie nebo autoimunitní onemocnění, přechodné glomerulární poškození způsobené horečnatým onemocněním

Upraveno se svolením Michelse TC, Sands JE. Dysurie: hodnocení a diferenciální diagnostika. Am Fam Physician 2015;92(9):778–788.

termín ženy nebo muži, tento článek používá ženy a muže k označení pohlaví přiřazeného při narození.

Patofyziologie

Epiteliální výstelka dolních močových cest, včetně výstelky močového měchýře a močové trubice zasahující až k močové trubici, působí jako bariéra pro toxiny moči. Trauma, obstrukce, infekce a další zánětlivé stavy mohou narušit bariérovou funkci epitelu, což vede k aktivaci bolestivých vláken v lamina propria sliznice močového traktu a ústí močové trubice. Kontrakce detruzoru močového měchýře a peristaltika hladkého svalstva močové trubice mohou způsobit další nepohodlí, když dojde k poranění epitelu. Bolest ze zánětu močového měchýře je běžně pociťována po celé délce močové trubice, postupující do zevního ústí močové trubice nebo obojí. Přetrvávající nepohodlí může vyplývat z chronických zánětlivých stavů.^{4–9}

Diferenciální diagnostika

Příčiny dysurie lze obecně rozdělit na infekční a neinfekční etiologii (Tab. 1^{7, 10–27}). Infekční stavy postihují různé úseky močového traktu (tj. močová trubice, močový měchýř, ledviny a prostata) a přilehlé nebo sousedící struktury (tj. vulvu a vaginu, penis, nadvarlata a varlata a oblast pánve), IMC jsou obvyklé u žen i mužů.

Cystitida je častější u žen než u mužů, často se připisuje kratší délce uretry a blízkosti uretry k vagině a řitnímu otvoru.⁷ Symptomatická uretritida u mužů je obvykle důsledkem sexuální přenosných infekcí (STI), jako jsou infekce způsobené *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* a *Mycoplasma genitalium*.¹⁰

Neinfekčních příčin dysurie je mnoho. Strukturální a jiné anatomické změny mohou způsobit obstrukci močových cest nebo lokální zánět. Dysurie může být důsledkem dermatologických onemocnění, která postihují mukokutánní tkáň nebo která se vyskytují v blízkosti uretrálního ústí. Místní podráždění v blízkosti uretrálního otvoru mohou způsobit lokálně aplikované látky. Mezi běžné dráždivé látky pro močovou trubici nebo močový měchýř patří některé potraviny a léky. Hematurie je typicky asymptomatická, ale může způsobit bolest, pokud je spojena se sraženinami a obstrukcí močových cest.⁷ Lékaři by

měli dále zvážit přítomnost traumatu nebo cizího tělesa. Kromě toho mohou být s dysurií spojeny různé formy malignity.^{7, 11–18}

Pokud není zjištěna infekce nebo jiná příčina a pokud diskomfort v močovém měchýři a dolních močových cestách přetrvává déle než 6 týdnů, je třeba zvážit intersticiální cystitidu/syndrom bolesti močového měchýře.^{19, 20} Při absenci identifikované infekce by přetrvávající mikrohaturie spojená s dráždivými příznaky při vyprazdňování (tj. bolest, frekvence a urgence) měla vést k vyšetření urologické malignity, z nichž nejčastější je karcinom močového měchýře.²¹

Anamnéza

Pro hodnocení dysurie je nezbytná komplexní anamnéza. Měla by obsahovat informace o lokalizaci bolesti a četnosti dysurie, stejně jako o začátku, provokaci, kvalitě, šíření a závažnosti. Pro identifikaci IMC je důležité dotazování se na další dráždivé mikční symptomy, včetně frekvence a naléhavosti. Tabulka 2 uvádí další faktory, které je třeba vzít v úvahu pro podrobnější anamnézu, což může pomoci identifikovat jiné příčiny dysurie, pokud příčinou není infekce.

Cystitida se obecně vyskytuje s dysurií a příznaky mohou zahrnovat časté močení, urgenci, suprapubickou bolest nebo

hematurii.²⁸ Pravděpodobnost infekce močových cest u žen se mírně zvyšuje s příznaky dysurie (poměr pravděpodobnosti [LR] = 1,5), frekvence (LR = 1,8), hematurie (LR = 2,0) a bolesti zad (LR = 1,6).¹² V jedné studii měla autodiagnostika u žen nejvyšší pozitivní prediktivní hodnotu pro IMC, a to 84 % pro pozitivní kultivaci moči.¹²

Dysurie je také běžná u uretritidy způsobené vaginitidou nebo STI. U žen s dysurií může vaginální svědění nebo vnímaný zápach naznačovat vaginální kandidózu nebo bakteriální vaginózu.²⁹ Hlášená anamnéza vaginálního výtoky nebo podráždění snižuje pravděpodobnost infekce močových cest (LR = 0,3 a 0,2).¹²

Při infekci močového měchýře nebo intersticiální cystitidě mohou pacienti hlásit úlevu od suprapubického nepohodlí s vyprazdňováním, protože bolest ze zánětu močového měchýře se zhoršuje s distenzí močového měchýře. Mohou také hlásit ostrou a bodavou bolest na konci močení sekundární ke kontrakci zaníceného detruzoru.⁷

U mužů je zánět prostaty běžně spojen s dráždivým vyprazdňováním a obstrukčními močovými symptomy, stejně jako s bolestí, kterou je obtížné lokalizovat nebo je mylně považována za rektální nebo perineální bolest.⁷

Anamnéza by měla zahrnovat přehled užívání léků a doplňků a zvažení

Tab. 3 – Doporučené diagnostické zobrazování a postupy pro vybrané pacienty s dysurií

Zobrazování	Indikace
CT břicha a pánve bez IV kontrastní látky	Nefrolitiáza (žádná anamnéza nebo opakující se příznaky přítomnosti kamenů, prvotní zobrazení)
CT břicha a pánve s IV kontrastní látkou (CT urografie) a bez IV kontrastní látky	Hrubá hematurie Mikroskopická hematurie s vysokým rizikem malignity Recidivující infekce močových cest u žen (dvě za 6 měsíců nebo tři za 12 měsíců)
CT břicha a pánve s IV kontrastní látkou	Komplikovaná akutní pyelonefritida Pyelonefritida u pacientů s diabetem, imunokompromitami, pokročilým věkem, vezikoureterálním refluxem nebo nedostatečnou odpovědí na úvodní léčbu Recidivující pyelonefritida
Cystoskopie	Mikroskopická hematurie se středním nebo vysokým rizikem malignity, zvážit nízké riziko
Magnetická rezonanční urografie s i bez IV kontrastní látky	Opakované infekce močových cest u žen (dvě za 6 měsíců nebo tři za 12 měsíců)
Ultrasonografie	Alergie na kontrast Mikroskopická hematurie s nízkým nebo středním rizikem malignity Bolest šourku a příznaky benigní hyperplazie prostaty u mužů Urologické příznaky v těhotenství

CT = výpočetní tomografie; IV = intravenózní.
Informace z odkazů 21 a 45.

možných dietních přispěvatelů k příznakům dráždivého močení. Mezi běžné dietetické látky dráždivé močový měchýř patří alkohol, kofein, syčené nápoje, uměle slazené nápoje a kyselé potraviny a nápoje.^{30, 31}

Kliničtí lékaři by se měli zeptat na nedávné urologické instrumentace nebo jiné genitourinární postupy, které mohou predisponovat k infekci nebo způsobit trauma.^{32–34} Sexuální anamnéza, včetně nedávného pohlavního styku, typů používaných antikoncepčních prostředků a posouzení rizikového sexuálního chování, může diagnózu dále zúžit.^{7, 12, 29}

Sociální anamnéza by měla zahrnovat otázky týkající se kouření a užívání nelegálních drog. U pacientů starších 50 let s kuřáckou anamnézou mohou být příznaky podrážděného močení známkou skrytého karcinomu močového měchýře, i když se tento karcinom častěji vyskytuje u bezbolestné hematurie.^{7, 35} Karcinom močového měchýře zahrnuje nádory pocházející z uroteliální výstelky močového měchýře, ledvinné pánvičky, močovodu a močové trubice.³⁵

Fyzické vyšetření

Fyzické vyšetření by mělo zahrnovat posouzení vitálních funkcí a dolní části břicha, včetně pánevního a rektálního vyšetření, pokud anamnéza nenaznačuje IMC a pacient není léčen empiricky s omezeným nebo žádným fyzikálním

vyšetřením.^{7, 12, 28} Nálezy komplikované IMC mohou zahrnovat abnormality vitálních funkcí a citlivost kostovertebrálního skloubení. Vyšetření pánve u žen může odhalit známky zánětu, vulvovaginální atrofie nebo jiné hypoestrogenní stavy a cervicitidu.^{7, 12, 23, 28} Vaginální výtok při vyšetření snižuje pravděpodobnost IMC (LR = 0,7).¹² Erytém, edém a exkoriace bez patrného zápachu jsou pro kandidózu u žen spíše prediktivní, zatímco silný syrový zápach předpovídá bakteriální vaginózu.²⁹ U žen s dysurií, anamnézou recidivující infekce močových cest a močovou inkontinencí by vyšetření pánve mělo zahrnovat vyšetření divertiklu močové trubice, který se může projevovat jako citlivá močová trubice, hmatatelný útvar v přední stěně pochvy, který může při stlačení vylučovat tekutinu z ureterálního meatu, nebo obojí.³⁶

U mužů může rektální vyšetření a vyšetření šourku pomoci při diagnostice prostatitidy nebo epididymoorchitidy.^{7, 18} Anamnéza naznačující STI vyžaduje dermatologické vyšetření, včetně kontroly herpetických lézí a ulcerací. Lékaři by měli pátrat po lymfadenopatii a známkách reaktivní artritidy, jako je kloubní erytém nebo edém.⁷

Laboratorní testování

Analýza moči je počátečním krokem při diagnostice dysurie, protože může

naznačovat infekci, zánět, urolitiázu, renální patologie a malignitu. Analýza moči se běžně provádí ambulantním testováním močovými proužky a mikroskopií.⁷ Testování pomocí měrky umožňuje analýzu více složek, z nichž nejdůležitější jsou dusitaný, leukocytární esteráza a krev, což jsou užitečné diagnostické indikátory IMC. Pozitivní výsledek dusitanů zvyšuje šanci na IMC 11krát, zatímco pozitivní výsledek leukocytové esterázy zvyšuje šanci 3,5krát.³⁷ Přítomnost krve na testu močovými proužky, zejména v kombinaci s pozitivním výsledkem na dusitaný, má vysokou prediktivní hodnotu pro IMC.³⁸ Potvrzení přítomnosti červených krvinek mikroskopickým vyšetřením je nezbytné, protože falešně pozitivní výsledek testu je běžný u testu proužkem z důvodu myoglobinurie, koncentrované moči nebo namáhavého cvičení.³⁹ Pokud je hematurie spojena s IMC, měli by lékaři po léčbě provést analýzu moči s mikroskopickým vyšetřením, aby se zajistilo vymizení hematurie.²¹

Přítomnost tří nebo více červených krvinek na testu proužkem bez dalších příznaků je spojena s mnoha urologickými stavy, včetně pyelonefritidy, nefrolitiázy, glomerulárních a tubulárních poruch, prostatitidy, traumatu a zhoubného bujení (např. močový měchýř, ledviny, prostata, močovod, močová trubice) – všechny vyžadují další vyšetření pomocí mikroskopické analýzy moči.²¹ K určení rozsahu vyšetření se doporučuje kategorizovat pacienty s mikrohematurií jako s nízkým, středním nebo vysokým rizikem genitourinární malignity.

Mikroskopická analýza moči je také užitečná pro potvrzení přítomnosti bílých krvinek (WBC) a bakterií. Neutrofily jsou běžně pozorovány u infekčních a zánětlivých procesů, včetně IMC, STI a urolitiázy. Na IMC nejčastěji poukazuje více než pět WBC/HPF. Přítomnost pěti bakterií v HPF koreluje s počtem kolonií 100 000 na mililitr na kultivaci moči. Močové krystaly a odlitky nalezené při mikroskopii svědčí pro urolitiázu a ledvinové patologie, v daném pořadí.⁴⁰

Při podezření na infekci jsou u pacientů s rizikem komplikované infekce v důsledku urologických abnormalit nebo imunokompromitů indikovány kultivace moči s testováním citlivosti. Jsou také indikovány u pacientů s rizikem infekce organismem rezistentním na antibiotika, jako jsou netěhotné ženy s recidivující infekcí (definovanou jako

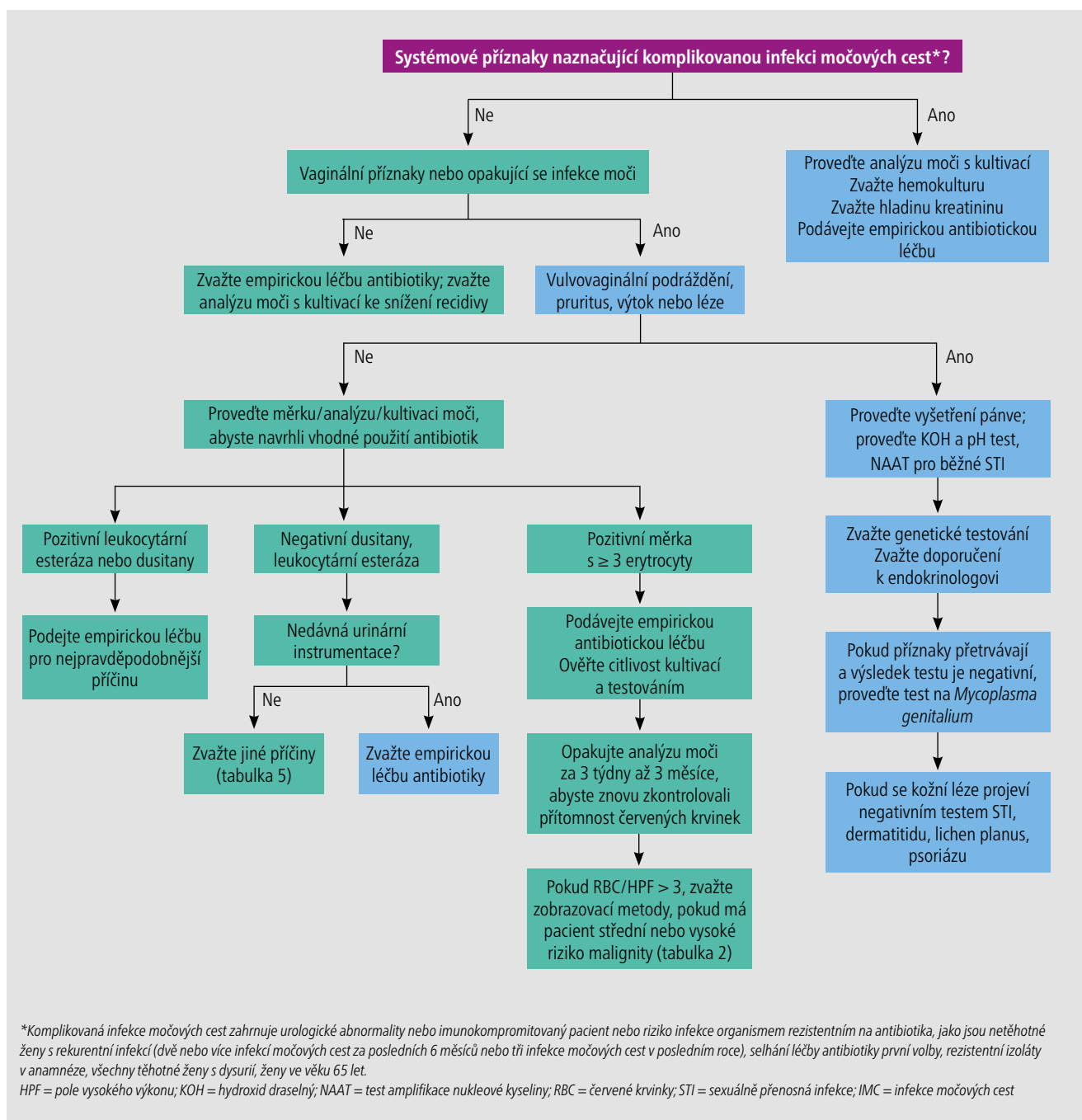
Tab. 4 – Nizozemské skóre rizika UTI u žen

Skóre rizika pouze v anamnéze		Skóre rizika anamnézy a měrky	
Anamnéza	Body	Anamnéza	Body
Pacientka si myslí, že má IMC	8	Pacientka si myslí, že má IMC	11
Minimálně značná bolest s močením	4	Minimálně značná bolest s močením	0
Přítomno vaginální podráždění	–1	Přítomno vaginální podráždění	–2
		Výsledek testu měrky	
		Pozitivní na dusitaný	14
		Minimálně 1+ krev	8
Celkem:		Celkem:	

Riziková skupina	% UTI (95% CI)	Riziková skupina	% UTI (95% CI)
Nízké riziko (≤ 3 body)	16 (7–34)	Nízké riziko (≤ 12 bodů)	15 (7–31)
Střední riziko (4–8 bodů)	56 (44–68)	Střední riziko (14–17 bodů)	61 (41–77)
Vysoké riziko (≥ 11 bodů)	79 (69–86)	Vysoké riziko (≥ 19 bodů)	91 (76–96)

IMC = infekce močových cest.

Upraveno se svolením Knottnerus BJ, Geerlings SE, Moll van Charante EP, et al. Směrem k jednoduchému diagnostickému indexu pro akutní nekomplikované infekce močových cest. *Ann Fam Med* 2013;11(5):449.



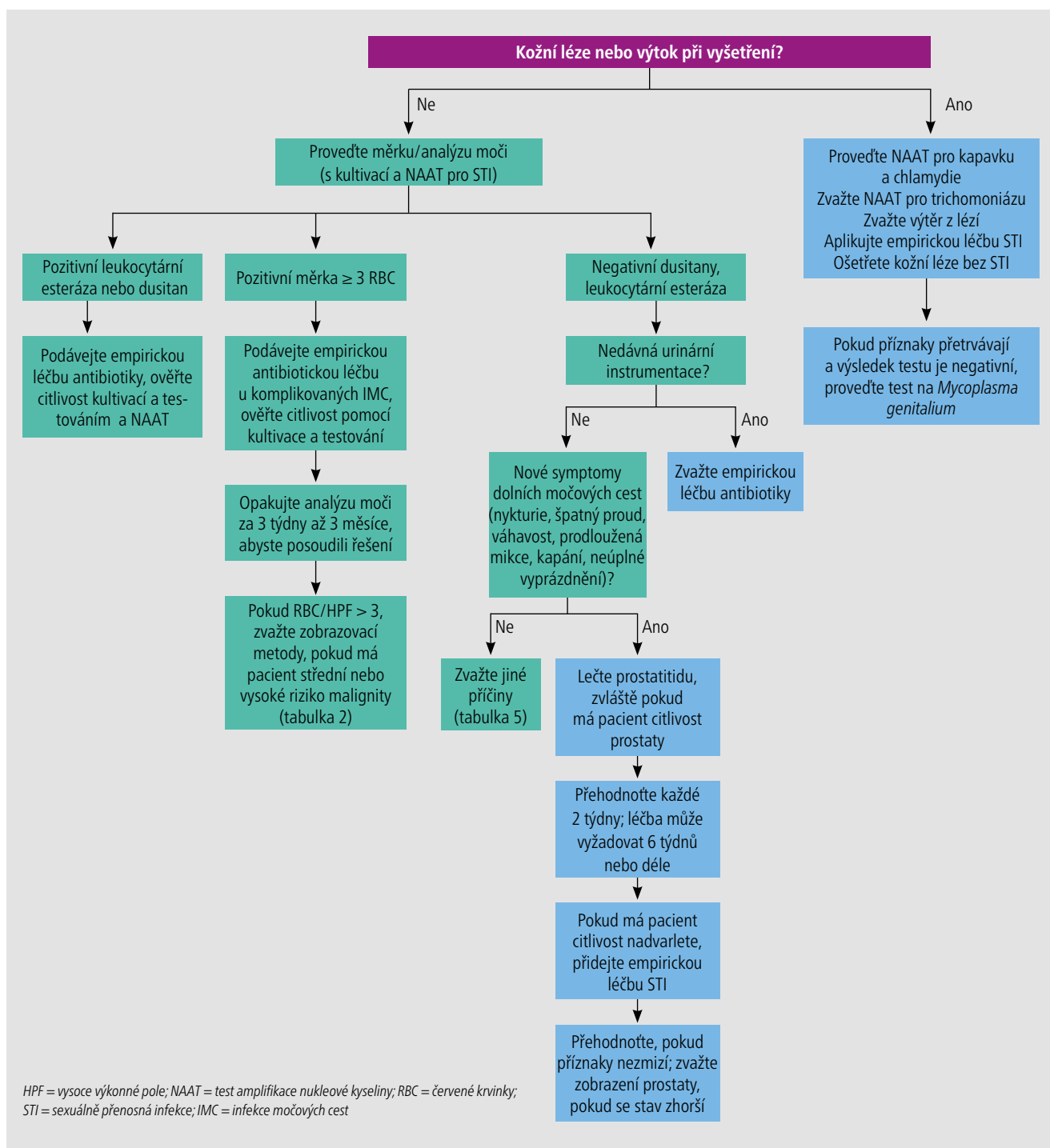
Obr. 1 – Přístup k ženě s dysurií. Informace z odkazů 7, 11, 20, 21, 28, 29, 37, 41–45, 48, 50 a 51.

dvě nebo více infekcí močových cest za posledních 6 měsíců nebo tři infekce močových cest za posledních 12 měsíců), pacienti, u kterých selhala léčba antibiotiky první linie, pacienti s rezistentními izoláty v anamnéze, všechny těhotné ženy s dysurií, ženy a muži ve věku 65 let nebo starší.³⁸ Kultivace moči s vyšetřením citlivosti by měla vést k antibiotické léčbě u všech infekčních příčin dysurie kvůli zvyšujícímu se riziku antibiotické rezistence běžných uropatogenů na beta-laktamová antibiotika,

trimethoprim-sulfamethoxazol a fluorchinolony.³⁸

Infekční uretritida způsobuje dysurii s výtokem z močové trubice, který je nejčastěji mukopurulentní; je klasifikován jako gonokokový a negonokokový. Diagnostická kritéria pro infekční uretritidu zahrnují kterékoli z následujících, pokud není k dispozici diagnostické testování v místě péče: Gramovo barvení uretrálních sekretů ukazující dvě nebo více bílých krvinek na pole olejové imerze, mikroskopické vyšetření sedimentu moče

z prvních mikcí ukazující deset nebo více bílých krvinek v zorném poli, pozorování mukopurulentního nebo hněsavého výtoku při vyšetření na leukocytární esterázu nebo pozitivní leukocytární esterázu v moči.⁴¹ Gonokoková uretritida způsobená *Neisseria gonorrhoeae* je potvrzena pomocí testu amplifikace nukleové kyseliny (NAAT). Mezi běžné příčiny negonokokové uretritidy patří *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* a méně často *Trichomonas vaginalis*.^{10, 41} Infekce



Obr. 2 – Přístup k mužům s dysurií. Informace z odkazů 7, 13, 21, 41, 43, 45 a 51–53.

C. trachomatis nebo *M. genitalium* je potvrzena pomocí NAAT.⁴² *M. genitalium* způsobuje až 25 % případů negonokokové uretritidy a Centers for Disease Control and Prevention doporučuje testování na tento patogen u pacientů s přetrvávající nebo recidivující uretritidou a cervicitidou.⁴³

Mezi další příčiny podráždění močové trubice patří chemické podráždění, syn-

drom chronické pánevní bolesti, epididymitida, genitální herpes, mukozitida, prostatitida, trauma a IMC. Podráždění zevního genitálu spojené s vulvovaginální kandidózou, infekcí virem herpes simplex a zánětlivými stavy se také typicky projevuje obavami z bolestivého močení. Vulvovaginální kandidóza je potvrzena testováním vlhkého množství vaginálních sekretů hydroxidem draselným a může být deteko-

vána panelem NAAT, který také testuje *T. vaginalis* a bakteriální vaginózu; infekce virem herpes simplex je potvrzena pomocí NAAT tekutiny z vezikul nebo vředů.^{10, 44}

Zobrazování

U dospělých s dysurií se zobrazování běžně neprovádí, pokud hodnocení nena- značuje urolitiázu, komplikovanou infekci

nebo malignitu. **Tabulka 3** uvádí indikace pro zobrazovací studie a postupy založené na kritériích vhodnosti American College of Radiology a směrnicích AUA (American Urological Association).^{21, 45}

Pravidla klinického rozhodování

Přestože pro diagnostiku IMC a pro pomoc při rozhodování o léčbě bylo navrženo více pravidel klinického rozhodování, nejužitečnější může být nizozemský nástroj založený na studii 196 žen s dysurií (**Tab. 4** ⁴⁶). Pomocí tří otázek z anamnézy měla vysoce riziková skupina 79% pravděpodobnost infekce močových cest a skupina s nízkým rizikem 16% pravděpodobnost. Přidání výsledků testu močových měrek mírně zlepšilo přesnost, přičemž vysoce riziková skupina měla 91% pravděpodobnost infekce močových cest a skupina s nízkým rizikem 15% pravděpodobnost. Tato studie nebyla externě ověřena.

Přístup k pacientovi

Mnoho studií dokumentuje, že symptomy naznačující nekomplikovanou IMC u žen (všechny infekce u mužů jsou komplikované) lze diagnostikovat a léčit bez potřeby osobní péče nebo analýzy moči.^{11, 46, 47}

Zdá se však, že empirická léčba bez testování moči zvyšuje počet návštěv u lékaře. V retrospektivní studii ve velkém zdravotnickém systému porovnávající léčbu nekomplikovaných a komplikovaných IMC u žen a mužů mezi osobními a virtuálními návštěvami byla virtuální péče spojena s 86% nižší pravděpodobností objednání analýzy moči a a kultivace moči; byla však také spojena se zvýšenou pravděpodobností opakovaných návštěv kliniky pro symptomy IMC (odds ratio [OR] = 1,16; 95% CI: 1,09–1,24) a další cykly antibiotik (OR = 1,06; 95% CI: 1,03–1,09), ale bez související zvýšené míry hospitalizace.⁴⁸ Léčba komplikované infekce močových cest bez ohledu na prostředí vedla k většímu počtu návštěv na klinikách (OR = 1,63; 95% CI: 1,54–1,73) a na pohotovosti a v nemocnici pro infekci močových cest (OR = 1,13; 95% CI: 1,11–1,16).⁴⁸ Tato studie zdůrazňuje důležitost pečlivého rozlišování mezi příznaky nekomplikované a komplikované IMC a provádění analýzy moči u pacientů s dysurií za účelem určení správné příčiny.^{49, 38}

Tato strategie se odráží v algoritmech pro přístup k ženám s dysurií znázorněných na **obrázku 1** ^{7,11, 20, 21, 28, 29, 37, 41–45, 48, 50, 51}

a pro přístup k mužům s dysurií na **obrázku 2**.^{7, 13, 21, 41, 43, 45, 51–53} **Tabulka 5** nastiňuje další diagnostické úvahy, když je hodnocení pacienta s dysurií neprůkazné.^{4, 10, 13–18, 20, 31, 54–56}

Tento článek aktualizuje předchozí články na toto téma od Michelse a Sandse,⁵⁷ Bremnora a Sadovského,⁵⁸ Robertse a Hartlauba⁵⁹ a Kurowského.⁶⁰

Zdroje dat: Vyhledávání PubMed bylo provedeno v klinických dotazech s použitím klíčových pojmů dysurie, infekce močových cest (akutní, recidivující, starší) a hematurie, jakož i pro konkrétní uvažované druhy onemocnění (např. gonokoková uretritida, syndrom bolesti močového měchýře). Vyhledávání zahrnovalo metaanalýzy, randomizované kontrolované studie, klinické studie a recenze. Dále byly použity následující databáze a souhrny: Cochrane Database of Systematic Reviews, BMJ Clinical Evidence, National Guideline Clearinghouse, Essential Evidence Plus a UpToDate. Termíny vyhledávání: červenec 2023 až listopad 2024.

Názory a tvrzení zde obsažené jsou soukromými názory autorů a nelze je vykládat jako oficiální nebo odrážející názory americké armády, ministerstva obrany USA nebo vlády USA.

Informace o autorovi

Ariel Hoffman, MD, MPH, rezidentní fakulta v Martin Army Community Hospital, Fort Moore, Georgia, odborný asistent na katedře rodinného lékařství na Uniformed Services University of Health Sciences School of Medicine, Bethesda, Maryland.

Katelyn A. Dolezal, MD, programová ředitelka v Madigan Army Medical Center Family Medicine Residency Program, Tacoma, Washington.

Rob Powell, DO, rezidentní fakulta v Martin Army Community Hospital, Fort Moore, Georgia.

Článek v původním znění:

Am Fam Physician 2025;111(1):37–46.

Překlad: Jindra Moravcová

Publikováno se souhlasem AAFP.

Tab. 5 – Časté diagnózy u pacientů s dysurií po neprůkazném úvodním zhodnocení

Stav	Typická prezentace	Doporučení
Podráždění močového měchýře	Kontrola léků a diety; nejběžnějšími dráždivými látkami jsou citrusové plody, ananas, rajčata, cibule, fazole, ořechy, jogurt, kořeněná jídla, ocet, čokoláda a sycené nápoje s kofeinem	Úprava stravy a léků
Intersticiální cystitida/syndrom bolesti močového měchýře	Bolest, tlak nebo nepohodlí v pánevní oblasti s naléhavostí nebo frekvencí několikrát denně s dysurií nebo bez ní; příznaky trvající déle než 6 týdnů, v nepřítomnosti infekce nebo jiných identifikovatelných příčin	Úprava chování (příznakový deník pro úpravu tekutin, stravy a fyzické aktivity), cvičení pánevního dna
Potenciálně nepříjemná lokálně dráždivá látka	Lokální použití v anamnéze s nálezy vyšetření nebo bez nich	Přestaňte používat dráždivou látku
Divertikl močové trubice (ženský)	Bolest pánve, močová inkontinence a příznaky podráždění močení se léčbou nezlepšují	Doporučení na urologii nebo gynekologii
Endometrióza močových cest (žena)	Překrývající se symptomy s intersticiální cystitidou a recidivující ICM, ale nezlepšující se léčbou; cyklická hrubá hematurie je patognomická	Doporučení na urologii nebo gynekologii
Vulvodynie/vulvální vestibulitida	Bolest někdy popisovaná jako pálení, svědění nebo bodání a dlouhotrvající nebo opakující se zánět pochvy bez laboratorních nálezů; alodynie způsobená přiléhavým oděvem nošeným po delší dobu; vatový tampon test vulvy je diagnostický	Multimodální fyzikální terapie (fyzikální terapie pánevního dna s biofeedbackem, transkutánní elektrická nervová stimulace, manuální terapie, dilatace)
Vulvovaginální atrofie/genitourinární syndrom menopauzy	Genitální příznaky sucha, pálení a podráždění s dyspareunií, sníženým libidem a močovými příznaky, jako je frekvence, urgence, dysurie a opakující se infekce močových cest	Vaginální estrogenový krém

IMC = infekce močových cest.
Informace z citací 4, 10, 13–18, 20, 31, 54–56.

Literatura

1. Saeb-Parsey K, Lee E. Evaluation of dysuria. *BMJ Best Practice*. October 26, 2023. Accessed November 11, 2023. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/299>.
2. Cairns C, Kang K. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2021 Emergency Department Summary Tables. National Center for Health Statistics; 2021:1–38. Accessed November 11, 2023. https://www.cdc.gov/nchs/data/nhamcs/web_tables/2021-nhamcs-ed-webtables-508.pdf.
3. Santo L, Kang K. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2019 National Summary Tables. National Center for Health Statistics; 2023:1–41. Accessed November 13, 2023. https://www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/namcs_summary/2019-namcs-web-tables-508.pdf.
4. Clemens JQ. Basic bladder neurophysiology. *Urol Clin North Am* 2010; 37(4):487–494.
5. Birder LA, Ruggieri M, Takeda M, et al. How does the urothelium affect bladder function in health and disease? ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn* 2012;31(3):293–299.
6. Wyndaele JJ, De Wachter S. The sensory bladder (1): an update on the different sensations described in the lower urinary tract and the physiological mechanisms behind them. *Neurourol Urodyn* 2008;27(4):274–278.
7. Elsamra SE. Evaluation of the urologic patient. In: Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, et al., eds. *Campbell-Walsh-Wein Urology*. 12th ed. Elsevier; 2021:1–13.e1.
8. Mazloomdoost D, Westermann LB, Mutema G, et al. Histologic anatomy of the anterior vagina and urethra. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2017;23(5):329–335.
9. Abelson B, Sun D, Que L, et al. Sex differences in lower urinary tract biology and physiology. *Biol Sex Differ* 2018;9(1):45.
10. Sell J, Nasir M, Courchesne C. Urethritis: rapid evidence review. *Am Fam Physician* 2021;103(9):553–558.
11. Gupta K, Grigoryan L, Trautner B. Urinary tract infection. *Ann Intern Med* 2017;167(7):ITC49–ITC64.
12. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, et al. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA* 2002;287(20):2701–2710.
13. Guralnick ML, O'Connor RC, See WA. Assessment and management of irritative voiding symptoms. *Med Clin North Am* 2011;95(1):121–127.
14. Gabriel B, Nassif J, Trompoukis P, et al. Prevalence and management of urinary tract endometriosis: a clinical case series. *Urology* 2011;78(6):1269–1274.
15. Kaunitz AM, Manson JE. Management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2015;126(4):859–876.
16. Nuss GR, Granieri MA, Zhao LC, et al. Presenting symptoms of anterior urethral stricture disease: a disease specific, patient reported questionnaire to measure outcomes. *J Urol* 2012;187(2):559–562.
17. Shephard EA, Stapley S, Neal RD, et al. Clinical features of bladder cancer in primary care. *Br J Gen Pract* 2012;62(602):e598–e604.
18. Sarma AV, Wei JT. Clinical practice. Benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *N Engl J Med* 2012;367(3):248–257.
19. Hanno P, Dmochowski R. Status of international consensus on interstitial cystitis/bladder pain syndrome/painful bladder syndrome: 2008 snapshot. *Neurourol Urodyn* 2009;28(4):274–286.
20. Clemens JQ, Erickson DR, Varela NP, et al. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol* 2022;208(1):34–42.
21. Barocas DA, Boorjian SA, Alvarez RD, et al. Microhematuria: AUA/SUFU guideline. *J Urol* 2020;204(4):778–786.
22. Esteban-Jiménez O, Navarro-Pemán C, Urieta-González L. Safety of SGLT2 inhibitors. A review of the adverse drug reactions registered in a national database [Spanish]. *Semergen* 2018;44(1):23–29.
23. Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *J Sex Med* 2014;11(12):2865–2872.
24. Capapé-Poves V, Pérez-Arbej JA, Palomera-Bernal L, et al. Dysuria and acute urinary retention as initial presentation of primary vaginal lymphoma. Case report and bibliographic review. *Arch Esp Urol* 2014;67(9):775–779.
25. Venyo AK. Lymphoma of the urinary bladder. *Adv Urol*. 2014;2014:327917.
26. Chien CW, Lee CK, Wang PN, et al. Urethral large B-cell urethral lymphoma: a case report and literature review. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2021; 60(5):920–923.
27. Yasuoka S, Kimura G, Toyama Y, et al. A case of primary malignant lymphoma of the prostate gland presenting as right lower back pain and dysuria. *J Nippon Med Sch* 2018;85(4):236–240.
28. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med* 2012;366(11):1028–1037.
29. Anderson MR, Klink K, Cohrsen A. Evaluation of vaginal complaints. *JAMA* 2004;291(11):1368–1379.
30. Guralnick ML, O'Connor RC, See WA. Assessment and management of irritative voiding symptoms. *Med Clin North Am* 2011;95(1):121–127.
31. Jarman A, Janes JL, Shorter B, et al. Food sensitivities in a diverse nationwide cohort of veterans with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol* 2023;209(1):216–224.
32. Saint S, Trautner BW, Fowler KE, et al. A multicenter study of patient-reported infectious and noninfectious complications associated with indwelling urethral catheters. *JAMA Intern Med* 2018;178(8):1078–1085.
33. Nabi G, Cook J, N'Dow J, et al. Outcomes of stenting after uncomplicated ureteroscopy: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334(7593):572.
34. Heliövaara-Peippo S, Halmesmäki K, Hurskainen R, et al. The effect of hysterectomy or levonorgestrel-releasing intrauterine system on lower urinary tract symptoms: a 10-year follow-up study of a randomised trial. *BJOG* 2010;117(5):602–609.
35. Thuener JE. Urologic malignancies. *Prim Care* 2019;46(2):275–285.
36. Aspera AM, Rackley RR, Vasavada SP. Contemporary evaluation and management of the female urethral diverticulum. *Urol Clin North Am* 2002;29(3):617–624.
37. Chu CM, Lowder JL. Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219(1):40–51.
38. Kurotschka PK, Gágyor I, Ebell MH. Acute uncomplicated UTIs in adults: rapid evidence review. *Am Fam Physician* 2024;109(2):167–174.
39. Peterson LM, Reed HS. Hematuria. *Prim Care* 2019;46(2):265–273.
40. Hitzeman N, Greer D, Carpio E. Office-based urinalysis: a comprehensive review. *Am Fam Physician* 2022;106(1):27–35B.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. Urethritis and cervicitis. September 21, 2022. Accessed July 15, 2024. <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/urethritis-and-cervicitis.htm>.
42. Clebak KT, Sell JK, Koontz A. Aptima assay for detection of *Mycoplasma genitalium* infection. *Am Fam Physician* 2021;104(5):517–518.
43. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *Mycoplasma genitalium*. July 14, 2021. Accessed November 10, 2023. <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/mycoplasma-genitalium.htm>.
44. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021;70(4):1–187.
45. American College of Radiology. ACR Diagnostic Appropriateness Criteria. Urologic. Accessed October 8, 2023. <https://acsearch.acr.org/list>.
46. Knottnerus BJ, Geerlings SE, Moll van Charante EP, et al. Toward a simple diagnostic index for acute uncomplicated urinary tract infections. *Ann Fam Med* 2013;11(5):442–451.
47. Ebell MH, Gágyor I. Diagnosis of urinary tract infection in women. *Am Fam Physician* 2022;106(3):335–336.
48. DeWitt-Foy ME, Albersheim J, Grove S, et al. Impact of virtual care on outpatient urinary tract infection management. *Urology* 2023;182:40–47.

49. Bixler BR, Anger JT. Updates to recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: AUA/CUA/SUFU guideline. *J Urol* 2022;208(4):754–756.
50. Barry K, Ceccarelli R. BD Max Vaginal Panel for the detection of vaginitis. *Am Fam Physician* 2023;108(3):309–310.
51. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* – 2014. *MMWR Recomm Rep* 2014;63(RR-02):1–19.
52. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lower urinary tract symptoms in men: management: NICE clinical guidelines, no. 97. 2015. Accessed November 15, 2023. [https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/books/ NBK553261/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553261/).
53. Abele-Horn M, Wolff C, Dressel P, et al. Polymerase chain reaction versus culture for detection of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in the urogenital tract of adults and the respiratory tract of newborns. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15(7):595–598.
54. Lai HH, Vetter J, Song J, et al. Management of symptom flares and patient-reported flare triggers in interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS)-findings from one site of the MAPP Research Network. *Urology* 2019;126:24–33.
55. Romanzi LJ, Groutz A, Blaivas JG. Urethral diverticulum in women: diverse presentations resulting in diagnostic delay and mismanagement. *J Urol* 2000;164(2):428–433.
56. Sherman AK, MacLachlan LS. A review of urinary tract endometriosis. *Curr Urol Rep* 2022;23(10):219–223.
57. Michels TC, Sands JE. Dysuria: evaluation and differential diagnosis in adults. *Am Fam Physician* 2015;92(9):778–786.
58. Bremnor JD, Sadovsky R. Evaluation of dysuria in adults. *Am Fam Physician* 2002;65(8):1589–1596.
59. Roberts RG, Hartlaub PP. Evaluation of dysuria in men. *Am Fam Physician* 1999;60(3):865–872.
60. Kurowski K. The women with dysuria. *Am Fam Physician* 1998;57(9):2155–2164, 2169–2170.

Inzerce



**Česká lékařská společnost
Jana Evangelisty Purkyně, z.s.**

 czma@cls.cz

 facebook

www.cls.cz

Komentář k článku Dysurie: hodnocení a diferenciální diagnostika u dospělých

MUDr. Marek Broul, Ph.D., MBA, FECSM^{1, 2, 3}

¹Sexuologické oddělení, Krajská zdravotní a.s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

²Urologické oddělení, Krajská zdravotní, a. s., Nemocnice Litoměřice, o. z.

³Fakulta zdravotnických studií Univerzity Jana Evangelisty Purkyně v Ústí nad Labem

Předložený článek představuje velmi solidní a aktuální přehled problematiky dysurie u dospělých pacientů, zejména v primární péči. Text je psán didakticky a je vhodně strukturován. Z hlediska odborného je článek založen na důkazech (evidence-based), přičemž využívá relevantní literaturu z nejnovějšího období, včetně doporučení CDC, AUA a databází jako Cochrane, BMJ Clinical Evidence či UpToDate.

Zohledněny jsou jak infekční, tak neinfekční příčiny dysurie, a článek rovněž reflektuje problematiku diferenciální diagnostiky, telemedicíny, role fyzikálního vyšetření a laboratorních metod. Pozitivně hodnotím důraz na *Mycoplasma genitalium* jako často opomíjený patogen u přetrvávající uretritidy, stejně jako strukturované algoritmy pro muže a ženy. Článek nepřináší zcela nové poznatky, ale velmi přehledně a srozumitelně shrnuje aktuální doporučení v diagnostickém přístupu k pacientům s dysurií.

Rozdíly mezi americkým přístupem a českou klinickou praxí

Zásadní rozdíl mezi americkým přístupem a českou klinickou praxí spočívá především v míře využívání telemedicíny při diagnostice a léčbě dysurie. Zatímco článek upozorňuje na rizika empirické léčby bez fyzikálního vyšetření a bez analýzy moči, v českém kontextu převažuje důraz na osobní vyšetření a laboratorní potvrzení diagnózy. Empirická antibio-

tická léčba bez mikrobiologické verifikace není v Česku standardem, a to zejména v době rostoucí antibiotické rezistence.

Dále je nutno podotknout, že v české urologické i praktické péči není rutinní testování na *Mycoplasma genitalium* běžně dostupné, přestože by u pacientů s recidivující nebo perzistující uretritidou mělo být zvažováno. Testy NAAT (nucleic acid amplification tests) jsou v USA více rozšířené a standardizované, zatímco v ČR zatím naráží na limity úhradové politiky a dostupnosti v terénu.

Diagnostické přístupy – včetně použití močových testů, mikroskopie moči a indikací pro kultivaci – jsou v české praxi v zásadě shodné. Článek také reflektuje nutnost vyloučení malignit při perzistující mikrohematurii a symptomech dysurie, což zcela koresponduje s doporučeními České urologické společnosti.

Přínos pro praxi

Za nejprínosnější část článku považuji: • Strukturovaný diferenciálnědiagnostický přístup k dysurii, včetně upozor-

nění na mimourologické příčiny (např. dermatologické, gynekologické, farmakologické).

- Zdůraznění významu sexuální a sociální anamnézy, včetně rizikového chování a vlivu diety – tento aspekt bývá v rutinní praxi často opomíjen.
- Doporučení k testování na *Mycoplasma genitalium* a jeho zařazení do algoritmu péče – přinejmenším u specifických skupin pacientů.
- Diskuse nad limity telemedicíny v kontextu dysurických symptomů – vzhledem k postupnému rozvoji telemedicínských platforem v ČR považuji tuto úvahu za velmi aktuální.

Závěr

Článek poskytuje kvalitní, prakticky využitelný přehled problematiky dysurie s důrazem na racionální diferenciální diagnostiku. I když se některé prvky (zejména v oblasti testování STI a využívání telemedicíny) mohou lišit od české praxe, většina doporučení je plně aplikovatelná v našem prostředí.

Polymorbidní pacient v ordinaci všeobecného praktického lékaře

MUDr. Igor Karen

Všeobecný praktický lékař a diabetolog

Místopředseda SVL ČLS JEP

pro profesní záležitosti

Předseda DIA sekce SVL ČLS JEP

Stran polymorbidity se všeobecní praktičtí lékaři (VPL) nejčastěji setkávají ve svých ordinacích s arteriální hypertenzí (AH), dyslipidemií (hyperlipoproteinemií, HLP), obezitou a (pre)diabetem (DM). Nejvyšší podíl na úmrtnosti nejen v české populaci a ve všech vyspělých zemích Evropy, ale i v celém vyspělém průmyslovém světě má kardiovaskulární úmrtnost. Tedy typický pacient rizikový pro kardiovaskulární (KV) úmrtí je pacient léčený pro hypertenzi, dyslipidemii a diabetes, a pokud k tomu má obezitu centrálního typu s minimální fyzickou aktivitou, máme před sebou velmi rizikového pacienta, který je ohrožen předčasným úmrtím na kardiální, vaskulární, renální nebo i další komplikace spojené s těmito chorobami.

Úvodem mi dovoluji jedno konstatování a postřeh z mé letité praxe:

„Lepší je mít v ordinaci dobře kompenzovaného polymorbidního pacienta než dekompenzovaného spěchajícího pacienta s jakoukoliv diagnózou.“

Role VPL není jen o léčení těchto uvedených komorbidit, ale současně také o depistáži právě těchto komorbidit, které nejvíce zatěžují naši dospělou populaci. Máme již řadu nástrojů jak na depistáž, tak i na vlastní terapii.

Altruisticky si dovoluji říci, že každý dospělý pacient by měl znát hodnoty svého krevního tlaku, glykemie i lipidového spektra či alespoň cholesterolu (byť víme, že marker rizikovosti je LDL-cholesterol, a proto znát celé lipidové spektrum je výhodnější).

Dovoluji si v následujících kapitolách rozebrat nejdůležitější komorbidity, které v praxi řeší praktický lékař – arteriální hypertenzi, dyslipidemii a diabetes mellitus – a stručně načrtnout základní principy jejich diagnostiky a léčby.

Arteriální hypertenze

Definice a rozdělení

Za arteriální hypertenzi označujeme opakované zvýšení tlaku krve (TK) nad 140/90 mmHg naměřené minimálně při dvou různých návštěvách v ordinaci.

Vedle této systolicko-diastolické hypertenze je nutno diagnostickou a léčebnou pozornost věnovat i tzv. izolované systolické hypertenzi, definované jako systolický TK > 140 mmHg a současně diastolický TK < 90 mmHg.

Podle výše TK při měření v ordinaci (bez medikace) rozlišujeme hypertenzi 1. stupně (mírnou hypertenzi) s hodnotami TK 140–159/90–99 mmHg, hypertenzi 2. stupně (středně závažnou) s TK 160–179/100–109 mmHg a hypertenzi 3. stupně (závažnou hypertenzi) s hodnotami TK > 180/110 mmHg. Za rezistentní označujeme hypertenzi, kdy se ani při vhodně volené kombinaci minimálně tří antihypertenziv obsahující diuretikum nebo při užívání čtyř nebo více antihypertenziv nepodaří snížit TK pod 140/90 mmHg.

Asi třetina pacientů trpí v ordinaci syndromem bílého pláště (white coat syndrome) nebo mají maskovanou hypertenzi (zvýšení krevního tlaku v domácím prostředí s normálním tlakem v ordinaci), proto je vhodné domácí měření tlaku či indikovat ambulantní monitorování krevního tlaku.

Měření TK mimo ordinaci

Ambulantní monitorování krevního tlaku (AMTK) po dobu 24 nebo 48 hodin je vhodné provádět v následujících situacích:

1. Zvýšená variabilita TK.
2. Diskrepance mezi TK doma a ve zdravotnickém zařízení.
3. Rezistence hypertenze k léčbě.
4. Paroxysmální hypertenze.
5. Podezření na chybění nočního poklesu TK.
6. Podezření na epizody hypotenze (zejména u starších a diabetiků).
7. Zvýšení TK v těhotenství a podezření na eklampsii.
8. Podezření na sekundární hypertenzi.
9. Hypertenze 3. stupně bez ohledu na přítomnost orgánových změn.
10. Hypertenze 2. stupně při přítomnosti orgánových změn.
11. Hodnocení účinnosti a dávkování antihypertenzní terapie.

Nejdůležitějším parametrem pro hodnocení je 24hodinový průměr TK, který má nejlepší reprodukovatelnost. Nejčastěji se jako normální TK při ambulantním monitorování krevního tlaku udává

Tab. 1 – Hodnoty krevního tlaku (v mmHg) užívané k definici hypertenze při různých typech měření

	Systolický tlak [mmHg]	Diastolický tlak [mmHg]
Měření TK v ordinaci	≥ 140	≥ 90
24hodinové monitorování TK	≥ 130	≥ 80
Průměr v denní době	≥ 135	≥ 85
Průměr v noční době	≥ 120	≥ 70
Měření TK v domácích podmínkách	≥ 135	≥ 85
Automatické měření TK ve zdravotnickém zařízení bez přítomnosti personálu (málo dat)	≥ 135	≥ 85

24hodinový průměr < 130/80 mmHg, denní průměr < 135/85 mmHg a noční průměrný TK < 120/70 mmHg.

Pro lepší spolupráci pacienta při léčbě AH je doporučováno též měření TK v domácích podmínkách, za normální hodnoty je považován TK < 135/85 mmHg. Hodnoty TK užívané k definici hypertenze uvádí **tabulka 1**.

Cíle léčby hypertenze

Obecným cílem je snížit riziko vzniku KV příhod. Proto kromě snížení TK vždy zvažujeme režimové či farmakologické ovlivnění dalších rizikových faktorů. Co se týká cílového TK, je obecnou zásadou jej snížit pod hodnotu 140/90 mmHg u všech pacientů s hypertenzí. Některé skupiny nemocných mají výrazný prospěch z přísné kontroly TK. Jsou to zejména nemocní s diabetes mellitus (DM) 2. typu, diabetici 1. typu s mikroalbuminurií, nemocní s poruchou funkce ledvin, po CMP a obecně jedinci s manifestní aterosklerózou. Ve studiích zabývajících se přísnou kontrolou TK u těchto zvlášť rizikových nemocných byly hodnoty TK dosaženého léčbou velmi rozdílné, a proto u nich nelze jednoznačně určit hodnotu cílového TK. Předpokládáme, že cílová hodnota se pohybuje kolem 130/80 mmHg.

Zahájení farmakologické léčby

Farmakologickou léčbu zahajujeme neprodleně u všech nemocných se systolickým TK > 160 mmHg nebo diastolickým TK > 100 mmHg bez ohledu na jejich celkové kardiovaskulární riziko nebo přítomnost poškození cílových orgánů. U těchto pacientů se snažíme dosáhnout cílových hodnot TK do tří měsíců od zahájení léčby.

U pacientů se systolickým krevním tlakem v rozmezí TK > 140–159 mmHg nebo diastolickým TK > 90–99 mmHg se farmakoterapie zahajuje ihned u pa-

cientů s vysokým nebo velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem, manifestním kardiovaskulárním nebo renálním onemocněním nebo přítomností subklinického orgánového poškození. V ostatních případech, tedy u pacientů s nízkým nebo středním KV rizikem, bez manifestního KV onemocnění nebo subklinického orgánového poškození, lze s nasazením farmakoterapie vyčkat podle efektu nefarmakologických opatření po dobu 3–6 měsíců.

Obecným cílem je snížit riziko vzniku KV příhod. Obecnou zásadou při léčbě hypertenze je snížit hodnoty TK pod 140/90 mmHg u všech pacientů s hypertenzí, přičemž za optimální cíl při léčbě hypertenze lze považovat dosažení hodnoty kolem 130/80 mmHg. V léčbě arteriální hypertenze (AH) se preferují ve dvojkombinaci dlouhodobě působící inhibitory konvertující enzymy, tj. inhibitory ACE nebo blokátory AT₁-receptorů, tj. sartany

Tab. 2 – Vyšetření u arteriální hypertenze

Nutná u všech hyperteniků	Vhodná u některých skupin
- Anamnéza včetně rodinné, gynekologické a farmakologické - Fyzikální vyšetření, včetně palpace periferních tepen DK či oscilometrického měření se stanovením kotníkového indexu ABI v ambulanci - TK vsedě, ev. vestoje, při prvním vyšetření na obou HK - S_{Na⁺}, S_{K⁺}, S_{K⁺ kreat⁺} kyselina močová v séru, glykemie - Vyšetření lipidového spektra (celkový cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceridy) - Vyšetření moče chemicky a vyšetření močového sedimentu - Odhadnutá glomerulární filtrace (např. podle rovnice MDRD nebo CKD-EPI) - Krevní obraz - EKG - Albuminurie v ranním vzorku moči (stanovení poměru albumin/kreatinin)	- Domácí měření TK, 24hodinové monitorování TK - Poměr systolického TK kotník/paže - Echokardiografie - Ultrazvukové vyšetření karotických tepen - Vyšetření aortální rychlosti pulzové vlny - Sonografické vyšetření ledvin - Oční pozadí - Glykemická křivka v případě glykemie nalačno 5,6–6,9 mmol/l - Albuminurie u ostatních pacientů Základní vyšetření při podezření na nejčastější typy sekundární hypertenze - Renin, aldosteron v plasmě (u středně těžké až těžké hypertenze nebo hypertenze doprovázené spontánní hypokalemií po předchozí úpravě antihypertenzní léčby) - Vyšetření průtoku krve ledvinami (dopplerovské vyšetření renálních tepen) - Vyšetření zaměřené na syndrom spánkové apnoe

(souhrnně blokátory RAAS) a blokátory kalciových kanálů (BKK), dále do další kombinace ve smyslu trojkombinace nízké dávky thiazidových diuretik nebo thiazidům podobných diuretik (DIU).

