

svět praktické MEDICÍNY

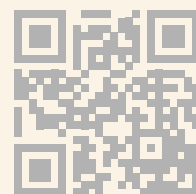


ČASOPIS POSTGRADUÁLNÍHO VZDĚLÁVÁNÍ LÉKAŘŮ

1 / 2020



- Rozhovor s doc. V. Marešovou
- Nové registrace léků
- Španělská chřipka
- Dušnost u srdečního selhání
- Diabetes a ledviny
- Terapie diuretiky
- Inovace pro život – rozhovor s Mgr. J. Dvořáčkem
- Léčba hypertenze
- Léčba dyslipidemií
- Spolupráce VPL a lymfologa
- Mnohočetný myelom
- Karcinom plic



AXONITE s.r.o.
nakladatelství
lékařské literatury

detralex®

180
tablet

MPFF® – mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce

ČÍSLO 1

v mezinárodních doporučeních
pro léčbu CVD 2018¹



**Chronické žilní
onemocnění**
2 tbl denně

**Hemoroidální
onemocnění**
až 6 tbl denně

CVD=Chronic Venous Disease

Zkrácená informace o přípravku Detralex® SLOŽENÍ*: Flavonoidum fratio purificata micronisata 500 mg (mikronizovaná, purifikovaná flavonoidní frakce - MPFF); Diosminum 450 mg, Flavonoida 50 mg vyjádřené jako Hesperidinum v jedné potahované tableti. **INDIKACE*:** Léčba příznaků a projevů chronické žilní insuficience dolních končetin, funkčních nebo organických: pocit tíhy, bolest, noční křeče, edém, trofické změny, včetně bércevého vředu. Léčba akutní ataky hemoroidálního onemocnění, základní léčba subjektivních příznaků a funkčních objektivních projevů hemoroidálního onemocnění. Přípravek je indikován k léčbě dospělých. **DAVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ*:** Venolymfatická insuficience: 2 tablety denně. Hemoroidální onemocnění: Akutní ataka: 6 tablet denně během 4 dní, poté 4 tablety denně další 3 dny. Udržovací dávka: 2 tablety denně. **KONTRAINDIKACE*:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ*:** Podávání přípravku Detralex v symptomatické léčbě akutních hemoroidů nevyklučuje léčbu dalších onemocnění konečniku. Pokud symptomy brzy neodezní, je nutné provést proktologické vyšetření a léčba by měla být přehodnocena. **INTERAKCE*.** **FERTILITA*.** **TĚHOTENSTVÍ/KOJENÍ*:** Údaje o podávání těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Podávání v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje**. Není známo, zda se léčivá látka/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence /dětí nelze vyloučit**. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘIDIT A OBSLUHOVAT STROJE*:** Žádný vliv. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY*:** Časté: průjem, dyspepsie, nauzea, vomitus. Vzácné: závratě, bolesti hlavy, pocit neklidu, vyrážka, svědění, kopřivka. Méně časté: kolitida. Frekvence neznámá: abdominální bolest, ojedinělý otok obličeje, rtů, víček, výjimečně Quinckeho edém. **PŘEDÁVKOVÁNÍ*.** **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI*:** Venotonikum (venofarmakum) a vazoprotektivum. Detralex působí na zpětný návrat krve ve vaskulárním systému: snižuje venózní distenzibilitu a redukuje venostázu, na úrovni mikrocirkulace normalizuje kapilární permeabilitu a zvyšuje kapilární rezistenci; zvyšuje lymfatický průtok. **UCHOVÁVÁNÍ*:** Při teplotě do 30°C. **VELIKOST BALENÍ*:** 30, 60, 120 a 180 potahovaných tablet. **Datum revize textu:** 2. 1. 2019. Přípravek je k dispozici v lékárnách na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. **Registrační číslo:** 85/392/91-C. Držitel rozhodnutí o registraci: **LES LABORATOIRES SERVIER** 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. Další informace na adrese: **Servier s.r.o.**, Florentinum, Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: 222 118 111, www.servier.cz

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

**Všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Detralex

1. Nicolaides AN. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Int Angiol 2018 June; 37(3):181-254.



Úvodní slovo



Milí čtenáři,

otevíváte první číslo časopisu Svět praktické medicíny ročníku 2020. Možná jste ho čekali o něco dříve, ale pandemie Covid-19 mnohé zkomplikovala. O to je ale číslo aktuálnější.

V rozhovoru se zkušenou infekcionistkou doc. Vilmou Marešovou jsou zmíněny mnohé aspekty pandemie. Doufám, že Vás zaujmou oba typy článků, jak české přehledové, tak převzaté ze světa. I novinky z farmakologie jsou velmi aktuální, stejně jako rozhovor s ředitelem Asociace inovativního farmaceutického průmyslu Mgr. Jakubem Dvořákem.

Mám však ještě jednu smutnou povinnost. V minulých týdnech nás opustili dva významní členové naší redakční rady.

Dne 30. ledna 2020 náhle zemřel pneumolog prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc. Profesor Kolek 20 let vedl olomouckou kliniku plicních nemocí a byl předsedou České pneumologické a ftizeologické společnosti JEP, zastával také funkci proděkana Lékařské fakulty Univerzity Palackého.

Dne 4. února 2020 zemřela prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D., významná představitelka české nefrologie. Mnoho let byla členkou výboru České nefrologické společnosti. Zastávala rovněž funkci prorektorky Univerzity Karlovy.

Oba zemřelí tak byli významnými představiteli svých oborů, naší medicíny a našich univerzit. V minulém roce oba souhlasili s členstvím v redakční radě a koncepci nově vznikajícího časopisu významně ovlivnili. Nejen za to jim děkujeme.

Za redakci a ČLS JEP
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
předseda redakční rady SPM a předseda ČLS JEP

Redakční rada

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

Členové redakční rady:

prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc.

prof. MUDr. Lucie Bankovská Motlová, Ph.D.

prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.

prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.

MUDr. Igor Karen

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

MUDr. Michal Prokeš

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.

MUDr. Jiří Slíva

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

MUDr. Alena Šebková

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

MUDr. Jan Šoupal, Ph.D.

MUDr. Jiří Tomášek

MUDr. Jan Vachek

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

prof. MUDr. Zdeněk Zadák, CSc.

MUDr. Libor Zámečník, Ph.D.

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.

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

Obsah

Úvod.....	1
Rozhovor: Infekční nemoci Rozhovor s doc. MUDr. Vilmou Marešovou, CSc. Odbornost infekce je velice hezká, když ji člověk pozná	4
MEDICÍNA VE SVĚTĚ	
Aktuality MUDr. Jiří Slíva, Ph.D. Novinky v registracích Evropské lékové agentury.....	9
Historie - pandemie Dr. med. Harald Salfellner, Ph.D. Španělská chřipka a její léčba - o výzbroji lékařů.....	11
Diagnostika Ian S. Desouza, MD, Jennifer L. Martindale, MD, MSc. Dušnost způsobená syndromem akutního srdečního selhání.....	15
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc. Komentář k článku Dušnost způsobená syndromem akutního srdečního selhání.....	18
Diabetes mellitus Kathryn McGrath, MD, Rina Edi, MD Diabetické onemocnění ledvin: diagnostika, léčba a prevence	19
prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc. Komentář k článku Diabetické onemocnění ledvin: diagnostika, léčba a prevence	26
Léčba hypertenze Dr. med. Stefan Büttner, Dr. Alexander Koch, prof. Dr. Josef Pfeilschifter Terapie diuretiky.....	28
MUDr. Jan Vachek, MUDr. Tereza Tauerová Komentář k článku Terapie diuretiky	32
MEDICÍNA V ČR	
Rozhovor: Inovace pro život Rozhovor s Mgr. Jakubem Dvořáčkem, MHA Z inovativních léčiv profitují pacienti, zdravotní a sociální systém i ekonomika	33
Léčba hypertenze prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc. Časná, účinná a dlouhodobá léčba hypertenze	36
Dyslipidemie MUDr. Lubica Cibičková, Ph.D. Využití ezetimibu v léčbě dyslipidemií	41
Otoky MUDr. René Vlasák Možnosti spolupráce všeobecného praktického lékaře a lymfologa.....	45
Hematoonkologie MUDr. Jan Vachek, MUDr. Vít Motáň, MUDr. PhDr. Oskar Zakiyanov, Ph.D., MUDr. Kateřina Oulehle Jak nepřehlédnout mnohočetný myelom?.....	52
Onkologie prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., MUDr. David Petr Biologická léčba karcinomu plic.....	57

svět praktické MEDICÍNY

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

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

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

Svět praktické medicíny | číslo: 1/2020 |

adresa redakce: Axonite CZ s.r.o., Mlečice 47, 338 08 Zbiroh

telefon +420 222 544 852 | **vedoucí vydání:** prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA |

