

AKTUÁLNÍ MEDICÍNA

PARTNER LÉKAŘSKÝCH KONGRESŮ

ČÍSLO 2 / 2022

Vnitřní lékařství

- Vitamin B₁₂ ◦ Venofarmaka ◦ Hyperurikemie ◦
- Hypercholesterolemie ◦ Srdeční selhání ◦ Astma ◦
- Mnohočetný myelom ◦ Léčba obezity ◦

XXIX. kongres České internistické
společnosti ČLS JEP

6.-9. 11. 2022

Praha

vedoucí vydání:

prof. MUDr. Richard Češka, CSc.

MUDr. Jan Vachek, MHA



Devenal

flavonoida micronisata 500 mg, diosmin 450 mg, hesperidin 50 mg

ÚLEVA PRO VAŠE NOHY

Osvědčená kombinace pro léčbu křečových žil,
otoků, pocitu těžkých nohou i hemoroidů.



První a jediná možnost substituce v ATC skupině¹ **C05CA53**

ZKRÁCENÝ SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU Devenal 500 mg potahované tablety.

SLOŽENÍ: Flavonoida micronisata 500 mg (obsahující 450 mg diosminu a 50 mg dalších flavonoidů vyjádřených jako hesperidin). **INDIKACE:** Léčba chronické žilní insuficience dolních končetin s následujícími funkčními symptomy: pocit těžkých nohou a otoky dolních končetin, bolest, noční křeče dolních končetin. Symptomatická léčba akutní ataky hemoroidálního onemocnění. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Chronická žilní insuficience 1 tableta dvakrát denně (v poledne a večer). Akutní ataka hemoroidálního onemocnění: první 4 dny léčby 3 tablety dvakrát denně. Následujících 3 dny 2 tablety dvakrát denně. Udržovací léčba 1 tableta dvakrát denně. Devenal je indikován k léčbě dospělých. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Nenahrazuje jinou specifickou léčbu onemocnění konečníku. Pokud symptomy při krátkodobé léčbě neodezní, doporučuje se proktologické vyšetření a léčba by měla být přehodnocena. **INTERAKCE:** Žádné interakce. **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Nejsou žádné údaje o vlivu na fertilitu. Jako preventivní opatření je doporučeno vyhnout se používání přípravku Devenal během těhotenství a kojení. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Žádný vliv. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Časté: nauzea, vomitus, průjem, dyspepsie. Méně časté: kolitida. Vzácné: bolesti hlavy, závratě, malátnost, vyrážka, svědění, kopřivka. Není známo: ojedinelý otok obličeje, rtů a očních víček spojený s hypersenzitivní reakcí, ve výjimečných případech Quinckeho edém. **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Nebyly hlášeny žádné případy předávkování. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI:** Látky stabilizující kapiláry, bioflavonoidy, ATC kód: C05CA53. **UCHOVÁVÁNÍ:** Nevýžaduje žádné zvláštní podmínky. **BALENÍ:** 60 potahovaných tablet, výdej vázán na lékařský předpis, částečně hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění, 180 potahovaných tablet, výdej vázán na lékařský předpis, částečně hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění, DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 1662/27, Krč, 140 00 Praha. REGISTRAČNÍ ČÍSLO: 85/515/18-C 9. DATUM REVIZE TEXTU SPC 3. 12. 2020. Pro úplnou informaci se seznamte s celým zněním SPC na stránkách sukl.cz nebo devenal.cz. Určeno pro odbornou veřejnost.

1. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Žádost o poskytnutí informací ze dne 12. 4. 2021, <https://www.sukl.cz/sukl/zadost-o-poskytnuti-informaci-ze-dne-12-4-2021>

Green-Swan Pharmaceuticals CR, a. s.
Pod Višňovkou 27/1662, 140 00 Praha 4

Distributor pro ČR: GLENMARK PHARMACEUTICALS DISTRIBUTION s.r.o.
City Tower, Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4, Česká republika
T: +420 227 629 511, F: +420 227 629 509
www.glenmarkpharma.cz

www.devenal.cz

Úvodní slovo



Vážené kolegyně, vážení kolegové,

současnou medicínu lze popsat opravdu téměř nekonečným počtem charakteristik, často rozporných. Z mnoha možností jsem si pro tento úvodník vybral právě následující otázníky a otázky současné medicíny. Významným rozporem současné medicíny je rozpor mezi inovací a tradicí. Platí to především pro klinickou medicínu a trůfám si říci, že především (ale zdaleka ne pouze) pro velkou rodinu interních oborů.

Ano. Současnou éru medicíny můžeme sledovat jako explozi nových poznatků, rozvoje vědy a výzkumu, aplikace nejnovějších technologií, včetně, zatím spíše pilotního, využití umělé inteligence. V diagnostice i léčbě se na molekulární úrovni dostáváme na úroveň genu. Skoro vše je možné, horší je to ale se širším použitím. Velmi brzy narazíme na strop nejen ekonomický, ale i na nedostatek dostatečně vzdělaných a použitelných odborníků i plně rozumějících (spolupracujících) nemocných. V každém případě si ale trůfám říci, že inovativní přístupy mění svět medicíny rychle a nezadržitelně.

Na druhém pólu současné medicíny jsou diagnostické, a především terapeutické postupy „tradiční“ – hezký eufemismus pro „staré“. Musíme si ale uvědomit, že tradiční léky a diagnostické postupy mají velmi často oporu v evidence-based medicine (EBM, medicína založená na důkazech). Jejich účinky byly potvrzeny v mnohatisícových studiích a jejich použití je doporučováno řadou medicínských autorit a expertů. Když připočteme obvykle velmi příznivé ceny většinou již generifikovaných léků, cítíme jejich velký terapeutický potenciál, který může zasáhnout velkou část populace. A tady se dostáváme k dalšímu rozporu současné medicíny. Léky nejsou využívány. Důvodů, proč se účinná medikace nepodává, je několik. Především je to nedostatečná adherence nebo compliance nemocných, kteří se prostě rozhodnou medikaci neužívat nebo ji užívají podle sebe. Dalším problémem je terapeutická inercie nás lékařů. Často nezvyšujeme včas dávku léků, i když pacient nedosahuje cílových hodnot. Oba výše uvedené důvody jsou mnohdy potencovány nadměrným zdůrazňováním nežádoucích účinků léčby a leckdy také „poplašnými zprávami“ zejména na internetu a na sociálních sítích.

Dalším rozporem, který jako lékaři musíme řešit, je otázka, zda musíme u svých pacientů respektovat doporučení autorit, guidelines (podloženo především výsledky intervenčních megastudií), nebo se máme snažit o individualizovanou terapii, šitou na míru (tailored therapy)? Každý pacient je jistě jiný, polymorbidita a polypragmatie jsou tématy současnosti, a proto se kromě výsledků klinických studií neobejdeme bez dat z každodenní praxe (RWE, real world evidence).

Jak se pak vyznat v té záplavě novinek, názorů, doporučení i kontroverzí? Těžko... Snad nám alespoň částečně pomohou informace, které najdete v tomto čísle Aktuální medicíny, které vychází u příležitosti výročního sjezdu České internistické společnosti ČLS JEP.

*Richard Česka
předseda výboru České internistické společnosti ČLS JEP*

Hezké čtení a jen ty nejlepší dojmy ze sjezdu ČIS

*Richard Česka a Jan Vachek
spolueditoři*

Autoři

prof. MUDr. Richard Češka, CSc.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. Jan Vachek, MHA

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Interní oddělení Klatovské nemocnice, a. s. Praha

&

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Klinika gerontologická a interní 2. LF UK a FN Motol, Praha

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., AGAF

ISCARE, Praha

MUDr. Vít Motáň

Transfuzní oddělení a Oddělení klinické hematologie
Nemocnice České Budějovice, a. s.

MUDr. Kateřina Oulehle, MBA

Interní oddělení a HDS Klatovy

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

MUDr. Michaela Šnejdrlová, Ph.D.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

MUDr. Michal Šotola

I. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí 1. LF UK
a VFN v Praze

Centrum plicní endoskopie – Interní oddělení Nemocnice
Na Homolce, Praha

MUDr. Tereza Tauerová

Interní oddělení Klatovské nemocnice, a. s.

MUDr. Markéta Votavová

Interní oddělení Klatovské nemocnice, a. s.

Redakční rada

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., FESC

MUDr. Igor Karen

Vyloučení odpovědnosti

Autoři i vydavatel 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.

AKTUÁLNÍ MEDICÍNA

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

evidenční číslo MK ČR: E 22678, ISSN 2570-7418

Vychází při příležitosti lékařských kongresů – pro účastníky daného kongresu zdarma |

Aktuální medicína | **číslo:** 2/2022 – XXIX. kongresu České internistické společnosti ČLS JEP, který se koná v termínu 6. až 9. 11. 2022 v Praze |

vedoucí vydání: prof. MUDr. Richard Češka, CSc., MUDr. Jan Vachek, MHA |

grafická úprava: Jindřich Studnička | **jazyková úprava:** Jindra Bláhová |

obchodní ředitelka: Mgr. Dana Stripaiová, dana.stripaiova@axonite.cz, tel.: 730 813 592 |

ředitel společnosti: Mgr. Jiří Široký, 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: 24. října 2022 | Určeno odborné zdravotnické veřejnosti. 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., 2022

Obsah

Úvod

Richard Češka, Jan Vachek 1

Vitamin B₁₂

Vitamin B₁₂ – nově o starém známém

Richard Češka, Milan Kvapil, Milan Lukáš 3

Venofarmaka

Chronická žilní insuficience

Markéta Votavová 8

Hyperurikemie

Urátová nefropatie

Jan Vachek, Kateřina Oulehle 13

Hypercholesterolemie

Terapie dyslipidemií – osvědčené možnosti léčby
i vyhlídky do blízké budoucnosti

Michaela Šnejdrlová 15

Srdeční selhání

Intravenózní železo a kvalita života pacientů
se srdečním selháním

Tereza Tauerová, Jan Vachek 23

Astma

Současný pohled na diagnostiku a léčbu astmatu

Michal Šotola 28

Mnohočetný myelom

Mnohočetný myelom: rychlý přehled

Jan Vachek, Kateřina Oulehle, Vít Motáň 33

Léčba obezity

Inkretinová analoga v léčbě obezity v současnosti

Štěpán Svačina 37



9 772570 741003

prof. MUDr. Richard Česka, CSc.,¹ prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA,²prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., AGAF³¹3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha²Klinika gerontologická a interní 2. LF UK a FN Motol, Praha³ISCARE, Praha

Vitamin B₁₂ – nově o starém známém

Souhrn: V době medicíny založené na důkazech nejsou obvykle vitaminy a potravinové doplňky považovány za časté téma relevantních medicínských diskusí. Je samozřejmě vždy třeba posoudit, o jaký vitamin se jedná a zda skutečně jeho podání přináší prokazatelný profit pro pacienty. Pozitivní účinky vitaminu B₁₂ jsou nezpochybnitelné. Tento článek si klade za cíl shrnout znalosti o vitaminu B₁₂, a především pak zmínit některé novinky. Z předložených novinek je zásadní zejména zdůraznění možnosti využití perorálního podání vitaminu B₁₂. Perorální podání umožňuje především potvrzené vstřebávání pasivní difuzí i bez přítomnosti vnitřního faktoru. K pasivní difuzi při perorálním podání je ale nezbytná dostatečná dávka (1000 µg).

Klíčová slova: vitamin B₁₂, B₁₂ perorálně, kobalamin, deficit, novinky

Vitamin B12 – a new take on an old friend

Summary: In the age of evidence-based medicine, vitamins and dietary supplements are not usually considered a frequent topic of relevant medical discussion. Of course, it is always necessary to assess which vitamin is involved and whether its administration really brings a demonstrable profit for patients. The positive effects of vitamin B12 are indisputable.

This article aims to summarize knowledge about vitamin B12 and above all to mention some news. Of the novelties presented, it is particularly important to emphasize the possibility of using oral administration of vitamin B12. Oral administration primarily enables confirmed absorption by passive diffusion even without the presence of an internal factor. However, a sufficient dose (1000 µg) is necessary for passive diffusion during oral administration. In the age of evidence-based medicine, vitamins and dietary supplements are not usually considered a frequent topic of relevant medical discussion. Of course, it is always necessary to assess which vitamin is involved and whether its administration really brings a demonstrable profit for patients. The positive effects of vitamin B₁₂ are indisputable.

This article aims to summarize knowledge about vitamin B₁₂ and above all to mention some news. Of the novelties presented, it is particularly important to emphasize the possibility of using oral administration of vitamin B₁₂. Oral administration primarily enables confirmed absorption by passive diffusion even without the presence of an internal factor. However, a sufficient dose (1000 µg) is necessary for passive diffusion during oral administration.

Keywords: vitamin B12, oral B12, cobalamin, deficiency, news

Důvody, proč se zabývat deficitem vitaminu B₁₂, jsou v zásadě dva. Za prvé je to diferenciální diagnostika různých stavů. Deficit vitaminu B₁₂ se může projevovat únavou, nevykonností, ale i paresteziemi nebo depresí a poruchou paměti. Za druhé je důvodem to, že při stanovení deficiencie vitaminu B₁₂ máme možnost pacienta účinně léčit. A to nejen známou parenterální, ale nyní, relativně nově, i perorální formou vitaminu B₁₂.

Kdy by měl lékař pomyslet na možnosti deficiencie vitaminu B₁₂? Uvedeme z možného dlouhého seznamu alespoň několik situací, které považujeme za relevantní: starší nemocní, vegetariáni a vegani, diabetici léčení metforminem, pacienti užívající dlouhodobě inhibitory protonové pumpy, nemocní po resekčních výkonech na zažívacím traktu a mnozí další.

Abychom prokázali deficit vitaminu B₁₂, musíme na něj především pomyslet. Následně pak musíme stanovit hladinu vitaminu B₁₂ a posléze zahájíme léčbu. Po dlouhá léta jsme za standardní považovali parenterální podání. Aniž bychom chtěli situaci zlehčovat, červené ampulky pacienti většinou dobře znali, a jistě se na pozitivním účinku léčby podílel částečně (zejména při méně

obvyklých a nespecifických indikacích) i placebo efekt. Dnes je již možné pacientovi nabídnout možnost perorálního podání B₁₂. Jak bude uvedeno v dalším textu, je ale třeba zdůraznit, že k dokonalému vstřebávání a dosažení dostatečných koncentrací je potřeba dodat dostatečnou dávku, tedy 1000 µg. Pro praxi je důležité, aby pacient nespolehal na reklamu z internetu a důvěroval přípravkům, které jim předepíšeme my jako lékaři.

V úvodníku k tomuto číslu Aktuální medicíny se zamýšlíme nad využitím inovativních a tradičních terapeutických přístupů. Na příkladu vitaminu B₁₂ můžeme i dnes demonstrovat fakt, že tradiční a zdánlivě všem plně známé přístupy někdy opomíjíme, a to i v situaci, kdy můžeme zlepšit stav nemocného podáním jediné tablety denně.

Základní údaje o vitaminu B₁₂

Za vitaminy se utratí každý rok závratné sumy (v naší zemi v řádu miliard korun!) a je velmi otazné, nakolik byly tyto prostředky využity racionálně. Někteří dokonce s jistotou nadsázkou udávají, že „léčba vitaminy“ je pouhou „výrobou drahé moči“. Pro některé vitaminy to asi platí, pro některé nikoliv.

► Vitamin B₁₂Vitamin B₁₂ – nově o starém známém

Vitamin B₁₂ je dostupný výhradně z potravin živočišného původu.

U rostlinné stravy můžeme najít pouze stopy vitaminu B₁₂ v produktech vyrobených pomocí bakteriální fermentace (např. nakládané zelí).

ALE: Vysoký obsah vitaminu B₁₂ nemusí nutně znamenat biologickou dostupnost.

Také příprava jídla může ovlivnit biologickou dostupnost! (10–15 % vitaminu B₁₂ může být degradováno tepelnou úpravou.)

Vysoký obsah (> 2 µg/100 g)

maso, živočišné vnitřnosti
(játra, ledviny), ryby

Průměrný obsah (0,3–2 µg/100 g)

mléko a mléčné výrobky

Nízký obsah (< 0,3 µg/100 g)

mléčné fermentované, jakož i bakteriálně
kontaminované rostlinné výrobky



Obr. 1 – Dostupnost vitaminu B₁₂

Vitaminy jsou organické látky nezbytné v malých množstvích, které si naše tělo neumí samo vytvořit, a musí je proto přijímat v potravě. Katalyzují metabolické reakce, některé působí jako koenzymy nebo tvoří v organismu důležité oxidačně redukční systémy. U nás ve střední Evropě se téměř nesetkáváme s avitaminózami, hypovitaminózy jsou ale i v naší populaci přítomné.

Vitamin B₁₂ (kobalamin) je název pro několik sloučenin, které mají v centru porfyrinového skeletu kobalt. Vitamin B₁₂ má řadu biologických funkcí – hraje důležitou úlohu v krvetvorbě, je nezbytný pro vývoj CNS u dětí, podílí se na tvorbě nukleových kyselin, transmetylačních pochodech a působí anabolicky. Deficit vitaminu B₁₂ u dospělých způsobuje makrocytární anemii, postižení zadních a postranních provazců míšních, periferních nervů, demenci, poruchy paměti, depresi a podílí se na řadě rozličných klinických manifestací. Vitamin B₁₂ je esenciální. Jelikož není v organismu produkován, musí být doplňován výživou. Přehled o tom, kde najdeme vitamin B₁₂, nám podává **obrázek 1**.

K dostatečné saturaci vitaminem B₁₂ je potřeba splňovat některé předpoklady uvedené v **tabulce 1**.

Jak se vstřebává vitamin B₁₂ v našem organismu, znázorňuje **obrázek 2**. Asi bychom měli především zdůraznit pasivní difuzi, která probíhá dokonce i bez přítomnosti známého vnitřního faktoru.

Tab. 1 – Předpoklady dostatečné saturace vitaminem B₁₂

Dostatek žaludečních kyselin
Dostatek příjmu (vitamin B ₁₂ převážně v mase)
Dostatečná produkce vnitřního faktoru (intrinsic factor [IF])
Nenarušená absorpce tenkého střeva (hlavně jejunum)
Vitamin B ₁₂ by neměl být spotřebován ve střevě jiným způsobem (bakterie, paraziti, např. tasemnice)

Diferenciální diagnostika stavů spojených s deficitem vitaminu B₁₂

Deficit vitaminu B₁₂ se může projevovat únavou, nevýkonností, ale také paresteziemi nebo depresí či poruchou paměti. Při širokém diferenciálnědiagnostickém spektru a skutečné záplavě diagnostických (genetických, biochemických, zobrazovacích) možností si v současné době opravdu nejsme jisti, zda na možnost deficitu B₁₂ vůbec pomýšlíme. Pacient je často velmi komplexně a složitě vyšetřován (imunologie, endokrinologie, zobrazovací metody včetně CT či MR nejsou výjimkou významně dříve, než se stanoví hladina vitaminu B₁₂).

Novinky v léčbě vitaminem B₁₂

Léčba deficitu vitaminu B₁₂ opravdu není složitá. Donedávna jsme používali především známou parenterální formu podání. Ve světle současných patofyziologických znalostí, ale i dostupnosti příslušného přípravku na našem trhu můžeme dnes využít i léčbu perorální formou vitaminu B₁₂. Pakliže tedy diagnostikujeme správně deficit vitaminu B₁₂, máme velmi dobrou šanci zlepšit zdravotní stav pacienta a kvalitu jeho života.

Rizikové pacienti a skupiny nemocných ohrožených deficitem vitaminu B₁₂

Deficitem vitaminu B₁₂ může trpět za určitých okolností asi každý. Přesto si alespoň modelově můžeme vytvořit čtyři hlavní skupiny pacientů. Jsou to:

- Senioři, starší nemocní, u kterých hraje roli nedostatečný přísun masa a dalších bohatých zdrojů vitaminu B₁₂. Už od 60 let se zhoršuje metabolismus a využití vitaminu B₁₂.
- Mladí nemocní, z nichž právě vegetariáni a vegani jsou ohroženi deficitem vitaminu B₁₂.
- Pacienti s maldigesí, např. nemocní po resekčních výkonech na zažívacím traktu, pacienti s celiakií a dalšími chorobami trávicí trubice, s atrofickou gastritidou, s neuropatií nebo

Léčba nedostatku vitamínu B12

JEDNODUŠE, EFEKTIVNĚ



NOVÝ LÉK
tablety

**Lék Vitamin B12 gamma® obsahuje
1000 mikrogramů kyanokobalaminu v jedné tabletě**
Je vysoce účinný a snadno se užívá



**Vysoká dávka:
1000 µg v 1 tbl.**



**Snadné užití,
tablety**



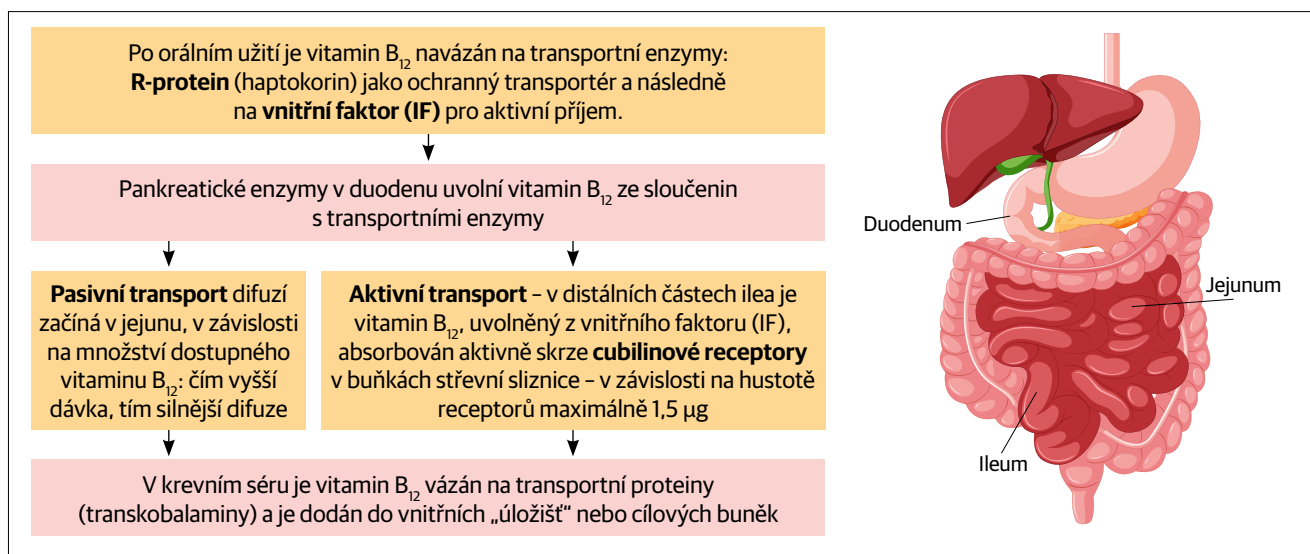
**Pouze
1x denně**

Zkrácená informace o léčivém přípravku Vitamin B12 gamma 1000 mikrogramů obalené tablety:

Složení: Jedna obalená tableta obsahuje cyanocobalaminum (vitamin B12) 1000 mikrogramů. **Terapeutické indikace:** Léčba nedostatku vitamínu B12 u pacientů s nutričním nedostatkem vitamínu B12; kteří trpí malabsorpcí vitamínu B12; kterým byla diagnostikována perniciózní anémie; kterým byla diagnostikována atrofická gastritida; kteří trpí celiakií. Doplnková léčba při dlouhodobém užívání aminosalicylátů, inhibitorů protonové pumpy a metforminu. Přípravek je určen pro dospělé pacienty. **Dávkování a způsob podání:** Dávkování je vady třeba přizpůsobit individuálním potřebám a stavu pacienta. Denní doporučená dávka je 1000 mikrogramů kyanokobalaminu (1 tableta přípravku Vitamin B12 gamma). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Přípravek Vitamin B12 gamma se nesmí podávat pacientům, kteří potřebují detoxikaci kyanidů (např. pacienti s tabákovou amblyopií nebo retrobulbární neuritidou při perniciózní anémii). V této situaci je nutno podat jiné deriváty kobalaminu. Jedinci s nedostatkem vitamínu B12, kteří jsou ohroženi Leberovou atrofií zrakového nervu, nesmějí k léčbě nedostatku vitamínu B12 používat kyanokobalamin. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Vzhledem k tomu, že nadbytečný kyanokobalamin se vylučuje ledvinami, vitamin B12 se může potenciálně akumulovat, zejména u pacientů s terminálním onemocněním ledvin. Přípravek obsahuje laktózu, sacharózu. **Nežádoucí účinky:** Ve vědecké literatuře byly hlášeny ojedinělé případy nežádoucích účinků při perorální suplementaci v dávkách až 1000 mikrogramů denně. Nežádoucí účinky byly hlášeny převážně po parenterálním podání. **Interakce:** Absorpce vitamínu B12 může být narušena inhibitory protonové pumpy, antagonisty H2-receptorů, kyselinou aminosalicylovou, kolchicinem a neomycinem. Hladiny vitamínu B12 v séru mohou být sníženy perorální antikoncepcí a metforminem. Účinky vitamínu B12 při anémii může oslabit chloramfenikol. Více v úplném souhrnu údajů o přípravku. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nejsou známy žádné škodlivé účinky kyanokobalaminu na lidskou fertilitu. Při suplementaci vitamínu B12 bylo pozorováno zlepšení kvality spermatu. Důkazy naznačují, že suplementace vitamínu B12 během těhotenství a kojení přináší matce a kojenci minimální riziko. Důkazy svědčí o tom, že podávání kyanokobalaminu je slučitelné s kojením. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Vitamin B12 gamma nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Zvláštní opatření pro uchovávání: Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Velikost balení:** PVC/PVDC/Al blistry s 50 obalenými tabletami a se 100 obalenými tabletami. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Wörwag Pharma GmbH & Co. KG, Flugfeld-Allee 24, 71034 Böblingen, Německo **Registrační číslo:** 86/1027/16-C. **Datum první registrace:** 23.10.2019 **Datum revize textu:** 18.10.2021. **Způsob výdeje a úhrady:** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Upozornění:** Dříve než léčivý přípravek předepíšete, prosím, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku (SPC), která je dostupná na www.sukl.cz nebo na adrese: www.woerwagpharma.cz.

Wörwag Pharma Česko s.r.o., Bucharova 2657/12 Stodůlky, 158 00 Praha 5, info@woerwagpharma.cz, www.woerwagpharma.cz



► Vitamin B₁₂Vitamin B₁₂ – nově o starém známémObr. 2 – Absorpce vitaminu B₁₂

samozřejmě perniciózní anemií. Vyložené prototypovou skupinou mohou být pacienti s idiopatickými střevními záněty (IBD), jako je např. Crohnova choroba.

- Další skupinu tvoří nemocní, kteří užívají dlouhodobě „rizikovou medikaci“. Jsou to diabetici léčení metforminem, pacienti užívající dlouhodobě inhibitory protonové pumpy a mnozí další. Z léků, které při dlouhodobějším používání vedou ke snížení vitaminu B₁₂, uvedme kolchicin, kyselinu aminosalicylou, neomycin nebo methyldopu.

Samozřejmě že budeme po deficitu vitaminu B₁₂ pátrat aktivně při stavech nespecifických příznaků uvedených výše.

Nelze zapomínat ani na neuropsychiatrické příznaky (poruchy paměti, demence, deprese, stavy zmatenosti) a na příznaky neurologické (poruchy chůze, tendence k zakopávání, parestezie, chůze „jako po pění“). Únava a nevykonnost může provázet zejména makrocytární anemii.

Jak diagnostikujeme deficit vitaminu B₁₂

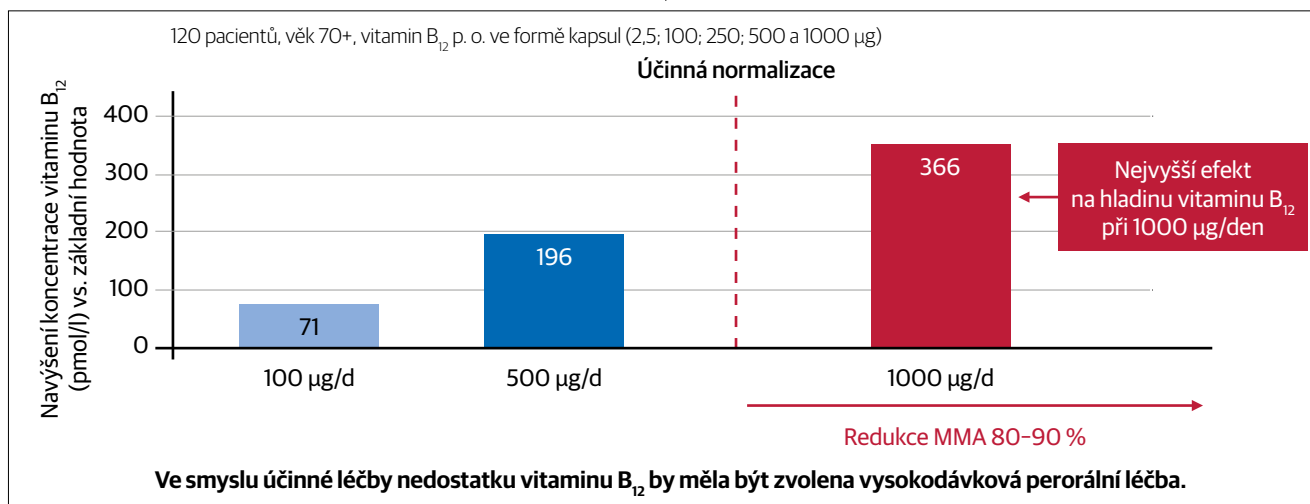
Základní je stanovit hladinu vitaminu B₁₂. Asi nejjednodušším, dostupným a nejběžnějším je vyšetření hladiny sérového kobala-

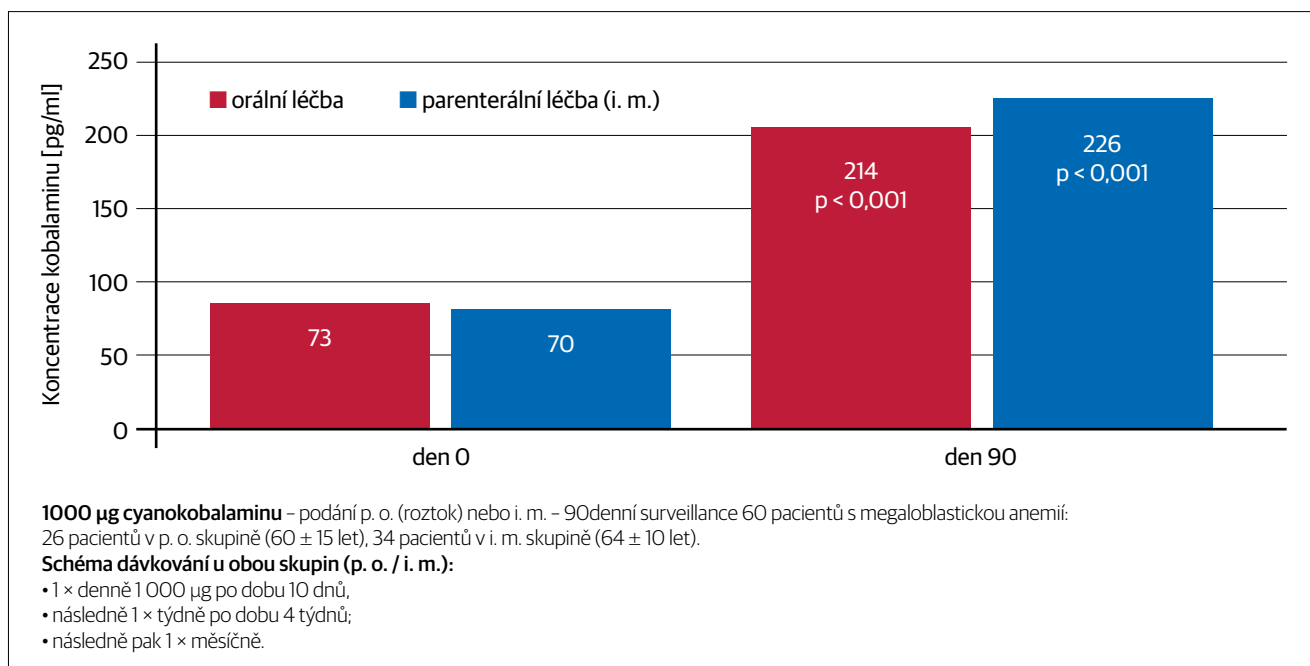
minu. Normální hladiny jsou 200–1000 ng/l, hodnoty < 200 ng/l svědčí pro nedostatek B₁₂ a hodnoty 200–400 ng/ml ukazují na vysoce rizikové pacienty pro deficit B₁₂. Problémem je, že 50 % pacientů se subklinickým nedostatkem B₁₂ má normální hodnoty B₁₂ v séru. Proto by bylo vhodnější, kdybychom vyšetřovali holotranskobalamin. Vitamin B₁₂ v krvi se totiž váže na proteiny a holotranskobalamin určuje stav skutečně aktivního vitaminu B₁₂. Holotranskobalamin je relevantním parametrem, protože představuje biologicky aktivní formu vitaminu B₁₂ v tkáních.