Doporučují se metabolicky pozitivní či neutrální antihypertenziva, mezi něž řadíme zejména první dvě uvedené skupiny AH. Na základě výsledků klinických studií preferujeme z inhibitorů ACE molekuly perindoprilu, ramiprilu a trandolaprilu, z blokátorů AT₁-receptorů preferujeme novější molekuly typu telmisartanu, candesartanu, irbesartanu a valsartanu. Z diuretik by se měla preferovat co nejvíce šetrná a co nejméně diabetogenní, a to indapamid v dávce 1,25 mg přes 1,5 do maximálně 2,5 mg/denně či nízké dávky hydrochlorothiazidu od 6,25 mg do 25 mg, z kardioselektivních betablokátorů upřednostňujeme bisoprolol, metoprolol, nebivolol nebo carvedilol.

U rezistentní hypertenze by pak mělo být zvaženo přidání spironolaktonu nebo doxazosinu či metabolicky neutrálního betablokátoru. Léky další volby jsou pak centrálně působící antihypertenziva rilmenidin, moxonidin anebo centrálně i periferně působící urapidil.

V současné době při narůstající polypragmazi u většiny pacientů s DM a dalšími komorbiditami se doporučuje preferovat fixní kombinace při terapii AH pro zlepšení adherence k terapii, tzv. single pill strategy. V dvojkombinační terapii se pro většinu pacientů upřednostňují fixní kombinace (jak bylo již uvedeno), blokátory renin-angiotenzinového systému (inhibitory ACE či

Tab. 3 – Kategorie rizika ASKVO u pacientů s diabetes mellitus

Velmi vysoké riziko ASKVO	Vysoké riziko ASKVO	Středně zvýšené riziko ASKVO
DM s orgánovým poškozením* nebo přítomnost alespoň 3 velkých RF. Časně vzniklý DM 1. typu s dobou trvání > 20 let	Pacienti s DM bez orgánového poškození, s dobou trvání DM ≥ 10 let nebo s dalším rizikovým faktorem	Mladí pacienti (s DM 1. typu do 35 let věku; DM 2. typu do 50 let věku) s trváním diabetu < 10 let, bez dalších rizikových faktorů

* Poškození cílového orgánu je definováno jako mikroalbuminurie, retinopatie nebo neuropatie. RF – rizikové faktory

AT₁-blokatory) a blokatory kalciových kanálů (BKK). I ve trojkombinační terapii jsou nyní na trhu k dispozici fixní kombinace obsahující blokatory RAAS + BKK + DIU.

Náplň dispenzárních prohlídek u pacientů s AH

Náplň dispenzárních prohlídek uvádí tabulka 2.

Dyslipidemie

Hlavním trendem a mottem léčby dyslipidemií bez ohledu na další komorbiditu je důraz na „LDL princip“, který považuje LDL-cholesterol (LDL-c) za kauzální rizikový faktor. V léčbě dyslipidemie se řídíme rčením „čím níže, tím lépe“ – myšleno pro LDL-c. Novým pohledem jsou však „LDL-hypotézy“ další: „Čím dříve, tím lépe. Čím déle, tím lépe. Čím agresivněji, tím lépe.“

Základem intervence dyslipidemie (DLP) je podávání statinu k dosažení primárního léčebného cíle, tedy cílové hodnoty LDL-c, a především ke snížení kardiovaskulárního rizika. Cílové hodnoty LDL-c (a také non-HDL-cholesterolu a apolipoproteinu B) se odvíjejí od kategorie rizika současného aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění (ASKVO). Kategorie rizika uvádí **tabulka 3**. Nejrizikovější skupinou jsou pacienti s DM a současným ASKVO.

Cílová hodnota LDL-c je u dosud zdravého pacienta (s vypočítaným vysokým nebo velmi vysokým rizikem KV příhod podle skórovacích systémů SCORE nebo SCORE2) a nekomplikovaného diabetika 2. typu stanovena na hladinu pod 2,6 mmol/l, při přítomnosti dalších rizikových faktorů (hypertenze, renální onemocnění, pozitivní rodinná anamnéza) je vhodné i s přihlédnutím k pacientovým preferencím zvážit přísnější cílovou hodnotu pod 1,8 mmol/l. V sekundární prevenci u pacientů po prodělané KV příhodě (např. infarktu myokardu, CMP či ICHDK) je cílová koncentrace LDL-c < 1,4 mmol/l. U nemocných s významnou hypertriglyceridemií (triglyceride-

mie nad 2,5 mmol/l) výhodně používáme sekundární cílový ukazatel non-HDL-cholesterol (non-HDL-c = [celkový cholesterol] – [HDL-c]), jehož cílové hodnoty jsou o 0,8 mmol/l vyšší než příslušná cílová hodnota LDL-c.

Nově se v doporučeních objevuje požadavek na snížení hladin LDL-c o nejméně 50 % a nejen dosažení určité cílové hodnoty. Novinkou je také kategorie extrémního rizika definovaná jako výskyt další aterosklerotické komplikace u pacienta léčeného hypolipidemiky do dvou let od první takové příhody. Cílové hodnoty LDL-c je doporučeno u těchto pacientů snížit pod < 1,0 mmol/l. U těchto pacientů je agresivní hypolipidemická terapie zvláště naléhavá.

Poslední verze doporučených postupů opakuje výhodnost sledování koncentrace apolipoproteinu B zejména u pacientů s inzulinovou rezistencí a hypertriglyceridemií, u nichž je apoB nejcitlivějším ukazatelem „lipidového“ rizika.

S ohledem na nutnost snížit ve většině případů hladiny LDL-c razantně (nově platí požadavek na snížení LDL-c u všech nejméně o 50 % výchozích hodnot) používáme nejčastěji atorvastatin a rosuvastatin, tedy statiny s nejvyšší hypolipidemickou účinností. Titrace dávky k cílové hodnotě je většinou nezbytností.

Před zahájením hypolipidemické léčby je vhodné opakovaně stanovení krevních lipidů (s odstupem 2 týdnů až 2 měsíců). Pracujeme s průměrnými hodnotami z obou měření a v případě, že se hodnoty výrazně liší, doporučujeme třetí odběr krve a vylučujeme možnost sekundární příčiny DLP (např. dekompenzace diabetu, abúzus alkoholu, změna životního stylu). Současně vyšetřujeme hladiny ALT a CK, TSH, renální funkce, abychom odhalili onemocnění sekundárně zhoršující dyslipidemii a zvyšující riziko komplikací hypolipidemické léčby (více viz novelizace DP Metabolický syndrom z roku 2019; www.svl.cz). Jak jsme již ukázali, pacienti s DM mohou být v kterékoli kategorii rizika ASKVO kromě rizika nízkého.

Stručná farmakoterapie dyslipidemií v obecné populaci a u diabetiků je uvedena v **tabulkách 4 a 5**.

Nedosáhneme-li ani při použití maximálních nebo nejvyšších tolerovaných dávek statinů cílových hodnot LDL-c, je namístě kombinace s blokatory intestinální absorpce cholesterolu – ezetimibem. Kombinace s pryskyřicí (sekrestranty žlučových kyselin) ustupuje do pozadí pro neuspokojivou toleranci nemocnými. U pacientů s diabetem, kteří nejsou schopni dosáhnout cílové hodnoty LDL-c ani při kombinaci maximální tolerované dávky statinu a ezetimibu, je vhodné zařazení další léčebné modalit. V praxi jsou v dnešní době dostupné buď inhibitory PCSK9, nebo inkisiran.

Inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin 9 (PCSK9i) jsou monoklonální protilátky blokující funkci uvedeného proteinu a snižující hladiny LDL-c o dalších 50–60 % po přidání k zavedené

Tab. 4 – Cílové hodnoty lipidogramu podle kategorie KV rizika (ESC/EAS guidelines 2019)

	KV riziko				
	Nízké	Středně zvýšené	Vysoké	Velmi vysoké	Extrémní*
LDL-c [mmol/l]	< 3,0	< 2,6 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,8 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,4 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,0
Non-HDL-c* [mmol/l]	< 3,8	< 3,4	< 2,6	< 2,2	< 1,8
apoB [g/l]	–	< 1	< 0,8	< 0,65	< 0,55 g/l

* Cílové hodnoty non-HDL-c jsou vždy o 0,8 mmol/l vyšší než příslušná cílová hodnota LDL-c.

*Extrémní riziko je definováno jako výskyt opakované KV příhody do dvou let od první takové události u pacienta již léčeného statinem.

TC – celkový cholesterol, LDL-c – LDL-cholesterol, non-HDLc – non-HDL cholesterol, apoB – apolipoprotein B. Primární cílová hodnota je stanovena pro LDL-c. Za sekundární cíle léčby označujeme non-HDL cholesterol a apoB. Pro hladinu triglyceridů je stanovena pouze tzv. optimální hladina, < 1,7 mmol/l. Nové doporučené postupy vůbec neuvádějí optimální hladinu HDL-c.

Tab. 5 – Farmakoterapie diabetické dyslipidemie

	Farmakologická intervence
Hypercholesterolemie (↑ LDL-c; resp. ↑ celkový cholesterol)	• Inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny) • Inhibitor intestinální absorpce cholesterolu (ezetimib) • Sekvestranty žlučových kyselin (pryskyřice) • Inhibitory PCSK9
Kombinovaná hyperlipidemie (↑ LDL + ↑ VLDL)	• Inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny) (při přetrvávajících zvýšených triglyceridech fibráty v kombinaci se statiny)
Izolovaná hypertriglyceridemie (↑ VLDL ± chylomikrony)	• Fibráty • Rybí oleje – omega-3 mastné kyseliny (pozor: triglyceridy snižují až dávky nad 2 g denně) Pozn.: Statiny mají být přidány do terapie ke snížení rizika ASKVO i u pacientů s dominantní hypertriglyceridemií.

Pozn.: ↑ LDL-c – zvýšený LDL-cholesterol, resp. zvýšení celkového cholesterolu jde na vrub zejména zvýšenému LDL-c; VLDL – lipoproteiny o velmi nízké hustotě (very low density lipoproteins); HMG-CoA reduktáza – 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reduktáza

terapii. Léčba PCSK9i může být předepisována specializovanými centry, jejichž seznam je například na webu České společnosti pro aterosklerózu (www.athero.cz), a je hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění pacientům:

- jejichž hladiny LDL-c v sekundární prevenci (po manifestní KV příhodě) při terapii maximální tolerovanou dávkou statinu v kombinaci s ezetimibem jsou nad 2,5 mmol/l,
- mají familiární hypercholesterolemii a při terapii maximální tolerovanou dávkou statinu v kombinaci s ezetimibem zůstávají hodnoty jejich LDL-c nad 3,1 mmol/l.

Od jara 2023 je možné i v rutinní praxi využívat inkisiran. Jedná se o malou interferující RNA (siRNA), která inhibuje tvorbu PCSK9 a tím zvyšuje počet LDL-receptorů na membráně hepatocytů, vedoucí k vyššímu vychytávání LDL-C a snížení hladiny LDL-C v oběhu. Působí tedy velmi podobným mechanismem jako výše uvedené inhibitory PCSK9, jeho velkou výhodou je ale velmi dlouhá doba účinku. Aplikuje se subkutánní injekcí při zahájení léčby, za 3 měsíce a poté jednou každých 6 měsíců. Aplikace probíhá v ordinaci lékaře, čímž je zaručena 100% adherence pacienta k léčbě. Lék může předepisovat a podávat kardiolog, angiolog nebo internista, léčba tedy není omezena na centra.

Inkisiran je hrazen v případě LDL-c nad 2,0 mmol/l u pacientů ve velmi vysokém riziku v sekundární prevenci – po prodělaném infarktu myokardu, ischemické cévní mozkové příhodě nebo periferním arteriálním onemocnění (ICHDK) nebo po koronární či jiné arteriální revas-

kularizaci při terapii maximálně tolerovanou dávkou statinu (atorvastatin, rosuvastatin) a ezetimibem. V primární prevenci je hrazen u pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií bez rozvinutého kardiovaskulárního onemocnění, pokud je hodnota LDL-cholesterolu nad 3,1 mmol/l při terapii maximálně tolerovanou dávkou statinu (atorvastatin, rosuvastatin) a ezetimibem.

U nemocných s trvajícím hypertriglyceridemií po dosažení cílové hodnoty LDL-c při terapii statinem indikujeme kombinační léčbu statin a fenofibrát. Bezpečnost této kombinace je srovnatelná s monoterapií statinem. Za popsaných podmínek snižuje kombinace statin + fenofibrát riziko makrovaskulárních i mikrovaskulárních komplikací diabetu. Hypolipidemická léčba statinem je plně indikována i u diabetiků s chronickým renálním onemocněním. V tomto kontextu je preferován atorvastatin, jehož dávku není nutné redukovat ani v pokročilých fázích postižení renálních funkcí na rozdíl od rosuvastatinu.

Specifickou otázkou je indikace hypolipidemik u nemocných s elevací transamináz do trojnásobku horního limitu normy (u vyšších elevací je nutno vyšetřit příčinu a postupovat individuálně). U velké většiny diabetiků tyto alterace jaterních testů provází nealkoholové steatotické onemocnění jater (NAFLD). Korekce poruch metabolismu sérových lipidů statinem v tomto kontextu spíše přispívá ke zlepšení jaterní funkce a není třeba se jí obávat.

Fenofibrát zvyšuje litogenicitu žluči a riziko vzniku cholecysto- a cholelithiázy, avšak opět platí, že snížení hypertriglyceridemie fibrátem působí na průběh NAFLD spíše příznivě.

Statiny i ostatní hypolipidemika jsou obecně dobře tolerovány a i riziko lékových interakcí není velké. Z praktického hlediska se jako významná jeví pouze interakce s azolovými antimykotiky a makrolidovými antibiotiky. Erytromycin a klaritromycin (a všechna antimykotika) inhibují izoenzym CYP3A4, který je zásadní pro metabolizaci atorvastatinu, simvastatinu i lovastatinu. Naproti tomu azitromycin aktivitu tohoto izoenzymu neovlivňuje. Je-li tedy u léčeného statinem nezbytná léčba makrolidovým antibiotikem, volíme právě azitromycin. U pacientů užívajících rosuvastatin (případně fluvastatin nebo pravastatin) se lékové interakce bát nemusíme.

Při nutnosti systémové antimykotické terapie statin vysadíme (primární prevence) nebo převedeme nemocného na statin, který není substrátem CYP3A4 izoenzymu (rosuvastatin), což se v kontextu velmi vysokého KV rizika jeví jako vhodná alternativa.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) je definován jako chronické heterogenní onemocnění provázené hyperglykemií v důsledku absolutního nebo relativního nedostatku inzulínu.

Diabetik je obvykle polymorbidní pacient s vysokým rizikem zejména kardiovaskulárním vyžadující individuální přístup. Algoritmus diagnostiky DM 2. typu je uveden na **obrázku 1**.

Velmi často předchází manifestaci diabetu několik let fáze prediabetu. K zařazení pacienta do kategorie prediabetes postačuje přítomnost i pouze jedné abnormality, IFG (zvýšená glykemie nalačno) nebo IGT (porušení glukózové tolerance).

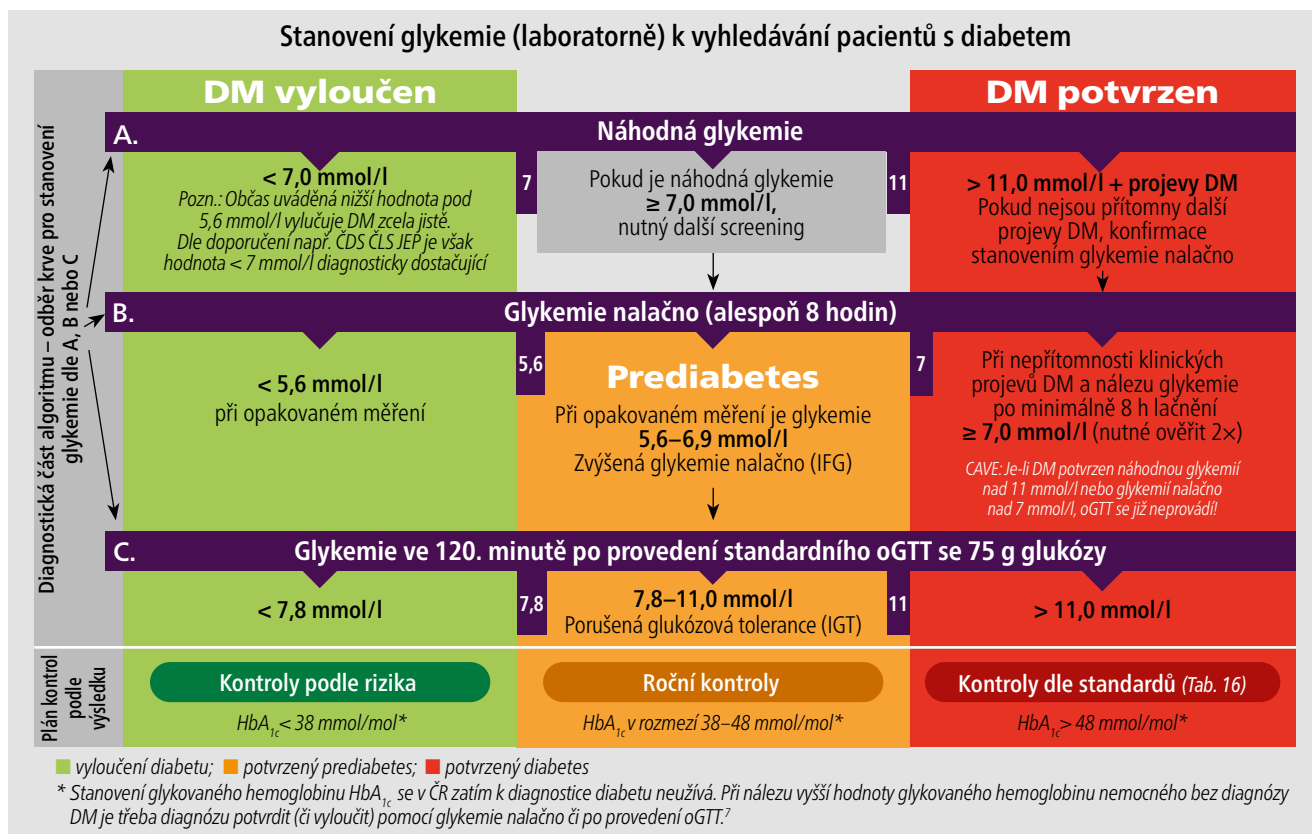
Rizikovitost prediabetu jak IFG, tak IGT je všeobecně známá, nicméně podceňovaná, především ze strany pacientů, ale i lékařů.

Výše rizika vzniku DM u pacientů s prediabetem:

- u pacientů s IFG je riziko vzniku DM v následujících letech 4,7× zvýšené,
- u pacientů s IGT je riziko vzniku DM v následujících letech 6× zvýšené,
- u pacientů s IFG i IGT je riziko vzniku DM v následujících letech 12× zvýšené.

Cíle léčby

Pacienti s DM mají být léčeni včas a co nejdůsledněji, pokud možno se má dosahovat cílových hodnot, které jsou uvedeny níže.



Obr. 1 – Algoritmus diagnostiky diabetu 2. typu podle výsledků laboratorně stanovené glykemie. K diagnóze DM stačí průkaz jakýmkoliv způsobem, tj. nalačno, náhodná glykemie nebo oGTT, stejně jako prediabetes může být stanoven také jen na základě IFG nebo IGT. oGTT – orální glukózový toleranční test, HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin (uvedené hodnoty neslouží k vlastní diagnostice diabetu!)

Hlavním cílem léčby diabetu je **dosáhnout dlouhodobě normoglykemie nebo se aspoň k ní co nejvíce přiblížit**. Léčba každého pacienta s diabetem musí být vždy provázena doporučením nefarmakologických opatření, k nimž patří vhodné volené **dieta a fyzická aktivita** s ohledem na věk, typ diabetu, hmotnost pacienta a přítomnost přidružených komplikací. Podle situace volíme diety diabetické/racionální nebo diety redukční. Cílem terapie je sestavení komplexního léčebného plánu tak, aby se dosáhlo trvalé normalizace hodnot glykemií a zabránilo se rozvoji komplikací diabetu nebo se oddálily.

Jedním z nejdůležitějších opatření v léčbě diabetu je pravidelná aerobní fyzická aktivita (chůze, rychlá chůze, rotoped, běh) minimálně 3× týdně 30–40 minut, optimálně 5× týdně 30–40 minut, ideálně 7× týdně 30–40 minut. Efekt je však bezprahový a každá pravidelná i menší a méně častá aerobní fyzická aktivita má pozitivní efekt. Každá fyzická aktivita by se měla především řídit možnostmi, věkem a dalšími komorbiditami pacienta.

Po stanovení diagnózy DM 2. typu zahajujeme současně s režimovými opat-

řeními léčbu metforminem (pokud není kontraindikován). Při nedostatečném léčebném efektu metforminu můžeme dále léčbu intenzifikovat k dosažení cílových hodnot glykovaného hemoglobinu podle schémat uvedených na **obrázku 2**, kdy je možno použít do kombinace zástupce dalších skupin antidiabetik včetně inzulinu. Všechny skupiny antidiabetik (kromě gliptinů a GLP-1 analog) lze navzájem libovolně kombinovat (léčba by měla být volena individuálně podle hlavních komorbidit a mechanismu účinku antidiabetik podle předpokládané dominantní patofyziologické poruchy) s tím, že základním lékem v kombináční terapii zůstává metformin. Kontroly diabetika

2. typu se provádějí většinou po 3 měsících, nevyžaduje-li stav jinou frekvenci.

Ukazatele kvality léčby diabetu

Podle dosahovaných hodnot jednotlivých sledovaných parametrů je možno hodnotit úroveň kompenzace pacientů s DM (**Tab. 6**).

Ukazatelem úspěšnosti kompenzace DM je hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), ale i glykemie nalačno a glykemie za 1–2 hodiny po jídle (postprandiální glykemie). V případě nedosažení cílových hodnot HbA_{1c} a/nebo glykemie při monoterapii či kombinační terapii PAD za 6 měsíců je vhodné pacienta konzultovat s diabetologem i internistou

Tab. 6 – Ukazatele léčby kompenzace diabetu

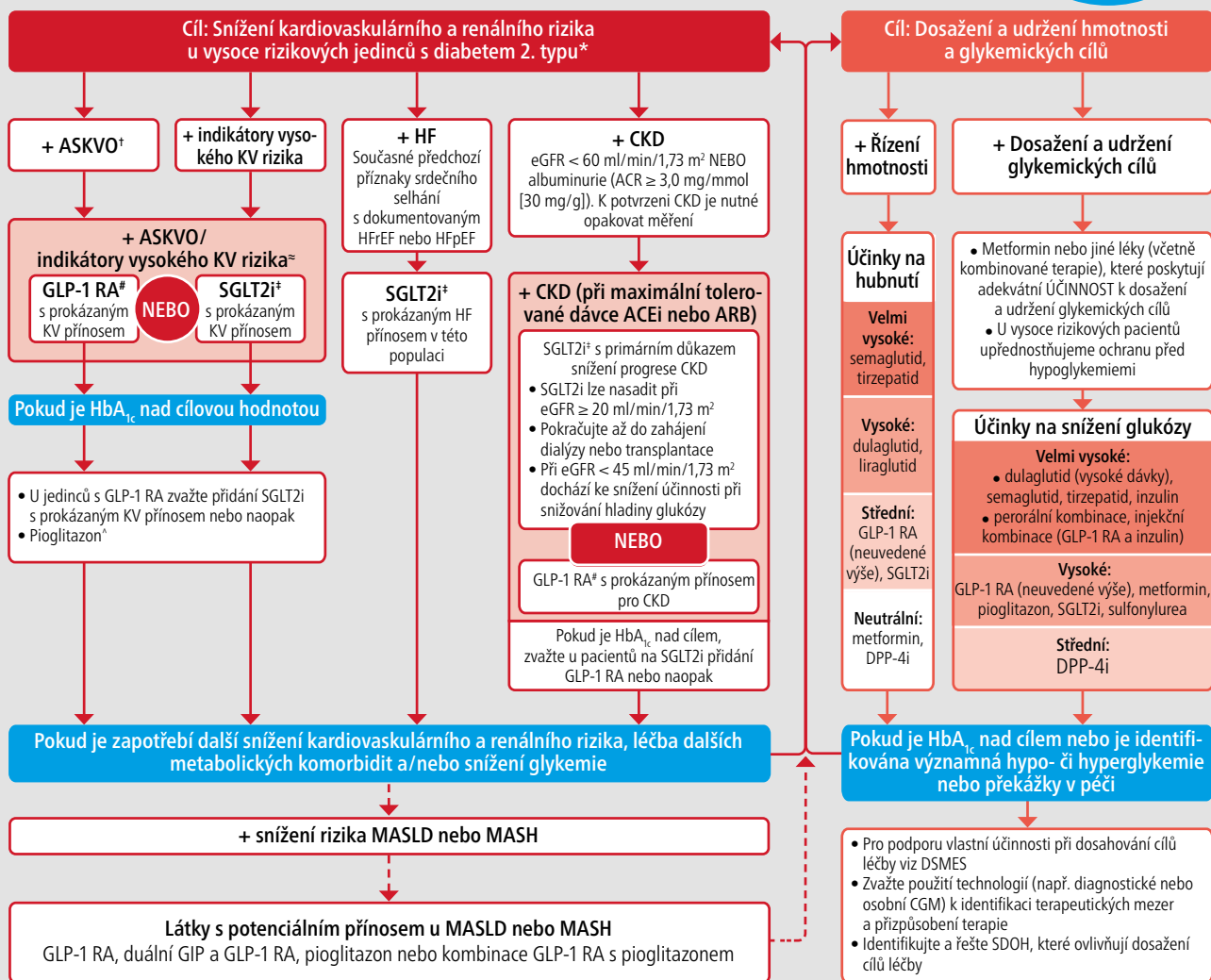
Glykemie v kapilární krvi	Kompenzace DM		
	Vynikající	Přijatelná	Špatná
Nalačno/před jídlem [mmol/l]	4–6,0	6,0–7,0	> 7,0
1–2 hodiny po jídle [mmol/l]	5–7,5	7,5–9,0	> 9,0
Glykovaný hemoglobin HbA_{1c} [mmol/mol] podle IFCC	< 45	45–53	> 53 U rizikových osob, při dlouhém trvání diabetu a posouzení celkového stavu > 60 mmol/mol



Použití léků na snížení hladiny glukózy v terapii diabetu 2. typu

- ZDRAVÝ ŽIVOTNÍ STYL • PODPORA PACIENTŮ PŘI ZÍSKÁVÁNÍ ZNALOSTÍ, DOVEDNOSTÍ A ZMĚN CHOVÁNÍ VEDOUČÍCH K LEPŠÍ KONTROLE DIABETU A SOUVISEJÍCÍCH STAVŮ
- SOCIÁLNÍ DETERMINANTY ZDRAVÍ

Abychom se vyhnuli terapeutické setrvačnosti, pravidelně přehodnocujte a upravujte léčbu (3–6 měsíců)



* U pacientů se srdečním selháním, CKD, prokázaným KVO nebo více rizikovými faktory pro KVO by rozhodnutí o použití GLP-1 RA nebo SGLT2i s prokázaným přínosem mělo být učiněno bez ohledu na hodnoty HbA_{1c} nebo předchozí použití metforminu.

[†] ASKVO: Je sice různě definováno napříč jednotlivými CVOT, ale je přítomno u všech zavzatých jedinců s prokázaným KVO (např. infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a procedura arteriální revaskularizace) a variabilně zahrnutými stavy, jako jsou přechodná ischemická ataka, nestabilní angina pectoris, amputace a symptomatická nebo asymptomatická onemocnění koronárních tepen. Indikátory vysokého rizika: I když se definice liší, většina zahrnuje věk ≥ 55 let se dvěma nebo více dalšími rizikovými faktory (včetně obezity, hypertenze, kouření, dyslipidemie nebo albuminurie).

[≈] Důrazné doporučení platí pro osoby s KVO a slabší doporučení pro osoby s indikátory vysoce rizikového KVO. Navíc vyšší absolutní snížení rizika, a tedy nižší NNT, jsou pozorovány při vyšších úrovních základního rizika a měly by být zohledněny ve společném rozhodovacím procesu.

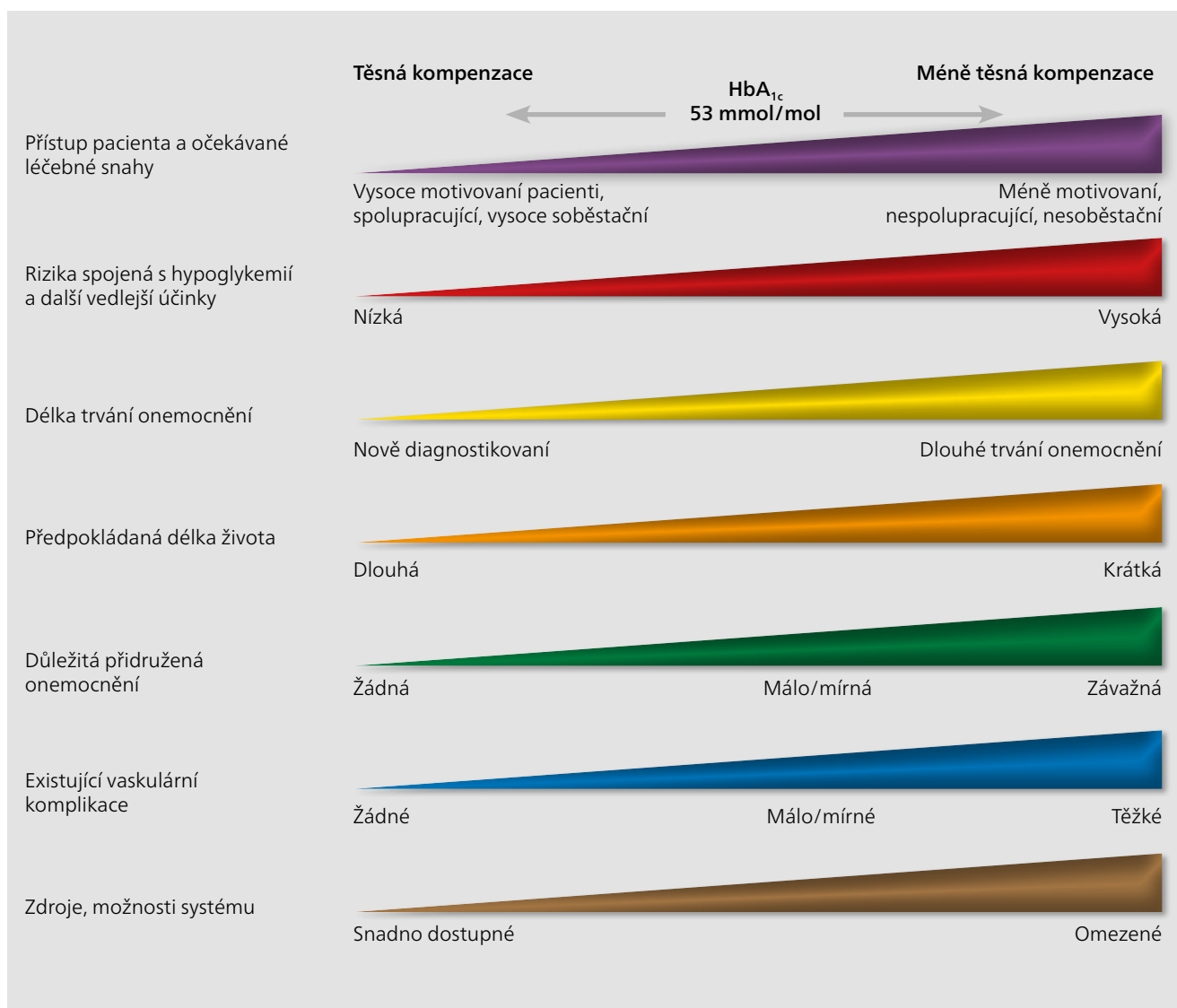
[#] GLP-1 RA prokazují ve CVOT svou účinnost při snižování složeného MACE, KV úmrtí, mortality ze všech příčin, IM, cévní mozkové příhody a koncových renálních bodů u jedinců s T2D s prokázaným nebo vysokým rizikem KVO. Jedna studie s renálními výsledky prokázala přínos ve snížení přetrvávajícího snížení eGFR a KV úmrtí u GLP-1 RA u jedinců s CKD a T2D.

[‡] Pokud jde o SGLT2i, studie KV a renálních výsledků prokazují jejich účinnost při snižování rizik kompozitního MACE, KV úmrtí, mortality ze všech příčin, IM, HFrEF a renálních výsledků u jedinců s T2D a prokázaným nebo vysokým rizikem KVO.

^{††} Nízká dávka pioglitazonu může být lépe snášena, a přitom podobně účinná jako vyšší dávky.

ACEi – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; ACR – poměr albuminu ke kreatininu; ARB – blokátory receptoru pro angiotenzin; ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; CGM – kontinuální monitorování glukózy; CKD – chronické onemocnění ledvin; CVOT – studie kardiovaskulárních výsledků; DPP-4i – inhibitor dipeptidylpeptidázy 4; DSMEs – vzdělávání a podpora v oblasti self-managementu diabetu; eGFR – odhadovaná rychlost glomerulární filtrace; GIP – gastrický inhibiční polypeptid; GLP-1 RA – agonista receptoru glukagonu podobného peptidu 1; HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin; HF – srdeční selhání; HFpEF – srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí; HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; HHF – hospitalizace pro srdeční selhání; IM – infarkt myokardu; KV – kardiovaskulární; KVO – kardiovaskulární onemocnění; MACE – hlavní nežádoucí kardiovaskulární příhody; MASH – steatohepatitida spojená s metabolickou dysfunkcí; MASLD – steatotické onemocnění jater spojené s metabolickou dysfunkcí; NNT – počet potřebných k léčbě; SDOH – sociální determinanty zdraví; SGLT2i – inhibitor sodíko-glukózového kotransportéru 2; T2D – diabetes 2. typu

Obr. 2 – Použití léků snižujících hladinu glukózy v léčbě diabetu 2. typu. Levá strana algoritmu upřednostňuje zmírnění komplikací souvisejících s diabetem a účinky na koncové orgány, zatímco pravá strana své cíle zaměřuje na řízení hmotnosti a glukózy. [Upraveno podle: ADA. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes – 2025. Diabetes Care 2025;48(Suppl. 1):S181–S206. <https://doi.org/10.2337/dc25-S009>.]



Obr. 3 – Volba cíle kompenzace. [Upraveno podle doporučení EASD a ADA 2017]

ohledně dalšího postupu pro eventuálně delegovanou preskripci na další skupiny antidiabetik či naopak k převzetí pacienta do další dispenzární péče specialistou v rámci komplexní terapie pacienta včetně léčby dalších komorbidit a zajištění i příslušné preskripce dispenzarizujícím lékařem.

Doporučení pro volbu cílových hodnot kompenzace DM

Cíle léčby však mají být vždy stanoveny individuálně se zřetelem ke stavu pacienta a přítomnosti přidružených nemocí. Na základě výsledků studií doporučují experti rozlišovat pacienty s DM2 podle výše rizika (riziko hypoglykemie a přítomnost dalších komplikací) a přizpůsobit podle nich cílové hodnoty. Pacienty s nízkým rizikem je možné vést k těsnější kompenzaci

HbA_{1c} do 45 mmol/mol. U pacientů se středním rizikem či dalšími komorbiditami se snažíme o kompenzaci **do 53 mmol/mol** včetně, kdežto diabetici s vyšším rizikem mohou mít cílové hodnoty HbA_{1c} **v pásmu mezi 54 až 60 mmol/mol**. U křehkých pacientů s diabetem se doporučují dokonce hodnoty HbA_{1c} **v pásmu kolem 70 mmol/mol i vyšší**. Je však nutné zdůraznit, že pokud lze dosáhnout lepší kompenzace diabetu bez hypoglykemií relativně snadno a způsobem nezátěžujícím neadekvátně pacienta (tj. například bez intenzifikovaného inzulínu nebo inzulínu obecně či bez nutnosti náročného selfmonitoringu u pacientů nespolupracujících nebo neschopných optimální spolupráce – tj. např. u pacientů s kognitivní poruchou nebo s velmi špatnou životní prognózou), pak není nutné li-

beralizovat cíle léčby. Není nutné, aby všichni fragilní pacienti měli cíl HbA_{1c} 70 mmol/mol i vyšší. Vždy je důležité učinit rozvahu pro konkrétního pacienta.

Z nutnosti rozvahy plyne i následující upozornění na kompenzaci u pacientů seniorů s DM 2. typu. Je nutné rozlišovat, zda se jedná o seniory zdatné, seniory závislé či seniory křehké. Podle těchto kategorií seniorů bychom se měli řídit i ve snaze o kompenzaci. Podrobnosti jsou uvedeny v Doporučeném postupu Diabetes mellitus u starších pacientů vydaném SVL ČLS JEP (verze z roku 2023).

Východiska pro volbu těsnější či volnější kompenzace jsou uvedena na **obrázku 4**. Cílové hodnoty kompenzace diabetu volíme individuálně na základě komplexního posouzení přínosů a rizik léčby.

Tab. 7 – Náplň dispenzární prohlídky a laboratorních vyšetření u pacientů s DM 2. typu při ambulantních kontrolách (Doporučení klinických a laboratorních vyšetření)

Náplň dispenzární prohlídky	Frekvence
Glykemie nalačno či postprandiální	Každá kontrola (à 3 měsíce)*
Krevní tlak	Každá kontrola (à 3 měsíce)*
Hmotnost	Každá kontrola (à 3 měsíce)*
Inspekce a vyšetření dolních končetin	Každá kontrola (à 3 měsíce)*
HbA _{1c}	1× za 3 měsíce do kompenzace cílových hodnot DM; dále 1× za 6 měsíců*
Sérové lipidy (cholesterol, HDL, LDL, triglyceridy)	1× ročně
Krevní obraz	1× ročně
Urea, kreatinin, Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ **, kyselina močová, ALT, AST, GMT	1× ročně u všech
eGF podle rovnice CKD-EPI	• 1× ročně u všech pacientů • Vhodné 2× ročně u pacientů při hraničních hodnotách eGF 60 ml/min • Zvážit 2× ročně u pacientů nad 65 let věku • Minimálně 2× ročně i častěji při poklesu eGF pod 60 ml/mol
Moč chemicky, event. i sediment	1× ročně
Mikroalbuminurie/proteinurie; případně ACR (není nutný sběr moči)	1× ročně (při pozitivitě ještě 1× opakovat)
Manuální palpce tepen DK či dopplerovské nebo oscilometrické měření se stanovením kotníkového indexu ABI v ambulanci	1× ročně
Oční vyšetření (pozadí)	1× ročně
Interní vyšetření***	1× ročně
EKG	1× ročně
Orientační neurologické vyšetření***	1× ročně
TSH, fT4 – fakultativně	Při podezření na tyreopatii, vhodné vyšetřit před zahájením hypolipidemické farmakoterapie

* Stabilizovaného diabetika lze po dosažení cílových hodnot HbA_{1c} kontrolovat 1× za 6 měsíců.

** Vyšetření chloridů Cl⁻ má význam hlavně v akutních situacích k rozlišení typu metabolické acidózy, ale i stanovení v stabilní chronické situaci umožňuje určitý odhad, jak těžkou může mít pacient metabolickou acidózu, aniž by bylo nutné provádět vyšetření acidobazické rovnováhy (ASTRUP).

*** Provádí dispenzarizující lékař – zaměřením na postižení velkých cév a známky ischemické choroby srdeční, dolních končetin a CNS (cílená anamnéza a objektivní vyšetření včetně poslechu krkavic, stehenních tepen a palpce periferních tepen). Nález při interním vyšetření vede k indikaci dalších laboratorních vyšetření (krevní obraz, enzymy apod.).

Náplň dispenzárních kontrol u pacientů s DM uvádí **tabulka 7**.

Závěr

Léčbu pacientů s arteriální hypertenzí, dyslipidemiemi, diabetem (prediabetem) a obezitou či s kombinacemi těchto onemocnění je vždy nutné vést tak, aby byla

léčena všechna tato onemocnění. Současná farmakoterapie umožňuje léčbu určitých kombinací těchto onemocnění (např. hypertenze a dyslipidemie) jednou tabletou s fixní kombinací účinných látek (v uvedeném příkladu antihypertenziv a statinu). Při výběru farmak je také nutné zohledňovat jejich další benefity pro případné komorbidity (viz např.

Obr. 2 – Algoritmus pro léčbu diabetu 2. typu).

Všeobecní praktičtí lékaři mají nezaštitelnou úlohu nejen v léčbě uvedených onemocnění a jejich komorbidit, ale též v aktivním vyhledávání daných onemocnění u svých pacientů a (je-li to žádoucí) i v odeslání těchto pacientů k případným specialistům.

Literatura

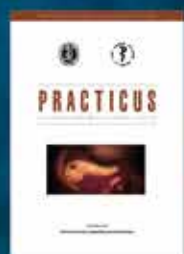
- Češka R, Herber O, Prokeš M, Vrablík V. Dyslipidemie: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2021.
- Karen I, Filipovský J, Souček M. Arteriální hypertenze – suplementum: Kapesní vydání – doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Praha: Axonite, 2016.
- Karen I, Rosolová H, Souček M, et al. Metabolický syndrom: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2019.
- Karen I, Svačina Š, et al. Diabetes mellitus a komorbidity: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2021.
- Karen I, Svačina Š, Jurašková B. Diabetes mellitus u starších pacientů v ČR: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2019.
- Karen I, Svačina Š. Diabetes mellitus v primární péči. 2., rozšířené vyd. Praha: Axonite, 2014.
- Karen I, Svačina Š. Diabetes mellitus: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2020.
- Karen I, Svačina Š. Prediabetes: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2022.
- Karen I, Widimský J, a kol. Arteriální hypertenze: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2024.

NABÍDKA ČASOPISŮ

ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ



NAKLADATELSKÉ A TISKOVÉ ODDĚLENÍ ČLS JEP
SOKOLSKÁ 31, 120 00 PRAHA 2
tel.: 296 181 805, e-mail: nto@cls.cz
www.cls.cz



Remise diabetu

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Diabetes 2. typu je závažné onemocnění a přináší výrazné například kardiovaskulární a onkologické riziko. Podobná rizika přinášejí i s diabetem pevně svázaná onemocnění, tzv. komorbidity diabetu 2. typu, spojené s pojmem metabolický syndrom, a částečně i tzv. prediabetes. Prognóza diabetu 1. typu je dnes ovlivněna dostupnými technologiemi, jako jsou senzory, inzulinové pumpy, pumpy se zpětnou vazbou. Diabetik 1. typu tak dnes může prožít stejně zdravý život jako nediabetik, ale jeho život je znepříjemněn celoživotním podáváním inzulinu. Optimální by tedy bylo se diabetu hned po jeho zjištění zbavit a dívat se na něj trochu jako na infekci či jiné rychle léčitelné onemocnění, kterého se lze natrvalo zbavit. U diabetu 2. typu je tento výsledek reálný a u diabetu 1. typu se výrazně přiblížil.

Článek přináší podrobnější informace o možnostech remise diabetu pomocí farmakoterapie cílenou (biologickou) léčbou u diabetu 1. typu a možnostech inzulinoterapie, léčby inkretinovými analogy a bariatrickou chirurgií u diabetu 2. typu.

Remise diabetu 1. typu

Diabetes 1. typu vzniká u geneticky disponovaných jedinců s určitou HLA konfigurací typickou i pro další autoimunitní endokrinopatie (podrobně v 1). Začátek tvorby protilátek proti ostrůvkům pankreatu je spojen s virovou infekcí. Asi 20 různých virů včetně covidu-19 je velmi variabilních, a tak něco jako dlouhodobě efektivní vakcinace nepřípadá v úvahu. Při vzniku klinických projevů onemocnění (polyurie, polydipsie) je po měsíce až léta trvajícím zánětu destruováno již přes 80 % beta-buněk. V minulosti bylo diskutováno několik preventivních opatření jako prodloužení kojení či odstranění časně expozice kravskému mléku u kojenců. V poslední době je jisté, že nějakou roli v patogenezi hraje i střevní flóra. Diabetes 1. typu je mírně, ale signifikantně častější u dětí narozených císařským řezem, kdy trvá dlouho, než střevo osídlí kvalitní střevní flóra. Ostrůvky pankreatu destruuje zánět, a proto se již dlouho kladly naděje do protizánětlivě zaměřené cílené (biolo-

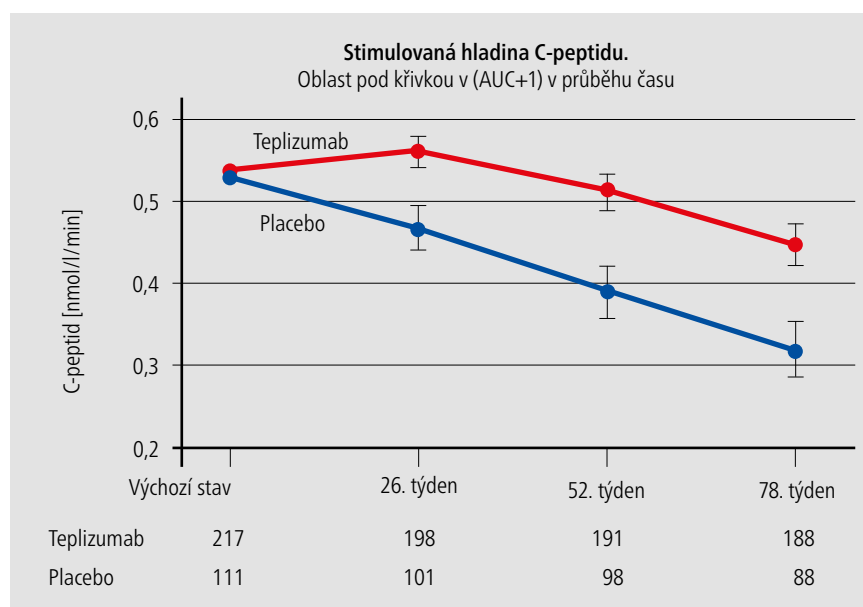
gické) léčby. Studie zaznamenaly až v poslední době dva úspěchy.

Teplizumab

Studie PROTECT,² která probíhala i v České republice, vedla ke schválení podávání teplizumabu v USA jako léku, který zastavuje rozvoj diabetu 1. typu a oddaluje nástup klinického diabetu.

Teplizumab je **humanizovaná monoklonální protilátka proti antigenu CD3**

na povrchu T-lymfocytů. Studie byla provedena u preklinického diabetu 1. typu u osob starších 8 let a mladších 17 let. Zařazení byli diabetici stadia 2 se zvýšeným HbA_{1c} bez klinických projevů diabetu (průměrný HbA_{1c} 75 mmol/mol). Teplizumab nebo placebo byly podávány ve dvou 12denních dávkách (každodenních infuzích) s primárním cílem uchovat vlastní stimulovanou sekreci inzulinu po dobu 78 týdnů. Sekundárním cílem



Obr. 1 – Teplizumab: sledování sekrece C-peptidu při stimulaci smíšenou stravou. Primární cíl: zachování funkce β -buněk. [Upraveno podle 2]

bylo sledování dávky inzulínu, glykemické profily a hladina HbA_{1c}. Celkem 217 pacientů (Obr. 1) mělo signifikantně lépe zachovanou sekreci inzulínu oproti 111 pacientům léčeným placebem. V sekundárních cílech se obě větve studie nelišily pravděpodobně vlivem kvalitního monitorování a důsledné korekce hyperglykemie inzulínem. Podávaná dávka inzulínu na konci studie byla o čtvrtinu (ale nesignifikantně) nižší při léčbě teplizumabem.

V USA schválené SPC speciality s teplizumabem s názvem Tzielz firmy Sanofi uvádí **kritéria pro léčbu potvrzením stadia 2 diabetu 1. typu**: nejméně dvě potvrzené protiostrůvkové autoprotilátky a porušená tolerance glukózy podle orálního glukózového tolerančního testu (oGTT) bez hyperglykemie nalačno. V organismu nesmí být přítomna žádná aktivní infekce včetně EB virové a omezení jsou při anemii a snížených hodnotách leukocytů a také vyšších jaterních testech. Ve studiích podle SPC bylo stadium 3, tj. progresse diabetu 1. typu, diagnostikováno u 45 % léčených teplizumabem a u 72 % pacientů s placebem. Léky tedy zabrání rozvoji diabetu 1. typu s klinickými projevy u více než poloviny léčených. Vypočtené relativní riziko vzniku bylo 0,41 po 56 týdnech léčby (95% CI: 0,22–0,78; $p = 0,0066$). Je pravděpodobné, že tato specialita bude brzy schválena v Evropě a bude dostupná u nás.

Baricitinib

Další potenciálně úspěšnou možností, jak léčit časná stadia diabetu 1. typu, jsou **inhibitory Janusových kináz**. Jsou relativně novou třídou perorálních cílených syntetických malých molekul schválených u nás pro léčbu zánětlivých autoimunitních onemocnění – revmatoidní artritidy, atopického ekzému a alopecia areata. Baricitinib je prvním inhibitorem JAK, který byl schválen v EU v roce 2017 pro léčbu nejprve revmatoidní artritidy. Pod názvem Olumiant 2 nebo 4 mg firmy Eli Lilly je u nás k dispozici ve formě potahovaných tablet podávaných 1× denně.

Podle recentní studie fáze II³ se zdá, že je schopen rovněž zastavit rozvoj diabetu 1. typu. Ve studii bylo 91 pacientů náhodně rozděleno v poměru 2 : 1 k perorální léčbě 4 mg baricitinibu nebo placebem. Primárním cílem bylo zachování stimulované hladiny C-peptidu po 48 týdnech po dvouhodinové stimulaci smíšenou stravou. Po 48 týdnech léčby byla stimulovaná hladina C-peptidu sig-

nifikantně vyšší než po placebu (Obr. 2). Dávka inzulínu byla po léku asi o 20 % nesignifikantně nižší, což je podobný výsledek jako po teplizumabu. Po proběhnutí studií fáze III je pravděpodobné, že baricitinib bude schválen pro použití u diabetu 1. typu.

Terapeutické indikace baricitinibu u nás jsou:

1. revmatoidní artritida, kde je indikován k léčbě středně závažné až závažné aktivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, kteří neodpovídali dostatečně na jedno nebo více chorobu modifikujících antirevmatik nebo je netolerovali,
2. atopická dermatitida, kde je indikován k léčbě středně závažné až závažné atopické dermatitidy u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu,
3. alopecia areata, kde je indikován k léčbě závažné formy alopecia areata u dospělých pacientů.

Remise diabetu 2. typu

Navození remise diabetu 2. typu je poměrně snadné. Bylo prokázáno např. intenzivní inzulínovou léčbou včetně použití inzulínové pumpy hned při vzniku diabetu 2. typu (podrobně např. v 4). V prevenci diabetu 2. typu používáme dnes metformin, který snižuje riziko rozvoje diabetu 2. typu, k jeho remisi však obvykle nevede.