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

obchodní ředitelka: Mgr. Dana Strípaiová, 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., Českokobrodská 876/48, 190 00 Praha 9 |

Dáno do tisku: 8. 6. 2020 | Určeno odbornou 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., 2020



9 772694 851008



Novartis
Česká republika

Měníme budoucnost medicíny.

Hledáme nové cesty, jak zlepšit
a prodloužit lidský život.

 **NOVARTIS**

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

CZ2006830848/06/2020

Docentka Vilma Marešová: Odbornost infekce je velice hezká, když ji člověk pozná

Rozhovor vedla
Jindra Moravcová

doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.

Emeritní přednostka Kliniky infekčních nemocí 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Katedra infekčních nemocí IPVZ Nemocnice Na Bulovce
Lékařka, vysokoškolská učitelka, přední česká odbornice na komunitní infekční nemoci, infekce v dětském věku a racionální antibiotickou terapii. Je autorkou řady významných monografií a odborných publikací, aktivně pracovala v mnoha odborných radách a komisích.

□ *Infekcemi se zabýváte prakticky celou svoji kariérou. Čím vás ten obor zlákal?*

Odbornost infekce je velice hezká, když ji člověk pozná. Je často radostná tím, že lékař, jenž zná původce nemoci, může cíleně léčit. Samozřejmě, že jsou i závažné život ohrožující infekce, které se nedají zvládnout, je jich však málo. Nové infekční nemoci přibývají a nezbyvá nic jiného než je poznat a posléze správně léčit. Když vezmu, že onemocnění AIDS bylo rozpoznáno na začátku osmdesátých let (na klinice byli vyšetřováni první pacienti v roce 1984), byla to tehdy smrtelná nemoc. Uběhlo 30 let a je to nemoc sice nevyhléditelná, ale léčitelná virostatiky tak, že ji můžeme srovnávat s cukrovkou – jsou tu stejné šance k přežití. Eradikace se povedla jen u varioly. Pamatuji si, že mi kdysi jedna kolegyně říkala: „Vykašli se na infekci, genetika má budoucnost, infekce za chvíli nebudou.“ Vypadalo to, že se už nevyskytnou spalničky ani obrna, ale ony tu jsou. A s nimi spousta dalších nových.

□ *Během těch let jste musela nasbírat spoustu poznatků. Vzpomenete si na něco z vašich začátků, co z dnešního pohledu hodnotíte jako špatné nebo nedostatečné?*

Třeba že jsme se málo zajímali o mikrobiologii, resp. její další části, parazitologii, virologii. V lékařské praxi jsou nejčastěji

prováděny výtěry z krku nebo z nosu. Byl-li tam nalezen nějaký mikroorganismus, nasadila se antibiotika a považovalo se to za správnou indikaci. Postupem času ale zjistíte, že to je velký omyl, že to není správné



Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc. – emeritní přednostka Kliniky infekčních nemocí 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce. [Foto: archiv doc. Marešové]

řešení. V nosohltanu máme spoustu mikroorganismů (já tomu říkám osobní zvěřinec nebo malá zoologická), které fungují jako naši nájemníci. A není radno je vypuzovat antibiotiky, když jsou z výtěru vykultivovány. To jsme třeba dříve nedělali úplně dobře a bohužel ani v dnešní době se ne vždy postupuje správně. Výtěry z krku jsou však namístě, pokud se jedná o angínu.

Vždy se vyplatí spolupracovat s mikrobiology, a navíc dávat jim dostatek informací, aby si s mikroorganismy pohráli. Jen pro zajímavost, když se bavíme o angíně. Existuje třeba bakterie (*Arcanobacterium haemolyticum*), která způsobuje onemocnění připomínající spálu a obvykle se vyskytuje v prostředí s nižším hygienickým standardem (ubytovny apod.). Kdysi jsme měli hodně případů, které přišly z jednoho internátu s podezřením na spálu – s rudým krkem a exantémem.

Je to již dávno, spála se v současné době vyskytuje zřídka a postihuje především děti ve věku 5–15 let. Spála ještě v 70. letech podléhala povinné hospitalizaci. V tomto spálovém období se objevila také menší epidemie v internátě učňů. Bylo zajímavé, že ve výtěrech z krku nebyly nalezeny streptokoky, které jsou příčinou spály. Epidemiologům to bylo divné, protože u mladších dětí vykultivovat streptokoky nebyl problém.



Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc., je dlouholetou členkou katedry infekčního lékařství IPVZ (v letech 1997 až 2018 byla vedoucí této katedry). [Foto: archiv IPVZ]

Tento problém vyřešil mikrobiolog, který prodlouženou kultivací vypěstoval uvedenou bakterii.

□ Ze svého života i praxe si pamatujete doby, kdy byl obor infekce v plenkách, stejně jako očkování. Poslední dobou se ozývá proti povinnému očkování spousta hlasů. A pediatři často nemají pádné argumenty, kterými k očkování matky přesvědčit. Měla byste pro ně nějaké doporučení?

Já o tom hodně přednáším a asi nejpůsobivěji může zafungovat osobní zkušenost. Vyprávím, jak jsem se ve školním věku dusila černým kašlem. Měla jsem těžší průběh spalniček, v první třídě jsem měsíc stonala. Viděla jsem umírat děti na spalničky, měly těžké spalničky se zánětem hrtanu, kdy bylo nutno jim udělat otvor do průdušnice, aby se neudusily. Uvádím také případ svého bratra, který ve čtyřech letech umřel na záškrť. A proto moji rodiče po skončení války sháněli, kdy a kam dorazí očkovací látku, aby mě nechali očkovat. Ten přístup byl zcela jiný – byla snaha sehnat si očkovací látku, aby jejich dítě neonemocnělo.

Já jsem ještě nebyla očkována ani proti dětské obrně. Očkovat proti dětské obrně se začalo v roce 1959 nejdříve neživou Salkovou vakcínou, v roce 1960 pak živou Sabínovou vakcínou. Pravidelné očkování bylo v prvním roce života, přeočkování ve druhém roce života. Na začátku se proočkovala celá generace dětí v povinné školní do-

cháze. Já jsem byla již na 3. stupni, kde se již neočkovovalo, předpokládalo se, že jsme již promořená populace. Od roku 1960 se onemocnění dětskou obrnou u nás neobjevilo. Přesto jsem ji zažila. Dvaatřicetiletý montér odjel asi v roce 1969 pracovat do Egypta. Patřil do generace, která ještě nebyla očkována, a v Egyptě onemocněl. Byl převezzen do ČSR na naši kliniku, ale do 24 hodin nám s doc. Staňkovou ve službě zemřel. Hned druhý den nám poslali z ÚSOL očkovací látku. Víckrát jsem tuto nemoc neviděla.

□ Co to s vámi dělá, když vidíte nebo slyšíte vystupovat rodiče nebo dokonce i některé lékaře proti povinnému očkování?