Pro holotranskobalamin platí normální hladiny > 50 pmol/l a naopak hodnoty < 35 pmol/l představují nedostatek. Hodnoty 35–50 pmol/l definují vysoce rizikové pacienty pro deficit B₁₂.

Terapie deficitu B₁₂ v každodenní praxi

Když prokážeme sníženou hladinu vitaminu B₁₂, zahájíme léčbu. A právě v této oblasti vidíme největší posun v současném pohledu. Samozřejmě vycházíme i z patofyziologických předpokladů a z faktu, že ke vstřebávání není zcela nezbytný vnitřní faktor a že vitamin B₁₂ se v gastrointestinálním traktu (GIT) vstřebává i pasivně, difúzí.

Obr. 3 – Srovnání sérových koncentrací vitaminu B₁₂ po 16 týdnech perorálně podávaného v různých denních dávkách.

Obr. 4 – Efekt perorální vysokodávkové terapie deficitu vitamínu B₁₂ a parenterální léčby.

Dosud jsme za standardní většinou považovali parenterální podání. Červené ampulky pacienti mnohdy znali a ty pak často působily jako placebo, což koneckonců nebylo pro nemocné také špatné. Nám však jde o skutečné, objektivní zlepšení zdravotního stavu. V současné době bychom měli uvážit a pacientovi nabídnout možnost perorálního podání B₁₂. Není to možnost úplně nová, v literatuře jsou první zmínky o úspěšné léčbě makrocytární anémie perorální formou vitamínu B₁₂ již v roce 1968. Někteří tuto perorální léčbu nazývaly jako „dobře ukryté tajemství medicíny“.

Je ale třeba zdůraznit, že k dokonalému vstřebávání a dosažení dostatečných koncentrací je potřeba dodat dostatečnou dávku, tedy 1000 µg. Pacienty je potřeba upozornit na to, že by neměli spoléhat na reklamu z internetu, ale důvěřovat přípravkům, které jim předepíše lékař. Na **obrázku 3** si můžeme demonstrovat důležitost podání dostatečné dávky vitamínu B₁₂ při perorální léčbě. Jen skutečně racionální dávka 1000 µg vede k normalizaci hladin.

Důležité pro každodenní klinickou praxi je to, že perorálním podáním můžeme dosáhnout srovnatelných hladin jako při podání parenterálním. Je potom jen volbou pacienta, respektive závisí na domluvě lékaře s pacientem, který druh léčby bude v konkrétní situaci použít. **Obrázek 4** nám ukazuje srovnatelnost léčby perorální a parenterální. V obou případech podání bylo ve studii dosaženo srovnatelných hladin vitamínu B₁₂.

Závěr a „take home message“

Na medicíně je zajímavé, že ani diagnostika a léčba starší (eufemisticky nazývaná „tradiční“) není v mnoha případech zapomenuta a může našim nemocným stále významně pomáhat. Léčba vitamínem B₁₂ může být pro tuto premisu dobrým příkladem. Z předchozích řádků bychom si měli odnést následující doporučení pro každodenní praxi:

- Mysleme na nedostatek vitamínu B₁₂ v diferenciální diagnostice řady onemocnění a při výskytu často nespecifických příznaků, stejně jako u výše zmíněných rizikových skupin nemocných.
- Objektivizujme si koncentraci vitamínu B₁₂ vyšetřením.

- Podávejme vitamin B₁₂ v situacích jeho nedostatku.
- Využijme možnosti podávat vitamin B₁₂ v perorální formě.
- Respektujme nezbytnost podávání dostatečných dávek vitamínu B₁₂ při využívání perorální léčby.

V tomto článku byl částečně použit text z autorovy již publikované práce: Češka R, Kvapil M, Lukáš M. Vitamin B₁₂ – proč, kdy a jak? Súč Klin Pr 2022;1:11–16.

Vybraná literatura k tématu

- Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract* 2006;23(3):279–85.
- Lederle FA. Oral cobalamin for pernicious anemia. Medicine's best kept secret? *JAMA* 1991;265(1):94–5.
- Sharabi A, Cohen E, Sulkes J, et al. Replacement therapy for vitamin B12 deficiency: comparison between the sublingual and oral route. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56(6):635–638.
- Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency – a 21st century perspective. *Clin Med (Lond)* 2015;15(2):145–50.
- Aktivní vitamin B12 (holotranskobalamin) a diagnostický význam jeho stanovení. Společnost pro výživu, 2021. Dostupné na: www.vyzivaspol.cz/aktivni-vitamin-b12-holotranskobalamin-a-diagnosticky-vyznam-jeho-stanoveni.
- Hrnčířová D. Kobalamin a jeho biodostupnost z potravin živočišného a rostlinného původu. *DMEV* 2015;18(2):83–88.
- Allen LH. How common is vitamin B-12 deficiency? *Am J Clin Nutr* 2009;89(2):693S–6S.
- Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013;368(2):149–60.
- Lane LA, Rojas-Fernandez C. Treatment of vitamin B(12)-deficiency anemia: oral versus parenteral therapy. *Ann Pharmacother* 2002;36(7-8):1268–72.
- Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R, et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial. *Arch Intern Med* 2005;165(10):1167–72.

Chronická žilní insuficience

Souhrn: Chronická žilní insuficience (CVI) je stav plynoucí z poruchy žilního návratu způsobené anatomickými nebo funkčními abnormitami povrchového žilního systému. Jedná se o civilizační chorobu průmyslových zemí, se kterou se v klinické praxi setkávají lékaři mnoha oborů a která, především v pokročilých stádiích, výrazně snižuje kvalitu života pacienta. Její dlouhodobá a komplexní terapie významně zatěžuje systém především ekonomicky, proto je zcela zásadní včasná a správná diagnostika a zahájení léčby již v prvních stádiích postižení, před rozvojem chronické žilní insuficience.

Klíčová slova: chronická žilní insuficience, varix, klasifikace CEAP, venofarmaka, mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce

Chronic venous insufficiency

Summary: Chronic venous insufficiency (CVI) is a condition resulting from impaired venous return caused by anatomical or functional abnormalities of the superficial venous system. It is a civilizational disease of industrialized countries, which is encountered in clinical practice by doctors of many fields and which, especially in advanced stages, significantly reduces the patient's quality of life. Its long-term and complex therapy puts a significant burden on the system, especially economically, therefore timely and correct diagnosis and the initiation of treatment in the first stages of the disease, before the development of chronic venous insufficiency, are absolutely essential.

Key words: chronic venous insufficiency, varix, CEAP classification, venopharmaceuticals, micronized purified flavonoid fraction

Povrchový a hluboký žilní systém komunikuje systémem žilních perforátorů, jejichž největší množství se nachází na vnitřní straně bérce na tzv. Lintonově linii (vertikála probíhající asi 1,5–2 cm za vnitřním kotníkem), tzv. Cockettovy, Shermanovy, Boydův perforátor a další. Existuje však značná interindividuální variabilita. Tento funkční systém s každým pohybem a kontrakcí svalu zajišťuje odtok z povrchového systému přes perforátor do hlubokého systému a odtok z dolních končetin (DK). Správný směr toku podporují dvoucípé žilní chlopně.

Definice

Varix je epifasciálně uložená dilatovaná, elongovaná žíla nejčastěji dolních končetin (DK), ale také např. hemoroidálního plexu, kdy příčinou vzniku je abnormální konstituce žilní stěny a porucha hemodynamiky v žilním řečišti.

Varixy dělíme na **primární**, vznikající spontánně, kde se uplatňuje především genetický vliv vrozené méněcennosti struktury žilní stěny (defektní typ kolagenu, ageneze či nedomykavost žilních chlopní, arteriovenózní [AV] píštěle, venózní malformace), a **sekundární**, vznikající při narušení odtoku v hlubokém žilním systému (např. nerekalizované nebo částečně rekanalizované hluboké žilní trombózy [HŽT] + chlopenní insuficience u posttrombotického syndromu, poúrazově, žilní tumory).

Podle kalibru postižených cév dělíme žilní městky (varixy) na **intradermální** – teleangiektazie (metličky, pavoučí sítě) – kalibr do 1 mm, **retikulární** – intradermálně uložené, kalibr do 4 mm, **kmenové** – subkutánní, postižení hlavních žilních kmenů – vena saphena magna (VSM, 80 %), vena saphena parva (VSP, 20 %) a jejich přítokových větví.

Etiopatogeneze a prevalence

Mezi **tři hlavní mechanismy vzniku CVI** patří jednak **selhání svalové pumpy** a následný snížený odtok krve z žilního řečiště

DK, jednak **chlopenní insuficience s refluxem**, která vede k zpětnému toku krve a vzniku žilní hypertenze, a **obstrukce žilního řečiště**. Poté dochází k dilataci kapilár, zvýšenému úniku plazmy, proteinů a erytrocytů extravazálně. Dochází k shlukování a aktivaci leukocytů, které mechanicky blokují kapilární průtok a tím dochází k poškození endotelu a následnému uvolnění volných kyslíkových radikálů a jiných toxických působků. Kapilární průtok je blokován shlukovanými leukocyty a trombotizací aktivovaných trombocytů. Dochází k odbourávání cévní extracelulární matrix a zvýšení permeability cévy se vznikem otoků. Dalšími negativně působícími faktory jsou např. nedostatečná kapacita lymfatické drenáže, ale také vyšší věk – degenerativní změny cévních stěn, dědičnost, ženské pohlaví, vliv hormonální – užívání hormonální antikoncepce, těhotenství (zejména vícečetná) a v neposlední řadě vliv působícího hydrostatického tlaku – obezita, typ zaměstnání, a to jak sedavé, tak i dlouhodobé stání, dále i chronická zácpa.

Prevalence varixů stoupá s věkem, je vyšší u žen (poměr 2–3 : 1), ve věku nad 70 let je postižena více než polovina mužů a dvě třetiny žen.

Hlavní symptomy

Hlavními symptomy chronické žilní insuficience jsou:

- bolest – zhoršení premenstruálně,
- pocit tíhy nebo tenze zejména ve druhé polovině dne,
- pocit únavy a neklidu v DK – úleva elastickou kompresí,
- svalové křeče – více v noci, příznivě působí chlad,
- pálení nebo svědění kůže – s úlevou při elevaci končetin, při chůzi,
- edém – horší v horku.

Je nutno pamatovat na to, že ne vždy koreluje objektivní nález s klinickými obtížemi. Značná část pacientů např. s kmenovými

Devenal

flavonoida micronisata 500 mg, diosmin 450 mg, hesperidin 50 mg

ÚLEVA PRO VAŠE NOHY

Osvědčená kombinace pro léčbu křečových žil,
otoků, pocitu těžkých nohou i hemoroidů.



První a jediná možnost substituce v ATC skupině¹ **C05CA53**

ZKRÁCENÝ SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU Devenal 500 mg potahované tablety.

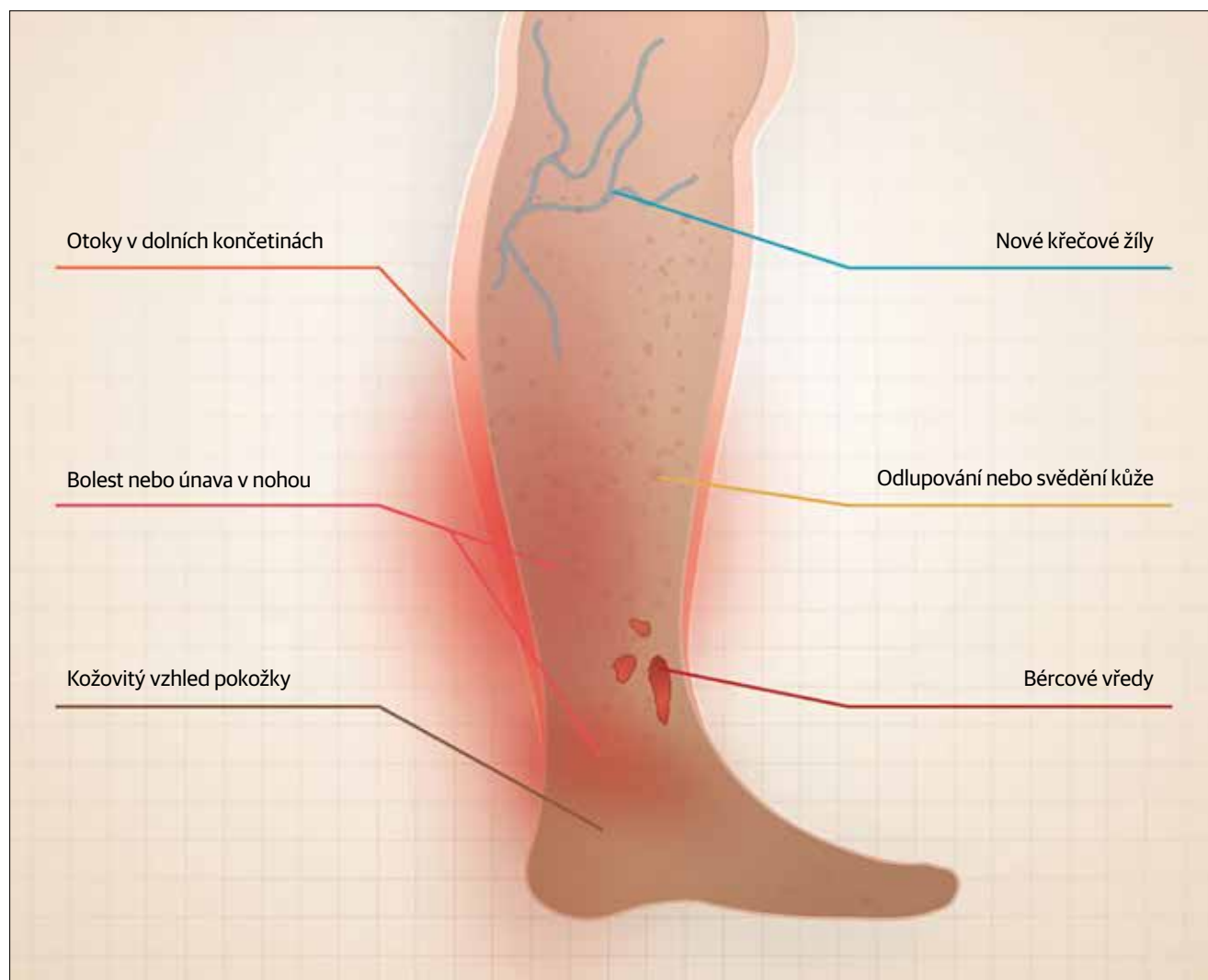
SLOŽENÍ: Flavonoida micronisata 500 mg (obsahující 450 mg diosminu a 50 mg dalších flavonoidů vyjádřených jako hesperidin). **INDIKACE:** Léčba chronické žilní insuficience dolních končetin s následujícími funkčními symptomy: pocit těžkých nohou a otoky dolních končetin, bolest, noční křeče dolních končetin. Symptomatická léčba akutní ataky hemoroidálního onemocnění. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Chronická žilní insuficience 1 tableta dvakrát denně (v poledne a večer). Akutní ataka hemoroidálního onemocnění: první 4 dny léčby 3 tablety dvakrát denně. Následujících 3 dny 2 tablety dvakrát denně. Udržovací léčba 1 tableta dvakrát denně. Devenal je indikován k léčbě dospělých. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Nenahrazuje jinou specifickou léčbu onemocnění konečníku. Pokud symptomy při krátkodobé léčbě neodezní, doporučuje se proktologické vyšetření a léčba by měla být přehodnocena. **INTERAKCE:** Žádné interakce. **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Nejsou žádné údaje o vlivu na fertilitu. Jako preventivní opatření je doporučeno vyhnout se používání přípravku Devenal během těhotenství a kojení. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Žádný vliv. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Časté: nauzea, vomitus, průjem, dyspepsie. Méně časté: kolitida. Vzácné: bolesti hlavy, závratě, malátnost, vyrážka, svědění, kopřivka. Není známo: ojedinelý otok obličeje, rtů a očních víček spojený s hypersenzitivní reakcí, ve výjimečných případech Quinckeho edém. **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Nebyly hlášeny žádné případy předávkování. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI:** Látky stabilizující kapiláry, bioflavonoidy, ATC kód: C05CA53. **UCHOVÁVÁNÍ:** Nevýžaduje žádné zvláštní podmínky. **BALENÍ:** 60 potahovaných tablet, výdej vázán na lékařský předpis, částečně hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění, 180 potahovaných tablet, výdej vázán na lékařský předpis, částečně hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění, DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 1662/27, Krč, 140 00 Praha. REGISTRAČNÍ ČÍSLO: 85/515/18-C 9. DATUM REVIZE TEXTU SPC 3. 12. 2020. Pro úplnou informaci se seznamte s celým zněním SPC na stránkách sukl.cz nebo devenal.cz. Určeno pro odbornou veřejnost.

1. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Žádost o poskytnutí informací ze dne 12. 4. 2021, <https://www.sukl.cz/sukl/zadost-o-poskytnuti-informaci-ze-dne-12-4-2021>

Green-Swan Pharmaceuticals CR, a. s.
Pod Višňovkou 27/1662, 140 00 Praha 4

Distributor pro ČR: GLENMARK PHARMACEUTICALS DISTRIBUTION s.r.o.
City Tower, Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4, Česká republika
T: +420 227 629 511, F: +420 227 629 509
www.glenmarkpharma.cz

www.devenal.cz



Obr. 1 – Symptomy chronické žilní insuficience. [Upraveno podle: docveinmanagement.com]

varixy je asymptomatická a vyhledává lékaře spíše z kosmetických důvodů.

Komplikace

Projevem CVI na kůži je zpočátku perimaleolární edém mizející v noci při elevaci končetin, dále purpura, hyperpigmentace, později možný rozvoj kontaktního ekzému navozený lokálními léčebnými prostředky, podkožní tkáňová fibróza – lipodermatoskleróza, stasis dermatitis, lokalizovaná atrofie – atrophia blanche – bílé okrsky, nejtěžší formou je rozvoj ulcus cruris venosum, nejčastěji lokalizovaný při mediálním kotníku a nad ním – žilní hypertenze se podílí na vzniku defektů končetin až z 80 % (dále etiologie arteriální – ICHDK 10 %, smíšená, vaskulitidy, malignity, pyoderma gangraenosum). Další komplikací je rozvoj zánětu v oblasti varixu (varikoflebitida) s ev. možným přestupem na hluboký žilní systém (flebotrombóza) a ev. plicní embolizací. Nelze opomenout také krvácivé komplikace.

Diagnostika

Základem je fyzikální vyšetření pacienta vestoje – **inspekce** a **palpace**. Vyšetření kůže zejména perimaleolárně – teplota,

barva, turgor, kvalita ochlupení, přítomnost otoku, pigmentací, corona phlebectatica paraplantaris – dilatace rudě až modře zbarvených žilek při mediálním kotníku, atrophia blanche, lipodermatoskleróza (přilnutí kůže k indurovanému podkoží), jizvy po zhojených vředech. Dále rozlišujeme, zda se jedná o varikózní větve VSM a VSP a zda jsou kmenové nebo v oblasti povodí větvi vedlejších. Vždy bychom měli doplnit i vyšetření tepen, hmatat pulzace v periférii, jelikož etiologie těchto potíží může být smíšená – podíl ICHDK. Zásadní otázkou při diagnostice a následné terapii je, zda je průchodný hluboký žilní systém a zda je přítomen žilní reflux a popř. v jaké míře.

Nejčastěji využívanou vyšetřovací metodou je dopplerovská ultrasonografie (DUSG), která nahradila známé testy (Perthesův, Trendelenburgův, Schwarzův). Dále také pletysmografie či méně častá kontrastní flebografie. Lze také přímo měřit žilní tlak kanylací žíly na dorsu nohy – nejprůkaznější metoda.

Klasifikace CEAP

V klinické praxi se využívá **klasifikace CEAP** (Clinics, Ethiology, Anatomy, Pathophysiology), která byla naposledy revidována v roce 2020:

Stadia C0-C6 podle klinických projevů:

- **C0** – klinicky bez příznaků (C0A – asymptomatické – zdraví lidé bez CVI, C0s – symptomatické pacienti bez viditelných známek)
- **C1** – teleangiektázie, retikulární varixy
- **C2** – podkožní varixy v průměru nad 3 mm (C2R – recidivující varixy)
- **C3** – otok bez kožních změn
- **C4** – kožní změny v rámci obrazu CVI (C4a – pigmentace nebo žilní ekzém, C4b – lipodermatóza, C4c – corona phlebectatica)
- **C5** – kožní změny se zhojeným vředem
- **C6** – aktivní ulcerace (C6R – recidivující bérkový vřed)

Další kritéria hodnotí:

- **původ (etiologie)** – E (Ec – kongenitální, Ep – primární, Es – sekundární, Es1 – sekundární intravenózní, ESE – sekundární extravenózní, EN – nebyla identifikována žádná venózní příčina a případné kombinace jako EPS1 [kombinace primárních varixů a HŽT]),
- **lokalizaci postižení** – A (As – povrchové žíly, Ad – hluboké žíly, Ap – perforátory, AN – bez zjištěné anatomické lokalice),
- **patofyziologický mechanismus vzniku** – P (Pr – reflux, Po – obstrukce, PrO – reflux/obstrukce, PN – bez prokázané žilní patofyziologie).

Dělení na stadia I–III

V praxi je také využíváno dělení na stadia I–III:

- **stadium I** – přechodný otok kolem kotníků, pocit těžkých nohou,
- **stadium II** – početnější/rozsáhlejší varixy, otok, zatvrdnutí podkoží, pigmentace,
- **stadium III** – trvalé bolesti, výrazný otok, velmi dilatované žíly, zánět kůže, aktivní/zhojený vřed.

Terapeutické možnosti

Základem konzervativní nefarmakologické léčby jsou kompresivní prostředky dané třídy (I–IV) a rozměrů (podkolenky/stehenní punčochy/punčochové kalhoty), dále dodržování režimových opatření s úpravou životního stylu, omezení dlouhého sezení a stání, redukce tělesné hmotnosti, pravidelné cvičení – podpora svalů např. chůzí, jízdou na kole, střídavá flexe a extenze v kotníku několikrát denně, péče o pravidelnou stolicí, co nejčastější elevace DK během dne a podkládání v noci, vyvarování se horkých koupelí a dlouhého opalování. Neméně důležitý je také výběr kvalitní obuvi. Zásadní podmínkou je dlouhodobá compliance pacienta, která může být především u kompresivní terapie např. v letních měsících problematická. U defektů smíšené etiologie – podíl ICHDK – je kompresivní terapie kontraindikována.

Mezi **farmakologické možnosti** ovlivnění CVI řadíme tzv. **venofarmaka** (venotonika, venoprotektiva), což je heterogenní skupina léků, jejímž cílem je zmírnění žilní hypertenze (zvýšení tonu alfa- a beta-adrenergických receptorů), zlepšení reologických poměrů zlepšením deformability erytrocytů i leukocytů, působení na alterovaný metabolismus žilní stěny (zvýšení tonu), ovlivnění mikrocirkulace zrychlením lymfatické drenáže a působení na patologickou leukocytární aktivaci. Asymptomatickým pacientům se farmakoterapie nepodává.

Venoaktivní látky

Mezi využívané látky řadíme přírodní flavonoidy, např. hydroxyrutosidy – rutiny – jedna z nejdéle užívaných skupin, často

Mikronizace

Míra, a především rychlost uvolňování léčiva z lékové formy narůstá se zvyšujícím se povrchem, respektive se snižující se velikostí jednotlivých částic. Z tohoto důvodu je jednou z nejstarších a také nejčastěji používaných technik ke zvyšování biologické dostupnosti léčiv špatně rozpustných ve vodě úprava velikosti jejich částic obvykle mechanickým mletím. Cílem je většinou dosáhnout tak velikosti částic menších než 10 µm, kdy se uplatňují aktivní transportní mechanismy, nebo nanometrových částic, které prostupují střevními endocyty.¹⁵

Nejčastěji používanou metodou vedoucí k mikronizaci částic je mechanické rozměňování/rozdobňování (např. drcení, mletí) větších částic, které může probíhat suchou nebo mokrou cestou, popřípadě mletím zmražené látky (kryomletí). Během mletí v suchém stavu se obvykle používají méně účinné kladivové, oscilační a kulové mlýny (částice v desítkách mikrometrů) nebo účinnější tryskové mlýny (částice o velikosti 10⁰–10⁻¹ µm).¹⁵

užívaný oxerutin, semisyntetický troxerutin, extrakty z koňského kaštanu (aescin), *Ginkgo biloba*, extrakty z *Ruscus aculeatus*, kyseliny askorbové, synteticky vyráběný tribenosid.

Mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce

Dominující venoaktivní účinnou látkou je podle klinických dat a mezinárodních doporučení mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce (MPFF) s komplexním protizánětlivým, venoprotektivním a antiedematózním účinkem. Jedná se o mikronizovanou směs diosminu (90 %) a flavonoidů (10 %), jimiž jsou hesperidin, diosmetin, linarin a isorhoifolin. Uvedené definici odpovídá složení přípravků Detralex® a Devenal®, jež shodně obsahují 450 mg diosminu a 50 mg hesperidinu v 1 tabletě.

Dle mezinárodních doporučení má MPFF doporučení 1 (silné) pro léčbu hlavních symptomů: bolest, pocit těžkých nohou, pocit otékání, funkční diskomfort, křeče, zarudnutí, kožní změny, otok a pro zlepšení celkové kvality života. Doporučení 2 (slabé) pro parestezii a pocit pálení.

Adherence pacientů k léčbě je u terapie chronických onemocnění jednou z nejdůležitějších podmínek úspěšnosti. Ukázalo se, že výše doplatku silně ovlivňuje compliance pacientů, i když o tom s lékařem nehovoří.

Devenal® je dalším lékem, jenž následuje současný trend zdravotnictví – zachování kvality terapie při současném snížení nákladů a finanční zátěže pacientů, často starších a polymorbidních. Je vítanou alternativou, která může přispět k vyšší proléčenosti chronických žilních onemocnění i k vyšší efektivitě užívání venofarmak.

Pro dosažení požadovaného účinku je zásadní proces mikronizace diosminu. Jedná se o technologický proces s použitím brusných, kulových nebo tryskových mlýnů zmenšující velikost částic s cílem zvýšení rozpustnosti a následné absorpce po perorálním podání. Proces absorpce je totiž ovlivněn řadou faktorů jak už na straně léčiva (rozpustnost, velikost molekuly), tak na straně pacienta (komorbidita, pH v žaludku, mikrobiální osídlení střevní sliznice, rychlost střevní pasáže atp.).

Invazivní a další metody

Pokročilá stadia CVI lze řešit **invazivními metodami**. Klasickou metodou je tzv. stripping s crossektomií, kdy jsou ošetřena refluxní místa, provádí se vysoký podvaz safén s eliminací insuficientních perforátorů a odstraněním varikózně degenerovaných nedomykavých žilních úseků. Neprovádí se však v terénu pokročilé ICHDK a lymfedému vzhledem k omezeným možnostem hojení.

Mezi moderní metody řadíme **miniinvasivní endovaskulární techniky** založené na endovenózní ablaci. Tyto metody mají několik výhod, např. možnost ambulantního provedení. Jednou z možností je termokoagulace safény RF proudem nebo laserovým paprskem vedoucí k fibroprodukcí a následné obliteraci nebo chemická metoda za použití chemické pěny či lepidla.

Kombinovanou elegantní metodou odstranění varixů je **mechanochemická ablace (MOCA)**. Využívá kombinace mechanického narušení vnitřní výstelky cévní stěny se sklerotizací pěnou. Pod ultrazvukovou kontrolou se punkčně zavádí katétr do ošetřované žíly, kde jeho špička rotuje rychlostí 3500 otáček/min. Kontaktem žilní stěny s rotujícím vodičem dochází k narušení vnitřní výstelky. Její destrukce je dokončena chemicky za současné aplikace sklerotizační látky do blízkosti rotujícího katétru.

Metodou **skleroterapie** dojde k navození sterilního zánětu injekcí sklerotizační látky do varixu a následnému zániku trombotizací, nutná je doplňující léčba – účinná komprese, vhodné např. u retikulárních varixů, recidivujících varixů po operaci a ev. teleangiectazií.

Neopomenutelnou součástí komplexní terapie CVI je také **lokální léčba defektů** – čištění, antibiotická terapie při infekci, krytí podle stadia hojení.