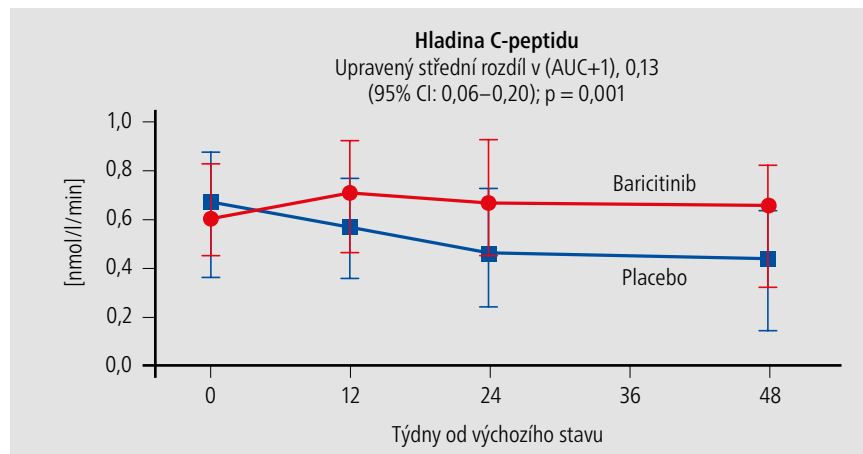
Inkretinová analoga

Excelentní jsou podle studií v prevenci rozvoje diabetu 2. typu liraglutid a tirzepatid^{5,6} – snižují riziko rozvoje diabetu 2. typu o 80 a 93 %. Kdyby tyto léky byly podávány u nedávno zjištěných diabetiků 2. typu, jistě by vedly k remisi dia-

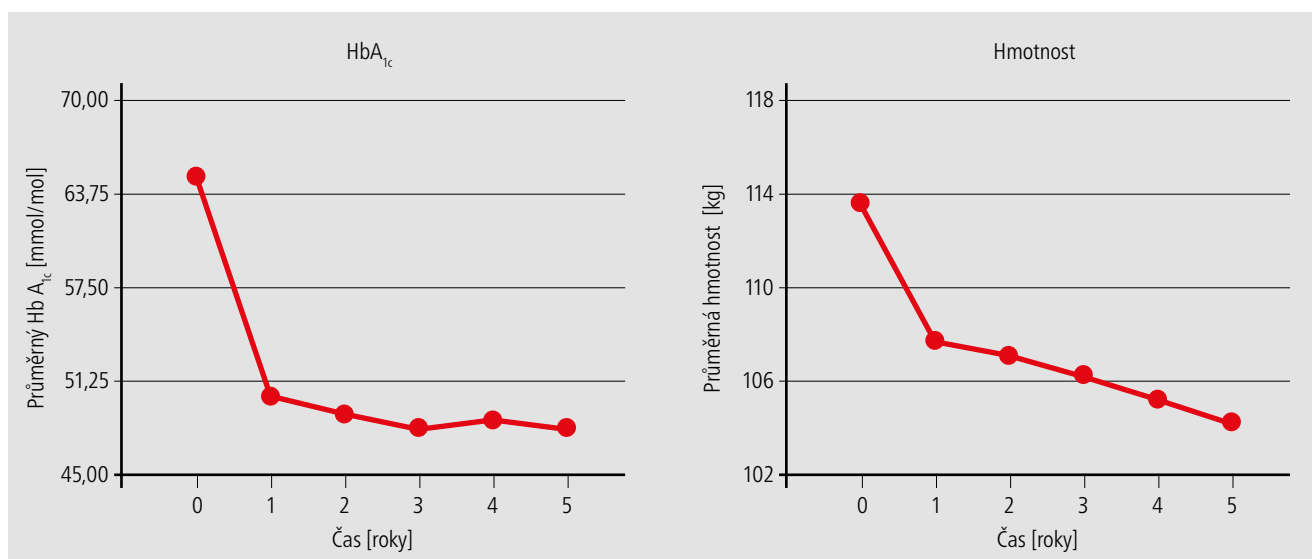
betu 2. typu. To potvrzují i naše výsledky.⁷ Sledovali jsme pacienty léčené 1× týdně dulaglutidem 1,5 mg nebo semaglutidem 1 mg po dobu 5 let (Obr. 3). V ovlivnění hmotnosti a HbA_{1c} nebyl mezi léky rozdíl. U 8 pacientů bylo třeba k léčbě podat inzulín. To by pravděpodobně nebylo nutné, kdyby u nás byly dostupné dávno schválené dávky dulaglutidu 3 a 4,5 mg a semaglutidu 2 a 2,4 mg. Ze zbývajících 32 pacientů po 5 letech bylo 63 % pacientů pod hladinou HbA_{1c} 48 mmol/mol, tedy v prediabetických hodnotách, a 25 % pacientů pod hladinou HbA_{1c} 38 mmol/mol, tedy v normálních hodnotách. Šlo pacienty, kteří iniciálně splnili kritéria pro tzv. zvýšenou úhradu pojišťovnou, tedy HbA_{1c} nad 60 a BMI nad 35 kg/m², resp. nad 30 kg/m² u dulaglutidu. Jejich léčba navozující dlouhodobou remisi diabetu tak stála pojišťovnu zhruba 150 000 Kč. To je jistě méně, než by stála léčba dlouhodobě špatně kompenzovaného diabetu nebo léčba komplikací diabetu, např. koronární intervence či dialýza.

Bariatrická chirurgie

Velmi efektivní je v navození remise diabetu 2. typu bariatrická chirurgie. Diabetes 2. typu laboratorně mizí po restriktivních výkonech až v 50 % a po bypassových výkonech až v 90 % případů. Pravděpodobně právě obejití duodena a horního jejunu u bypassových výkonů je nejefektivnější v navození úplné remise diabetu (podrobně v 8). Pro remisi diabetu jsou navrženy dvě hypotézy: 1. **Horní střevní hypotéza** předpokládá, že diabetes vymizí po změně spektra sekretovaných inkretinů z duodena a horního jejunu po nižší stimulaci tráveninou. 2. **Dolní střevní hypotéza** předpokládá,



Obr. 2 – Baricitinib: sledování sekrece C-peptidu při stimulaci smíšenou stravou. Primární cíl: zachování funkce β -buněk. [Upraveno podle 3]



Obr. 3 – Vývoj glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} a hmotnosti při léčbě 40 pacientů semaglutidem nebo dulaglutidem při tzv. zvýšené úhradě pojišťovnou. [Data z vlastního výzkumu]

že časný kontakt tráveniny s ileem způsobí sekreci antidiabeticky působících inkretinů. V každém případě je mechanismus efektu bariatrické chirurgie na remisi diabetu nejpravděpodobněji inkretinový a efekt je podobný výše zmíněným inkretinovým analogům. Podíl se mohou i změny absorpce žlučových kyselin. Ty jsou více vstřebávány po by-passové operaci v biliopankreatické střevní kličce, kde chybí po operaci trávenina. Pravděpodobně jsou více vstřebávány i po výkonech restriktivních. Stimulují sekreci inkretinů a pravděpodobně mají i další antidiabetické efekty. Možným mechanismem jsou také změny střevní flóry. Střevní flóra je v poslední době dávána do souvislosti s rozvojem metabolického syndromu a diabetu. To, že se po bariatrických výkonech střevní flóra významně mění, je doloženo řadou prací. Patogeneticky se u diabetu a metabolického syndromu může uplatňovat též lipopolysacharid mikrobiálního původu, další endotoxiny a rovněž změněná propustnost stěny střevní ovlivněná střevní flórou. U diabetiků se ve střevě mění zastoupení *Clostridia*, *Firmicutes* a *Bacteroides*. Tyto změny pak mohou být rychle konvertovány po bariatrickém výkonu, a proto dochází k časným změnám kompenzace diabetu. I při prosté obezitě je popisováno nižší zastoupení kmene *Bacteroides*. Po bariatrickém výkonu pak stoupne významně jejich zastoupení již při kontrole ve třetím měsíci. Množství *E. coli* se v prvních třech měsících výrazně zvýší. Zastoupení laktobacilů se po výkonu snižuje. Bariatrické výkony

hradí u nás pojišťovna a bylo opakovaně prokázáno, že výkony jsou nákladově efektivní. Snižují náklady na léčbu diabetu i na léčbu komplikací diabetu a obezity.

Před téměř 20 lety se zdálo, že biologická léčba bude efektivní v navození remise diabetu 2. typu.⁸ Studie s anakinrou (antagonista receptoru pro interleukin 1) publikovaná v roce 2007 prokázala u 70 nemocných s diabetem 2. typu, že 34 pacientů léčených anakinrou v dávce 100 mg denně s. c. po dobu 13 týdnů a 36 pacientů léčených placebem mělo rozdíl v HbA_{1c} 0,46 % a u části pacientů došlo k remisi diabetu. To po vyhodnocení dalších studií nevedlo k tomu, že by anakinra byla uznána za novou skupinu antidiabetik. Pokus o tuto indikaci vycházel z faktu, že v Langerhansových ostrůvcích je snížena exprese receptoru pro IL-1 a že vysoké koncentrace glukózy stimulují produkci IL-1 v beta-buňkách. To pak vede ke snížené sekreci inzulinu, snížené proliferaci buněk a k apoptóze. Dnes je anakinra indikována jen k léčbě revmatoidní artritidy, dále k léčbě tzv. kryopyrin-asociovaných periodických syndromů (CAPS), včetně několika typů multisystémového zánětlivého onemocnění se začátkem v novorozeneckém věku (NOMID) a některých systémových onemocnění dospělých.

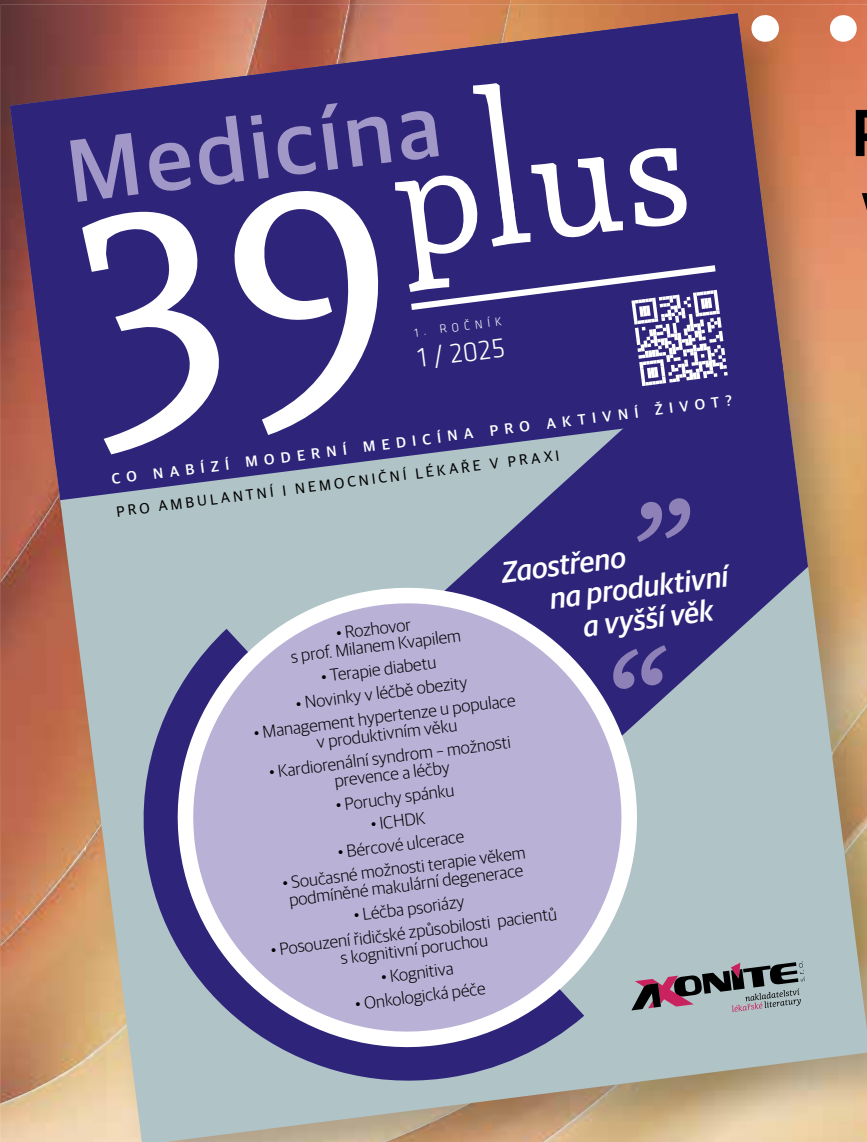
Co by šlo udělat již nyní a co dokáže medicína v budoucnosti

U diabetu 1. typu jsou naše možnosti zatím do schválení teplizumabu v EU omezené. Složitější je situace baricitibi-

nibu. To je u nás dostupný lék a poté, co pravděpodobně úspěšné studie fáze III proniknou do médií a na internet, lze očekávat zatím nelegální používání tohoto léku, který si budou vynucovat rodiče diabetických dětí i diabetici 1. typu. To by mohlo urychlit schvalování této indikace. Problém je ale rovněž v detekci časných fází diabetu 1. typu vhodných k léčbě. Lze aktivně vyšetřovat sourozence diabetiků na přítomnost protilátek. Jejich riziko diabetu je však malé, kolem 6 %. Je možné věnovat pozornost neprospívání dítěte či hubnutí u dospělých, v úvahu do budoucna připadá i vyšetřování protilátek v rámci prevence.

U diabetiků 2. typu je prevence dostupnější. K bariatrické chirurgii je vhodné přesvědčovat diabetiky s obezitou i pouhou nadváhou (metabolická chirurgie). Časnou indikaci inkretinových analogů si mohou pacienti hradit, pokud zůstane u nás úhradové kritérium HbA_{1c} nad 60 mmol/mol. To není možné jen u injekčního semaglutidu, kde byla úhrada pacientem zablokována. Po zablokování této úhrady jsme asi 30 diabetiků, kteří si (po poučení, že jde zároveň o prevenci komplikací diabetu) lék již několik let sami hradili, převedli na dulaglutid.

Po publikaci úspěšných studií s inkretinovými analogy v prevenci diabetu 2. typu^{5,6} lze očekávat i proniknutí úhrady u prediabetu do SPC. V každém případě již dnes platí, že diabetiky 2. typu, zejména ty s počátečními vysokými hodnotami HbA_{1c}, by měl lékař přesvědčovat k léčbě, i když nesplňují úhradová kritéria, která lze pokládat za velmi zastaralá.



Připravujeme pro
Vás nový odborný
časopis zaměřený
na problematiku
produktivního
a vyššího věku

PRVNÍ ukázkové číslo
Vám zašleme **ZDARMA**

Pro jeho zaslání se zaregistrujte na adrese
<https://www.axonite.cz/Medicina-39-plus-d241.htm>
(viz QR kód)



Objednáním prvního čísla se k ničemu nezavazujete

V úvahu lze brát zejména fenomén tzv. metabolické paměti, jenž vyplynul z analýz studie UKPDS a dalších (podrobně v 4). Takto označujeme skutečnost, že pokud je na počátku onemocnění léčen diabetik 2. typu intenzivně, lze prokázat snížený výskyt komplikací ještě za 15–20 let. Několik let po stanovení diagnózy už nelze tohoto efektu dosáhnout. Je proto škoda, že moderní antidiabetika jsou u nás vyhrazena až špatně kompen-

zovaným diabetikům. Každý diabetik 2. typu by proto po stanovení diagnózy měl být léčen velmi intenzivně s cílem navodit i remisi diabetu.

Závěr

Navození remise diabetu 2. typu je dnes reálné a lékaři možnosti málo využívají, ať již jde o všem dostupnou (obvykle přechodnou) intenzivní léčbu in-

zulinem po stanovení diagnózy, nebo indikaci inkretinových analog zatím na úhradu pacientem. Také bariatrická chirurgie je v této indikaci u diabetiků 2. typu málo využívána.

U diabetu 1. typu je zastavení rozvoje onemocnění až po navození remise konečně reálné. S nadějí lze očekávat schválení obou léků, které mají či budou mít publikována dostatečná data o účinku, v Evropě, a tedy i u nás.

Literatura

1. Svačina Š. Prevence diabetu a jeho komplikací. Praha: Triton, 2008.
2. Ramos E, et al. Teplizumab and β -cell function in newly diagnosed type 1 diabetes. NEJM 2023;389:2151–2161.
3. Waibel M, et al. Baricitinib and β -cell function in patients with new-onset type 1 diabetes. NEJM 2023;389:2140–2150.
4. Svačina Š. Antidiabetika, historie, současnost a budoucnost. Mlečice: Axonite, 2016.
5. le Roux CW, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet 2017;389:1399–1409.
6. Jastreboff AM, et al. Tirzepatide for obesity treatment and diabetes prevention. NEJM 2025;392(10):958–971. doi: 10.1056/NEJMoa2410819.
7. Svačina Š. Obezitologie a teorie metabolického syndromu. Praha: Triton, 2013.
8. Svačina Š, et al. Remission of type 2 diabetes in persons after 5 years therapy with semaglutide or dulaglutide. Sborník European Congress on Obesity, 2025, v tisku.
9. Larsen CM, et al. Interleukin-1–receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. NEJM 2007;356:1517–1526.

Inzerce



Odbornou lékařskou literaturu naleznete
na stránkách **www.axonite.cz**

AXONITE s.r.o.
nakladatelství
lékařské literatury



Semaglutid, zejména perorální, a jeho vliv na kardiovaskulární riziko

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.
III. interní klinika – nefrologická,
revmatologická a endokrinologická LF UP
a FN Olomouc

Glucagon-like peptide-1 receptoroví agonisté (GLP-1 RA) jsou účinná antidiabetika spojená s významným poklesem hmotnosti a minimálním rizikem hypoglykemie. Semaglutid patří mezi GLP-1 RA s prokázaným kardiovaskulárním benefitem. V současné době je k dispozici také v perorální formě. Aktuálně publikované výsledky studie SOUL potvrzují jeho pozitivní efekt na redukci hlavních kardiovaskulárních příhod u nemocných s diabetem 2. typu. Současná úhradová kritéria činí perorální semaglutid relativně dostupným pro širokou skupinu pacientů. Je vhodný především k léčbě iniciační fáze onemocnění, nicméně bývá účinný i při pozdějším zahájení terapie. Do budoucna lze předpokládat rozšíření indikací perorálního semaglutidu také o jedince bez diabetu.

Perorální semaglutid Rybelsus® je doposud jediným zástupcem skupiny agonistů receptoru pro glucagon-like peptide-1 (GLP-1 RA), který lze podávat perorálně ve formě tablet. S ohledem na jeho potenciál v korekci hyperglykemie patří v současné době k nejúčinnějším perorálním antidiabetikům.¹ Semaglutid řadíme mezi GLP-1 receptorové agonisty s prokázaným účinkem na redukci hlavních kardiovaskulárních (KV) příhod, které bychom měli u nemocných s diabetem 2. typu preferovat, pokud mají aterosklerotické KV onemocnění, nebo u jedinců s vysokým KV rizikem.^{2,3}

Nedávno publikované výsledky studie FLOW ukazují na jeho schopnost příznivě ovlivnit také pokles renálních funkcí u diabetiků s chronickým onemocněním ledvin (CKD),⁴ což aktuálně reflektují i nová doporučení pro léčbu diabetu 2. typu provázeného CKD.³ Existuje tedy řada jedinců, kteří mohou z jeho podávání profitovat. Jedná se o lék spojený s redukcí hmotnosti, s nízkým rizikem hypoglykemie a poměrně nízkým výskytem možných očekávaných nežádoucích účinků. Jde především o gastrointestinální potíže.

Rybelsus®, semaglutid pro perorální podání

Semaglutid jeví asi 94% sekvenční homologii s nativním lidským GLP-1. V porovnání s ním má prodloužený poločas eliminace zhruba na jeden týden. Hlavním důvodem prodloužení délky jeho účinku je vazba na albumin. Kromě toho je molekula semaglutidu odolnější vůči degradačním enzymům.⁵ Určitou nevýhodou GLP-1 agonistů bývalo, že tyto proteiny bylo možné aplikovat pouze parenterálně (subkutánně), což v některých případech mohlo vést k oddálení léčby či k jejímu odmítnutí. Rybelsus® je zatím jediným perorálním GLP-1 RA, který se dostal do klinické praxe už v roce 2021. Aby se předešlo degradaci semaglutidu v gastrointestinálním traktu, je v tabletě doplněn o sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) kaprylát, tzv. SNAC. Jde o derivát mastné kyseliny, který brání rozložení účinné látky lokálním zvýšením pH v žaludku, čímž se sníží aktivita proteolytických enzymů. Také se zvyšuje rozpustnost semaglutidu, což akceleruje jeho transcelulární přenos přes epitel žaludeční sliznice do systémové cirkulace.⁵ Tento unikátní efekt

a dlouhý biologický poločas semaglutidu pomáhá udržovat jeho stabilní systémovou koncentraci. Aby se variabilita vstřebání snížila co nejvíce, měly by se tablety podávat samostatně po 8 hodinách lačnění, zapít přibližně 120 ml vody a následně by měli nemocní alespoň 30 minut počkat, než začnou pít, jíst či užívat jinou perorální medikaci.⁶

V současné době jsou k dispozici tablety s dávkou 3, 7 a 14 mg. Registrované, ale zatím nedostupné jsou tablety i o dávce 25 a 50 mg. Začíná se iniciační dávkou 3 mg denně a v měsíčních intervalech se dávka případně navyšuje podle tolerance a dosaženého účinku. V roce 2025 je plánovaná podstatná změna v dávkování perorálního semaglutidu. Díky technologické inovaci budou původní tablety 3, 7 a 14 mg nahrazeny novými, menšími, které budou obsahovat 1,5, 4 a 9 mg účinné látky.⁶ Měly by být stejně účinné. Úhradové podmínky by zatím měly zůstat stejné – viz dále.

Kardiovaskulární účinky semaglutidu

Dlouhodobě působící agonisté GLP-1 receptorů mohou účinkovat na KV systém

jednak nepřímo – ovlivněním rizikových faktorů aterosklerózy (sníží hyperglykémii, vedou k poklesu krevního tlaku, redukuje viscerální obezitu provázenou chronickým zánětem a též příznivě upraví lipidové spektrum, omezí zejména tvorbu postprandiálních lipoproteinů), navíc byl prokázán i jejich přímý pozitivní vliv na cévní stěnu.^{2,7} Bylo zjištěno, že zlepšují funkci endotelu, inhibují proliferaci buněk hladkého svalstva, potlačují lokální zánět a brání kumulaci lipidů v subintimálním prostoru. Experimentálně bylo u myši dokumentováno, že semaglutid potlačuje expresi genů, které jsou zapojeny do patogeneze aterosklerózy: řídí zánětlivou infiltraci cévní stěny, lokální metabolismus cholesterolu, tvorbu extracelulární matrix aterosklerotických plátů a mají vliv na jejich prokrvení.⁸ Protizánětlivé působení GLP-1 agonistů se podílí (potlačením infiltrace makrofágů, snížením aktivity metaloproteináz a zvýšením produkce kolagenu) na

zesílení fibrózního krytu plátů a tím dochází k jejich stabilizaci.² Pozitivní vlivy GLP-1 RA na cévní stěnu shrnuje **obrázek 1**.⁹

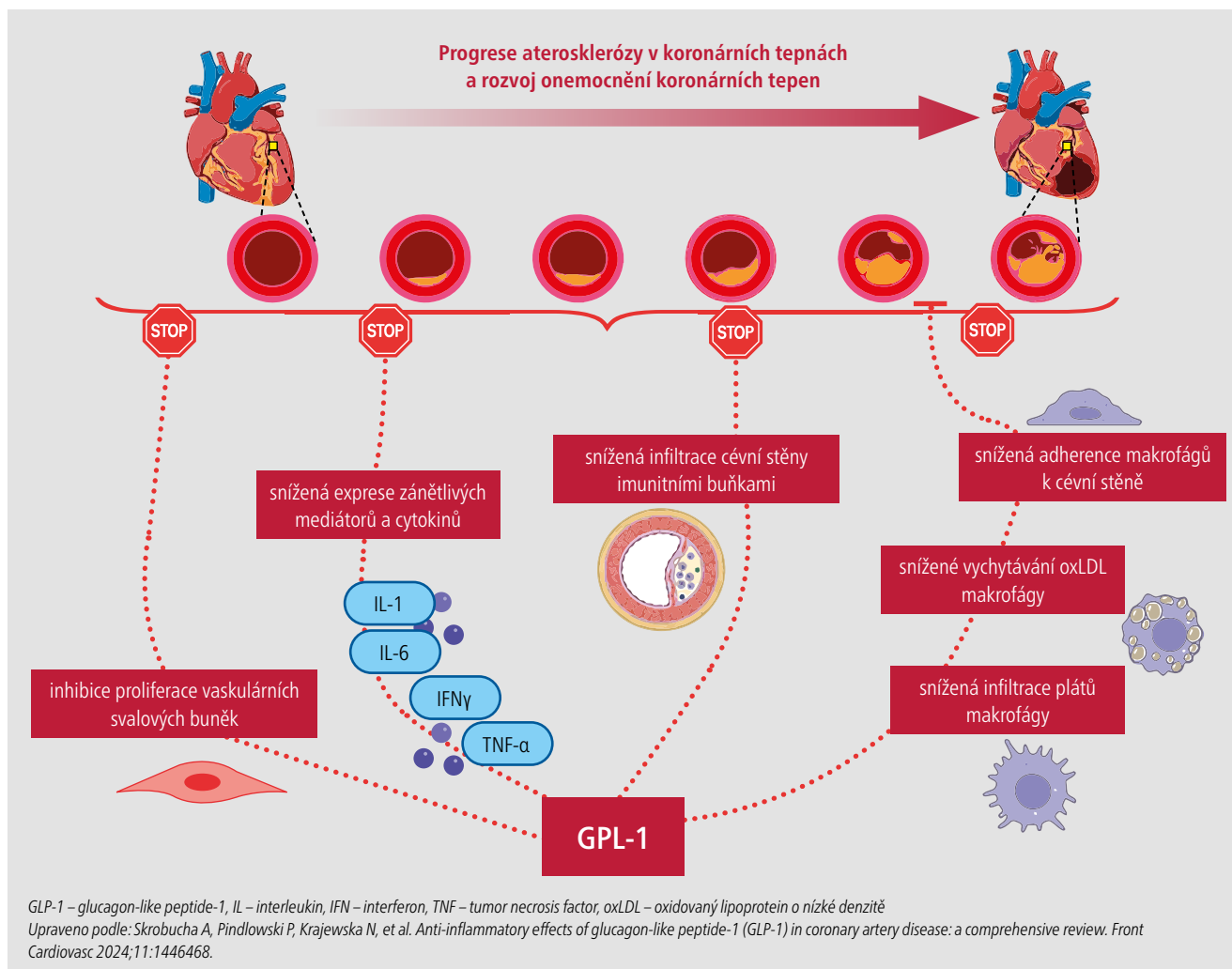
Kardiovaskulární účinky semaglutidu byly testovány již v několika velkých KV studiích, které zahrnuly jak nemocné s diabetem 2. typu – SUSTAIN 6,¹⁰ PIONEER 6,¹¹ tak nediabetiky s obezitou a nadváhou – SELECT.¹² Nedávno byly publikovány výsledky studie FLOW,⁴ která zkoumala jeho účinnost a bezpečnost u jedinců s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin. Zcela recentně byly zveřejněny i první předběžné zprávy o závěrech studie SOUL,¹³ která testovala účinky perorální formy semaglutidu u rizikových nemocných s diabetem 2. typu.

Studie SUSTAIN 6 a PIONEER 6

Studie SUSTAIN 6 studie zahrnula nemocné s diabetem 2. typu s vysokým

KV rizikem. Asi 59 % mělo KV onemocnění, 11 % CKD a 13 % obojí. Celkem bylo randomizováno 3297 účastníků k léčbě placebem nebo subkutánně podávaným semaglutidem (v dávce 0,5 nebo 1,0 mg jedenkrát týdně). Během 104 týdnů průměrné doby sledování byl při léčbě semaglutidem zaznamenán statisticky významný pokles hlavních KV příhod (MACE = úmrtí z KV příčin, nefatálních infarktů myokardu – IM nebo nefatálních cévních mozkových příhod – CMP), a to o 26 %.¹⁰

Studie PIONEER 6 cílila na podobnou populaci nemocných jako studie SUSTAIN 6.^{2,10,11} Randomizováno bylo 3183 osob, a to buď k léčbě placebem, nebo perorálním semaglutidem (postupně titrovaným až k dávce 14 mg denně). Studie byla designována jako non-inferiorní, „event-driven“, tzn. že byla ukončena po dosažení určitého počtu KV příhod (MACE $\geq$ 122). Během 83 týdnů průměrné doby sledování došlo



Obr. 1 – Příznivé účinky agonistů GLP-1 receptorů na ovlivnění aterosklerózy.

JEDINÝ PERORÁLNÍ GLP-1 RA PRO PACIENTY S DIABETEM 2. TYPU¹

RYBELSUS[®] semaglutid tablety



Superiorní snížení hladiny HbA_{1c} oproti přípravkům Januvia[®] a Jardiance[®] 1-3*

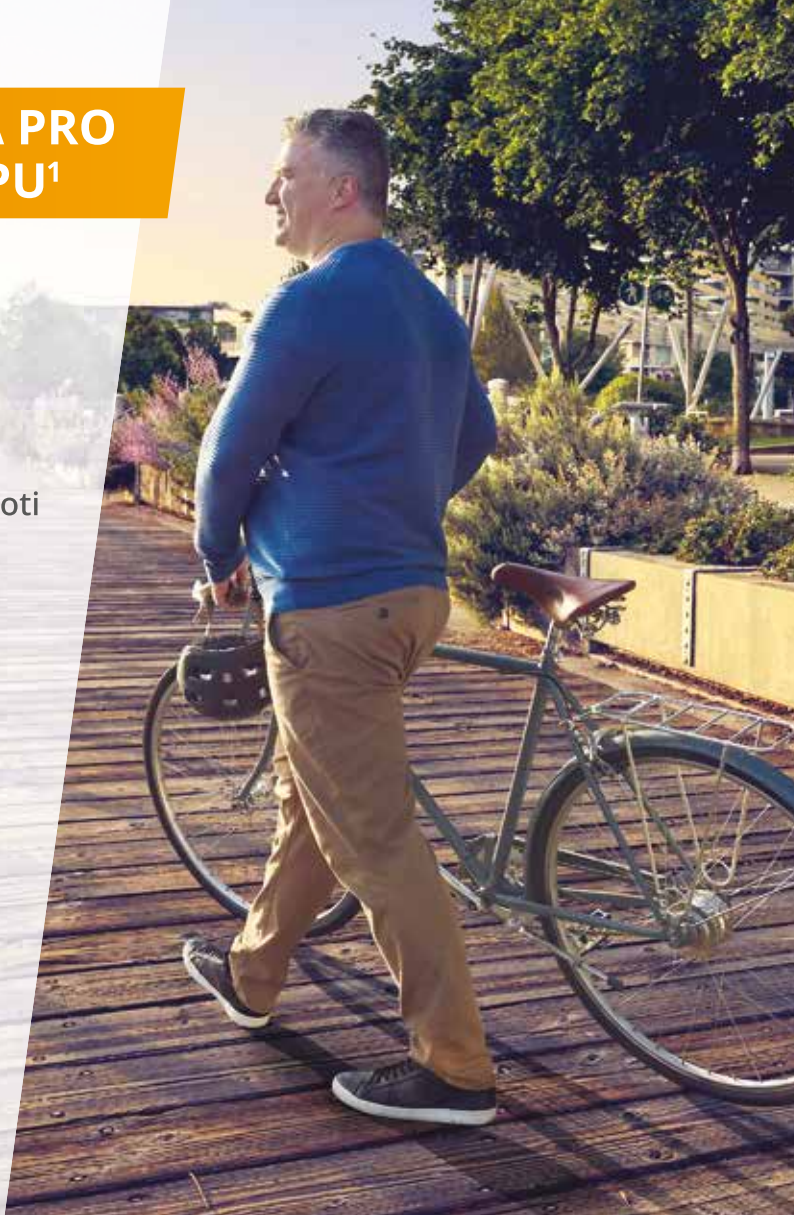


Konzistentní redukce tělesné hmotnosti až o 4,3 kg^{1,2,4,a}



Snížení kardiometabolických rizikových faktorů¹

POMOCTE SVÝM PACIENTŮM
OBJEVIT
NOVÉ MOŽNOSTI



^a Výsledky redukce tělesné hmotnosti jsou z KH PIONEER 4, 52týdenního dvojité zaslepeného, dvojité maskovaného klinického hodnocení, jehož se účastnilo 711 dospělých pacientů s diabetem 2. typu a které srovnávalo účinnost a bezpečnost přípravku RYBELSUS[®] oproti liraglutidu a placebu.⁴

* Superiorní snížení hmotnosti oproti přípravku Januvia[®], srovnatelné snížení hmotnosti oproti přípravku Jardiance[®]¹

Zkrácená informace o léčivém přípravku Rybelsus[®] 3 mg tablety, Rybelsus[®] 7 mg tablety, Rybelsus[®] 14 mg tablety

Složení: Rybelsus[®] 3 mg: jedna tableta obsahuje 3 mg semaglutidu. Rybelsus[®] 7 mg: jedna tableta obsahuje 7 mg semaglutidu. Rybelsus[®] 14 mg: jedna tableta obsahuje 14 mg semaglutidu. **Indikace:** léčba dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu ke zlepšení kontroly glykémie jako doplněk k dietním opatřením a cvičení; jako monoterapie, pokud je metformin považován za nevhodný v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací či v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě diabetu. Výsledky studie týkající se kombinací, vlivů na kontrolu glykémie a na kardiokvaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Dávkování a způsob podání:** počáteční dávka semaglutidu je 3 mg jednou denně po dobu jednoho měsíce. Po jednom měsíci se má dávka zvýšit na udržovací dávku 7 mg jednou denně. V případě potřeby lze přechod na další udržovací dávku provést minimálně po jednom měsíci užívání současných dávek. Doporučené jednorázové denní udržovací dávky jsou 7 mg, 14 mg, 25 mg nebo 50 mg. Maximální doporučená jednorázová dávka semaglutidu je 50 mg. Rybelsus[®] má být vždy užíván jako jedna tableta jednou denně. Nemá se užívat více než jedna tableta jednou denně za účelem dosažení účinku vyšší dávky. Informace o přecházení mezi perorálním a s. c. semaglutidem viz SPC. Selfmonitoring glukózy v krvi pro nastavení dávky semaglutidu není nutný. Selfmonitoring glukózy v krvi je nezbytný k nastavení dávky s deriváty sulfonylurey a inzulínem, zejména při zahájení léčby semaglutidem a při snížení inzulínu. Doporučuje se postupný přístup ke snižování inzulínu. V případě vynechání dávky se má zapomenutá dávka vynechat a další dávka se má užít následující den. Rybelsus[®] je tableta k perorálnímu podání jednou denně. Má se užívat na lačný žaludek po doporučené době nalačno alespoň 8 hodin. Tableta se má polykat celá a zapít douškem vody. Tablety se nesmí dělit, drtit ani kousat, protože není známo, zda to má vliv na absorpci semaglutidu. Pacienti mají počkat nejméně 30 min před jídlem nebo pitím nebo užitím jiných perorálních léčivých přípravků. Čekání kratší než 30 min snižuje absorpci semaglutidu. **Zvláštní skupiny pacientů:** z důvodu věku není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s léčbou pacientů ≥ 75 let jsou omezené. U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené. Semaglutid se nedoporučuje u pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin. U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. Při léčbě těchto pacientů semaglutidem je třeba dbát opatrnosti. Bezpečnost a účinnost semaglutidu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla doposud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** semaglutid se nesmí používat u pacientů s diabetem mellitem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy. Diabetická ketoacidóza byla hlášena u pacientů závislých na inzulínu, u nichž došlo k rychlému přerušení léčby nebo ke snížení dávky inzulínu při zahájení léčby agonistou receptoru GLP-1. Informace ohledně gastrointestinálních účinků, akutní pankreatitidy, hypoglykémie a diabetické retinopatie viz SPC. **U pacientů, kterým byli podáváni agonisté receptoru GLP-1 a kteří podstoupili celkovou anestezii nebo hlubokou sedaci, byly hlášeny případy plícní aspirace. Před provedením zákroků s celkovou anestezí nebo hlubokou sedací je proto zapotřebí zvážit zvýšené riziko reziduálního obsahu žaludku v důsledku opožděného vyprazdňování žaludku.** **Významné interakce:** Semaglutid zpoužďuje vyprazdňování žaludku, což může ovlivnit absorpci jiných perorálních léčivých přípravků. **Při současném užívání acenokumarolu a semaglutidu byly hlášeny případy snížení INR.** Ostatní interakce viz SPC. **Těhotenství a kojení:** ženy ve fertilním věku musí během léčby semaglutidem používat účinnou antikoncepci. Semaglutid se nemá v těhotenství používat. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotní, léčba semaglutidem se musí přerušit. Vzhledem k dlouhému poločasů se léčba semaglutidem musí přerušit nejméně 2 měsíce před plánovaným těhotenstvím. **V mateřském mléce kojících žen nebyly zjištěny žádné měřitelné koncentrace semaglutidu. Natrium-salkaprozát byl přítomen v mateřském mléce a některé jeho metabolity byly vylučovány do mateřského mléka v nízkých koncentracích.** Jelikož riziko pro kojené dítě nelze vyloučit, nemá se Rybelsus[®] během kojení podávat. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly gastrointestinální poruchy, včetně nauzey, průjmu a zvracení. Závažná hypoglykémie byla pozorována především, když byl semaglutid používán s deriváty sulfonylurey nebo inzulínem. Další nežádoucí účinky jsou snížená chuť k jídlu, komplikace diabetické retinopatie, únava, zvýšené hladiny lipázy a amylázy, hypersenzitivita (zahrnuje nežádoucí účinky související s přecitlivělostí, jako je vyrážka a kopřivka), snížená hmotnost, závrat, dysestezie, zvýšená srdeční frekvence, cholelitiáza, opožděné vyprazdňování žaludku, dysgezie, akutní pankreatitida, ***intestinální obstrukce.** Ostatní viz SPC. **Balení:** Al/Al blistry. **Uchovávání:** uchovávejte v původním blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 3. dubna 2020. **Datum revize textu:** 11/2024. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** Rybelsus[®] 3 mg: EU/1/20/1430/002 (30 tablet), Rybelsus[®] 7 mg: EU/1/20/1430/005 (30 tablet), Rybelsus[®] 14 mg: EU/1/20/1430/008 (30 tablet). **Další informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Karolínská 706/3, 186 00, Praha 8 – Karlín.

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku

Reference: 1. SPC přípravku RYBELSUS[®]. 2. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonurea: the PIONEER 3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(15):1466-1480. 3. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial. *Diabetes Care*. 2019; 2019;42(12):2272-2281. 4. Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*. 2019;394(10192):39-50.

CZ25RYB00143



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

Zákaznická podpora:
podpora@novonordisk.com
tel.: 724 333 333

RYBELSUS[®]
semaglutid tablety

v aktivně léčené skupině ve srovnání s placebem k 21% redukci hlavních KV příhod, což při daném počtu příhod prokázalo non-inferiorní efekt (superiorita dokumentovaná nebyla). Při analýze jednotlivých komponent MACE byl zjištěn statisticky významný pokles úmrtí z KV příčin (o 51 %), což vedlo také k významnému snížení celkové mortality (o 49 %).¹¹ Studie PIONEER 6 tedy prokázala především KV bezpečnost orálního semaglutidu. Jeho podávání bylo provázeno signifikantní redukcí KV a celkové mortality.

Výše zmíněná studie SUSTAIN 6 byla na rozdíl od studie PIONEER 6 nejen „event-driven“, ale také „time-driven“, takže sledovala nemocné po delší dobu, a proto v ní byl zaznamenán celkově větší počet MACE, což umožnilo průkaz superiority semaglutidu i v redukci tohoto primárního cíle.¹⁰ Podobnosti v designu a složení populací obou studií umožnily provést jejich spojenou post hoc analýzu, která potvrdila statisticky významný pokles MACE (o 24 %, daný zejména redukcí nefatálních CMP) bez ohledu na cestu podání semaglutidu, a to napříč definovanými podskupinami (kromě jedinců se srdečním selháním).^{2,14}

Studie SELECT

Do studie SELECT byli zařazeni jedinci s BMI ≥ 27 kg/m² (tedy s nadváhou nebo obezitou) a se stabilním KV onemocněním (s předchozím IM, CMP nebo s ischemickou chorobou tepen dolních končetin). Byli vyloučeni nemocní se srdečním selháním NYHA IV, s chronickým selháním ledvin typu end-stage kidney disease (ESKD) nebo pacienti léčení dialýzou.¹² Účastníci studie byli náhodně rozděleni v poměru 1 : 1 k subkutánnímu podávání semaglutidu jednou týdně (počáteční dávka byla 0,24 mg a postupně se zvyšovala, dokud nebylo dosaženo cílové dávky 2,4 mg či maximálně tolerované dávky) nebo k podávání placeba. Celkem bylo zařazeno 17 604 pacientů, průměrná doba sledování byla asi 40 měsíců. Primární kompozitní end-point (MACE-3) byl v aktivně léčené větvi vůči placebu signifikantně snížen o 20 %. Úmrtí z KV příčin pokleslo o 15 % nesignifikantně, a proto další hierarchické testování pro superioritu již nebylo prováděno. Avšak statisticky významný byl i pokles celkové mortality (o 19 %) a kompozitního cíle pro srdeční selhání (tzn. redukce KV úmrtí, hospitalizací nebo urgentních návštěv

pro srdeční selhání, a to celkem o 18 %). Účinky semaglutidu na redukci MACE byly konzistentní ve všech předem specifikovaných podskupinách.¹²

Studie FLOW

Zahrnula dospělé jedince s diabetem 2. typu a CKD, kteří byli léčeni stabilní, maximálně tolerovanou dávkou inhibitorů RAS, tzn. inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátoru receptoru pro angiotenzin.⁴ Účastníci studie byli randomizováni v poměru 1 : 1 k subkutánnímu podávání semaglutidu jednou týdně (počáteční dávka semaglutidu byla 0,25 mg za týden a postupně se každý měsíc o stejnou dávku za týden zvyšovala, dokud nebylo dosaženo cílové dávky 1 mg za týden či maximálně tolerované dávky) nebo k podávání placeba. Primární kompozitní cíl byl složen z ukazatelů renálního selhání (ESKD, tzn. zahájení dialyzační léčby, transplantace ledvin, poklesu odhadované glomerulární filtrace [eGFR] < 15 ml za minutu na 1,73 m² nebo redukce eGFR > 50 %; obojí trvající ≥ 28 dní) a úmrtí z renálních nebo KV příčin. Celkem bylo randomizováno 3533 účastníků, medián jejich sledování byl 3,4 roku. Na základě příznivých výsledků průběžné analýzy bylo doporučeno předčasné ukončení studie. Primární složený outcome v aktivně léčené větvi poklesl vůči placebu o 24 %. Výsledky byly podobné pro renálně specifické příhody (pokles o 21 %) i pro úmrtí z KV příčin (pokles o 29 %) a byly konzistentní v celém rozsahu předem specifikovaných podskupin účastníků studie. Roční pokles eGFR byl v léčené větvi povolnější než v placebové větvi (-2,19 vs. -3,36 ml za minutu na 1,73 m² za rok). Riziko MACE se při terapii semaglutidem snížilo o 18 % a celková mortalita klesla o 20 %.⁴

Studie SOUL

Studie SOUL byla ukončena teprve nedávno a k dispozici máme jen předběžné výsledky.¹³ Zahrnula 9650 pacientů s diabetem 2. typu a stabilním KV onemocněním a/nebo CKD (49 % účastníků studie bylo léčeno glifloziny). Primárně testovala vliv perorálního semaglutidu na redukci MACE. Vůči placebu byla dokumentována signifikantní 14% redukce těchto hlavních KV příhod, přičemž se na ní proporcionálně podílelo snížení všech tří komponent MACE. Podobně jako v předchozích studiích byl semaglutid dobře

tolerován a jeho podávání bylo bezpečné. Na další informace o studii SOUL si budeme muset ještě počkat.

Praktický dopad KV studií se semaglutidem

Pozitivní KV účinky semaglutidu reflektují současná doporučení pro léčbu diabetu³ a recentně se na ně odvolává také klinický konsenzus ESC věnovaný léčbě obezity a KV onemocnění.¹⁵ Perorální semaglutid je zatím registrován pouze k léčbě dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem 2. typu ke zlepšení kontroly glykemie jako doplněk k dietním opatřením a cvičení, a to jako monoterapie (pokud je metformin netolerován nebo kontraindikován) či v kombinaci s jinými přípravky k léčbě diabetu.⁶ V současné době však probíhá program klinického hodnocení OASIS, který testuje 25 a 50 mg semaglutidu p. o. také v léčbě obezity. První výsledky jsou slibné. Ve studii OASIS I dosáhli nemocní s obezitou či nadváhou (BMI ≥ 27 kg/m²) s komorbiditami, kteří byli léčeni 50 mg semaglutidu p. o., 15% redukce hmotnosti.¹⁶ Pokud i ostatní studie klinického programu OASIS budou stejně úspěšné, dá se předpokládat, že i perorální forma semaglutidu získá indikaci pro léčbu obezity.

Úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění v ČR

Z praktického hlediska je vhodné znát současné podmínky pro úhradu preparátu Rybelsus® z prostředků veřejného zdravotního pojištění v ČR.

Pro základní úhradu (při předepsání přípravku Rybelsus např. praktickým lékařem) platí, že perorální semaglutid je hrazen v kombinaci s metforminem a/nebo sulfonylureou nebo v kombinaci s thiazolidindiony u pacientů, u nichž použití maximálních tolerovaných dávek zmíněných léčiv po dobu alespoň tří měsíců společně s režimovými opatřeními nevedlo k uspokojivé kompenzaci diabetu definované jako hladina HbA_{1c} nižší než 53 mmol/mol. Nedojde-li k prokazatelnému zlepšení kompenzace diabetu o 7 % či vyššímu poklesu hladiny HbA_{1c} při kontrole po šesti měsících léčby, semaglutid není dále hrazen. V kombinaci s inzulínem nejsou léčivé přípravky s obsahem perorálního semaglutidu v základní úhradě hrazeny. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena jedna tableta o síle 3 mg, nebo 7 mg, nebo 14 mg denně.¹⁷

Ve zvýšené úhradě (při předepsání diabetologem) je semaglutid p. o. hrazen:

1. V kombinaci s metforminem a sulfonylureou u pacientů, u kterých není při podávání maximálních tolerovaných dávek perorálních přípravků (včetně gliptinu nebo thiazolidin-dionu) po dobu alespoň 3 měsíců dosaženo dostatečné kontroly diabetu definované jako hladina HbA_{1c} nižší než 60 mmol/mol a zároveň při obezitě I. a vyššího stupně definované jako BMI 30 nebo vyšší. Nedojde-li k prokazatelnému zlepšení kompenzace diabetu a 10% či vyššímu poklesu hladiny HbA_{1c} bez současného vzestupu tělesné hmotnosti po 6 měsících léčby, není semaglutid dále hrazen.¹⁷
2. V kombinaci s bazálním analogem inzulínu u diabetiků 2. typu se zachovalou sekrecí inzulínu, u nichž použití kombinace alespoň jednoho perorál-

ního antidiabetika s bazálním analogem inzulínu (inzulín detemir, inzulín glargin, inzulín degludek) v denní dávce alespoň 20 U po dobu alespoň 3 měsíců společně s režimovými opatřeními nevedlo k uspokojivé kompenzaci diabetu definované hladinou HbA_{1c} nižší než 60 mmol/mol. Nedojde-li k prokazatelnému zlepšení kompenzace diabetu 2. typu o 10 % či vyššímu poklesu hladiny HbA_{1c} bez současného vzestupu tělesné hmotnosti při kontrole po 6 měsících léčby, volná kombinace semaglutidu s bazálním analogem inzulínu není dále hrazena.¹⁷

Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena v obou indikacích jedna tableta o síle 3 mg, nebo 7 mg, nebo 14 mg denně.¹⁷

Zatímco zvýšená úhrada je vázána na odbornost diabetologa, v režimu základní úhrady lze lék předepsat bez ohledu na odbornost lékaře.

Závěr

Perorální semaglutid představuje velmi účinnou léčbu diabetu 2. typu s minimálním rizikem hypoglykemie, provázenou často významným poklesem hmotnosti. Díky postupné titraci dávky je ve většině případů dobře tolerován. Nejčastěji se jako nežádoucí účinky vyskytují nezávažné gastrointestinální potíže. Recentně oznámené výsledky studie SOUL potvrzují pozitivní efekt semaglutidu p. o. na redukci KV rizika nemocných a dokládají i jeho příznivý bezpečnostní profil. Současná úhradová kritéria činí perorální semaglutid relativně dostupným lékem pro širokou skupinu diabetiků. Do budoucna lze předpokládat jeho další využití u nediatetiků s obezitou či s nadváhou provázenou metabolickými komorbiditami.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

Literatura

1. Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A model-based meta-analysis of 24 antihyperglycemic drugs for type 2 diabetes: comparison of treatment effects at therapeutic doses. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:1213–1223.
2. Nauck MA, Quast DR. Cardiovascular safety and benefits of semaglutide in patients with type 2 diabetes: Findings from SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:645566.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes-2025. *Diabetes Care* 2025;48(Suppl_1):S181–S206.
4. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al.; FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2024;391:109–121.
5. Rasmussen MF. The development of oral semaglutide, an oral GLP-1 analog, for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetol Int* 2020;11:76–86.
6. https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_cs.pdf.
7. Sharma A, Verma S. Mechanisms by which glucagon-like-peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors reduce cardiovascular risk in adults with type 2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes* 2020;44:93–102.
8. Rakipovski G, Rolin B, Nøhr J, et al. The GLP-1 analogs liraglutide and semaglutide reduce atherosclerosis in apoE^{-/-} and LDLr^{-/-} mice by a mechanism that includes inflammatory pathways. *JACC Basic Transl Sci* 2018;3:844–857.
9. Skrobucha A, Pindlowski P, Krajewska N, et al. Anti-inflammatory effects of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in coronary artery disease: a comprehensive review. *Front Cardiovasc* 2024;11:1446468.
10. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–1844.
11. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841–851.
12. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al.; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* 2023;389:2221–2232.
13. <https://www.novonordisk.com/news-and-media/news-and-ir-materials/news-details.html?id=171480>.
14. Husain M, Bain SC, Jeppesen OK, et al. Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:442–451.
15. [https://www.escardio.org/Councils/Council-for-Cardiology-Practice-\(CCP\)/Cardiopractice/part-II-highlights-from-the-clinical-consensus-statement-by-the-european-society](https://www.escardio.org/Councils/Council-for-Cardiology-Practice-(CCP)/Cardiopractice/part-II-highlights-from-the-clinical-consensus-statement-by-the-european-society).
16. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, et al.; OASIS 1 Investigators. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402:705–719.
17. https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0249514.

Wegovy® (semaglutid 2,4 mg s. c.) v terapii nadváhy a obezity

MUDr. Jakub Mitro, MBA
praktický lékař a obezitolog,
MitroCare s.r.o., Plzeň

Vzhledem k celosvětové prevalenci obezity a nepříznivé dynamice nárůstu osob žijících s nadměrnou hmotností lze hovořit o pandemii obezity. Léčba tohoto onemocnění je pro své četné komplikace a komorbididy jednou z největších výzev současné medicíny. Od května 2025 je v České republice dostupné vysoce účinné antiobezitikum Wegovy obsahující semaglutid v antiobezitické dávce 2,4 mg. Úkolem nás lékařů by mělo být informování pacientů indikovaných k léčbě nadváhy a obezity o tom, že existuje takto účinný preparát a jaké další zdravotní benefity nad rámec redukce hmotnosti přináší.

Obezita je **chronické, systémové, relabující, progresivní a zánětlivé onemocnění** vyvolané zmnožením tukové tkáně na podkladě genetické predispozice v kombinaci s faktory prostředí. Přestože sama o sobě je chorobou, její největší nebezpečí spočívá v dramaticky zvýšeném riziku rozvoje dalších civilizačních onemocnění, která vedou ke snížení kvality života a zkrácení věku dožití daného jedince a globálně k nadměrné socioekonomické zátěži celé společnosti.

Definice a diagnostika

Jako zdravou hmotnost označujeme **hodnotu body mass indexu (BMI)** mezi 18,5 a 24,9 kg/m². Při BMI 25–29,9 hovoříme o nadváze (preobezitě), od BMI ≥ 30 kg/m² pak již o obezitě. Rozeznáváme tři stupě obezity (1. stupeň: BMI 30–34,9 kg/m², 2. stupeň: BMI 35 až 39,9 kg/m² a 3. stupeň: BMI ≥ 40 kg/m²). U jedinců s větším množstvím svalové tkáně může být BMI zkreslující (falešně pozitivní), a je tak vhodné znát u každého jedince s nadměrnou hmotností také jeho **obvod pasu**, kdy za normální hodnoty považujeme obvod pasu < 94 cm u muže, respektive < 80 cm u ženy. Naopak hodnoty obvodu pasu > 102 cm u muže a > 88 cm u ženy představují vysoké riziko kardiometabo-

lických komplikací. Jako poslední zmíním velmi dobrý parametr **waist to height ratio (WHtR)**, který vypočítáme jako podíl obvodu pasu a výšky pacienta. Toto bezrozměrné číslo by mělo být u zdravého jedince < 0,5.

Epidemiologie a prevalence

Celosvětově trpí obezitou více než miliarda lidí, nejvíce alarmující je však dynamika rozvoje její prevalence v posledních desetiletích, která koreluje přímo úměrně s hospodářským růstem. S oblibou tak popisují obezitu jako největší daň z blahobytu. Na světě je již více lidí obézních než těch s podváhou. Za posledních 30 let se počet obézních více než zdvojnásobil. Nejděsivější je však fakt, že u dětí je nárůst obezity za stejné časové období minimálně čtyřnásobný a tento trend se nadále zhoršuje. Česká republika bohužel stojí na předních příčkách, co se týče počtu obyvatel s nadváhou a obezitou jak v rámci EU, tak OECD. **Nadměrnou hmotnost mají téměř dvě třetiny dospělé české populace a čtvrtina dětí.**

Komplikace nadváhy a obezity

Nejtěsněji jsou s nadměrnou hmotností spjaté **kardiometabolické komplikace** jako prediabetes (PDM) a diabetes 2. typu (T2DM), arteriální hyper-

tenze, dyslipidemie, metabolicky asociovaná hepatosteatóza (MAFLD, MASLD) a steatohepatitida (MASH), cholelitiáza nebo hyperurikemie.

Nezapomínejme však na **mechanické komplikace** obezity (syndrom spánkové apnoe, artrózy nosných kloubů, vertebrogenní algický syndrom, chronická žilní insuficience atd.), které nejen že samy o sobě snižují kvalitu života pacientů, ale dále znesnadňují adekvátní boj s obezitou. Vzniká tak začarovaný kruh, kdy se hroutí stěžejní pilíře nutné k redukci váhy (kvalitní spánek, dostatečný pohyb, kalorická restrikce), a bez moderní farmakoterapie se tak z dlouhodobého pohledu neobejdeme.