Štve mě to. Zlobí mě matky, které podlehly té „antiočkovací“ módě. Ale nestačí jim říct: „Co vy o tom víte?“ Jednou jsem se dostala v Českém rozhlasu do diskuse s jednou „antiočkovací aktivistkou“, která na mě nebyla připravená, a myslím, že byla mými argumenty trochu zaskočená.

Pak jsme se po čase viděly v České televizi, kde jsem opět ukazovala na příkladech, jak může propuknutí nemoci poškodit život dítěte. A ptala jsem se jí: „Ještě pořád opravdu nechcete nechat očkovat svoje dítě?“ Ta dáma byla tehdy vybavena nějakými údaji a argumentovala riziky, která to očkování může mít. Ano. Může. U všeho jsou nějaká rizika. Například riziko zánětu mozku po očkování proti spalničkám je pravděpodobnost zánětu mozku v poměru

1 : 10 000 000 očkovaných. Riziko zánětu mozku u spalniček je 1 : 1000 nemocných.

□ Ten rozhovor se odehrával v době, kdy se u nás spalničky začaly opět šířit.

Ano, začaly se znovu objevovat. V severních Čechách byla epidemie, nemoc byla importována z Německa a nemocná zdravotní sestra nakazila zdravotnický personál JIP spalničkami. Spalničky jsou vysoce nakažlivá nemoc a u vnímavé neočkované populace jsou rizikem pro vytváření epidemií.

□ Tenkrát bylo dost velkým překvapením, kolik nakažených bylo, a také se uvažovalo o plošném přeočkování, to ale bylo Ministerstvem zdravotnictvím zamítnuté. Jaký na to máte názor?

Nakonec se očkovalo. My jsme se ještě učili, což se pak ukázalo, že to není zcela pravda, že očkování živou vakcínou proti spalničkám, podobně jako onemocnění spalničkami přináší celoživotní imunitu. Ještě před očkováním probíhaly spalničky v epidemiích v 6- až 7letých cyklech, prakticky v době, kdy dorostla opět vnímavá populace. Pak onemocnělo během epidemie v ČSR i 200 tisíc dětí. Dospělí v té době spalničky neměli, opakovaným kontaktem se spalničkami u svých dětí si protilátky boostrovaly. Novorozenci spalničkami nestonali, měli protilátky do 6 měsíců věku od matky.

Já jsem nechodila do školky, tak jsem spalničkami onemocněla až ve škole, v první třídě, měla jsem zkažené Vánoce a byla jsem doma asi měsíc. Během života jsem se s nemocnými spalničkami opakovaně ve škole i v práci setkala, takže tímto opakovaným kontaktem byly atakovány paměťové buňky a odolnost trvala. Ale po zavedení očkování se kromě roku 1975 do konce roku 2000 prakticky spalničky nevyskytovaly. Tak vlastně ani my, kteří jsme je normálně prodělali, ani ti, kteří byli očkováni, se s virem nesetkávali. Proto se hladina našich protilátek nezvyšovala. Zatím tedy u žádného z pacientů nebyl závažný průběh onemocnění. Nekomplikované vyrážky a minimální respirační projevy. Je otázka, zda nebude nutné přeočkování. V nebezpečí jsou hlavně kojenci, protože očkování je až ve 13. měsíci života. Nevím ani, jak dlouho chrání novorozence, resp. kojence protilátky od matky, zda je hladina u ní po očkování dostatečně vysoká.

□ Aby bylo očkování účinné, je důležitá proočkovanosť v populaci. Je v současné době dostatečná?

Do roku 1989 se dělaly pravidelně kompletní sérologické přehledy. Z těch vyplynuly

tzv. sérologické kapsy a mohlo se uvažovat, zda intervaly očkování nezměnit nebo upravit. Po revoluci, tuším, že až v roce 2012, byl proveden sérologický přehled, kde bylo např. zjištěno, že u starších žáků je riziko příušnic. Sérologické přehledy by se měly provádět pravidelněji. Jsem si vědoma finančních nákladů, ale jedná se o prevenci.

Co se bude muset řešit, je přeočkování. Je totiž otázka, jak to řešit s těmi, kteří nebyli očkovaní vůbec nebo jen jednou dávkou. A domnívám se, že bude zřejmě nutné počítat s přeočkováním i u živých vakcín. Protože protilátky bez booster efektu klesají, i u přirozeně získané infekce, pokud nejsou epidemie, pak i po 25 letech. U záškrtu to dříve bylo po 7 letech. Změnily se i doby přeočkování např. u mladých mužů se zrušením vojenské služby. Poslední přeočkování proti záškrtu, černému kašli a tetanu v 10 letech. Pak je přeočkování proti tetanu již v dospělém věku mezi 24. a 25. rokem. Pravidelné přeočkování pak pokračuje až do 65 let v 15letých intervalech. I v dospělosti je možné přeočkovat trojvakcínou tetanus, záškrta, černý kašel (Adacel, Boostrix). Při zvýšeném výskytu černého kašle je tato možnost i u dospělých.

□ *Pojďme ještě k nepovinnému očkování. Například proti chřipce. Spousta lidí ho odmítá, protože nejsou přesvědčeni o účinnosti.*

Žádné očkování nemá stoprocentní účinnost, u chřipky je kolem 60 %. Ale důležité je, že i když onemocníte, průběh onemocnění nebude mít těžký průběh. Navíc u osob starších 65 let nebo s chronickým onemoc-

něním plicním, kardiálním, u diabetiků je očkování hrazeno zdravotní pojišťovnou. Ochrana po očkování začíná za 14 dní po aplikaci, výhodné je očkovat v říjnu. V případech nutnosti se lze očkovat i během již probíhající epidemie.

□ *A co další onemocnění? Třeba meningokok?*

Z hlediska epidemiologického to indikace není. Výskyt onemocnění za rok je 60–100 případů. Vysoká je ale úmrtnost a komplikace této infekce. Ale i když očkování je drahé a pravděpodobnost onemocnění je nízká, má tato infekce vysokou smrtelnost. Onemocnění probíhá ve třech základních klinických formách: 1. meningokoková sepe 25 %, 2. sepe s meningitidou 5–10 %, 3. meningokoková meningitida do 2 %. Navíc i u přeživších jsou závažné následky. Rizikové období jsou především batolecí a dorostenecký věk. Rodiče by měli být rozhodně s oběma vakcínami seznámeni.

□ *Poměrně populární a úspěšné je i očkování proti pneumokokovým infekcím Prevenarem 13. Vítáte, že se postupně přistoupilo k plným úhradám očkování i pro seniory?*

Ano, to vítám. Já sama jsem se nechala očkovat a jsem očkovaná i proti chřipce. Život mne naučil a na přednáškách o tom vykládám: pracovala jsem na infekci téměř 50 let a myslela jsem si, že musím být dokonale promořena, a očkování je tedy zbytečné. A v 60 letech jsem onemocněla tak těžkou chřipkou, že jsem nebyla schopná ničeho, ani si uvařit čaj. Od té doby se nechá-

vám pokorně očkovat každý rok. I s vědomím, že má 50% úspěšnost. Ale těch dalších 50 % tam dělá to, že průběh chřipky nebude tak těžký. A stejně je to i u bakteriálních infekcí pneumokokových a očkování proti nim. Pro osoby nad 65 let hradí očkování zdravotní pojišťovna.

Je potřeba si připomenout naši životní křivku – na začátku nechodíme, nemluvíme, nemáme zralý imunitní systém. Pak jsme chvilku na vrcholu a pak se v druhé polovině života přibližujeme opět k dětskému věku, stáváme se čím dál tím více nesoběstační a hůře se pohybujeme. A stejně je to s odolností – na začátku života je nezralá, na konci přestárá a vyvanutá. Pneumokoky jsou sice v naší zemi dobře citlivé k penicilinu, přesto lze na pneumokokovou infekci umřít. Takže bych řekla, že očkovat děti a starší lidi je velmi rozumné. Je známo, že u chřipky tvoří u dětí a starších osob asi 10 % komplikací právě pneumokokový zánět plic.