Závěr

CVI patří mezi nejrozšířenější choroby, postihuje až 50–85 % západní civilizace. Vzhledem k tomu, že se jedná o celoživotní onemocnění se značnými náklady na terapii, je včasná diagnostika a snaha o komplexní léčbu a maximální podporu compliance zcela zásadní v zabránění progresi onemocnění do vyšších stadií, která mohou vést nejen např. k dlouhodobé pracovní neschopnosti, ale zcela jistě i k výraznému snížení kvality života pacienta.

Článek poprvé vyšel v prezidiálním časopise ČLS JEP Svět praktické medicíny 5/2021 (Votavová M. Chronická žilní insuficience. Svět praktické medicíny 2021;5:87–90.)

Literatura

1. Češka R, Štulc T, Tesař V, Lukáš M (eds). Interna. 3., aktualizované vydání. Praha: Triton, 2020.
2. Musil D. Co nového přináší aktualizace CEAP klasifikace chronického žilního onemocnění z roku 2020? Vnitr Lek 2021;67(3):143–148.
3. Lurie F, Passman M, Meisner M, et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 2020;8:342–352.

4. Perrin M, Nicolaides A. The Updates International Guidelines on the management of chronic venous disorders of the lower limbs nad the place of venoactive drugs. Int Angiol 2013;32(Suppl. 1):106–107.

5. Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C, Nicolaides A, Jaeger K, Carpentier P, Cappelli R, Forconi S. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: Current medical position, prospective views and final resolution. Clin Hemorheology Microcirculation 2005;33:309–319.

6. Rabe E, Guex JJ, Morrison N, Ramelet AA, Schuller-Petrovic S, Scuderi A, Staelens I, Pannier F. Treatment of chronic venous disease with flavonoids: recommendations for treatment and further studies. Phlebology 2013;28(6):308–319.

7. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, de Maesener M, Eklof B, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. Int Angiol 2018;7(3):181–254.

8. Diosmin Pharmconsul 500 mg, SPC 2016. Dostupné na: <https://www.sukl.cz>.

9. Slíva J. Diosmin – stále důležitá modalita v léčbě žilní nedostatečnosti. Vnitr Léč [online]. 26. 7. 2019, 2019(7–8), 1–3 [cit. 2021-11-26]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/vnitrni-lekarstvi/2019-7-8/diosmin-stale-dulezita-modalita-v-lecbe-žilni-nedostatečnosti-113488>.

10. Maříková A, Vachek J. Chronická žilní insuficience. Svět praktické medicíny [online]. 2020;2:54–57 [cit. 2021-11-26]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/svet-prakticke-mediciny/2020-2-33/chronicka-žilni-insuficience-124872>.

11. Clarivein – mechanochemická ablace rotující kličkou. <https://www.1chirurgie.cz/clarivein-mechanochemicka-ablace-krecovych-žil.htm> [online]. [cit. 2021-11-26]. Dostupné z: <https://www.1chirurgie.cz/clarivein-mechanochemicka-ablace-krecovych-žil.htm>.

12. Štula M. Význam mikronizovaných flavonoidů v léčbě chronické žilní insuficience. PharmaNEWS [online]. [cit. 2021-11-26]. Dostupné z: <https://www.pharmanews.cz/clanek/vyznam-mikronizovanych-flavonoidu-v-lecbe-chronicke-žilni-insuficience/>.

13. Karetová D, et al. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Chronická žilní insuficience. Novelizace 2021. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP.

14. Diosmin. European Pharmacopoeia 8.3 2015; 42974298. Dostupné z: https://www.google.com/urlsa=t;rct=jq=esrc=ssource=web&cd=1&ved=2ahUKEwjFiebUjK_jAhVJSsAKHQctCK4QFjAAegQIARAC&url=http%3A%2F%2Fcdn.zhitiren.com%2Fuploads%2F1513840228%2FDiosmin_test_EP8.3.docx&usg=AOvVaw2HacGDz5zRMfZPZv5NcHm. [221-2016.]

15. Vraníková B, Gajdziok J. Metody používané ve farmaceutické technologii ke zvyšování biologické dostupnosti špatně rozpustných léčiv po perorálním podání. Čes Slov Farm 2015;64:159–172.

MUDr. Jan Vachek, MHA,^{1,2} MUDr. Kateřina Oulehle, MBA²¹Klinika nefrologie I. LF UK a VFN v Praze²Interní oddělení Klatovské nemocnice, a. s.

Urátová nefropatie

Souhrn: Existují tři různé typy nefropatií vyvolaných ukládáním kyseliny močové nebo krystalů urátu: akutní urátová nefropatie, chronická urátová nefropatie a urátová litiáza. V následujícím textu bude věnována pozornost prvním dvěma onemocněním.

Klíčová slova: akutní urátová nefropatie, chronická urátová nefropatie, kyselina močová, prevence, léčba

Urate nephropathy

Summary: There are three different types of nephropathy caused by the deposition of uric acid or urate crystals: acute urate nephropathy, chronic urate nephropathy, and urate lithiasis. The following text will focus on the first two diseases.

Keywords: acute urate nephropathy, chronic urate nephropathy, uric acid, prevention, treatment

Kyselina močová je slabá organická kyselina, která se v biologických systémech vyskytuje v jedné ze dvou forem, a to v závislosti na převládajícím pH: jednak v málo solubilní nedisociované formě kyseliny močové (nejvíce zastoupená forma při pH nižším než 5,5 – především v moči) a v podstatně solubilnější formě urátového aniontu (naprosto dominující forma při fyziologickém, systémovém pH 7,4). Pro účely této stati je užít termín „kyselina močová“ pro označení špatně rozpustné nedisociované formy a termín „urát“ pro označení rozpustného disociovaného urátového aniontu.

Akutní urátová nefropatie

Jde o stav charakterizovaný akutním oligurickým nebo anurickým selháním ledvin, který je přinejmenším částečně vyvolán precipitací kyseliny močové v distálních tubulech a sběrných kanálcích. V případě akutní urátové nefropatie asociované s nádory však přicházejí v úvahu další mechanismy poškození ledvin, například léze endotelu způsobená jinými substancemi uvolňovanými z maligních buněk.

Akutní urátová nefropatie **nejčastěji vzniká v důsledku nadprodukce a nadměrné exkrece kyseliny močové u pacientů s rychlým obratem maligních buněk**, např. u lymfomů, leukemií nebo myeloproliferativních onemocnění (např. polycythaemia vera). Obvykle se vyskytuje po chemoterapii nebo aktinoterapii po navození cytolyzy – uvolněné nukleové kyseliny se přeměňují na kyselinu močovou. Mezi méně časté příčiny akutní urátové nefropatie patří katabolismus tkání v důsledku konvulzí nebo léčby solidních nádorů, primární nadprodukce kyseliny močové v důsledku deficitu hypoxantin-guaninfosforibosyltransferázy (Leschův-Nyhanův syndrom) nebo hyperurikémie v důsledku snížené reabsorpce urátu v proximálním tubulu. K poslední zmiňované stavu může dojít při akutním Fanconiho syndromu nebo při fyzické aktivitě u pacientů s familiární renální hypourikémií v důsledku dědičného deficitu aktivity urát-aniontového transportéru URAT1.

Jde o asymptomatický stav, někdy se mohou vyskytnout bolesti v boku. Je třeba pojímat podezření na akutní urátovou nefropatii, pokud se akutní poškození ledvin (AKI) objeví v některém z výše uvedených případů současně s výraznou hyperurikémií (sérová koncentrace urátů obvykle převyší 900 μmol/l). U ostat-

ních forem akutního poškození ledvin bývá koncentrace urátů v séru obvykle nižší než 700 μmol/l, s určitou výjimkou prerenálního AKI, u něhož dochází ke zvýšení proximální reabsorpce sodíku a urátu. Močový nález bývá nespecifický, mohou být přítomny krystaly kyseliny močové. Chybění krystalů nevylučuje akutní urátovou nefropatii vzhledem k možné deterioraci diurézy z obturovaných nefronů. Nadměrnou exkreci kyseliny močové lze často prokázat zvýšenou frakční exkreci urátu (poměr nad 1).

K uvolňování dalších intracelulárních složek dochází také při výrazném rozpadu tkání (jako při syndromu nádorové lýzy), což může vést k hyperkalemii, hyperfosfatemii a hypokalcemii. Hyperfosfatemie může vést rovněž k akutnímu poškození ledvin, nezávisle na precipitaci kyseliny močové.

Prevence akutní urátové nefropatie u pacientů s vysokým rizikem (např. high grade lymfomy, některé leukemie) spočívá v intenzivní intravenózní objemové expanzi a použití rekombinantní urát oxidázy (rasburikázy) k přeměně urátu na mnohem lépe ve vodě rozpustný konečný produkt (alantoin) nebo inhibitoru xantinoxidázy (allopurinol nebo febuxostat) ke snížení produkce kyseliny močové.

Terapie po vzniku akutního poškození ledvin spočívá v podávání allopurinolu, febuxostatu nebo rasburikázy a ve snaze „vyplavit“ krystaly kyseliny močové navozením forsírované diurézy (vysoký obrát tekutin – krystaloidy a furosemid). Alkalizace bikarbonátem by se neměla užívat, zejména pokud není metabolická acidóza, protože se neprokázala její účinnost a také může dojít k precipitaci kalciumfosfátu. Hemodialýza může odstranit nadbytečný cirkulující urát u pacientů s přetrvávající oligurií nebo anurií a je velmi efektivní při zvládání hypervolemie a dalších komplikací akutního poškození ledvin. Prognóza quoad sanationem je velmi dobrá, pokud je léčba zahájena včas.

Chronická urátová nefropatie

Chronická urátová nefropatie je forma chronického onemocnění ledvin, je vyvolána **ukládáním urátových krystalů v dřeňovém intersticiu**. Krystaly vyvolávají chronickou zánetlivou reakci podobnou té, která je pozorována při tvorbě tofů jinde v organismu. To může vést k intersticiální fibróze a chronickému onemocnění ledvin. Ačkoliv krystaly urátu

Hyperurikemie

Urátová nefropatie

v ledvinné dřeni lze prokázat histologickým vyšetřením biopstického vzorku, symptomy chronické urátové nefropatie jsou nespecifické: porucha funkce ledvin, nevýrazný močový sediment, mírná proteinurie a zvýšené sérové koncentrace urátu neodpovídající stupni poruchy funkce ledvin. Je tedy obtížné oddělit tuto poruchu od mnoha dalších příčin poruchy funkce ledvin, které se mohou vyskytnout u pacientů s hyperurikemií, jako je hypertenze a diabetes mellitus.

V 80. letech 20. století se ukázalo, že u mnoha pacientů, u nichž byla nejprve diagnostikována chronická urátová nefropatie, šlo o nefropatii asociovanou s intoxikací olovem, typicky např. u řemeslníků přicházejících do styku se starými nátěry. Dalšími možnými rizikovými faktory vedoucími k intoxikaci olovem jsou výroba barev, akumulátorů, v hutích, v keramickém průmyslu apod. nebo i kontakt s glazurami na domácí keramice nebo barvami s obsahem olova. Na tuto možnost je třeba u rizikových pacientů nebo i nejasných stavů myslet, konzultovat toxikologa a provést potřebná vyšetření (plumbemie, Zn-protoporfyrinu, krevního nátěru, trepanobiopsie, rtg snímky břicha a kostí). Samozřejmostí je důkladná anamnéza a klinické vyšetření (např. rizikové profese, zástřely, spolknutí střeliva, užívání podezřelých prostředků alternativní medicíny, psychiatrické poruchy typu „pika“ spojené s olizováním omítky apod.) – bližší informace najde zájemce v literatuře uvedené níže.

Chronická urátová nefropatie byla v minulosti pozorována především u osob s dnou s přítomností tofů. V současné době se však má za to, že je neobvyklá. Někteří se domnívají, že bez biopsie ledviny nelze diagnózu stanovit. Prakticky je chronická urátová nefropatie zvažována u pacientů, kteří mají chronické onemocnění ledvin, výše uvedené nespecifické projevy a hyperurikemii nepřiměřenou stupni poškození funkce ledvin. Neexistuje však žádná všeobecně přijímaná definice „nepřiměřené hyperurikemie“ a diagnózu ztěžuje často i konkomitantní medikace (diuretika vedou ke zvýšení urikemie, sartany – zejména losartan – ji snižují). Přibývá také důkazů, že inhibitory SGLT-2 vykazují rovněž příznivý vliv na koncentraci kyseliny močové a snižují riziko onemocnění dnou.

Význam hyperurikemie v progresi chronického onemocnění ledvin a role léčby snižující hladinu urátů v prevenci progresu chronického onemocnění ledvin je kontroverzní. Zdá se, že terapie hyperurikemie alopurinolem nevede ke zpomalení progresu renální insuficience, nízkobílkovinná dieta využívaná u motivovaných stabilizovaných pacientů může ale urikemii snížit.

Pro úplnost je třeba zmínit ještě **uromodulinovou chorobu ledvin**, starší nomenklatura uvádí hyperurikemickou nefropatii neboli familiární juvenilní dnovou nefropatii. Jedná se o jednu z forem autozomálně dominantní tubulointersticiální

choroby ledvin (ADTKD) způsobenou mutací genu pro uromodulin (*UMOD*). Je charakterizována hyperurikemií a dnou na počátku onemocnění a postupným zhoršováním funkce ledvin. Dostupné důkazy ale nasvědčují, že ukládání krystalů urátu v ledvinách není primárním patogenetickým mechanismem chronického onemocnění ledvin u tohoto onemocnění. Zájemcům o tuto problematiku lze doporučit informace uvedené v níže uvedených odkazech vzniklé spoluprací Kliniky nefrologie IKEM a skupiny prof. Kmocha z 1. LF UK.

Závěr

Při zahájení léčby nádorů s vysokou nádorovou zátěží a proliferací může dojít k syndromu nádorové lýzy s následnou urátovou nefropatií. Tento klinický obraz je typický pro akutní leukemie, agresivní lymfomy a některé solidní nádory (např. malobuněčné bronchogenní karcinomy nebo rozsáhle metastazující germinální nádory). Pokud není syndrom nádorové lýzy včas rozpoznán a léčen, může v souvislosti s urátovou nefropatií dojít k selhání ledvin vyžadujícímu dialýzu. Preventivní podávání alopurinolu a rasburikázy a dostatečná intravenózní volumoterapie jsou zásadní pro prevenci urátové nefropatie. Užívání rasburikázy může také vést k rychlému a trvalému snížení výrazně zvýšené hladiny kyseliny močové v séru.

Dalším účinným opatřením pro prevenci hyperurikemie je použití předfázové terapie, zejména v případě vysoké nádorové zátěže. Diagnostika chronické urátové nefropatie (a diferenciální diagnostika) naráží v praxi na různé limitace, alopurinol, často podávaný k léčbě hyperurikemie při renální insuficienci, pravděpodobně nezpomaluje její progresi. Je třeba myslet i na možnost intoxikace olovem, přestože jde o stav, který je frekventnější hlavně za našimi hranicemi (zvláště v aktuální situaci hromadné migrace). Zvláštním případem chronické urátové nefropatie je uromodulinová nefropatie – jedna z forem autozomálně dominantní tubulointersticiální choroby ledvin.

Literatura

1. Buchancová J. Olovo a jeho zlúčeniny. In: Buchancová J, et al. Pracovní lékařstvo a toxikologie. Martin: Osveta, 2003:317–327.
2. Hoffmanová I, et al. Otrava olovem – překvapivá příčina bolestí břicha, obstrukce a anémie. Vnitř Lék 2016;62(2):157–163.
3. Pelclová D. Olovo a jeho sloučeniny. In: Pelclová D, et al. Nemoci z povolání a intoxikace. 3. vyd. Praha: Karolinum, 2014:203–208.
4. Stibůrková B, Šebesta I, Kmoch S. Diagnostické aspekty familiární juvenilní hyperurikemické nefropatie. Čas Lék Čes 2005;144:466–471.
5. Stibůrková B, Šebesta I, Pospíšilová E, et al. Diferenciální diagnostika hyperurikemie u dědičných metabolických onemocnění. Klin Biochem Metab 2005;13(34):18–23.
6. Vlček K. Otrava olovem – editorial. Vnitř Lék 2016;62(2):95–99.
7. <http://selhaniledvin.cz> (navštíveno 1. 9. 2022).

MUDr. Michaela Šnejdrlová, Ph.D.
3. interní klinika I. LF UK a VFN v Praze

Terapie dyslipidemií – osvědčené možnosti léčby i vyhlídky do blízké budoucnosti

Souhrn: Hypercholesterolemie patří mezi nejvýznamnější rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění. Nicméně navzdory poměrně široké paletě dostupných hypolipidemik v léčbě, resp. dosahování cílových hodnot LDL-cholesterolu, pokulháváme. Zatímco na začátku 21. století jsme měli k dispozici pouze statiny (tehdy ještě bez neúčinnějšího z nich – rosuvastatinu) a fenofibrát, rozšířením portfolia hypolipidemické léčby o ezetimib a inhibitory PCSK9 lze významně zvýšit procento pacientů, kteří dosahují cílových hodnot LDL-cholesterolu, a tím redukovat jejich kardiovaskulární riziko. Bohužel přestože jsou obě tyto lékové skupiny v České republice dobře dostupné, nejsou dostatečně využívány. Další nadějnou léčebnou možností by mohl být inkisiran, který ale stále nemá v České republice úhradové podmínky, naopak zdá se, že již velmi brzy budeme mít k dispozici další účinné hypolipidemikum – kyselinu bempedoovou.

Klíčová slova: LDL-cholesterol, statiny, ezetimib, inhibitory PCSK9, kyselina bempedoová, inkisiran

Lipid lowering therapy – proven treatment options and prospects for the near future

Summary: Hypercholesterolemia is one of the greatest risk factors of cardiovascular diseases. Despite of the wide range of available lipid lowering treatment, we are still not successful enough in reaching of LDL-cholesterol targets. At the beginning of 21st century only statins (at that time without the most effective of the them – rosuvastatin) and fenofibrate were available. With expanding the lipid lowering treatment portfolio by ezetimibe and PCSK9 inhibitors, we are able to significantly increase the percentage of patients achieving LDL-cholesterol target value and thereby reduce their cardiovascular risk. Unfortunately, although both of these medications are commonly available in the Czech Republic, their use is insufficient. Another promising treatment could be inclisiran, but there are no reimbursement conditions from health insurance in the Czech Republic available yet, on the other hand, it seems, another lipid lowering agent – bempedoic acid, will be available soon.

Keywords: LDL-cholesterol, statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitors, bempedoic acid, inclisiran

Poruchy metabolismu lipidů spolu s arteriální hypertenzí, diabetes mellitus a kouřením patří mezi nejvýznamnější rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění (KVO) – podle některých prací [1] jsou poruchy metabolismu lipidů dokonce jediným kauzálním faktorem, ostatní jsou považovány za akcelerátory aterosklerotického procesu. Přestože data prokazují efektivitu a důležitost hypolipidemické léčby jsou extrémně přesvědčivá, cílových hodnot LDL-cholesterolu (LDL-C) dosahuje stále neuspokojivé procento pacientů, a to tím méně, čím rizikovější tito pacienti jsou, resp. čím nižších hodnot LDL-C se snažíme v průběhu léčby dosáhnout [2].

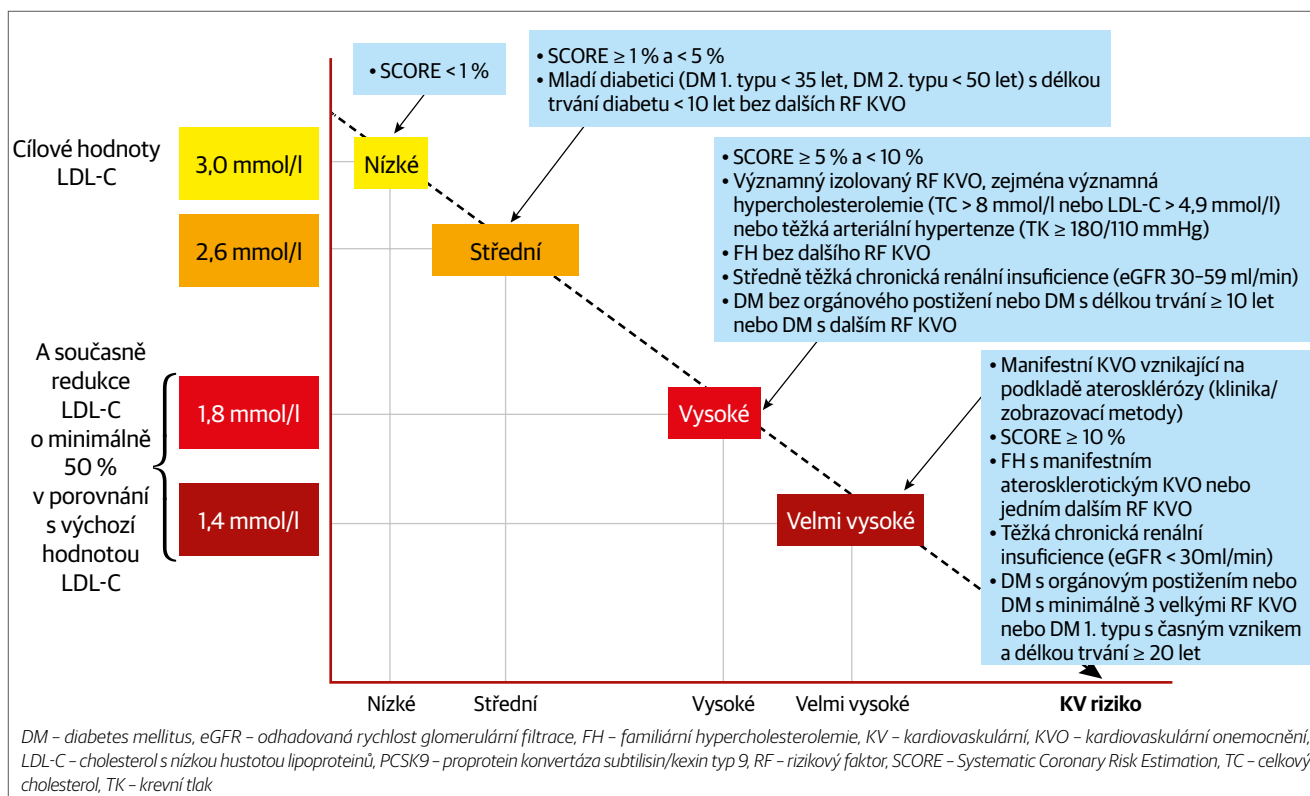
Pohled na vliv hladiny plazmatického cholesterolu na rozvoj aterosklerózy a KVO vznikajících na podkladě aterosklerózy (ASKVO) zaznamenal v druhé polovině 20. a na začátku 21. století dramatický vývoj. Mezi lety 1955–1985 byly v popředí studie epidemiologické, které opakovaně prokázaly pozitivní korelaci mezi vysokou hladinou plazmatického cholesterolu a aterosklerotických KV komplikací, od 80. let pak velké množství randomizovaných klinických studií, které prokázaly, že snížením hladin LDL-C dochází k redukci výskytu ASKVO [3]. Na základě po-

znatků ze studií pak také docházelo k postupnému vývoji cílových hodnot LDL-C – zatímco v roce 1987 byla na základě NCEP/ATP (National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel) doporučena cílová hodnota LDL-C u pacientů ve vysokém riziku < 3,4 mmol/l, už v roce 1994 to bylo < 2,6 mmol/l, v dalších letech byla klasifikována i kategorie velmi vysokého rizika s cílovou hodnotou LDL-C nejprve < 1,8 mmol/l a podle posledních doporučení ESC/EAS až < 1,4 mmol/l [4]. Zpřísňování cílových hodnot LDL-C ve skutečnosti kopíruje dosahování cílových hodnot LDL-C ve velkých randomizovaných studiích; přelomové byly studie statinové. Další snížení doporučených cílových hodnot pak přineslo zavedení ezetimibu do klinické praxe a zatím (jako poslední) výsledky dvou velkých klinických mortalitních studií s inhibitory PCSK9 [5, 6, 7].

Znalost cílových hodnot LDL-C, tedy povědomí, kam v našem terapeutickém snažení směřujeme, je klíčová (Obr. 1). Cílová hodnota LDL-C < 1,4 mmol/l u pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) již obecně vstoupila do povědomí, ovšem méně známé již je, že stejná hodnota LDL-C je cílová též pro diabetiky s orgánovým postižením nebo přítomností nejméně tří

Hypercholesterolemie

Terapie dyslipidemií – osvědčené možnosti léčby i vyhlídky do blízké budoucnosti



Obr. 1 – Cíle léčby pro LDL-cholesterol napříč kategoriemi celkového rizika kardiovaskulárních onemocnění. [Upraveno podle 4]

velkých rizikových faktorů (RF), pro diabetiky 1. typu s délkou trvání onemocnění > 20 let, pro pacienty s těžkou chronickou renální insuficiencí (CKD 4. a 5. stupně) a pacienty s familiární hypercholesterolemií (FH) nejen s již manifestním KVO, ale také v primární prevenci, pokud mají současně alespoň jeden další velký RF. **Cílová hodnota LDL-C < 3 mmol/l**, která stále přetrvává v povědomí řady lékařů, je dnes **doporučována již pouze u pacientů v nízkém riziku KVO** – tedy u takových, kteří mají podle tabulek SCORE riziko fatální KV příhody v následujících 10 letech < 1 % [4].

Hypolipidemická léčba

Statiny

Ačkoliv se v posledních letech objevují nová, nestatinová hypolipidemika, **statiny** tvoří stále základní a nepřekročitelný pilíř terapie hypercholesterolemie a vysokého KV rizika. Důkazy z velkých randomizovaných studií ukazují, že léčba statinem snižuje riziko závažných KV příhod (tj. smrt z KV příčin, infarkt myokardu [IM], koronární revaskularizace a cévní mozkové příhody [CMP]) na každé snížení LDL-C o 1 mmol/l přibližně o čtvrtinu. Nicméně absolutní přínos léčby statiny závisí na absolutním riziku aterosklerotické KV příhody a absolutní dosažené redukci LDL-C. Statinová terapie redukuje KV riziko tím více, čím déle je užívána [8]. Dle posledních doporučení ESC/EAS pro léčbu dyslipidemií z roku 2019 jsou i nadále statiny doporučovány s vysokou mírou evidence (I/A) v prvním kroku terapie hypercholesterolemie – statin by měl být předepsán v maximální tolerované dávce s cílem dosažení cílové hodnoty LDL-C podle míry KV rizika. Současná doporučení zdůrazňují **používání vysokodávkových statinů** – tedy takových, které vedou k redukci LDL-C minimálně o 50 % (atorvastatin v dávce 40–80 mg, rosuvastatin

v dávce 20–40 mg) a nutno přiznat, že přestože počet pacientů léčených statiny stoupá, procento pacientů léčených vyššími dávkami statinů je nadále nízké. Použití vysokodávkových statinů není jen výsadou pacientů po akutní KV příhodě (kde je jejich nasazení indikováno co nejdříve po příhodě bez ohledu na hodnoty lipidogramu), ale de facto všech pacientů indikovaných k terapii statiny. U pacientů v primární prevenci můžeme volit strategii up-titrace, tedy postupného navyšování dávky statinu, zvláště pak u jedinců rizikových k rozvoji možných nežádoucích účinků (zejména statiny indukované myopatie). **Statin indukovaná myopatie**, resp. obava z jejího vzniku je také nejčastější příčinou **zbytečného poddávkování terapie statiny**. Problematika **statinové intolerance** je velmi komplexní a složitá. Svízelná je už samotná diagnostika, protože, až na menšinové množství případů, kdy jsou klinické obtíže doprovázeny signifikantním zvýšením hladiny kreatinkinázy (CK), se jedná o subjektivní hodnocení pacientem. Dalším důležitým faktorem je málo zdůrazňovaná (a akceptovaná) závislost svalových obtíží na typu statinu, což je dáno mj. rozdílnými farmakokinetickými vlastnostmi – lipo/hydrofilitou, metabolismem různými izoformami cytochromu P450 a z toho vyplývajících **lékových interakcemi** (nejen často užívaná antismyotika či klaritromycin, ale zejména běžněji užívaný amiodaron, propafenon či verapamil, které jsou středně silnými inhibitory CYP3A4, čímž dochází např. ke zvyšování expozice atorvastatinu dvojnásobně) [9]. A v neposlední řadě závislost na dávce, **intolerance vysoké dávky potentního statinu ještě neznamená intoleranci statinu i v nižších dávkách**. V případě výskytu svalových obtíží při terapii statinem je potřeba zejména velké trpělivosti jak ze strany pacienta, tak ze strany lékaře. Tuto skutečnost dokládá i studie 300 pacientů referovaných do lipidologické poradny Centra preventivní kardiologie

Primární hypercholesterolemie/
homozygotní familiární
hypercholesterolemie (HoFH)¹

Fixní kombinace pro
pacienty, kteří jsou adekvátně
kontrolováni volnou kombinací
rosuvastatinu a ezetimibu¹

Fixní kombinace rosuvastatinu a ezetimibu¹

Zkrácená informace o přípravku ROZETIN

LÉČIVÁ LÁTKA: 1 potahovaná tableta obsahuje rosuvastatinum calcium (odpovídající rosuvastatinu 10mg/20mg/40mg) a ezetimibu 10 mg. **INDIKACE:** primární hypercholesterolemie (heterozygotní familiární a nefamiliární) / homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH). **DÁVKOVÁNÍ:** pacient má být na vhodné hypolipidemické dietě a v průběhu léčby přípravkem Rozetin musí v dietě pokračovat. Přípravek Rozetin není vhodný pro počáteční léčbu. Pacienti mají užívat sílu odpovídající jejich předchozí léčbě jednosložkovými přípravky. Doporučená dávka: 1 tableta denně, ve stejnou dobu, s/bez jídla, tablety polykat celé a zapíjet se vodou. Bezpečnost a účinnost kombinace ezetimib + rosuvastatin u dětí do 18 let nebyla dosud stanovena. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater nebo ledvin není nutná úprava dávkování. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin, u pacientů s asijským původem a u starších pacientů je doporučena úvodní dávka 5 mg rosuvastatinu. **KONTRAINDIKACE:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Po dobu těhotenství a kojení a u žen ve fertilním věku bez přiměřených kontracepčních opatření. Aktivní onemocnění jater nebo přetrvávající nevysvětlené zvýšení koncentrace sérových transamináz nad 3násobek horní hranice normálu (ULN). Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min). Při myopatii. Při současném užívání kombinace sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir nebo cyklosporinu. Dávka 40 mg/10 mg je kontraindikována u pacientů s predispozičními faktory k myopatii/rhabdomyolýze: středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min), hypotyreóza, osobní/rodinná anamnéza dědičných muskulárních poruch, předchozí anamnéza muskulární toxicity po podání jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy nebo fibrátů, nadměrné požívání alkoholu, stavy, při kterých může dojít ke zvýšení plazmatických hladin rosuvastatinu, asijský původ, současné užívání fibrátů. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** u pacientů léčených rosuvastatinem ve všech dávkách, zvláště pak v dávkách >20 mg, byly hlášeny účinky na kosterní svalstvo, např. myalgie, myopatie a vzácně rhabdomyolýza. Pokud jsou hladiny kreatinínázy (CK) před zahájením léčby významně zvýšené (> 5x ULN), je třeba kontrolu opakovat v průběhu 5–7 dní, jestliže opakovaná kontrola CK > 5x ULN, léčba se nemá zahajovat. S opatrností u pacientů s predispozičními faktory k myopatii/rhabdomyolýze. Pacienti je třeba požádat, aby okamžitě hlásili nevysvětlené bolesti svalů, svalovou slabost nebo křeče, zvláště pokud jsou spojeny s malátností nebo horečkou, jestliže dojde k výraznému vzestupu hladiny CK (> 5x ULN) nebo jsou svalové příznaky závažné a působí problémy během dne (i když jsou hodnoty CK ≤ 5x ULN), je třeba léčbu přerušit. Před začátkem a 3 měsíce po zahájení léčby se doporučuje provést jaterní testy. Léčba rosuvastatinem se má přerušit nebo dávkování snížit, pokud je hladina sérových transamináz vyšší než 3násobek ULN. Při léčbě dávkou 40 mg zvážit sledování funkce ledvin během rutinních kontrol. Pokud u pacienta existuje podezření na rozvoj intersticiálního plicního onemocnění, je třeba léčbu statiny ukončit. Byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Přípravek Rozetin obsahuje monohydrát laktosy, Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo s malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat. **INTERAKCE:** kontraindikované kombinace: cyklosporin, gemfibrozil. **Nedoporučované kombinace:** fibráty a další přípravky snižující hladinu lipidů, inhibitory proteáz, inhibitory transportních proteinů, kyselina fusidová a 7 dnů po poslední dávce kyseliny fusidové. **Ostatní interakce:** rosuvastatin není ani inhibitorem, ani induktorem isoenzymů cytochromu P450, ezetimib neindukuje enzymy cytochromu P450, současně podávání antacid snižilo rychlost absorpce ezetimibu, ale na biologickou dostupnost ezetimibu nemělo žádný vliv; bylo pozorováno snížení AUC ezetimibu při použití s kolestyraminem; při použití s erytromycinem bylo pozorováno zmenšení AUC rosuvastatinu. Pokud je Rozetin přidán k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulantům nebo flutidionu, musí být patřičně sledován INR. Přerušeni léčby přípravkem nebo snížení dávky může vést ke snížení INR. Současné podávání rosuvastatinu a perorálních kontraceptiv vedlo ke zvětšení AUC etinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Toto zvýšení hladin v plazmě brát v úvahu při určení dávek perorálního kontraceptiva. Interakce vyžadující úpravu dávkování rosuvastatinu najdete podrobně v úplném znění SPC. **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** kontraindikován v průběhu těhotenství a kojení. Ženy ve fertilním věku mají během léčby používat vhodné antikoncepční metody. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** studie nebyly provedeny. Je však třeba brát v úvahu, že byla hlášena závrať. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** byly obvykle mírné a přechodné. Nejčastější nežádoucí účinky, souvisejícími s léčbou kombinací ezetimib + rosuvastatin: zvýšené jaterní transaminázy, gastrointestinální obtíže a bolest svalů. Dále časté: diabetes mellitus, bolest hlavy, závrať, zácpa, nauzea, bolest břicha, průjem, flatulence, astenie, únava. **UCHOVÁVÁNÍ:** v původním obalu (ochrana před světlem a vlhkostí). **VELIKOST BALENÍ:** 30 nebo 100 potahovaných tablet. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Zentiva k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika. **DATUM REVIZE TEXTU:** 9. 4. 2022. **VÝDEJ** je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním nebo výdejem přípravku se seznáme s úplnou informací o přípravku, které obdržíte na adrese: Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.