Bylo by chybou nezmínit závažné **gynekologické komplikace** jako syndrom polycystických ovarií (PCOS) a neplodnost, stejně jako zvýšený výskyt úzkostně depresivního syndromu vyplývající velmi často z **váhové stigmatizace**.

Příčiny neúspěšné redukce váhy

Tělo má přirozené biologické mechanismy, kterými se brání poklesu hmotnosti. Teorie vyplývá z evolučního pohledu, kdy se druh homo sapiens (vyvíjející se přes 200 tisíc let) po drtivou většinu své existence potýkal spíše s nedostatkem potravy. Dramatický pokles hmotnosti byl tak spojen s rizikem

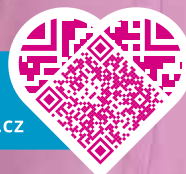
JEDNOU TÝDNĚ

wegovy®

semaglutid injekce 2,4 mg

Více než hubnutíJÍŽ
OD 12 LET¹

První a jediné antiobezitikum s prokázaným kardiovaskulárním přínosem^{1,2,3}

≥20%**SNÍŽENÍ
HMOTNOSTI**
u více než 1/3
pacientů^{1,4,5}**20%****SNÍŽENÍ RIZIKA
ZÁVAŽNÝCH
KV PŘÍHOD**
vs. placebo^{#1,6}Více informací
naleznete na
NovoMedPortal.cz**DOPORUČENO
KARDIOLOGY⁹**
ESC guidelines 2024^{9b}**NABÍDNĚTE SVÝM PACIENTŮM ŽIVOTNÍ ZMĚNU JÍŽ DNES^{7,8}**^{*} U pacientů s obezitou (BMI ≥ 30 kg/m²) nebo s nadváhou (BMI ≥ 27 kg/m² až < 30 kg/m²) a nejméně jednou komorbiditou související s tělesnou hmotností. Délka léčby 68 týdnů.[#] U pacientů bez diabetu s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním a BMI ≥ 27 kg/m² a léčených standardní léčbou.[§] Semaglutid 2,4 mg by měl být zvažován u pacientů s chronickým koronárním syndromem a BMI ≥ 27 kg/m², ale bez diabetu, k snížení rizika KV mortality, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody.**Zkrácená informace o léčivém přípravku Wegovy® 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg, 2,4 mg FlexTouch® – injekční roztok v předplněném peru****▼** Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz SPC, bod 4.8.**Složení:** pero Wegovy® 0,25 mg obsahuje 1,0 mg semaglutidu v 1,5 ml roztoku. 1 ml obsahuje 0,68 mg semaglutidu. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 0,25 mg. Wegovy® 0,5 mg obsahuje 2,0 mg semaglutidu v 1,5 ml roztoku. 1 ml obsahuje 1,34 mg semaglutidu. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 0,5 mg. Wegovy® 1,0 mg obsahuje 4,0 mg semaglutidu ve 3 ml roztoku. 1 ml obsahuje 1,34 mg semaglutidu. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 1 mg. Wegovy® 1,7 mg obsahuje 6,8 mg semaglutidu ve 3 ml roztoku. 1 ml obsahuje 2,27 mg semaglutidu. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 1,7 mg. Wegovy® 2,4 mg obsahuje 9,6 mg semaglutidu ve 3 ml roztoku. 1 ml obsahuje 3,2 mg semaglutidu. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 2,4 mg. **Indikace:** Dospělí: doplňková léčba k dietě se sníženým obsahem kalorií a zvýšené fyzické aktivitě k úpravě tělesné hmotnosti, včetně úbytku a udržování těl. hmotnosti u dospělých s počátečním BMI ≥ 30 kg/m² (obezita) nebo ≥ 27 kg/m² až < 30 kg/m² (nadváha) za přítomnosti alespoň jedné komorbiditě související s hmotností. Výsledky studií týkající se snížení kardiovaskulárního rizika, srdečního selhání souvisejícího s obezitou a studované populace viz SPC, bod 5.1. Dospívající: doplňková léčba k dietě se sníženým obsahem kalorií a zvýšené fyzické aktivitě za účelem úpravy tělesné hmotnosti u dospívajících ve věku od 12 let s obezitou a tělesnou hmotností nad 60 kg. Léčba má být přerušena a přehodnocena, pokud se u dospívajících pacientů po 12 týdnech léčby dávkou 2,4 mg nebo maximální tolerovanou dávkou nesníží BMI alespoň o 5 %. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí: udržovací dávky semaglutidu 2,4 mg jednou týdně se dosahuje zahájením dávkou 0,25 mg. Aby se snížila pravděpodobnost GI příznaků, má být dávka po 16 týdenním období zvýšena na udržovací dávku 2,4 mg jednou týdně. Dospívající: U dospívajících ve věku od 12 let je třeba použít stejný postup navýšování dávky jako u dospělých. Dávka má být zvyšována až do dosažení 2,4 mg (udržovací dávka) nebo do dosažení maximální tolerované dávky. Týdenní dávky převyšující 2,4 mg se nedoporučují. Při zahájení léčby u pacientů s diabetem 2. typu zvažte snížení dávky souběžně podávaného inzulínu nebo inzulínových sekretagogů, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Dojde-li k opomenutí dávky, je třeba ji podat co nejdříve, a to do 5 dnů po vymešání dávky. Subkutánní podání. Wegovy® se podává jednou týdně v kteroukoli denní dobu, s jídlem nebo bez jídla. Wegovy® se aplikuje subkutánní injekcí do břicha, stehna nebo horní části paže. Místo vpichu lze změnit. Nesmí se podávat intravenózně ani intramuskulárně. **Zvláštní skupiny pacientů:** z důvodu vaku nejni nutná žádná úprava dávkování. Terapeutické zkušenosti u pacientů ve věku ≥ 85 let jsou omezené. Porucha funkce ledvin: u pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené. Nedoporučuje se používat u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. Porucha funkce jater: u pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater není doporučena žádná úprava dávkování. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. Nedoporučuje se používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater má být používán s opatrností.**Pediatrická populace:** bezpečnost a účinnost semaglutidu u dětí a dospívajících ve věku do 12 let nebyla dosud stanovena. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** "u pacientů, kterým byli podávány agonisty receptoru GLP-1 a kteří podstoupili celkovou anestezii nebo hlubokou sedaci, byly hlášeny případy plicní aspirace. Před provedením zákroku s celkovou anestezii nebo hlubokou sedací je proto zapotřebí zvážit zvýšené riziko reziduálního obsahu žaludku v důsledku opožděného vyprázdnění žaludku. Použití agonistů GLP-1 může být spojeno s GI nežádoucími účinky, které mohou způsobit dehydrataci, což může ve vzácných případech vést ke zhoršení funkce ledvin. Při použití agonistů receptoru GLP-1 byla pozorována akutní pankreatitida. Je-li podezření na pankreatitidu, je třeba semaglutid vysadit; pokud se pankreatitida potvrdí, nesmí být léčba semaglutidem znovu zahájena. Semaglutid se nemá používat jako náhrada za inzulín u pacientů s diabetem 2. typu. Pacienti léčení semaglutidem v kombinaci s deriváty sulfonylurey nebo inzulínem mohou mít zvýšené riziko hypoglykémie. U pacientů s diabetickou retinopatií léčených semaglutidem bylo pozorováno zvýšené riziko rozvoje komplikací diabetické retinopatie. Pacienti s diabetickou retinopatií je třeba pečlivě monitorovat. **Významné interakce:** semaglutid zpoužde vyprazdňování žaludku a mohl by potenciálně ovlivnit absorpci současně podávaných perorálních léčivých přípravků. Semaglutid se musí používat s opatrností u pacientů, kteří dostávají perorální léčivé přípravky vyžadující rychlou GI absorpci.**Při současném užívání omezonololu a semaglutidu byly hlášeny případy snížení INR.** Více viz SPC. **Těhotenství a kojení:** semaglutid se nesmí v těhotenství používat. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotně, léčba se musí přerušit. **Nežádoucí účinky:** velmi časté: bolest hlavy, GI poruchy, únava; časté: hypoglykémie, závrat, diabetická retinopatie, cholelitiáza, vypadávání vlasů, "dysgezie", "dyssezie", méně časté: zvýšená tepová frekvence, akutní pankreatitida, opožděné vyprázdnění žaludku; není známo: "intestinální obstrukce". Více viz SPC. **Předávkování:** může být spojeno s GI poruchami, které mohou vést k dehydrataci. **Balení:** FlexTouch® 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg, 2,4 mg: 1,5 ml skleněná zásobní vložka (FlexTouch® 1 mg, 1,7 mg, 2,4 mg: 3 ml skleněná zásobní vložka) na jednom konci uzavřená pryžovým písmem a na druhém konci hliníkovým víčkem s laminovaným pryžovým uzávěrem. Zásobní vložka se vkládá do jednorázového předplněného pera. 1 předplněné pero a 4 jednorázové jehly NovoFine® Plus. **Doba použitelnosti:** Před použitím: 3 roky. Po prvním použití: 6 týdnů. Uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 °C až 8 °C). **Uchovávat:** uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Neuchovávejte v blízkosti chladicího zařízení. Chraňte před mrazem. Pokud pero nepoužíváte, ponechte na něm uzávěr, aby bylo chráněno před světlem.**Způsob výdeje:** výdej vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 6. ledna 2022. **Datum revize textu:** 10/2024. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** EU/1/21/1608/006-010. **Další informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Karolinská 706/3, 186 00, Praha 8 – Karlín.^{*}Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku**Reference:** 1. SPC přípravku Wegovy®. 2. Pan Q et al. Aging Med. (Milton). 2024 May 18;7(3):272-275. 3. Wilding JPH and Jacob S. Obes Rev. 2021 Jan;22(1):e13112. 4. Wilding JPH et al. N Engl J Med. 2021 Mar 18;384(11):989-1002. 5. Garvey WT et al. Nat Med. 2022 Oct;28(10):2083-2091. 6. Lincoff AM et al. N Engl J Med. 2023 Dec 14;389(24):2221-2232. 7. Khunti K et al. Diabetes Obes Metab. 2023 Sep;25(9):2669-2679. 8. Stenholm S et al. Int J Obes (Lond). 2017 May;41(5):769-775. 9. Wrints Ch et al. Eur Heart J. 2024 Sep 29;45(36):3415-3537.

BMI - Body Mass Index (index tělesné hmotnosti); KV - kardiovaskulární; ESC - European Society for Cardiology (Evropská kardiologická společnost)

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

CZ25SEMO00099

JEDNOU TÝDNĚ

wegovy®

semaglutid injekce 2,4 mg

úmrtí jedince. **Obranné mechanismy vedoucí k nárůstu pocitu hladu, snížení bazálního výdeje a zvýšení efektivity** hospodaření s kaloriemi při pohybové aktivitě měly pomoci udržení tělesné hmoty. Tyto fyziologické principy se však v současném (několik desetiletí trvajícím) období blahobytu stávají patofyziologickými. Genetická predispozice v kombinaci s nedostatkem pohybu, sedavým způsobem života, nárůstem používání televizorů, osobních počítačů a mobilních telefonů (tzv. screen time), snadno dostupnými kaloriemi z vysoce průmyslově zpracovaných potravin, nekvalitním spánkem a často chronickým stresem vedou společně ke přibírání na váze lidské populace.

Diskuse

Z výše uvedených důvodů není pro drtivou většinu pacientů s nadměrnou hmotností reálné zredukovanou váhu z dlouhodobého hlediska udržet jen s pomocí režimových opatření. Antiobezitika jsou indikována u pacientů s BMI > 30 kg/m² nebo u jedinců s nadváhou a BMI > 27 kg/m², pokud je již přítomen nějaký rizikový faktor (typicky porucha metabolismu glukózy, arteriální hypertenze, dyslipidemie nebo například syndrom spánkové apnoe).

Jelikož **naší snahou není jen kosmetické zmenšení konfekční velikosti pacienta, ale především zlepšení jeho kvality života, zdravotní prognózy a pokud možno prodloužení života ve zdraví**, měli bychom se při výběru vhodné farmakoterapie soustředit nejen na absolutní pokles hmotnosti, ale také na tvrdá data stran kardiometabolických benefitů daného přípravku (koncept **Beyond weight loss**).

Nadějná studie se semaglutidem

Studie STEP 1

Studie STEP 1 je dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie hodnotící účinek 1× týdně podávaného semaglutidu 2,4 mg s. c. v kombinaci s úpravou životního stylu u dospělých s nadváhou nebo obezitou (bez diabetu). Studie se účastnilo 1961 pacientů po dobu 68 týdnů. **Významná redukce hmotnosti u skupiny se semaglutidem (–14,9 % vs. –2,4 % u placeba)** byla podpořena zlepšením dalších rizikových faktorů (obvodu pasu, krevního tlaku, hla-

diny glykemie a cholesterolu). U skupiny se semaglutidem dokonce počet pacientů, kterým se snížila hmotnost o více než 15 %, přesahoval 50 % a přibližně třetina pacientů zredukovala o 20 % a více.

Studie SELECT

Studie SELECT byla multicentrická (41 zemí), randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie se semaglutidem podávaným subkutánně 1× týdně v dávce 2,4 mg na obrovském vzorku 17 604 pacientů ve věku 45 let a více s BMI > 27 kg/m² bez diabetu, ale s již preexistujícím KVO (infarkt myokardu [IM], cévní mozková příhoda [CMP], periferní arteriální onemocnění). Studie trvající 40 měsíců hodnotila **riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního IM nebo CMP, které bylo ve skupině se semaglutidem o výrazných 20 % nižší**.

Dalším pozitivním výsledkem kromě redukce hmotnosti byla **remise prediabetu po 104 týdnech u 65,7 % prediabetiků** (vs. pouze 21,4 % u placeba). Naopak 12 % pacientů z placebo skupiny progredovalo za stejnou dobu do diabetu 2. typu (vs. pouhých 3,5 % u skupiny léčené semaglutidem). Riziko vzniku diabetu bylo tedy nižší o významných 73 %. Snížila se hladina triglyceridů o 18 % (vs. –3 % u placeba), a především došlo k **enormnímu poklesu CRP o 39 % (oproti pouhým –2 % u placeba)**. Takto významné snížení zánětlivého markeru může být jedním z vysvětlení pro tak zásadní zmírnění kardiovaskulárního rizika, jelikož aterosklerózu vnímáme jako zánětlivé onemocnění.

Bezpečnost

Bezpečnostní data k semaglutidu se stále častěji objevují v médiích, a to i z toho důvodu, že se lék stává čím dál více populárním mimo schválené použití. Před jeho užíváním by měli pacienti informovat svého lékaře, zejména pokud mají přítomné jiné zdravotní problémy nebo užívají jiné léky. Nicméně je potřeba říci, že semaglutid je bezpečnou a účinnou molekulou, která je na trhu již delší dobu a kromě toho, že byl důkladně testován v klinických studiích u širokého spektra pacientů (bez DM 2. typu, s DM 2. typu, adolescentů, ve vysokém KV riziku atd.), má již data z reálné klinické praxe. Pro více informací o bezpečnosti doporučuji se seznámit se Souhrnem údajů o přípravku Wegovy®.

Praktické informace

Semaglutid 2,4 mg, známý jako Wegovy®, je v České republice dostupný od poloviny května a lze jej předepsat v pěti různých dávkách: 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg a 2,4 mg.

Léčba obvykle začíná dávkou 0,25 mg a každý měsíc je možné dávku zvyšovat, až do cílové dávky 2,4 mg. Tato postupná titrace umožňuje lépe reagovat na individuální potřeby pacientů (tempo hubnutí, výskyt nežádoucích účinků). Pokud se objeví nežádoucí účinky, jako je nevolnost, průjem či zácpa, lze s dávkou pracovat, a to buď tak, že se dávka sníží, nebo se prodlouží titrace. Nežádoucí účinky jsou většinou dočasné a jejich intenzita se v čase snižuje, jak si tělo na vyšší koncentraci semaglutidu v těle zvyká.

Každé balení přípravku Wegovy® obsahuje jedno injekční pero s celkem čtyřmi dávkami (28 dnů léčby). Součástí balení jsou také jehličky o délce 4 mm, které usnadňují aplikaci. Aplikace se provádí jednou týdně, což pacienti velmi oceňují, neboť to umožňuje jednoduchý a pohodlný režim.

Nepoužitá pero se skladuje v chladničce mimo mrazicí oddíl. Po prvním použití může pacient uchovávat Wegovy® při pokojové teplotě, maximálně do 30 °C. Je důležité vyhnout se přímému slunečnímu světlu, aby se zachovala účinnost léku. Tato stabilita při běžné pokojové teplotě pak umožňuje pacientům pohodlné cestování, což ocení ti, kteří se chystají na dovolenou.

Závěr

Již dlouho máme k dispozici účinné přípravky pro léčbu arteriální hypertenze a dyslipidemie, které při správném používání přinášejí velmi dobré výsledky. Měli bychom se však zaměřit i na ty složky metabolického syndromu, které jsme doposud neuměli dobře farmakologicky řešit. Mám na mysli snížení zánětu, zlepšení jaterní fibrózy a steatohepatitidy, zvýšení HDL-cholesterolu, remise prediabetu (nebo minimálně zabránění přechodu PDM do T2DM) a samozřejmě dlouhodobou redukcí nadměrné hmotnosti. Jen tak dokážeme našim pacientům skutečně zkvalitnit život a zamezit závažným komplikacím v budoucnu. **Semaglutid v dávce 2,4 mg týdně se pro své pozitivní účinky významně přesahující pouhé snížení hmotnosti jeví jako výhodná první volba pro pacienty žijící jak s obezitou,**

tak s metabolickým syndromem (za splnění indikačního kritéria $\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$). Současně by nám terapie semaglutidem mohla umožnit redukci až vysazení jiných pacientem užívaných přípravků (statiny, fibráty, antihypertenziva, metformin, alopurinol atd.). Semaglutid se ukazuje

jako nadějný přípravek pro boj s civilizačními chorobami v kombinaci s režimovými opatřeními. Přenášením nákladů na pacienta navíc zásadně ulevujeme zdravotnímu systému. Osobně mě velmi těší, že v ČR je již semaglutid v antiobezitické dávce 2,4 mg dostupný a mohu jej svým

pacientům předepisovat. Úkolem nás (nejen praktických) lékařů by mělo být informování vhodných kandidátů o tom, že existuje takto účinný přípravek a jaké další zdravotní benefity přináší, aby se následně pacient mohl sám svobodně rozhodnout, zda si chce tuto moderní léčbu hradit.

Literatura

1. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* 2023;389(24):2221–2232.
2. Matoulek M. Manuál praktické obezitologie nejen pro praktické lékaře. 2., rozšířené vydání. Praha: NOL – nakladatelství odborné literatury, 2019. ISBN 978-80-903929-7-7.
3. Pontzer H. Metabolický motor. Praha: Metafora, 2022. ISBN 978-80-7625-629-3.
4. Roubík L, Šindelář M. Moderní hubnutí: přestaňte hubnout a jednou provždy zhubněte! Praha: Erasport, 2024. ISBN 978-80-905685-8-7.
5. Panda S. Cirkadiánní kód: Využijte přirozený rytmus těla pro zdraví, výkon a zhubnutí. Brno: Jan Melvil Publishing, 2020. ISBN 978-80-7555-118-4.
6. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021;384(11):989–1002.

Inzerce




Dr. Max proti diabetu

Pomáháme Vám odhalovat nepoznané diabetiky.

Navštívíme 75 měst po celém území ČR.

www.drmax.cz/diatour





MOBILNÍ SLUŽBA
po ČR.


Screening GLYKÉMIE.


ZDARMA
pro všechny.

Inkretiny – přelomová léčba diabetu a obezity je jen začátek...

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Inkretiny jsou hormony trávicího traktu, jejichž analoga dnes běžně využíváme v léčbě obezity a diabetu. GLP-1 analoga jsou od roku 2008 užívaná injekční antidiabetika, od roku 2006 využíváme blokádu dipeptidylpeptidázy 4 (gliptiny) k prodloužení efektu GLP-1 a léčbě diabetu. V posledních letech se liraglutid, semaglutid a tirzepatid staly také schválenými antiobezitiky. Provedené studie ukazují, že by inkretinové léky mohly být brzy využívány k léčbě téměř deseti dalších onemocnění. Výzkum a využití hormonů trávicího traktu čeká pravděpodobně velká budoucnost.

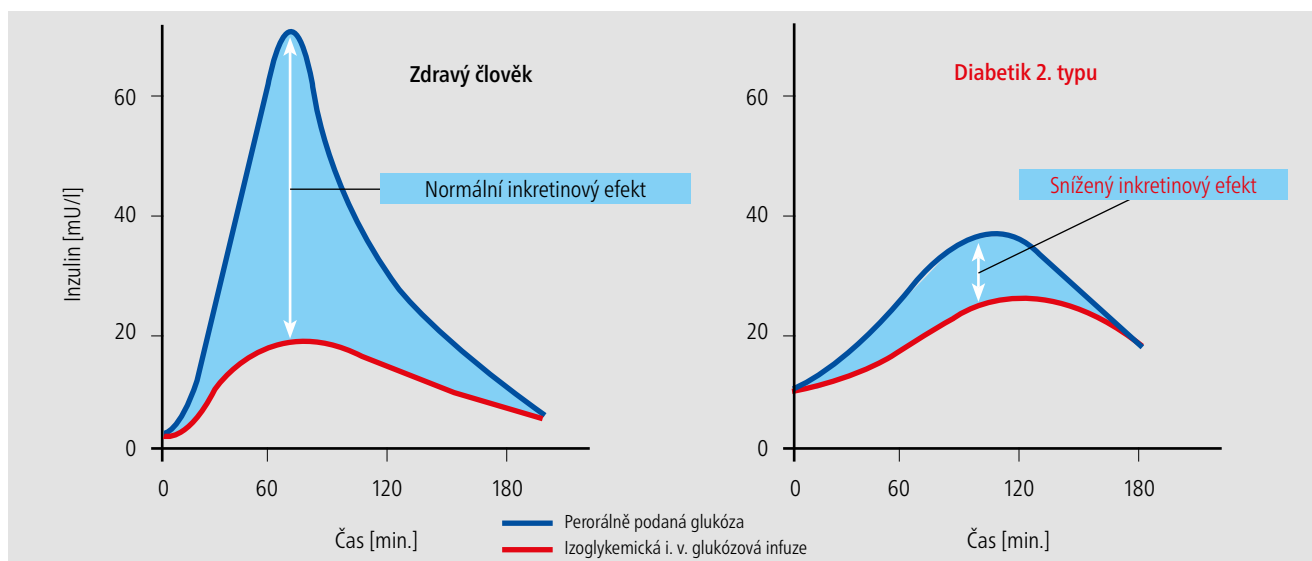
Pojem inkretinových hormonů není jasně ohraničený. Jde o hormony secernované trávicím traktem, zejména tenkým a tlustým střevem a v širším slova smyslu i žaludkem a žlázami trávicího traktu, především pankreatem.

Mezi nejvýznamnější zástupce inkretinů dnes patří glukagonu podobný peptid 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) a inzulinotropní peptid závislý na glukóze/gastrický inhibiční polypeptid

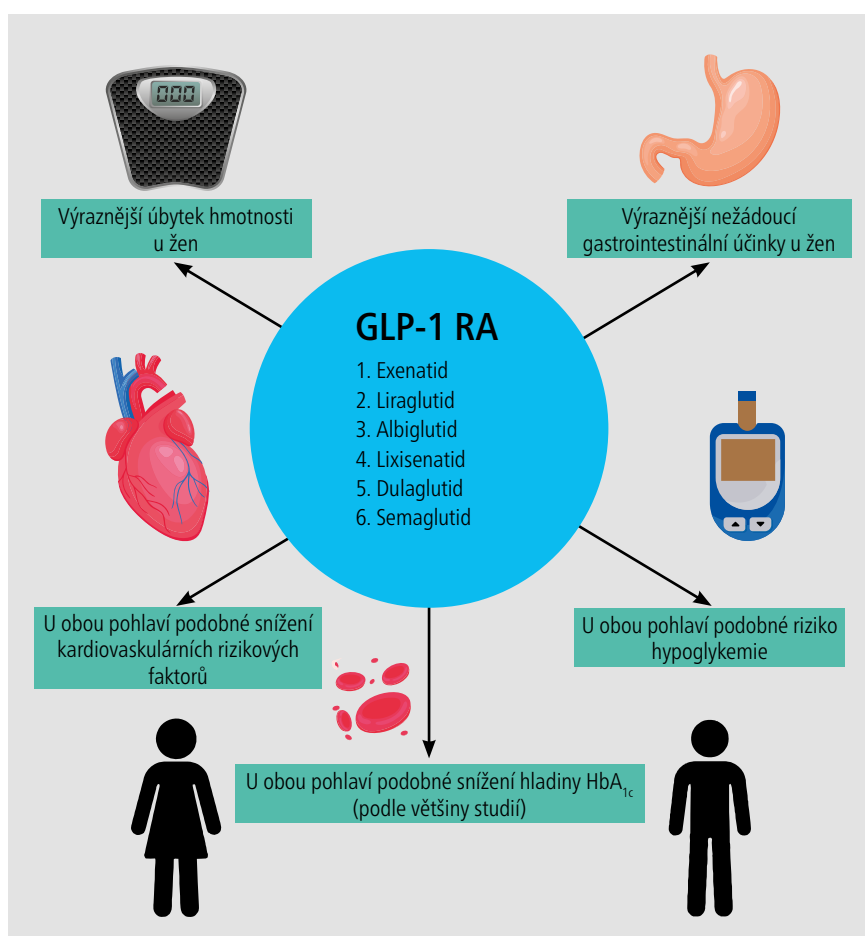
(glucose dependent insulinotropic polypeptid/gastric inhibitory polypeptid, GIP). Změna názvu tohoto hormonu ukazuje na vývoj našeho poznání od inhibice žaludeční sekrece až po významnější vliv na sekreci inzulinu. Podobně se změnil název jednoho z nejstarších inkretinů cholecystokininu/pankreozyminu. Někdy hovoříme také o sekretinové skupině hormonů a skupině hormonů vycházející z preproglukagonu (podrobně v 1).

Historie objevu a využití inkretinových hormonů

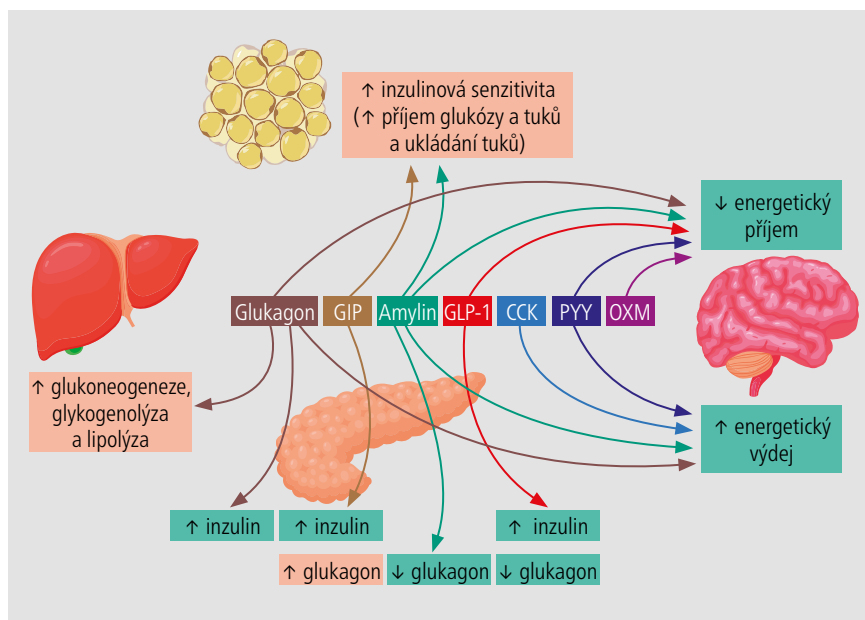
Historie objevu těchto hormonů je dávná, byly popsány již počátkem 20. století Baylissem a Starlingem (podrobně v 1). Podávání extraktů střevní sliznice diabetikům ale nebylo úspěšné. V 60. letech byl popsán tzv. **inkretinový efekt** (Obr. 1²⁾ – podání glukózy orálně vyvolá větší sekreci inzulinu než podání stejné dávky inzulinu parenterálně.^{3,4,5,6,7} Tento



Obr. 1 – Inkretinový efekt. Podání glukózy perorálně vyvolá větší sekreci inzulinu než podání stejné dávky inzulinu parenterálně. [Upraveno podle: Nauck M, et al. Diabetologia 1986;29:46–52.]



Obr. 2 – Pohlavně specifické účinky GLP-1 RA. [Upraveno podle: Rentzeper E, et al. J Pers Med 2022;12(3):454.]



Obr. 3 – Úloha klíčových hormonů v glukózové a energetické homeostáze. Glukagon, glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1), inzulínotropní peptid závislý na glukóze (GIP) a oxyntomodulin (OXM) jsou deriváty preproglukagonu s různými účinky na slinivku, játra, tukovou tkáň a mozek k regulaci glukózové a energetické homeostázy. Cholecystokinin (CCK) a peptid tyrosin-tyrosin (PYY) jsou pankreatické peptidy působící převážně prostřednictvím centrálních mechanismů na pravidelný příjem a výdej energie. [Upraveno podle: Dissanayake HA, Somasundaram NP. Curr Diab Rep 2024;24:1–12.]

rozdíl popsal ale již francouzský fyziolog Claude Bernard, žijící v Purkyňově době v 19. století. Domníval se však, že je vysvětlitelný vychytáním orálně podané glukózy játry.³ Až po desítkách let byly popsány GLP-1 a GIP. V roce 1980 byl ze slin ještěrky korovce jedovatého (*Gila monster*) izolován exendin stimulující produkci inzulínu. Endokrinolog John Eng požádal o patent a v roce 1990 prodal licenci firmě Amylin Pharmaceuticals. Na základě výsledků těchto výzkumů byl vyvinut první preparát působící na bázi GLP-1 exenatid, tzv. **GLP agonista neboli inkretinové mimetikum** (podrobně v 1). Tato molekula je na rozdíl od původního GLP-1 produkovaného střevními buňkami odolná proti rychlému rozložení. Exenatid byl jako Byetta povolen v USA pro léčbu diabetiků 2. typu v dubnu 2005 a v Evropě získal souhlas začátkem roku 2007. U nás je podáván od roku 2008. Nevýhodou subkutánně podávaného analoga GLP-1 exenatidu s poločasem 2,4 hodiny je jeho krátký hypoglykemizující efekt (6–8 hodin), který znamená nutnost podávání léku dvakrát denně. Později byla vyvinuta inkretinová analoga podávaná 1× denně (liraglutid, lixisenatid) a dokonce 1× týdně (dulaglutid, semaglutid a Bydureon – depotizovaný exenatid). Souhrn zkušeností s podáváním těchto látek v diabetologii uvádí **obrázek 2**.⁸ Jde o účinná antidiabetika, v diabetologii zcela běžná.⁸ Hmotnost ovlivňují více u diabetiček a podle některých studií je i efekt na kompenzaci diabetu větší u žen. Dnes jsou některá podávána i ve fixní kombinaci s inzulínem. Liraglutid a semaglutid jsou schváleny i jako antiobezitika (podrobně v 9). Od září 2024 je v ČR dostupný tirzepatid – peptid, který účinkuje současně jak na receptory GLP-1, tak na receptory GIP.¹⁰ Je u nás velmi úspěšným antiobezitikem a antidiabetikem, které si zatím hradí pacient (letos bude pravděpodobně schválena úhrada pojišťovnou pro některé diabetiky 2. typu).

Inkretinů se dotýká i historie výzkumu **dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4)**. Ta rovněž sahá daleko do minulosti. Tento enzym byl popsán již v 60. letech minulého století a první inhibitory byly vyvinuty koncem 80. let (podrobně v 1). V roce 1994 se začaly zkoumat tzv. cyanopyrrolidiny. Úpravami těchto molekul se podařilo vyvinout antidiabeticky působící látky koncem 90. let a byly zahájeny pokusy na zvířatech

Tab. 1 – Inkretinové polyagonisté u DM2 podle Dissanayake. [Upraveno podle: Dissanayake HA, Somasundaram NP. Curr Diab Rep 2024;24:1–12.]

Lék	Analog	Trvání studie [týdny]	Pokles % HbA _{1c}	Pokles hmotnosti
Tirzepatid	GLP-1/GIP	40	–2,46	–12,4 kg
Cotadutid	GLP-1/glukagon	54	–1,19	–5,0 %
Retatrutid	GLP-1/GIP/glukagon	36	–2,16	–16,9 %
Beinaglutid	GLP-1/glukagon	26	–1,56	–4,6 kg
CagriSema	Amylin/GLP-1	32	–2,20	–15,6 %
Survodutid	GLP-1/glukagon	16	–1,79	–8,9 %
MariTide*	GLP-1/blokáda GIP	52	–2,2	–17 %

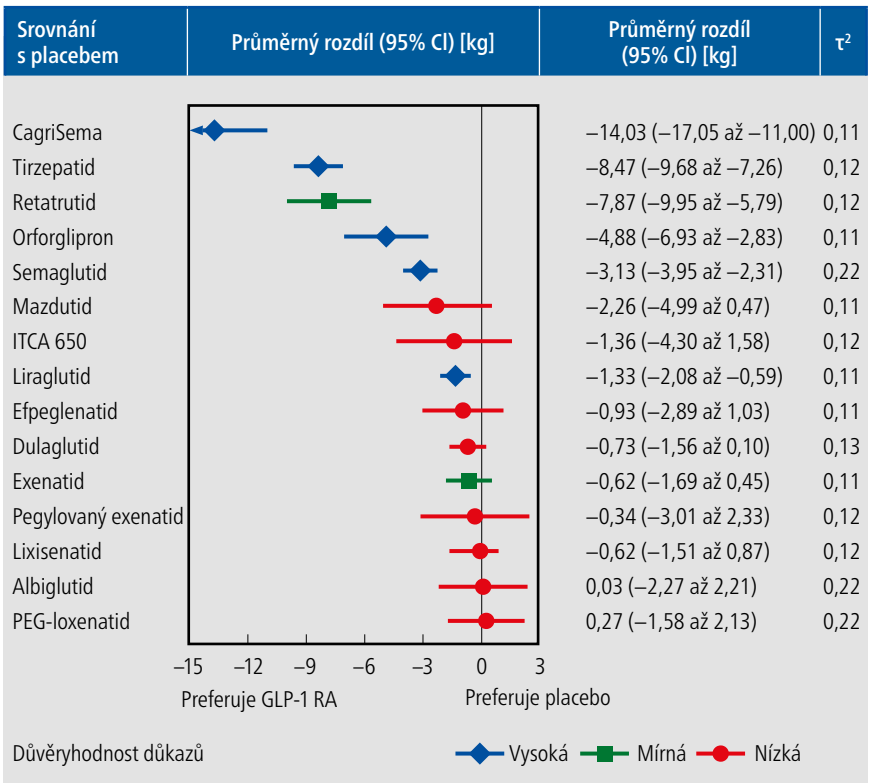
*viz citace 15

a později klinické studie (podrobně v 1). Sitagliptin pak byl v roce 2006 první schválený inhibitor DPP-4. Vývoj léků byl komplikován problematikou selektivity, kdy starší látky inhibovaly rovněž dipeptidylpeptidázy 8 a 9 s mnoha potenciálními nežádoucími účinky. Dnes jde o běžně podávaná antidiabetika, slabší než injekční inkretinová mimetika. Nesnižují však hmotnost a nepřínášejí podobné pozitivní orgánové vlivy jako inkretinová analoga.

Inkretiny – široká skupina peptidů

Skupina hormonů trávicího traktu je velmi široká. Obvykle se dělí na gastrinovou (např. gastrin a cholecystokinin) a sekretinovou skupinu (např. GLP-1, glukagon, GIP). Původem jsou z tenkého střeva (od duodena až po ileum), ale i z tlustého střeva, pankreatu, žaludku a štítné žlázy. Zmíněný GLP-1 (sekretinová skupina) je tvořen zejména v ileu.¹ Zvyšuje sekreci inzulínu a supresi glukagonu, zpomaluje evakuaci žaludku a působí anorekticky. Vyskytuje se i v centrálním nervovém systému. GIP, secernovaný především v duodenu a jejunu, ovlivňuje žaludeční sekreci, a zejména sekreci inzulínu a glukagonu. Některé inkretiny nepůsobí systémově, ale jen lokálně parakrinně. Řada jich zatím ve farmakoterapii nenašla využití, například gastrin, cholecystokinin, vazomotorický intestinální peptid (VIP), apelin, motilin, pankreatický polypeptid (PP), peptid YY, neuropeptid Y, neurotensin (vznikající v nervových zakončeních GIT), polypeptid uvolňující gastrin (GRP), ghrelin, glicentin, GLP-2, glicentinu podobný pankreatický peptid (GRPP). V kombinační léčbě je využíván kalcitonin – hormon štítné žlázy a inkretin v širším smyslu slova. Většinu hormonů lze odvodit z molekuly preproglukagonu (Obr. 3¹¹).

Farmakologickému využití se v diabetologii i obezitologii blíží amylin, glukagon, kalcitonin a oxyntomodulin. Oxyntomodulin je secernován v colon a působí na receptory GIP, receptor GLP-1 a nejspíš i ovlivňuje cirkadiánní efekty ve funkcích jater. Je to také výrazné anorektikum. Amylin vzniká společně s inzulinem v beta-buňkách pankreatu, ovšem je secernován ve 100× nižším množství než inzulin. Zpomaluje motilitu žaludku a má anorektický efekt. Byl injekčně používán ve Spojených státech k tlumení postprandiálních hyperglykemií. Nyní začíná nový rozvoj v kombinační léčbě (viz dále). Efekty některých inkretinů jsou na obrázku 3.



Obr. 4a – Inkretinová analoga – efekt na úbytek hmotnosti vůči placebu. [Upraveno podle: Yao H, et al. BMJ 2024;384:e076410.]

Perspektivy farmakoterapie obezity a diabetu

V současné době zažíváme nástup tirzepatidu do běžné praxe. Znamé jsou výsledky studie SURMOUNT-1, kdy pacienti v závislosti na dávce tirzepatidu redukovali hmotnost po 72 týdnech užívání až o 22,5 %.¹² Dlouhodobým podáváním tirzepatidu se zabýval Jastreboffův autorský tým, který své výsledky publikoval v roce 2024 se závěrem, že tříletá léčba tirzepatidem u osob s obezitou a prediabetem vedla k podstatnému a trvalému snížení hmotnosti a výrazně nižšímu riziku progresu do diabetu 2. typu než u placeba.¹³ Perspektivy farmakoterapie inkretinovými analogy obezity a diabetu jsou však větší, půjde o užití peptidů působících na dva až tři receptory a v jednom případě o fixní kombinaci inkretinových analog. V práci kolektivu autorů z roku 2024, který vedl Haiqiang Yao,¹⁴ je porovnán efekt na glykemii a hmotnost za použití výpočtů korelujících efekt vždy vůči placebu (Obr. 4a, b, c). CagriSema je fixní kombinace cagrilintidu (syntetický analog amylinu) a semaglutidu. Retatrutid je trojitý agonista působící na receptory GLP-1, GIP a glukagonu. Orforglipron je nízkomolekulární perorální analog

NOVINKA V ČR PRO LÉČBU NADVÁHY A OBEZITY*

Pomozte svým pacientům dosáhnout průměrného
úbytku hmotnosti 23,6 kg (-22,5 %)¹⁵ s Mounjaro 15 mg.

⁵Dávka 15 mg vs. -2,4 kg (-2,4%) u placeba, terapie zahrnovala nízkokalorickou dietu a zvýšenou fyzickou aktivitu.¹

MOUNJARO PŘINÁŠÍ VÝRAZNÉ SNÍŽENÍ TĚLESNÉ HMOTNOSTI¹,²



První a jediný lék, který aktivuje receptory pro GIP i GLP-1 a ovlivňuje patofyziologii obezity.^{1,2}



Přípravek Mounjaro 5 mg prokázal po 72 týdnech **průměrný úbytek hmotnosti 16% (16,1 kg).**¹



Lidé užívající Mounjaro 15 mg významně snížili svou tělesnou hmotnost - **v průměru o 23,6 kg (22,5 %).**^{1,5}



Zlepšení prokázané u klíčových kardiometabolických rizikových faktorů, včetně **krevního tlaku, obvodu pasu, triglyceridů, HDL cholesterolu a LDL cholesterolu.**²

¹BMI ≥ 27 kg/m² (nad váha) a alespoň jednou komorbiditou související s hmotností: ≥ 30 kg/m² (obezita)
²Zlepšení kardiometabolických parametrů není registrovanou indikací pro použití přípravku Mounjaro.
Kardiometabolické parametry byly sekundárním cílovým parametrem klinické studie SURMOUNT-1²

KONTROLA HMOTNOSTI

INDIKACE

Přípravek Mounjaro je indikován jako doplněk k nízkokalorické stravě a zvýšené fyzické aktivitě pro kontrolu tělesné hmotnosti, včetně snížení a udržení tělesné hmotnosti u dospělých s počátečním indexem tělesné hmotnosti (BMI)

- ≥ 30 kg/m² (obezita) nebo
- ≥ 27 kg/m² (nad váha) s alespoň jednou komorbiditou související s hmotností

⁵Dávka 15 mg vs. -2,4 kg (-2,4%) u placeba, terapie zahrnovala nízkokalorickou dietu a zvýšenou fyzickou aktivitu.¹

Přípravek Mounjaro byl hodnocen ve studii fáze 3 po dobu 72 týdnů. Do studie SURMOUNT-1 bylo zařazeno 2539 dospělých s BMI ≥ 30 kg/m² nebo BMI ≥ 27 kg/m² a alespoň 1 komplikací související s hmotností, s výjimkou diabetu 2. typu. Účastníci ve všech sekcích studie, včetně placeba, dostali pokyny pro nízkokalorickou dietu a zvýšenou fyzickou aktivitu. Zahrnuto bylo poradenství dietologa nebo kvalifikovaného zdravotnického pracovníka, snížení příjmu o 500 kalorií denně a alespoň 150 minut fyzické aktivity týdně. Kopírování cílové parametry (10 mg a/nebo 15 mg): procentuální změna hmotnosti oproti výchozí hodnotě v 72. týdnu; procento populace s redukcí hmotnosti ≥ 5% v 72. týdnu. Klíčové sekundární cílové parametry: změna systolického krevního tlaku, inzulinu nalačno a hladin lipidů (triglyceridů, HDL cholesterolu, non-HDL cholesterolu) od výchozí hodnoty do 72. týdne (všechny dávky dohromady); procento populace se snížením tělesné hmotnosti o ≥ 10%, ≥ 15% a ≥ 20% v 72. týdnu (10 mg a/nebo 15 mg); změna obvodu pasu z výchozí hodnoty do 72. týdne (10 mg a/nebo 15 mg); skóre fyzických funkcí v 36-položkovém krátkém zdravotním průzkumu (SF-36), verze 2, aktuální forma (10 mg a 15 mg); procentuální změna tělesné hmotnosti oproti výchozí hodnotě a procento populace se snížením tělesné hmotnosti o ≥ 5% v 72. týdnu (5 mg). Mounjaro a placebo byly podávány QW subkutánně jako doplněk ke nízkokalorické dietě a zvýšené fyzické aktivitě.^{1,2}

BMI = index tělesné hmotnosti; GIP = glukóza-dependentní inzulintropní polypeptid; GLP-1 = glukagonu podobný peptid-1; HDL = lipoprotein s vysokou hustotou; LDL = lipoprotein s nízkou hustotou; mITT = randomizovaní pacienti, kteří užili alespoň jednu dávku léčiva nebo placeba; MMRM = smíšený model pro opakovaná měření; QW = jednou týdně.

REFERENCE:

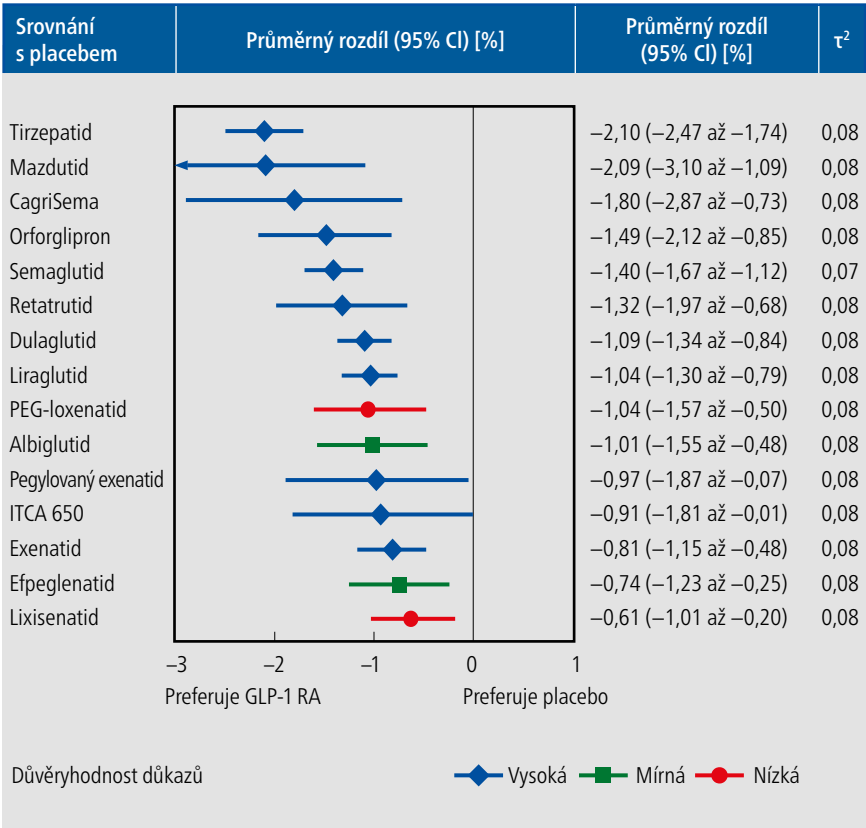
1. SPC Mounjaro 02/2025. 2. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. N Engl J Med. 2022;387(3):205-216. doi:10.1056/NEJMoa2206038.

▼ 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.

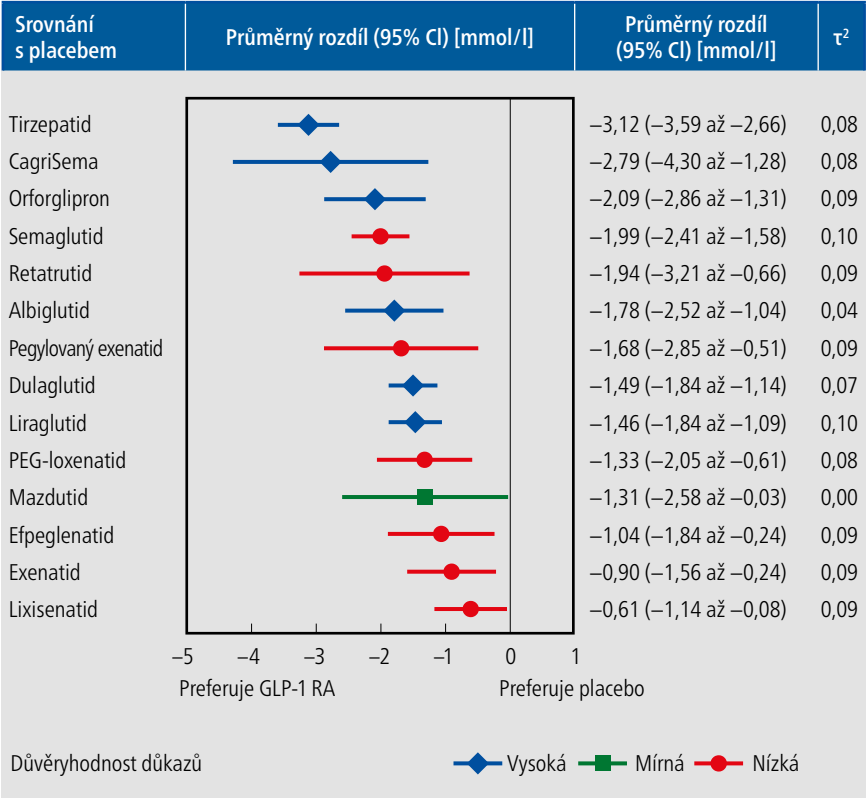
Zkrácený souhrn údajů o přípravku: Mounjaro 2,5mg, Mounjaro 5mg, Mounjaro 7,5mg, Mounjaro 10mg, Mounjaro 12,5mg a Mounjaro 15mg injekční roztok v předplněném peru nebo v injekční lahvičce obsahuje tirzepatid 2,5mg, 5mg, 7,5mg, 10mg, 12,5mg resp. 15mg v 0,5ml roztoku a KwikPen injekční roztok v předplněném peru obsahuje tirzepatid 2,5mg, 5mg, 7,5mg, 10mg, 12,5mg resp. 15mg v 0,6ml roztoku. **Indikace:** Diabetes mellitus 2. typu (DM2); K léčbě dospělých pacientů s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu jako přídatná léčba k dietě a cvičení v monoterapii, jestliže je v důsledku intolerance nebo kontraindikací užívání metforminu považováno za nevhodné nebo jako další léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě diabetu. **Kontrola tělesné hmotnosti:** Přípravek Mounjaro je indikován jako doplněk k nízkokalorické stravě a zvýšené fyzické aktivitě pro kontrolu tělesné hmotnosti, včetně snížení a udržení tělesné hmotnosti u dospělých s počátečním indexem tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 30 kg/m² (obezita) nebo ≥ 27 kg/m² (nad váha) za přítomnosti alespoň jednoho komorbidního stavu souvisejícího s hmotností (např. hypertenze, dyslipidemie, obstrukční spánková apnoe, kardiovaskulární onemocnění, prediabetes nebo diabetes mellitus 2. typu). **Dávkování a způsob podávání:** Počáteční dávka tirzepatidu je 2,5mg jednou týdně. Po 4 týdnech má být dávka zvýšena na 5mg jednou týdně. V případě potřeby je možné dávku zvyšovat postupně po 2,5mg po uplynutí alespoň 4 týdnů užívání současné dávky. Doporučené udržovací dávky jsou 5, 10 a 15mg a maximální dávka je 15mg jednou týdně. **Kombinační terapie:** Pokud je přípravek Mounjaro přidán ke stávající léčbě metforminem a/nebo SGLT2i, lze v dávkách léčby pokračovat. Pokud je přidán ke stávající léčbě derivátem sulfonylurey nebo inzulinem, může být zváženo snížení jejich dávky, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Pro úpravu dávky derivátů sulfonylmočoviny a inzulinu je zapotřebí selfmonitoring glykémie. Dávku inzulinu se doporučuje snižovat postupně. Přípravek Mounjaro se podává ve formě subkutánní injekce do břicha, stehna nebo horní části paže. Dávku je možné podat kdykoli v průběhu dne s jídlem nebo bez jídla. Pacienti a jejich ošetřovatelé mají být před podáním přípravku Mounjaro proškoleni v technice subkutánní injekce. V případě vynechání dávky je třeba dávku podat co nejdříve v průběhu 4 dní po vynechání dávky. Pokud uplynuly více než 4 dny, vynechanou dávku nepodávejte a další dávku podajte v pravidelném naplánovaném den. V každém případě mohou pacienti pokračovat v pravidelném dávkovacím schématu jednou týdně. U pacientů s poruchou funkce ledvin včetně pacientů v terminálním stadiu selhání ledvin (End Stage Renal Disease, ESRD) není zapotřebí žádná úprava dávky. U pacientů s poruchou funkce jater není zapotřebí žádná úprava dávky. Zkušenosti s používáním tirzepatidu jsou u těchto skupin pacientů omezené a je třeba dbát při léčbě zvýšené opatrnosti. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Tirzepatid nebyl hodnocen u pacientů s pankreatitidou v anamnéze. U těchto pacientů je třeba jej používat s opatrností. U pacientů léčených tirzepatidem byla hlášena akutní pankreatitida. U pacientů, kteří užívají tirzepatid v kombinaci s inzulinovým sekretagogem nebo s inzulinem, je zvýšené riziko hypoglykémie. Tirzepatid byl spojen s gastrointestinálními nežádoucími účinky, mezi něž patří pocit na zvracení, zvracení a průjem. Tyto nežádoucí účinky mohou vést k dehydrataci, což může vést ke zhoršení funkce ledvin včetně akutního selhání ledvin. U pacientů s těžkým gastrointestinálním onemocněním včetně těžké gastroparézy je třeba jej používat s opatrností. U pacientů s diabetickou retinopatií je třeba používat tirzepatid s opatrností a s odpovídajícím sledováním. Před provedením zákroku s celkovou anestézií nebo hlubokou sedací je zapotřebí zvážit zvýšené riziko reziduálního obsahu žaludku v důsledku opožděného vyprázdnění žaludku. **Interakce:** Tirzepatid zpomaluje vyprázdnění žaludku a může tedy ovlivnit rychlost absorpce souběžně podávaných perorálních léčivých přípravků. Na základě výsledků studie s paracetamolem, se neočekává, že by pro většinu souběžně podávaných perorálních léčivých přípravků byla potřeba úprava dávky. Pacienti užívající perorální léčivé přípravky s úzkým terapeutickým indexem (např. warfarin nebo digoxin) se však doporučuje sledovat zejména při zahájení léčby tirzepatidem a po zvýšení jeho dávky. Riziko opoždění účinku je třeba také zvážit u perorálních léčivých přípravků, u nichž je rychlý nástup účinku důležitý. Při podávání s tirzepatidem není zapotřebí žádná úprava dávky paracetamolem nebo perorální antikoncepcí. Tirzepatid nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Nežádoucí příhody:** Hypoglykémie, gastrointestinální nežádoucí účinky, akutní pankreatitida, zvýšení amylázy a lipázy, cholelitiáza, zvýšení srdeční frekvence, hypersenzitivní reakce, reakce v místě vpichu injekce, závrat, hypotenze, ztráta vlasů, dysgezie, zpožděné vyprázdnění žaludku, dysestezie. Podezření na nežádoucí účinky nahláste prostřednictvím Státního ústavu pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Gravidita a laktace:** Přípravek Mounjaro se nedoporučuje v těhotenství a u žen schopných otěhotnět, které nepoužívají antikoncepci. S ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby tirzepatidem pro ženu je třeba rozhodnout, zda ukončit kojení nebo přerušit/ukončit léčbu tirzepatidem. **Balení a uchovávání:** 1 a 3 předplněná pera KwikPen. Uchovávejte v chladničce při teplotě mezi 2 °C - 8 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Přípravek Mounjaro může být uchováván mimo chladničku po celkovou dobu až 21 dní při teplotě nepřesahující 30 °C, poté musí být předplněné pero nebo injekční lahvička zlikvidovány. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/22/1685/001-060. **Datum poslední revize textu:** 14. 2. 2025.