□ *Pojďme se také zastavit na chvilku u antibiotik. Dlouhodobě se u nás hovoří o antibiotické rezistenci a stále jsme ve světě na prvních místech v nadužívání. Daří se to užívání antibiotik nějak korigovat?*

Musím vás opravit, naše republika v Evropě nepatří rozhodně k nejhorším. Naším ideálem by mělo být přiblížit se nejenom ve spotřebě, ale i správné preskripci antibiotik k severským státům Evropy. Po roce 1989 významně stoupla spotřeba antibiotik, nebyla žádná omezení a s následným zvýšením spotřeby došlo k vzestupu spotřeby zejména v primární péči, například makrolidů. MUDr. Vlastmil Jindrák, tehdejší primář mikrobiologie v Nemocnici na Homolce, si všiml, že nápadně vzrostla rezistence *Streptococcus pyogenes* skupiny A k makrolidům. V té době nás několik včetně pana primáře spolupracovalo na kategorizaci antibiotik pod vedením prof. Švihovce. MUDr. Jindrák oslovil praktické dětské lékaře z Prahy 5 a skupinu od prof. Švihovce ke spolupráci na správné antibiotické politice u diagnózy, pro kterou jsou v ambulantní péči nejčastěji předepisována antibiotika, u streptokokové angíny. Tato studie probíhala v Nemocnici Na Homolce tři roky. Součástí studie byly pravidelné semináře o respiračních infekcích. Důsledkem této spolupráce byl vznik Subkomise pro antibiotickou politiku – SKAP ČLS JEP. Tato subkomise zpracovala doporučené postupy pro léčbu respiračních infekcí a později pro infekci močových cest a také pak konsenzus použití antibiotik. Vše je přístupné na webových stránkách České lékařské společnosti (www.cls.cz/antibioticka-politika-a).



Předsedkyně správní rady ONKO Unie, o. p. s., doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc., a ředitelka ONKO Unie Mgr. Petra Adámková zahajují benefiční divadelní představení Happy End na podporu žen s metastatickou rakovinou prsu. [Foto: archiv doc. Marešové]

Prevenar 13

Prevence pneumokokových onemocnění nejen u dětí, ale i u dospělých osob

- Prokázaná účinnost u osob nad 65 let věku, a to jak **proti invazivním pneumokokovým onemocněním, tak proti pneumoniím způsobeným pneumokoky.**¹
- Účinnost potvrzena rozsáhlou **klinickou studií CAPITA (84 496 pacientů nad 65 let).**^{1,2}
- **Bezpečnostní profil vakcíny ověřen** jak u dětí, tak u dospělých.¹
- U dospělých osob podáván v **1 dávce.** Potřeba revakcinace následnou dávkou nebyla stanovena.¹

PLNÁ ÚHRADA
pro osoby
starší 65 let³

Zkrácená informace o přípravku:

Prevenar 13 injekční suspenze. Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13-valentní, adsorbovaná). **Stožení:** Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje: Pneumococcale polysacharidum sérotypus 1* (2,2µg), 3* (2,2µg), 4* (2,2µg), 5* (2,2µg), 6A* (2,2µg), 6B* (4,4µg), 7F* (2,2µg), 9V* (2,2µg), 14* (2,2µg), 18C* (2,2µg), 19A* (2,2µg), 19F* (2,2µg), 23F* (2,2µg). *Konjugován s nosným proteinem CRM197 (32µg) a adsorbován na fosforečnan hliníky (0,125 mg hliníku); a další pomocné látky. **Indikace:** Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění, pneumonie a akutní otitis media, vyvolaných *Streptococcus pneumoniae* u kojenců, dětí a dospívajících ve věku od 6 týdnů do 17 let. Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění a pneumonie způsobených *Streptococcus pneumoniae* u dospělých ≥18 let a starších pacientů. **Dávkování a způsob podání:** Kojenci a děti ve věku 6 týdnů - 5 let: Doporučuje se, aby kojenci, kteří dostali první dávku přípravku Prevenar 13, dokončili očkování přípravkem Prevenar 13. Kojenci ve věku 6 týdnů - 6 měsíců a předčasně narozené děti: Tři dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. První dávka se podává ve věku 2 měsíců, nejdříve může být podána ve věku 6 týdnů. Čtvrtou dávku se doporučuje podat ve věku 11 až 15 měsíců. U kojenců ve věku 6 týdnů - 6 měsíců může být alternativně podána série tvořená 3 dávkami po 0,5 ml. První dávka může být podána od věku 2 měsíců, druhá dávka o 2 měsíce později. Třetí dávku se doporučuje podat ve věku 11 až 15 měsíců. Dříve neočkovaní kojenci a děti ve věku ≥7 měsíců: Kojenci 7-11 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 1 měsíc. Třetí dávku se doporučuje podat ve druhém roce života. Děti ve věku 12-23 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 2 měsíce. Děti a dospívající ve věku 2 - 17 let: Jedna samostatná dávka 0,5 ml. Kojenci a děti dříve očkované přípravkem Prevenar: Kojenci a děti, u nichž bylo očkování zahájeno přípravkem Prevenar, mohou být převedeni na přípravek Prevenar 13 v kterémkoli stadiu očkování. Malé děti (12-59 měsíců) kompletně imunizované přípravkem Prevenar by měly dostat jednu dávku 0,5 ml přípravku Prevenar 13, nejméně 8 týdnů po poslední dávce přípravku Prevenar. Děti a dospívající ve věku 5-17 let: 1 dávka přípravku Prevenar 13, pokud byly očkovány jednou nebo více dávkami přípravku Prevenar, nejméně 8 týdnů po poslední dávce přípravku Prevenar. Dospělí ≥18 let a starší pacienti: Jedna samostatná dávka. Potřeba revakcinace následnou dávkou přípravku Prevenar 13 nebyla stanovena. Bez ohledu na stav předchozí pneumokokové vakcinace, pokud je použito 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny považováno za vhodné. Preparace 13 by měl být podán jako první. Speciální populace: Jedincům s chorobami predisponujícími k invazivnímu pneumokokovému onemocnění (například se srpkovitou anémií nebo HIV infekcí) včetně jedinců dříve očkovaných jednou nebo více dávkami 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny může být podána nejméně jedna dávka přípravku Prevenar 13. U jedinců po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) se doporučuje imunizační schéma skládat ze čtyř dávek přípravku Prevenar 13 po 0,5 ml. Vakcína se má podávat formou intramuskulární injekce. Přednostním místem podání je anterolaterální část stehna u kojenců nebo deltový sval horní části paže dětí a dospělých. **Kontraindikace:** Precitlivlost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na dílčí složky. Podobně jako u jiných vakcín i aplikace přípravku Prevenar 13 má být odložena u jedinců trpících akutním horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce jako je nachlazení, by neměla být příčinou oddálení očkování. **Zvláštní upozornění:** Preparace 13 nesmí být aplikována intravaskulárně. Jedincům s trombocytopenií nebo s jinými poruchami koagulace, nesmí být podán intramuskulárně, ale může být podán subkutánně v případě, že potenciální přínos převáží nad rizikem podání. Preparace 13 chrání pouze proti sérotypům *Streptococcus pneumoniae*, které vakcína obsahuje a nechrání proti jiným mikroorganismům, které způsobují invazivní onemocnění, pneumonii nebo zánět středního ucha. Podobně jako jiné vakcíny nemůže ani Preparace 13 ochránit všechny očkované jedince před pneumokokovým onemocněním. Jedinci se sníženou imunitní odpovědí mohou mít sníženou protilátkovou odpověď na aktivní imunizaci. **Interakce:** Kojenci a děti ve věku 6 týdnů až 5 let: Preparace 13 může být podávána současně s některou z následujících vakcín: vakcínou proti diftérii, proti tetanu, acelulární nebo celobuněčné vakcínou proti pertusi, vakcínou proti *Haemophilus influenzae* typu b, inaktivované vakcínou proti poliomyelitidě, proti hepatitidě B, proti meningokokům skupiny C, proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám, proti planým neštovicím a vakcínou proti rotavirům. Mezi 12 - 23 měsíci může být také podán současně s konjugovanou polysacharidovou vakcínou proti meningokokům skupin A, C, W a Y, a to dětem, které byly adekvátně primárně očkovány přípravkem Prevenar 13. Děti a dospívající ve věku 6-17 let a dospělí ve věku 18-49 let: V současné době nejsou k dispozici žádné údaje týkající se současného podávání s jinými vakcínami. Dospělí ve věku 50 let a starší: Preparace 13 může být podávána současně s sezónní trivalentní (TIV) i se sezónní kvadrivalentní (QIV) inaktivovanou chřipkovou vakcínou. Různé injekční vakcíny musí být vždy podány každá do jiného místa. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Neexistují údaje o použití pneumokokové 13valentní konjugované vakcíny u těhotných žen. Preparace by proto neměl být podáván během těhotenství. Není známo, zda je pneumokoková 13valentní konjugovaná vakcína vylučována do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u dětí 6 týdnů až 5 let patřily reakce v místě očkování, horečka, podrážděnost, nechutenství, zvýšená spavost a/nebo nespavost, u dětí a dospívajících ve věku 6-17 let nechutenství, podrážděnost, reakce v místě očkování, somnolence, neklidný spánek. V případě současného podání přípravku Prevenar 13 a přípravku Infanrix hexa byla pozorována zvýšená četnost hlášení křečů (s horečkou nebo bez ní) a hypotonicko-hyporesponzivních epizod (HHE). U dospělých osob byly velmi časté: snížení chuti k jídlu, bolesti hlavy, vyrážka, artralgie, myalgie, zimnice, únava, zarudnutí, reakce v místě očkování, omezená pohyblivost paže. U osob ve věku 18-49 let nebo s HIV infekcí nebo po HSCT průjem a zvracení, u osob 18-29 let nebo s HIV infekcí nebo po HSCT pyrexie. **Předávkování:** Předávkování přípravkem Prevenar 13 není pravděpodobné vzhledem ke způsobu balení v předplněné injekční stříkačce. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Preparace 13 je stabilní při teplotách do 25 °C po dobu 4 dnů. Na konci této doby má být preparace použita nebo zlikvidována. **Balení:** 0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce s pístovou zátkou a ochranným krytem hrotu, s injekční jehlou nebo bez ní. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EELG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/09/590/002. **Datum poslední revize textu:** 3.1.2020. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Preparace 13 je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro osoby splňující podmínky dané zákonem č.48/1997 Sb v aktuálním znění. Před předepsáním se, prosím, seznáme s úplnou informací o přípravku.