Reference: 1. SPC přípravku Rozetin[®], datum revize textu 9. 4. 2022.

Určeno pro odbornou veřejnost

Zentiva, k.s., marketingové oddělení, U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika, www.zentiva.cz

ZENTIVA

► Hypercholesterolemie

Terapie dyslipidemií – osvědčené možnosti léčby i vyhlídky do blízké budoucnosti

Všeobecné fakultní nemocnice v Praze pro suspektní statinovou intoleranci. V průběhu dispenzarizace byl u 74 % (222 pacientů) z nich nalezen vhodný statin ve vhodné dávce, nezpůsobující svalové obtíže a u 21 % (63 pacientů) z nich bylo dokonce dosaženo cílové hodnoty LDL-C podle výše jejich rizika. Pouze u 26 % (78 pacientů) byla potvrzena kompletní statinová intolerance. Nejlépe tolerovaným statinem byl rosuvastatin, což s ohledem na jeho příznivý farmakokinetický profil (hydrofilní, minimálně metabolizovaný přes CYP450) není překvapivé [10]. Většina statiny indukovaných myopatií je projevem myotoxicity, objevují se do 1–3 měsíců po nasazení statinů a po jejich vysazení či snížení dávky se zmírňují až mizí. Mnohem méně frekventní je statiny indukovaná nekrotizující autoimunitní myopatie (statin-induced necrotizing autoimmune myopathy – SINAM), s pozitivitou protilátek proti 3-hydroxy-3-metylglutaryl-CoA reduktáze (HMGCR), která se vyskytuje přibližně u 2–3/100 000 uživatelů statinů za rok [11], je doprovázena výraznou elevací CK a je indikována k léčbě kortikoidy, popř. další imunosupresivní léčbou.

Ezetimib

Dalším běžně užívaným hypolipidemikem, které máme v České republice k dispozici již více než deset let, je **ezetimib**. Ezetimib vede prostřednictvím inhibice Niemann-Pick C1-like proteinu v kartáčovém lemu membrány enterocyту ke snížení vstřebávání cholesterolu z potravy i ze žluče, u pacientů s mírnou až středně těžkou hypercholesterolemií ezetimib v dávce 10 mg redukuje, při denním příjmu cholesterolu 300 mg denně, resorpci cholesterolu až o 54 % ve srovnání s placebem [12]. Ezetimib ale **není lékem určeným primárně k monoterapii**, při léčbě samotným ezetimibem reaguje organismus zvýšenou syntézou cholesterolu v játrech a výsledný hypolipidemický účinek není tak markantní jako v případě **kombinační léčby se statiny**, kdy se uplatní tzv. **duální inhibice** (tedy snížení syntézy statiny + snížení absorpce ezetimibem). V takovém případě **přidání ezetimibu k terapii statiny vede k prohloubení poklesu LDL-C o dalších 15–20 %**. Tento aspekt se odráží i v doporučených postupech ESC/EAS pro léčbu dyslipidemií [4] – ezetimib je doporučen do kombinace, pokud při terapii maximální tolerovanou dávkou statinu není dosaženo cílové hodnoty LDL-C podle míry KV rizika (I/B). V případě, že pacient netoleruje léčbu statiny včetně atypického dávkování (malé dávky několikrát týdně), lze použít ezetimib v monoterapii (IIa/C). Z klinické zkušenosti ale můžeme říct, že **i zcela minimální dávky statinu (např. rosuvastatin 5 mg 3× týdně) v kombinaci s ezetimibem mají lepší hypolipidemický efekt než ezetimib samotný**. Pozitivní vliv ezetimibu na KV morbiditu a mortalitu potvrdila studie IMPROVE-IT, do které bylo zařazeno více než 18 tisíc pacientů po AKS léčených simvastatinem v dávce 40 mg denně. Pacienti byli dále randomizováni k aditivní léčbě ezetimibem 10 mg versus placebo. Ve větvi pacientů léčených kombinovanou terapií byl zaznamenán statisticky významný pokles LDL-C (1,8 mmol/l ve větvi léčené simvastatinem versus 1,4 mmol/l ve větvi léčené kombinovanou léčbou), v kombinované větvi se snížil výskyt KV příhod o 6,4 % ve srovnání s pacienty užívajícími pouze simvastatin 40 mg (HR: 0,936; 95% CI: 0,89–0,99; p = 0,016). Studie IMPROVE-IT prokázala, že snižování LDL-C pod 1,8 mmol/l dále zlepšuje prognózu nemocných po AKS a že KV morbiditu a mortalitu lze snížit i „ne-statinovým“ hypolipidemikem [13]. Výsledky studie IMPROVE-IT vzbudily velkou řadu diskusí vyplývajících jak ze samotného výsledku (mnoha odborníkům se ovlivnění KV morbidity a morta-

lity zdálo malé), tak ze subanalýz, podle kterých byl nejmarkantnější vliv kombinované léčby patrný ve skupině diabetiků, kde došlo v kombinované větvi k poklesu KV příhod o 14 % ve srovnání s větvi léčenou pouze simvastatinem [14]. Ve skutečnosti mají ale obě z uvedených námitek svá opodstatnění. V době medicíny ekonomicky vyspělých zemí 21. století nelze v populaci komplexně léčených pacientů po AKS očekávat stejné výsledky jako v prvních statinových studiích 20 let starých [15], a to nejen díky statinové léčbě, ale i díky komplexní terapii (antiagregační terapie, betablokátory, ACEI aj.). Stejně tak **vyšší efektivita u diabetiků** má své logické vysvětlení. Je známo, že u diabetiků 2. typu se ve střevě vstřebává více cholesterolu než u osob bez diabetu, ezetimib navíc příznivě ovlivňuje prodlouženou postprandiální hyperlipidemii, která je u diabetiků často přítomna. Navíc měli diabetici zařazení do studie IMPROVE-IT obecně horší rizikový profil (vyšší výskyt arteriální hypertenze i ischemické choroby srdeční [CHS] před zařazením do studie) a je známo, že **léčba je tím efektivnější, čím rizikovější pacient je** [8].

Inhibitory PCSK9

Zatím poslední lékovou skupinou, kterou máme v České republice k dispozici k ovlivnění hypercholesterolemie od léta 2019, jsou **inhibitory PCSK9** (proprotein konvertáza subtilisin/kexin 9), resp. dvě molekuly – alirokumab a evolokumab. V obou případech se jedná o plně humánní monoklonální protilátky, užívané 1–2× měsíčně formou subkutánní injekce, s velmi srovnatelnými výsledky jak na ovlivnění lipidového spektra (redukce LDL-C v průměru o 50–60 %), tak na pokles KV morbidity a mortality. Obě molekuly byly sledovány **ve velkých multicentrických studiích** (evolokumab ve studii FOURIER, alirokumab ve studii ODYSSEY OUTCOMES), do kterých byli zařazováni vysoce riziková pacienta s již manifestním KVO, do studie FOURIER pacienti s ICHS a hladinou LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l navzdory intenzivní statinové léčbě, do studie ODYSSEY OUTCOMES rovněž pacienti s ICHS, tentokrát ale velmi krátce (1–12 měsíců) po AKS, s hladinou LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l navzdory hypolipidemické léčbě.

Ve studii FOURIER byl zaznamenán pokles v primárním kombinovaném sledovaném cílovém ukazateli (úmrtí z KV příčin, IM, CMP, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris [NAP] nebo koronární revaskularizace) o 15 % [HR: 0,85; 95% CI: 0,79–0,92; p < 0,001], v sekundárním sledovaném ukazateli (opět kombinovaný – úmrtí z KV příčin, IM, CMP) o 20 % [HR: 0,80; 95% CI: 0,73–0,88; p < 0,001] [6].

Výsledky studie ODYSSEY OUTCOMES byly velmi podobné, v primárním kombinovaném sledovaném ukazateli (smrt z důvodu ICHS, nefatální IM, fatální nebo nefatální CMP a NAP vyžadující hospitalizaci) byl zaznamenán 15% pokles v alirokumabové větvi v porovnání s placebem [HR: 0,85; 95% CI: 0,78–0,93; p < 0,001]. V sekundárních endpointech byl statisticky významný pokles zaznamenán při hodnocení všech KV příhod (HR: 0,87; 95% CI: 0,81–0,94; p < 0,001) a v kompozitním sekundárním endpointu (smrt ze všech příčin, nefatální IM, nefatální CMP) – HR: 0,86, 95% CI: 0,79–0,93, p < 0,001 [7].

Postoj odborníků k výsledkům obou uvedených studií, stejně jako argumenty k jejich obhajobě, je velmi podobný jako u studie IMPROVE-IT. Redukce KV rizika o 15 % by se mohla zdát malá, je potřeba si ale uvědomit rozsah komplexní léčby zařazených pacientů a srovnání s výsledky studií několik desetiletí starých (tedy srovnání nesrovnatelného) se vyhnout. Přesvědčivé důkazy

Každý Váš pacient je originál



SÍLA

VÝZNAMNÉ SNÍŽENÍ LDL CHOLESTEROLU
o 41 – 61 %¹

JISTOTA

SNÍŽENÍ RIZIKA KV PŘÍHOD
u širokého spektra pacientů¹

DŮVĚRA

PŘÍZNIVÝ BEZPEČNOSTNÍ PROFIL
A ZKUŠENOST, které můžete věřit¹

Originální atorvastatin



SORTIS
atorvastatinum

Síla. Jistota. Důvěra.

Zkrácená informace o přípravku: Sortis 10 mg, 20 mg, 40 mg a 80 mg potahované tablety

Složení: Atorvastatinum 10, 20, 40 nebo 80 mg v jedné potahované tabletě. **Pomocné látky se známým účinkem:** 1 potahovaná tableta obsahuje 27,25 mg nebo 54,50 mg nebo 109,00 mg či 218,00 mg monohydrátu laktosy; a dále 0,00004 mg, 0,00008 mg, 0,00016 mg či 0,00032 mg kyseliny benzoové; a další pomocné látky. **Indikace:** Primární hypercholesterolemie, familiární hypercholesterolemie (včetně homozygotní formy u dospělých pacientů) nebo smíšená hyperlipidémie (typ IIa nebo typ IIb podle Fredricksona) u dospělých a dětí ve věku 10 let a starších. Prevence kardiovaskulárních příhod u dospělých pacientů s předpokládaným vysokým rizikem první kardiovaskulární příhody. Léčbu zahajujeme, pokud dieta a jiná nefarmakologická opatření nebyla dostatečně účinná. **Dávkování a způsob podání:** Počáteční dávka je pro všechny indikace obvykle 10 mg atorvastatinu jedenkrát denně. Pro dosažení cílových hladin LDL-cholesterolu může být nutné použití vyšších dávek. Maximální denní dávka je 80 mg atorvastatinu. **Dávkování u dětí:** Léčbu by měla být řízena pouze specialisty. Atorvastatin není indikován k léčbě pacientů mladších 10 let. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na složky přípravku, jaterní onemocnění v aktivním stavu, neobjasněné přetrvávající zvýšení sérových transamináz na více než trojnásobek normálních hodnot, těhotenství, kojení, ženy ve fertilním věku, které nepoužívají vhodnou antikoncepci. Léčba antivirotyky glekaprevirem/pibrentasivirem proti hepatitidě C. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Jaterní testy by měly být provedeny před a pravidelně kontrolovány v průběhu léčby. Pokud přetrvávají více než trojnásobně zvýšené hodnoty transamináz, doporučuje se dávku přípravku Sortis snížit nebo terapii vysadit. Léčbu je nutné přerušit, objeví-li se významné zvýšení CK nebo je diagnostikována rhabdomyolýza. Atorvastatin se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. **Interakce:** Riziko myopatie stoupá při současném užívání atorvastatinu a následujících léků: např. erythromycin, cyklosporin, telithromycin, klarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, inhibitory HIV proteázy, kyselina fusidová, kolchicin aj. Při současném podávání přípravku Sortis a inhibitorů cytochromu P450 3A4 je třeba opatrnosti. Atorvastatin se nedoporučuje u pacientů užívajících letermovir souběžně podávaný s cyklosporinem. Při užívání antivirotika elbasvir/grazoprevir proti hepatitidě C nebo letermovir v profylaxi infekce cytomegalovirem souběžně s atorvastatinem nesmí dávka atorvastatinu překročit 20 mg/den. **Nežádoucí účinky:** Časté: Nasofaryngitida, alergické reakce, hyperglykémie, bolest hlavy, faryngolaryngeální bolest, epistaxe, zácpa, plynatost, dyspepsie, nauzea, průjem, myalgie, artralgie, bolest končetin, zad, svalové křeče, otok kloubů, zvýšení CK a jaterních testů. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky. **Balení:** m.j. 30 nebo 100 tablet v blistru. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Upjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Nizozemsko. **Registrační číslo:** Sortis 10-40 mg: 31/233-5/99-C, Sortis 80 mg: 31/397/03-C. **Datum poslední revize textu:** 17. 1. 2022. **Způsob výdeje:** Vázaný na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Hrazený z veřejného zdravotního pojištění. **Drive, než připevnete předepíšete, seznáme se, prosím, s úplnou informací o přípravku (SPC).**

SORT-2022-0077

Reference: 1. SPC Sortis, datum poslední revize textu: 17. 1. 2022.

► Hypercholesterolemie

Terapie dyslipidemií – osvědčené možnosti léčby i vyhlídky do blízké budoucnosti

ze studií se promítly do posledních doporučení ESC/EAS pro léčbu dyslipidemií [4], ve kterých jsou inhibitory PCSK9 doporučeny jako třetí do kombinace spolu s maximální tolerovanou dávkou statinu a ezetimibem u pacientů nedosahujících cílové hodnoty LDL-C. Míra evidence se liší podle výše KV rizika, nejvyšší je pro pacienty v sekundární prevenci s již manifestním KVO (I/A) a pro pacienty s FH s již manifestním KVO či dalším významným RF (I/C), dle těchto doporučení lze terapii inhibitory PCSK9 zvážit i u pacientů s kompletní statinovou intolerancí do kombinace s ezetimibem, pokud léčba samotným ezetimibem nevede k dosažení cílové hodnoty LDL-C podle míry KV rizika (IIb/C), stejně tak i u pacientů v primární prevenci ve velmi vysokém riziku dle SCORE, pokud se nám nedaří dosáhnout cílové hodnoty LDL-C při terapii maximální dávkou statinu v kombinaci s ezetimibem (IIb/C).

Doporučení odborných společností nejdou ale vždy ruku v ruce s úhradovými podmínkami. V České republice (která má v porovnání s okolními zeměmi ještě podmínky velmi příznivé) jsou inhibitory PCSK9 hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění ve dvou indikacích. Tou první jsou **pacienti s manifestním KV onemocněním** (ICHs, stav po CMP včetně tranzitorní ischemické ataky [TIA], ischemická choroba dolních končetin [ICHDK], stav po koronární či jiných typech arteriální revaskularizace) **s hladinou LDL-C $\geq 2,5$ mmol/l navzdory vysoce intenzivní hypolipidemické léčbě**. Druhou indikací jsou pak **pacienti s FH v primární prevenci, s hladinou LDL-C $\geq 3,1$ mmol/l navzdory vysoce intenzivní hypolipidemické léčbě**. Vysoce intenzivní hypolipidemická léčba je definována jako maximální tolerovaná dávka statinu (případně intolerance musí být doložena dokumentací), event. v kombinaci s ezetimibem. Terapie inhibitory PCSK9 je možná ve 22 specializovaných centrech napříč Českou republikou, jejich seznam a kontakty lze nalézt například na webových stránkách České společnosti pro aterosklerózu (<https://athero.cz/centra-pro-biologickou-lecbu/>).

Fibráty

Ve výčtu hypolipidemik bychom měli alespoň okrajově připomenout i **fibráty**, resp. **fenofibrát**. Vzhledem k tomu, že primárním léčebným cílem v ovlivnění KVO je LDL-C, fenofibrát, **primárně redukující hypertriglyceridemii** s pozitivním vlivem na nízkou hladinu HDL-C, jistě není v popředí, na rozdíl od všech uvedených hypolipidemik nemá ani tak robustní data ze studií. Je ale třeba připustit, že **snížení závažných KV příhod při terapii fenofibrátem bylo prokázáno u pacientů s hypertriglyceridemií a nízkým HDL-C** [16, 17, 18]. Fenofibrát se nadále objevuje i v **posledních doporučeních ESC/EAS pro léčbu dyslipidemií** [4], podle kterých může být **zvážen do kombinované léčby se statiny** u pacientů, kteří dosahují cílové hodnoty LDL-C, ale hladina TG je vyšší než 2,3 mmol/l (IIb/B u pacientů v primární prevenci, IIb/C u pacientů ve velmi vysokém riziku). V posledních doporučeních pro léčbu hypertriglyceridemických pacientů fenofibrát „předběhl“ **omega-3 mastné kyseliny (MK)**, jejichž pozice na základě výsledků studie REDUCE-IT [19] posílila, u vysoce rizikových pacientů s hypertriglyceridemií (1,5–5,6 mmol/l) by měla být zvážena terapie omega-3MK (IIa/B) v dávce 2 × 2 g denně.

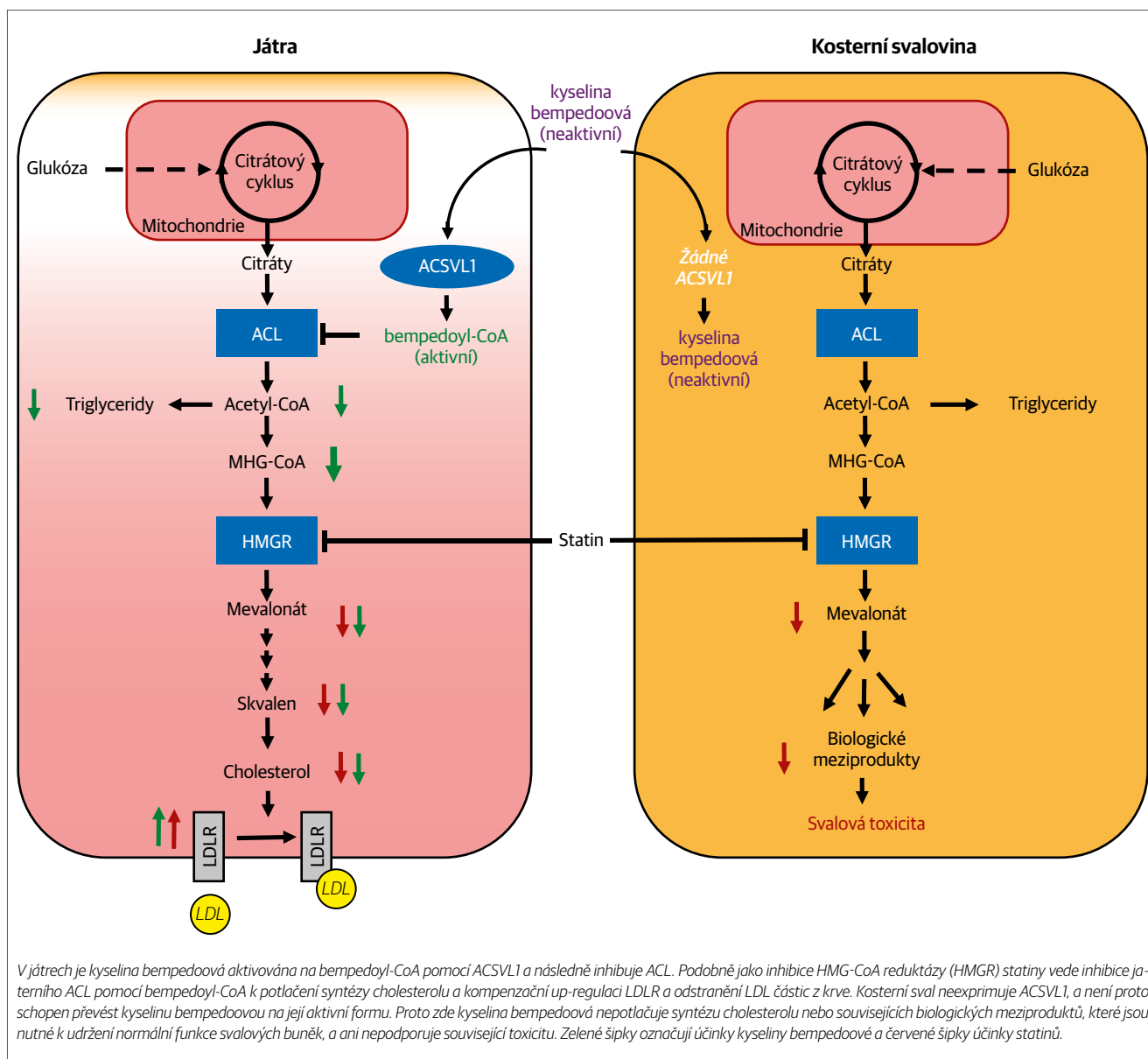
Od uveřejnění posledních guidelines pro léčbu dyslipidemií v roce 2019 již však uplynuly 3 roky, během kterých se na lipidologické scéně objevují další nadějná hypolipidemika – inkisiran a kyselina bempedoová.

Inkisiran

Inkisiran patří mezi siRNA (small interfering RNA), je **regulátorem genomické exprese**, resp. blokátorem translace proteinu PCSK9. Od inhibitorů PCSK9 se inkisiran odlišuje **dlouhodobým účinkem** (po úvodní uniformní dávce 284 mg s. c. další za 3 měsíce a dále 1 × 6 měsíců), působí intracelulárně přímo v hepatocytech, kde snižuje produkci PCSK9. Účinek inkisiranu je sice dlouhodobý, nicméně **je dán zásahem do translace**, nikoliv dlouhodobou perzistencí v organismu (poločas eliminace inkisiranu je 9 hodin, během 48 hodin je z organismu eliminován a ani při opakovaném dávkování nedochází k akumulaci). Vliv terapie inkisiranem na redukcí LDL-C je vcelku očekávaně velmi podobný léčbě inhibitory PCSK9. Tyto údaje nám přinesly výsledky dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studií ORION-10 a ORION-11. Do obou studií bylo randomizováno přes 2000 nemocných, design obou studií byl velmi podobný – **studie ORION-10** byla provedena ve Spojených státech a zahrnovala dospělé s aterosklerotickým KVO a hladinou LDL-C > 1,8 mmol/l navzdory terapii maximální tolerovanou dávkou statinu, event. v kombinaci s ezetimibem (uživatelé inhibitorů PCSK9 byli logicky vyloučeni), **studie ORION-11** byla provedena v Evropě a Jižní Africe a zahrnovala dospělé s aterosklerotickým KVO nebo ekvivalentem rizika aterosklerotického KVO (diabetes mellitus 2. typu, FH nebo 10leté riziko kardiovaskulární příhody ≥ 20 % podle Framinghamského rizikového skóre). Pacienti byli randomizováni k terapii inkisiranem vs. placebo v poměru 1 : 1 ke své stávající hypolipidemické léčbě. **Ve studii ORION-10 došlo po 18 měsících léčby k poklesu LDL-C o 53,8 %** (95% CI: –56,2 až –51,3; $p < 0,001$) ve prospěch inkisiranové léčby. **Ve studii ORION-11 došlo k poklesu LDL-C o 49,2 %** (95% CI: –51,6 až –46,8; $p < 0,001$). Nebyly pozorovány významné nežádoucí účinky s výjimkou lokální reakce, která se vyskytla u 4,2 % pacientů ve studii ORION-11 a u 1,7 % ve studii ORION-10 [20]. Na výsledky studií, jejichž primárním endpointem je sledování vlivu terapie inkisiranem na KV příhody (studie ORION 4, která plánuje randomizovat 15 000 nemocných), si budeme muset počkat do roku 2026. Přestože je preparát **Leqvio** schválen SÚKL, nemá v České republice zatím úhradu z veřejného zdravotního pojištění, nelze jej tedy předepisovat.

Kyselina bempedoová

Posledním hypolipidemikem, které snad bude již velmi brzy možné používat v České republice, je **kyselina bempedoová (BA)**. Ta je ve skutečnosti **prolécivem, aktivovaným teprve v játrech na bempedoyl-CoA**, který inhibuje adenosin-trifosfát citrát lyázu (ACL) – enzym odpovědný za katalýzu produkce acetyl Co-A. **Působí tedy v syntéze jaterního cholesterolu o dva kroky dříve než HMGCR, která je cílovým místem působení statinů** (Obr. 2). Snížením intracelulární produkce cholesterolu dochází, stejně jako u statinů, k up-regulaci LDL receptorů na povrchu hepatocytu, což vede k poklesu hladiny LDL-C v séru. Kyselina bempedoová, stejně jako statiny, **inhibuje syntézu cholesterolu v játrech, na rozdíl od statinů ale není aktivována v kosterních svalech**. První práce popisující hypolipidemický efekt BA byla publikována už v roce 2014 (skupina 60 diabetiků 2. typu s LDL-C > 2,6 mmol/l, bez hypolipidemické léčby), v letech 2018–2019 pak byla publikována řada menších studií (studiová populace CLEAR), zahrnujících přes 4000 pacientů, zaměřujících se primárně na změny lipidového profilu a bezpečnost. Tyto studie zahrnovaly velmi široké spektrum pacientů s rozdílným rozsahem



Obr. 2 – Mechanismus účinku kyseliny bempedoové. [Upraveno podle 25]

hypolipidemické léčby. Efekt aditivního působení BA k maximální tolerované dávce statinu u pacientů s manifestním aterosklerotickým KVO či u pacientů s FH (nebo s přítomností obojího) popsaly studie CLEAR Wisdom či největší CLEAR Harmony, byl zaznamenán pokles LDL-C ve 12. týdnu léčby (v porovnání s placebem) o 17,4 % ve studii CLEAR Wisdom a 16,5 % ve studii CLEAR Harmony [21, 22]. Do studií CLEAR Tranquility a CLEAR Serenity byli zařazováni pacienti se statinovou intolerancí, léčení buď minimální dávkou statinu, či zcela bez statinové léčby (popř. v monoterapii ezetimibem), u nichž terapie BA vedla k poklesu LDL-C o 28,5 % ve srovnání s placebem ve studii CLEAR Tranquility a o 21,4 % ve studii CLEAR Serenity [23, 24]. Všechny uvedené studie prokázaly bezpečnost terapie, výskyt nežádoucích účinků se statisticky významně nelišil od podání placeba. Nejdůležitější ale budou výsledky studie CLEAR Outcomes, které jsou s napětím očekávány. Tato studie, do které bylo

zařazeno 14 tisíc pacientů, se zaměřuje na výskyt velkých KV příhod u pacientů s již manifestním KVO či ve vysokém KV riziku se statinovou intolerancí.

Závěr

Léčba hypercholesterolemie jako významného rizikového faktoru KVO v České republice v roce 2022 je nadále neuspokojivá, a to i přesto, že máme k dispozici poměrně široké portfolio dostupných hypolipidemik. Nežádoucí účinky léčby (ať už statinové, terapie ezetimibem či inhibitory PCSK9) se vyskytovat mohou, na druhou stranu závažné nežádoucí účinky jsou extrémně raritní (a to i u obávaných léčeb statinové) a bylo by jistě chybné kvůli neadekvátní obavě z nich hypercholesterolemii neléčit. V blízké budoucnosti budeme mít v České republice možnost léčit rovněž preparáty obsahujícími kyselinu bempedoovou samostatně a ve formě kombinovaného preparátu s ezetimibem.