*Všimněte si, prosím, změn v souhrnu údajů o přípravku. **Před předepsáním přípravku si pečlivě prostudujte úplné znění Souhrnu údajů o přípravku.** Úplné znění Souhrnu údajů o přípravku obdržíte na webových stránkách VPOIS spol. Lilly: <https://www.lilly.com/cz/nase-licive-pripravky/vpois> nebo na adrese: ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobežní 394/12, 186 00 Praha 8, tel.: 234 664 111. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis.** Přípravek Mounjaro není hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

PP-TR-CZ-0091



Obr. 4b – Inkretinová analoga – efekt na snížení glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} vůči placebu. [Upraveno podle: Yao H, et al. BMJ 2024;384:e076410.]



Obr. 4c – Inkretinová analoga – efekt na glykémii nalačno vůči placebu. [Upraveno podle: Yao H, et al. BMJ 2024;384:e076410.]

GLP-1. Mazdutid je injekční analog GLP-1 a glukagonu. Liraglutid, dulaglutid, semaglutid, efpeglenatid a pegylovaný exenatid, lixisenatid a PEG-loxenatid jsou GLP-1 analoga. Retatrutid působí na receptory GLP-1, GIP a glukagonu.

Velmi účinné jsou i další léky. Survodutid je duální agonista glukagonu/receptoru GLP-1 a má i menší efekt na oxynotomodulinový receptor. Cotadutid je agonista glukagonu/receptoru GLP-1. Mazdutid je agonista receptoru GLP-1 a glukagonu a více se váže i na receptor oxynotomodulinu.

Pořadí efektu na úbytek hmotnosti (Obr 4a), pokles glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} (Obr. 4b) a glykémii nalačno (Obr. 4c) se mírně liší. Víceméně ale u diabetiků obvykle koreluje pokles hmotnosti s poklesem HbA_{1c} . **Porovnání efektu více polyagonistů** u diabetiků 2. typu je uvedeno v **tabulce 1**.^{11, 15}

Další efekty inkretinové léčby

V literatuře lze zachytit mnoho dalších efektů inkretinové léčby (podrobně v 16). Je otázkou, jak dlouho bude trvat schválení a proniknutí indikací těchto molekul do SPC jednotlivých léků. Situace je ovlivněna tím, že léčba obezity a diabetu 2. typu se týká obrovské populace, což odčerpává kapacity na rozšíření indikací. Lze zachytit například efekty kardioprotektivní a nefroprotektivní, snížení systolického i diastolického tlaku, hepatální efekty (ovlivnění steatózy, přechodu do fibrózy a cirhózy – včetně bioptických studií), snížení rizika embolizací, prevenci a léčbu Alzheimerovy choroby, prevenci a léčbu v adiktologii či léčbu neplodnosti, léčbu endometriální hyperplazie a léčbu osteoporózy.

Závěr

Inkretinová léčba zcela zásadně změnila moderní léčbu diabetu 2. typu a obezity. **Rozvoj této léčby lze očekávat až v deseti dalších oborech medicíny a možná dojde i k preventivnímu využití v řadě oborů.**

V prevenci diabetu 2. typu je pokles výskytu diabetu až o 93 %, výrazné jsou efekty na prevenci kardiovaskulárních a renálních komplikací. Osud již dnes užívaných léků bude pravděpodobně podobný jako u gliflozinů. Brzy je budou předepisovat kromě diabetologů i nefrologové a kardiologové. Jaký bude další

vývoj medicíny v oblasti inkretinů, nelze do detailu předvídat. Před dvaceti lety jsme se domnívali, že trávicí trakt mají živočichové jen na trávení a vstřebávání živin. Jakým způsobem ovlivní objevené

hormony trávicího traktu mnoho dalších orgánů a orgánových systémů, nikdo netušil. Rozvoj inkretinové léčby lze snad už dnes srovnat s úspěchy cílené biologické léčby v onkologii, gastroen-

terologii, oftalmologii či revmatologii. Nejblížešších dvacet let přinese zcela jistě ještě větší změny farmakoterapie, než zaznamenala historie minulých dvaceti let.

Literatura

1. Svačina Š. Antidiabetika, historie, současnost a budoucnost. Praha: Axonite, 2016.
2. Nauck M, et al. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986;29(1):46–52.
3. Rehfeld JF. The origin and understanding of the incretin concept. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:387.
4. Marks V. The early history of GIP 1969–2000: From enterogastrone to major metabolic hormone. *Peptides* 2019;122:170155.
5. Gregory RA. The Bayliss-Starling lecture 1973. The gastrointestinal hormones: a review of recent advances. *J Physiol* 1974;241(1):1–32.
6. Helrick H, et al. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964;24:1076–82.
7. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(Suppl 1):5–21.
8. Rentzger E, et al. Sex differences in response to treatment with glucagon-like peptide 1 receptor agonists: Opportunities for a tailored approach to diabetes and obesity care. *J Pers Med* 2022;12(3):454.
9. Svačina, Š. Antiobezitika – vývoj, současnost a perspektivy. Praha: Grada Publishing, 2022.
10. Svačina, Š. Tirzepatid jako posel budoucnosti – nové antidiabetikum se širokými perspektivami. *Aktuální medicína* 2023;7(1):43–48.
11. Dissanayake HA, Somasundaram NP. Polyagonists in type 2 diabetes management. *Curr Diab Rep* 2024;24:1–12.
12. Rosenstock J, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:143–155.
13. Jastreboff AM, et al. Tirzepatide for obesity treatment and diabetes prevention. *NEJM-OA* November 13, 2024.
14. Yao, H, et al. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2024;384:e076410.
15. <https://www.amgen.com/newsroom/press-releases/2024/11/amgen-announces-robust-weight-loss-with-maritide-in-people-living-with-obesity-or-overweight-at-52-weeks-in-a-phase-2-study>.
16. Svačina Š. Inkretinová léčba – historie, současnost a budoucnost. Mlečice: Axonite 2025. [Před tiskem.]

Inzerce

**Česká lékařská společnost
Jana Evangelisty Purkyně, z.s.**

✉ czma@cls.cz

[facebook](https://www.facebook.com/cls.cz)

www.cls.cz

Jaké inzuliny máme v současnosti k dispozici? (změny v portfoliu)

MUDr. Katarína Halčíková
EUC Klinika Praha a.s.

Inzulinoterapie je důležitou součástí léčby pacientů s diabetem. V případě diabetiků 1. typu je jedinou dostupnou léčbou. U diabetiků 2. typu přistupujeme k inzulinoterapii, pokud dostupná perorální terapie nevede ke zlepšení kompenzace nebo v případě akutních stavů vyžadujících inzulinoterapii. Portfolio inzulinových přípravků je pestré. Můžeme volit mezi humánními inzuliny či inzulinovými analogy, vybírat z premixovaných směsí nebo kombinovaných přípravků. Článek shrnuje dostupné inzulinové přípravky na našem trhu a změny v portfoliu, které můžeme očekávat v průběhu letošního či příštího roku.

Inzulinoterapie zůstává jedinou dostupnou léčbou pro pacienty s diabetem 1. typu. U diabetiků 2. typu přistupujeme k inzulinoterapii v případě, že perorální terapie nevede ke zlepšení dlouhodobé kompenzace nebo v případě akutních stavů vyžadujících inzulinoterapii či v pokročilé fázi onemocnění, kdy další komorbidity neumožňují využít perorální terapii. U diabetiků 2. typu iniciujeme inzulinoterapii pomocí bazálního inzulinu (obvykle večer) nebo pomocí kombinovaných přípravků (bazální inzulin a GLP-1 analoga). Pokud to nestačí, přistupujeme k intenzifikaci prandiálním inzulinem.

Na trhu máme k dispozici humánní inzuliny a inzulinová analoga. Právě v portfoliu humánních inzulinů dojde během letošního roku k ukončení distribuce některých z nich (bazální humánní inzulin Insulatard, prandiální humánní inzulin Actrapid, premixovaný inzulin Mixtard a premixovaný analog Novo-mix). V roce 2026 se očekává ukončení distribuce bazálního analoga 1. generace (Levemir). Důvodem je uvolnění kapacity pro výrobu nových preparátů.

Inzuliny podle účinku rozdělujeme na bazální a prandiální. Dále máme k dispozici premixované inzuliny (obsahující

prandiální a bazální inzulin v definovaném poměru) a kombinaci bazálního inzulinu a GLP-1 analoga (tzv. kombinované přípravky).

Humánní inzuliny vs. inzulinová analoga

Humánní inzuliny se vyrábí biosynteticky pomocí přenosu rekombinantní DNA do buňky *Escherichia coli* nebo *Saccharomyces cerevisiae*. V porovnání s inzulinovými analogy nemají farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti, které by napodobily fyziologickou sekreci inzulinu.¹

Inzulinová analoga jsou vyráběná biosynteticky. Ve srovnání s humánními inzuliny mají pozměněnou molekulární strukturu (záměna určitých pozic aminokyselin).¹ Jejich účinek se více blíží fyziologické regulaci inzulinové sekrece, proto jsou standardem léčby pacientů s diabetem a jsou v léčbě upřednostňovány.

Novinkou, která je očekávána, jsou bazální inzulinová analoga aplikovaná 1× týdně. Právě aplikace jednou týdně může zvýšit adherenci pacientů k inzulinoterapii a překonat bariéry inzulinoterapie.

Článek shrnuje inzulinové přípravky dostupné na našem trhu a změny, které jsou očekávány v průběhu letošního a příštího roku v portfoliu inzulinů. Dále je uveden přehled nových preparátů, jejichž uvedení do klinické praxe očekáváme.

Bazální inzuliny

Humánní střednědobě působící NPH inzuliny

Humánní NPH (neutral protamine hagedorn) inzulin je krystalovou suspenzí inzulinu s ionty zinku a polypeptidu protaminu.² Po aplikaci do podkoží dojde k tvorbě dimerů a hexamerů, které se postupně uvolňují. Na trhu máme k dispozici inzulin Insulatard, Humulin R, Insuman Basal.

Začátek účinku humánních inzulinů nastává zhruba za 1–2 hodiny po aplikaci. Po 4–5 hodinách od aplikace pozorujeme výrazný vrcholový účinek, který nám brání dosáhnout cílových glykemií nalačno z důvodu rizika nočních hypoglykemií při jeho titraci.

Navíc je účinek humánních bazálních inzulinů velmi individuální. Přibližně po 10 hodinách dochází ke ztrátě účinnosti,

kteřá je důvodem nutné aplikace 1–2× denně. Ztráta účinnosti brání v dosažení cílových glykemií nalačno. Vysoká variabilita a nízká předvídatelnost účinku inzulínu je důvodem, proč upřednostňujeme bazální inzulínová analogá 1. nebo 2. generace.

Dalším důvodem pro využití bazálních inzulínových analog je riziko hypoglykemií. U humánních inzulínů je ve srovnání s inzulínovými analogy 1. generace (glargin U100) a analogem 2. generace (degludek) riziko hypoglykemie vyšší.³

V letošním roce dojde v ČR k ukončení distribuce humánního inzulínu Insulatard z důvodu navýšení kapacity pro výrobu novějších typů inzulínů.

Bazální inzulínová analogá

Bazální inzulínová analogá mají ve srovnání s humánními inzulíny (NPH inzulín) menší intraindividuální a interindividuální variabilitu, delší poločas účinku a lepší předvídatelnost účinku. Jejich bezvrcholový účinek umožňuje titrovat bezpečně k individuální cílové glykémii nalačno.

Mezi bazální analogá 1. generace řadíme inzulín detemir (Levemir) a glargin U100 (Lantus) nebo biosimilární inzulín glargin U100 (Abasaglar, Semglee). Mezi bazální analogá 2. generace řadíme inzulín degludek (Tresiba 100 U nebo 200 U) a glargin U300 (Toujeo).

U inzulínu **detemir** (analog 1. generace) je prodloužení účinku způsobeno tvorbou dihexamerů po aplikaci do podkoží, kde disociují na monomery uvolňované do krevního oběhu.⁴ Dalším faktorem, který prodlužuje jeho účinek, je vazba na albumin. Jeho účinek je závislý na dávce (účinnost v rozmezí 12–20 hodin), proto je nutné ho aplikovat jednou nebo dvakrát denně.

Bazální analog 1. generace **glargin U100** má nízkou rozpustnost při neutrálním pH, ale je plně rozpustný při kyselějších pH. Změněné vlastnosti inzulínu vedou k precipitaci po jeho aplikaci do podkoží a následnému pozvolnému uvolňování do cirkulace.⁵ Účinek inzulínu je v průměru 23 hodin a není tolik závislý na dávce.

Biosimilární glargin U100 (Abasaglar, Semglee) je bioekvivalentní s originálním inzulínem glargin U100. Biosimilars jsou kopie biologického léku s podobností, účinností a bezpečností doloženými klinickými studiemi.⁶

Jde o proteinové molekuly získané biotechnologickým postupem a podle toho se mohou vyskytnout drobné odchylky

v molekule. Vycházejí z biologické (proteinové) struktury referenčního léku, nikoliv z chemické struktury. Složitá struktura neumožní zcela identické kopie.⁶ Jejich výhodou je nižší cena.

Inzulín s nejdelším poločasem, který máme aktuálně na trhu, je **degludek** (bazální analog 2. generace). Degludek je ultradlouze působící analog s délkou účinku 42 hodin. Po aplikaci se v podkoží vytvoří depo rozpustných multihexamerů, ze kterých se inzulín pomalu a stejnoměrně uvolňuje do cirkulace.⁷ I degludek, podobně jako detemir, se váže na albumin, což stabilizuje jeho hladinu a snižuje variabilitu. V klinickém programu BEGIN bylo podávání degludeku u diabetiků 1. i 2. typu spojeno s nižším výskytem hypoglykemií při stejné účinnosti.

Inzulín **glargin U300** řadíme spolu s degludekem k bazálním analogům 2. generace. Je to koncentrovaná forma inzulínu glargin U100. Díky menšímu objemu aplikované dávky a menšímu povrchu depa má delší poločas účinku ve srovnání s glarginem U100 a menší variabilitu účinku.⁸ Použití koncentrovanějšího inzulínu v klinickém programu EDITION vedlo k u diabetiků 2. typu k nižšímu výskytu nočních hypoglykemií, u diabetiků 1. typu byl nižší výskyt hypoglykemií v titrační fázi (prvních 12 týdnů).²

Očekává se, že v budoucnu vstoupí na trh bazální inzulínový analog **ikodek** s aplikací 1× týdně. Se třemi substitucemi v aminokyselinové struktuře a připojeným řetězcem C20 ikosan mastné kyseliny, který umožňuje molekule navázat se reverzibilně na albumin (podobně jako inzulín detemir), je prodloužen poločas rozpadu na 196 hodin (asi 7 dnů) a dosažení ustáleného stavu je dosaženo po 3–4 injekcích jednou týdně.⁹ Je dostupný v síle 700 jednotek/ml.

Jedna jednotka ikodeku odpovídá jedné jednotce denního bazálního inzulínu, ekvivalentní dávka jednou týdně je 7× vyšší než denní bazální inzulín.

Počáteční dávka u inzulín-naivních pacientů je 70 jednotek 1× týdně (obdoba zahájení terapie denním bazálním inzulínem 10 j 1× denně × 7), titrace je prováděna 1× týdně na základě hodnot glykemie nalačno. Při převodu z jiného bazálního inzulínu aplikovaného 1× denně se doporučuje iniciační dávka 7× dávka denního bazálního inzulínu. Při první aplikaci je dávka jednorázově navýšena o 50 % (10,5× denní bazální dávka), druhá dávka je 7× denní bazální dávka.¹⁰

Inzulín ikodek ve srovnání s inzulínem glargin U100 dosáhl srovnatelné kompenzace glykemie bez zvýšeného rizika hypoglykemií.

V klinickém programu ONWARDS ikodek v porovnání s komparátory (glargin U100 nebo degludek) u inzulín-naivních diabetiků 2. typu (ONWARDS 1, 3, 5) a u diabetiků 2. typu léčených inzulínem degludek (ONWARDS 2) dosáhl superiority v poklesu HbA_{1c} bez zvýšeného rizika hypoglykemií. U diabetiků 1. typu (kde byl komparátorem degludek) bylo při srovnatelné kompenzaci vyšší riziko hypoglykemií ve skupině léčených ikodekem.

Efsitora alfa je dalším bazálním inzulínem, který zatím není k dispozici na našem trhu. Jde o fúzní protein kombinující jednořetězovou variantu inzulínu s doménou Fc lidského IgG2. Imunoglobulinová Fc doména prodlužuje plazmatický poločas tím, že podporuje recyklaci Fc receptoru, zeslabuje vazbu na inzulínový receptor a snižuje clearance v ledvinách.¹¹ Má plochý profil účinku, jeho poločas je 17 dnů. Aplikace je podobně jako u ikodeku 1× týdně.

Ve studii QUINT 2 byla prokázána non-inferiorita inzulínu efsitora versus degludek u inzulín-naivních diabetiků 2. typu v poklesu HbA_{1c} a doby strávené v cílovém rozmezí. Incidence hypoglykemií byla v obou ramenech srovnatelná. U diabetiků 1. typu byla účinnost inzulínu efsitora srovnávána s degludekem (QUINT 5). Byl prokázána non-inferiorita vůči degludeku z hlediska snížení HbA_{1c}, ale ve skupině pacientů léčených inzulínem efsitora byl častější výskyt hypoglykemií, s největší četností v prvních 12 týdnech léčby.

Prandiální inzuliny

K dispozici máme humánní inzulíny (Actrapid, Humulin R, Insuman Rapid), inzulínová analogá (lispro – Humalog, aspart – Novorapid, glulisin – Apidra) a ultrarychlá analogá (lispro-aabc + treprostinil a citrát – Lyumjev, aspart + niacinamid – Fiasp).

Rychle a ultrarychle působící analogá se rychleji vstřebávají, dosahují vyšších plazmatických koncentrací v kratším čase než humánní inzulíny, což umožňuje jejich aplikaci těsně před jídlem nebo v průběhu jídla, u některých těsně po jídle. Mají kratší dobu účinku (1–3 hodiny vs. 2–5 hodin u humánních inzulínů). Lépe kontrolují postprandiální glykémii a snižují riziko hypoglykemie mezi jídly.

Dále je důležitá aplikace inzulínu před jídlem. V případě humánních inzulínů je nutné dodržet čas aplikace 15–30 minut před jídlem, což je pro pacienty obtížné. Naopak inzulínová analogá lze aplikovat těsně před jídlem, v průběhu jídla nebo vzácně těsně po jídle, což zvyšuje flexibilitu dávkování. Pomocí inzulínových analog dosahujeme nižší glykemické variability (především ovlivnění postprandiální glykémie), čímž můžeme zajistit nejen těsnější kompenzaci, ale především ovlivňujeme rozvoj diabetických komplikací (glykemická variabilita je nezávislým rizikovým faktorem makrovaskulárních komplikací).

Rychlejšího nástupu účinku inzulínu **aspart** (Fiasp) bylo dosaženo přidáním niacinamidu (je odpovědný za zrychlení absorpce inzulínu) a L-argininu (vede ke zlepšení stability roztoku). V krevním oběhu se inzulín objeví zhruba za 2,5 minuty (oproti 5,2 minuty u klasického aspartu).¹²

Lispro-aabc (Lyumjev) vznikl přidáním treprostinilu a citrátu. Treprostinil lokálně indukuje vazodilataci a citrát zvyšuje permeabilitu cév, čímž je urychlena absorpce inzulínu. V krevním oběhu se inzulín objeví asi za 1 minutu.

V letošním roce dojde k ukončení distribuce inzulínu Actrapid. V tomto případě lze využít jiný humánní prandiální inzulín nebo inzulínová analogá, která umožňují větší flexibilitu aplikace ve vztahu k jídlu, lepší účinek na postprandiální glykémii a také nižší riziko pozdních postprandiálních hypoglykemií.

Premixované inzuliny

Premixované inzuliny obsahují prandiální a bazální inzulín nebo inzulínový analog v definovaném poměru. Načasování

aplikace se řídí nástupem účinku rychle působícího inzulínu (před jídlem). Distribuce některých z nich bude v letošním roce rovněž ukončena (Mixtard a později i Novomix). Výhodou premixovaných inzulínů je jednoduchost jejich aplikace 1–2× denně před jídlem. Velkou nevýhodou je tzv. shoulder effect – vyšší účinek v pozdějších hodinách vedoucí k hypoglykémii.

Další nevýhodou premixovaných inzulínů je nutnost promíchání před aplikací, jelikož se jedná o suspenze. Nesprávně provedené promíchání vede k horší předvídatelnosti účinku těchto inzulínů. Zvyšujeme tím riziko hypoglykemií a váhových přírůstků.

Napodobit fyziologickou sekreci inzulínu pomocí premixovaných inzulínů je obtížné, proto je jistě bezpečnější volbou využít kombinované injekční přípravky nebo bazální inzulín, a to především u křehké populace seniorů.

Kombinované přípravky

V léčbě můžeme využít GLP-1 RA (receptorový agonista glukagon-like peptid-1) a bazální inzulínový analog – **liraglutid + degludek** (Xultophy) nebo **lixisenatid + glargin U100** (Suliqua). Účinnost těchto přípravků na ovlivnění HbA_{1c} a glykémie je srovnatelná. Velkou výhodou je bezpečnost z hlediska hypoglykemií a jednoduchost aplikace 1× denně.

V budoucnu lze očekávat kombinovaný přípravek **Icosema**. Jedná se o fixní kombinaci bazálního analogu iCODEK a GLP-1 receptorového agonisty semaglutidu s aplikací jednou týdně.

Icosema v klinickém hodnocení COMBINE dosáhl superiority v poklesu

HbA_{1c} vůči degludeku nebo semaglutidu 1,0 mg (COMBINE 1 a COMBINE 2) u diabetiků 2. typu, kteří byli neuspokojivě kompenzováni na terapii bazálním inzulínem degludek (COMBINE 1) nebo GLP-1 analogem semaglutidem 1,0 mg (COMBINE 2).

U diabetiků 2. typu, kteří byli neuspokojivě kompenzováni na terapii bazálním inzulínem (s terapií perorálními antidiabetiky nebo bez ní), dosáhl Icosema non-inferiority v poklesu glykovaného hemoglobinu (COMBINE 3), ale superiority v poklesu hmotnosti a výskytu hypoglykemií.

Závěr

Portfolio inzulínů na našem trhu je pestré. Můžeme využít inzuliny humánní nebo inzulínová analogá, využívat kombinované přípravky či premixované směsi.

Výběr vhodného preparátu je individuální a měl by být zohledněn přínos pro pacienta.

U diabetiků 1. typu upřednostňujeme analogá inzulínu, protože lépe kopírují fyziologickou sekreci inzulínu. Navíc umožňují větší flexibilitu v časování jídla, snižují riziko postprandiálních hyperglykemií a hypoglykemií mezi jídly.

U pacientů s diabetem 2. typu je výhodné využít kombinaci bazálního inzulínu a nových perorálních antidiabetik nebo kombinovaných přípravků. Pokud to nestačí, přistupujeme k intenzifikaci prandiálním inzulínem (i zde jsou upřednostňována prandiální analogá).

Do budoucna očekáváme bazální inzuliny aplikované jednou týdně, případně v kombinaci s GLP-1 analogovým receptorem, které mohou zvýšit adherenci pacientů k léčbě.

Literatura

- Bartášková D. Moderní způsoby inzulínoterapie pacientů s diabetem 2. typu. *Interní medicína pro praxi* 2009;(11):5.
- Haluzík M. Novinky a perspektivy v léčbě inzulínem. *Interní medicína pro praxi* 2015;17(4).
- Goldman-Levine JD, Patel DK, Schnee DM. Insulin degludec: a novel basal insulin analogue. *Ann Pharmacother* 2013;47:269–277.
- Mathieu C. Can we reduce hypoglycaemia with insulin detemir? *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(Suppl 2):S35–40.
- Dunn CJ, Plosker GL, Keating GM, et al. Insulin glargine: an updated review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2003;63:1743–1778.
- Adamíková A. Biosimilární přípravky v diabetologii. *Remedia* 2019;29:213–215.
- Gough SC, Harris S, Woo V, et al. Insulin degludec: Overview of a novel ultra long-acting basal insulin. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(4):301–9.
- Sutton G, Minguet J, Ferrero C, et al. U300, a novel long-acting insulin formulation. *Expert Opin Biol Ther* 2014;14:1849–1860.
- Nishimura E, Pridal L, Glendorf T, et al. Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: A new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021;9:e002301. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002301.
- Bajaj HS, Goldenberg RM. Insulin Icodec Weekly: A basal insulin analogue for type 2 diabetes. *touchREVIEWS Endocrinol* 2023;19(1):4–6. doi: 10.17925/EE.2023.19.1.4.
- Heise T, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the novel basal insulin Fc (insulin efsitora alfa), an insulin fusion protein in development for once-weekly dosing for the treatment of patients with diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2023;4:1080–1090.
- Heise T, Hövelman U, Brondsted L, et al. Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin aspart. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:682–688.

Diabetické onemocnění ledvin – jak jej nepřehlédnout a správně léčit v roce 2025 podle moderních poznatků?

MUDr. Jan Vachek, MHA

Nefrologická klinika 1. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy v Praze
Interní oddělení, Klatovská nemocnice a.s.

Diabetické onemocnění ledvin je dnes nejčastější příčinou chronického selhání ledvin. Pacienti s chronickým onemocněním ledvin mají významně zvýšené riziko kardiovaskulární morbidity a mortality i dalších komplikací, jako je hypoglykemie. Diabetické onemocnění ledvin navíc omezuje užívání některých antidiabetik. Pravidelné sledování funkce ledvin a albuminurie je nesmírně důležité – jen tak lze včas rozpoznat chronické onemocnění ledvin, aby bylo možné okamžitě přijmout opatření k oddálení progresu chronického onemocnění ledvin.

Termín diabetické onemocnění ledvin (DKD) se v posledních letech používá jako souhrnné označení pro všechny formy poškození ledvin, které se mohou vyskytnout v souvislosti s diabetes mellitus. Kromě přímých sekundárních onemocnění způsobených samotnou metabolickou poruchou sem patří také všechna další onemocnění ledvin, která mohou vzniknout v důsledku jiných onemocnění souvisejících s diabetem. Ačkoli se tato onemocnění liší etiologií a patogenezí, všechna mohou vést k renální insuficienci, pokud nejsou správně léčena.

Jak nepřehlédnout diagnózu DKD?

Hodnotu eGFR lze stanovit na základě sérového kreatininu, který se v dnešní době obvykle stanovuje v rámci standardní diagnostiky. Hodnotu eGFR lze vypočítat z hodnoty sérového kreatininu pomocí dvou odhadových vzorců: **vzorce CKD-EPI** (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) a **vzorce MDRD** (Modification of Diet in Renal Disease). Je třeba poznamenat, že vzorec CKD-EPI odhaduje eGFR přesněji než vzorec MDRD, zejména při vyšších hodnotách eGFR v hraniční oblasti až počínající renální insuficienci.

Z tohoto důvodu se vzorec CKD-EPI v posledních letech stále více stává standardem. Druhým důležitým parametrem je **stanovení proteinurie** pomocí diagnostiky moči – stanovení poměru albuminu a kreatininu v moči (UACR – urine albumin-creatinine ratio) je dnes zlatým standardem. Pozitivní výsledek by měl být potvrzen opakovaným testem a přetrvávající albuminurie by měla být dokumentována po dobu tří měsíců. Je třeba dbát na to, aby výsledky testu nebyly ovlivněny patologickými nálezy, jako je významná leukocyturie nebo erytrocyturie.

Vždy je nutné zvažovat v diferenciální diagnóze i **eventualitu nediabetického onemocnění ledvin**. Zejména následující nálezy mohou u pacientů s diabetes mellitus ukazovat na nediabetické onemocnění ledvin: Přítomnost erytrocyturie není součástí typického obrazu diabetického onemocnění ledvin, ale může se někdy vyskytnout v pozdějších stádiích v důsledku proliferace mezangia. V každém případě by erytrocyturie měla být objasněna nefrologickým nebo urologickým vyšetřením. Velmi rychlý nárůst proteinurie a extrémně vysoký marker UACR (> 3000 mg/g) rovněž není typický pro diabetickou nefropatii a měl by být objasněn další diagnostikou (např.

vyšetřením imunologických parametrů nebo biopsií ledvin). Je třeba zvážit i jiná onemocnění ledvin, zejména v případě rychlého a prudkého poklesu eGFR. Některé abnormality při sonografickém vyšetření, jako např. různě velké ledviny, jsou rovněž známkou nediabetické nefropatie.

Možnosti léčby DKD

Farmakoterapie

Zatímco do roku 2015 byly ke zpomalení progresu nefropatie k dispozici pouze inhibitory ACE a AT₁-blokátory, nyní jsou k dispozici **tři nové skupiny léků, které mohou progresi nefropatie významně omezit**.

Inhibitory SGLT2

Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2i nebo glifloziny) jsou někdy označovány jako „statiny 21. století“. Existuje více studií, které ukazují, že inhibitory SGLT2 dosahují lepších výsledků u pacientů s diabetem a vysokým kardiovaskulárním rizikem (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, SCORED, VERTIS, DECLARE-TIMI 58), diabetem a chronickým onemocněním ledvin (CKD) (CREDENCE), u proteinurické CKD s diabetem nebo bez něj do

eGFR 25 ml/min (DAPA-CKD), u srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí (DAPA-HF, EMPEROR-Reduced) a u srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí (DELIVER, EMPEROR-Preserved).

Studie EMPA-KIDNEY byla navržena tak, aby sledovala účinek empagliflozinu u širokého spektra pacientů s CKD se zvýšeným rizikem progresí onemocnění ledvin v konečném stadiu (ESKD) s diabetem a/nebo albuminurií nebo bez nich. Byla inicována na základě výsledků studie EMPA-REG OUTCOME, v níž analýza podskupin pacientů s diabetem a dokumentovaným kardiovaskulárním onemocněním s eGFR 30–60 ml/min ukázala, že kardioprotektivní účinky přetrvávají navzdory snižujícímu se účinku gliflozinu na snížení hladiny glukózy. Je diskutováno několik mechanismů, které přispívají ke zlepšení kardiovaskulárních endpointů, včetně natriurézy, diurézy a zlepšení krevního tlaku.

Blokády RAAS

Účinnost blokády RAAS pomocí inhibitorů ACE nebo ARB v prevenci progresí CKD a snížení rizika kardiovaskulárních příhod je již dlouho známa. Organoprotektivní účinek je však limitován tzv. mechanismem úniku aldosteronu (aldosteron escape), při kterém zvýšené hladiny aldosteronu vedou k nadměrné aktivaci mineralokortikoidních receptorů (MR). V klinických studiích však nebylo prokázáno, že by zavedení antagonistů mineralokortikoidních receptorů (MR), jako je spironolakton nebo eplerenon, poskytovali u pacientů s CKD a diabetem další prognostický přínos oproti současné léčbě inhibitory ACE/ARB. Nově vyvinutý **nesteroidní MRA finerenon** má vyšší selektivitu a afinitu k MR než předchozí MRA. Studie ukázaly, že pacienti s diabetem 2. typu, sníženou eGFR a albuminurií mají z další léčby finerenonem prospěch, pokud jde o renální a kardiovaskulární příhody, zatímco riziko hyperkalemie je jen mírně zvýšené. V důsledku toho byl finerenon v roce 2022 schválen pro léčbu CKD s albuminurií u dospělých s DM 2. typu. SGLT2i naproti tomu vykazují opačný účinek na kalemii, a mohou dokonce zvrátit zvýšení sérového kalia způsobené MRA, proto je jejich kombinace výhodná i z hlediska bezpečnosti.

Doporučení KDIGO v současné době uvádějí použití finerenonu u pacientů s eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m² a UACR ≥ 30 mg/g za předpokladu, že je

přítomna normokalemie. V současné době se v klinických studiích testují další nesteroidní MRA (aparatenon, esaxerenon).

Agonisté GLP-1 receptorů

Nefroprotektivní účinek vykazují také **agonisté GLP-1 receptorů**. Ve studii FLOW bylo prokázáno, že agonista GLP-1 semaglutid zpomaluje progresi chronického onemocnění ledvin u pacientů s diabetem 2. typu a pacienti léčení semaglutidem měli z léčby prospěch i z kardiovaskulárního hlediska. Tyto a další výsledky hovoří ve prospěch použití semaglutidu jako čtvrtého pilíře léčby diabetického onemocnění ledvin vedle inhibitorů RAS, SGLT2 a ns-MRA. Údaje z reálných studií a metaanalýz naznačují synergický účinek GLP-1 RA se SGLT2i a přínos časné kombinované léčby.

Podobně jako SGLT2i má nízkobílkovinná dieta nefroprotektivní účinek, neboť snižuje hyperfiltraci a proteinurii mimo glomerulární hyperfiltraci („renální barotrauma“) a současně je spojena s dalšími (nejen renálními) benefity, jako je snížení metabolické acidózy, snížení zánětlivých markerů nebo snížení fosfátové zátěže. Z tohoto pohledu je pravděpodobné, že renální dieta může u pacientů s CKD zvýšit účinek SGLT2i. Bohužel zatím nejsou k dispozici žádné údaje o případných synergických efektech SGLT2i a nízkobílkovinné diety. Je zapotřebí dalších studií, které by objasnily, zda pacienti s CKD užívající SGLT2i dále profitují ze zavedení nízkobílkovinné diety s preferencí rostlinných bílkovin nebo zda má tato asociace další aditivní účinek. V každém případě je pro diabetiky, kteří zvažují zavedení nízkobílkovinné diety, nutné vzhledem ke komplexnosti této problematiky kvalifikované nutriční poradenství.

Hypolipidemická léčba

Současná specifická doporučení KDIGO pro léčbu DM u CKD odkazují na obecná doporučení KDIGO pro **snížení hladiny lipidů a léčbu hypertenze**. U pacientů s CKD a diabetem ve věku ≥ 18 let, kteří nejsou dialyzováni, se doporučuje léčba statiny nebo statiny/ezetimibem. U dialyzovaných pacientů bez kardiovaskulárního onemocnění by léčba statiny neměla být obnovena. Pokud byla léčba snižující hladinu lipidů zahájena před dialýzou, lze v ní pokračovat.

Intervence v oblasti životního stylu

Mezi ně patří mimo jiné:

1. nekouření,

- omezený příjem bílkovin (0,8 g bílkovin/kg tělesné hmotnosti; během dialyzační léčby: 1,0–1,2 g bílkovin/kg tělesné hmotnosti, snížený příjem soli – < 5 g kuchyňské soli/den),
- fyzická aktivita (střední intenzita, kumulativní doba trvání ≥ 150 min/týden),
- snížení hmotnosti.

Konkrétní přínosy léčby DKD podle guidelines

Jaké jsou konkrétní přínosy léčby DKD podle doporučených postupů pro pacienta a celou společnost?

Dialyzační léčba je spojena s dramatickým zhoršením kvality života a přežití srovnatelným s nádorovými onemocněními. Představuje také velkou společenskou zátěž. Z výše uvedených pilířů mají inhibitory SGLT2 nejvíce farmakoeconomických údajů analyzujících dopad léčby DKD na oddálení konečného stadia onemocnění ledvin (ESRD).

Studie s inhibitory SGLT2

Ze zmíněných studií s glifloziny s renálními cílovými ukazateli je nejrecentnější studie EMPA-KIDNEY. Od zahájení náboru do studie EMPA-REG OUTCOME bylo publikováno více než 6000 původních studií a více než 3000 metaanalýz o významu inhibitorů SGLT2 u diabetických i nediabetických pacientů. Přínos pro pacienty s CKD byl patrný již v dřívějších studiích, jako jsou DAPA-HF, CANVAS nebo DECLARE-TIMI 58, ale stále byl nejasný vzhledem k nízkému počtu renálních příhod. Teprve studie CREDENCE se zaměřila na kohortu diabetiků s CKD a u studie DAPA-CKD byl prokázán další přínos i pro nediabetické pacienty s CKD. Dapagliflozin je tedy od roku 2021 schválen pro léčbu CKD bez ohledu na její příčinu. Studijní populace ve studii DAPA-CKD však byla omezena na pacienty s CKD s eGFR 25–75 ml/min a albuminurií (UACR) 200–5000 mg/g. Nealbuminuričtí pacienti s CKD, se kterými se setkáváme stále častěji díky důslednější blokádě RAAS, nebyli do DAPA-CKD zahrnuti.

Studie EMPA-KIDNEY se zúčastnilo 6609 pacientů s CKD (s diabetem/bez diabetu: 3040/3569; průměrná eGFR/UACR: 37 ml/min nebo 329 mg/g), kteří byli následně léčeni 10 mg empagliflozinu jednou denně nebo placebem. Skupina s CKD byla rozdělena na kohortu s eGFR 20–44 (bez ohledu na přítomnost albuminurie) a kohortu s eGFR 45–89 ml/min plus UACR > 200 mg/g. Kombinovaný

DALŠÍ ÉRA PŘÍPRAVKU OZEMPIC®



novomedportal.cz

Jediný GLP-1 RA s prokázanými výhodami* pro nejširší spektrum pacientů s diabetem 2. typu.^{1-3†}



**ÚČINNÁ KONTROLA
GLYKÉMIE[‡]**



**PŮSOBIVÝ ÚBYTEK
HMOTNOSTI^{1,4,5§}**



**PROKÁZANÉ SNÍŽENÍ
KARDIOVASKULÁRNÍCH RIZIK^{1-3*}**



**PROKÁZANÁ REDUKCE
RENÁLNÍCH PŘÍHOD^{1-3*}**



**VÝZNAMNÉ SNÍŽENÍ ÚMRTÍ
ZE VŠECH PŘÍČIN^{2*}**



† Přípravek Ozempic® je indikován k léčbě dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu jako doplněk k dietním opatřením a cvičení.¹

Vyobrazení pacienti jsou modelové, nikoli skuteční pacienti a uvedené výsledky neodrážejí jejich zkušenosti.

ARR = absolutní snížení rizika; ASKVO = aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; CKD = chronické onemocnění ledvin; KV = kardiovaskulární; ER = prodloužené uvolňování; GLP-1 RA = agonista receptoru pro glukagon podobný peptid-1; MET = metformin; RRR = snížení relativního rizika; SOC = standardní léčba; SU = sulfonylurea; DM2 = diabetes 2. typu; KVO = kardiovaskulární onemocnění.

* Mezi výhody patří prokázané snížení rizika kardiovaskulárních a renálních příhod. KV příhody = **SUSTAIN 6**: Výsledky platí pro Ozempic® 0,5 mg a 1 mg a SOC vs. placebo a SOC u dospělých s DM2, kteří mají vysoké KV riziko nebo prokázanou ASKVO.³ Renální příhody (a úmrtí ze všech příčin) = **FLOW**: Složený primární cílový ukazatel byl pokles eGFR ($\geq 50\%$), selhání ledvin nebo úmrtí v důsledku renální nebo KV příčiny u dospělých s DM2 a CKD. Ozempic® prokázal 24% RRR oproti placebo (4,5% ARR), po přidání k SOC. Smrt ze všech příčin byla sekundární potvrzující cíl; Ozempic® prokázal 20% významné snížení (3,0% ARR) oproti placebo. Medián sledování byl 3,4 roku.²

† Pacienti s DM2, DM2 + KVO a DM2 + CKD.¹⁻⁵

§ Výsledky platí pro přípravek Ozempic® napříč studiemi SUSTAIN, které zahrnovaly placebo, sitagliptin, dulaglutid, exenatid ER, inzulin glargin, kanagliflozin a liraglutid.^{1,4-7} **SUSTAIN 4**: Průměrná změna HbA_{1c} v týdnu 30 (+ MET ± SU), výchozí hodnota 8,2 % (n=1089): -1,2 % Ozempic® 0,5 mg (n=362), (P<0,0001) a -1,6 % Ozempic® 1 mg (n=360), (P<0,0001) vs. -0,8 % studie s titrací inzulinu glarginu (n=360).^{1,2} **SUSTAIN 7**: Průměrná změna HbA_{1c} v týdnu 40 (+ MET), výchozí hodnota 8,2 % (n=1201): -1,5 % Ozempic® 0,5 mg (n=301) vs. -1,1 % dulaglutid 0,75 mg (n=299), (P<0,0001); -1,8 % Ozempic® 1 mg (n=300) vs. -1,4 % dulaglutid 1,5 mg (n=299), (P<0,0001).^{1,2}

Zkrácená informace o léčivém přípravku Ozempic® 0,25 mg injekční roztok v předplněném peru, Ozempic® 0,5 mg injekční roztok v předplněném peru, Ozempic® 1 mg injekční roztok v předplněném peru

Složení: jeden ml roztoku obsahuje 1,34 mg semaglutidu. Ozempic® 0,25 mg: jedno předplněné pero obsahuje 2 mg semaglutidu v 1,5 ml roztoku. Jedna dávka obsahuje 0,25 mg semaglutidu v 0,19 ml roztoku. Ozempic® 0,5 mg: jedno předplněné pero obsahuje 2 mg semaglutidu v 1,5 ml roztoku. Jedna dávka obsahuje 0,5 mg semaglutidu v 0,37 ml roztoku. Ozempic® 1 mg: jedno předplněné pero obsahuje 4 mg semaglutidu v 3,0 ml roztoku. Jedna dávka obsahuje 1 mg semaglutidu v 0,74 ml roztoku. **Indikace**: léčba dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu jako doplněk k dietním opatřením a cvičení jako monoterapie, pokud je metformin považován za nevhodný v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací či jako doplněk k ostatním antidiabetikům. Výsledky klin. hodnocení týkající se kombinací, vlivu na kontrolu glykémie, na kardiovaskulární příhody a příhody týkající se ledvin a studované populace viz SPC. **Dávkování a způsob podání**: počáteční dávka je 0,25 mg semaglutidu jednou týdně. Po 4 týdnech se má dávka zvýšit na 0,5 mg jednou týdně. Minimálně po 4 týdnech s dávkou 0,5 mg jednou týdně se pro další zlepšení kontroly glykémie může zvýšit dávka na 1 mg jednou týdně. Dávka 0,25 mg semaglutidu není udržovací dávkou. V případě, že je Ozempic® přidán ke stávající terapii derivátů sulfonylurey nebo inzulinem, je třeba zvážit snížení dávky derivátů sulfonylurey nebo inzulinu, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Selfmonitoring glukózy v krvi je nezbytný k nastavení dávky derivátů sulfonylurey a inzulinu, zejména při zahájení léčby přípravkem Ozempic® a při snížení inzulinu. Doporučuje se postupný přístup ke snížení inzulinu. Jestliže dojde k opomenutí dávky, je třeba ji podat co nejdříve, a to do 5 dnů po opomenutí dávky. Pokud uplynulo více než 5 dnů, opomenutí dávky léku se má vynacházet a další dávka se má podat v den, na který byla původně naplánována. Pacienti mohou pokračovat v pravidelném schématu dávkování jednou týdně. Den podávání týdenní dávky lze změnit, pokud doba mezi dvěma dávkami je alespoň 3 dny (>72 hodin). Po zvolení nového dne podávání se má pokračovat v dávkování jednou týdně. Ozempic® se aplikuje subkutánní injekcí do břicha, stehna nebo horní části paže. Místo aplikace injekce může být změněno bez úpravy dávkování. Ozempic® se nesmí podávat intravenózně ani intramuskulárně. Ozempic® se podává jednou týdně v kteroukoli denní dobu, s jídlem nebo bez jídla. **Zvláštní skupiny pacientů**: z důvodu věku není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s léčbou pacientů ve věku ≥ 75 let jsou omezené. U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s podáváním semaglutidu u pacientů v konečném stadiu poruchy funkce ledvin jsou omezené. U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. Při léčbě těchto pacientů semaglutidem je třeba dbát opatrnosti. Bezpečnost a účinnost semaglutidu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. **Kontraindikace**: hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Zvláštní upozornění: semaglutid se nesmí používat u pacientů s diabetem mellitem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy. Semaglutid není náhrada za inzulin. Diabetická ketoacidóza byla hlášena u pacientů závislých na inzulinu, u nichž došlo k rychlému přerušování léčby nebo ke snížení dávky inzulinu při zahájení léčby agonistou receptoru GLP-1. *U pacientů, kterým byl podáván agonista receptoru GLP-1 a kteří podstoupili celkovou anesestezii nebo hlubokou sedaci, byly hlášeny případy plicní aspirace. Před provedením zákroku s celkovou anesestezí nebo hlubokou sedací je proto zapotřebí zvážit zvýšené riziko reziduálního obsahu žaludku v důsledku opožděného vyprazdňování žaludku.* Informace ohledně gastrointestinálních účinků, akutní pankreatitidy, hypoglykémie a diabetické retinopatie viz SPC. **Významné interakce**: semaglutid zpochybňuje vyprazdňování žaludku a má potenciál ovlivnit rychlost absorpce současně podávaných perorálních léčivých přípravků. Semaglutid se musí používat s opatrností u pacientů, kteří dostávají perorální léčivé přípravky vyžadující rychlou gastrointestinální absorpci. Při současném užívání acenocumarolu a semaglutidu byly hlášeny případy snížení INR. Ostatní interakce viz SPC. **Těhotenství a kojení**: semaglutid se nesmí v těhotenství používat. Ženám ve fertilním věku se při léčbě semaglutidem doporučuje používat antikoncepci. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotní, léčba semaglutidem se musí přerušit. Vzhledem k dlouhému poločasů se léčba semaglutidem musí přerušit nejméně 2 měsíce před plánovaným těhotenstvím. Jelikož nelze vyloučit riziko pro kojené dítě, nesmí se semaglutid v období kojení používat. **Nežádoucí účinky**: nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly gastrointestinální poruchy, včetně nauzey (velmi časté), průjmu (velmi časté) a zvracení (časté). Tyto účinky byly obecně lehké nebo středně závažné a měly krátkou dobu trvání. Další nežádoucí účinky jsou hypoglykémie, snížená chuť k jídlu, závrata, komplikace diabetické retinopatie, cholelitiáza, únava, zvýšená hladina lipidy a amyloidu, snížená hmotnost, zvýšená tepová frekvence, akutní pankreatitida, opožděné vyprazdňování žaludku, hypersenzitivita (vyřáčka a kopřivka), angioedém, intestinální obstrukce. Více viz SPC. **Balení**: 1,5 ml nebo 3 ml skleněná zátěsná vložka, vložena do jednorázového předplněného pera. Ozempic® 0,25 mg: jedno předplněné pero obsahuje 1,5 ml roztoku, umožňující podání 4 dávek po 0,25 mg. 1 předplněné pero a 4 jednorázové jehly NovoFine® Plus. Ozempic® 0,5 mg: jedno předplněné pero obsahuje 1,5 ml roztoku, umožňující podání 4 dávek po 0,5 mg. 1 předplněné pero a 4 jednorázové jehly NovoFine® Plus nebo 3 předplněná pera a 12 jednorázových jehel NovoFine® Plus. Ozempic® 1 mg: jedno předplněné pero obsahuje 3 ml roztoku, umožňující podání 4 dávek po 1 mg. 1 předplněné pero a 4 jednorázové jehly NovoFine® Plus nebo 3 předplněná pera a 12 jednorázových jehel NovoFine® Plus. **Uchovávání**: uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Neuchovávejte v blízkosti chladičného zařízení. Po prvním použití uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte přípravek Ozempic® před mrazem. Pokud pero nepoužíváte, ponechte uzáven na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti**: 3 roky. Po prvním otevření: 6 týdnů. **Způsob výdeje**: vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení**: přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení**: 8. února 2018. **Datum revize textu**: 02/2025. **Držitel rozhodnutí o registraci**: Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo**: Ozempic® 0,25 mg: EU/1/17/1251/002, Ozempic® 0,5 mg: EU/1/17/1251/003, Ozempic® 1 mg: EU/1/17/1251/005. **Další informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk** Novo Nordisk s.r.o., Karolinská 706/3, 186 00, Praha 8 – Karlín.

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Ozempic®. 2. 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 and Supplementary Appendix. doi:10.1056/NEJMoa1607141. 4. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab*. 2020;46(2):100–109. doi:10.1016/j.diabet.2019.101117. 5. Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(11):834–844. doi:10.1016/S2213-8587(19)30311-0. 6. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargines add-on (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):355–366. doi:10.1016/S2213-8587(17)30085-2. 7. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al. SUSTAIN 7 Investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(4):275–286. doi:10.1016/S2213-8587(18)30024-X.



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

Zákaznická podpora:
podpora@novonordisk.com
tel.: 724 333 333

CZ25RYB00143

JEDNOU TÝDNĚ
OZEMPIC®
semaglutid injekce

koncový ukazatel zahrnoval renální příhody, jako například:

- nástup konečného stadia onemocnění ledvin (dialýza nebo transplantace ledviny),
- přetrvávající eGFR < 10 ml/min,
- progresi CKD s poklesem eGFR $\geq$ 40 % oproti výchozí hodnotě,
- renální příčinu smrti a smrt kardiovaskulárního původu.

Vyloučení byli pacienti s diabetem 1. typu, polycystickým onemocněním ledvin (ADPKD), imunosupresí během posledních 3 měsíců nebo ekvivalentem prednisolonu > 45 mg denně, ketoacidózou v anamnéze < 5 let a těhotenstvím.

Po dosažení předem definovaného počtu příhod byla multicentrická studie (241 center, 8 zemí) po průběžné analýze v březnu 2022 předčasně ukončena, což vedlo k mediánu doby sledování 2,0 roku. Průměrný věk při vstupu do studie byl 63,8 roku. Ve skupině s empagliflozinem dosáhlo kombinovaného koncového bodu 13,1 % vs. 16,9 % kontrolní skupiny ($p < 0,001$). Při snížení relativního rizika o 22,6 % (poměr rizik 28 %) to znamená, že počet pacientů potřebných k léčbě (NNT) pro kombinovaný koncový bod za výše uvedené sledované období činí 27. Toto snížení rizika bylo nezávislé na BMI, stavu diabetu, eGFR při zařazení do studie, komedikaci (diuretika, blokátory beta/RAAS) a diastolickém RR; snížení rizika bylo pouze mírně oslabeno ve skupině se systolickým RR < 130 mmHg. Přínos empagliflozinu byl patrný zejména u účastníků s proteinurií a UACR > 300 mg/g.

Údaje o poklesu eGFR („eGFR slope“) však byly konzistentní s přínosem při jakékoli úrovni eGFR nebo poměru albuminu ke kreatininu v moči, ve výsledku by léčba empagliflozinem podle matematického modelu mohla oddálit léčbu náhradou ledvin o 2–27 let v závislosti na výchozí eGFR.

Ketoacidóza jako nežádoucí účinek, kterého se předchozí studie obávaly, se vyskytovala velmi vzácně a prakticky výhradně v souboru diabetiků (0,3 %) a nebyla ve srovnání se skupinou s aktivní léčbou významně zvýšena, stejně jako počet amputací (0,8 % vs. 0,6 %) nebo závažných urogenitálních infekcí (1,6 % vs. 1,6 %). Hlavní výsledky studie jsou uvedeny v rámečku (Hlavní výsledky studie EMPA-KIDNEY).

Empagliflozin tedy snižuje riziko progresy CKD a kardiovaskulárního úmrtí u širokého a reprezentativního spektra pacientů s CKD s diabetem i bez něj.