REFERENCE: 1. SPC Prevenar 13. 2. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. N Engl J Med. 2015;372:1114-25. 3. Metodický postup k vykazování očkování od 1.5.2019.

Dostupné na: https://media.vzpstatic.cz/media/Default/dokumenty/190401_metodicky_postup_ockovani_2019.pdf, str.26 a 28, 8.7.2019.

V tříleté studii zůstalo v tříletém období 12 dětských praktiků z Prahy 5 a sledování preskripce bylo u diagnózy angína. U této diagnózy je pouze 15–20 % bakteriálního původu. Původcem onemocnění je *Streptococcus pyogenes* skupiny A, v případě epidemie spály může být podíl vyšší, až 30 %. Zbytek je virového původu. Makrolidy mají být podávány jen u pacientů s alergií na penicilin.

V prvním roce byla indikace právě obrácená: téměř v 80 % byly použity makrolidy a jen asi v 15 % peniciliny, v druhém roce se výrazně zlepšila a ve třetím roce byla lege artis: v 90 % peniciliny oproti 10 % makrolidů. Členové SKAP ve spolupráci se Společností praktických dětských lékařů připravili odpolední semináře ve všech krajích a tato problematika byla zařazena také do povinných předatestačních kurzů, které probíhají dodnes. Na 2. lékařské fakultě Univerzity Karlovy byl ve spolupráci s mikrobiologií a farmakologií připraven antibiotický kurz pro mediky. Pediatri začali i dost brzy využívat vyšetření na CRP. Spolupráce PLDD a SKAP zůstává nadále velice dobrá. Je zřejmé, že je možné vzděláváním ovlivnit správnou preskripci. Je nutné si uvědomit, že v primární péči 80 % preskripce antibiotik je diagnóza angína. Angína je prakticky jediná diagnóza, kde výtěr z krku, resp. z tonzil je indikován. Zvlášť důležitý je u pacientů s alergií na penicilin, je třeba zjistit, zda jsou vůbec makrolidy účinné.

□ *A jak to v tomto směru vypadá s praktickými lékaři pro dospělé?*

Je to o něco horší. Kvalita preskripce se také mění, u angín ale přetrvává preskripce cefalosporinů a chráněných penicilinů. Mají doporučené postupy, které jsou v souladu se SKAP. Někdy to může být tlak a vliv farmaceutických firem nebo i pacientů. Ale je už také řada lékařů, kteří i u dospělých provádějí vyšetření CRP a výtěry z krku. A potvrzují, jak se jim to vyplácí, nedávají antibiotika zbytečně nebo bezcílně. Penicilin je v použití u nás od roku 1945 a do dneška si zachoval účinnost na *Streptococcus pyogenes*. Takový starý lék je to a já říkám, že je pořád nejlepší. Ale skutečnost je taková, že u dospělých je stále ještě často předepisován makrolid, nejčastěji azitromycin nebo cefalosporiny 2. generace.

Je nutné však říci, že jsme v ČR na tom pořád lépe než Slováci nebo Maďaři. Pro nás by měly být vzor Švédsko a Holandsko. Před rokem 1989 jsme měli poměrně nízkou spo-

„Pokud lidská civilizace přetrvá, pokud se bude nadále šířit, bude se v každé oblasti zeměkoule zvyšovat počet infekčních nemocí. Mezilidská výměna a migrace zanesou lidské a zvířecí choroby do všech oblastí každé země. Toto dílo silně pokročilo; jeho budoucnost je zajištěná.“

Charles Nicolle: Osud infekčních chorob (1932)

třebu antibiotik, blížili jsme se severským státům. Ale s porevolučním otevřením trhu se to změnilo, spotřeba antibiotik narostla během deseti let hodně velkým skokem. Teď se to trochu zlepšuje, u pediatri je kvalita preskripce zřejmě více sledována. Není to skok, ale za každý krůček má být člověk vděčný. Protože když antibiotickou rezistenci nebudeme řešit, můžeme se dostat do postantibiotické éry a může se za chvilku stát, že nebudeme mít čím léčit.

□ *Co se pak dá vlastně dělat s pacientem, který už není kvůli rezistenci antibiotiky léčitelný?*

Záleží na jeho celkovém stavu. Pokud se ale jedná o závažnou bakteriální infekci, vyvolanou multirezistentním mikrobem, můžeme použít jenom podpurnou léčbu, která není cílená na původce onemocnění, a je tu vysoké riziko úmrtí.

□ *Pojďme se na chvilku zastavit ještě nad viry. Nemohu se vás nezeptat na v současné době úřadující Covid-19. Když jsme se viděli před nedávnem, zprávy o něm se teprve začaly šířit a víceméně jsme konstatovaly, že se panika šíří rychleji než nákaza. Teď je situace jiná. Jak ji celkově vnímáte?*

Objev nových virů v patologii člověka není vzácný. Viry jako infekční agens byly rozpoznány teprve v minulém století. Nemoci člověka virového původu však mají dlouhou historii: např. variola, spalničky, chřipka a další. Pandemie španělské chřipky zahubila víc lidí než první světová válka. Kombinací ptačího, prasečího a lidského viru vznikl nový pandemický virus H1N1, který však nebyl tak útočný, jak jsme se na něj chystali. V posledních padesáti letech se objevily hemoragické nemoci marburgská horečka, horečka lassa, horečka ebola, dále HIV-AIDS, SARS, MERS, Zika virus, dengue, chikungunya a další. Viry parazitují u rostlin, zvířat i lidí. A mohou přecházet z jednoho druhu na jiný. Současná doba může pohyb viru zrychlit, z jednoho druhu na jiný. Nové virové infekce se objevují, když dochází ke změnám přírodním i kulturním.