Hypercholesterolemie

Terapie dyslipidemií – osvědčené možnosti léčby i vyhlídky do blízké budoucnosti

Literatura

1. Borén J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein B containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol* 2016;27:473–483.
2. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU – Wide Cross. Sectional Observational Study of lipid modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2020. zwaa047, <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>.
3. Grundy SM, Feingold KR, Anawalt B, et al. Guidelines for the management of high blood cholesterol. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–. PMID: 26247090.
4. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2019; ehz455, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
5. Masana L, Girona J, Ibarretxe D, et al. Clinical and pathophysiological evidence supporting the safety of extremely low LDL levels – The zero-LDL- hypothesis. *J Clin Lipidol* 2018;12:292–299.
6. Sabatine MS, Ferrari GM, Guigliano RP, et al. Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease. Analysis from FOURIER. *Circulation* 2018;138:756–766.
7. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, et al. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(9):1167–76.
8. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388(10059): 2532–2561. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
9. Bultas J. Vzájemné srovnání statinů z pohledu farmakologa. *Remedia* 2013;23:143–150.
10. Šnejdrová M, Altschmiedova T, Vrablík M, et al. Statin intolerance in clinical practice. *Curr Atheroscler Rep* 2020;22(7):27. doi: 10.1007/s11883-020-00845-9.
11. Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy. *NEJM* 2016;374(7): 664–669.
12. Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002;106:1943–1948.
13. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2378–2397.
14. Soška V. Vliv kombinace simvastatinu s ezetimibem na krevní lipidy a na kardiovaskulární příhody u diabetiků (komentář k výsledkům subanalýzy studie IMPROVE-IT). *Vnitř Lék* 2015;61:965–969.
15. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383–9.
16. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32(3):493–498.
17. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. ACCORD study group. Effect of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–1574.
18. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, et al. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;57:267–272.
19. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11–22.
20. Ray KK, Phil M, Wright RS, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382:1507–1519.
21. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR Wisdom randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:1780–1788.
22. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019;380:1022–1032.
23. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2018;277:195–203.
24. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011662.
25. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, et al. Liver specific ATP-citrat lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Natt Commun* 2016;7:13457. doi: 10.1038/ncomms13457.

MUDr. Tereza Tauerová,¹ MUDr. Jan Vachek, MHA^{1,2}¹Interní oddělení Klatovské nemocnice, a. s.²Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Intravenózní železo a kvalita života pacientů se srdečním selháním

Souhrn: Pacienti se srdečním selháním většinou provází mnoho komorbidit, které ovlivňují jejich prognózu. Jednou z nich je nedostatek železa, který se vyskytuje u více než poloviny pacientů se srdečním selháním. Sideropenie se nemusí projevit jako anémie či anemický syndrom, a přesto i již jako prelatentní či latentní nedostatek železa funkci srdečního svalu ovlivňuje [1]. Nově upravená guidelines pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání z roku 2021 na tuto skutečnost upozorňují a doporučují rutinní screening nedostatku železa u pacientů s touto diagnózou [2]. A jelikož substituce p. o. železem je u pacientů se srdečním selháním z více důvodů neúčinná, je doporučeno substituovat železo pomocí i. v. preparátů – konkrétně nejnovější železitou solí karboxymaltózy (ferric carboxymaltose – FCM), jejíž podávání je prokázáno jako velmi účinné a bezpečné.

Klíčová slova: nedostatek železa, anémie, srdeční selhání, železitá karboxymaltóza, intravenózní železo

Intravenous iron and quality of life in patients with heart failure

Heart failure goes along with a lot of comorbidities which has an impact on prognosis. One of them is an iron deficiency. Iron deficiency is present in more than half of the patients with heart failure. Iron deficiency does not always have to manifest as anemia or anemic syndrome. Prelatent or latent iron deficiency has an impact on myocardial muscle function [1]. New guidelines for diagnosis and treatment of heart failure published in 2021 draw attention to the screening of iron deficiency in this group of patients [2]. The supplementation of iron with oral preparations is ineffective in patients with heart failure because of many reasons. It is recommended to supplement iron with the new i. v. preparation -ferric carboxymaltose (FCM). The administration of FCM is approved as safe and effective.

Keywords: iron deficiency, anemia, heart failure, ferric carboxymaltose, intravenous iron

Co je železitá sůl karboxymaltózy (FCM) a jaké jsou její výhody oproti ostatním preparátům železa?

Jedná se o nanočásticové komplexy železa a sacharidu, které jsou vyrobeny tak, aby mohly být snadno zpracovány makrofágy a rychle doplnily zásoby železa. Komplex má jádro z hydroxidu železitého, jež je obaleno a stabilizováno sacharidovým obalem z karboxymaltózy, který umožňuje kontrolovaný transport železa do tkání s minimálním rizikem uvolnění volného železa do krevního oběhu. Tento komplex je z oběhu odstraňován velmi rychle a až 80 % FCM je rychle distribuováno do kostní dřeně. Je vychytáván makrofágy a v jejich cytosolu je trojmocné železo redukováno na dvojmocné. Poté je ferroportinem přeneseno zpět do oběhu a zabudováno do transferinu. Zbytek je uložen ve formě ferritinu [3]. Výsledky několika randomizovaných studií ukázaly, že FCM oproti jiným i. v. preparátům železa doplňuje zásoby železa rychleji a s minimálním rizikem alergické reakce [3, 4]. FCM je označována za i. v. železo třetí generace. Má oproti tradičním parenterálním preparátům železa velmi nízký imunogenní potenciál a nevyvolává anafylaktické reakce [5, 6]. Vznik alergických až anafylaktických reakcí po podání i. v. preparátů železa není dosud přesně objasněn. Předpokládá se však, že se jedná o reakci imunitního systému na sacharidový obal či na uvolnění nevázaného železa do krevního oběhu. Starší i. v. preparáty železa měly dextranový obal, který byl pro organismus mnohem imunogennější než novější karboxymaltóza [7]. Alergické reakce na FCM jsou 10× méně častější než na dextranové

preparáty [8]. FCM je tedy velmi účinnou a bezpečnou možností korekce deficitu železa u pacientů, u kterých je podávání perorálního železa nedostatečné či neúčinné, což bývá např. u pacientů s chronickým srdečním selháním, kvůli sníženému prokrvení gastrointestinálního traktu (GIT) a zhoršenému vstřebávání způsobenému kongestivní gastropatií (studie IRON-OUT) [9].

Deficit železa a anémie

Naše tělo obsahuje celkem 3–4 g železa, které je organismem z většiny recyklováno a pouze asi 15 mg/den přijme cestou GIT. Železa se v hemové formě vstřebává asi 30 %, nehemového asi 10 %. Padesát procent přijatého železa jde do kostní dřeně, zbylých 50 % do všech buněk v těle, kde je důležité hlavně pro tvorbu ATP. Transport je zajištěn transferinem a skladování ferritinem v játrech (CAVE! Ferritin je protein akutní fáze). Recyklace železa probíhá ve slezině.

Při nedostatku železa v organismu dochází ke třem stupňům deficitu železa, které jsme schopni rozlišit pomocí laboratorních vyšetření:

- 1. prelatentní sideropenie**, kdy je v těle nedostatečná zásoba železa – snižuje se hodnota ferritinu, saturace transferinu (TSAT) i hodnota hemoglobinu (HB) však zůstávají v normě,
- 2. latentní sideropenie**, kdy klesá jak hodnota ferritinu, tak se snižuje TSAT, hodnota HB zůstává v normě,
- 3. manifestní sideropenie, anémie**, kdy dochází k poklesu všech tří hodnot – ferritinu, TSAT i HB [10].

► Srdeční selhání

Intravenózní železo a kvalita života pacientů se srdečním selháním

Nedostatek železa a anemie u pacientů se srdečním selháním

Definice a příčiny anemie

Podle kritérií Světové zdravotnické organizace (WHO) je anemie definována jako koncentrace HB < 120 g/l u žen a < 130 g/l u mužů. U pacientů se srdečním selháním je nedostatek železa definován jako koncentrace ferritinu v séru < 100 ng/ml nebo 100–299 ng/ml se saturací transferinu (TSAT) < 20 %. Nedostatek železa, který může být přítomen nezávisle na anemii, se vyskytuje až u 55 % pacientů s chronickým srdečním selháním (z toho má anemii pouze 15 %) a až u 80 % pacientů s akutním srdečním selháním [2]. Ze 4744 pacientů randomizovaných do studie DAPA-HF mělo 3009 pacientů na začátku studie k dispozici měření ferritinu a saturace transferinu a 1314 z nich (43,7 %) trpělo nedostatkem železa. Míra výskytu primárního cíle byla vyšší u pacientů s nedostatkem železa (16,6 na 100 osoboroků) ve srovnání s pacienty bez nedostatku železa (10,4 na 100 osoboroků; $P < 0,0001$) [11].

K nedostatku železa u pacientů se srdečním selháním může docházet z více důvodů. Vždy pátráme po reverzibilních příčinách sideropenické anemie (snížený příjem, ztráty GIT, tumory, lékové interakce – např. PPI, které zvyšují pH žaludku a snižují tak množství vstřebaného železa) či jiných druzích a příčinách anemie. U pacientů s chronickým srdečním selháním však dochází ke zhoršené absorpci železa GIT kvůli zhoršenému prokrvení při tzv. kongestivní gastroenteropatii, případně při manifestním edému střevní sliznice. Proto podávání perorálních preparátů železa většinou přináší minimální efekt a vede jen k nepříjemným nežádoucím účinkům [9]. Dalším důvodem může být chronická zánětlivá reakce vyvolaná prozánětlivým stavem při chronickém srdečním selhání a zvýšení množství hepcidinu v organismu.

Hepcidin a metabolismus železa

V případě hepcidinu jde o relativně nový objev, který značně přispěl k pochopení metabolismu železa, a proto si zaslouží samostatnou zmínku. Jde o regulační protein, který se v buňkách sliznice tenkého střeva a v makrofázích váže na ferroportin. Ten za normálních okolností transportuje železo z nitra buňky. Pokud se hepcidin naváže na ferroportin, nemohou tyto buňky nadále exportovat železo a uvolňovat ho do krve pomocí transportního proteinu transferinu. Buňky sliznice tenkého střeva mohou zpracovat vstřebané železo prostřednictvím ferroportinu pouze krátce předtím, než jsou odloučeny do lumen střeva; pokud je velká část ferroportinu inaktivována hepcidinem, železo vstřebané do těchto buněk se opět ztrácí stolicí s exfoliací buněk. Hepcidin tedy snižuje vstřebávání železa ve střevě. Hepcidin hraje také důležitou roli při změnách metabolismu železa v kontextu chronického zánětu (anemie chronických chorob). Zvýšená hladina interleukinu-6 při těchto zánětech vede ke zvýšení hladiny hepcidinu. To pak zachycuje železo v makrofázích, které rozkládají staré erythrocyty ve slezině a brání jejich rychlé recyklaci, což vede k anemii vyvolané zánětem. Savci nemohou aktivně vylučovat železo, u dětí může k otravě železem dojít velmi snadno. Rovnováha železa v organismu je tedy zásadním způsobem regulována příjmem železa prostřednictvím hepcidinu.

Význam železa v organismu

U pacientů s anemií se kompenzatorně zrychluje krevní oběh a zvyšuje se tak zátěž srdce (hyperkinetická cirkulace, popř. rozvoj srdečního selhání se zachovalou frakcí EF – HFpEF), což vede k vyšší potřebě kyslíku v buňkách myokardu. Z důvodu nedo-

statku kyslíku u anemických pacientů s chronickým srdečním selháním dojde k progresi dilatace, hypertrofie a zhoršení srdeční funkce [12]. Železo je v metabolismu **důležité nejen pro tvorbu hemoglobinu, ale mimo jiné i pro mitochondriální metabolické pochody při tvorbě ATP** a z tohoto důvodu dochází při jeho nedostatku k ovlivnění energetických pochodů kardiomyocytů a buněk kosterního svalu. **Doplněním zásob železa zlepšíme kvalitu života, výkonnost, prognózu a snížíme počet rehospitalizací pacientů se srdečním selháním** [1]. Přesvědčivá mortalitní data zatím ve studiích k dispozici nejsou.

Tab. 1 - Management deficitu železa a podání FCM v ESC Guidelines 2021 [Upraveno podle 2]

Tab. 1a - Doporučené diagnostické testy u všech pacientů s chronickým srdečním selháním

Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů
Rutiní krevní testy komorbidit, včetně kompletního krevního obrazu, stanovení močoviny a elektrolytů, tyreoidální funkce, lačné glykemie a HbA _{1c} , profilu lipidů a metabolismu železa (TSAT a ferritin)	I	C

HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin, TSAT – saturace transferinu

Tab. 1b - Doporučení pro sledování před propuštěním a časné po propuštění pacientů hospitalizovaných pro akutní srdeční selhání

Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů
Aplikace karboxymaltózy železa má být zvážena při deficitu železa definovaném jako koncentrace sérového ferritinu < 100 ng/ml nebo sérového ferritinu 100–299 ng/ml a TSAT < 20 % pro zmírnění symptomů a omezení rehospitalizace	Ila	B

TSAT – saturace transferinu

Tab. 1c - Doporučení pro management anemie a deficitu železa u pacientů se srdečním selháním

Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů
Je doporučeno periodické sledování/screening anemie a ID všech pacientů s HF stanovením kompletního krevního obrazu, sérového ferritinu a TSAT	I	C
Intravenózní suplementace karboxymaltózou železa má být zvážena u všech symptomatických pacientů s EF LK < 45 % s deficitem železa (definovaným jako koncentrace sérového ferritinu < 100 ng/ml nebo sérového ferritinu 100–299 ng/ml a TSAT < 20 %) pro zmírnění symptomů HF, zlepšení zátěžové kapacity a kvality života	Ila	A
Intravenózní suplementace karboxymaltózou železa má být zvážena u všech symptomatických HF pacientů recentně hospitalizovaných pro (chronické) HF, s EF LK < 50 % a deficitem železa (definovaným jako koncentrace ferritinu < 100 ng/ml nebo 100–299 ng/ml při TSAT < 20 %) pro snížení rizika rehospitalizace pro HF	Ila	B

HF – srdeční selhání, EF LK – ejekční frakce levé komory, ID – deficit železa

PRO SRDCE JAKO ZE ŽELEZA

SCREENING, DIAGNOSTIKA, PŘÍPADNĚ I.V. LÉČBA DEFICITU ŽELEZA
MÁ BÝT SOUČÁSTÍ MANAGEMENTU SRDEČNÍHO SELHÁNÍ (HF)* (1,2)

FERINJECT®

(CARBOXYMALTOSUM FERRICUM, FCM) JE JEDINÉ I.V. ŽELEZO
V DOPORUČENÍCH ESC PRO SRDEČNÍ SELHÁNÍ Z ROKU 2021 (1,2)



- zmiňuje symptomy srdečního selhání, zlepšuje cvičební kapacitu a kvalitu života (1,2)
- přispívá ke snížení rizika hospitalizace pro zhoršení příznaků HF (1-3)
- efektivně a rychle doplňuje tělní zásoby železa
Již po 4 týdnech terapie mohou být patrné pozitivní účinky (4,5)
- umožňuje rychlé podání železa
Za pouhých 15 minut lze podat až 1000 mg železa jako FCM (4,6)
- je dobře tolerován a má příznivý bezpečnostní profil (3-7)

* u všech pacientů s HF

Zkrácená informace o léčivém přípravku Ferinject (carboxymaltosum ferricum)

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. **Název přípravku:** Ferinject 50 mg železa/ml injekční/intrusní roztok. **Kvantitativní a kvalitativní složení:** jeden ml roztoku obsahuje carboxymaltosum ferricum odpovídající 50 mg železa. Jedna injekční lahvička o obsahu 10 ml obsahuje carboxymaltosum ferricum odpovídající 500 mg železa. **Terapeutické indikace:** Ferinject je indikován k léčbě deficitu železa, pokud – jsou perorální přípravky neúčinné – nemohou být perorální přípravky používány – existuje klinická potřeba rychlého přísunu železa. Diagnóza nedostatku železa musí být stanovena na základě laboratorních vyšetření. **Dávkování a způsob podání:** u pacientů je třeba pečlivě sledovat příznaky a projevy hypersensitivní reakce během každého podání přípravku Ferinject a následně po něm. Přípravek Ferinject může být podán pouze personálem kvalifikovaným pro vyhodnocení a zvládnutí anafylaktických reakcí a v zařízení, ve kterém je zajištěno kompletní vybavení k resuscitaci. Pacienti je nutné sledovat z hlediska možnosti vzniku nežádoucích účinků minimálně po dobu 30 minut po každém podání přípravku Ferinject. **Dávkování:** přípravku Ferinject vyžaduje následující kroky: [1] stanovení individuální potřeby železa, [2] vypočet a podání dávek železa a [3] vyhodnocení po doplnění železa. **Krok 1** Stanovení potřeby železa: Individuální potřeba doplnění železa pomocí přípravku Ferinject se stanovuje na základě tělesné hmotnosti pacienta a hladiny hemoglobinu (Hb). Stanovení potřeby železa viz SmPC. **Krok 2** vypočet a podávání maximálních jednotlivých dávek železa: Při podávání příslušných dávek přípravku Ferinject na základě výše stanovené potřeby železa je nutné vzít v úvahu následující: Při jednom podání přípravku Ferinject by dávka neměla být vyšší než –15 mg železa na kg tělesné hmotnosti (intravenózní injekce) nebo 20 mg železa na kg tělesné hmotnosti (intravenózní infuze) –1 000 mg železa (20 ml přípravku Ferinject). Maximální doporučená kumulativní dávka přípravku Ferinject je 1 000 mg železa (20 ml přípravku Ferinject) za týden. **Krok 3** Vyhodnocení po doplnění železa: Vyhodnocení by měl lékař provádět podle stavu konkrétního pacienta. Hladina hemoglobinu by měla být znovu vyhodnocena minimálně 4 týdny po posledním podání přípravku Ferinject, aby byl dostatek času na erythropoézu a využití železa. V případě, že je u pacienta nutně pokračovat v doplnění železa, je nutné potřebu železa znovu spočítat pomocí tabulky v SmPC. **Způsob podání:** přípravek Ferinject musí být podáván pouze intravenózní cestou: injekcí, nebo infúzí, nebo během hemodialýzy neředěný přímo do žilní větve dialyzátoru. Ferinject nesmí být podán subkutánní nebo intramuskulární cestou. **Intravenózní injekce:** Ferinject lze podávat intravenózní injekcí s použitím neředěného roztoku. Maximální jednotlivá dávka je 15 mg na kilogram tělesné hmotnosti, ale neměla by překročit 1 000 mg železa. Rychlostí podávání viz SmPC. **Intravenózní infuze:** Přípravek Ferinject lze podávat intravenózní infúzí. V takovém případě musí být zředěn. Maximální jednotlivá dávka je 20 mg na kilogram tělesné hmotnosti, ale neměla by překročit 1 000 mg železa. Pro infúze je přípravek Ferinject nutné ředit pouze sterilním 0,9% (m/v) roztokem chloridu sodného (viz SmPC). **Poznámka:** Kvůli stabilizaci neředěný přípravek Ferinject na nižší koncentraci než 2 mg železa/ml (nezahraděno objemem roztoku carboxymaltosum ferricum). Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v SmPC v bodě 6.6. **Kontraindikace:** – hypersenzitivita na léčivou látku, na přípravek Ferinject nebo na kteroukoli pomocnou látku; – známá závažná hypersenzitivita na jiné parenterální přípravky s obsahem železa; – anémie, která není způsobena deficitem železa, např. jiné mikrocytární anémie; – prokázany nadbytek železa nebo poruchy využití železa. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Hypersenzitivní reakce:** přípravky s obsahem železa podávané parenterálně mohou způsobit hypersenzitivní reakce včetně závažných a potenciálně fatálních anafylaktických/anafylaktoidních reakcí. Byly hlášeny rovněž hypersenzitivní reakce po parenterálním podání přípravků s komplexy železa, které byly předtím bez problémů snášeny. Byly hlášeny rovněž hypersenzitivní reakce, které se rozvinuly do podoby Kounisova syndromu (akutní alergický spasmus koronárních arterií, který může vyústit v infarkt myokardu). U pacientů se známými alergiemi včetně pacientů se závažnými astmatem, ekzémem nebo jinou atopickou alergií v anamnéze je riziko vyšší. Riziko hypersenzitivní reakce na parenterální podání přípravků s komplexy železa je vyšší rovněž v případě pacientů s poruchou imunity nebo záněty (např. systémový lupus erythematosus, revmatoidní artritida). Přípravek Ferinject může být podán pouze personálem kvalifikovaným pro vyhodnocení a zvládnutí anafylaktických reakcí a v zařízení, ve kterém je zajištěno kompletní vybavení k resuscitaci. Pacienti je nutné sledovat z hlediska možnosti vzniku nežádoucích účinků minimálně po dobu 30 minut po každém podání přípravku Ferinject. Pokud se během podávání objeví hypersenzitivní reakce nebo příznaky intolerance, léčba musí být okamžitě ukončena. Musí být k dispozici vybavení pro kardiopulmonální resuscitaci a vybavení pro zvládnutí akutních anafylaktických/anafylaktoidních reakcí včetně injekčního roztoku adrenalinu 1:1000. Doplnková léčba antihistaminiky a/nebo kortikosteroidy má být podávána podle potřeby. **Hypofosfatemická osteomalacie:** Po uvedení na trh byla hlášena symptomatická hypofosfatemie, která vedla k osteomalacii a zlomeninám, jež vyžadovaly léčebné zákroky včetně chirurgických. Pacienti je zapotřebí poučit, aby vyhledali lékaře, pokud zaznamenají žijící s únavou s bolestmi svalů nebo kostí. U pacientů, kteří tento přípravek dostávají opakovaně ve vyšších dávkách nebo dlouhodobě, a u pacientů s rizikovými faktory hypofosfatemie je zapotřebí monitorovat sérové hladiny fosfátů. V případě přetrvávající hypofosfatemie je zapotřebí znovu vyhodnotit potřebu léčby železitým komplexem karboxy-

malátu. **Porucha funkce jater nebo ledvin:** u pacientů s poruchou jater by mělo být parenterální železo podáváno pouze po pečlivém posouzení rizika a přínosu. Od parenterálního podání železa bychom měli upustit u pacientů s takovou poruchou jater, kde předávkování železem může situaci zhoršit, zvláště u porfyria cutanea tarda (PCT). Doporučuje se pečlivé monitorování hladiny železa, aby se zabránilo předávkování železem. K dispozici nejsou žádné bezpečnostní údaje o jednorázovém podání více než 200 mg železa pacientům s chronickým onemocněním ledvin a závislým na hemodialýze. **Infekce:** parenterální železo musí být používáno obezřetně v případě akutní nebo chronické infekce, astmatu, ekzému nebo atopických alergií. U pacientů s probíhající bakteriemi se doporučuje léčbu přípravkem Ferinject ukončit. Proto je u pacientů s chronickou infekcí nutné provést posouzení přínosu a rizika a vzít přitom v úvahu potlačení tvorby červených krvinek. **Extravazace:** při podávání přípravku Ferinject je třeba dbát opatrnosti a vyvarovat se paravenózního úniku. Paravenózní únik přípravku Ferinject v místě podání může vést k podráždění kůže a možnému dlouhodobému hnědému zbarvení v místě podání. V případě paravenózního úniku musí být podávání přípravku Ferinject okamžitě ukončeno. **Pomocné látky:** přípravek Ferinject obsahuje až 5,5 mg (0,24 mmol) sodku v jednom ml neředěného roztoku, což odpovídá 0,3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodku. **Pediatrická populace:** podávání přípravku Ferinject dětem nebylo dosud hodnoceno, není doporučeno podávat přípravek dětem do 14 let. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** při současném podávání s parenterálními přípravky obsahujícími železo je absorpce orálně podávaného železa snížena. Pokud je to nutné, mělo by být perorální podávání železa zahájeno nejdříve 5 dní po posledním podání přípravku Ferinject. **Fertilita, těhotenství a kojení:** **Těhotenství:** údaje o podání přípravku Ferinject těhotným ženám jsou omezené. Po podání těhotným je třeba pečlivě vyhodnotit poměr rizika a přínosu a přípravek by neměl být použit během těhotenství, pokud to není zcela nezbytné. Deficit železa v prvním trimestru těhotenství lze v řadě případů léčit perorálním podáváním. Léčba přípravkem Ferinject smí být použita během druhého a třetího trimestru, pouze pokud přínos převládá nad potenciálním rizikem pro matku a plod. Po parenterálním podání železa se může vyskytnout fetální bradykardie. Ve většině případů je přechodná a vzniká v důsledku hypersenzitivní reakce u matky. V průběhu intravenózního podávání parenterálního železa těhotným ženám je nutné nenarozené dítě pečlivě monitorovat. Na základě dat ze studií na zvířatech lze předpokládat, že železo uvolněné z přípravku Ferinject může přestoupit placentární bariéru a že jeho použití během těhotenství může ovlivnit vývoj skeletu plodu. **Kojení:** klinické studie ukázaly, že přestup železa z přípravku Ferinject do mateřského mléka byl zanedbatelný ($\leq 1\%$). Na základě omezených dat získaných od kojících žen je nepravděpodobné, že Ferinject představuje riziko pro kojené dítě. **Fertilita:** údaje o vlivu přípravku Ferinject na fertilitu u dovek nejsou k dispozici. Experimentální podávání přípravku zvířatům nemělo na fertilitu vliv. **Nežádoucí účinky:** uvedeny jsou nežádoucí účinky léčivého přípravku nahlášené v průběhu klinických studií, při kterých byl přípravek Ferinject podán > 8 000 subjektům, a také ty, které byly hlášeny v rámci postmarketingového sledování. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je nevolnost (vyskytuje se u 2,9 % subjektů), následuje reakce v místě injekce/infuze, hypofosfatemie, bolest hlavy, zrudnutí, závrat a hypertenze. Reakce v místě injekce/infuze sestávaly z různých nežádoucích účinků, které byly jednotlivě méně časté nebo vzácné. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je anafylaktoidní/anafylaktická reakce (vzácná); byla hlášena i úmrtí. Časté nežádoucí účinky ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): hypofosfatemie, bolest hlavy, závrat, zrudnutí, hypertenze, nevolnost, reakce v místě injekce/infuze. Méně časté nežádoucí účinky ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): hypersenzitivita, parestezie, dysgezie, tachykardie, hypotenze, dyspnoe, zvracení, dyspepsie, bolest břicha, zácpa, průjem, svědění, kopřivka, erytém, vyrážka, bolest svalů, bolest zad, bolest kloubů, bolest v končetině, svalové křeče, pyrexie, únavu, bolest na hrudi, periferní edém, zimnice, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, gama-glytamytransferázy a laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi. Vzácné nežádoucí účinky ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$): anafylaktoidní/anafylaktická reakce, úzkost, flebitida, synkopa, presynkopa, bronchospasmus, nadýmání, angioedém, bledost, vzdálená změna zbarvení kůže, malátnost, chřipce podobné onemocnění (může propuknout během několika hodin až dní). Není známo: ztráta vědomí, Kounisův syndrom, edém obličeje, hypofosfatemická osteomalacie. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** uchovávejte přípravek v původním obalu, aby byl chráněn před světlem. Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Vifor France, 100-101 Terrasse Boileddieu, tour Franklin La Défense 8, 92042 Paris La Défense Cedex, France. **Registrační číslo:** 12/747/07-C. **Datum revize:** 11/2021. URČENO PRO ODBORNOU VĚŘIDLOST. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku se seznámte s úplným Souhrnem údajů o přípravku. Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese: SwiXX Biopharma s.r.o., Hyberská 1034/5, 110 00 Praha 1, tel.: +420 242 434 222. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL): <https://www.sukl.cz>. Nežádoucí účinky můžete hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinky> nebo firmě SwiXX Biopharma s.r.o. prostřednictvím e-mailu: medinfo.czech@swiXXbiopharma.com

Literatura:

- McDonagh T, Metra M et al. Eur Heart J 2021. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
- McDonagh T et al. Eur J Heart Fail 2018;20(12):1664–72.
- Ponikowski P et al. Eur Heart J 2015;36(11):657–68.
- Ponikowski P et al. Lancet 2020. DOI: 10.1016/S0140–6736(20)32339–4.
- Droz M et al. Am J Cardiovasc Drugs 2017;17(3):183–201.
- Anker SD et al. Eur J Heart Fail 2018;20:125–33.
- Ferinject Souhrn údajů o přípravku, 6/2021

VIFOR PHARMA

SWiXX Biopharma s.r.o.
Hyberská 1034/5
110 00 Praha 1

SwiXX BioPharma
Modern Medicines for All

► Srdeční selhání

Intravenózní železo a kvalita života pacientů se srdečním selháním

Suplementace železa – guidelines

Již v guidelines European Society of Cardiology (ESC) z roku 2012 bylo doporučeno u pacientů s anemií zvážit benefit z i. v. podání železa [13]. Úprava z roku 2016 přinesla v doporučeních zvážení podání i. v. FCM u pacientů se srdečním selháním, kteří mají zároveň deficit železa či anemii [14], a **úprava guidelines pro srdeční selhání z roku 2021 již doporučuje rutinní screening anemie a nedostatku železa u pacientů s chronickým i akutním srdečním selháním a i. v. podání FCM** (viz Tab. 1) [2]. Tato doporučení byla stanovena na základě výsledků studií FAIR-HF, CONFIRM-HF a AFFIRM-AF [15, 16]. Doporučuje se, aby všichni pacienti se srdečním selháním byli pravidelně vyšetřováni na anemii a nedostatek železa (krevní obraz, koncentrace ferritinu v séru a TSAT) [2]. Randomizované klinické studie ukázaly, že suplementace železa i. v. FCM je bezpečná a zlepšuje symptomy, zátěžovou kapacitu a kvalitu života (QOL) pacientů s HFrEF (srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí) a nedostatkem železa. Suplementace železa i. v. FCM by měla být zvážena u pacientů se srdečním selháním a ejekční frakcí levé komory – EF LK < 45 % pro zlepšení symptomů, zátěžové kapacity a kvality života. Také by měla být zvážena u pacientů s EF LK < 50 % nedávno hospitalizovaných kvůli zhoršení základního onemocnění pro snížení počtu rehospitalizací pro srdeční selhání [2]. Studie pomocí magnetické rezonance ukázaly, že je železo vychytáváno kardiomyocyty a ke zlepšení funkce levé komory dochází již za 30 dní [17]. Ke zlepšení hodnot ukazujících zásoby železa v organismu dochází již za 3 měsíce po podání [17]. Nové upravené guidelines říkají, že podávání látek stimulujících erythropoetin nedokázalo snížit počet hospitalizací ani mortalitu. Naopak zvýšilo počet tromboembolických příhod, a proto není jejich podávání u pacientů se srdečním selháním k léčbě deficitu železa či anemie indikováno (studie RED-HF) [2, 18]. Guidelines též sdělují, že perorální podávání železa není dostatečně účinné a nedoporučuje se (studie IRON-OUT) [2, 9].