Hlavní výsledky studie EMPA-KIDNEY

1. Riziko primárního cílového ukazatele, progresy onemocnění ledvin nebo kardiovaskulárního úmrtí, bylo ve skupině s empagliflozinem o 28 % nižší než ve skupině s placebem (HR = 0,72, 95% CI = 0,64 až 0,82).
2. Relativní riziko hospitalizace z jakéhokoli důvodu bylo o 14 % nižší (HR = 0,86, 95% CI = 0,78 až 0,95).
3. Míra progresy onemocnění ledvin byla významně snížena s relativním snížením rizika o 29 %.
4. Účinek empagliflozinu v předem definovaných podskupinách (DM, GFR a UACR) byl do značné míry konzistentní.
5. Roční míra poklesu eGFR byla ve skupině s empagliflozinem o 0,75 ml/min pomalejší, a to i přes počáteční pokles eGFR v prvních dvou měsících po randomizaci. Tento stav se udržel v hlavních podskupinách, včetně skupin s UACR < 300 mg/g.
6. Lék byl dobře snášen bez významného zvýšení hyperkalemie, závažných infekcí močových cest nebo AKI.
7. Ve skupině s empagliflozinem byl průměrný rozdíl v tělesné hmotnosti $-0,9 \pm 0,1$ kg, systolický krevní tlak $-2,6 \pm 0,3$ mmHg a HbA_{1c} $-0,39$ mmol/mol. Geometrický průměr UACR byl ve skupině s empagliflozinem o 19 % nižší (95% CI = 15 až 23).
8. Přínos empagliflozinu byl pozorován i u nediabetické populace (což potvrzuje příznivé výsledky studie DAPA-CKD) a léčbu lze zahájit až do GFR 20 ml/min.

Optimalizace léčby CKD podle léčebných doporučení pomocí inhibitorů SGLT2 jako doplňku ke stávající standardní léčbě má **potenciál zpomalit progresi onemocnění, a oddálit tak vznik konečného stadia selhání ledvin vyžadujícího dialýzu nebo transplantaci**. Tímto způsobem lze snížit náklady zdravotnického systému a extrémní sociální zátěž spojenou s náhradou ledvin – jak pro pacienty, tak pro jejich pečovatele. To však vyžaduje zlepšení péče o pacienty s CKD ve 3.–4. stadiu, včetně dostatečného počtu lékařů primární a sekundární péče. **Výsledky klinických studií pozorované u inhibitorů SGLT2, pokud jde o snížení progresy CKD, se tak mohou promítnout do reálných a hmatatelných výsledků s jasným přínosem pro pacienty, zdravotnické systémy a plátce.**

Léčba arteriální hypertenze

U diabetu 1. typu je arteriální hypertenze obvykle známkou počínající diabetické nefropatie, zatímco u diabetu 2. typu je hypertenze mnohdy součástí metabolického syndromu. Na druhou stranu pacienti s CKD také často trpí vysokým krevním tlakem, jehož prevalence se zvyšuje s rostoucím poškozením ledvin. Kromě typických rizikových faktorů je to způsobeno nadměrnou aktivací systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), zvýšenou aktivitou sympatiku a poruchou eliminace a vylučování sodíku. Kontrola krevního tlaku je naprosto zásadní pro snížení progresy CKD a KV morbidit.

Guidelines Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) doporučují, aby se

všichni lidé snažili dosáhnout krevního tlaku pod 140/90 mmHg. U diabetiků s hypertenzí se doporučuje systolický krevní tlak 130 mmHg nebo o něco nižší, pokud jej pacient dobře snáší. Diabetici by se však měli vyvarovat snižování krevního tlaku pod 120 mmHg. Naproti tomu KDIGO doporučuje cílový systolický krevní tlak < 120 mmHg pro všechny pacienty s CKD, včetně pacientů s diabetem, pokud nepodstupují dialyzační léčbu. Je však třeba poznamenat, že se jednoznačně jedná o odborný názor s omezenými důkazy, je třeba zvážit bezpečnostní aspekty léčby. Vzhledem k významu RAAS pro CKD při diabetu by měla být léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II (ARB) titrována na maximální tolerované dávky u diabetických pacientů. Při léčbě inhibitory ACE nebo ARB lze tolerovat zvýšení sérového kreatininu až o 30 %. Kombinaci inhibitorů ACE a ARB je třeba se vyhnout z důvodu zvýšeného rizika nežádoucích účinků (např. hyperkalemie, selhání ledvin). To platí i pro kombinaci s přímými inhibitory reninu.

Závěr

Pacienti s diabetem a chronickým onemocněním ledvin mají multiorgánové onemocnění s významně zvýšeným KV rizikem. Pokud jde o prevenci orgánového poškození a kardiovaskulárních příhod spojených s diabetem, spektrum terapeutických možností se v posledních letech výrazně rozšířilo.

Kromě již dlouho zavedené **inhibice progresy pomocí inhibitorů ACE a ARB**

jsou během několika let k dispozici zcela nové možnosti primární a sekundární prevence pomocí inhibitorů SGLT2, GLP-1 RA a nesteroidních MRA. Z praktického hlediska je třeba mít vždy na paměti následující skutečnosti:

1. Inhibitory ACE/ARB, inhibitory SGLT2 a nesteroidní MRA finerenon mohou vést k počátečnímu snížení glomerulární filtrace. Proto může být nutné dávky těchto léků zvyšovat postupně, a to zejména u křehkých pacientů.
2. Navzdory svým pozitivním účinkům na ledviny a kardiovaskulární systém nejsou inhibitory SGLT2 u pacientů s diabetem 1. typu povoleny kvůli riziku ketoacidózy.
3. Finerenon není povolen pro pacienty s diabetem 1. typu.
4. Směrnice a doporučení různých národních a mezinárodních odborných společností se však do jisté míry liší: v závislosti na nemoci a věku je třeba usilovat o různé cíle léčby. Doporučené cílové hodnoty a strategie

Klíčové poznatky pro praxi

- Přítomnost diabetického onemocnění ledvin je spojena s vysokou, zejména kardiovaskulární, morbiditou a mortalitou. Relativně nízké riziko konečného stadia onemocnění ledvin (ESKD) ve srovnání s jinými nefropatiemi je způsobeno tím, že mnoho pacientů umírá na kardiovaskulární komplikace.
- Hodnoty eGFR a UACR jsou nezávislými rizikovými faktory pro kardiovaskulární a celkovou mortalitu a měly by být pravidelně sledovány, aby bylo možné odhalit progresi onemocnění ledvin v časném stadiu. V případě atypické funkce ledvin nebo albuminurie je třeba zvážit jinou diagnózu.
- Diabetické onemocnění ledvin lze úspěšně léčit a farmakologická léčba je v současné době založena na čtyřech pilířích. Dosavadní údaje z reálných klinických studií naznačují, že farmakologická kombinovaná léčba je užitečná jak z hlediska účinnosti, tak bezpečnosti.
- Oddálení nutnosti dialýzy nebo transplantace je spojeno jednak s významnými ekonomickými úsporami, jednak s dramatickým zlepšením kvality života, která je při dialyzační léčbě extrémně nízká.

terapie by měly být vždy pouze východiskem pro vypracování individuálního konceptu terapie pro každého jednotlivého pacienta.

5. Inhibitory SGLT2, známé také pod názvem glifloziny, se staly účinným terapeutickým nástrojem pro léčbu

chronického onemocnění ledvin a prokázaly přínos u pacientů s diabetem i bez něj. Hlavní závěr ze studií s glifloziny s renálními cílovými ukazateli je jednoduchý: je důležité zahájit léčbu včas a pamatovat na to, že ochranné účinky nejsou po vysazení trvalé.

Literatura

1. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. FIDELIO-DKD Investigators. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383(23):2219–2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845.
2. Brown EA, Zhao J, McCullough K, et al. Burden of Kidney Disease, Health-Related Quality of Life, and Employment Among Patients Receiving Peritoneal Dialysis and In-Center Hemodialysis: Findings From the DOPPS Program. *Am J Kidney Dis* 2021;78(4):489–500.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.02.327.
3. Correa-Rotter R, Wheeler DC, McEwan P. The broader effects of delayed progression to end-stage kidney disease: Delaying the inevitable or a meaningful change? *Adv Ther* 2024;41(10):3739–3748. doi: 10.1007/s12325-024-02950-6.
4. Green JB, Mottl AK, Bakris G, et al. Design of the Combination effect of Finerenone and Empagliflozin in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using a UACR Endpoint study (CONFIDENCE). *Nephrol Dial Transplant* 2023;38(4):894–903. doi: 10.1093/ndt/gfac198.
5. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, et al. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. *Circulation* 2020;142(11):1028–1039. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045691.
6. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, et al. DAPA-CKD Investigators. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse out-
- comes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(2):274–282. doi: 10.1093/ndt/gfz290.
7. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes with sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY trial. *Clin Kidney J* 2018;11(6):749–761. doi: 10.1093/ckj/sfy090. Erratum in: *Clin Kidney J* 2019;13(4):722. doi: 10.1093/ckj/sfz009.
8. Luo X, Xu J, Zhou S, et al. Influence of SGLT2i and RAASi and Their Combination on Risk of Hyperkalemia in DKD: A Network Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023;18(8):1019–1030. doi: 10.2215/CJN.0000000000000205.
9. Okada T, Nagao T, Matsumoto H, et al. Clinical significance of microscopic haematuria in diabetic nephropathy in type 2 diabetes patients with overt proteinuria *Nephrology (Carlton)* 2013;18(8):563–8. doi: 10.1111/nep.12104. PMID: 23714217.
10. Viggiano D, Joshi R, Borriello G, et al. SGLT2 inhibitors: the first endothelial-protector for diabetic nephropathy. *J Clin Med* 2025;14(4):1241. doi: 10.3390/jcm14041241.
11. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2018;137(2):119–129. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268.

Steatotické postižení jater a pankreatu u diabetiků

MUDr. Igor Romanko

RestrialGastroendo, s.r.o., Praha
Urgentní příjem – SPIN,
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze,
Společnost pro výživu, z.s.

MUDr. Luděk Hrdlička

RestrialGastroendo, s.r.o., Praha

Ukládání tuků v parenchymatózních orgánech vedoucí ke steatóze jater a pankreatické lipomatóze má nepříznivé metabolické důsledky pro organismus. Tyto stavy jsou spojené především s metabolickým syndromem, diabetem 2. typu a obezitou. Steatóza jater představuje, po vyloučení jiných příčin, hlavně steatotickou chorobu jater asociovanou s metabolickou dysfunkcí (MASLD), která se stává nejčastějším chronickým jaterním onemocněním, s rizikem progresu do fibrózy až jaterní cirhózy. Její prevalence je velmi vysoká zejména u pacientů s diabetem, a neměla by tedy zůstat bez terapeutické intervence. Důsledky lipomatózy pankreatu jsou méně probádané, může zvyšovat např. riziko chronické pankreatitidy a karcinomu pankreatu. I v tomto případě se jedná o významný problém s vysokou prevalencí u diabetiků. Na příkladu z klinické praxe jsme zjistili steatózu jater u 68 % a lipomatózu pankreatu u 60 % dispenzarizovaných diabetiků.

A kumulace depozit tuku v orgánech nebo tukové tkáni představuje v současné době medicínský problém s narůstající závažností. Souvisí s tím rozvoj řady onemocnění, jako je například diabetes mellitus 2. typu, dyslipidemie, metabolický syndrom, obezita, MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; steatotická choroba jater asociovaná s metabolickou dysfunkcí). Tato chronická onemocnění vyžadují dlouhodobou léčbu a mohou způsobit řadu dalších nepříjemných komplikací. Podle odhadů v České republice trpí 9 % obecné populace diabetem 2. typu.¹ **Metabolický syndrom** se vyskytuje u 32 % mužů a 24 % žen ve věku 24–65 let a je významně asociovaný s jaterní steatózou.²

Dyslipidemie postihuje desítky procent dospělé populace, přesná čísla ale nemáme k dispozici.^{3,4} Podle celosvětového populačního průzkumu se ve střední Evropě průměrná hodnota non-HDL-cholesterolu u lidí středního věku pohybuje kolem 3,4 mmol/l a lze z ní odvodit, že prevalence dyslipidemie je

v naší populaci vysoká. Svědčí pro to i skutečnost, že kardiovaskulární onemocnění zůstávají pořád hlavní příčinou mortality obyvatel.^{5,6,7}

K ukládání tuku v tukové tkáni (podkožní nebo viscerální), ale také v parenchymatózních orgánech, jako jsou játra a pankreas, vede zejména **nadváha a obezita**.^{1,8} Dochází tak k jejich steatotickému postižení, které se při radiodiagnostickém zobrazení (typicky při ultrasonografii) projevuje jako typická hyperchogenita jaterního a pankreatického parenchymu, tzv. steatóza jater a lipomatóza pankreatu. Kromě obezity se jako etiologický nebo rizikový faktor pro vznik steatotického postižení mohou uplatnit také dyslipidemie, diabetes nebo chronické choroby jater a pankreatu.

V případě jaterní steatózy je patofyziologie lépe objasněná a podílí se na ní zejména zvýšený příjem energie, nadváha/obezita, nedostatek pohybové aktivity, dyslipidemie, diabetes mellitus 2. typu, metabolický syndrom.⁹ Podobné faktory se předpokládají i u pankreatické lipomatózy.¹⁰ Právě komplikace, které s se-

bou mohou tyto stavy přinést, představují hlavní problém pro současnou medicínu. Je proto důležité zahájit včasnou intervenci, která se opírá v první řadě o nefarmakologická opatření.

Steatóza jater

Nejčastěji je způsobená MASLD, ale může se také jednat o steatohepatitidu asociovanou s metabolickou dysfunkcí (MASH – metabolic steatohepatitis) nebo chronické onemocnění jater jiné etiologie (abúzus alkoholu, infekční hepatitidy, autoimunitní onemocnění, lékové hepatopatie). Označení MASLD a MASH nahradila dříve používané termíny NAFLD (non-alcoholic steatotic liver disease) a NASH (non-alcoholic steatohepatitis), pořád jde ale o tytéž klinické jednotky. Pro diagnózu MASLD je nutné vyloučit ostatní příčiny jaterních chorob.⁸ Ultrazvuk tyto entity zatím nedokáže rozlišit. Má však významnou roli v hodnocení komplikací, a to jaterní fibrózy a cirhózy.^{8,9} Problematickými z pohledu morbidit a další zdravotní péče

jsou právě fibróza a cirhóza jater, kterým bychom se měli snažit předejít. Definitivní rozlišení mezi MASLD a MASH je zatím možné pouze histologicky, provedením jaterní biopsie.⁸

Podle doporučení EASL (European Society for Study of Liver) se předpokládá, že MASLD trpí 17–46 % dospělých Evropanů. Lze ji nalézt u 90 % osob s nadváhou/obezitou, u 50–70 % diabetiků 2. typu a u 20 % osob s normální hmotností.⁸ Z toho 1,5–6,5 % pacientů s MASLD má nealkoholickou steatohepatitidu (MASH). Jaterní fibróza se může vyskytnout u 1,5 % obecné populace (bez ohledu na rizikové faktory). Diabetes mellitus 2. typu riziko fibrózy zvyšuje, u diabetiků se může rozvinout fibróza jater až u 10 % pacientů.⁸

WGO (World Gastroenterology Organisation) odhaduje, že do stadia cirhózy dospějí během 10–20 let až 4 % pacientů se steatózou. Vývoj je postupný a přechází přes několik etap. Do stadia MASH může progredovat až 10–20 % pacientů s MASLD. MASH následně progreduje do cirhózy u 5–8 % během 5 let, po 10–20 letech to může být až 15 % pacientů.¹¹ Epidemiologická data vykazují značné regionální rozdíly. Mezi **hlavní rizikové faktory progresu do jaterní fibrózy** WGO řadí věk nad 45 let, BMI nad 28–30 kg/m², diabetes, inzulinovou rezistenci a arteriální hypertenzi. Zatímco MASLD, MASH a lehká jaterní fibróza jsou potenciálně reverzibilní díky značné regenerační rezervě jater, v případě cirhózy je již poškození nevratné.⁹ Intervence je vhodná v každém stadiu onemocnění, mnohem větší šance na regresi jaterního poškození je před vznikem cirhózy.

Pro odhad rizika vzniku jaterní fibrózy bylo vytvořeno několik **skórovacích systémů**. ADA (American Diabetes Association) doporučuje používat konkrétní nástroj FIB-4 skóre. Stal se poměrně rozšířeným a některé laboratoře již nabízejí jeho výpočet podobně jako při odhadu glomerulární filtrace. Screening by měl být proveden u pacientů s diabetem 2. typu nebo prediabetem ve věku 35–65 let, obzvlášť u těch s nadváhou/obezitou nebo zvýšeným kardiometabolickým rizikem.¹² V případě středního nebo vysokého rizika fibrózy se doporučuje provedení elastografie jater a multidisciplinární péče o pacienta ve spolupráci s gastroenterologem.^{12,13} Pro výpočet je potřeba znát hodnotu ALT, AST, počet destiček a věk pacienta. Přítomnost steatózy jater odhad rizika neovlivňuje.^{9,12}

K výpočtu lze využít online dostupné kalkulatory, např. <https://www.mdcalc.com/calc/2200/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis> (viz též QR kód).

Steatóza jater může být zcela asymptomatická, ale u některých pacientů se mohou objevit nespecifické příznaky, například pocit plnosti po jídle, tlak v pravém hypochondriu, únava a nevykonnost.⁹ Vždy je vhodné vyloučit jiná onemocnění s podobnou symptomatikou.

Pacienti by měli být pravidelně sledováni. **Interval kontrol** záleží na tíži postižení (steatóza, fibróza, cirhóza) a může se pohybovat od 2 do 5 let u nekomplikované steatózy až po 6 měsíců v případě pokročilé fibrózy nebo cirhózy.⁹ Je nutné také monitorovat další rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění (kouření, dyslipidemie, arteriální hypertenze, diabetes), adekvátně je léčit a nabízet podporu při odvykání kouření.¹² Samotná jaterní steatóza je rizikovým faktorem pro vznik diabetu, onkologických (kolorektální karcinom) a kardiovaskulárních onemocnění.



Léčba

Základní terapeutickou modalitou zůstávají **nefarmakologická opatření**. Na první místo bychom mohli zařadit úpravu složení stravy a redukci hmotnosti (pokud je přítomna nadváha nebo obezita). Cílem je dodržovat racionální (někdy uváděno jako středomořskou) dietu.^{9,14} Doporučení v rámci tohoto **dietního režimu** stručně a přehledně uvádí **tabulka 1**, která je určena pro zdravou populaci. Diabetický pacient by měl dodržovat určité modifikace, například vybírat potraviny s nižším glykemickým indexem, dávat přednost zelenině před ovocem. Ovoce není zakázáno (je prospěšné z mnoha dalších důvodů pro obsah vlákniny, vitaminů a minerálů), ale lepší je opět volit druhy s nižším glykemickým indexem a nižším obsahem sacharidů. Nevhodné je např. ovoce sušené nebo konzervované. V některých případech (obzvlášť při horší kompenzaci) si pacienti musí hlídat celkové denní množství přijatých sacharidů. Obecně by ale sacharidy měly tvořit 45–60 % celkového množství energie, přičemž by se mělo jednat o sacharidy komplexní.¹⁷

Druhým důležitým pilířem je **hlídat příjem kalorií** tak, aby byl vyrovnaný

Tab. 1 – Doporučení pro racionální dietu (pro jinak zdravou populaci). Složení stravy a doporučený počet porcí je nutné upravit s ohledem na ev. potravinové alergie, intolerace, vegetariánství nebo veganství [podle 15,16]

Konzumovat alespoň 7 porcí ovoce nebo zeleniny denně (dodá dostatek vlákniny) horní hranice není stanovena porcí se rozumí např. jedno jablko, banán, středně velké rajče, hrst (pacienta) krájené zeleniny nebo ovoce
5 porcí škrobových potravin (obiloviny a brambory) nebo výrobků z nich denně dávát přednost celozrnnému pečivu, vločkám (ovesné, pšeničné apod.), nezpracovaným obilovinám (špalda, kamut, quinoa, rýže apod.), dodají vlákninu a komplexní sacharidy
3 porce mléčných výrobků denně porcí se rozumí cca 250 ml mléka, 125–150 g jogurtu, 20 g sýra vybírejte nízkotučné výrobky (smetany a zralé tvrdé plnotučné sýry nejsou vhodné) pro vysoký obsah bílkovin a málo tuku jsou vhodné tvarohy (polotučný, odtučněný), skyr konzumujte neslazené a neochucené varianty, k ochucení použijte čerstvé ovoce
2 porce masa (včetně ryb), luštěnin nebo vajec denně porcí se rozumí 100 g masa nebo 2 vejce nebo 250 ml hrnek vařené luštěniny dodají bílkoviny a stopové prvky počet porcí lze navýšit, pokud není možná konzumace mléčných výrobků vybírejte libové druhy masa
Omezte nebo nekonzumujte tyto potraviny cukrovinky, jemné sladké pečivo, cukrářské výrobky, slazené nápoje plnotučné mléčné výrobky, uzeniny (zejména salámy, klobásy, vysoký obsah tuku a soli) potraviny se zvýšeným obsahem nasycených mastných kyselin (sádlo, máslo, viz výše) alkoholické nápoje
Zvyšte přísun omega-3 nenasycených mastných kyselin obsahují je například tyto potraviny: lněné semeno a výrobky z něj (olej), chia semena, vlašské ořechy, pekanové a piniové ořechy, tučné mořské ryby, vybrané druhy roztrátlých tuků, rostlinné oleje jako řepkový, olivový na ochucení pokrmů a přípravu jídel upřednostňujte malé množství rostlinných olejů

nebo o něco nižší než výdej. Jedinci, u kterých je vhodná redukce hmotnosti kvůli nadváze nebo obezitě, by měli mít příjem energie alespoň o 2000 kJ/den nižší, aby tak docílili snížení hmotnosti.¹⁸ Již redukce váhy o 3–5 % (u 100 kg pacienta tedy pouhých 3–5 kg) vede k regresi steatózy. Redukce o 5–7 % vede k regresi MASH a hmotnostní úbytek nad 10 % zlepšuje dokonce jaterní fibrózu.^{8,12} Obecně lze tedy pacientům doporučit redukci hmotnosti alespoň o 5–10 %.⁸ Kromě omezení přísunu energie toho lze dosáhnout také pravidelnou fyzickou aktivitou. Převažovat by měly aerobní aktivity, ideální je kombinace různých modalit cvičení. Doporučuje se minimálně 150–300 minut týdně aktivit střední intenzity a 75–150 minut týdně aktivit vysoké intenzity. Podrobnosti o intenzitě různých aktivit, tréninku a vhodné zátěži lze nalézt například v doporučeních kardiologických společností.^{19–21} Při selhání nefarmakologických i farmakologických opatření na redukci hmotnosti nebo v indikovaných případech lze využít metody bariatrické chirurgie. Podrobněji viz odborná doporučení.^{12,18}

Dodržování racionální diety u většiny pacientů povede přirozeným způsobem k redukci hmotnosti, protože dojde k omezení konzumace (lépe vyřazení z jídelníčku) energeticky bohatých potravin. Rizikové jsou hlavně potraviny se zvýšeným obsahem fruktózy a nasycených mastných kyselin (cukrovinky, sladké pečivo, slazené a ochucené nápoje, plnotučné mléčné výrobky, uzeniny a masné výrobky).

Z farmakologických prostředků lze podle doporučení EASL a ADA použít léčiva, která prokázala efekt na regresi jaterní steatózy – **pioglitazon** a **GLP-1 agonisty liraglutid a semaglutid**.^{9,12,22} Vitamin E doporučuje EASL pouze u pediatrických pacientů. Podle České gastroenterologické společnosti (ČGS) je užívání vitaminu E u dospělých v dávce 400–800 IU denně nutné pečlivě zvážit (zvýšené riziko karcinomu prostaty u mužů nad 50 let). Podávání vitaminu E sice mělo pozitivní efekt na MASH u pacientů bez diabetu, v případě diabetiků ale tento efekt prokázán nebyl, a není proto doporučován.^{8,9}

Farmakologická léčba by měla být použita u pacientů s jaterní fibrózou 2. a vyššího stupně.⁸ GLP-1 agonisté ani pioglitazon nemají zatím schválenou indikaci k léčbě MASLD, pouze k léčbě diabetu. Výhodně se tedy mohou použít

Pioglitazon v léčbě MASLD/MASH

Thiazolidindiony (PPAR- γ agonisté) snižují u nemocných s diabetem 2. typu inzulinovou rezistenci a zásoby tuku v játrech. Mechanismus účinku zahrnuje i snížení exprese genů, resp. cytokinů spojených se zánětem, jako je TNF- α , nebo zvýšení exprese adiponektinu, který snižuje inzulinovou rezistenci. Tato skupina léků je nejvíce studovanou a nejvíce nadějnou skupinou v terapii MASH. Byla provedena řada studií s pioglitazonem a rosiglitazonem. Některé výsledky jsou velmi nadějné, včetně histologického průkazu.

Sledovat efektivitu a bezpečnost dlouhodobého používání pioglitazonu pro zlepšení histologického nálezu u pacientů s MASH a prediabetem nebo diabetem 2. typu si vzala za cíl studie Cusiho et al. Jednalo se o randomizovanou, dvojité zaslepenou, placebem kontrolovanou studii, která zahrnula 101 pacientů s prediabetem a diabetem 2. typu a současně s biopsií potvrzenou MASH. Pacienti byli nastaveni na nízkokalorickou dietu (500 kcal/den snížení proti kalkulované dietě) a randomizováni 1 : 1 k léčbě pioglitazonem nebo placebem na dobu 18 měsíců. Po dobu dalších 18 měsíců následovala již nezaslepená pokračovací fáze studie s léčbou pioglitazonem. Před vstupem do studie nesměli být pacienti léčeni pioglitazonem nebo vitamínem E. Pioglitazon byl nasazen v dávce 30 mg/den a po dvou měsících titrován na dávku 45 mg/den. Primárním cílem studie byla stanovená redukce alespoň o dva body ve skóre aktivity MASH ve dvou histologických kategoriích (bez zhoršení fibrózy) po 18 měsících studie. Sekundárními cíli pak bylo zlepšení histologického nálezu, vymizení MASH. Biopsie jater provedené na počátku i konci studie byly studovány týmem zkušených patologů, v závěru studie bylo testování biopsií provedeno v zaslepeném režimu. **Studie prokázala, že léčba pioglitazonem vede u diabetiků i prediabetiků k signifikantnímu zlepšení MASLD/MASH vyjádřenému jak metabolickými, tak histologickými parametry a toto zlepšení je na léčbě dlouhodobé.**

red.

[Redakčně podle: Hůlek P, Dresslerová I. Steatóza a steatohepatitida u diabetika. Vnitř Lék 2011;57(4):364–367. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus. A randomized trial. Ann Intern Med 2016;165(5):305–315.]

právě u diabetiků s MASLD/MASH, u nediabetiků se zatím jedná o použití off-label. Pacienti s jaterní cirhózou jako komplikací MASLD mohou být a měli by být léčeni statinem v rámci prevence kardiiovaskulárních příhod a léčby dyslipidemie. Použití přípravků s esenciálními fosfolipidy nebo silymarinem sice nemá v současnosti oporu odborných doporučení,^{8,9,22} nicméně v České republice je dostupný přípravek **Essentiale** obsahující sójové fosfolipidy, který má schválenou indikaci k léčbě steatotické choroby jater; nemá ale úhradu ze zdravotního pojištění. Odborná doporučení se k jeho použití staví rezervovaně kvůli dosud nízké kvalitě důkazů o přínosu léčby. Existují přehledové práce poukazující na benefit esenciálních fosfolipidů v rámci podpůrné léčby MASLD, zároveň ale upozorňují na potřebu dalších studií a metaanalýz.²³ Výzkum pořadí probíhá a časem může dojít k přehodnocení jejich postavení v této indikaci. Například aktuálně probíhá německo-polská randomizovaná, dvojité zaslepená studie porovnávající standardní léčbu MASLD a přípravek Essentiale 1800 mg denně oproti standardní léčbě a placebo.²⁴

U pacientů s diabetem dochází ke kumulaci rizikových faktorů pro metabolická, kardiiovaskulární a onkologická

onemocnění, které se navzájem násobí. Diabetik s jaterní steatózou má mnohem vyšší riziko vzniku fibrózy a hepatocelulárního karcinomu než pacient bez diabetu. Proto je nutné pacienty opakovaně edukovat, motivovat k úpravě životosprávy a léčit komorbiditu. Například **při managementu arteriální hypertenze je vhodnou volbou antagonistu AT₁-receptoru** (telmisartan, irbesartan), pro který existují data ohledně snížení rizika jaterní fibrózy.⁸

Lipomatóza pankreatu

Význam nálezu pankretické lipomatózy je probádáný méně než v případě steatózy jater, a to zejména po stránce prognózy a komplikací. Jedním z faktorů je skutečnost, že stárnutím dochází k tukové přestavbě žlázy a je otázná, zda tento nálezu považovat ve vyšším věku za patologický. Složitější je pak i hledání kauzality mezi možnými klinickými projevy a nálezem zobrazovacích metod ve vyšším věku.

Patofyziologický podklad je podobný jako u jaterní steatózy. Dochází k akumulaci tuku v pankreatické tkáni, která vytváří charakteristický obraz snížené denzity na CT a zvýšené echogenity při UZ zobrazení. Časem může dojít až k tukové

Novapio

pioglitazon

PIOGLITAZON
LÉK VOLBY¹⁻⁴



ÚČINNOST

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

BEZPEČNOST

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

DOSTUPNOST

15 mg 30 mg 45 mg
malá/velká balení

NOVÁ
BALENÍ

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

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

Reference: **1.** SPC Tan MH *et al.* GLAL Study Group: Comparison of pioglitazone and glimepiride in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 3:544-550. **2.** Kahn SE *et al.* ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006 Dec 7;355(23):2427-43. Epub 2006 Dec 4. **3.** Phung DJ *et al.* Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA.* 2010 Apr 14;303(14):1410-8. **4.** SPC léčivých přípravků Novapio 15 mg, Novapio 30 mg, Novapio 45 mg, datum revize textu 1.7.2024. **5.** Dormandy JA *et al.* Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study. *Lancet.* 2005;366:1279-1289. **6.** Erdmann E *et al.* The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007 May 1;49(17):1772-80. **7.** Wilcox R *et al.* Effects of Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes With or Without Previous Stroke. *Stroke.* 2007;38:865-873. **8.** Betteridge DJ. CV risk modification in diabetes with pioglitazone. *Fundamental and Clinical Pharmacology.* 2009;23:675-679. **9.** Mazzone T *et al.* Effect of Pioglitazone Compared With Glimepiride on Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2006;296:2572-2578. **10.** Nissen SE *et al.* Comparison of Pioglitazone vs Glimepiride on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2008;299:1561-1573. **11.** Genovese S *et al.* Effect of pioglitazone with metformin on HDL-C levels in Type 2 diabetic patients. *J Endocrinol Invest.* 2013;36:606-616. **12.** Kernan WN *et al.* Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke.* 2014; 45: 2160-236. Určeno pro odbornou veřejnost.

NOVAP/09/13/2023c

přestavbě pankreatu, kdy dochází k úbytku pankreatických ostrůvků na úkor tukové tkáně.^{10,25} V odborné literatuře není zavedena přesná terminologie. Lze se setkat s označeními lipomatóza pankreatu, steatóza pankreatu, lipodystrofie, fatty pancreas nebo pancreatic fat replacement (náhrada pankreatu tukem – ztukovatění), která se často používají jako synonyma. Podle některých autorů ale mohou lipodystrofie nebo fat replacement představovat pokročilé stadium lipomatózy, což činí orientaci v terminologii ještě složitější.^{10,26}

Prevalence se odhaduje na 16 % u zdravé populace, ale až 61 % u pacientů s komorbiditami.²⁷ Kromě chronické pankreatitidy je asociována také s diabetem, metabolickým syndromem, obezitou a nadváhou, ethylismem, cystickou fibrózou nebo může být též hereditární.^{10,25,27} V případě diabetes mellitus 2. typu je stále předmětem diskusí, jestli je tuková přestavba příčinou, nebo následkem inzulinové rezistence. V odborné literatuře je popsáno, že podobně jako u steatózy jater je pankreatická lipomatóza proces dynamický a vhodnou intervencí může docházet k její regresi.²⁸ Avšak u jinak zdravých seniorů, u kterých se může lipomatóza pankreatu vyskytovat i přirozeně,^{10,25} nemusí tento náález představovat zdravotní riziko. Tyto skutečnosti je potřeba vzít do úvahy při hodnocení náálezů zobrazovacích metod. Na druhou stranu může lipomatóza pankreatu zvyšovat riziko vzniku akutní pankreatitidy, karcinomu pankreatu nebo kardiovaskulárních onemocnění (podobně jako steatóza jater).²⁶ Každý náález a případná rizika by se proto měly posuzovat s ohledem na pacienta individuálně.

Úbytek pankreatické tkáně na úkor tukové může teoreticky vést až ke ztrátě exokrinní funkce pankreatu. Symptomy, kterými by se dysfunkce exokrinního pankreatu mohla projevovat, zahrnují chronický průjem, malabsorpci, hubnutí, steatoreu, obvykle bez bolestí břicha.¹⁰ Kauzalita toho procesu ale není jednoznačně prokázána, tedy náález lipomatózy pankreatu nemusí nutně znamenat poruchu jeho funkce. V některých případech ale může být skutečně spojen s chronickou pankreatitidou.²⁸

Léčba

Léčebné modalitty jsou probádané mnohem méně než u jaterní steatózy. Vzhledem k podobné patofyziologii lze jako základ léčby využít nefarmakolo-

gická opatření, tedy opět úpravu stravy, redukci hmotnosti, zvýšení pohybové aktivity, omezení konzumace alkoholu. Zaměřit bychom se měli na ty faktory, které předpokládáme jako kauzálně nejpravděpodobnější. V současnosti nemáme k dispozici pro léčbu žádné farmakologické prostředky. U pacientů ve vyšším věku, kdy může docházet k náhradě pankreatické tkáně tukovou, je otázné, zda terapeutickou intervencí vůbec docílíme regrese nálezu. Pacienta ale změna životosprávy určitě nepoškodí.

Steatóza jater a pankreatu u našich pacientů – vlastní zkušenosti

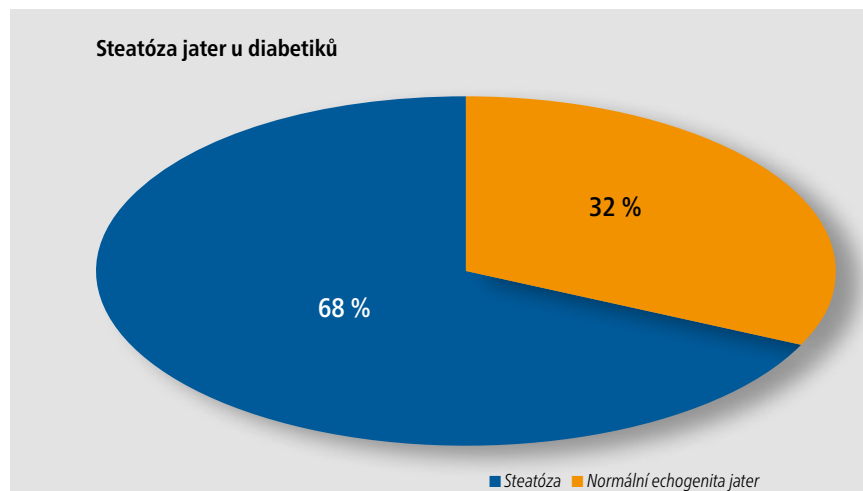
V následujícím textu bychom chtěli ukázat příklad z reálné praxe, jak velký problém může problematika steatotického postižení jater a pankreatu představovat. Není naším cílem předložit vědecký rozbor patientské kohorty, ale poukázat na to, že steatotické postižení uvedených orgánů je skutečným problémem pro klinickou praxi.

Na našem pracovišti v klinice Restrial jsme nabídli v rámci pravidelné dispenzarizace ultrazvukové vyšetření břicha všem pacientům s diabetem 2. typu. **Během jednoho roku jsme vyšetřili 345 pacientů.** Diagnóza jaterní steatózy i pankreatické lipomatózy byla založena na hodnocení echogenity parenchymu pankreatu a srovnání echogenity parenchymu jater a pravé ledviny. Vyšetření prováděl jeden lékař. Hodnocení echogenity pankreatu je sice zatíženo určitou mírou nepřesnosti, ultrazvukové vyšetření ale pořád zůstává dostupnější a levnější alternativou ve srovnání s přesně-

jšími zobrazovacími metodami (magnetická rezonance, CT).

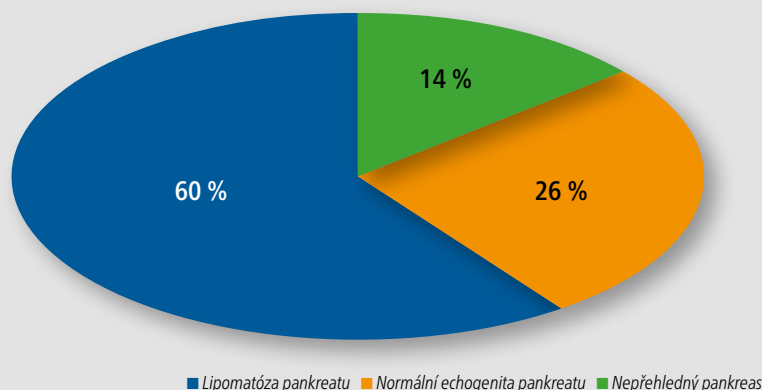
Steatóza jater se prokázala u 235 pacientů (68 %, Obr. 1). Při výše zmíněném odhadu, že fibróza/cirhóza se může rozvinout u 4 % pacientů se steatózou v obecné populaci, můžeme v našem souboru očekávat 9 nových případů cirhózy, pokud nepodnikneme žádnou intervenci. Když vezmeme do úvahy závažnější prognózu pro pacienty s diabetem, kdy se jaterní fibróza může rozvinout až u 10 % pacientů, pak bychom mohli předpokládat až 24 nových případů. To již představuje významný problém pro morbiditu a další management pacientů. Celkem 61 pacientů v našem souboru (18 %) mělo kromě steatózy i další UZ známky hepatopatie (hepatomegalie, známky portální hypertenze, změna echostruktury). Takový náález může ukazovat na zvýšené riziko vzniku fibrózy nebo již probíhající fibrotické změny a měl by vést k pečlivějším kontrolám a elastografickému vyšetření jater.

Lipomatóza pankreatu se prokázala u 207 pacientů (60 %, Obr. 2). Prognóza pankreatické lipomatózy je mnohem méně prozkoumána než v případě jaterní steatózy, ukazuje se však, že následky mohou být velmi podobné. Dosud nemáme k dispozici dostatek dat pro určení, zda a v jaké míře dochází k rozvoji chronické pankreatitidy nebo diabetu z „prosté lipomatózy“. Nemůžeme ani s jistotou určit, zda k lipomatóze dochází vlivem diabetu, nebo se diabetes manifestuje jako následek postupující tukové přestavby žlázy. Jelikož ne všichni pacienti s diabetem mají prokázanou lipomatózu, budou pravděpodobně přípustné obě možnosti. Celkem 39 pacientů (6 %) nemělo jaterní steatózu ani



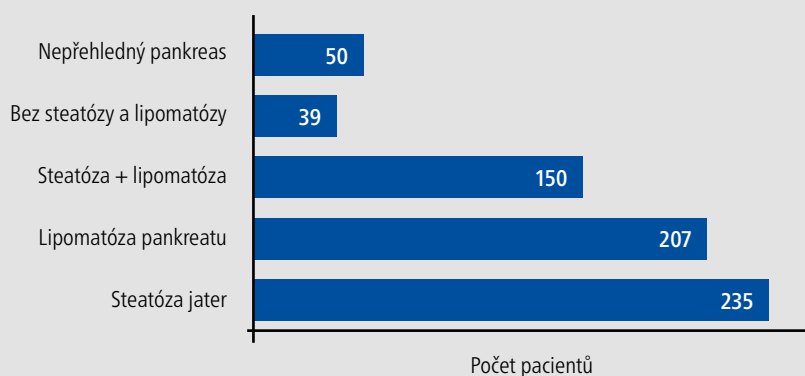
Obr. 1 – Prevalence jaterní steatózy u diabetiků během jednoho roku na pracovišti na klinice Restrial.

Lipomatóza pankreatu u diabetiků (n = 345)



Obr. 2 – Prevalence lipomatózy pankreatu u diabetiků během jednoho roku na pracovišti na klinice Restrial.

Steatotické postižení jater a pankreatu u diabetiků (n = 345)



Obr. 3 – Steatotické postižení jater a pankreatu u diabetiků během jednoho roku na pracovišti na klinice Restrial.

pankreatickou lipomatózu, naopak **obě patologie současně se zjistily až u 150 pacientů** (22 %, Obr. 3). Padesát pacientů (14 %) nemělo pankreas vyšetřitelný pomocí ultrazvuku. Oproti vyšetření jater se jedná o významný rozdíl.

Játra lze díky jejich velikosti většinou zobrazit alespoň zčásti natolik, aby bylo možné posoudit při UZ vyšetření echogenitu parenchymu. Je možné, že prevalence lipomatózy pankreatu v souboru by byla ještě o něco vyšší.

Uvedená čísla ukazují, že se jedná o problematiku skutečně rozsáhlou, a u pacientů je nutné zahájit intervenci podle zmíněných doporučení. Kombinace postižení více orgánů steatózou může z toho vyplývající rizika násobit. Zatímco je jaterní fibróza pořád do jisté míry vratná, cirhóza již představuje nevratný stav s postupnou progresí a nutností další dispenzarizace u specialisty. Tím opět vzrostou náklady na zdravotní péči. Na pracovišti máme zkušenosti z kontrolních vyšetření v souladu s odbornou literaturou, že nález steatózy/lipomatózy může regredovat. Cesta k regresi má značnou interindividuální variabilitu, ale vždy zahrnuje nějakou formu změny životního stylu.

Závěr

Steatotické postižení orgánů je narůstajícím problémem současné medicíny vzhledem k rostoucí prevalenci metabolického syndromu a diabetu. V našem souboru 345 pacientů s diabetem 2. typu jsme prokázali steatotické postižení jater u 68 % a pankreatu u 60 %. **Steatóza jater je kromě rozvoje jaterní fibrózy asociovaná se zvýšením celkového kardiovaskulárního rizika, lipomatóza pankreatu zvyšuje riziko chronické pankreatitidy a karcinomu pankreatu. Obě entity přispívají ke zvýšení morbidit. V rámci péče o pacienty nejenom s diabetem je potřeba tato rizika brát do úvahy a zahájit časnou intervenci.** Základním pilířem zůstávají nefarmakologická opatření. Pacienti s diabetem mohou profitovat také z léčby pomocí určitých antidiabetik, u pacientů bez diabetu v současnosti není jejich použití hrazeno z veřejného zdravotního pojištění a jedná se o použití off-label.

Literatura

- Karen I, Svačina Š, Fejfarová V, et al. Diabetes mellitus a komorbidity: doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře: novelizace 2021. 2., aktualizované vydání. Praha: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství, 2021. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. ISBN 978-80-88280-26-2.
- Karen I, Rosolová H, Souček M, et al. Metabolický syndrom: doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře 2023. Praha: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, [2023]. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. ISBN 978-80-88280-40-8.
- Češka R, Herber O, Vrablík M, et al. Dyslipidemie: doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2017. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, [2017]. Doporučené postupy pro praktické lékaře. ISBN 978-80-86998-89-3.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020;41(1):111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: Eur Heart J 2020;41(44):4255. doi: 10.1093/eurheartj/ehz826. PMID: 31504418.
- Ray KK, Ference BA, Séverin T, et al. World Heart Federation Cholesterol Roadmap 2022. Glob Heart 2022;17(1):75. doi: 10.5334/gh.1154. PMID: 36382159; PMCID: PMC9562775.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol. Nature 2020;582:73–77. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2338-1.
- Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, et al. Global epidemiology of dyslipidaemias. Nat Rev Cardiol 2021;18(10):689–700. doi: 10.1038/s41569-021-00541-4. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33833450.

8. Brůha R, Dvořák K, Fejfar T, et al. Doporučený postup České hepatologické společnosti ČLS JEP pro diagnostiku a léčbu nealkoholové tukové choroby jater. *Gastroenterol Hepatol* 2020;74(2):103–110. ISSN 1213-323X. Dostupné z: doi: 10.14735/amgh2020103.
9. Francque SM, Marchesini G, Kautz A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Rep* 2021;3(5):100322. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100322. PMID: 34693236; PMCID: PMC8514420.
10. Coulier B. Pancreatic lipomatosis: an extensive pictorial review. *Journal of the Belgian Society of Radiology* 2016;100(1):39:1–20. doi: http://dx.doi.org/10.5334/jbr-btr.1014.
11. World gastroenterology practice guideline: NAFLD and NASH. Dostupné online: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/nafl-d-nash>.
12. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al.; American Diabetes Association. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of care in diabetes – 2023. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl. 1):S49–S67.2.
13. Urbánek P. Abnormální jaterní testy: doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře 2023. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, [2023]: 13 s. ISBN: cnb003579795; 978-80-88280-48-4.
14. Ryan MC, Istsopoulos C, Thodis T, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013;59(1):138–43. doi: 10.1016/j.jhep.2013.02.012. Epub 2013 Feb 26. PMID: 23485520.
15. Romanko I, Vrablík M. Aktuální pohled na potravinovou pyramidu. *Svět praktické medicíny* 2021;3(3):80–86. ISSN: 2694-8516.
16. Zdravá třináctka – stručná výživová doporučení pro obyvatelstvo. Dostupné online: <https://www.vyzivaspol.cz/zdrava-trinactka-strucna-vyzivova-doporuceni-pro-obyvatelstvo>.
17. Jirkovská A, Pelikánová T, Anděl M. Doporučený postup dietní léčby pacientů s diabetem. *DMEV* 2012;15(4):235–243. ISSN: 1211-9326.
18. Haluzík M, Sucharda P, Holéczy P, et al. Obezita: doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře 2023. Praha: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP [2023]. Doporučené postupy pro praktické lékaře. ISBN 978-80-88280-45-3.
19. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2021;42(1):17–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa605>.
20. Tuka V, Jiravský O, Kubuš P, et al. Doporučené postupy ESC pro sportovní kardiologii a pohybovou aktivitu pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, 2020. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2021;63(2):235–262. doi: 10.33678/cor.2021.009.
21. Ošťádal P, Tábořský M, Linhart A, et al. Stručný souhrn doporučení pro dlouhodobou péči o nemocné po infarktu myokardu 2022. *Cor Vasa* 2022;64(Suppl.1):7–28. doi: 10.33678/cor.2021.140.
22. Lombardi R, Onali S, Thorburn D, et al. Pharmacological interventions for non-alcohol related fatty liver disease (NAFLD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD011640. doi: 10.1002/14651858.CD011640.pub2. Accessed 29 May 2024.
23. Dajani AI, Abuhammour A. Agents for the treatment of fatty liver disease: focus on essential phospholipids. *Drugs Ther Perspect* 2021;37:249–264. <https://doi.org/10.1007/s40267-021-00838-x>.
24. Stefan N, Hartleb M, Popovic B, et al. Effect of essential phospholipids on hepatic steatosis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease associated with type 2 diabetes mellitus and/or hyperlipidemia and/or obesity: study protocol of a randomized, double-blind, phase IV clinical trial. *Trials* 2024;25(1):374. doi: 10.1186/s13063-024-08208-4. PMID: 38858768; PMCID: PMC11165850.
25. Dupuis H, Lemaitre M, Jannin A, et al. Lipomatoses. *Ann Endocrinol (Paris)* 2024;85(3):231–247. doi: 10.1016/j.ando.2024.05.003. Epub 2024 Jun 12. PMID: 38871514.
26. Paul J, Shihaz AVH. Pancreatic steatosis: a new diagnosis and therapeutic challenge in gastroenterology. *Arq Gastroenterol* 2020;57(2):216–220. doi: 10.1590/s0004-2803.202000000-27. PMID: 32490903.
27. Vitali F, Zundler S, Jesper D, et al. Diagnostic endoscopic ultrasound in pancreatology: focus on normal variants and pancreatic masses. *Visc Med* 2023;39(5):121–130. doi: 10.1159/000533432. Epub 2023 Sep 5. PMID: 37899794; PMCID: PMC10601528.
28. Muftah AA, Pecha RL, Riojas Barrett M, et al. Pancreatic parenchymal changes seen on endoscopic ultrasound are dynamic in the setting of fatty pancreas: a short-term follow-up study. *Pancreatol* 2022;22(8):1187–94.
29. Fujii M, Ohno Y, Yamada M, et al. Impact of fatty pancreas and lifestyle on the development of subclinical chronic pancreatitis in healthy people undergoing a medical checkup. *Environ Health Prev Med* 2019;24(1):10.

Diagnostika a management hypertenze

prof. MUDr. Jitka Mlíková Seidlerová, Ph.D.
II. interní klinika Fakultní nemocnice
a Lékařské fakulty v Plzni

Arteriální hypertenze je nejdůležitější ovlivnitelný rizikový faktor, který zkracuje život prožitý ve zdraví. Komplikace hypertenze vedou k předčasným úmrtím a snižují kvalitu života. Prevalence arteriální hypertenze se v České republice pohybuje kolem 40 %, přičemž její výskyt stoupá s věkem. Za hypertenzi považujeme klinický krevní tlak (TK měřený ve zdravotnickém zařízení) $> 140/90$ mmHg. Standardem managementu hypertenze je i používání metod měření TK mimo zdravotnické zařízení (24hodinová monitorace TK a domácí měření krevního tlaku). Důležité je léčbu hypertenze zahájit včas a léčbu adekvátně a bez zbytečného prodloužení titrovat. Základem farmakologické léčby jsou léky ze skupiny blokátorů renin-angiotenzinového systému, blokátorů kalciových kanálů, sulfonamidových diuretik a betablokátory a jejich kombinace. Léky z dalších tříd přidáváme až do vícekombinační léčby. Bohužel, v současné době kontroly hypertenze dosahuje stále jen kolem 40 % pacientů. U naprosté většiny pacientů je nutná kombinační léčba.

Vysoký systolický krevní tlak patří mezi nejdůležitější rizikové faktory, které zkracují aktivní zdravý život, a u osob starších 50 let je nejčastější příčinou úmrtí.¹ Neléčená nebo nedostatečně kontrolovaná arteriální hypertenze vede ke zvýšenému výskytu cévní mozkové příhody, srdečního selhání, ischemické choroby srdeční, arytmiím, selhání ledvin, je nejčastější příčinou mateřské mortality v rozvinutých zemích, je spojena s očními komplikacemi, zhoršováním kognitivních funkcí a erektilní dysfunkcí (**Obr. 1**). Na druhou stranu včasné zahájení léčby a kontrola hypertenze jsou spojeny se snížením těchto rizik. Metaanalýzy randomizovaných studií ukazují, že snížení systolického klinického krevního tlaku je spojeno s významným snížením kardiovaskulárních komplikací.^{2,3} Je důležité zopakovat, že **cílem léčby arteriální hypertenze je snížení kardiovaskulárního rizika.**

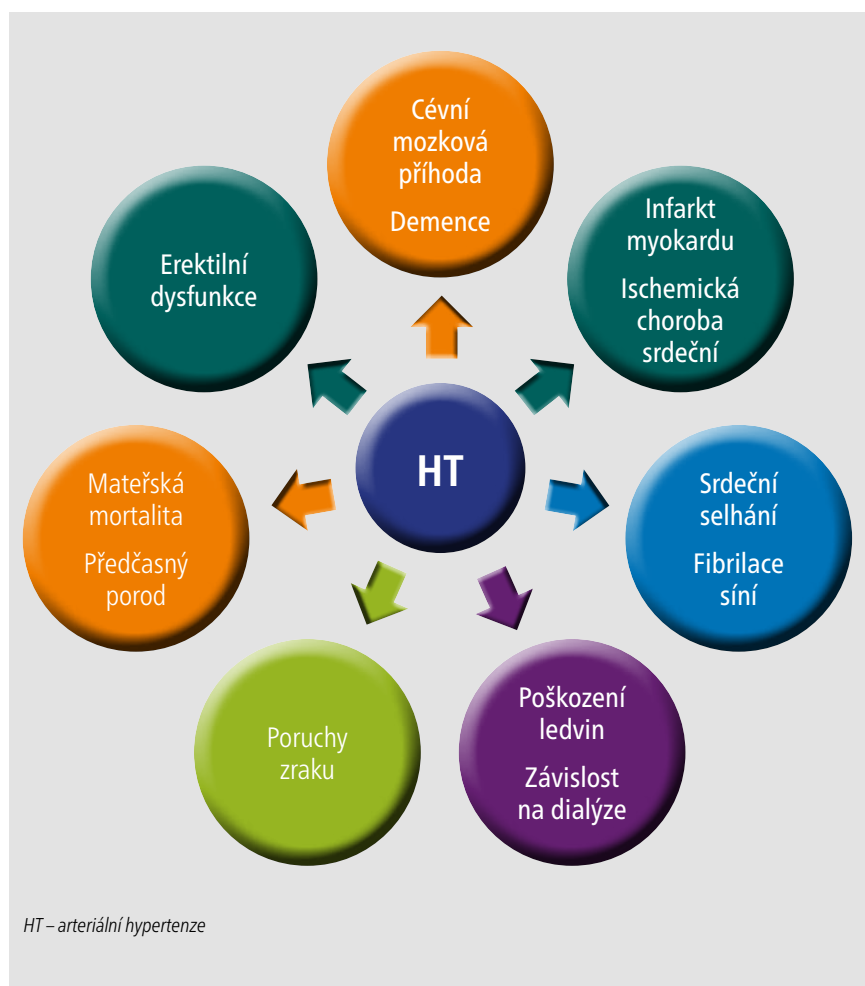
Diagnostika arteriální hypertenze

Základem pro diagnostiku arteriální hypertenze je stále měření TK v ordinaci

Tab. 1 – Definice a klasifikace krevního tlaku a arteriální hypertenze podle typu měření (mmHg)

Definice krevního tlaku podle klinického krevního tlaku		
Kategorie	Systolický tlak [mmHg]	Diastolický tlak [mmHg]
Optimální	< 120	< 80
Normální	120–129	80–84
Vysoký normální	130–139	85–89
Hypertenze 1. stupně (mírná)	140–159	90–99
Hypertenze 2. stupně (středně závažná)	160–179	100–109
Hypertenze 3. stupně (závažná)	≥ 180	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	< 90
Definice arteriální hypertenze podle 24hodinové monitorace TK		
24hodinový průměr	> 130/80	
Denní průměr	> 135/85	
Noční průměr	> 120/70	
Definice arteriální hypertenze podle domácího měření TK		
Průměr domácího měření TK	> 135/85	

Klinický TK je TK měřený ve zdravotnickém zařízení.