V současné době koronavirus vstoupil do seznamu lidských nemocí. Nejdříve začala

epidemie v Číně. Pravděpodobně začaly první případy někdy na podzim, říjen/listopad, a rozsáhlá epidemie, rychle se šířící, s vysokou úmrtností zejména u osob nad 70 let a s postupným rozšířením nejdříve do okolních zemí, nyní prakticky již v celé Evropě a dnes se jedná o celosvětovou pandemii.

Česká republika na pandemii zareagovala velmi dobře. Chtít, aby byla perfektně připravena, je nesmysl. Asi nikdo ve světě nepřepokládal, že se tak rychle z Číny rozšíří na další kontinenty. Z hlediska zdravotnického bylo výhodné, že ve vedení státu byl epidemiolog. S kolegy si uvědomovali, že nejdůležitější je zpomalit šíření onemocnění, aby lůžková kapacita stačila nemocným a aby u těch lůžek měl kdo sloužit. Když to občas zavržalo s ochrannými pomůckami, projevila se s rouškami lidová tvořivost a kolegiálnost. Obdivuji pracovníky techniky za jejich technické ochranné pomůcky, bylo by ideální, kdyby tu byl dostatečný zdroj pro celou ČR. Samozřejmě se objevili i lidé, kteří chtějí něco z toho vytřískat. Epidemiologickými opatřeními se povedlo snížit rychlost šíření, jsou připravena lůžka pro nekomplikované případy i dobře připravena intenzivní lůžka, s dostatkem dýchacích přístrojů. Průběh může ovlivnit jednak přístup občanů tohoto státu, jednak i přístup našich představitelů. Musí umět spolupracovat a respektovat ty osoby, které mají znalosti z medicíny, biologie, epidemiologie, farmakologie, obecně ty, kteří umějí spolupracovat. Mohlo by se nám podařit zvítězit nad koronavirem, pokud vydrží vzájemná úcta nás všech. Lze jen poděkovat těm, kteří pracují a ošetřují nemocné tímto virem. Všem těm, kteří připravují zdravotnické pomůcky, kteří pomáhají jak nemocným, tak nám, kteří jsme izolováni doma pro svůj věk. Těm, kteří se starají, aby u nás doma bylo teplo i světlo. Všem, kteří koumají, jak připravit očkovací látku. A všem těm, kteří i malým dílem pomáhají potřebným. Jaká opatření a jaká materiální připravenost zdravotnictví jsou nutné, budeme, bohužel, vědět až tato epidemie skončí.

To, jak dopadneme, záleží na ukázněnosti všech, kteří tady žijí.

Novinky v registracích Evropské lékové agentury

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

Přestěhování Evropské lékové agentury (EMA) z Londýna do Amsterdamu zjevně nikterak zásadně negativně nezasáhlo do probíhajících registračních procesů léčivých přípravků. Za uplynulý půlrok tak Komise pro humánní léčivé přípravky (CHMP) vydala svá hodnotící stanoviska k desítkám přípravků. Přibližme si tedy společně ty nejzajímavější z nich...

Již v létě bylo uděleno podmíněčné rozhodnutí o registraci přípravku s účinnou látkou larotrectinib. Jde o první „histologicky nezávislou“ léčbu solidních tumorů s fúzí genů pro neurotrofickou tyrosinovou kinázu (NTRK).¹ Larotrectinib je inhibítorem receptorů pro tropomyosinkinázu TrkA, TrkB a TrkC, prvně syntetizovaný teprve před šesti lety. Hned v roce 2015 obdržel status pro sirotčí léčivo určené k léčbě sarkomů měkkých tkání a o další dva roky později byly prezentovány první příznivé výsledky realizovaných klinických studií.

Kanabinoidy

Výbor rovněž udělil kladné stanovisko cannabidiolu k léčbě záchvatů spojených s Lennoxovým-Gastautovým syndromem (těžká vývojová encefalopatie charakterizovaná výskytem epileptických záchvatů) nebo syndromem Dravetové (závažný epileptický syndrom, vyskytující se v časném dětství, spojený se záchvaty rezistentními na léčbu a s vysokou mírou úmrtnosti). Jde tak o další terapeutické využití látek obsažených v konopí, neboť právě tato látka je jeho přirozenou a současně nepsychoaktivní komponentou řazenou mezi přírodní kanabinoidy. U prvního zmíněného syndromu jeho užívání jakožto perorálního roztoku v dávce 10 nebo 20 mg/kg po dobu dvou týdnů (n = 225) vedlo k významnému snížení mediánu četnosti záchvatů, a sice o 41,9 % v dávce 20 mg, o 37,2 % v dávce 10 mg a o 17,2 % u placebo (p = 0,005 a p = 0,002 vs. placebo).²

Parkinson, HIV...

Pozitivní stanovisko ze strany CHMP obdržela rovněž levodopa určená k léčbě „off“ příznaků u Parkinsonovy choroby a kladné stanovisko bylo přijato také pro další látku určenou k léčbě HIV infekce – ibalizumab. Jde o neimunosupresivní humanizovanou monoklonální protilátku, která se váže na CD4, primární receptor pro HIV, čímž zabráňuje jeho vstupu do buněk.³

Výbor CHMP ke schválení rovněž doporučil generický deferasirox určený pro léčbu chronického přetížení železem v důsledku krevních transfuzí u pacientů s beta-talasemií, významnými talasemickými syndromy nezávislými na transfuzi a jinými typy anemie.

Vakcína proti ebolě

Na podzim se velkému zájmu těšila vakcína proti ebolě. Na účinnost krevních produktů při výskytu eboly bylo poukázáno již v roce 1995 v Demokratické republice Kongo. Celkem osm nemocných tehdy dostalo sérum od pěti přeživších osob. Z nakažených zemřel pouze jediný, letalita byla tedy výrazně pod jinak uváděnou hodnotou 80 %. Již před několika lety Světová zdravotnická organizace (WHO) uváděla, že na obzoru se objevily dvě slibné vakcíny. Aktuálně schválená vakcína – MSD Ervebo (vakcína Ebola Zaire, rVSVAG-ZEBOV-GP, live) – je první vakcína určená pro aktivní imunizaci jedinců ve věku 18 let a starších, kterým hrozí infekce virem Ebola. Registrována byla prostřednictvím programu EMA Priority Medicines (PRIME), tj. v rámci pro-

gramu zrychleného agenturního hodnocení, což představuje velmi důležitý posun v úspěšném boji s touto zákeřnou nemocí. Kladné vyjádření výboru CHMP je tak konkrétním výsledkem mnohaletého celosvětového společného úsilí o nalezení a vývoj nových léků a vakcín proti ebolě. Aktuálně byla schválena rovněž živá perorální rekombinantní vakcína určená k profylaxi cholery, tedy život ohrožujícího průjmovitého onemocnění vyvolaného *Vibrio cholerae*, a to s možností užití u dospělých i dětí.