Guidelines hovoří o výsledcích a zlepšení skupiny NYHA po ambulantním i. v. podávání FCM u pacientů s HFrEF deficitem železa, ale jsou již k dispozici studie, které dokazují, že její podávání je funkční i u pacientů s HFpEF [17].

Tab. 2 – Stanovení celkové potřebné dávky FCM bez složitých výpočtů dle SPC Ferinject

Hemoglobin		Tělesná hmotnost pacienta		
g/l	mmo/l	Pod 35 kg	35–70 kg	Nad 70 kg
Pod 100	Pod 6,2	500 mg	1500 mg	2000 mg
100 až < 140	6,2 až < 8,7	500 mg	1000 mg	1500 mg
≥ 140	≥ 8,7	500 mg	500 mg	500 mg

Substituce železa pomocí FCM

FCM je forma umožňující bezpečné jednorázové podání i vysoké dávky (až 1000 mg). V ČR je FCM dostupná jako preparát Ferinject. Stanovení celkové potřebné dávky ke korekci celotělového deficitu najdeme v SPC (souhrn údajů o přípravku) a určíme jej podle množství HB a váhy pacienta (Tab. 2).

Substituci železa pomocí FCM lze provést jednoduše ve formě pomalé intravenózní injekce (v maximální jednorázové dávce 1000 mg podané během > 15 min), tj. není nutné ředění do infuze, což urychluje ambulantní provoz [6]. Po aplikaci je doporučeno pa-

cienta 30 minut pozorovat a až poté dimitovat. Je doporučeno podávat 500–1000 mg železa/týden. Nesmí se více než 1000 mg/týden. Po aplikaci celkové dávky bychom měli za 3 měsíce zkontrolovat hodnotu HB, ferritinu a TSAT. Dále pak 1–2× za rok či při jakékoli významné změně klinického obrazu [6]. Kontraindikacemi podání jsou aktivní infekce pro teoretickou možnost stimulace zánětlivého procesu v případě bakteriální infekce, nekontrolované nádorové onemocnění či polyglobulie. Nejčastějšími nežádoucími účinky bývají nevolnost bezprostředně po aplikaci, reakce v místě podání, hypofosfatemie, bolest hlavy, závratě či vzestup krevního tlaku. Jak již bylo zmíněno výše, alergické a anafylaktické reakce na tento preparát jsou velmi vzácné.

Praktické aspekty i. v. ferroterapie s využitím FCM

Terapie FCM je hrazena ze zdravotního pojištění v základní a zvýšené úhradě. Zvýšená úhrada je vyhrazena pro pacienty splňující daná kritéria (NYHA II–IV, snížení EF LK pod 55 %; další podmínkou je léčba inhibitory ACE). Ferinject je vykazován plátcům jako ZULP (zvlášť účtovaný léčivý přípravek).

Na našem pracovišti máme **velmi dobré zkušenosti s aplikací Ferinjectu** pacientům jak v kardiologické indikaci, tak mimo ni. Na rozdíl od starších preparátů i. v. železa **jsme dosud nezaznamenali alergickou reakci**. Jasným přínosem je i omezení frekvence aplikací, které bylo u starších i. v. preparátů železa nutné realizovat podstatně častěji.

FCM lze samozřejmě podávat i mimo kardiologické indikace, např. u pacientů s ferroprivní anemií jiné etiologie, ale v tomto případě je úhrada nižší, a některá pracoviště tak vyžadují rozdíl mezi úhradou a nákladovou cenou po pacientovi.

Závěr

Ke korekci deficitu železa je při srdečním selhání nutné parentální podání preparátů železa – podle doporučení FCM. **Suplementací železa pacientům se srdečním selháním dokážeme zlepšit kvalitu života a snížit počet rehospitalizací pro dekompenzaci srdečního selhání. Nové moderní preparáty jako FCM s sebou nesou minimum nežádoucích účinků a mohou se podávat ambulantně.** Dříve opodstatněné obavy z anafylaktických reakcí po i. v. ferroterapii tak již nejsou namístě.

Literatura

1. Khan MS, Usman MS, von Haehling S, et al. Ferric carboxymaltose for the treatment of iron-deficient heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. ESC Heart Fail 2020;7(6):3392–3400.
2. Málek F, Veselý J, Pudil R, et al. Doporučení ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání 2021: Pracovní skupina pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti (ESC) se zvláštním přispěním Evropské asociace srdečního selhání ESC. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Piepoli MF, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Skibellund AK; ESC Scientific Document Group. Překlad zkráceného dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. Cor Vasa 2022;64(Suppl. 3):4–55.
3. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose. Drugs 2009;69:739–756.
4. Rognoni C, Venturini S, Merzaglia M, et al. Efficacy and safety of ferric carboxymaltose and other formulations in iron-deficient patients: a systematic

review and network meta-analysis of randomised controlled trials. Clin Drug Investig 2016;36(3):177–94.

5. Charamila A, Natarajan S, Chitra TV. Efficacy and safety of ferric carboxymaltose in the management of iron deficiency anemia: a multi-center real-world study from India. J Blood Med 2022;13:303–313.

6. Melenovský V, Táborský M, Linhart A, et al. Expertní konsenzus k významu deficitu železa a možnosti jeho korekce u pacientů se srdečním selháním. Vnitř Lek 2021;67(8):495–497.

7. Wang C, Graham DJ, Kane RC, et al. Comparative risk of anaphylactic reactions associated with intravenous iron products. JAMA. 2015;314 (19):2062–8.

8. Dave CV, Brittenham GM, Carson JL, et al. Risks for anaphylaxis with intravenous iron formulations: a retrospective cohort study. Ann Intern Med 2022;175(5):656–664.

9. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: The IRONOUT-HF randomized clinical trial. JAMA. 2017;317(19):1958–1966.

10. Nečas E. Patologická fyziologie orgánových systémů. 2. vyd. Praha: Karolinum, 2009.

11. Docherty KF, Welsh P, Verma S, et al. Iron Deficiency in Heart Failure and Effect of Dapagliflozin: Findings From DAPA-HF. Circulation 2022 August 16; 101161 CIRCULATIONAHA122060511.

12. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Léčba anémie a nedostatku železa u chronického srdečního selhání. Kardiolog Rev Int Med 2014;16(5):364–369.

13. John JV, McMurray, Stamatis Adamopoulos, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012;33(14): 1787–1847.

14. Špinar J, Hradec J, Špinarová L, et al. Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology. Cor et Vasa 2016;58.

15. Coats AJS. Intravenous ferric carboxymaltose for heart failure with iron. Eur J Heart Fail 2018;20:134–135.

16. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. Lancet 2020;396(10266):1895–1904.

17. López-Vilella R, Lozano-Edo S, Arenas Martín P, et al. Impact of intravenous ferric carboxymaltose on heart failure with preserved and reduced ejection fraction. ESC Heart Fail 2022;9(1):133–145.

18. Swedberg K, Young JB, Anand IS et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. N Engl J Med. 2013 Mar 28;368(13): 1210–9.

MUDr. Michal Šotola

I. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí 1. LF UK a VFN v Praze

Centrum plicní endoskopie – Interní oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

Současný pohled na diagnostiku a léčbu astmatu

Souhrn: V přehledovém článku jsou stručně představeny patofyziologie a klinický obraz průduškového astmatu. Podrobněji jsou rozebrány diagnostické metody, fenotypizace a nejvíce pozornosti je věnováno aktuálním doporučením pro farmakologickou léčbu astmatu včetně biologické léčby. Krátce je zmíněna i nefarmakologická metoda léčby astmatu – bronchiální termoplastika.

Klíčová slova: průduškové astma, asthma bronchiale, bronchiální obstrukce, fenotypy, biologická léčba, bronchiální termoplastika

A current perspective on the diagnosis and treatment of asthma

Summary: This review is intended to briefly describe pathophysiology, clinical presentation of bronchial asthma. Diagnostic methods, phenotyping are described. Main focus stands on actual guidelines for pharmacological treatment including biological therapy of bronchial asthma. Nonpharmacological treatment (bronchial thermoplasty) is mentioned as well.

Key words: bronchial asthma, asthma bronchiale, bronchial obstruction, phenotypes, biological treatment, bronchial thermoplasty

Průduškové astma – asthma bronchiale – představuje chronické zánětlivé onemocnění postihující dýchací cesty, spojené s bronchiální hyperreaktivitou, která vede k opakovaným epizodám pískotů, dušnosti, tíhy na hrudi a kašle. U pacientů je rozšířená bronchiální obstrukce – často variabilní a reverzibilní. Zánětlivého procesu se účastní mnoho buněk a působků. Pokud není onemocnění včas odhaleno a léčeno nebo je léčba nedostatečně účinná, vede chronický zánět dýchacích cest k nevratné nebo jen omezeně reverzibilní remodelaci s významným dopadem na kvalitu i délku života pacientů, zvyšuje se počet komorbidit a významnou měrou rostou náklady s léčbou spojené.

Epidemiologie

Prevalence astmatu se v české populaci odhaduje zhruba na 8 %. Spolu se změnami životního stylu, změnami v životním prostředí a zlepšujícími se diagnostickými postupy narůstá počet pacientů s alergiemi a lze očekávat i nárůst počtu pacientů s průduškovým astmatem. Moderní léčebné postupy (zejména pravidelná inhalační léčba kombinovanými preparáty s protizánětlivým a bronchodilatačním účinkem) vedou k dosažení kontroly onemocnění u více než 95 % nemocných s astmatem. Navzdory tomu část nemocných trpí příznaky, jež omezují každodenní aktivity, a někteří z nich jsou ohroženi závažnými exacerbacemi.

Klinický obraz a diagnostika

Tak jako v případě všech chronických onemocnění je důležité na průduškové astma především pomyslet v diferenciální diagnostice. Cíleně odebraná anamnéza je stěžejním nástrojem i v moderní, technologiemi prošívané medicíně. K diagnóze astmatu nás klasicky přivedou pacienti různě vnímané a interpretované pocity chronické dušnosti (obvykle námahové a později až klidové), dráždivý kašel (většinou suchý, případně spojený s obtížnou expektorací) a pacientem nebo jeho okolím pozorova-

vané epizody pískotů na hrudi. Část pacientů se k vyšetření dostane pro akutní stavy dušnosti. Diferenciálnědiagnosticky je nutno odlišit dušnost u jiných plicních onemocnění (CHOPN – nemoc spojená s bronchiální obstrukcí, nicméně s destrukcí plicního parenchymu a jiným zánětlivým podkladem; bronchiektazie; cystická fibróza; intersticiální plicní procesy; stenotické postižení velkých dýchacích cest). Dále vylučujeme kardiální dušnost, de-kondici, endokrinní, metabolické a psychogenní vlivy. Kromě správně odebrané anamnézy a fyzikálního vyšetření (v klidové fázi onemocnění obvykle v mezích normy) je nutné diagnózu astmatu objektivizovat průkazem variabilní a reverzibilní bronchiální obstrukce (bronchodilatační test, steroidní test a případně test bronchokonstrikční) a ozřejmit případnou přítomnost eozinofilního zánětu (obvykle neinvazivně za pomoci vyšetření frakční koncentrace oxidu dusnatého ve vydechovaném vzduchu – FeNO).

Patofyziologie

Na astma je vhodné pohlížet paradigmatickým chronického zánětu, nikoliv jako na prosté záchvatovité alergické onemocnění, které v mezidobí vede k plné úzdavě. Přesto, že je u 60–80 % pacientů s astmatem zánět na alergickém podkladě zprostředkovaný IgE, bývá, a to zejména ve vyšším věku, role klasických alergií méně významná, případně nemusí hrát roli vůbec. Mohou se tak uplatňovat vlivy chronických nebo opakovaných infekcí (RS viry, chlamydie, mykoplasmata, koronaviry, superantigeny stafylokoků), polutanty (prachové částice, oxidy síry, dusíku, vysoké koncentrace přízemního ozonu) a řada dalších částic a látek z pracovního prostředí. Uvádí se, že pracovní expozice může způsobovat nebo zhoršovat průběh až u 11 % dospělých osob s astmatem v USA. Výše uvedené mechanismy vedou k remodelaci a v predisponovaném terénu ke vzniku astmatických potíží prostřednictvím řady spouštěčů (triggerů), a to jak endogenních

(psychická tenze, menstruace, GER – gastroezofageální reflux), tak exogenních (expozice alergenům, polutantům včetně tabákového kouře, exhalací z dopravy, dále klimatické vlivy a tělesná námaha – námahou indukovaná bronchokonstrikce). Opomenout nelze ani vliv medikace (aspirin a nesteroidní antiflogistika – vlivem zvýšené produkce leukotrienů, betablokátory – přímo navozenou bronchokonstrikcí, vzácně i inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu [ACEI] a sartany – vlivem vyšší produkce bradykininů).

Klinický přístup k astmatu

Správně postavená diagnóza astmatu by měla určit, nejen zda je onemocnění přítomno, ale určit i jeho tíži (úroveň léčby, která povede k dosažení kontroly onemocnění). U pacientů s již stanovenou diagnózou astmatu je nutné zohlednit míru dosažené kontroly onemocnění (úplná, částečná, nedostatečná) a odhadnout riziko zhoršení. Pro potřeby cílené léčby je vhodné stanovit i fenotyp onemocnění (**Obr. 1**) a správně popsat a zohlednit i komplikující faktory a komorbiditu. Zároveň bychom měli být schopni sebereflexe a konstruktivního přístupu a v případě pochybností již v minulosti stanovenou diagnózu astmatu přehodnotit.

ČR patří k prvním zemím, kde je od roku 2015 fenotypická klasifikace astmatu obsažena v národních doporučených postupech. Rozlišujeme astma **eozinofilní alergické** (nejčastěji zjištěné v mladším věku, kde je dominujícím příznakem přítomnost klinicky významné alergie a správně vedená preventivní léčba vede k ústupu eozinofilie v dýchacích cestách). Dalším podtypem je **eozinofilní nealergické** astma, kde je alergologické vyšetření obvykle negativní nebo zjištěná alergie nemá klinicky významný dopad a u nemocných dominuje přítomnost významné eozinofilie. Část nemocných má v anamnéze intoleranci nesteroidních antiflogistik, nosní polypózu nebo bývají zjištěna autoimunitní onemocnění. U **neeozenofilního nealergického** astmatu jsou zachovány příznaky astmatu a bronchiální hyperreaktivita bez klinicky významné alergie a eozinofilie či známek eozinofilního zánětu.

Obecná pravidla léčby

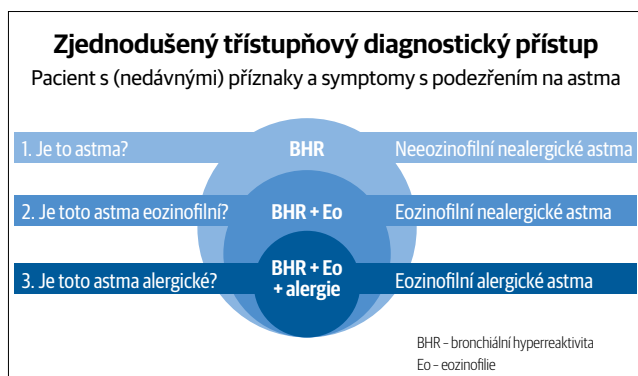
Základem léčby astmatu je trvalé podávání preventivních protizánětlivých léků (dominantně inhalačních kortikosteroidů). Intenzita léčby se mění stupňovitě, podle doporučení GINA (Global Initiative for Asthma) a v jednotlivých krocích je buď navyšována dávka protizánětlivě působících léků, nebo přidávány látky další (**Obr. 2**). Nejeefektivnější bývá podávání fixní kombinace inhalačních kortikosteroidů (IKS) a dlouhodobě působících bronchodilatačních léků ze skupiny beta-agonistů (LABA). Dostupné jsou i fixní trojkombinace IKS/LABA a (ultra)dlouhodobě

působících anticholinergik (U/LAMA). Inhalační anticholinergikum s ultradlouhodobým účinkem tiotropium je v léčbě astmatických pacientů dostupné od roku 2015. Zásadní změnu v přístupu k nemocným s astmatem představuje revize doporučení GINA z roku 2019. Léčba pouze krátkodobě působícími beta₂-agonisty (SABA, short-acting beta₂-agonists) v monoterapii již není doporučena z důvodu bezpečnosti. Jsou k dispozici přesvědčivé důkazy ukazující, že monoterapie SABA nechrání pacienty před závažnými exacerbacemi onemocnění, ačkoli jim přináší krátkodobou úlevu od příznaků astmatu. Pravidelné nebo časté užívání SABA zvyšuje riziko exacerbací. GINA nyní doporučuje, aby všichni dospělí a dospívající pacienti s astmatem užívali léčbu obsahující inhalační kortikosteroidy (IKS), a to buď pro úlevu při příznacích (mírné astma), nebo denní nízkou dávku pro dlouhodobou kontrolu. Tímto způsobem dochází ke snížení rizika závažných exacerbací. Díky tomu je možné snížit riziko závažných exacerbací a úmrtí souvisejících s astmatem, a to i u pacientů s takzvaným mírným astmatem, poskytnout ucelená doporučení pro cíle léčby astmatu, včetně prevence exacerbací, při všech stupních závažnosti astmatu a zabránit vytvoření návyku pacienta na SABA časné v průběhu onemocnění. Léčba v režimech MART (maintenance and reliever therapy), kdy je tentýž lék užíván jak v preventivní, tak úlevové léčbě, snižuje riziko exacerbace a snižuje i celkovou nálož kortikosteroidů v dlouhodobém pohledu.

Těžké refrakterní astma

Obtížné léčitelné astma je dle GINA definováno tak, že pacient má přetrvávající příznaky a/nebo exacerbace navzdory předepsané léčbě GINA – kroky 4–5 (např. střední nebo vysoké dávky IKS s jiným udržovacím lékem, jako je LABA nebo udržovací perorální kortikosteroidy [OKS]). Tato definice tedy rozhodně neznamená „obtížného pacienta“. U takových pacientů by měl ošetřující specialista provést pečlivé přezkoušení pacienta, případně jej referovat na specializované pracoviště sítě národních center pro těžké astma (viz www.tezke-astma.cz). Cílem by mělo být jednak potvrzení diagnózy astmatu, jednak nalezení alternativního vysvětlení obtíží nemocného a pátrání po komplikujících komorbiditách, které mohou mít vliv na průběh astmatu u pacienta. Diferenciálnědiagnosticky je nutno zvážit mj. CHOPN, vliv obezity, srdečních chorob, zhoršení kondice, dysfunkci hlasových vazů (VCD), syndrom kašle horních cest, extraezofageální reflux, bronchiectazie, vliv ACEI, tracheobronchomalacie, stenózy velkých dýchacích cest.

Mezi časté ovlivnitelné faktory pak zahrnujeme zejména nesprávnou techniku inhalace (popisuje se až u 80 % pacientů) nebo suboptimální adherenci (až u 75 % pacientů s astmatem). Mezi významnými komorbiditami je vhodné pátrat po symptomech úzkosti a deprese, obezitě, zhoršení kondice, chronické rinosinositidě, indukovatelné obstrukci hrtanu (VCD), GERD, CHOPN, obstrukční spánkové apnoe, bronchiectaziích, srdečních onemocněních a kyfóze v důsledku osteoporózy. Vyšetření by se dále mělo zaměřit na rizikové faktory a spouštěče: kouření, expozice tabáku v životním prostředí, jiné expozice v životním prostředí doma nebo v práci, včetně alergenů, znečištění vnitřního a venkovního vzduchu, plísňe a škodlivé chemikálie a léky, jako jsou betablokátory nebo nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID). Ztráta kontroly astmatu je vhodným momentem ke kontrolnímu alergologickému vyšetření. V potaz je vhodné vzít i užívanou medikaci – nadužívání úlevových preparátů vedoucí k tachyfylixi a řadě nežádoucích



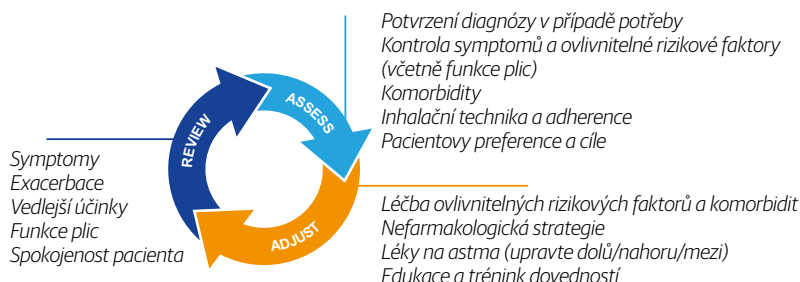
Obr. 1 – Základy fenotypizace astmatu (původní koncept podle [9])

Personalizovaná péče pro dospělé a dospívající ke kontrole příznaků a minimalizaci rizik

Dospělí a adolescenti starší 12 let

Personalizovaný management astmatu

Posouzení (Assess), úprava (Adjust), kontrola (Review)
s ohledem na pacientovy individuální potřeby



Ovladač a preferovaný prostředek úlevové léčby (1. cesta).

Použití IKS/formoterol jako uvolňovače snižuje riziko exacerbací ve srovnání s použitím SABA jako uvolňovače.

Kroky 1–2

Nízká dávka IKS/formoterol podle potřeby

Krok 3

Nízká udržovací dávka IKS/formoterol pravidelně

Krok 4

Střední udržovací dávka IKS/formoterol

Krok 5

Přidat LAMA
Odeslat na fenotypové vyšetření ±anti-IgE, anti-IL-5/5R, anti-IL-4R
Zvažte vysokou dávku IKS/formoterol

Úlevová léčba: nízká dávka IKS/formoterol podle potřeby

Ovladač a alternativní prostředek úlevové léčby (2. cesta).

Před zvážením režimu s úlevovým přípravkem SABA zkontrolujte, zda je pravděpodobné, že pacient bude dodržovat denní kontroly.

Krok 1

Nízká dávka IKS při užití SABA

Krok 2

Nízká udržovací dávka IKS

Krok 3

Nízká udržovací dávka IKS/LABA

Krok 4

Střední až vysoká udržovací dávka IKS/LABA

Krok 5

Přidat LAMA
Odeslat na fenotypové vyšetření ±anti-IgE, anti-IL-5/5R, anti-IL-4R
Zvažte vysokou dávku IKS/LABA

Úlevová léčba: krátce působící beta₂-agonisté podle potřeby

Další možné ovladače pro obě cesty

	Nízká dávka IKS při užití SABA nebo denní LTRA nebo přidat HDM SLIT	Střední dávka IKS nebo přidat LTRA nebo přidat HDM SLIT	Přidat LAMA nebo LTRA nebo HDM SLIT nebo převést na vysoké dávky IKS	Přidat azitromycin (dospělí) nebo LTRA; přidat nízké dávky OKS, ale počítejte s vedlejšími účinky
--	---	---	--	---

HDM-SLIT – tablety pro sublingvální imunoterapii (SLIT) proti domácím prachovým roztokům (HDM)
IKS – inhalační kortikosteroidy
LTRA – antagonisté leukotriénových receptorů

LABA – beta₂-agonisté s dlouhodobým účinkem
LAMA – dlouhodobě působící muskarinovi antagonisté
OKS – orálně podávané kortikosteroidy
SABA – beta₂-agonisté s krátkodobým účinkem

Obr. 2 – Stupňovitá léčba astmatu dle aktuální revize GINA 2022. [Upraveno podle 5]

účinků – jak systémové účinky vysokých dávek IKS, tak i systémových steroidů –, a neopomenout ani lokální vedlejší účinky (dysfonie nebo kvasinkové infekce při vysoké dávce IKS nebo nesprávné technice jejich inhalace). Do běžné praxe se dostávají moderní inhalační systémy, které je možné párovat s chytrými telefony a které dokážou zaznamenávat počty inhalovaných dávek léčiva. Některé dokonce umožňují hodnotit techniku inhalace a z dlouhodobých dat vrcholových nádechových rychlostí i předvídat riziko blížící se exacerbace.

Hlubší poznání patofyziologie astmatu až na úroveň jednotlivých působků umožnilo dosud nepředstavitelné pokroky v personalizované léčbě astmatu. Dlouhodobě známý pohled na roli Th2 cytokinů (IL-4, IL-5, IL-13) rozšířilo poznání stěžejní role zevními stimuly poškozeného epitelu dýchacích cest. Epitel v této situaci uvolňuje látky zvané alarminy (TSLP – thymický stromální lymfopoetin, IL-25, IL-33). Tyto interleukiny aktivují takzvané group 2 innate lymphoid cells (ILC2), zatímco TSLP vede k stimulaci antigen prezentujících buněk (APC), které poté aktivují T- a B-lymfocyty.

Biologická léčba astmatu

Biologická léčba astmatu umožňuje u pacientů s těžkým refrakterním astmatem dosáhnout kontroly onemocnění, významně zvýšit kvalitu jejich života a snížit rizika spojená se závažnými nebo opakujícími se exacerbacemi. Část nemocných je pak díky cílené léčbě možno zbavit dlouhodobě podávaných systémových kortikosteroidů. Data o účinnosti a bezpečnosti jednotlivých biologik přibývají. Anti-IgE preparát omalizumab je dostupný v klinické praxi od roku 2003. Uplynulé roky pandemie COVID-19 neprokázaly, že by jejich podávání bylo spojeno s významnými riziky. Mechanismus jejich působení (na rozdíl od dominantní blokády TNF-alfa nebo navození lymfodeplece, jak je tomu s preparáty v léčbě revmatických, kožních, střevních nebo hematologických onemocnění) je rozdílný. Jde v zásadě o cílenou modulaci excesivně probíhající zánětlivé aktivity. Pozorování pacientů s těžkým astmatem léčených biologiky ukazuje, že působením těchto preparátů jsou více ovlivněny patologické – inflamatorní eozinofily (i-eos), spojené s aktivitou choroby. Léčba neovlivňuje rezidentní eozinofily (r-eos), nezbytné pro homeostázu organismu,

a zejména protivirovou imunitu. V uplynulých dvou letech jsme byli svědky zavedení podávání léčiv v domácím prostředí pro většinu dostupných preparátů, a to včetně omalizumabu.

V ČR jsou k dispozici preparáty cílené proti IgE, působící proti IL-5, receptoru IL-5 a proti IL-4/13. **Omalizumab** je indikován u pacientů starších 6 let s těžkým alergickým refrakterním astmatem, kteří měli v uplynulých 12 měsících dokumentovány minimálně dvě těžké exacerbace astmatu (vyžadující léčbu SKS nejméně 3 dny) navzdory adekvátně podávané udržovací léčbě vysokými dávkami IKS + LABA. Indikační kritéria splní i pacienti s dlouhodobou léčbou SKS (v minimální denní dávce ekvivalentní 5 mg prednisonu). Podmínkou úhrady je průkaz klinicky relevantní alergie na celoroční inhalační alergen. Dávka omalizumabu záleží na sérové hladině celkového IgE a hmotnosti pacienta. Léčba signifikantně zlepšuje symptomy nemoci a kvalitu života pacientů, vede ke snížení četnosti exacerbací astmatu, hospitalizací pro astma a umožňuje redukcii dávky systémových i inhalačních kortikosteroidů. Omalizumab je dále schválen pro léčbu pacientů s chronickou spontánní urtikárií a chronickou rinosinuitidou s nosní polypózou.

IL-5 je důležitý pro vývoj, diferenciaci, aktivaci a přežívání eozinofilů ve tkáních. Jeho inhibice snižuje hladinu eozinofilů v krvi i ve sputu a má i kortikoid šetřící efekt v léčbě astmatu. **Mepolizumab** je humanizovaná anti-IL-5 monoklonální protilátka (IgG_{1K}) blokující vazbu IL-5 na IL-5 receptor eozinofilů. Mepolizumab má u pacientů s eozinofilním astmatem dokumentované účinky na signifikantní redukcii hladiny eozinofilů v krvi a sputu, snížení frekvence exacerbací, zlepšení kvality života a snížení spotřeby SKS. Statisticky významný vliv na plicní funkce nebyl dosud prokázán. Pozitivní klinický efekt byl prokázán u pacientů s počtem eozinofilů (Eo) v periferní krvi (150/μl až 300/μl) v posledním roce. Léčba mepolizumabem je dále schválena i pro pacienty s chronickou rinosinuitidou s nosní polypózou, hypereozinofilním syndromem a eozinofilní granulomatózou s polyangiitidou. Mepolizumab se aplikuje subkutánně, v indikaci léčby astmatu je dávka 100 mg každé 4 týdny.

Reslizumab je humanizovaná anti-IL-5 monoklonální protilátka (IgG_{1K}) neutralizující cirkulující IL-5. U pacientů s eozinofilním astmatem a Eo > 400/μl vedla léčba reslizumabem k signifikantnímu snížení hladin eozinofilů v krvi a sputu, snížení počtu exacerbací astmatu a zlepšení plicních funkcí. Zlepšení kvality života a plicních funkcí bylo výraznější u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem a konkomitantní chronickou rinosinuitidou s nazální polypózou. Reslizumab se jako jediný z této skupiny biologik aplikuje intravenózně, dávka se adjustuje na hmotnost 3 mg/kg každé 4 týdny.

Benralizumab je humanizovaná, afukosylovaná monoklonální protilátka (IgG_{4K}), která se váže na α podjednotku receptoru pro IL-5 (IL-5Ra) a indukuje destrukci bazofilů a eozinofilů mechanismem na protilátkách vázané buněčné cytotoxicity. Výsledkem je deplece eozinofilů a jejich prekursorů jak v dýchacích cestách, tak v periferní krvi i kostní dřeni, obvykle již do 24 hodin po prvním podání léčiva. Léčba benralizumabem prokázala ve studiích snížení frekvence exacerbací astmatu, zlepšení plicních funkcí a redukcii dávek SKS. Podává se jednou denně, dávka 30 mg ve 3 dávkách po 4 týdnech, následně 30 mg jedenkrát za 8 týdnů.