Obr. 1 – Důsledky arteriální hypertenze.

lékaře (ve zdravotnickém zařízení, klinický TK). Průměr tří měření $> 140/90$ mmHg během minimálně dvou klinických návštěv považujeme za arteriální hypertenzi. Důležitou součástí monitorace krevního tlaku a kontroly úspěšnosti její léčby je využívání metod měření krevního tlaku mimo zdra-

votnické zařízení (24hodinová monitorace TK a domácí měření krevního tlaku, Tab. 2).^{4,5} Tyto metody umožňují identifikovat hypertenzi bílého pláště a maskovanou hypertenzi. Čtyřiadvacetihodinová monitorace TK je základní metodou při managementu těhotných hypertoniček, jako

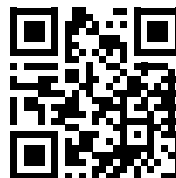
jediná z dostupných metod doporučených odbornými společnostmi umožňuje monitorovat TK během spánku. Jak známo noční krevní tlak (během spánku) je nejsilnějším prediktorem kardiovaskulární mortality i morbidity.⁶

Povinnou součástí diagnostiky hypertenze je zhodnocení dalších rizikových faktorů (lipidogram, glykemie, albuminurie), zjištění funkce ledvin a mineralogramu, močový sediment, krevní obraz, registrace EKG. V indikovaných případech pátráme po důležitých komorbidity (hypertrofie levé komory srdeční, diabetes mellitus, ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin, srdeční selhání, arytmie, cévní mozková příhoda, syndrom spánkové apnoe). U některých pacientů zvažujeme pátrání po sekundární etiologii, nejčastěji se jedná o onemocnění ledvin a z endokrinních příčin je to primární hyperaldosteronismus (Obr. 2, Tab. 3).

Měření krevního tlaku je sice velmi běžným medicínským výkonem, ale často se provádí ne zcela dobře. Pro diagnostiku hypertenze je důležité **měření za standardních podmínek**:

- pacient sedí s opřenými zády,
- s nohama položenými na podlaze, dolní končetiny jsou nepřekřížené,
- manžeta umístěná na střed paže (v úrovni srdce),
- během měření nemluvit,
- tři měření po sobě, s odstupem 1–2 minut mezi měřeními (pouze pokud jsou první dvě měření pod 140/90 mmHg, je možné třetí měření vynechat),
- použít manžetu správné velikosti (příliš úzká manžeta naměřený TK nadhodnotuje),
- před vyšetřením minimálně 3 minuty sedět v klidu.

U starších osob a u pacientů s podezřením na vegetativní dysfunkci je vhodné doplnit měření vestoje (1 a 3 minuty po postavení) k vyloučení ortostatické hypotenze. Při první návštěvě měříme TK na obou pažích. Rozdíl větší než 20 mmHg může svědčit pro stenotické postižení tepen. Při dalších návštěvách měříme TK na paži, kde byl TK vyšší (obvykle dominantní končetina).⁴ Při výběru tonometru je důležité volit přístroj s prokázanou přesností, aktualizovaný seznam validovaných tonometrů přináší webová stránka www.stridebp.org (viz též QR kód).

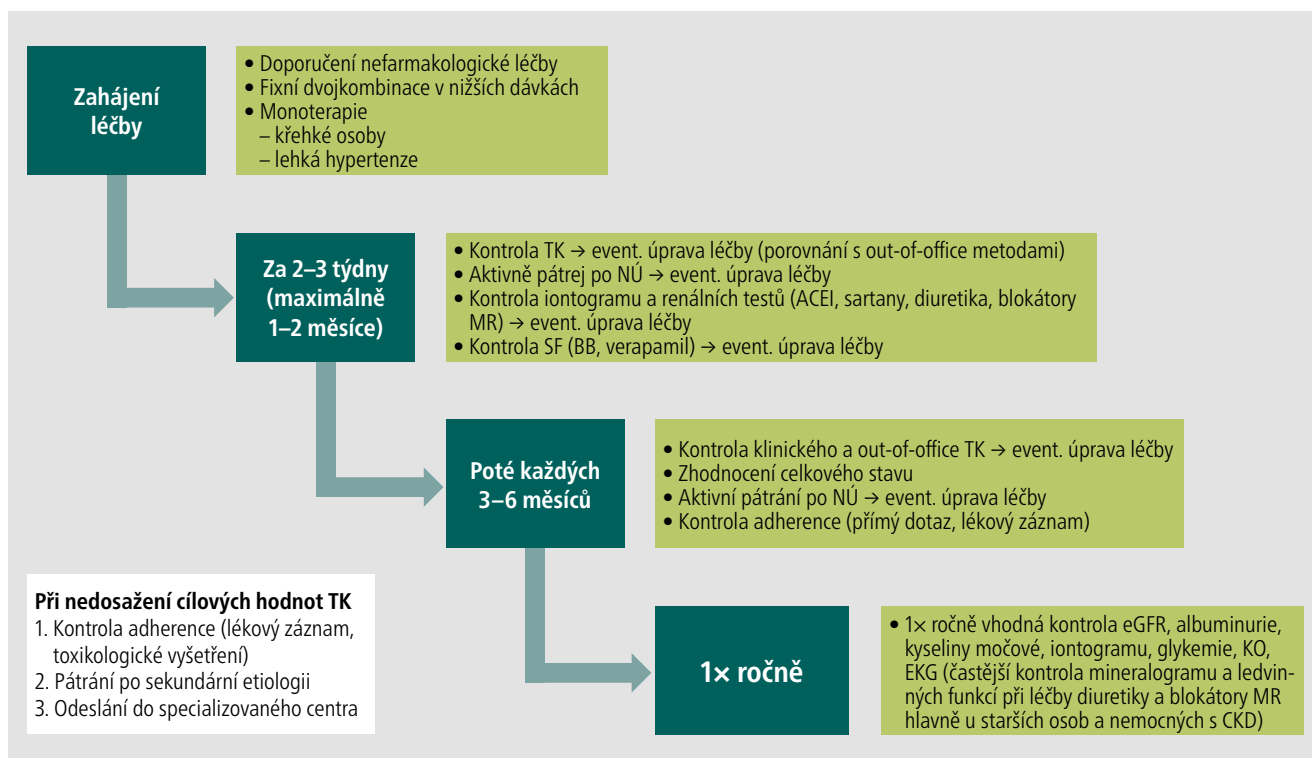


Tab. 2 – Diagnostika krevního tlaku

	Normální < 130/85	Vysoký normální 130–139/85–89	HT 1. stupně 140–159/90–99	HT 2. a 3. stupně > 160/100
Diagnóza	Vysoce pravděpodobná normotenze	Zvaž MHT	Zvaž WCHT	Vysoce pravděpodobná trvalá hypertenze
Management	Opakované měření každých 12 měsíců, po 6 měsících u pacientů s vysokým rizikem	Proved ABPM/HBPM Pokud není k dispozici, opakované měření TK v ordinaci		Potvrd během několika dnů nebo týdnů Ideálně ABPM/HBPM

Upraveno podle citace Stergiou GS, et al. J Hypertens 2021 (1).

WCHT – hypertenze bílého pláště (white coat hypertension), MHT – maskovaná hypertenze (masked hypertension), ABPM – 24hodinová monitorace krevního tlaku (ambulatory blood pressure monitoring), HBPM – domácí monitorace krevního tlaku (home blood pressure monitoring)



Obr. 2 – Management arteriální hypertenze.

Inzerce

24 HODIN POD KONTROLOU

ZOK
formule tablet
s prodlouženým
uvolňováním^{1,2}

Zkrácená informace o přípravku Hypablo

Léčivá látka: 25, 50, 100, 200 mg metoprolol sukcinátu v 1 tabletě s prodlouženým uvolňováním. Indikace: Dospělí: Hypertenze: snížení krevního tlaku a rizika kardiovaskulární a koronární mortality (včetně náhlého úmrtí) a morbidity. Angina pectoris (AP). Symptomatické, chronické lehké až těžké srdeční selhání (CHSS): jako doplněk standardní léčby srdečního selhání k prodloužení přežití, zkrácení doby hospitalizace, zlepšení funkce levé komory, zlepšení stupně srdečního selhání podle klasifikace NYHA a zlepšení kvality života. Srdeční arytmie (SA), zejména supraventrikulární tachykardie. Udržovací léčba po infarktu myokardu (IMI). Funkční srdeční poruchy s palpitacemi. Profylaxe migrény. Děti a dospívající ve věku 6–18 let: Léčba hypertenze. Dávkování: Hypertenze: 50mg 1x denně (1/den). Dávku lze zvýšit až na 200mg/den. AP: 100–200mg/den. Stabilní CHSS: 25mg/den až do 200mg/den (cílová dávka). SA: 100–200mg/den. Po IMI: 200mg/den. Čícní poruchy srdce s palpitacemi: 100–200mg/den. Profylaxe migrény: 100–200mg/den. Pediatrická populace: 0,5 mg/kg/den. Lze zvýšit na 1mg/kg/den nebo 2mg/kg/den. Max. dávka je 50mg/den. Užívá se jednou denně. Tablety se nesmí kousat nebo drtit. Lze rozdělit. Tablety se zapíjejí. Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné beta-blokátory nebo na kteroukoli pomocnou látku. Atrioventrikulární blok druhého nebo třetího stupně. Pacienti s nestabilním, nekompenzovaným srdečním selháním (plicní edém, hypoperfuze nebo hypotenze) a pacienti s kontinuálním nebo intermitentním podáváním léku s ionotropním účinkem, 4 působících na beta-receptory. Klinicky významná sinusová bradykardie nebo hypotenze. Sick sinus syndrome (pokud pacient nemá permanentní kardiostimulátor). Kardiogenní šok. Těžké onemocnění periferních tepen. Metoprolol se nesmí podávat pacientům s podezřením na akutní infarkt myokardu, pokud je srdeční frekvence < 45 tepů/min, interval PQ > 0,24 sekundy nebo systolická hypotenze (krevní tlak < 100 mmHg).

Zvláštní upozornění: Pacientům, kteří jsou léčeni betablokátory, nesmí být současně intravenózně podávány blokátory kalciového kanálu typu verapamil. Metoprolol může zhoršovat příznaky poruch periferního oběhu. U pacientů s Prinzmetalovou anginou pectoris je třeba užívat s opatrností. U bronchiálního astmatu nebo jiných chronických obstrukčních plicních onemocnění je třeba souběžně podávat adekvátní bronchodilatační léčbu. Anafylaktická reakce má u pacientů léčených metoprololem těžší průběh. Náhle vysazení beta-blokátorů, zejména u vysoce rizikových pacientů, může být nebezpečné a je třeba se mu vyhnout, protože může zhoršit chronické srdeční selhání a také zvýšit riziko infarktu myokardu a náhlého úmrtí. Před operací má být anesteziolog informován, že pacient užívá přípravek Hypablo. U pacientů podstupujících operaci se nedoporučuje léčbu beta-blokátory přerušovat. Obsahuje laktózu. Interakce: Pacienti, kteří souběžně užívají blokátory sympatických ganglií, jiné beta-blokátory (tj. oční kapky) nebo inhibitory monoaminooxidázy (IMAO), musí být pod pečlivým dohledem. Pokud má být souběžná léčba klonidinem ukončena, léčbu beta-blokátory je třeba vysadit několik dní před klonidinem. Pacientům, kteří jsou léčeni beta-blokátory, nesmí být intravenózně podávány blokátory kalciových kanálů typu verapamil. Beta-blokátory mohou zvyšovat negativně inotropní a negativně dromotropní účinek antiarytmik. Digitalisové glykosidy ve spojení s beta-blokátory mohou prodloužit dobu atrioventrikulárního vedení a mohou vyvolat bradykardii. U pacientů léčených beta-blokátory zvyšují kardiodepresivní účinek inhalační anestetika. Metoprolol je metabolickým substrátem pro izoenzym CYP2D6 cytochromu P450. Metoprolol by neměl být podáván společně s alkoholem. Blokátory beta-receptorů však mohou vyvolat paradoxní hypertenzní reakce u pacientů, kteří užívají vysoké dávky fenylpropanolaminu. V několika případech byly popsány hypertenzní krize. Souběžná léčba indometacinem nebo jinými inhibitory prostaglandin syntetázy může snižovat antihypertenzní účinek beta-blokátorů. U pacientů užívajících beta-blokátory může být nutné upravit dávkování perorálních antidiabetik. Těhotenství a kojení: Přípravek Hypablo nesmí být podáván v průběhu těhotenství, pokud není jeho indikace nevyhnutelná. Přípravek Hypablo má být podáván během kojení, pouze pokud je jeho použití považováno za nezbytné. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Při provozování činností vyžadujících zvýšenou pozornost (řízení nebo obsluha strojů) je třeba zohlednit fakt, že se při léčbě přípravkem Hypablo mohou objevit závratě a únava. Nežádoucí účinky: únava, závratě, bolest hlavy, bradykardie, posturální hypotenze (velmi vzácné doprovázená synkopou), studené končetiny, palpitace, dušnost při námaze, nauzea, bolest břicha, průjem, zácpa. Velikost balení: 25mg: 30, 100tbl, 50mg: 30, 100tbl, 100mg: 100tbl, 200mg: 100tbl. Podmínky uchování: žádné zvláštní podmínky uchování. Registrační číslo: Hypablo 25 mg: 58/072/23-C Hypablo 50 mg: 58/073/23-C Hypablo 100 mg: 58/074/23-C Hypablo 200 mg: 58/075/23-C Držitel rozhodnutí o registraci: Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10 – Dolní Měcholupy, Česká republika Datum poslední revize textu: 4.7.2024

Výdej: přípravek je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Před předepsáním nebo výdejem přípravku se seznámte s úplnou informací o přípravku, kterou obdržíte na adrese:

Zentiva, k.s., marketingové oddělení
U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, tel.: (+420) 267 241 111,
www.zentiva.cz
Určeno pro odbornou veřejnost.

Reference:

1. SPC přípravku Hypablo, datum poslední revize textu 4. 7. 2024.
2. Kendall M.J. Review article Metoprolol-controlled release, zero order kinetics. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (1989) 14(S):159-179

ID: 739998/04/2025

**Léčivý přípravek není v současnosti dostupný na trhu.
Plánové uvedení léčivého přípravku na trh je v květnu 2025.**

Hypablo®
metoprolol-sukcinát



ZENTIVA

Vyšetření při podezření na sekundární hypertenzi

V indikovaných vyšetřeních zjišťujeme, zda se nejedná o sekundární hypertenzi, ta tvoří zhruba 5 % všech případů hypertenze. Její výskyt je relativně vyšší v mladším věku a v dětství. Častěji na ni myslíme u těžkých hypertoniků, u nově vzniklé nebo náhle zhoršené hypertenze. Identifikace kauzální příčiny a její odstranění mohou vést k úplné normalizaci krevního tlaku. Efekt specifické léčby je tím lepší, čím kratší doba proběhla od vzniku hypertenze do odstranění kauzální příčiny. Podezření na primární hyperaldosteronismus, nejčastější formu endokrinní hypertenze, bychom měli mít vždy při nálezů jak spontánní, tak diuretiky indukované hypokalemie.

Základní screening sekundární etiologie hypertenze uvádí **tabulka 3**.

Rezistentní a pseudorezistentní hypertenze

Rezistentní hypertenze je definována jako klinický TK > 140/90 mmHg při léčbě kombinací minimálně tří antihypertenziv v maximálně tolerovaných dávkách, z nichž jedno je diuretikum.⁴ Diuretikum má v léčebném schématu těžkých hypertoniků zásadní postavení, okultní expanze volumu je totiž velmi častá. U pacientů s rezistentní hypertenzí je namístě vyloučení sekundární etiologie, nejčastěji se jedná o renální hypertenzi nebo primární hyperaldosteronismus. Před zahájením screeningu sekundární hypertenze je však nutné potvrdit adherenci k léčbě. Pseudorezistentní hypertenze z důvodu non-adherence k léčbě je bohužel docela častá.^{7,8} Možností, jak prověřit adherenci k léčbě, je několik: kontrola lékového záznamu, vyšetření léků a jejich metabolitů v krvi nebo moči a podání léků pod kontrolou s monitorací TK. Další příčinou pseudorezistentní hypertenze je efekt bílého pláště (vysoké hodnoty klinického TK a normální hodnoty mimo zdravotnické zařízení) – je tedy nutno vždy doplnit 24hodinovou monitoraci TK. Odpověď na léčbu také může snižovat řada léků.⁴

Terapie arteriální hypertenze

Režimová opatření

Jako u jiných civilizačních onemocnění jsou základem terapie hypertenze režimová opatření:

Tab. 3 – Sekundární hypertenze – klinické známky a základní vyšetření

Typ sekundární hypertenze	Typické známky a příznaky	Základní vyšetření
Renoparenchymatózní	Zhoršení ledvinných funkcí, proteinurie, patologický močový sediment, periferní otoky	Renální testy, albuminurie, proteinurie, močový sediment, zobrazovací vyšetření urotraktu
Renovaskulární	Náhlý vznik nebo zhoršení kompenzace známé hypertenze Zhoršování ledvinných funkcí, nevysvětlitelná atrofie jedné ledviny, generalizovaná ateroskleróza Recidivující „flash“ plicní edémy (u bilaterálních forem)	CT angiografie nebo duplexní sonografie renálních tepen
Primární aldosteronismus	Těžká hypertenze Hypokalemie Svalová slabost a únava Poruchy srdečního rytmu	Plazmatický poměr aldosteron/renin
Feochromocytom/paragangliom	Pestré příznaky Záchvatovitá hypertenze, ale též trvalá Často provázená bolestí hlavy, pocením, stavy zblednutí, palpitacemi Porucha metabolismu glukózy	Metanefriny a normetanefriny v plasmě nebo moči
Hyperkortizolismus	Centrální typ obezity (cushingoidní habitus) Porucha metabolismu glukózy, osteoporóza, modřiny, svalové bolesti	Volný močový kortizol Supresní test s dexametazonem
Léky navozená hypertenze		
Hypertenze v graviditě		
Syndrom spánkové apnoe	Apnoické pauzy, zvýšená únava, epizody mikrosypánku Chybějící pokles nočního tlaku	Polygrafie a polysomnografie
Koarktace aorty	Rozdíl TK > 20/10 mmHg mezi pažemi a paží a dolní končetinou	Echokardiografie CT angiografie

- redukce hmotnosti u osob s nadváhou nebo obezitou,
- pravidelná fyzická aerobní aktivita, vhodná jsou též silová cvičení menší intenzity,
- snížení příjmu soli (< 6 g/den),⁹
- snížení konzumace alkoholu (muži < 20 g denně, ženy < 15 g denně),⁴
- snížení konzumace vysokoenergetických nápojů,
- zanechání kouření.

Farmakologická léčba

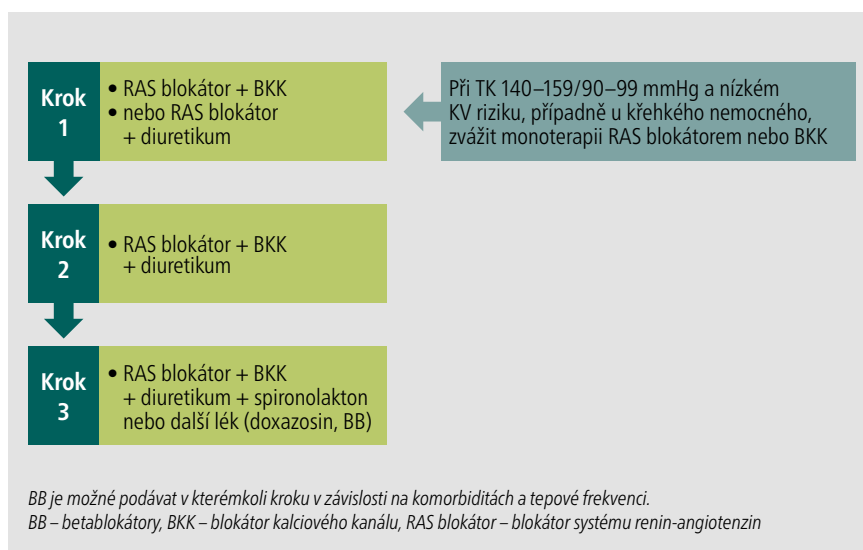
Farmakologickou léčbu zahajujeme vždy, pokud je klinický TK opakovaně > 140/90 mmHg a/nebo je nemocný ve vysokém kardiovaskulárním riziku. Důslednost je třeba především v případě známek orgánového poškození. **Cílové hodnoty se pohybují kolem 130/80 mmHg** klinického TK, v případě dobré tolerance i níže. U pacientů s vysokým normálním krevním tlakem a hypertenzí bílého pláště doporučujeme pravidelné sledování vzhledem k vyso-

kému riziku přechodu do setrvalé hypertenze.

Při volbě antihypertenzní léčby se orientujeme podle klinického stavu nemocného a přidružených komorbidit. Je výhodné ještě před zahájením farmakoterapie znát hodnoty ledvinných testů a iontogramu. Tyto parametry je nutno opakovaně během léčby sledovat (riziková jsou především diuretika – jak sulfonamidová, tak kličková, také blokátory mineralokortikoidních receptorů).

Základní třídy antihypertenziv

- Inhibitory renin-angiotenzinového systému (např. lisinopril, perindopril, ramipril, trandolapril).
- Blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II (sartany, např. telmisartan, candesartan, irbesartan, losartan, valsartan).
- Blokátory kalciových kanálů (např. amlodipin, felodipin, lerkandipin, nitrendipin).
- Betablokátory (např. bisoprolol, carvedilol, metoprolol – preferujeme ZOK formu, nebivolol).



Obr. 3 – Schéma farmakoterapie hypertenze.

- Sulfonamidová diuretika (např. hydrochlorothiazid, chlorthalidon, indapamid). Léčbu začínáme kombinací (nejlépe fixní lékovou dvojkombinací) těchto léků. Monoterapie je vyhrazená pouze

pro hypertoniky 1. stadia s nízkým kardiovaskulárním rizikem a velmi křehké nemocné (**Obr. 3**). Monoterapie stačí maximálně 30 % hypertoniků. Kombinace dvou léků vede ke kontrole hyper-

tenze zhruba u 60 % nemocných.⁹ Naopak zhruba jedna pětina nemocných potřebuje ke kontrole hypertenze kombinaci 4–7 antihypertenziv. **Při kombinaci tří a více antihypertenziv by jedno z nich mělo být diuretikum.** Při nedostatečném efektu trojkombinace léků je vhodné zkontrolovat adherenci k léčbě, zvážit vyloučení sekundární etiologie anebo přidat čtvrtý lék do kombinace.

Doplňková antihypertenziva používáme jako léky čtvrté a další volby nebo pouze ve specifických situacích (například metildopa u těhotných hypertoniců). Tyto léky totiž mají méně dat z prospektivních mortalitních studií. Velmi výhodné je použití nízkých dávek spironolaktonu (12,5–25 mg).¹⁰

Doplňková antihypertenziva

- Blokátory mineralokortikoidních receptorů: Steroidní (např. spironolakton, eplerenon). Nesteroidní (např. finerenon – nebyl zkoušen jako antihypertenzivum, esaxerenon – u nás není k dispozici).

 Carzap®

 CARAMLO®
candesartan cilexetil - amlodipini besilas

 Tezefort®

 TEZEO®

- Kalium šetřící diuretika (např. amilorid).
- Kličková diuretika (např. furosemid).
- Alfablokátory (např. doxazosin, terazosin).
- Alfablokátor kombinovaný s centrálním účinkem (např. urapidil).
- Centrálně působící látky (např. rilmenidin, moxonidin).
- Centrální α_2 -adrenergní agonisté (metildopa).
- Periferní vazodilatační látky (např. minoxidil, u nás k dispozici na magistraliter předpis nebo na speciální dovoz).

Léky v klinickém zkoušení

- Duální blokátory receptoru pro endotelin (např. apocintan).
- Léky interferující s tvorbou angiotenzinogenu (např. zilebesiran).

- Inhibitory aldosteronsyntázy (např. baxdrostat, lorundrostat).
- Agonisté receptoru pro natriuretické peptidy.

Pro více informací ohledně léčby hypertenze ve specifických situacích doporučuji platné doporučené postupy.^{4,9,11}

Přístrojová léčba hypertenze

Přístrojová léčba hypertenze patří mezi lákavé možnosti léčby těžké hypertenze, zatím však byla dostupná pouze v rámci výzkumných projektů. Mezi zkoumané metody patří lumbální sympatektomie, vytvoření centrální arteriovenózní píštěle, aktivace či modulace baroreceptorů a renální denervace. První dvě jmenované metody jsou již opuštěny, třetí metoda figuruje pouze jako studijní metoda. Poslední jmenovaná metoda, renální dener-

vace, je nově uvedena v doporučeních Evropské hypertenzní společnosti z roku 2023⁹ jako možnost ke zvážení u rezistentních hypertoniků, kteří mají odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR) nad 40 ml/min/1,73 m², resp. nad 0,66 ml/s/1,73 m² (úroveň doporučení II, třída důkazů C). V současné době v České republice probíhají jednání se zdravotními pojišťovnami ohledně možností úhrady.

Závěr

Arteriální hypertenze je časté onemocnění, které je spojeno s řadou zdravotních důsledků. Časná diagnostika, časně zahájení léčby a dosažení kontroly krevního tlaku jsou spojeny s významnou redukcí kardiovaskulárního rizika.

Literatura

1. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1223–49.
2. Brunstrom M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA internal medicine* 2018;178:28–36.
3. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–67.
4. Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2022. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Hypertenze Kardiovaskulární Prevence* 2022;supplementum:25.
5. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2021;39:1293–302.
6. Hansen TW, Li Y, Boggia J, et al. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension* 2011;57:3–10.
7. Ceral J, Habrdová V, Voříšek V, et al. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertens Res* 2011;34:87–90.
8. Štrauch B, Petrák O, Zelinka T, et al. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypertens* 2013;31:2455–61.
9. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens* 2023;41(12):1874–2071.
10. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059–68.
11. Cífková R. Hypertension in pregnancy: a diagnostic and therapeutic overview. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2023;30:289–303.

Inzerce



Odbornou lékařskou literaturu naleznete
na stránkách **www.axonite.cz**

AXONITE s.r.o.
nakladatelství
lékařské literatury



LYMPHO 2025



Kongres České lymfologické společnosti ČLS JEP

9.–11. října ● Brno

**Lymfologie
v otázkách
a odpovědích**

save
the date



www.kongres.lympho.cz



t: +420 731 496 060, e: amca@amca.cz, www.amca.cz

Zácpa – choroba více odborností

MUDr. Michal Vjaclovský
Chirurgická klinika 2. LF UK
a FN v Motole, Praha

prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.
Chirurgická klinika 2. LF UK
a FN v Motole, Praha

Zácpa postihuje až 20 % obyvatel ve vyspělých zemích, může být akutní či chronická, primární nebo sekundární, funkční anebo organická. Při primární zácpě je namístě konzervativní léčba nebo biofeedback, po selhání těchto variant lze v některých případech zvažovat léčbu chirurgickou. Cílem sdělení je upozornit na zácpu jako významný problém, zmínit její příčiny, diagnostiku a možnosti léčby.

Zácpa postihuje ve vyspělých zemích až 20 % obyvatel, její incidence stoupá s přibývajícím věkem. Zácpa může představovat přechodnou, zcela benigní záležitost, ale může být také manifestací závažného onemocnění. Podle délky trvání se dělí zácpa na akutní a chronickou. Na rozdíl od všeobecného mínění chronická zácpa není civilizační chorobou. Zácpu znali již před více než 2500 lety Egypťané, později ji zmiňoval ve svých spisech Hippokrates včetně možných způsobů léčby. Podle etiologie se dělí zácpa na primární a sekundární. Zácpa může být funkční nebo organická. Obecně platná definice zácpy neexistuje. Za zácpu se považuje, když pacient je nespokojen se svou schopností vyprázdnit stolicí.

„Zácpou trpí ten, kdo potřebuje nebo se domnívá, že potřebuje, projímadlo nebo jiný prostředek pro stolicí“ (Z. Mařatka, 1957). K zácpě patří typické symptomy. Je provázána bolestí při defekaci, extrémním tlačáním při stolici, dlouhým časem na toaletě, dlouhým intervalem mezi dvěma vyprázdněními (5–10 dnů), bolestí na perineu vestoje, pocitem nedostatečného vyprázdnění a fragmentovanou defekací.

Akutní zácpu je třeba odlišit od náhlé neprůchodnosti střevní. Nejčastěji se jedná o **akutní funkční obstipaci**, která vzniká změnou defekačního stereotypu vlivem stresové situace, náhlé změny místa pobytu a nedostatku soukromí s nedostatečným hygienickým zázemím, například při cestování, o dovolené, při pobytu v nemocnici, změnou stravování, omezením pohybu nebo vlivem nově nasazených léků. K odlišení od střevní ne-

průchodnosti se zástavou odchodu stolice i plynů, kterými se manifestují všechny typy ileózních stavů, přispěje anamnéza, fyzikální vyšetření a doplňující vyšetřovací metody.

Příčina **déletrvajících defekačních obtíží** pacienta může být funkční nebo organická. Vždy je třeba odlišit primární

(idiopatickou) zácpu od sekundární (Tab. 1). Chronická funkční zácpa, zejména u seniorů, obtěžuje pacienty často i mnoho let. Klinická kritéria hodnocení chronické zácpy shrnují **Římská kritéria III a IV**. Při chronické zácpě se musí obtíže vyskytovat nejméně v posledních šesti měsících a nejméně dva

Tab. 1 – Klasifikace zácpy podle etiologie [Volně podle 8]

Obstipace	Etiologie
Primární obstipace	
Akutní obstipace	Akutní funkční zácpa
Chronická obstipace	Opožděný kolonický tranzitorní čas
	Syndrom dráždivého tračníku
	Idiopatické megakolon nebo megarektum (vzácné)
Sekundární obstipace	
Gastrointestinální příčiny	
Kolorektum	Malignita, zánětlivá striktura, divertikulární choroba
	Sekundární megakolon nebo megarektum (m. Hirschsprung)
Anus	Atrezie nebo malformace
	Hereditární hypertrofie vnitřního análního svěrače
Extraintestinální příčiny	
Metabolické a endokrinní	Hypotyroidismus, diabetes, hyperkalcemie, chronické renální selhání, těhotenství
Neurologické	Degenerativní onemocnění CNS (roztroušená skleróza, m. Parkinson)
	Spinální nebo pánevní nervová léze
	Autonomní neuropatie
Léky	Opioidy, anticholinergika, antidepresiva, antikonvulziva
Psychologické	Těžká endogenní deprese
	Poruchy příjmu potravy
Systémová onemocnění	Sklerodermie, Ehlersův-Danlosův syndrom, Chagasova choroba, amyloidóza



Obr. 1 – Transit time – kolonická inerce, kontrastní značky přetrvávají v tlustém střevě i po 72 hodinách. [Foto: Archiv autorů]

z uvedených symptomů musí být přítomny v posledních třech měsících alespoň ve **25 % případů defekací**.

Primární funkční zácpa postihuje častěji ženy než muže v poměru 2 : 1. Mezi významné rizikové faktory patří vyšší věk, nižší socioekonomický status a behaviorální a psychosociální charakteristiky. U chronické zácpy je třeba vždy vyloučit sekundární příčinu (Tab. 1).

Z hlediska tranzitu a evakuace může být primární funkční zácpa rozdělena do tří skupin: obstipace s normální pasáží (normal transit obstipation) – 12 %, obstipace se zpomalenou pasáží (slow transit obstipation, STC), která je až ve 30 % spojena s defekační poruchou (outlet obstruction), a defekační porucha (ODS) 53 %.¹

Obstipace s normální pasáží vzniká obvykle během **života** vypěstovaným **útlumem** vrozeného defekačního reflexu

v důsledku nesprávné **životosprávy** nebo potlačováním potřeby se vyprázdnit. Motilita a funkce střeva je normální, dokonce je **často** normální i frekvence stolice, přesto pacient udává pocit obtížného nebo nedostatečného vyprazdňování, tuhou stolicí, nadýmání, břišní diskomfort až bolesti břicha.² Tato forma se zřejmě klinicky překrývá se syndromem dráždivého tračníku (typ C). Vyskytuje se zhruba ve 12 % případů zácpy.¹

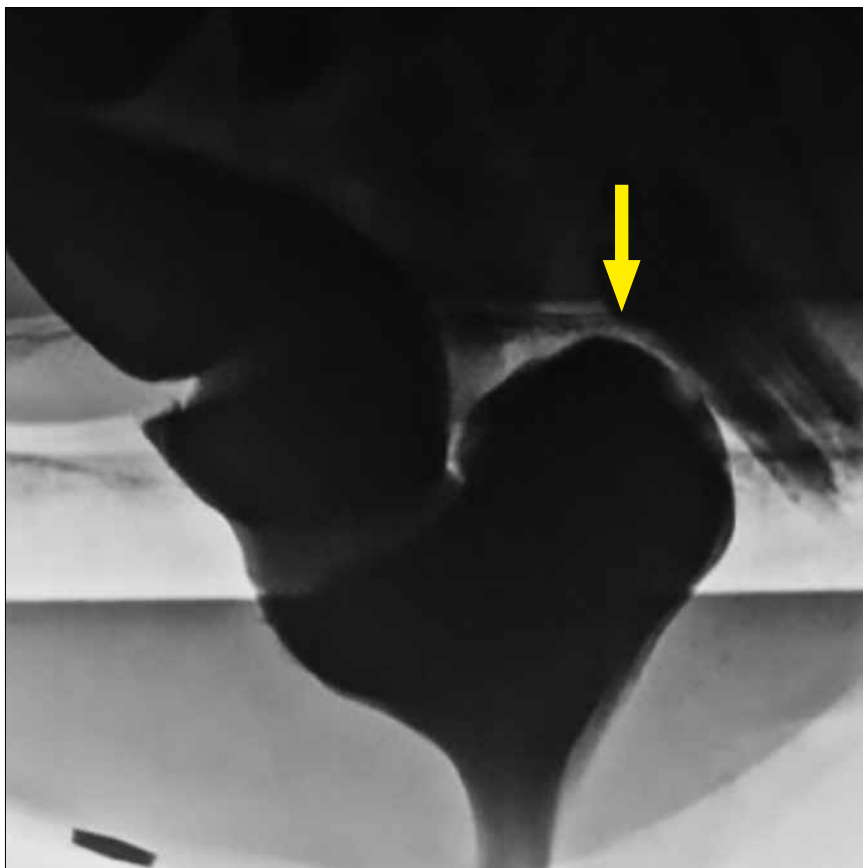
Obstipace se zpomalenou pasáží postihuje všechny věkové kategorie, častěji ženy, začátek potíží je kolem puberty. Izolovaně je obstipace se zpomalenou pasáží pouze v 5 % případů zácpy, ve 30 % je spojena s defekační poruchou.¹ Charakteristická je oslabená peristaltika, zpomalená střevní pasáž, oslabený gastrokolický reflex. Pomalá pasáž vede k delšímu setrvávání střevního obsahu v trávicím traktu, k většímu vstřebávání

vody i ke změně složení mikrobiální flóry s následným ovlivněním střevní motility, sekrece i absorpce. Tuhá stolice je pak příčinou obtížné defekace. Nutkání na stolicí je velmi řídké, vyprázdnění 1× za týden i méně. Pro STC se rovněž používá termín kolonická inerce, vzácně mohou pacienti trpět motilitní poruchou celého gastrointestinálního traktu (Obr. 1), což je označováno jako gastrointestinální dysmotilita (gastrointestinal dysmotility, GID). Globální dysmotilita se může projevovat dysfagií, evakuační poruchou žaludku a dysmotilitou tenkého střeva s dilatací nebo bez dilatace, což se označuje jako chronická intestinální pseudoobstrukce. Chronická dilatace rekta se označuje jako megarektum, je-li dilatován celý tračník, pak megakolon. Stav si může vyžádat vybavení stolice, resekci a/nebo stomii pro impakci rekta stolicí, fekalomem (Obr. 2). Samo dlouhé střevo, dolichokolon nebo megakolon/rektum není indikací k chirurgickému výkonu.

Obstrukční defekační syndrom (ODS) představuje formu chronické obstipace, při které je důsledkem poruch statiky a dynamiky pánve neúplné nebo prodloužené vyprazdňování obsahu



Obr. 2 – CT nález – fekalom v rektu. [Foto: Archiv autorů]



Obr. 3 – Defekografie – ventrální rektokéla. [Foto: Archiv autorů]



Obr. 4 – Anorektální prolaps. [Foto: Archiv autorů]

rekta. ODS se projevuje kombinací nadměrné námahy při defekaci, pocitu nekompletního vyprázdnění, rektálního diskomfortu, závislosti na laxativech a potřeby manuální pomoci, digitace, k vybavení stolice. ODS může být podmíněn širokou škálou patofyziologických poruch pánve, jako je rektokéla (**Obr. 3**), enterokéla, sigmoideokéla, dolichosigmoideum, vnitřní a zevní prolaps rekta (**Obr. 4**), ulcus recti simplex atd. Může být doprovázen abnormální funkcí svěrače – anální dyssynergií nebo anismem. Etiopatogeneze ODS, respektive korelace mezi patofyziologickými poruchami pánve a symptomatologií ODS, není dosud plně objasněna. Většina postižených jsou ženy, jejichž pánevní dno je oslabeno předchozími porody, epiziotomií, předchozí hysterektomií a současně mají urogenitální prolaps a močovou inkontinenci.

Sekundární zácpa je způsobena konkrétním chorobným stavem nebo medicací. Existuje řada léků, které mohou obstipaci vyvolat (**Tab. 2**). Pomalý tranzit střevem je typický pro sekundární obstipaci při hypotyreóze, hyperkalcemii nebo při diabetu.

Tab. 2 – Léky způsobující zácpu

Léková skupina	Upřesnění
Antidepresiva	tricyklická, IMAO
Antipsychotika	haloperidol, risperidon, olanzapin, klozapin
Antihypertenziva	diuretika, klonidin, blokátory kalciového kanálu
Antiarytmika	verapamil, disopyramid
Antiparkinsonika	bromokriptin, biperiden, procykolidin
Hypolipidemika	cholestyramin
Antikulceróza	antacida, sukralfát
Nesteroidní antirevmatika	ibuprofen, naproxen
Analgetika a opioidy	tramadol, fentanyl, morfin, oxycodon, kodein
Iontové přípravky	preparáty kalcia, železa, bismuth, lithium
Cytostatika	vinkristin, cyklofosamid
Další farmakoskupiny	antihistaminika, anticholinergika, sympatomimetika, antidiaroika

Diagnostika

Při vyšetřování obstrukce je třeba rozlišit, zda se jedná o zácpu akutní, nebo chronickou, funkční, či organickou a primární, nebo sekundární. Je třeba zjistit poslední odchod stolice a plynů, změny v defekačním stereotypu, krvácení při stolici, ztrátu chuti k jídlu, hubnutí, pátrat po malignitě v osobní či rodinné anamnéze, předchozím screeningu na kolorektální karcinom, ev. dalších provedených vyšetřeních gastrointestinálního traktu. Důležité je odhalit i charakter a změny životního stylu, stravovací návyky, úroveň fyzické aktivity a užívanou medikaci. Neméně důležité je pátrat po předchozích operačních výkonech v pánvi, dutině břišní a také předešlých operacích páteře nebo míchy. Při prosté akutní či chronické obstrukci bývá fyzikální nález chudý. Důležité je pečlivé vyšetření per rectum k vyloučení náhlé příhody břišní a k vyloučení sekundární příčiny obstrukce – tumoru anorekta/rekta, trombozovaných hemoroidů, akutní/chronické fisury, anorektálního prolapsu, abscesů nebo skybal.

Laboratorní a pomocná vyšetření jsou důležitá k vyloučení závažné organické příčiny. Kromě základního vyšetření krevního obrazu, diferenciálního rozpočtu a biochemického vyšetření (ionty, glykemie, renální funkce, hormony štítné žlázy) je při diferenciální diagnostice chronické zácpy nutné doplnit endoskopické vyšetření (Tab. 3), některé zobrazovací metody (Tab. 4) a neurologické vyšetření včetně EMG pánevního dna.

Tab. 3 – Endoskopická vyšetření

Endoskopická vyšetření	Účel vyšetření
Anoskopie, rigidní rektoskopie	vyloučení neoplazie – možnost biopsie
Dolní endoskopie – sigmoideo-/kolonoskopie	vyloučení neoplazie – možnost biopsie
Manometrie	funkce svěračového aparátu, RAIR (chybí u m. Hirschsprung)
Endorektální ultrasonografie	stav svěračového aparátu

Terapie zácpy

Léčba zácpy má směřovat k odstranění primární příčiny, tzn. léčbě primárních chorob, vyloučení léků způsobujících obstrukci nebo k řešení organického onemocnění trávicího traktu. V případě funkčních

Dulcolax® Guttalax®

ÚČINNÁ ÚLEVA OD ZÁCPY

- předvídatelná úleva
- stimulující přirozený pohyb střev
- lokálně působící kontaktní laxativa¹
- nenávykové, s příznivým bezpečnostním profilem^{1,2}



ZKRÁCENÝ SOUHRN INFORMACÍ O PŘÍPRAVKÁCH

GUTTALAX 7,5 mg/ml perorální kapky, roztok

Složení: Natrii picosulfatis monohydricus 7,5 mg v 1 ml (=15 kapech). **Indikace:** Akutní funkční zácpa a občasné použití pro usnadnění vyprázdnění při chronické zácpě u dospělých, dospívajících a dětí od 4 let. **Dávkování:** Dospělí, dospívající a děti nad 10 let: 10–20 kapek denně. Děti ve věku 4–10 let: 5–10 kapek denně. Lék se pravidelně, při každodenním podávání, užívá (nebo podává dětem) po dobu max. 2 týdnů. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na pikosulfát sodný nebo kteroalkoli pomocnou látku; střevní neprůchodnost nebo obstrukce; silná bolest břicha a/nebo horečnatá akut. břišní příhoda (např. appendicitis) spojená s nauzeou a zvracením; akut. fáze zánět. střevních onemocnění (např. ulc. kolitida); závažná dehydratace. **Zvláštní upozornění:** Děti by neměly užívat bez doporučení lékaře. Není doporučeno každodenní podávání po delší dobu, bez zjištění příčiny zácpy. 1 ml roztoku obsahuje 450 mg sorbitolu, což znamená 600 mg sorbitolu v max. doporu. denní dávce k léčbě dospělých, dospívajících a dětí od 10 let. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou. Obsah sorbitolu v léč. přípravcích pro p. o. podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léč. přípravků užívaných p. o. Pac. s hereditární intolerancí fruktózy nemají užívat tento léč. přípravek. Obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 dávce, tzn., že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce:** Antibiotika, diuretika, kortikosteroidy. **Těhotenství a kojení:** Užívání léku během těhotenství se doporučuje pouze, pokud je to nezbytné. Během kojení je možné jej užívat. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Vzhledem k vasogální odpovědi (např. abdominální spasm) se může objevit závrat a/nebo synkopa. Pokud se u pacientů vyskytne abdominální spasmus, musí se vyvarovat potenciálně nebezpečných úkonů, jako je řízení vozidel nebo obsluha strojů. **Nežádoucí účinky:** Průjem, abdominální křeče, abdominální bolest, abdominální obtíže, zvracení, nauzea. **Závrat a mdloby,** které se objeví po požití léku, jsou spojeny s vasogální odpovědí (např. abdominální spasmus, defekace). **Předávkování:** Při vysokých dávkách se může objevit vodnatá stolice (průjem), abdominální křeče a klinicky závažné ztráty tekutin, drásklu a dalších elektrolytů. Guttalax může při chronickém předávkování způsobit chronický průjem, bolesti břicha, hypokalemii, sekundární hyperaldosteronismus a ledvinové kameny. **Terapie:** V průběhu krátké doby po užití lze zabránit působení přípravku vyvoláním zvracení nebo vyplachem žaludku. Podle stupně postižení je zpravidla třeba náhrada tekutin a úprava porušené elektrolytové rovnováhy, zejména u dětí a starších osob. V některých případech je vhodné podání spasmolytik. **Velikost balení:** 15 ml nebo 30 ml. **Uchovávání:** Při teplotě do 30 °C. **Registrační číslo:** 61/113/73-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Opella Healthcare Czech s.r.o., Generála Píky 430/26, 160 00 Praha 6. **Datum poslední revize textu:** 6. 11. 2023. **Přípravek není vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před výdejem či podáním léku se seznáme s úplnou informací o přípravku.**

DULCOLAX 10 mg čípky

Složení: Bisacodylum 10 mg v 1 čípku. **Indikace:** Krátkodobá léčba zácpy. Příprava pacientů k diagnostickým výkonům, použití v před- a pooperační péči a při stavech, které vyžadují podporu defekace. Indikován u dospělých a dětí starších 10 let. **Dávkování:** Krátkodobá léčba zácpy: Dospělí a děti nad 10 let: 1 čípek, max. 1x denně. Příprava k dg. výkonům a předoperace: Přípravek by měl být podáván pod dohledem lékaře. Dospělí a děti nad 10 let: Dulcolax tbl. – 2 tbl. ráno a 2 tbl. večer před vyšetřením následovně podáním 1 čípku ráno před vyšetřením. **Způsob podání:** Rektální podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léč. látku nebo na kteroalkoli pomoc. látku, ileus, střevní obstrukce, náhlá příhoda břišní s nutností chirurg. výkonu (vč. zánětu slepého střeva), akut. zánět. střevních onemocnění. Silná abdominální bolest spojená s nauzeou a zvracením, která může být známkou závaž. onemocnění. Těžká dehydratace. **Zvláštní upozornění:** Lék by neměl být užíván každodenně nebo po delší dobu bez zjištění příčiny chronické zácpy. Dlouhodobé nadměrné užívání může vyvolat poruchy rovnováhy tekutin a elektrolytů a hypokalemii. Ztráty tekutin střevem mohou přispívat k dehydrataci. U pac. trpících ztrátou tekutin, kde dehydratace může být nebezpečná (např. při ren. insuficienci, u starších pac.), je nutno podávání léku přerušit a jeho opakované podávání zahájit jen pod lékařským dohledem. Nepomáhá snížovat tělesnou hmotnost. Může dojít k hematocitii, která je obecně mírná a spontánně vymizí. Byly hlášeny závratě a/nebo synkopy, které nemusely přímo souviset s lékem. Užívání čípků může vést k pocitu bolesti a lokálnímu dráždění, obzvl. u anální fisury a ulc. proktitidy. **Interakce:** Diuretika, kortikosteroidy. Porucha elektrolytové rovnováhy (např. hypokalemie) může vést ke zvýšení citlivosti na srd. glykosidy. Současné užívání s jinými projímadly může zvýšit projevy gastrointestinálních nežád. účinků. **Těhotenství a kojení:** Užívání během těhotenství se má konzultovat s lékařem. Během kojení lze užívat. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Vzhledem k vasogální odpovědi (např. abdominální spasm) se může objevit závrat a/nebo synkopa. Pokud se u pac. vyskytne abdominální spasmus, musí se vyvarovat potenciálně nebezpečných činností, jako je řízení vozidel nebo obsluha strojů. **Nežádoucí účinky:** Časté: abdominální křeče, bolest, průjem, nauzea. Méně časté: abdominální obtíže, zvracení, krev ve stolici, anální a rektální potíže. Závrat související s vasogální odpovědí (např. abdominální spasmus, defekace). **Předávkování:** Při podávání vysokých dávek se může objevit vodnatá stolice (průjem), abdominální křeče a klinicky závažné ztráty tekutin, drásklu a dalších elektrolytů. Dulcolax při dlouhodobém předávkování může způsobit chron. průjem, bolesti břicha, hypokalemii, sekund. hyperaldosteronismus a vznik ledvinových kamenů. **Léčba:** Po požití tablet přípravku Dulcolax lze minimalizovat nebo zabránit jeho vstřebávání navozením zvracení nebo vyplachem žaludku. Může být potřeba náhrada tekutin a potřeba korekce nerovnováhy elektrolytů, zejména u dětí a starších osob. Je vhodné zvážit podání spasmolytik. **Uchovávání:** Při teplotě do 25 °C. **Velikost balení:** 6 čípků. **Registrační číslo:** 61/790/11-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Opella Healthcare Czech s.r.o., Generála Píky 430/26, 160 00 Praha 6. **Datum poslední revize textu:** 6. 11. 2023. **Přípravek není vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před výdejem či podáním léku se seznáme s úplnou informací o přípravku.**

DULCOLAX 5 mg enterosolventní tablety

Složení: Bisacodylum 5 mg v 1 enterosolventní tbl. **Indikace:** Krátkodobá léčba zácpy. Příprava pacientů k diagnostickým výkonům, použití v před- a pooperační péči a při stavech, které vyžadují podporu defekace. Pro dospělé, dospívající a děti od 4 let. **Dávkování:** Krátkodobá léčba zácpy: Dospělí, dospívající a děti nad 10 let: 1–2 tbl. 1x denně. Děti 4–10 let: 1 tbl. 1x denně. Děti mohou přípravek užívat pouze pod dohledem lékaře. **Příprava k dg. výkonům a předoperaci:** Přípravek by měl být podáván pod dohledem lékaře. Dospělí, dospívající a děti nad 10 let: 2 tbl. ráno a 2 tbl. večer před vyšetřením. Následující den ráno se před vyšetřením podá laxativum s okamžitým účinkem (např. Dulcolax čípky). Děti ve věku 4–10 let užívat 1 den před vyšetřením večer 1 tbl., následující den ráno před vyšetřením pak užívat laxativum s okamžitým účinkem. **Kontraindikace:** Známa hypersenzitivita na bisakodyl nebo kteroalkoli pomocnou látku, ileus, střevní obstrukce, náhlá příhoda břišní s nutností chirurgického výkonu (vč. zánětu slepého střeva), akut. zánět. střevních onemocnění a těžké abdominální bolesti spojené s nauzeou a zvracením, které mohou být známkou závaž. onemocnění. Těžká dehydratace. **Zvláštní upozornění:** Lék by neměl být užíván každodenně nebo po delší dobu bez zjištění příčiny chronické zácpy. Dlouhodobé nadměrné užívání může vyvolat poruchy rovnováhy tekutin a elektrolytů a hypokalemii. Ztráty tekutin střevem mohou přispívat k dehydrataci. U pac. trpících ztrátou tekutin, kde dehydratace může být nebezpečná (například při ren. insuficienci, u starších pac.), je nutno podávání léku přerušit a jeho opakované podávání zahájit jen pod lékař. dohledem. Nepomáhá snížovat tělesnou hmotnost. Může dojít k hematocitii, která je obecně mírná a spontánně vymizí. Byly hlášeny závratě a/nebo synkopy, které nemusely přímo souviset s lékem. Užívání laxativ může vést k pocitu bolesti a lokálnímu dráždění, obzvl. u anální fisury a ulc. proktitidy. **Interakce:** Diuretika, kortikosteroidy. Porucha elektrolytové rovnováhy (např. hypokalemie) může vést ke zvýšení citlivosti na srd. glykosidy. Současné užívání s jinými projímadly může zvýšit projevy gastrointestinálních nežád. účinků. Nesmí se užívat spolu s potravinami na bisakodyl nebo kteroalkoli pomocnou látku. **Těhotenství a kojení:** V těhotenství lze podávat jen po konzultaci s lékařem. Během kojení lze užívat. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Vzhledem k vasogální odpovědi (např. abdominální spasm) se může objevit závrat a/nebo synkopa. Pokud se u pacientů vyskytne abdominální spasmus, musí se vyvarovat potenciálně nebezpečných činností, jako je řízení vozidel nebo obsluha strojů. **Nežádoucí účinky:** Časté: abdominální křeče, bolest, průjem, nauzea. Méně časté: abdominální obtíže, zvracení, krev ve stolici, anální a rektální potíže. Závrat související s vasogální odpovědí (např. abdominální spasmus, defekace). **Předávkování:** Při podávání vysokých dávek se může objevit vodnatá stolice (průjem), abdominální křeče a klinicky závažné ztráty tekutin, drásklu a dalších elektrolytů. Dulcolax při dlouhodobém předávkování může způsobit chron. průjem, bolesti břicha, hypokalemii, sekund. hyperaldosteronismus a vznik ledvinových kamenů. **Léčba:** Po požití tablet přípravku Dulcolax lze minimalizovat nebo zabránit jeho vstřebávání navozením zvracení nebo vyplachem žaludku. Může být potřeba náhrada tekutin a potřeba korekce nerovnováhy elektrolytů, zejména u dětí a starších osob. Je vhodné zvážit podání spasmolytik. **Velikost balení:** 40 tablet. **Uchovávání:** Žádné zvláštní požadavky. **Registrační číslo:** 61/406/08-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Opella Healthcare Czech s.r.o., Generála Píky 430/26, 160 00 Praha 6. **Datum poslední revize textu:** 6. 11. 2023. **Přípravek není vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před výdejem či podáním léku se seznáme s úplnou informací o přípravku.**

1. SPC léku Dulcolax, Dulcolax čípky a Guttalax [online]. SÚKL cit. [17.03.2025]: www.sukl.cz

2. Bouchoucha M, et al. Drugs - Real World Outcomes 2023;10:249–261

Určeno pro odbornou veřejnost
MAT-CZ-2500275 – 1.0- 05/2025

Opella.