Antidiabetika, antiobezitika, dyslipidemie

Výbor také přijal kladné stanovisko pro inkretinomimeticky působící antidiabetikum semaglutid u dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem 2. typu s cílem dosažení lepší kontroly glykémie jakožto doplněk vhodné diety a cvičení. Držitel registračního rozhodnutí farmaceutická společnost Novo Nordisk toto rozhodnutí přirozeně vítá a dodává, že jde o prvního a dosud jediného GLP-1 agonistu v perorální formě, což nepochybně zasáhne do debat týkajících se doporučených terapeutických postupů. Vzhledem k vysoké prevalenci diabetu v našich zemích by jistě nemělo uniknout pozornosti také kladné vyjádření ke společnosti Eli Lilly ve vztahu k registraci léčivého přípravku s obsahem glukagonu. Překvapivá jistě není jeho indikace těžké hypoglykémie. Inovativní je však jeho způsob podání. Nemocným ve věku čtyř a více let je totiž aplikován formou intranazálního spreje.

V léčbě dyslipidemie pak inovaci nepo-
chybně představuje kyselina bempedová,
dostupná buď samostatně, nebo ve fixní
kombinaci určené pro léčbu primární
hypercholesterolemie. Po své aktivaci in-
hibuje ATP-citrátlyázu, která se podílí na
biosyntéze cholesterolu v játrech ještě před
HMG-CoA reduktázou, enzymem, jenž je
inhibován komerčně velmi úspěšnými sta-
tiny.

Jaterní porfyrie

Nejnověji pak uveďme, že výbor také do-
poručil registraci léčivé látky givosiran,

první léčby svého druhu u akutní jaterní por-
fyrie u dospělých a dospívajících ve věku
12 let a starších. Její registrace byla rovněž
podpořena výše zmíněným programem
PRIME, jenž podporuje vývoj slibných no-
vých léků v případě absence jakékoliv
účinné léčby. Připomeňme, že akutní jaterní
porfyrie (AHP) jsou skupinou čtyř dědičných
onemocnění biosyntézy hemu, která vykazují
epizodické akutní neuroviscerální příznaky.

Biosimilars et cetera

Setkání rovněž přineslo osm doporučení
týkajících se rozšíření terapeutické indi-

kace, včetně elotuzumabu, pembrolizu-
mabu, trifluridin/tipiracil hydrochloridu či
např. ustekinumabu. V neposlední řadě
zmiňme i vydané doporučení ohledně fin-
golimodu využívaného k léčbě roztroušené
sklerózy, jenž nesmí být používán u těhot-
ných žen a u žen, které mohou počít a sou-
časně neužívají účinnou formu antikoncepce.⁴

Výše uvedené střípky zdaleka nepředsta-
vují kompletní výčet úspěchů farmakotera-
pie.⁵ Registrováno bylo rovněž mnoho ge-
nerických přípravků a několik přípravků ze
skupiny biosimilárních léčiv (např. rituxi-
mab).

Literatura

- Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, Dowlati A, Brose MS, Farago AF, Taylor M, Shaw AT, Montez S, Meric-Bernstam F, Smith S, Tuch BB, Ebata K, Cruickshank S, Cox MC, Burris HA, Doebele RC. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. *Ann Oncol* 2019;30(2):325-331.
- Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:1888-1897.
- Emu B, Fessel J, Schrader S, Kumar P, Richmond G, Win S, Weinheimer S, Marsolais C, Lewis S. Phase 3 study of ibalizumab for multidrug-resistant HIV-1. *N Engl J Med* 2018;379(7):645-654.
- Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 22-25 July 2019. <https://www.ema.europa.eu/en>.
- <https://www.ema.europa.eu>

Inzerce

ANGIO LEDNICE 2020

26. česko-slovenské angiologické sympozium s postgraduální tematikou



Nový termín: 30.–31. srpna 2020

Multifunkční centrum zámek Lednice



t: +420 731 496 062, e: amca@amca.cz, www.amca.cz, www.angio-sympozium.cz

Španělská chřipka a její léčba - o výzbroji lékařů

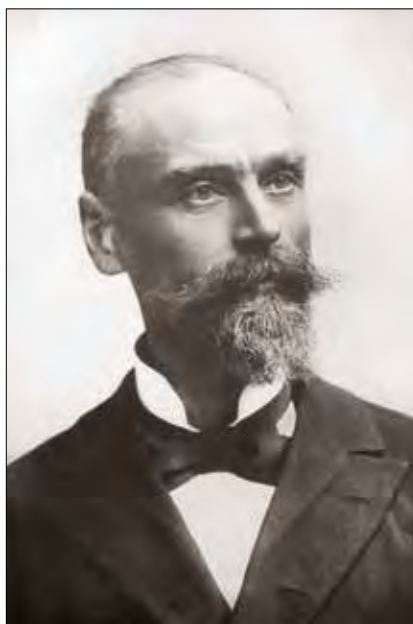
Dr. med. Harald Salfellner, Ph.D.
autor je historik lékařství

Když v létě a na podzim roku 1918 řádila v našich zeměpisných šířkách španělská chřipka, nacházelo se zdravotnictví rakousko-uherské monarchie v povážlivém, výjimečném stavu, který se v neposlední řadě projevoval drastickým nedostatkem lékařů. Četní penzionovaní lékaři byli znovu povolováni do služby, aby bylo možné poskytování zdravotní péče v civilním sektoru udržet alespoň do určité míry v chodu. Rovněž struktura lékařů byla silně negativně poznamenána válečnými potřebami. Základní lékařskou péči museli přebírat odborní lékaři a specialisté, kteří neměli s provozováním všeobecné praxe skoro žádné zkušenosti.

Na mnoha frontách došlo k nivelizaci odborné diferenciaci: zubaři studovali moč, psychiatři trhali zuby a internisté sledovali duševní stav, jak se poněkud přehnaně psalo v pražském deníku *Bohemia*.¹ Váleční doktoři, nezřídka odvelení začerstva z posluhárny na frontu, byli na podzim roku 1918 nasazováni jako infekční lékaři proti španělské chřipce. I po lékařích v zázemí se vyžadovaly takřka nadlidské výkony: kdo jako starý, shrbený, mrznoucí, hladovějící praktik ještě vydržel, pro toho nebylo 150 ordinací a až 60 návštěv denně žádnou vzácností, pěšky samozřejmě, protože auta byla již dlouho nedostatkovým zbožím. Také mladí kolegové, kteří se od listopadu houfně vraceli zpátky z fronty, nepřinesli zprvu vytoužené uvolnění – měli sice bohaté zkušenosti s amputacemi, střelnými poraněními a služebními předpisy, ale skoro žádnou znalost provozování civilní lékařské praxe. S ricinovým olejem či rtuťovým preparátem kalomelem, nechvalně známými všelékly vojenské medicíny, se při civilní terapii chřipky nedaly získat žádné vavříny.

Zásobování léky

Situace všeobecného nedostatku se netýkala toliko profídlého stavu lékařů, nýbrž i zásobování léky. Ministr zdravotnictví Ivan Horbaczewski v září a v říjnu 1918 naléhavě žádal německou říšskou vládu o dodávky



Haličský biochemik a lékař Ivan Horbaczewski, v době pandemie první ministr zdravotnictví rakousko-uherské monarchie.

aspirinu.² Co nakonec dorazilo, byla jen kapka na rozpálený kámen. Lékárníci navíc směli kvůli všudypřítomnému keřasení a obávanému křečkování vydávat ve volném prodeji jen velmi malá množství. Tak museli mnozí, obzvláště pacienti pojištěn, přestat chřipku prakticky bez léků.

Za této situace nejnaléhavějšího nedostatku léčiv nezůstávalo nic jiného než hledat záchranu u nemedikamentózních opatření, jak byla populární kupříkladu v lidovém a přírodním léčitelství. Vedle dietetických opatření (česnek, salát z červené řepy, ba dokonce švestkový koláč) se doporučovalo suché teplo, horkovzdušné lázně, studené obklady a Priessnitzovy zábaly, k tomu množství speciálních čajů, počínaje heřmánkem a konče šalvějí, které měly vyvolat „blahodárný pot“. Homeopaté troušili své sliby uzdravení, protřelí obchodníci nabízeli koňak, rum a slivovici proti španělské chřipce.