Dupilumab je humánní monoklonální IgG4 protilátka, která se váže na receptorovou podjednotku IL-4Ra. Tato je sdílena pro IL-4 i IL-13 a její blokáda inhibuje signalizační kaskády obou cytokinů. Dochází tak k omezení diferenciaci Th2 lymfocytů, je ovlivněno zrání B-lymfocytů, utlumen izotypový přesmyk na tvorbu IgE

a IgG4. V důsledku je ovlivněna degranulace mastocytů a bazofilů a působení látek s tím souvisejících (histamin, leukotrieny, prostaglandin D2 a řady dalších cytokinů a enzymů). Dupilumab je indikován k léčbě těžkého Th2 zprostředkovaného astmatu, těžké atopické dermatitidy a těžké chronické rinosinuitidy s nosní polypózou. Léčba je indikována u pacientů s hodnotou Eo > 300/μl. Studie s dupilumabem prokázaly významný vliv na redukcii exacerbací astmatu nezávisle na biomarkerech Th2 zánětu, nicméně efekt byl nejvýraznější u pacientů s FeNO > 25 ppb nebo hladinou Eo > 300/μl, profit byl výrazný u pacientů s atopickou dermatidou. Léčba vedla k signifikantnímu snížení dávky SKS nebo k jejich vysazení. Dupilumab se podává subkutánně každých 14 dnů 200 nebo 300 mg s tím, že první dávka je dvojnásobná. Úhrada pro pacienty v ČR je dostupná od roku 2021.

Podmínkou úhrady výše uvedených preparátů u pacientů s těžkým refrakterním astmatem je průkaz eozinofilie (Eo > 300/μl u mepolizumabu, benralizumabu, dupilumabu, respektive Eo > 400/μl u reslizumabu) a zároveň jednoznačně zdokumentované čtyři těžké exacerbace vyžadující léčbu systémovými kortikosteroidy (minimálně 3 dny), případně léčba systémovými kortikosteroidy v dávce ekvivalentní 5 mg prednisonu v posledních 6 měsících.

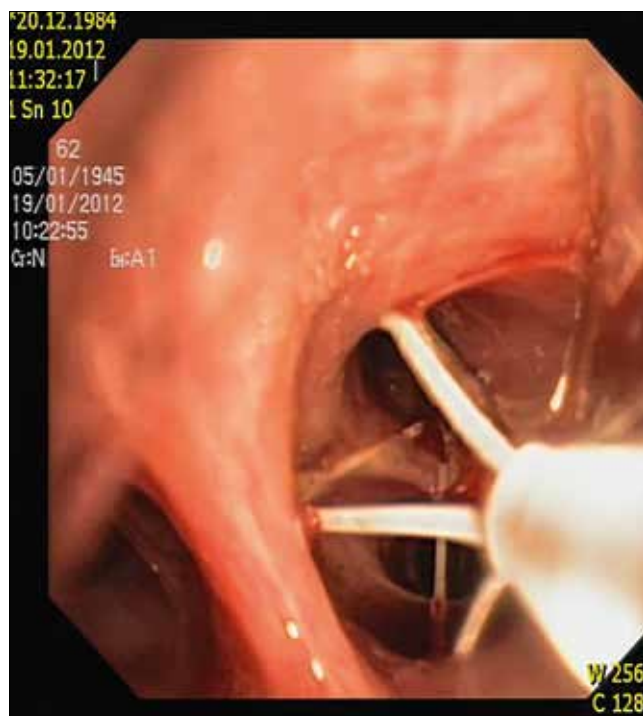
V ČR se připravujeme na příchod další monoklonální protilátky, **tezepelumabu**. Jde o humánní monoklonální protilátku, která se přímo váže na thymický stromální lymfopoetin (TSLP). Vazba inhibuje několik signálních drah způsobených tímto cytokinem. Účinek TSLP nastává vazbou vysoce afinního heteromického komplexu receptoru pro TSLP a alfa podjednotky receptoru pro IL-7. Data ze studií fáze IIb PATHWAY, studií fáze III NAVIGATOR a SOURCE prokázala významné zlepšení kvality života, pokles počtu exacerbací včetně závažných exacerbací vyžadujících hospitalizaci. U pacientů léčených tezepelumabem došlo k významnému poklesu eozinofilů, IgE a hodnot FeNO. Nebyly dosud zaznamenány závažné anafylaktické reakce spojené s léčbou ani vznik neutralizačních protilátek. Hodnocení přípravku probíhá jako studie fáze IV s názvem DESTINATION. V ČR tezepelumab zatím nemá stanovenou úhradu z prostředků zdravotního pojištění [ZP]. Na hodnocení dalších látek, jakými jsou např. **itepekimab** nebo **astegolimab**, čekáme.

Nefarmakologická léčba

Část pacientů s těžkým refrakterním astmatem na biologickou léčbu neodpovídá nebo pro ni není vhodným kandidátem. Kromě dechové rehabilitace, lázeňské léčby a klimaterapie je od roku 2007 k dispozici nefarmakologická metoda v léčbě vybraných pacientů s těžkým refrakterním astmatem. Jedná se o bronchiální termoplastiku (BT). Jde o bronchoskopickou intervenční metodu prováděnou buď v celkové, nebo lokální anestezii, která spočívá v systematické aplikaci radiofrekvenční energie do dýchacích cest. Zákrok je prováděn ve třech sezeních a vede k redukcii tloušťky hladké svaloviny dýchacích cest. Tato metoda byla ověřena i v randomizované zaslepené studii AIR2 trial. Design studie (sham-controlled trial) vyžadoval, aby léčba probíhala v obou větvích, jen pro pacienty a hodnotitele bylo zaslepené, v jaké skupině byla skutečně aplikována radiofrekvenční energie. Disponujeme daty o dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti této metody. Podle dat získaných od pacientů za více než 10 let od intervence je prokázán pokles počtu závažných exacerbací, zlepšení kvality života (dle dotazníku AQLQ) a absence významného poklesu plicních funkcí a jiných závažných nežádoucích účinků z respirační oblasti. V období provádění léčby je metoda zatížena vyšším rizikem exacerbací

► Astma

Současný pohled na diagnostiku a léčbu astmatu



Obr. 3 a 4 – Bronchiální termoplastika: z intervence u první pacientky v ČR. [Foto: archiv autora]

astmatu, z nichž některé vyžadují akutní ošetření na pohotovosti nebo hospitalizaci. Šest týdnů od ošetření toto riziko klesá na úroveň před začátkem léčby. V ČR je bronchiální termoplastika prováděna od roku 2012 (Obr. 3 a 4) a od roku 2014 platí indikační kritéria pro tuto metodu (nekuřáci starší 18 let s těžkým refrakterním astmatem, které nevyžaduje léčbu více než 20 mg ekvivalentu prednisonu denně, s postbronchodilatační hodnotou FEV_1 větší nebo rovnou 50 % n. h. (náležitých hodnot), trvající výraznou bronchiální hyperreaktivitou – pozitivní bronchodilatační test o více než 15 % a současně 400 ml nebo pozitivní bronchoprovokační test s metacholinem při současné léčbě – a absencí významných komorbidit/kontraindikací k bezpečnému provedení bronchoskopie). Recentní data z australského registru ukazují, že metoda BT je bezpečná a přínosná i u pacientů s hodnotou $FEV_1 < 50$ %.

Závěr

Prognóza i kvalita života pacientů s asthma bronchiale se v uplynulých 20 letech dramaticky zlepšila. Přispívají k tomu nové diagnostické i léčebné možnosti. Přesto je základem úspěchu správně postavená diagnóza, vzájemná důvěra a spolupráce mezi lékařem a pacientem, dostatečná edukace včetně důrazu na zdravý životní styl i správnou inhalační techniku. Důraz na pacientovu jedinečnost vyniká zejména v potřebě stanovit správný fenotyp onemocnění, který následně umožňuje cílenou léčbu. Budeme-li se uvedených pravidel držet, čeká nás v naší praxi mnoho spokojených pacientů.

Literatura

- Teřl M, Čáp P, Dvořáková R, Kašák V, Kočí T, Novotná B, Panzer P, Seberová E, Sedlák V, Zindr V. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu. Aktualizace 2019. www.pneumologie.cz.
- Sedlák V, Chlumský J, Teřl M, Novotná B, Král B, et al. Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu obtížně léčitelného bronchiálního astmatu. Aktualizace 2016. www.pneumologie.cz.
- Teřl M. Asthma bronchiale v kontextu vnitřního lékařství. *Vnitr Lek* 2017;63(11):757–769.
- Chan AHY, Pleasants RA, Dhand R, et al. Digital inhalers for asthma or chronic obstructive pulmonary disease: a scientific perspective. *Pulm Ther* 2021;7:345–376.
- Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, et al. Global Initiative for Asthma (GINA). GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Aktualizace 2022. Dostupné: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>.
- Laditka JN, Laditka SB, Arif AA, et al. Work-related asthma in the USA: nationally representative estimates with extended follow-up. *Occup Environ Med* 2020;77:617–622.
- Thomson NC. Recent developments in bronchial thermoplasty for severe asthma. *J Asthma Allergy* 2019;12:375–387.
- Tan LD, Nguyen N, Alismail A, Castro M. Management of uncontrolled asthma: a framework for novel and legacy biologic treatments. *J Asthma Allergy* 2022;15:875–883.
- Teřl M, Sedlák V, Čáp P, et al. Asthma management: A new phenotype-based approach using presence of eosinophilia and allergy. *Allergy* 2017;72:1279–1287.

MUDr. Jan Vachek, MHA^{1,2}, MUDr. Kateřina Oulehle, MBA², MUDr. Vít Motáň³

¹Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

²Interní oddělení a HDS Klatovy

³Transfuzní oddělení a Oddělení klinické hematologie Nemocnice České Budějovice, a. s.

Mnohočetný myelom: rychlý přehled

Souhrn: Mnohočetný myelom je onemocnění, které postihuje zejména starší osoby. Díky neustálému vývoji nových terapeutických modalit je k dispozici více linií léčby, což má pozitivní vliv na růst průměrného přežití od stanovení diagnózy. Mnohočetný myelom je druhou nejčastější hematologickou malignitou v západních průmyslových zemích. V Evropě se vyskytuje přibližně 6 nových případů na 100 000 obyvatel. Průměrný věk pacientů v době diagnózy je přibližně 70 let. Medián doby přežití se za posledních dvacet let zdvojnásobil. Pacienti přežívají s počáteční moderní kombinovanou léčbou v průměru 8–10 let; pacienti, kteří nedostávají intenzivní léčbu, žijí v průměru 5 let. Příznaky mnohočetného myelomu, jako jsou slabost, únava a úbytek hmotnosti, jsou nespecifické, proto bývá prodleva do stanovení diagnózy relativně dlouhá. Medián doby do jejího stanovení jsou 3 měsíce od objevení se prvních příznaků. Z retrospektivního pohledu pacientů je doba od nástupu příznaků do stanovení diagnózy uváděna dokonce 6 měsíců. Až 80 % pacientů udává bolest kostí. Dalšími častými příznaky onemocnění jsou anémie, porucha funkce ledvin nebo proteinurie a hyperkalcemie.

Klíčová slova: mnohočetný myelom (MM), monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS), diagnostika, imunohistochemie, způsobilost k transplantaci, buněčná terapie CAR-T, revidovaný mezinárodní stagingový systém (R-ISS)

Multiple myeloma: a quick review

Summary: Multiple myeloma is a disease that mainly affects the elderly. Thanks to the continuous development of new therapeutic modalities, more lines of treatment are available, which has a positive effect on the increase in average survival from diagnosis. Multiple myeloma is the second most common hematologic malignancy in Western industrialized countries. In Europe, there are approximately 6 new cases per 100,000 population. The average age of patients at the time of diagnosis is approximately 70 years. The median survival time has doubled in the past twenty years. Patients survive an average of 8–10 years with initial modern combination therapy; patients who do not receive intensive treatment live an average of 5 years. Symptoms of multiple myeloma, such as weakness, fatigue and weight loss, are non-specific, so the delay before diagnosis is relatively long. The median time to its determination is 3 months from the appearance of the first symptoms. From the retrospective perspective of patients, the time from the onset of symptoms to the establishment of a diagnosis is even 6 months. Up to 80% of patients report bone pain. Other frequent symptoms of the disease are anemia, impaired renal function or proteinuria, and hypercalcemia.

Key words: multiple myeloma (MM), monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), diagnosis, immunohistochemistry, transplant eligibility, CAR-T cell therapy, Revised International Staging System (R-ISS)

Mnohočetný myelom (MM) je klonální proliferativní onemocnění plazmatických buněk charakterizované abnormálním nárůstem monoklonálních imunoglobulinů. Nekontrolovaná nadměrná produkce těchto plazmatických buněk může v konečném důsledku vést ke specifickému poškození koncových orgánů. Nejčastějšími projevy jsou hyperkalcemie, porucha funkce ledvin, anémie nebo bolest kostí doprovázená lytickými lézemi.

Etiologie

Přesná etiologie mnohočetného myelomu není známa. Časté změny a translokace v promotorových genech, zejména na chromosomu 14, jsou však u mnohočetného myelomu zjišťovány běžně a pravděpodobně hrají roli při rozvoji onemocnění. Kromě

toho se na proliferaci plazmatických buněk mohou podílet i další onkogeny, například NRAS, KRAS a BRAF. K dalším faktorům, které pravděpodobně přispívají ke vzniku onemocnění, patří obezita, konzumace alkoholu, environmentální příčiny, jako jsou insekticidy, organická rozpouštědla, defolianty („agent orange“) a expozice záření.

Mnohočetný myelom je poměrně vzácný a představuje pouze asi 1,8 % všech nových případů nádorových onemocnění diagnostikovaných každoročně ve Spojených státech. Z hematologických malignit jde však o druhé nejčastější onemocnění. Vyskytuje se převážně v geriatrické populaci s mediánem věku v době diagnózy přibližně 70 let a o něco častěji se vyskytuje u mužů než u žen (1,4 : 1). Zdá se, že u afroamerické a černošské populace je výskyt až dvojnásobně vyšší než u bělochů.

► Mnohočetný myelom

Mnohočetný myelom: rychlý přehled

MM je v podstatě jedním ze stadií monoklonální gamapatie. Předpokládá se, že vzniká z přednádorové, asymptomatické fáze klonálního růstu plazmatických buněk nazývané **monoklonální gamapatie nejasného významu** (MGUS, monoclonal gammopathy of uncertain significance). MGUS je definován jako přítomnost monoklonálních imunoglobulinů v krvi nebo moči bez známek poškození koncových orgánů. Jedná se o poměrně častý jev, který je známý u více než 3 % osob starších 50 let. Jde typicky o benigní stav, i když je spojen s rizikem progresu do MM asi v 1 % ročně.

Presné příčiny vzniku MGUS a progresu do MM nejsou dosud známy. Jak však bylo uvedeno výše, genetické změny mohou způsobit zvýšenou expresi promotorových genů nebo rezistenci vůči apoptóze, což obojí vede k vyšší proliferaci a populaci plazmatických buněk. Podle hypotézy „druhého zásahu“ by progresu mohla být také důsledkem dalších cytogenetických změn, které získal původní klon plazmatických buněk, způsobených buď genetickou nestabilitou, nebo abnormalitami v mikroprostředí krvetvorby.

Bez ohledu na molekulární příčinu může v důsledku nadbytku monoklonálních proteinů dojít k hyperviskozitě, dysfunkci trombocytů a poškození ledvinných tubulů, což vede k neurologickým poruchám, krvácení a poškození až selhání ledvin. Postižení kostní dřeni expandujícím klonem plazmatických buněk se obvykle projevuje anemií, trombocytopenií a leukopenií. Kromě toho interakce mezi myelomovými buňkami a kostním mikroprostředím nakonec vede k aktivaci osteoklastů a potlačení osteoblastů, což vede ke ztrátě kostní hmoty. Na tomto složitém procesu se podílí několik intracelulárních a mezibuněčných signálních kaskád, četné chemokiny a interleukiny.

Diagnostika

Ke kvantifikaci zastoupení abnormálních plazmatických buněk se obvykle provádí aspirace kostní dřeni a biopsie. Plazmatické buňky pozorované u mnohočetného myelomu mají několik možných morfologií. Jednak mohou mít podobu zralé, normální plazmatické buňky (velká buňka, dvakrát až třikrát větší než lymfocyt, s jedním excentrickým jádrem posunutým hojnou bazofilní cytoplazmou). Golgiho aparát obvykle vytváří světlou oblast vedle jádra, nazývanou perinukleární svatozář. Dále mohou plasmody jevit známky nezralosti, jako je nízký poměr jádra a cytoplazmy, větší velikost, volný chromatin (tj. plazmablast). Dalšími možnými morfologickými znaky jsou bizarní vícejaderné buňky, „plamenné buňky“ s ohnivě červenou cytoplazmou nebo Mottovy buňky, které vykazují mnohočetné shluky cytoplazmatických kapíček. Kostní dřeň je obvykle hypercelulární a difúzně infiltrovaná plazmatickými buňkami. Vzácně lze plazmatické buňky pozorovat i v periferní krvi (leukemie z plazmatických buněk).

Imunohistochemicky je možné zjistit plazmatické buňky, které exprimují imunoglobulin v cytoplasmě a příležitostně i na povrchu buněk; myelomové buňky jsou obvykle CD56, CD38, CD138, CD319 pozitivní a CD19 a CD45 negativní. Klonalita se potvrzuje restrikcí lehkých řetězců kappa nebo lambda.

Klinické projevy

Klinické projevy MM jsou značně variabilní. Jeho začátek je obvykle subakutní, při zpětném hodnocení pacienti udávají příznaky několik měsíců před stanovením diagnózy. S dramatictější začátkem se často setkáváme u starších dospělých s některou variantou konstitučních příznaků nebo CRAB (hyperkalcemie, renální dysfunkce, anemie a/nebo bolesti kostí s lytickými lézemi). V jedné retrospektivní studii bylo zjištěno, že u nově dia-

gnostikovaného MM byly **nejčastější následující příznaky**: anemie (73 %), bolest kostí (58 %), zvýšený kreatinin (48 %), únava (32 %), hyperkalcemie (28 %) a úbytek hmotnosti (24 %).

Hyperkalcemie způsobená osteolýzou může mít za následek zvýšenou žízeň a polyurii (nykturii), bolesti skeletu, bolest břicha, nevolnost nebo zvracení, někdy i změny psychiky. Selhání ledvin v důsledku poškození ledvin paraproteinem nebo hyperkalcemií může vést k otokům, acidóze a poruchám elektrolytů v séru. Anemie se rozvíjí pravděpodobně sekundárně v důsledku postižení kostní dřeni nebo snížené hladiny erytropoetinu. Může vést k únavě, bledosti, palpitacím a zhoršení předchozího srdečního selhání nebo projevů ICHS. Osteolytické léze jsou často provázeny patologickými zlomeninami a kolapsy obratlů, snížením výšky, kompresí míchy, radikulárními bolestmi nebo kyfózou.

Může se vyskytnout **periferní neuropatie a syndrom karpálního tunelu**. V takovém případě je třeba provést další vyšetření s cílem odhalit eventuální AL amyloidózu. Vzácně se mohou vyskytnout také příznaky hyperviskozity, včetně krvácení, zmatenosti, neurologických příznaků, změn vidění nebo srdečního selhání. Jde o emergentní stav. Pacienti s MM jsou dále náchylnější k infekcím.

Doporučení NCCN

Mnohočetný myelom je pouze jednou částí spektra proliferativních onemocnění plazmatických buněk. Tento koncept je znovu zdůrazněn v guidelines National Comprehensive Cancer Network (NCCN), kde je onemocnění rozděleno na MGUS, doutnající myelom (asymptomatický) nebo mnohočetný myelom (symptomatický). Vzhledem k tomu, že léčba a management každé kategorie se značně liší, je správná identifikace a diagnostika MM zásadní.

Směrnice NCCN doporučují následující diagnostická vyšetření:

- kompletní krevní obraz s diferenciálem,
- močovina, kreatinin, elektrolyty, albumin, kalcemie,
- LDH (laktátdehydrogenáza) a beta-2 mikroglobulin v séru,
- imunoglobuliny v séru, elektroforéza bílkovin v séru, imunofixace v séru,
- 24hodinová proteinurie, elektroforéza bílkovin v moči, imunofixace v moči,
- vyšetření lehkých řetězců v séru (FLC),
- celotělové low-dose CT nebo PET/CT,
- jednostranná trepanobiopsie, včetně imunohistochemie, průtokové cytometrie a cytogenetiky,
- FISH (fluorescenční *in situ* hybridizace) plazmatických buněk.

Dřívější diagnostika a nové diagnostické alternativy

Historicky byl diagnostikován MM, **pokud bylo v biopsii kostní dřeni nejméně 10 % klonálních plazmatických buněk** (nebo pokud byl přítomen biopsicky prokázaný plazmocytom) **a navíc alespoň jedno z následujících kritérií CRAB**:

- Hladina vápníku v séru vyšší než 0,25 mmol/l nad horní hranici normy nebo vyšší než 2,75 mmol/l.
- Renální insuficience (kreatinin nad 177 μ mol/l nebo clearance kreatininu nižší než 40 ml za minutu).
- Anemie (hemoglobin méně než 100 g/l nebo hemoglobin více než 20 g/l pod dolní hranici normy).
- Jedna nebo více osteolytických kostních lézí na rentgenovém snímku skeletu, CT nebo PET/CT, často popisovaných jako děrované, kulaté, radiolucenční léze.

Ačkoli tento soubor kritérií identifikoval většinu případů vyžadujících léčbu, mnoho jich bylo přehlédnuto. V listopadu 2014 identifikovala Mezinárodní pracovní skupina pro myelom (IMWG) další faktory spojené s 80% vyšším rizikem vzniku orgánového poškození souvisejícího s myelomem během dvou let, v důsledku čehož byly ke kritériím CRAB přidány následující faktory jako **diagnostické alternativy pro myelom definující události**:

- Plazmatické buňky kostní dřeně (BMPC) rovnající se 60 %.
- Poměr volných lehkých řetězců v séru větší nebo roven 100.
- Abnormální magnetická rezonance (MR) s více než jednou ložiskovou lézí, přičemž každá léze je větší než 5 mm, které byly často přehlédnuty při předchozích vyšetřeních skeletu.

Nyní přítomnost jakéhokoli kritéria CRAB nebo kteréhokoli z těchto tří dodatečných kritérií odůvodňuje diagnózu a terapii. Je jistě citlivější a identifikuje více případů vyžadujících léčbu. Tento nový soubor diagnostických kritérií se často označuje jako SLiM CRAB.

Léčba

Počáteční léčba mnohočetného myelomu by měla zahrnovat zhodnocení všech akutních stavů. Některé z nich mohou zahrnovat volumexpanzi a podání bisfosfonátů k řešení závažné hyperkalcemie. Pokud je zaznamenána významná dysfunkce ledvin, měla by být provedena konzultace s nefrologem, dále optimalizace volémie, vyloučení nefrotoxických substancí a úpravy dávkování medikace, event. zvažování dialýzy. Případná high cut-off dialýza (při akutním selhání ledvin způsobeném MM a FLC nad 1000 mg/l).

Postižení míchy vyžaduje neurochirurgické řešení. Je-li přítomen hyperviskózní syndrom, je indikována plazmaferéza.

Po stabilizaci se **léčebný plán pacienta řídí stratifikací rizika a transplantabilitou**. Onemocnění pacienta může spadat do jedné ze dvou kategorií: MM s vysokým nebo standardním rizikem. Vysoké riziko je definováno jako kterékoli z následujících onemocnění zjištěných při FISH: t(14;16), t(14;20), del17p13, t(4;14) nebo zisk 1q. Standardní riziko prokáže buď trisomii, t(11;14), nebo t(6;14). **Způsobilost k transplantaci** se posuzuje individuálně, ale obvykle se za netransplantabilní považují pacienti starší 77 let, s cirhózou, tzv. performance statuem 3 nebo 4 podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) nebo se srdečním selháním NYHA III–IV.

Pacienti, kteří jsou indikováni k transplantaci, obvykle podstupují indukční léčbu po dobu 3 nebo 4 měsíců, aby se snížila nádorová zátěž. Poté následuje mobilizace a odběr kmenových buněk z periferní krve a následně autologní transplantace kmenových buněk (ASCT), která zlepšuje celkové přežití a přežití bez progresu. ASCT může být provedena brzy po zotavení z odběru kmenových buněk nebo odložena v době prvního relapsu. Po dokončení ASCT je pacientovi opět nasazena udržovací léčba až do progresu onemocnění nebo na základě tolerance.

Ideální **indukční režim** je volen individuálně. Obecně a na základě konsenzuálního stanoviska Mayo Stratification for Myeloma and Risk-adapted Therapy (mSMART) se u pacientů, u nichž je onemocnění považováno za vysoce rizikové a kteří jsou způsobilí k transplantaci, indukční léčba obvykle zahajuje čtyřmi cykly daratumumabu, bortezomibu, lenalidomidu

a dexametazonu, po nichž následuje časná ASCT. Ačkoli je to sporné, zdá se, že dlouhodobé přežití u vysoce rizikového onemocnění svědčí ve prospěch časně transplantace. Po dokončení ASCT by měla být zahájena udržovací léčba založená na inhibitory proteasomu, která by měla pokračovat až do progresu onemocnění.

U pacientů s onemocněním se standardním rizikem, kteří jsou způsobilí k transplantaci, se postupuje podle podobného algoritmu s tím, že se používá jiný lékový režim. Obvykle se dokončí indukční léčba čtyřmi cykly bortezomibu, lenalidomidu a dexametazonu (VRd), následuje ASCT a poté udržovací léčba lenalidomidem až do progresu onemocnění, pokud je tolerována.

Pro vysoce rizikové pacienty vhodné k transplantaci existuje několik možností. Jedním z přístupů je použití režimu VRd po dobu 8 až 12 cyklů, po nichž následuje udržovací léčba bortezomibem. Další možnost by mohla zahrnovat daratumumab, lenalidomid a dexametazon (DRd) pokračující až do progresu onemocnění na základě studie MAIA, která prokázala lepší přežití bez progresu a celkové přežití ve srovnání s lenalidomidem a dexametazonem.

U pacientů se standardním rizikem nevhodných k transplantaci jsou na výběr VRd po dobu 8 až 12 cyklů, po nichž následuje udržovací léčba lenalidomidem nebo DRd pokračující až do progresu onemocnění.

Velké naděje jsou spojovány s **buněčnou terapií CAR-T***, která ve studiích docílila velmi dobré odpovědi a v některých případech i déletrvající remise i u pacientů, kteří byli již mnohokrát předléčeni. Důležitými nežádoucími účinky jsou syndrom uvolňování cytokinů, hemofagocytární lymfohistiocytóza/syndrom aktivace makrofágů (HLH/MAS), neurologické nežádoucí účinky a infekce v důsledku protražované neutropenie.

Staging

Existuje několik systémů stagingu mnohočetného myelomu. Dnes se používají dva hlavní systémy: Durie-Salmonův stagingový systém a Revidovaný mezinárodní stagingový systém (R-ISS).

Po mnoho let byl **Durie-Salmonův stagingový systém** standardem pro stratifikaci rizika. Je založen na hmotnosti nádorových buněk, hladinách hemoglobinu, vápníku, IgA a IgG, hladinách monoklonálního proteinu v moči a rozsahu poškození kostí na rentgenových snímcích. Rozděluje pacienty do tří stadií (I, II a III) a podle hladiny kreatininu v séru je dále rozděluje do skupin A a B. S ohledem na to se **nejčastěji používá R-ISS**. Kromě toho je R-ISS jednoduchý a poskytuje přesnější prognostické informace. **Staging pro R-ISS je následující:**

- **Stupeň 1:** B2M méně než 3,5 mg/l, albumin větší nebo roven 35 g/l, normální LDH a cytogenetika standardního rizika.
- **Stupeň 2:** ani stadium 1, ani stadium 3.
- **Stupeň 3:** B2M vyšší než 5,5 mg/l a vysoce riziková cytogenetika nebo zvýšená LDH.

Prognóza

Prognóza mnohočetného myelomu je značně variabilní a výsledky může ovlivnit mnoho faktorů. Dvěma hlavními faktory ovlivňujícími prognózu by však pravděpodobně mělo být stadium a biologie onemocnění. Staging R-ISS byl vyvinut při hodnocení nově diagnostikovaného MM z kombinace 11 mezinárodních

* CAR-T je zkratka anglického termínu Chimeric Antigen Receptor cells. T značí T-lymfocyty.

Mnohočetný myelom

Mnohočetný myelom: rychlý přehled

studií. Při stratifikaci podle stadia bylo zjištěno, že u R-ISS I je pětileté celkové přežití (overall survival, OS) 82 % a přežití bez progresu (progression free survival, PFS) 55 %. U onemocnění ve stadiu II bylo pětileté OS 62 % a PFS 36 %. U stadia III bylo prokázáno pětileté OS 40 % a PFS 24 %.

Závěr

Navzdory značnému pokroku, kterého bylo dosaženo v léčebných modalitách MM, zůstávají rezistence na léčbu a relapsy závažným problémem. Proto je v boji proti tomuto nevy léčitelnému onemocnění zapotřebí nových cílených a bezpečnějších léčebných postupů. Klíčové je pochopení genetického a epigenetického základu molekulárního vývoje MGUS v MM. U mnohočetného myelomu se zpravidla nepodaří zcela eliminovat klonální plazmatické buňky. Mnohočetný myelom je proto chronické onemocnění, jež vyžaduje neustálé sledování pacienta ošetřujícím lékařem. Jedná se o náročný úkol, který lze uspokojivě zvládnout pouze se znalostí současných vědeckých poznatků a s ohledem na individuální potřeby pacienta.

Literatura

1. Albagoush SA, Azevedo, AM. Multiple myeloma. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC, 2021. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534764/>, vyhledáno 3. 12. 2021.
2. Bird SA, Boyd K. Multiple myeloma: an overview of management. Palliat Care Soc Pract 2019;13:1-13.
3. Hoffbrand AV, Moss PAH. L'essentiel en hématologie Maloine, 2018.
4. Hradská K, Jelínek T, Ďuraš J, et al. Osteolytická ložiska, hyperkalcemie a paraprotein, ale myelom to není. Vnitř Lék 2020;66:316-321.
5. Indrák K (ed.). Hematologie a transfúzní lékařství. Praha: Triton, 2014.
6. Keohane E, Smith L, Walenga J. Rodak's hematology. Elsevier Books, 2019.
7. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17046.
8. Mandal SK, Ganguly J, Sil K, et al. Diagnostic dilemma in a case of osteolytic lesions. BMJ Case Rep 2014.
9. Michels TC, Petersen KE. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. Am Fam Physician 2017;95:373-383A.
10. Vydra J, Novák J, Laueremannová M, et al. Hematologie v kostce. Praha: Mladá fronta, 2019.

Inzerce

Prezidiální časopis ČLS JEP

SVĚT PRAKTICKÉ MEDICÍNY

časopis postgraduálního vzdělávání lékařů
pro všechny ambulantní i nemocniční lékaře
v praxi

Předkládá čtenářům aktuality, výzkumné studie, rozhovory, překladové články, odborné články českých i zahraničních autorů a komentáře z domova i ze světa

Akreditované testy ČLK

Načtete si QR kód, vyplňte test
a získáte 2 kredity!

www.axonite.cz

nakladatelství
lékařské literatury

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Inkretinová analogia v léčbě obezity v současnosti

Souhrn: Inkretinová analogia jsou velmi úspěšnými léky v léčbě obezity. Injekční aplikace nečiní pacientům problém. K dispozici je dnes liraglutid aplikovaný jednou denně s. c. a brzy bude k dispozici semaglutid aplikovaný jednou týdně. Ve vývoji jsou i další injekční antiobezitika na inkretinovém principu. Jejich vstup do praxe však nelze očekávat brzy.