Generála Píky 430/26, Dejvice,
160 00 Praha 6, Česká republika

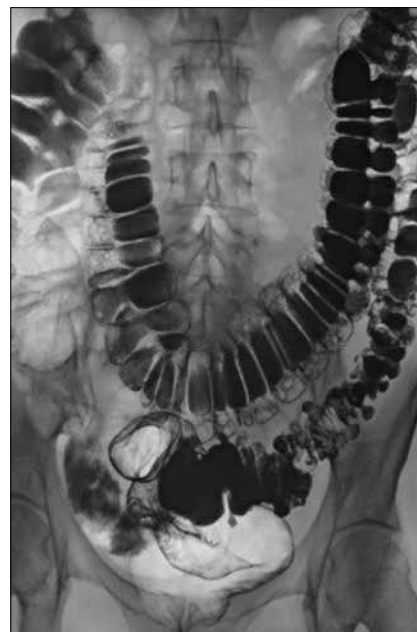
Tel.: (+420) 233 086 111
E-mail: cz-info@sanofi.com

Tab. 4 – Zobrazovací metody

Zobrazovací metody	Účel vyšetření
Nativní snímek břicha	rozlíšení obstipace/ileózní stav
CT břicha	vyloučení neoplazie, stenózy, divertikulárního postižení aj.
CT kolonografie	vyloučení stenózy, dolichokolon/sigma, divertikulárního postižení aj.
Irigografie	vyloučení stenózy, dolichokolon/sigma, divertikulárního postižení aj.
Defekografie, MR defekografie	průkaz poruchy pánevního dna
Transit time	rychlost průchodu GIT



Obr. 5 – Konfigurace střeva, které lze korigovat resekčním výkonem. Dolichosigmoideum – irigografie. [Foto: Archiv autorů]



Obr. 6 – Dolichokolon – irigografie. Bizarní nálezy konfigurace kolon, vedlejším nálezem divertikulóza sigmatu. [Foto: Archiv autorů]

Tab. 5 – Přehled laxativ, indikace, výhody a eventuální nevýhody [Volně podle 3]

Léčivá látka	Název přípravku	Forma	Vhodné indikace	Výhoda	Nevýhoda
Léčiva					
pikosíran sodný	Guttalax	gtt, tbl	chronická zácpa	okamžitý efekt	
	Laxygal	gtt	akutní porucha vyprazdňování	předvidatelný efekt	
	Regulax Pikosulfát kapky	gtt		nepůsobí průjem	občas křeče
	Regulax Pikosulfát kostky 10 mg	pastilky		bez vážných vedlejších účinků	
bisacodyl	Dulcolax	tbl i čípky	jako u pikosíranu	jako u pikosíranu	jako u pikosíranu
	Bisacodyl-K	tbl			
	Fenolax	tbl			
folia sennae (sennosidy) sennové glykosidy – kombinace	čaj z listů senny	čaj	chronická zácpa	forma léčivých čajů je někdy preferovaná	melanosis coli
	sennový list	čaj			občas křeče
laktulóza	Duphalac	roztok	zácpa u dětí	nepůsobí křeče	nadýmání
	Lactulosa Biomedica	sirup	tuhá stolice		pomalejší nástup účinku (3. den)
	Lactulose AL sirup	sirup	zácpa a onemocnění jater		průjem
glycerin	Suppositoria Glycerini Léčiva	supp	terminální zácpa či akutní porucha vyprazdňování		omezená účinnost, aplikace do konečníku je někdy nepohodlná
Doplňky stravy					
galaktomanan guar	Benefibra		lehká zácpa	dobrá tolerance	omezená účinnost, nadýmání, relativní absence většího počtu kvalitních vědeckých studií
psyllium (<i>Plantago ovata</i>) – vyčištěné obaly semene jitrocele indického	Psyllium		lehká zácpa	dobrá tolerance	omezená účinnost, nadýmání, relativní absence většího počtu kvalitních vědeckých studií

poruch je důležité podpořit správný životní styl, pravidelný denní režim s dostatečným časovým prostorem a klidem na defekaci, nácvikem defekace, dostatečnou hydratací a fyzickou aktivitou.

Akutní prostá zácpa zpravidla nevyžaduje další vyšetření a léčbu. Lze podat osmotické laxativum (laktulóza), glycerinový čípek či aplikovat klyzma, např. Yal. Důležitá jsou dietní opatření – zvýšit příjem vlákniny na 20–25 g za den, dostatečnou hydrataci 1,5 až 2 litry tekutin denně a fyzickou aktivitu.

Úvodní léčba pacientů s primární chronickou zácpou je vždy konzervativní, spočívající v zavedení jednoduchých režimových opatření zahrnujících úpravu životosprávy, úpravu chronické medikace, zvýšení fyzické aktivity, užívání laxativ, čípků a klyzmat (**Tab. 5**).

Projímadla se liší způsobem účinku, rozlišují se laxativa objemová, salinická a stimulační. Zlepšení mohou přinést eubiotika, ev. probiotika.

Objemová laxativa na sebe vážou vodu a tím zvětšují objem řidší stolice, jsou to laxativa s nejpřirozenějším účinkem. Patří k nim psyllium, z potravin sušené švestky nebo fíky. **Salinická (osmotická) laxativa** zředí střeční obsah, ze střeva se nevstřebávají. Tím, že na sebe natahují vodu, změkčují střeční obsah. Do této skupiny patří iontové roztoky (síran hořečnatý, fosforečnan sodný), polyetylen glykol (Fortrans®) a laktulóza. Tato laxativa se využívají i k očistě střeva před kolonoskopií nebo chirurgickými zákroky. Patří k nim iontové roztoky – síran hořečnatý, fosforečnan sodný, polyetylen glykol (Fortrans®) a laktulóza. **Stimulační (kontaktní) laxativa** podporují střeční pasáž přímou stimulací podslizniční nervové pleteně, čímž stimulují tvorbu střeční šťávy i pohyb střeva. Jako laxativa se používají senosidy (různé čaje, Regulax®), laxativa polyfenolové skupiny – pikosíran sodný, např. Guttalax® či bisacodyl (Dulcolax®) a bisacodylové čípky (Dulcolax®). Guttalax® působí tak, že pikosíran sodný se ve

střevě činností střevních bakterií rozštěpí na difenol a ten přímo stimuluje střevo. K dalším **laxativům** lze řadit glycerinové čípky či klyzma se sorbitolem a dokusátem sodným (Yal®), ačkoli se jedná též o laxativa osmotická.

V rámci režimových opatření je nutné dbát především na dostatečný příjem vlákniny a dostatečný příjem tekutin. Za vysoce efektivní se považuje fyzická aktivita. Fyzioterapie pánevního dna představuje velmi důležitou součást konzervativních postupů v léčbě pacientů s ODS. Biofeedback je tréninková psychofyzioterapeutická metoda, která pomocí zpětné vazby pomáhá efektivně trénovat svaly dna pánevního. Za pomoci fyzioterapeuta pod vědomou kontrolou s biofeedback přístrojem zlepšují pacienti koordinaci svalů a posilují délku a sílu svalové kontrakce. Úspěšnost biofeedbacku vyžaduje dobrou motivaci pacienta, který musí být ochoten věnovat svůj čas a úsilí absolvování všech léčebných sezení.

Minimálně invazivní metodou léčby zácpy může být neuromodulace stimulací sakrálního nervu (SNS). Původním cílem SNS bylo posílit reziduální funkci morfologicky intaktního, ale funkčně insuficientního zevního análního svěrače a svalstva pánevního dna, slibné výsledky byly prezentovány u obstrukčního defekačního syndromu a chronické obstipace. Optimálním místem s nejlepší odpovědí při sakrální stimulaci je foramen sacrale dorsale v úrovni S3 – zavedení elektrody lze provést v lokální nebo celkové anestezii. V České republice se SNS provádí výjimečně ve specializovaných centrech pro fekální inkontinenci, nikoli pro obstipaci.

Operační léčba primární chronické zácpy by měla být indikována až po selhání konzervativní léčby a biofeedback terapie. Pomocí k identifikaci kandidátů operační léčby jsou skórovací systémy – schémata, např. Cleveland Clinic Florida Constipation Score (Agachan, Wexner), ODS skóre, Knowles-Eccer-

sley-Scott-Symptom Score (KESS) nebo Chinese Constipation Questionnaire (CCQ). Operačními výkony jsou zpravidla reduktivní resekce, v krajním případě kolektomie.

Chirurgické možnosti léčby ODS

Chirurgicky lze dosáhnout anatomické korekce nálezu, který způsobuje defekační poruchu. Operovat lze otevřeně, miniinvazivně, tzn. laparoskopicky nebo roboticky asistovaně a kombinovanými přístupy. Příklady konfigurací střeva, které lze korigovat resekčním výkonem a dosáhnout „fyziologického“ tvaru střeva, jsou uvedeny na **obrázcích 5 a 6**.

Korekce rektokély lze dosáhnout staplerovou transanální resekci rekta (STARR). Obdobný výkon je TRANSTAR. Jedná se o staplerovou transanální resekci rektální mukózy nebo stěny za použití stapleru. Indikací je rektální intususcepce, rektokéla, kompletní/parciální rektální prolaps. Další možností terapie ODS je laparoskopická či roboticky asistovaná ventrální nebo dorzální rektopexie.^{4,5,6} Indikací k operaci je rektokéla a kompletní rektální prolaps. Výkonem je rektopexie provedená stehem nebo implantací sítky, s resekci nebo bez resekce vždy přítomného dolichosigmoidea.⁷

Závěr

Obstipace je závažný medicínský problém. Výrazně snižuje kvalitu života, nesmí být bagatelizována. Vždy je třeba odlišit primární (idiopatickou) zácpu od sekundární. Jde o problém interdisciplinární, spadající do kompetence gastroenterologů, neurologů, psychiatrů a psychologů, rehabilitačních odborníků a také chirurgů. Léčba má postupovat od jednoduchých opatření včetně úpravy režimu k medikaci. Rozvaha o chirurgické léčbě je namísto u pacientů s ODS a obstipantů po neúspěchu neinvazivní léčby.

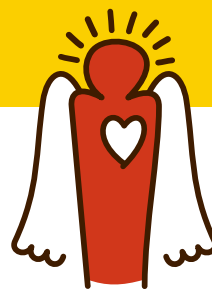
Prohlášení: Autoři nemají v souvislosti s tématem práce žádný střet zájmů.

Literatura

- Ragg J, McDonald R, Hompes R, et al. Isolated colonic inertia is not usually the cause of chronic constipation. *Colorectal Dis* 2011;13:1299–1302.
- Suares N, Ford A. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1582–1591.
- Martínek J. Laxativa – bezpečná a účinná. *Prakt Lék* 2014;94(2):79–82.
- D'Hoore A, Cadoni R, Penninckx F. Long-term outcome of laparoscopic ventral rectopexy for total rectal prolapse. *Br J Surg* 2004;91:1500–1505.
- Consten EC, Van Iersel JJ, Verheijen PM, et al. Long-term outcome after laparoscopic ventral mesh rectopexy: an observational study of 919 consecutive patients. *Ann Surg* 2015;262:742–748. doi: 10.1097/SLA.0000000000001401.
- Formijne Jonkers HA, Maya A, Draaisma WA, et al. Laparoscopic resection rectopexy versus laparoscopic ventral rectopexy for complete rectal prolapse. *Tech Coloproctol* 2014;18:641–646.
- Karas JR, Uranues S, Altomare DF, et al.; Rectal Prolapse Recurrence Study Group. No rectopexy versus rectopexy following rectal mobilization for full-thickness rectal prolapse: a randomized controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2011;54(1):29–34.

8. Senapati A, Gray RG, Middleton LJ, et al. PROSPER Collaborative Group. PROSPER: a randomised comparison of surgical treatments for rectal prolapse. *Colorectal Dis* 2013;15:858–868.
9. Herold, A, et al. *Coloproctology*. Berlin: Springer, 2017.
10. Pfeifer J. Surgical options to treat constipation: A brief overview. *Rozhl Chir* 2015;94:349–361.
11. Senapati A, Gray RG, Middleton LJ, et al.; PROSPER Collaborative Group. PROSPER: a randomised comparison of surgical treatments for rectal prolapse. *Colorectal Dis* 2013;15:858–868.

Inzerce



Nadace Dobrý anděl posílá vaše
příspěvky rodinám vážně nemocných

DO POSLEDNÍHO HALÉŘE

Šimon, 12 let

Má za sebou už desítky zlomenin, potýká se s tzv. **nemocí křehkých kostí**. Zlomeninu mu může způsobit i malé zakopnutí, pohyb mu navíc ztěžují problémy s páteří. Rozhodně se ale nevzdává, dál se naplno věnuje skautingu a řezbářství.



Pomáhejte dětem i rodičům s vážným onemocněním.

www.dobryandel.cz

Cílená léčba intersticiálních plicních procesů

doc. MUDr. Martina Šterclová, Ph.D.

Pneumologická klinika 2. LF UK

a FN Motol, Praha

Pneumologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha

Intersticiální plicní procesy tvoří heterogenní skupinu chorob, pro něž je typické postižení plicních sklípků a drobných bronchiolů. Zatímco pro některé choroby je typické izolované postižení plicní tkáně, v jiných případech (například v rámci systémových chorob pojiva nebo sarkoidózy) jsou plíce jedním ze zasažených orgánů. Cílená léčba našla svoje největší využití právě u zmiňovaných systémových chorob pojiva, kde i plicní projevy umíme ovlivnit zásahem do imunopatogeneze nemoci. Uplatňuje se dále u nemocných s progredujícím fibrotizujícím fenotypem intersticiálního plicního postižení včetně idiopatické plicní fibrózy, kde současné léčebné možnosti umožňují zpomalit proces fibrotické přestavby plicní tkáně díky cílenému zásahu do mechanismu fibrogenese. Pozadu nezůstávají ani vzácné intersticiální plicní procesy, cílená léčba je k dispozici pro část pacientů s plicní histiocytózou z Langerhansových buněk, pro pacienty s autoimunitní plicní alveolární proteinózou nebo pro nemocné s deficitem kyselé sfingomyelinázy, typ B.

O d počátku 21. století nastal v léčbě intersticiálních plicních procesů (IPP) velký zvrat. Po desetiletích léčby symptomatické, ale bohužel i léčby, která nemocným nejenže nepomáhala, ale spíše škodila (kombinace prednison, azathioprin u nemocných s idiopatickou plicní fibrózou [IPF]), byl prokázán příznivý efekt antifibrotik na zpomalení poklesu plicních funkcí právě u nemocných s IPF.

Jenomže IPF není zdaleka jediný IPP, skupina čítá mnoho nozologických jednotek. Část z nich postihuje výlučně plicní tkáň, IPP ale může být i součástí multisystémového postižení. Poslední klasifikace IPP z roku 2002 rozděluje IPP na idiopatické, IPP spojené s exogenní expozicí, IPP asociované se systémovými chorobami pojiva, sarkoidózu a jiné granulomatózy a ostatní IPP, jako je např. lymfangioleiomyomatóza nebo eozinofilní pneumonie.¹ Tato klasifikace příliš neodráží etiopatogenezi jednotlivých IPP, přitom o cílené léčbě můžeme hovořit právě tam, kde se nám příčinu a vznik

choroby podařilo alespoň do určité míry rozklíčovat. Cílená léčba je totiž taková, jejíž mechanismus účinku je zaměřen cíleně na ovlivnění určitého biologického procesu, který je patologicky aktivován a vede k onemocnění.

Pacienti s IPF relativně často a s velkou nadějí zaměňují svoji diagnózu s cystickou fibrózou a dožadují se nasazení modulatorové léčby. Častým požadavkem ze strany pacienta bývá dále genová terapie, cílené rozpuštění jizev v oblasti plic, například výplachem nebo inhalací léčivé látky. Pro pacienty je následně velkým zklamáním, když jejich požadavkům stále ještě neumíme vyhovět. Přesto můžeme v některých případech nemocným nabídnout signifikantně lepší výsledky, než tomu bylo před rokem 2000.

S jakými IPP se v praxi setkáváme nejčastěji a lze je cíleně léčit?

V Centrech pro diagnostiku a léčbu IPP jednoznačně dominují pacienti s (a) IPF, pacienti s (b) exogenními aler-

gickými alveolitidami, (c) pacienti se sarkoidózou a (d) velmi heterogenní skupina nemocných s plicním postižením na podkladě systémové choroby pojiva.

a) Pacienti s IPF

Typickým rysem IPF je postupná fibrotická přestavba plicního parenchymu, která vede u většiny nemocných v průběhu několika let k respiračnímu selhání a předčasnému úmrtí. Výzkum zaměřený na mechanismy fibrogenese vedl ke klinickým studiím testujícím nintedanib a pirfenidon, které se staly prvními léčivými cíleně zpomalujícími onemocnění. Registrační studie se nevěnovaly otázce vývoje radiologického nálezu u nemocných léčených a neléčených antifibrotickou léčbou, primárním cílem u obou antifibrotik bylo zhodnotit míru poklesu usilovné vitální kapacity (FVC) u nemocných léčených a neléčených antifibrotiky po 52 týdních. Zajímavá data v tomto ohledu přináší práce autorů Balestro et al., věnovaná korelaci změn funkčních parametrů a radiologického

nálezů zjištěného výpočetní tomografií s vysokou rozlišovací schopností (HRCT) u nemocných léčených antifibrotiky pro IPF.² Studie neprokázala korelaci mezi změnou FVC a změnou rozsahu alveolárního postižení, intersticiálního postižení nebo rozsahu voštiny. Autoři překvapivě pozorovali u skupiny nemocných léčených pirfenidonem zvýšení rozsahu alveolárních změn po roce léčby (u nintedanibu podobná korelace pozorována nebyla). Práce věnovaná vývoji HRCT nálezů u nemocných s IPF léčených nintedanibem a užívajících placebo prokázala nejen zpomalení poklesu FVC, ale i zpomalení radiologického vývoje choroby.³

Samozřejmě byly testovány i další látky, jejichž účelem bylo cíleně ovlivnit mechanismus fibrotizace plicní tkáně. V třetí fázi klinického zkoušení byl testován inhibitor autotaxinu 1 ziritaxestat, lidský rekombinantní pentraxin 2 zinpentraxin- α nebo pamrevlumab, monoklonální protilátka proti růstovému faktoru pro pojivovou tkáň.⁴ U žádné z uvedených molekul ale nebylo dosaženo primárního endpointu a studie byly předčasně ukončeny.

V současné době probíhají druhé (b) a třetí fáze studie testující efekt admilparantu (antagonista receptoru kyseliny lysofosfatidové) a bexotegrastu (duální selektivní inhibitor integrinů $\alpha\beta6$ a $\alpha\beta1$). Recentně byla dokončena III. fáze klinického hodnocení testujícího v léčbě IPF nerandomilast (inhibitor fosfodiesterázy 4B), s pozitivním výsledkem.⁵

Řada prací prokázala, že nintedanib a jeho efekt na zpomalení poklesu plicních funkcí lze využít i u nemocných, kteří IPF nemají. Lék sice na jednu stranu ovlivňuje procesy vedoucí k poklesu plicních funkcí v důsledku v čase postupujícího plicního onemocnění (např. IPF),

efekt ale není specifický pro tuto jednu nozologickou jednotku a vztahuje se prakticky na všechny IPP provázené v čase postupujícím plicním jizvením (Tab. 1).⁶ Je zajímavé, že progredující fibrotizující IPP je definován nejen poklesem plicních funkcí, ale i zhoršením radiologického nálezů ve smyslu progresu fibrotických změn. Klinické studie testující nerandomilast a také inhalačně podávaný pirfenidon u nemocných s fenotypem PF-IPP nadále probíhají.

b) Pacienti s exogenními alergickými alveolitidami

Oproti IPF patří **exogenní alergické alveolitidy (EAA)** mezi choroby, pro něž není cílená léčba zatím k dispozici. Výjimku tvoří nemocní s v čase progredujícím fenotypem plicní fibrózy na podkladě EAA, kteří mohou profitovat z léčby nintedanibem. Jak jsme si však výše vysvětlili, efekt nintedanibu není cílen na etiopatogenetické mechanismy konkrétní choroby, ale obecně na proces fibrogenese. Observační studie věnovaná efektu léčby rituximabem u limitovaného počtu nemocných s EAA naznačila, že by rituximab mohl mít příznivý efekt na stabilizaci procesu u vybraných nemocných s EAA.⁷

c) Pacienti se sarkoidózou

Navzdory rozsáhlým výzkumům zůstává **sarkoidóza** nadále procesem idiopatickým. I v tomto případě lze u vybraných nemocných využít cílenou léčbu, tedy inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α), které vazbou na transmembránový solubilní TNF- α ovlivňují mechanismy zánětu. Využít lze infliximab (chimérická monoklonální IgG1 protilátka), případně adalimumab (rekombinantní lidská IgG1 monoklonální protilátka).^{8,9} Je potřeba mít na paměti, že se nejedná o léčbu první volby.

Z léčby infliximabem profitují dominantně pacienti se sarkoidózou kůže a s neurosarkoidózou.¹⁰ Cílená léčba sarkoidózy je vyhrazena pro pacienty se sarkoidózou refrakterní na léčbu systémovými kortikosteroidy i konvenčními imunosupresivy, případně pro pacienty, kteří mají jednoznačnou kontraindikaci této terapie.

d) Heterogenní skupina nemocných s plicním postižením na podkladě systémové choroby pojiva

S plicním postižením je asociována řada **systémových nemocí pojiva**, typicky se jedná o revmatoidní artritidu, systémovou sklerodermii nebo idiopatickou inflamatorní myozitidu. **Ta-bulka 2**^{11–26} shrnuje možné využití cílené léčby u nemocných s IPP v rámci systémové choroby pojiva. Účinky nintedanibu na zpomalení poklesu plicních funkcí se uplatňují i u nemocných se systémovou sklerodermií, a to bez ohledu na skutečnost, že se jedná o systémové onemocnění s patogenezi odlišnou od IPF.²⁷

Méně časté IPP a jejich cílená léčba

Mezi „jiné granulomatózy“ patří také **granulomatóza s polyangiitidou (GPA)** a **eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA)** – obě onemocnění jsou s plicním postižením spjata poměrně typicky. Za cílený zásah do imunitních reakcí lze považovat léčbu rituximabem (GPA i EGPA) a u EGPA v indikovaných případech léčbu mepolizumabem. Mepolizumab je doporučen především u nemocných s relabující/refrakterní EGPA, bez kritického orgánového postižení, s dominujícími respiračními příznaky.²⁸

Histiocytóza z Langerhansových buněk (PHLB) bývá u dospělých asociována nejčastěji s kouřením. Stejně jako mezi dětskými nemocnými s histiocytózou z Langerhansových buněk i v této skupině nemocných najdeme osoby s mutací *BRAF-V600E*. Mutace se v těchto případech nedoporučuje vyšetřovat v buňkách periferní krve, ale v biopsickém materiálu z plicního ložiska. U nemocných s prokázanou mutací *BRAF-V600E* lze zvážit léčbu vemurafenibem (inhibitor proteinkinázy BRAF). V literatuře je dále zmiňován cobimetinib (inhibitor MEK1), trametinib (inhibitor MEK1 a MEK2) a dabrafenib (inhibitor BRAF kinázy) + trametinib.²⁹

Pro **plicní alveolární proteinózu (PAP)** je typická abnormální akumulace

Tab. 1 – Definice progredujícího fibrotizujícího intersticiálního plicního procesu

Hodnocené parametry	Progrese	Progrese
Relativní pokles FVC	O alespoň 10 % ve srovnání s předchozí hodnotou navzdory stávajícímu individualizovanému léčebnému postupu	O alespoň 5 % ve srovnání s předchozí hodnotou navzdory stávajícímu individualizovanému léčebnému postupu
Další nález	Nejsou potřeba	Současné zhoršování respiračních symptomů a/nebo zvětšování rozsahu fibrotického postižení plic
Interval hodnocení	Hodnoceno kdykoliv během posledních 24 měsíců před zahájením léčby antifibrotiky	Hodnoceno kdykoliv během posledních 24 měsíců před zahájením léčby antifibrotiky

FVC – usilovná vitální kapacita

Tab. 2 – Cílená léčba u nemocných s IPP při systémové chorobě pojiva

Onemocnění	Účinná látka	Použití při plicním postižení
Revmatoidní artritida	Inhibitory TNF- α (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab)	V doporučených postupech podmíněně nedoporučeno podávat při RA-IPP. Pokračovat v léčbě mohou pacienti s IPP stabilním při léčbě TNF- α inhibitory ¹¹
	Abatacept	Vyšší riziko mortality než TNF- α inhibitory, ¹² podle jiných studií zase prospěšné ¹³ a plně indikované ¹¹
	Inhibitory receptoru IL-6 (sarilumab, tocilizumab, olokizumab)	Tocilizumab nezhoršuje IPP, ¹⁴ ale neměl by být v léčbě RA-IPP indikován před rituximabem a abataceptem, sarilumab – nejsou data, olokizumab – nejsou data
	Rituximab	Zlepšuje FVC a stabilizuje postižení ¹⁵
	Inhibitory Janusových kináz (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib)	Baricitinib vede ke zlepšení RA-IPP u myši, ¹⁶ inhibitory JAK spíše prospěšné, ¹⁷ tofacitinib významně snižuje riziko rozvoje RA-IPP, ¹⁸ upadacitinib a filgotinib – nejsou data
Systémová sklerodermie	Tocilizumab	Zpomaluje pokles plicních funkcí v čase ^{19, 20}
	Rituximab	Zpomaluje pokles plicních funkcí, superiority nad cyklofosfamidem ^{21, 22}
Idiopatické inflamatorní myopatie	Rituximab	Stabilizuje plicní funkce ^{23, 24}
	Tofacitinib	Zlepšení FVC, TLco a radiologického nálezu ^{25, 26}
	Abatacept	Nejsou data

TNF- α – tumor nekrotizující faktor alfa; RA-IPP – s revmatoidní artritidou sdružené intersticiální plicní postižení; FVC – usilovná vitální kapacita; TLco – transferfaktor pro oxid uhelnatý
Informace z literatury 11–26.

surfaktantu v plicních sklípcích. Etiologicky je tato skupina chorob dosti různorodá. Cílenou léčbu lze použít v terapii autoimunitně podmíněné PAP, a to konkrétně inhalačně aplikovaným rekombinantním lidským kolonie stimulujícím faktorem pro granulocyty a makrofágy (GM-CSF, sargramostim).³⁰

Deficit kyselé sfingomyelinázy (ASMD, dříve Niemannova-Pickova nemoc) typu B bývá spojen také s IPP. Onemocnění je způsobeno mutací genu sfingomyelin fosfolipáza 1 (SMPD1), který kóduje enzym kyselá sfingomyelináza, dědičnost je autosomálně recesivní. Sub-

stituční enzymová léčba sice k vyléčení onemocnění nevede, ale podání rekombinantní lidské kyselé sfingomyelinázy (olipudáza α) vede k významnému vzestupu plicních funkcí u nemocných s IPP na podkladě ASMD.^{31, 32}

Závěr

Čím více informací máme o patogenезi intersticiálních plicních procesů, tím cílenější léčbu můžeme pacientům nabídnout. Velkou překážku k rozšíření cílené léčby k IPP typu EAA nebo pneumokoniózu představuje jednak relativní

vzácnost onemocnění a jednak široké spektrum možných klinických manifestací. Hledání cílené léčby pro nemocné s IPF je dobrým ilustračním příkladem, kolik úsilí je potřeba vynaložit. Ke dni vzniku tohoto sdělení je na portálu ClinicalTrials.gov registrováno 371 intervenčních studií týkajících se IPF, 294 z nich se věnovalo/věnuje farmakologické léčbě; 235 studií z 371 již bylo ukončeno.³³ Výsledkem této enormní snahy je průkaz efektu nintedanibu, pirfenidonu a nerandomilastu na zpomalení poklesu plicních funkcí v čase.

Literatura

- American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, 2001. Am J Respir Crit Care Med 2002;165(2):277–304.
- Balestro E, Cocconcini E, Giraudo C, et al. High-resolution CT change over time in patients with idiopathic pulmonary fibrosis on antifibrotic treatment. J Clin Med 2019;8(9):1469.
- Lancaster L, Goldin J, Trampisch M, et al. Effects of nintedanib on quantitative lung fibrosis score in idiopathic pulmonary fibrosis. Open Respir Med J 2020;14:22–31.
- Cottin V, Valenzuela C. Evidence from recent clinical trials in fibrotic interstitial lung diseases. Curr Opin Pulm Med 2024;30(5):484–493.
- Boehringer's nerandomilast meets primary endpoint in pivotal phase-III FIBRONEER™-IPF study. News release. Boehringer Ingelheim. September 16, 2024. Navštíveno 18. 9. 2024. <https://www.boehringer-ingelheim.com/human-health/lung-diseases/pulmonary-fibrosis/nerandomilast-primary-endpoint-phase-3-fibroneer-ipf>.
- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al.; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. N Engl J Med 2019;381(18):1718–1727.
- Ferreira M, Borie R, Crestani B, et al.; of the OrphaLung network. Efficacy and safety of rituximab in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis (cHP): A retrospective, multicentric, observational study. Respir Med 2020;172:106146.
- Rossman MD, Newman LS, Baughman RP, et al. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2006;23(3):201–8.
- Crommelin HA, van der Burg LM, Vorselaars AD, et al. Efficacy of adalimumab in sarcoidosis patients who developed intolerance to infliximab. Respir Med 2016;115:72–7.
- Sakkat A, Cox G, Khalidi N, et al. Infliximab therapy in refractory sarcoidosis: a multicenter real-world analysis. Respir Res 2022;23(1):54.
- Harrington R, Harkins P, Conway R. Targeted therapy in rheumatoid-arthritis-related interstitial lung disease. J Clin Med 2023;12(20):6657.

12. Shih PC, Lai CC, Zou QH, et al. Abatacept versus tumor necrosis factor inhibitors on mortality and medical utilizations in the treatment of rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: a large-scale real-world retrospective cohort study. *Clin Exp Med* 2024;24(1):186.
13. Pugashetti JV, Lee JS. Overview of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease and its treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2024;45(3):329–341.
14. Otsuji N, Sugiyama K, Owada T, et al. Safety of tocilizumab on rheumatoid arthritis in patients with interstitial lung disease. *Open Access Rheumatol* 2024;16:127–135.
15. Krishna Boppana T, Mittal S, Madan K, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Arch Rheumatol* 2024;39(2):317–329.
16. Liu H, Yang Y, Zhang J, Li X. Correction to: Baricitinib improves pulmonary fibrosis in mice with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease by inhibiting the Jak2/Stat3 signaling pathway. *Adv Rheumatol* 2023;63(1):46.
17. Narváez J, Aguilar-Coll M, Roig-Kim M, et al. Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2024:103636.
18. Baker MC, Liu Y, Lu R, et al. Incidence of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. *JAMA Netw Open* 2023;6(3):e233640.
19. Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the treatment of interstitial lung disease in people with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2024;76(8):1051–1069.
20. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab in early systemic sclerosis-interstitial lung disease: open-label extension of a phase 3 randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205(6):674–684.
21. Pope JE, Denton CP, Johnson SR, et al. State-of-the-art evidence in the treatment of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2023;19(4):212–226.
22. Maher TM, Tudor VA, Saunders P, et al.; RECITAL Investigators. Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2023;11(1):45–54.
23. Jang Y, Yoon HY, Kim HS. The efficacy and safety of rituximab in patients with idiopathic inflammatory myopathy-associated interstitial lung disease: case series. *J Clin Med* 2023;12(10):3406.
24. Oldroyd AGS, Lilleker JB, Amin Tet al.; British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group. British Society for Rheumatology guideline on management of paediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61(5):1760–1768.
25. Chen Z, Wang X, Ye S. Tofacitinib in amyopathic dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2019;381(3):291–293.
26. Su QY, Luo J, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of current therapies for difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *J Transl Med* 2024;22(1):795.
27. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al.; SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2019;380(26):2518–2528.
28. Emmi G, Bettiol A, Gelain E, et al. Evidence-based guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol* 2023;19(6):378–393.
29. Goyal G, Tazi A, Go RS, et al. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. *Blood* 2022;139(17):2601–2621.
30. Tazawa R, Ueda T, Abe M, et al. Inhaled GM-CSF for pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2019;381(10):923–932.
31. Sousa Martins R, Rocha S, Guimas A, et al. Niemann-Pick type B: a rare cause of interstitial lung disease. *Cureus* 2022;14(1):e21230.
32. Wasserstein M, Lachmann R, Hollak C, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating olipudase alfa enzyme replacement therapy for chronic acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in adults: One-year results. *Genet Med* 2022;24(7):1425–1436.
33. Search for: Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Interventional studies | Card Results | ClinicalTrials.gov. Navštíveno 21. 9. 2024.

Inzerce

svět praktické
MEDICÍNY

Příští číslo 2 / 2025
HYPERTENZE



PREVENTIVNÍ
PROHLÍDKA
ŽIVOTA

„Žiju tak, abych jednou zemřela spokojená?“

ZVEME VÁS NA PREVENTIVNÍ PROHLÍDKU, KTERÁ VÁM MŮŽE
ZMĚNIT ŽIVOT. ABSOLVUJTE JI ONLINE A PROŽIJTE ŽIVOT,
ZA KTERÝM SE NA JEHO KONCI OHLÉDNETE S RADOSTÍ.



CENTRUM
PALIATIVNÍ
PÉČE



prohlidkazivota.cz

Pod záštitou:



Fórum mobilních
hospiců



Česká společnost
paliativní medicíny

České lékařské společnosti
Jana Evangelisty Purkyně



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY



MINISTERSTVO PRÁCE
A SOCIÁLNÍCH VĚCÍ



Nadace
Benetho

boogiefilms...

SEZNAM.CZ



Česká televize

CNC⁷



Probiotika a diabetes mellitus

za redakci se zeptal
Jiří Šíroky

V tomto novém formátu několika krátkých otázek a stručných odpovědí v prezidiálním časopise ČLS JEP Svět praktické medicíny jsme položili několik telegrafických dotazů zaměřených do praxe prof. MUDr. Štěpánu Svačinovi, DrSc. Otázky se týkají stále častěji skloňovaných probiotik a samozřejmě souvisejí i s hlavním tématem vydání, tedy s diabetes mellitus.

• **Může diabetes narušit střevní mikrobiom?
A pomohou ho probiotika zlepšit?**

U obézních, diabetiků, ale i hypertoniků je střevní flóra jiná. Není úplně jasné, zda to jsou změny navozené životním stylem pacienta a ty pak vedou ke vzniku diabetu 2. typu a příbuzným onemocněním, nebo zda změny vyvolávají až příslušná onemocnění. Typická bakterie vyvolávající diabetes či přítomná u diabetiků je *Anaerobutyricum hallii*

(někdy též *Eubacterium hallii*) a typickou bakterií, která působí antidiabeticky, je *Akkermansia muciphila*.

• **Existují studie, že probiotika ovlivňují cukr v krvi nebo inzulinovou rezistenci?**

Ano, podáním bakterií do sondy nebo tzv. transplantací stolice od zdravých se může kompenzace diabetu zlepšit. Zda je něco takového prokazatelné podáním tablet či kultur v kapslích, je sporné.



Nejčastěji používané probiotické bakterie – laktobacily. [Zdroj: <https://www.symprove.cz/>]



Probioticky působící *Akkermansia muciphila*. [Zdroj: <https://wellnessdoctorrx.com/>]

• **Mohou probiotika zmírnit vedlejší účinky některých léků na diabetes?**

Antidiabetika nemají moc vedlejších účinků. Právě naopak – jeden z efektů metforminu je rozmnožení *Akkermansia muciphila* po jeho podání. To se může podílet na efektu tohoto léku. V minulosti byl dokonce testován metformin DR, který se nevstřebává a působí jen ve

střevu. Metformin tedy působí na střevní flóru u každého a u některých pacientů to vede až k průjmu a intoleranci léku.

• **Lze doporučit probiotika pacientům s diabetem? Na co si dát pozor při výběru?**

Obecně je to stejné jako u jiných pacientů, tedy je vhodné podání probiotik

k normalizaci střevní flóry po podání antibiotik apod. či po infekčním průjmu. Zajímavá je skutečnost, že dítě narozené císařským řezem má mírně vyšší riziko vzniku diabetu 1. typu než dítě narozené přirozeně vaginálně. Je to dáno tím, že u dětí narozených císařským řezem osídlí střevní flóra kožní. Není zatím jasné, zda by podání probiotik toto riziko snížilo.

Inzerce



Živá a aktivní probiotika



Trávení



Mozek



Imunita



Spánek



Wellbeing



Nálada

www.symprove.cz

Znalostní test: 2 kredity ČLK



Vážení čtenáři a řešitelé testů,

dle Stavovského předpisu České lékařské komory č. 16, podle § 5 přílohy č. 1, jsou od 1. 7. 2012 všechny znalostní testy v odborných časopisech hodnoceny jednotně, a to 2 kredity. Za správné vyřešení testu budou řešitelům přiděleny **2 kredity ČLK**. Podmínkou pro přidělení kreditů je **vyřešení testu do 30. 6. 2025 na stránkách**

<https://www.prolekare.cz/kreditovane-kurzy/svet-prakticke-mediciny-1-2025-znalostni-test-z-casopisu-140580>

(viz též QR kód), kde máte na jeho vyřešení **3 pokusy**. Správně je vždy jen **1 odpověď**.

1. Vyberte správné tvrzení týkající se intersticiálních plicních procesů (IPP):

- a) IPP se podle poslední klasifikace dělí na idiopatické, IPP spojené s exogenní expozicí, IPP asociované se systémovými chorobami pojiva, sarkoidózu a jiné granulomatózy a ostatní IPP
- b) kombinace prednisonu a azathioprinu je efektivní u většiny IPP
- c) v posledních 25 letech nastal velký pokrok v poznání patogeneze a v rozvoji farmakoterapie IPP
- d) u exogenní alergické alveolitidy (EAA) není cílená léčba zatím k dispozici

2. Obstrukční defekační syndrom (ODS):

- a) je často komplikací kolonoskopie
- b) je automatickou indikací k operaci
- c) je kombinací nadměrné námahy při defekaci, pocitu nekompletního vyprázdnění, rektálního diskomfortu, závislosti na laxativech, ev. potřebou manuální/digitální pomoci při evakuaci stolice
- d) se léčí podle stejných principů jako IBD (nespecifické střevní záněty)

3. Steatotické poškození orgánů:

- a) je již raritní díky široké dostupnosti moderních antidiabetik
- b) je častým projevem, většinou bez klinického významu
- c) se léčí především farmakologicky
- d) je spojeno se zvýšením morbidity a mortality

4. Lipomatóza pankreatu:

- a) je indikací k provedení endosonografie pankreatu
- b) je spojena se zvýšením KV rizika, malignit pankreatu, akutní pankreatitidy
- c) se léčí podáváním pankreatických enzymů
- d) dobře reaguje na zvýšení konzumace červeného vína

5. Efektivní ke zmírnění metabolického onemocnění jater (MASLD) jsou:

- a) pioglitazon a GLP-1 agonisté liraglutid a semaglutid
- b) vitamin E
- c) silymarin
- d) stévie

6. Vyberte nesprávné tvrzení týkající se léčby hypertenze:

- a) při kombinaci tří a více antihypertenziv by jedno z nich mělo být diuretikum
- b) snížení konzumace vysokoenergetických nápojů by mělo být součástí komplexního přístupu k léčbě hypertenze
- c) lumbální sympatektomie, vytvoření centrální arteriovenózní píštěle, aktivace či modulace baroreceptorů a renální denervace jsou rutinními nefarmakologickými postupy v léčbě hypertenze
- d) monoterapie hypertenze stačí u maximálně 30 % hypertoniků

7. Porucha metabolismu glukózy, osteoporóza, modřiny a svalové bolesti u pacientky s hypertenzí by měly vést k úvaze o možnosti:

- a) renální parenchymatózní hypertenze
- b) hyperkortikalismu
- c) Addisonovy choroby
- d) melanoblastomu

8. Finerenon je indikován a hrazen:

- a) k léčbě diabetického onemocnění ledvin
- b) k léčbě rezistentní hypertenze
- c) k léčbě srdečního selhání se zachovalou EF LK
- d) k léčbě plicní fibrózy

9. Do obrazu diabetického onemocnění typicky nepatří:

- a) progredující renální insuficience
- b) albuminurie
- c) leukocyturie
- d) ledviny normální velikosti při ultrazvukovém vyšetření

10. Perspektivní v léčbě DM 2. typu jsou:

- a) amylin
- b) gliptiny
- c) akarbóza
- d) hladovka

11. Novinkou v terapeutickém armamentáriu obezity v ČR je:

- a) kofein s efedrinem
- b) intragastrický balon
- c) semaglutid 2,4 mg
- d) semaglutid 0,25 mg

12. Oddálení manifestace DM:

- a) je možné jen u 2. typu
- b) je možné u obou typů
- c) je možné jen u 1. typu
- d) není zatím možné

13. Vyberte nesprávné tvrzení:

- a) v rámci diferenciální diagnostiky dysurie by se mělo častěji pomýšlet u rizikových pacientů na možnost STI
- b) efektivním postupem v léčbě dysurie je empirická ATB terapie bez vyšetřování moči
- c) často se nemyslí na na mimourologické příčiny dysurie (např. dermatologické, gynekologické, farmakologické)
- d) telemedicína má v léčbě uroinfektů své limity

14. Ideálně bychom se měli po diagnóze DM 2. typu snažit:

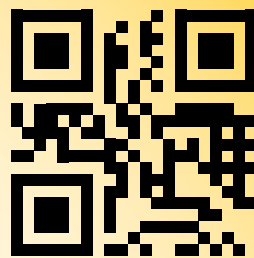
- a) navodit remisi diabetu (redukci hmotnosti, inkretinovými mimetiky), podobně jako se snažíme vyléčit infekci co nejdříve po její diagnóze
- b) zavést sekvenční farmakoterapii
- c) iniciovat diabetickou dietu
- d) zajistit invalidní důchod

15. Porucha glukózové tolerance:

- a) je prognosticky příznivá ve věku nad 50 let
- b) je spojena s násobně zvýšeným rizikem DM 2. typu
- c) se diagnostikuje pomocí HbA_{1c}
- d) je indikací k léčbě gliptiny

Správné odpovědi z minulého testu v SPM 4/2024: 1c, 2b, 3b, 4c, 5c, 6a, 7c, 8a, 9c, 10d, 11a, 12b, 13a, 14a, 15b

NOVÝ lékařský portál



www.39plus.cz

aktualnimedicina.cz
svetpraktickemediciny.cz
medicina39plus.cz

} = 39plus.cz



Všechny časopisy z produkce
nakladatelství Axonite
najdete nyní na jednom místě

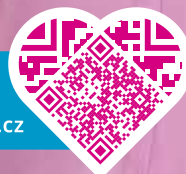
JEDNOU TÝDNĚ

wegovy®

semaglutid injekce 2,4 mg

Více než hubnutíJÍŽ
OD 12 LET¹

První a jediné antiobezitikum s prokázaným kardiovaskulárním přínosem^{1,2,3}

≥20%**SNÍŽENÍ
HMOTNOSTI**
u více než 1/3
pacientů^{1,4,5}**20%****SNÍŽENÍ RIZIKA
ZÁVAŽNÝCH
KV PŘÍHOD**
vs. placebo^{1,6}Více informací
naleznete na
NovoMedPortal.cz**DOPORUČENO
KARDIOLOGY⁹**
ESC guidelines 2024^{9b}**NABÍDNĚTE SVÝM PACIENTŮM ŽIVOTNÍ ZMĚNU JÍŽ DNES^{7,8}**^{*} U pacientů s obezitou (BMI ≥ 30 kg/m²) nebo s nadváhou (BMI ≥ 27 kg/m² až < 30 kg/m²) a nejméně jednou komorbiditou související s tělesnou hmotností. Délka léčby 68 týdnů.[#] U pacientů bez diabetu s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním a BMI ≥ 27 kg/m² a léčených standardní léčbou.[§] Semaglutid 2,4 mg by měl být zvažován u pacientů s chronickým koronárním syndromem a BMI ≥ 27 kg/m², ale bez diabetu, k snížení rizika KV mortality, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody.**Zkrácená informace o léčivém přípravku Wegovy® 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg, 2,4 mg FlexTouch® – injekční roztok v předplněném peru****▼** Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz SPC, bod 4.8.**Složení:** pero Wegovy® 0,25 mg obsahuje 1,0 mg semaglutidu v 1,5 ml roztoku. 1 ml obsahuje 0,68 mg semaglutidu. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 0,25 mg. Wegovy® 0,5 mg obsahuje 2,0 mg semaglutidu v 1,5 ml roztoku. 1 ml obsahuje 1,34 mg semaglutidu. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 0,5 mg. Wegovy® 1,0 mg obsahuje 4,0 mg semaglutidu ve 3 ml roztoku. 1 ml obsahuje 1,34 mg semaglutidu. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 1 mg. Wegovy® 1,7 mg obsahuje 6,8 mg semaglutidu ve 3 ml roztoku. 1 ml obsahuje 2,27 mg semaglutidu. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 1,7 mg. Wegovy® 2,4 mg obsahuje 9,6 mg semaglutidu ve 3 ml roztoku. 1 ml obsahuje 3,2 mg semaglutidu. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 2,4 mg. **Indikace:** Dospělí: doplňková léčba k dietě se sníženým obsahem kalorií a zvýšené fyzické aktivitě k úpravě tělesné hmotnosti, včetně úbytku a udržování těl. hmotnosti u dospělých s počátečním BMI ≥ 30 kg/m² (obezita) nebo ≥ 27 kg/m² až < 30 kg/m² (nadváha) za přítomnosti alespoň jedné komorbiditě související s hmotností. Výsledky studií týkající se snížení kardiovaskulárního rizika, srdečního selhání souvisejícího s obezitou a studované populace viz SPC, bod 5.1. Dospívající: doplňková léčba k dietě se sníženým obsahem kalorií a zvýšené fyzické aktivitě za účelem úpravy tělesné hmotnosti u dospívajících ve věku od 12 let s obezitou a tělesnou hmotností nad 60 kg. Léčba má být přerušena a přehodnocena, pokud se u dospívajících pacientů po 12 týdnech léčby dávkou 2,4 mg nebo maximální tolerovanou dávkou nesníží BMI alespoň o 5 %. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí: udržovací dávky semaglutidu 2,4 mg jednou týdně se dosahuje zahájením dávkou 0,25 mg. Aby se snížila pravděpodobnost GI příznaků, má být dávka po 16 týdenním období zvýšena na udržovací dávku 2,4 mg jednou týdně. Dospívající: U dospívajících ve věku od 12 let je třeba použít stejný postup navýšování dávky jako u dospělých. Dávka má být zvyšována až do dosažení 2,4 mg (udržovací dávka) nebo do dosažení maximální tolerované dávky. Týdenní dávky převyšující 2,4 mg se nedoporučují. Při zahájení léčby u pacientů s diabetem 2. typu zvažte snížení dávky souběžně podávaného inzulínu nebo inzulínových sekretagogů, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Dojde-li k opomenutí dávky, je třeba ji podat co nejdříve, a to do 5 dnů po vymešání dávky. Subkutánní podání. Wegovy® se podává jednou týdně v kteroukoli denní dobu, s jídlem nebo bez jídla. Wegovy® se aplikuje subkutánní injekcí do břicha, stehna nebo horní části paže. Místo vpichu lze změnit. Nesmí se podávat intravenózně ani intramuskulárně. **Zvláštní skupiny pacientů:** z důvodu vaku není nutná žádná úprava dávkování. Terapeutické zkušenosti u pacientů ve věku ≥ 85 let jsou omezené. Porucha funkce ledvin: u pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené. Nedoporučuje se používat u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. Porucha funkce jater: u pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater není doporučena žádná úprava dávkování. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. Nedoporučuje se používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater má být používán s opatrností.**Pediatrická populace:** bezpečnost a účinnost semaglutidu u dětí a dospívajících ve věku do 12 let nebyla dosud stanovena. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** "u pacientů, kterým byli podáváni agonisté receptoru GLP-1 a kteří podstoupili celkovou anestezii nebo hlubokou sedaci, byly hlášeny případy plicní aspirace. Před provedením zákroku s celkovou anestezí nebo hlubokou sedací je proto zapotřebí zvážit zvýšené riziko reziduálního obsahu žaludku v důsledku opožděného vyprázdnění žaludku. Použití agonistů GLP-1 může být spojeno s GI nežádoucími účinky, které mohou způsobit dehydrataci, což může ve vzácných případech vést ke zhoršení funkce ledvin. Při použití agonistů receptoru GLP-1 byla pozorována akutní pankreatitida. Je-li podezření na pankreatitidu, je třeba semaglutid vysadit; pokud se pankreatitida potvrdí, nesmí být léčba semaglutidem znovu zahájena. Semaglutid se nemá používat jako náhrada za inzulín u pacientů s diabetem 2. typu. Pacienti léčení semaglutidem v kombinaci s deriváty sulfonylurey nebo inzulínem mohou mít zvýšené riziko hypoglykémie. U pacientů s diabetickou retinopatií léčených semaglutidem bylo pozorováno zvýšené riziko rozvoje komplikací diabetické retinopatie. Pacienti s diabetickou retinopatií je třeba pečlivě monitorovat. **Významné interakce:** semaglutid způsobil vyprázdnění žaludku a mohl by potenciálně ovlivnit absorpci současně podávaných perorálních léčivých přípravků. Semaglutid se musí používat s opatrností u pacientů, kteří dostávají perorální léčivé přípravky vyžadující rychlou GI absorpci.**Při současném užívání omezonu a semaglutidu byly hlášeny případy snížení INR.** Více viz SPC. **Těhotenství a kojení:** semaglutid se nesmí v těhotenství používat. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotní, léčba se musí přerušit. **Nežádoucí účinky:** velmi časté: bolest hlavy, GI poruchy, únava; časté: hypoglykémie, závrať, diabetická retinopatie, cholelitiáza, vypadávání vlasů, "dysgeuzie", "dyssezie", méně časté: zvýšená tepová frekvence, akutní pankreatitida, opožděné vyprázdnění žaludku; není známo: "intestinální obstrukce". Více viz SPC. **Předávkování:** může být spojeno s GI poruchami, které mohou vést k dehydrataci. **Balení:** FlexTouch® 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg, 2,4 mg: 1,5 ml skleněná zásobní vložka (FlexTouch® 1 mg, 1,7 mg, 2,4 mg: 3 ml skleněná zásobní vložka) na jednom konci uzavřená pryžovým písmem a na druhém konci hliníkovým víčkem s laminovaným pryžovým uzávěrem. Zásobní vložka se vkládá do jednorázového předplněného pera. 1 předplněné pero a 4 jednorázové jehly NovoFine® Plus. **Doba použitelnosti:** Před použitím: 3 roky. Po prvním použití: 6 týdnů. Uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 °C až 8 °C). **Uchovávat:** uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Neuchovávejte v blízkosti chladicího zařízení. Chraňte před mrazem. Pokud pero nepoužíváte, ponechte na něm uzávěr, aby bylo chráněno před světlem.**Způsob výdeje:** výdej vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 6. ledna 2022. **Datum revize textu:** 10/2024. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** EU/1/21/1608/006-010. **Další informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Karolinská 706/3, 186 00, Praha 8 – Karlín.^{*}Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku**Reference:** 1. SPC přípravku Wegovy®. 2. Pan Q et al. Aging Med. (Milton). 2024 May 18;7(3):272-275. 3. Wilding JPH and Jacob S. Obes Rev. 2021 Jan;22(1):e13112. 4. Wilding JPH et al. N Engl J Med. 2021 Mar 18;384(11):989-1002. 5. Garvey WT et al. Nat Med. 2022 Oct;28(10):2083-2091. 6. Lincoff AM et al. N Engl J Med. 2023 Dec 14;389(24):2221-2232. 7. Khunti K et al. Diabetes Obes Metab. 2023 Sep;25(9):2669-2679. 8. Stenholm S et al. Int J Obes (Lond). 2017 May;41(5):769-775. 9. Wrints Ch et al. Eur Heart J. 2024 Sep 29;45(36):3415-3537.

BMI = Body Mass Index (index tělesné hmotnosti); KV = kardiovaskulární; ESC = European Society for Cardiology (Evropská kardiologická společnost)

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

CZ25SEMO00099

JEDNOU TÝDNĚ

wegovy®

semaglutid injekce 2,4 mg