Klíčová slova: inkretinová analogia, léčba obezity, liraglutid, semaglutid

Incretin analogues in the treatment of obesity today

Summary: Incretin analogues are very successful drugs in the treatment of obesity. Injection application does not pose a problem for patients. Once-daily SC liraglutide is available today, and once-weekly semaglutide will soon be available. Other incretin-based injectable anti-obesity drugs are also under development. However, their entry into practice cannot be expected soon.

Key words: incretin analogs, obesity treatment, liraglutide, semaglutide

Antiobezitika jsou velmi zajímavou skupinou léků. Řada antiobezitik měla v minulosti nežádoucí účinky a některé z nich skutečně pacienty poškozovaly. Cesta k moderním antiobezitikům, která komplexně nejen snižují hmotnost, ale léčí i mnoho komplikací obezity, byla dlouhá. **Dnes podávaná antiobezitika jsou bezpečná a mohou být podávána dlouhodobě,** pravděpodobně celoživotně, podobně jako léky na jiné složky metabolického syndromu. Důležité je, že **tato skupina je bez preskripčních omezení přístupná všem lékařům.** Nejúčinnější skupinou jsou v obezitologii nepochybně inkretinová analogia, léky používané v diabetologii přes 15 let. Tak byla v diabetologické praxi prokázána jejich bezpečnost. Dnes běžně používaným inkretinovým analogem v obezitologické praxi je liraglutid a od počátku roku 2022 je v EU schváleno i podávání semaglutidu.

Liraglutid

Liraglutid je antidiabetikum používané pod názvem Victoza více než 10 let [1]. Již v roce 2009 byla publikována studie ukazující prakticky dvojnásobný efekt na redukci hmotnosti po liraglutidu u obézních nediabetiků vůči staršímu antiobezitiku orlistatu a současně dobrou toleranci dávek až do 3 mg liraglutidu s. c. denně. Později byl realizován program SCALE [2], ukazující výrazný **efekt na redukci hmotnosti** u nediabetiků, prediabetiků, diabetiků i u pacientů se spánkovou apnoí (Obr. 1). Výrazně **pozitivní byl i efekt na ústup spánkové apnoe.** Zároveň bylo prokázáno, že k velmi efektivní redukci hmotnosti po liraglutidu dochází u problematické skupiny pacientů, kteří redukovali hmotnost režimovým opatřením a adaptovali se na nízký příjem kalorií. Ve skupině inkretinových analog se profiluje i ještě účinnější antiobezitikum na redukci hmotnosti – semaglutid, jehož schválení nyní proběhlo (viz dále).

Liraglutid k léčbě obezity je distribuován pod obchodním názvem Saxenda [3]. Jeden mililitr roztoku obsahuje 6 mg liraglutidu.

Jedno předplněné pero obsahuje 3 ml roztoku, tedy 18 mg liraglutidu; v jednom balení jsou obsažena 3 pera, tj. 54 mg liraglutidu. Liraglutid je analog lidského glukagonu podobného peptidu-1 (GLP-1) vyrobený rekombinantní DNA technologií.

Přípravek Saxenda je indikován jako doplňková **léčba k dietě se sníženým obsahem kalorií a ke zvýšené fyzické aktivitě za účelem úpravy hmotnosti** u dospělých pacientů s počáteční hodnotou indexu tělesné hmotnosti $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obezita) nebo $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ až $< 30 \text{ kg/m}^2$ (nadváha) za přítomnosti alespoň jedné komorbiditidy související s hmotností, např. s prediabetem nebo diabetem 2. typu, hypertenzí, dyslipidemií nebo obstrukční spánkovou apnoí. Pokud u pacientů při dávce 3,0 mg/den nedojde po 12 týdnech k poklesu počáteční tělesné hmotnosti alespoň o 5 %, léčba přípravkem Saxenda má být ukončena.

Přípravek Saxenda lze použít u dospívajících pacientů ve věku od 12 let splňujících kritéria uvedená v SPC [3].

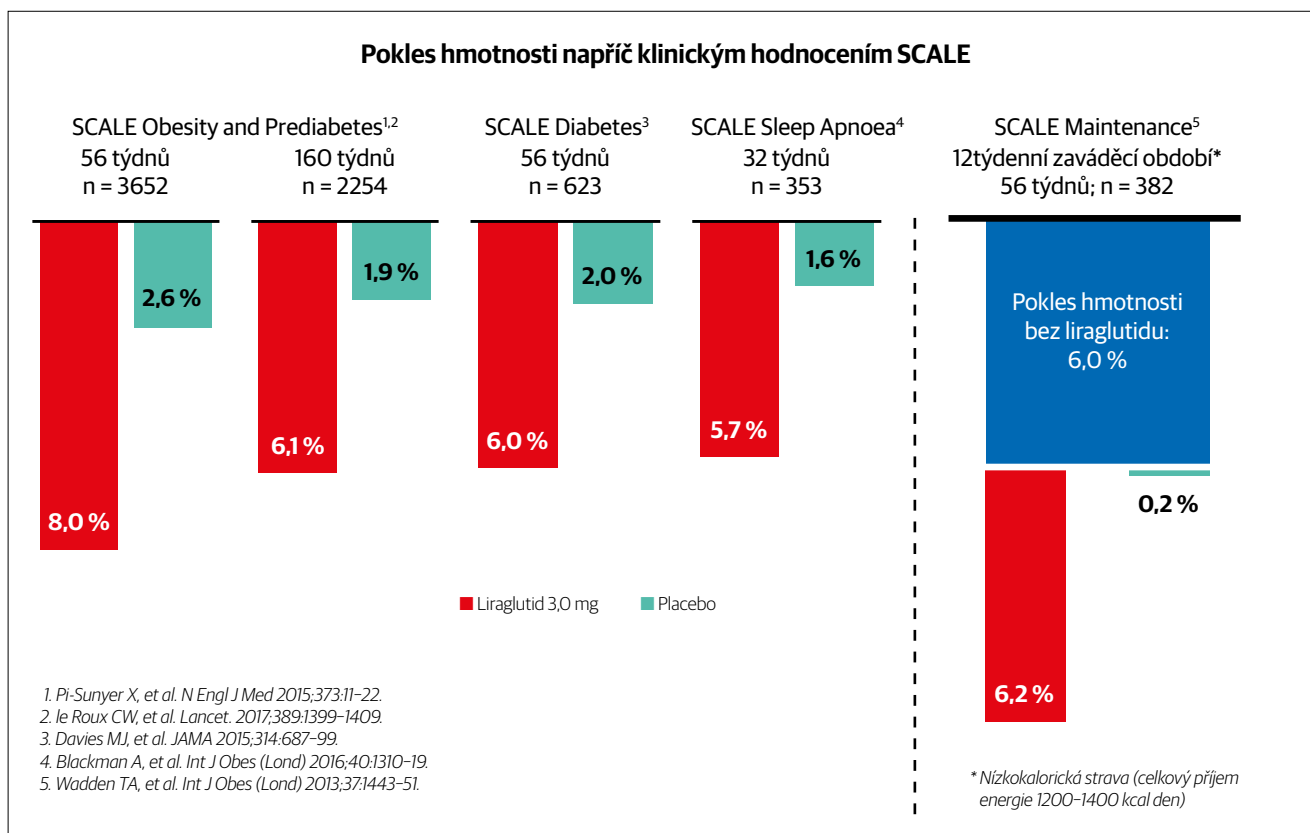
Počáteční dávka je 0,6 mg jednou denně s. c. Dávka má být zvýšena na 3,0 mg jednou denně v přírůstcích po 0,6 mg v nejméně jednodenních intervalech, aby se zlepšila gastrointestinální snášenlivost. Denní dávky vyšší než 3,0 mg se nedoporučují.

V léčbě diabetes mellitus 2. typu se pochopitelně **přípravek Saxenda nemá používat v kombinaci s jinými agonisty GLP-1 receptoru.**

Při zahájení podávání přípravku Saxenda má být zvaženo **snížení dávky souběžně podávaného inzulínu nebo sekretagog inzulínu** (např. derivátů sulfonylurey), aby se snížilo riziko hypoglykemie. K úpravě dávky inzulínu nebo sekretagog inzulínu je nutné monitorování glykemie pacientem.

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s léčbou pacientů ve věku ≥ 75 let jsou omezené a použití u těchto pacientů se nedoporučuje.

U pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu $\geq 30 \text{ ml/min}$) není nutná žádná úprava dávkování. Přípravek Saxenda není doporučen pro použití



Obr. 1 – Pokles hmotnosti napříč klinickým hodnocením SCALE. Tento obrázek shrnuje úbytek hmotnosti dosažený ve čtyřech studiích SCALE. Studie SCALE Obesity and Prediabetes uvádí změnu hmotnosti u všech jedinců za 56 týdnů a za 160 týdnů u osob s prediabetem při vstupu do studie. U studií SCALE Obezity and Prediabetes, SCALE Diabetes a SCALE Sleep Apnoea byla průměrná ztráta hmotnosti u liraglutidu 3,0 mg mezi 5,7–8,0 % ve srovnání s 1,6–2,6 % u placebo, v závislosti na populaci studie. Ve studii SCALE Maintenance účastníci ztratili průměrně 6,0 % hmotnosti dietou a cvičením během 12týdenního zaváděcího období a poté ztratili dalších 6,2 % hmotnosti během léčby liraglutidem 3,0 mg ve srovnání s 0,2 % ve skupině s placebem.

u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min) včetně pacientů v terminálním stadiu selhání ledvin.

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není doporučena žádná úprava dávkování. Přípravek Saxenda se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a u pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater se musí používat s opatrností.

Nejsou žádné klinické zkušenosti s podáváním pacientům s městnavým srdečním selháním třídy IV podle NYHA. Liraglutid se proto nedoporučuje pro použití u těchto pacientů.

Při použití agonistů GLP-1 receptoru byla pozorována **akutní pankreatitida**. Pacienti musí být informováni o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy. Je-li podezření na pankreatitidu, musí být liraglutid vysazen. Pokud je akutní pankreatitida potvrzena, nesmí být léčba liraglutidem znovu zahájena. Další možné nežádoucí účinky jsou vzácné a jsou uvedeny v SPC.

Závažné kardiovaskulární nežádoucí účinky (MACE) byly posouzeny externí nezávislou skupinou odborníků a definovány jako nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda a úmrtí z kardiovaskulární příčiny. Ve všech dlouhodobých klinických hodnoceních s přípravkem Saxenda došlo k 6 MACE u pacientů léčených liraglutidem a 10 MACE u pacientů užívajících placebo. Poměr rizik a 95% CI (confidence interval) je jen 0,33 (0,12; 0,90) u liraglutidu oproti placebo. Liraglutid v léčbě obezity tedy přináší (podobně jako v diabetologii) kardiovaskulární

benefity [1, 4]. V klinických hodnoceních fáze III bylo u liraglutidu pozorováno průměrné zvýšení srdeční frekvence o 2,5 tepu za minutu. Dlouhodobý klinický dopad tohoto průměrného zvýšení srdeční frekvence nebyl stanoven. Změna srdeční frekvence byla po vysazení liraglutidu reverzibilní.

Liraglutid lze tedy pokládat za látku velmi bezpečnou od 12 do minimálně 75 let.

Semaglutid

Rovněž semaglutid je v diabetologii používán již několik let pod názvem Ozempic [5]. Je dodáván jako roztok 0,25 mg, 0,5 nebo 1,0 mg v předplněném peru. Je to rovněž analog lidského glukagonu podobného peptidu-1 (GLP-1) vyrobený rekombinantní DNA technologií. Ozempic je indikován k léčbě dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetes mellitus 2. typu jako doplněk k dietním opatřením a cvičení.

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. Dávkování **per os 2 mg je v EU schváleno**, ale dosud není v ČR k dispozici. V případě, že je přípravek Ozempic přidán ke stávající terapii deriváty sulfonylurey nebo inzulinem, je třeba zvážit snížení dávky derivátů sulfonylurey nebo inzulinu, aby se snížilo riziko hypoglykémie.

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 pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené. Použití semaglutidu se nedoporučuje u pacientů v konečném stadiu poruchy funkce ledvin. U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. Bezpečnost a účinnost semaglutidu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena.

Přípravek se podává jednou týdně s. c. v kteroukoli denní dobu, s jídlem nebo bez jídla. Ozempic se aplikuje subkutánní injekcí do břicha, stehna nebo horní části paže. Místo aplikace injekce může být změněno bez úpravy dávkování.

Kontraindikace nejsou výrazné: hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Semaglutid se nesmí používat u pacientů s diabetes mellitus 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 přerušení léčby nebo ke snížení dávky inzulinu při zahájení léčby agonistou receptoru GLP-1.

Nejsou rovněž žádné zkušenosti s podáváním pacientům s městnavým srdečním selháním NYHA třídy IV. Semaglutid proto není u těchto pacientů doporučován.

Použití agonistů receptoru GLP-1 může být spojeno s gastrointestinálními nežádoucími účinky. To je třeba zohlednit při léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin, neboť nauzea, zvracení a průjem mohou způsobit dehydrataci, která může vést ke zhoršení funkce ledvin.

Při použití agonistů receptoru GLP-1 byla pozorována **akutní pankreatitida**. Pacienty je třeba informovat o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy. Je-li podezření na pankreatitidu, je třeba semaglutid vysadit. Pokud je potvrzena, nesmí být léčba semaglutidem znovu zahájena. U pacientů s pankreatitidou v anamnéze je nutno dbát zvláštní opatrnosti.

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.

Při léčbě 0,5 mg semaglutidu se nauzea vyskytla u 17,0 % pacientů, průjem u 12,2 % pacientů a zvracení u 6,4 % pacientů. Při léčbě 1 mg semaglutidu se nauzea vyskytla u 19,9 % pacientů, průjem u 13,3 % pacientů a zvracení u 8,4 % pacientů. Většina příhod byla lehká až středně závažná a měla krátkou dobu trvání.

Zkušenosti z diabetologie vedly k provedení studií se semaglutidem u obézních. **Semaglutid byl schválen v USA a na počátku roku 2022 i v Evropě k léčbě obézních bez diabetu pod**

názvem Wegovy. Je dnes nejúčinnějším antiobezitkem. V ČR snad bude k dispozici do půl roku, SPC je schváleno [6]. Dodáván bude v perech pro dávkování 0,25, 0,5, 1,0, 1,7 a 2,4 mg s. c. 1× týdně. Již před rokem 2018 byly ukončeny studie fáze II u nediatetiků, kde pokles hmotnosti byl v průměru 15 kg za rok při nejvyšší dávce. Další studie programu STEP1–4 byly publikovány v roce 2021 a probíhají i studie se sledováním kardiovaskulárních cílů [4, 7] (Tab. 1).

Tab. 1 – Semaglutid 2,4 mg s. c. 1× týdně ve studii STEP 1 (68 týdnů). Pacienti s BMI nad 30 nebo 27 a komorbidita (bez diabetu) [Upraveno podle 7]

	Semaglutid	Placebo	
Pokles hmotnosti [%]	-14,9 %	-2,4 %	($p < 0,001$)
Pokles hmotnosti [kg]	-15,3 kg	-2,6 kg	($p < 0,001$)

Léčba obezity inkretinovými analogy u diabetiků

Ostatní dnes užívaná inkretinová analoga – exenatid, lixisenatid, dulaglutid [1] – jsou jen antidiabetika, i když jejich podání vede k redukci hmotnosti u diabetiků. Je důležité je využívat v léčbě obézních diabetiků do maximálně povolených dávek.

Dulaglutid je v u nás dostupných dávkách na redukci hmotnosti méně účinný než semaglutid [1, 4]. Ve 40týdenní srovnávací studii s dulaglutidem bylo u přípravku Ozempic dosaženo úbytku hmotnosti u většího počtu subjektů. Úbytku ≥ 5 % dosáhlo 44 % subjektů u přípravku Ozempic v dávce 0,5 mg oproti 23 % u dulaglutidu v dávce 0,75 mg, úbytku ≥ 10 % dosáhlo 14 % subjektů u přípravku Ozempic v dávce 0,5 mg oproti 3 % u dulaglutidu v dávce 0,75 mg. U dávky 1 mg přípravku Ozempic to bylo 63 % a 27 % v porovnání s dulaglutidem v dávce 1,5 mg (30 % a 8 %).

U obézních diabetiků můžeme u liraglutidu a semaglutidu použít vyšší dávky, tedy 3 mg, resp. 2,4 mg.

Závěr

Při indikaci antiobezitik je namísto volit antiobezitika nejúčinnější a to jsou zcela jistě inkretinová analoga. Jsou to antiobezitika bezpečná a mohou být podávána dlouhodobě.

Položit si musíme otázku, proč má být hmotnost snižována. To má tři důvody. **První důvod je kosmetický** a je nepochybně logické, že v této indikaci nemohou být antiobezitika hrazena pojišťovnami. **Druhý důvod je preventivní**, například ve smyslu kardiovaskulární a onkologické prevence. Víme, že redukce hmotnosti snižuje riziko kardiovaskulárních a onkologických onemocnění u obézních. Tato rizika nejsou malá, například některé nádory vznikají u obézních až čtyřikrát častěji než u štíhlých a až 15 % všech nádorů souvisí s obezitou. Zde je otázkou, zda společnost na takovou prevenci antiobezitiky má, i když ekonomické

Praktický návod, jak léčit obezitu inkretinovými analogy v současnosti

Optimální je dnes **přesvědčit pacienta k léčbě Saxendou**. Pojišťovna tuto léčbu nehradí a optimální je, aby měl k dispozici prostředky minimálně na 6 měsíců. Pak lze po vysazení předpokládat, že došlo k takové změně jídelního chování, že hmotnost bude udržena. Dlouhodobá léčba je ale samozřejmě také možná. **Pacienti začínají nižší dávkou, 0,6 mg, ale vhodné je vystoupat až na plnou dávku 3 mg s. c. 1× denně**, která byla užita ve studiích.

Semaglutid bude pravděpodobně dostupný v ČR snad někdy na přelomu roku 2022 a 2023. Pacienty lze tedy motivovat, aby vydrželi na dávce liraglutidu co nejdéle, a brzy pak bude možnost přejít na lék účinnější a aplikovaný jen 1× týdně. U diabetiků lze semaglutid použít v dávce 1 mg 1× týdně již nyní, ale tato dávka je určitě méně účinná než liraglutid podávaný v dávce 3 mg denně.

Ve vývoji jsou i další injekční antiobezitika na inkretinovém principu. Jejich vstup do praxe však nelze brzy očekávat.

kalkulace jsou jasné – snížení potřeby dialýzy, snížení nákladů na léčbu onkologických a kardiovaskulárních onemocnění ušetří více peněz, než jsou náklady na antiobezitika. Ekonomicky by se taková prevence pojišťovnám vyplatila, ale jde o dlouhodobou investici, která se zaplatí za mnoho let. Není divu, že v této indikaci zatím k úhradám antiobezitik nedochází. **Třetí důvod je terapeutický** – nemocný pacient, u něhož se vyskytují závažné komplikace obezity. Zde jsou antiobezitika pokládána za skutečně komplexně působící léky snižující nejen hmotnost a řada zemí v této indikaci již antiobezitika podle určitých kritérií hradí.

Klíčové je dále to, kdo může antiobezitika předepisovat. **Nadváhu a obezitu má u nás přes 65 % obyvatel [3].** V poslední době se zejména v médiích často vyskytuje termín obezitolog. Je to až hanlivé označení pro někoho, kdo umí jen snižovat hmotnost, často pouze režimovými opatřeními, a jiné nemoci neléčí. **Léčit obezitu by měl umět každý lékař!** Léčba závažně obézních pacientů s komorbiditami by měla být vázána na několik specializovaných center, především s vazbou na bariatrickou chirurgii, nebo by pacienti měli léčit specialisté těch oborů, do kterých patří nejzávažnější komplikace daného nemocného. I z tohoto hlediska je rozumné, aby léčba antiobezitiky nebyla centralizována a byla dostupná lékařům všech oborů a u těch nejzávažněji nemocných i na úhradu pojišťovnou. Taková definice množiny

pacientů, kde efekt je léčebný, a nikoli jen kosmetický či preventivní, je obtížná a různé státy k ní přistupují různě. Každopádně však platí, že **využívat a předepisovat antiobezitika by měli umět lékaři skoro všech oborů. To platí zejména u inkretinových analog, kde podání je velmi bezpečné.**

Článek poprvé vyšel v prezidiálním časopise ČLS JEP Svět praktické medicíny 3/2022 (Svačina Š. Inkretinová analoga v léčbě obezity v současnosti. Svět praktické medicíny 2022; 3:40–44.)

Literatura

1. Svačina Š. Antidiabetika, historie, současnost a perspektivy. Praha: Axonite, 2017.
2. Wadden TA, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:1443–51.
3. SPC Saxenda. Praha: SÚKL, 2017.
4. Svačina Š. Antiobezitika – vývoj, současnost a perspektivy. Praha: Grada Publishing, 2022.
5. SPC Ozempic. Praha: SÚKL, 2020.
6. SPC Wegovy. Praha: SÚKL, 2022.
7. Wilding JPH, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021;384(11):989–1002.

**Saxenda® – Jediný analog GLP-1 schválený Evropskou
lékovou agenturou pro snížení tělesné hmotnosti¹**

LÉČBA OBEZITY

*Měla jsem sílu a vůli
sama rozjet svůj
byznys. Ale abych
zhubla a hmotnost
si udržela, na to
potřebuji vaši pomoc.*



**Přípravek Saxenda® je nově schválen i pro dospívající
pacienty ve věku od 12 let.¹**

Obezita je chronické metabolické onemocnění vyžadující pomoc lékaře.²



Zkrácená informace o léčivém přípravku Saxenda® 6 mg/ml injekční roztok v předplněném peru

Složení: 1 ml roztoku obsahuje liraglutidum 6 mg. Jedno předplněné pero obsahuje liraglutidum 18 mg ve 3 ml. **Indikace:** Dospělí: doplňková léčba k dietě se sníženým obsahem kalorií a zvýšené fyzické aktivitě za účelem úpravy hmotnosti u dospělých pacientů s počáteční hodnotou indexu tělesné hmotnosti BMI ≥ 30 kg/m² (obezita) nebo BMI ≥ 27 kg/m² až < 30 kg/m² (nad váha) za přítomnosti alespoň jedné komorbidity související s hmotností, např. s dysglykemií, hypertenzí, dyslipidemií nebo obstrukční spánkovou apnoe. Dospívající (≥ 12 let): doplňková léčba ke zdravé výživě a zvýšené fyzické aktivitě k úpravě tělesné hmotnosti u dospívajících pacientů ve věku od 12 let s obezitou (BMI odpovídající ≥ 30 kg/m² u dospělých podle mezinárodních hraničních hodnot) a tělesnou hmotností nad 60 kg. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí: počáteční dávka 0,6 mg jednou denně. Dávka má být zvýšena na 3,0 mg jednou denně v příštích po 0,6 mg v nejméně jednotýdenních intervalech, aby se zlepšila gastrointestinální snášenlivost. Pokud není navýšení na vyšší dávku během dvou po sobě jdoucích týdnů dobře snášeno, zvažte ukončení léčby. Denní dávky vyšší než 3,0 mg se nedoporučují. Dospívající (≥ 12 let až < 18 let): je třeba použít podobný postup navýšování dávky jako u dospělých. Zmeškané dávky: pokud dojde k vynechání dávky do 12 hod od obvyklé doby podání, má si ji pacient aplikovat co nejdříve. Pokud do další dávky zbývá méně než 12 hod, pacient si nemá vynechanou dávku aplikovat a musí pokračovat v režimu podávání jednou denně další obvyklou dávkou. Pacient si nesmí vzít dávku navíc ani dávku zvýšit, aby vynechanou dávku nahradil. Přípravek Saxenda® je určen pouze pro subkutánní podání. Nesmí být podán intravenózně nebo intramuskulárně. Podává se jedenkrát denně kdykoli v průběhu dne, nezávisle na jídle. Aplikuje se injekčně do břicha, stehna nebo horní části paže. Pacienti s onemocněním diabetes mellitus 2. typu: Saxenda® se nemá používat v kombinaci s jinými agonisty GLP-1 receptoru. Při zahájení podávání přípravku Saxenda® zvažte snížení dávky souběžně podávaného inzulínu nebo sekretagogu inzulínu (např. sulfonylurey), aby se snížilo riziko hypoglykémie. K úpravě dávky inzulínu nebo sekretagogu inzulínu je nutné monitorování glykémie pacientem. **Zvláštní skupiny pacientů:** Starší pacienti (≥ 65 let): z důvodu věku není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s léčbou pacientů ve věku ≥ 75 let jsou omezené a použití u těchto pacientů se nedoporučuje. Porucha funkce ledvin: u pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min) není nutná žádná úprava dávkování. Přípravek Saxenda® není doporučen pro použití u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min) včetně pacientů v konečném stadiu selhání ledvin. Porucha funkce jater: u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není doporučena žádná úprava dávkování. Saxenda® se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a u pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater se musí používat s opatrností. **Pediatrická populace:** U dospívajících ve věku od 12 let není nutná žádná úprava dávky. Bezpečnost a účinnost přípravku Saxenda® u dětí mladších 12 let nebyla stanovena. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na liraglutid nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** u pacientů s onemocněním diabetes mellitus se nesmí Saxenda® používat jako náhrada za inzulín. U pacientů se závislostí na podávání inzulínu byla po rychlém vysazení nebo snížení dávky inzulínu hlášena diabetická ketoacidóza. U pacientů ve věku 75 let nebo výše, léčených dalšími přípravky k úpravě hmotnosti, se sekundární obezitou při endokrinních onemocněních či při poruchách příjmu potravy nebo u pacientů léčených přípravky, které mohou způsobovat nárůst tělesné hmotnosti, s těžkou poruchou funkce ledvin, s těžkou poruchou funkce jater, s městnavým srdečním selháním třídy IV podle NYHA a se zánětlivým onemocněním střev a diabetickou gastroparézou se použití nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** nedoporučuje se pro použití u pediatrických pacientů. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou gastrointestinální poruchy (velmi často: nauzea, zvracení, průjem, zácpa, "bolest hlavy méně často: pankreatitida, zpožděné vyprazdňování žaludku. Ostatní viz SPC. **Předávkování:** Hlášené příhody zahrnovaly těžkou nauzeu, těžké zvracení a těžkou hypoglykémii. **Balení:** zásobní vložka obsažená v jednorázovém předplněném vícedávkovém peru. Jedno pero obsahuje 3 ml roztoku a lze jej použít k aplikaci dávky 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg a 3,0 mg. Velikost balení 3 předplněná pera. **Doba použitelnosti:** 30 měsíců. Po prvním použití 1 měsíc. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Neuchovejte v blízkosti mrazicího oddílu. Po prvním použití uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 °C – 8 °C). Ponechávejte uzáven na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Způsob výdeje:** výdej vázan na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 23. března 2015. **Datum revize textu:** 12/2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** EU/1/15/992/002. **Další informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Karolinská 706/3, Karlín, 186 00 Praha 8.

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku

Reference: 1. SPC přípravku Saxenda®. 2. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; on behalf of the World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev.* 2017;18(7):715-723.

CZ225X00021



LEQVIO®

(inklisiran) 284 mg injekční roztok
v předplněné injekční stříkačce

První a jediná siRNA terapie v léčbě dyslipidemií^{1,2}

Jediné hypolipidemikum s dávkováním **2× ročně**^{1,2*}

- **Efektivní a dlouhodobé snížení LDL-C až o 55 %¹**
- **Příznivý bezpečnostní profil¹**

**Inovativní
mechanismus
účinku**

* Po počáteční dávce je další dávka za 3 měsíce a další vždy po 6ti měsících.



▼ 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 Souhrn údajů o přípravku, bod 4.8.

Zkrácená informace • LEQVIO 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce • **Složení:** Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje inkisiranum natrium odpovídající inkisiranum 284 mg v 1,5 ml roztoku. **Indikace:** Přípravek Leqvio je indikován u dospělých s primární hypercholesterolemí (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií jako doplněk k dietním opatřením: v kombinaci se statinem nebo statinem v kombinaci s jinými přípravky snižujícími hladinu lipidů u pacientů neschopných dosáhnout cílů pro LDL-C při maximální tolerované dávce statinu, nebo samostatně nebo v kombinaci s jinými přípravky snižujícími hladinu lipidů u pacientů trpících nesnášenlivostí statinu nebo u nichž je statin kontraindikován. **Dávkování:** Doporučená dávka je 284 mg inkisiranu podávaná jako jednorázová subkutánní injekce: počáteční dávka, další po 3 měsících a poté každých 6 měsíců. Pokud je plánovaná dávka opožděna o méně než 3 měsíce, má být inkisiran podán a dávkování má pokračovat podle pacientova původního schématu. Pokud je plánovaná dávka opožděna o více než 3 měsíce, má být zahájen nový dávkovací režim – má být podána počáteční dávka inkisiranu, další po 3 měsících a poté každých 6 měsíců. Inkisiran lze podávat okamžitě po poslední dávce monoklonální protilátky inhibující PCSK9. Pro udržení snížení LDL-C se doporučuje, aby byl inkisiran podán do 2 týdnů po poslední dávce monoklonální protilátky inhibující PCSK9. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** Účinek hemodialýzy na farmakokinetiku inkisiranu nebyl studován. Vzhledem k tomu, že inkisiran je vylučován ledvinami, nemá se hemodialýza provádět po dobu nejméně 72 hodin od podání inkisiranu. **Interakce:** Inkisiran není substrátem pro běžné transportéry léčiv, a přestože nebyly provedeny studie *in vitro*, nepředpokládá se, že bude substrátem pro cytochrom P450. Inkisiran není inhibitorem nebo induktorem enzymů cytochromu P450 nebo běžných transportérů léčiv. Proto se neočekává, že by inkisiran měl klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky. Na základě omezených dostupných údajů nejsou očekávány klinicky významné interakce s atorvastatinem, rosuvastatinem nebo jinými statiny. **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání inkisiranu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Podávání inkisiranu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Není známo, zda se inkisiran vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. **Nežádoucí účinky:** Časté: Reakce v místě vpichu. **Podmínky uchovávání:** Chraňte před mrazem. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 1,5 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pistovou zátkou (brombutyl, fluorotekem potažená pryž) s jehlou a pevným krytem jehly. Obsahuje jednu předplněnou injekční stříkačku. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/20/1494/001 **Datum registrace:** 9.12.2020 **Datum poslední revize textu SPC:** 24.03.2022 **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.*

LITERATURA: 1. SPC Leqvio 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, datum poslední revize 24.03.2022. 2. SUKL, www.sukl.cz.

C22205234883/05/2022

Novartis s. r. o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com

NOVARTIS | Reimagining Medicine