Lékařům v nemocnicích a u lůžek pacientů stravovaných horečkou to přirozeně nebylo k ničemu. Umírání ve velkém, které začalo na podzim, se nedalo zastavit ani domácími léky, ani léčebným režimem aplikovaným při známé sezonní chřipce. Lidské ztráty stoupaly den ze dne, brzy šly do tisíců. Byla to doba, kdy pohřební vozy projížděly ulicemi klusem a rakve převážely tramvaje.³

Vyhlašky a opatření

Vyhlašky zdravotnických úřadů se točily kolem uzavírání škol a hygienických opatření, na problematiku vlastní léčby se nedostalo. Co také měly sdělit kolegům, když žádná specifická profylaxe nebyla známa, ani žádná specifická léčba! Ale až tak bezmocní,



Na Novém Zélandu jsou pro boj s infekcí zřizovány veřejné inhalační místnosti, Christchurch 1918.

jak tvrdí leckterý unáhlený soud o medicíně anno 1918, lékaři, postavení před nejtěžší úkoly, jistě nebyli, nabízela se celá paleta léků na symptomatickou pomoc při kašli, počínaje práškem z ipecacuanhy (hlavěnky dávivé) přes již tehdy silně propagovaný pertussin a kodeinem konče, nebo expektorancia, počínaje eukalyptovým olejem přes kafrovou benzoé a konče pyrenolem, koktejl z kyseliny benzoové, kyseliny salicylové a tymolu. V brašně lékařů bývala i novější, od přelomu století rozšířená antipyretika a analgetika, která pomáhala jak proti trýznivým bolestem hlavy, tak proti vysoké horečce. Nasazovaly se antipyrin, salipyrin, pyramidon, antifibrin, fenacetin, kalmopyrin, citrofen a další – přinejmenším tehdy, pokud je byli lékárníci schopni dodat. Patrně nejžádanějším medikamentem časů pandemie se stal aspirin obchodovaný od roku 1899, v podobě tablet a také jako rozpustný prášek, doporučené dávkování bylo jednou až dvakrát denně jeden gram. Opakovaně byla vyjadřována domněnka, že kyselina acetylsalicylová působí jako specifická látka i proti původci choroby, naproti tomu stoupeni homeopatie tepali aspirin jako tu nezhoubnější ze všech substancí. V jedné novější studii ze Spojených států – nehomeopatické provenience! – je dokonce vyjádřena odvážná domněnka, že tehdy obvyklé předávkování acetylsalicylátů umírání po milionech ještě podporovalo.⁴

I když se při dávkování nepostupovalo zrovna moc opatrnicky, byl aspirin při pleuritických bolestech stupňujících se často do nesnesitelnosti sotva uspokojivým řešením – není divu, že lékaři bez okolků sahali po morfiu. I heroin, propagovaný jako skvělý prostředek proti silnému dráždění ke kašli v případech bronchitid a laryngitid, byl proti prudkým bolestem předepisován s převahující lehkomyšlností. V podmínkách

klinického všedního dne se osvědčil subkutánně aplikovaný pantopon – tento široce rozšířený preparát Švýcara Hermanna Sahliho nabízel jako elegantní řešení směs alkaloidů opia ve stejném poměru jako v přírodním opiu – přesvědčivý argument reklamy, slibný medikament obzvláště při pneumonických komplikacích.⁵

Symptomatická léčba

Patrně nejdůležitější úkol symptomatické léčby chřipky se týkal posílení srdce a udržení funkce krevního oběhu, obzvláště při životu nebezpečných pneumoniích. Nasazovaly se hlavně digitalis, strofantin, kofein, strychnin a pravidelně kafur, po eukalyptu vonící prášek ze dřeva a listů kafrovníku. Subkutánně aplikovaný platil kafur za účinný prostředek proti kolapsu. Pro domácí potřebu se nabízelo kafrové víno. Kafrem ukládaným intramuskulárně, aplikovaným injekcí do stehna, se léčily zápal plic způsobené pneumokoky. Zcela novou, i když spornou koncepcí léčby používal pražský profesor gynekologie a porodnictví Georg August Wagner. V zemské porodnici viděl umírat mnoho těhotných žen a šestinedělek na nezvládnutelné chřipkové pneumonie. V případech ohrožujících život se rozhodl pro intramuskulární injekce adrenalinu a již v únoru 1919 se objevila reklama jisté chemické továrny u Chrudimi na příslušné ampulky vyrobené podle Wagnerova zadání.⁶ Internista Rudolf Jaksch von Wartenhorst, prominentní ordinarius pražské německé

univerzity, kvitoval tyto riskantní pokusy o záchranu ráznými výtkami.⁷

Léčba kyslíkem

Krátce po přelomu století zapustila inhalační léčba kyslíkem kořeny i v léčbě kardiorespiračních insuficiencí při pneumoniích. V důsledku důležitých technických novinek, jako byl Lindeův postup při separaci plynu nebo zavedení redukčních ventilů, se stal možným kontinuální a přesně dávkovaný přívod kyslíku. Nejen v nemocnicích a porodnicích, nýbrž i v lazaretech a polních špitálech byl roku 1918 cyanotickým a dyspnoickým pacientům trpícím chřipkou a pneumonií insuflován čistý kyslík, přičemž ošetřovatelé nechávali láhve s kyslíkem kolovat mezi chroptícími pacienty. Tepová frekvence a tachypnoe zřetelně, byť jen na přechodnou dobu, poklesly. Jakmile se však láhev s kyslíkem, na niž si mezitím pacienti zvykli, vyprázdnila, proměnila se euforie rázem v trýznivé abstinenci příznaky. Byť byl pomoci „vzduchu znamenajícího život“ zprostředkován i jistý pocit úlevy, byly úspěchy v léčbě insuflacemi přece jenom výjimkou a na smrtelný zápas umírajících neměly v konečné instanci žádný vliv. Nedostatek přístrojů, které byly k dispozici, buď jak buď, této adjuvantní terapie vymezil úzké meze.

Léky proti syfilis a další chemoterapeutika

Důrazné byly snahy o nasazení přímo působících chemoterapeutik proti ještě spornému původci chřipky a proti původci obávaných sekundárních pneumonií. Lékařské



Zázračný prostředek neosalvarsan – mobilizovaný i proti španělské chřipce.

odborné časopisy opakovaně referovaly o senzačních průlomech, přičemž se výsledky většinou opíraly o příliš malý počet případů. Tak se během pandemie obzvláště terapeutických poct dočkaly léčivé látky jako sublimát, jod nebo vioform. Jako chemoterapeutika i pro účely profylaxe se podle Julia Morgenrotha nasazovaly deriváty chininu eukupin, optochin a vucin. Lékaři doufali, že se jim díky co nejčasnější aplikaci eukupinu podaří odvrátit pneumonické komplikace.⁸ V pokročilých stadiích zápalu plic nebo při septickém průběhu se tímto postupem nedosáhlo žádného úspěchu.

Specifická účinnost byla přičítána i léku proti syfilis salvarsanu, respektive jeho lépe snášenému nástupci neosalvarsanu.⁹ Tato specialita exportovaná kdysi do Ameriky nebezpečnými vodami obchodní ponorkou byla tak vzácná, že byla padělateli napodobována z plavené křídly nebo čisticího prášku a dávana do oběhu v zatavených skleněných trubičkách. Teď se v odborných médiích objevila řada doporučení na užívání neosalvarsanu i při chřipce. Přirozeně, že se zase hned přihlásili o slovo skeptikové, kteří z užití neosalvarsanu v léčbě chřipky nebyli nikterak nadšení. A kliniky měly o důvod víc k bezradnosti.

Séroterapie

Velké naděje byly vkládány do séroterapie, pasivní imunizace prostřednictvím sér obsahujících protilátky, které se proti záškrtu a tetanu osvědčily jako skutečně pozeňnaní.¹⁰ Například Ulrich Friedemann, nástupce Roberta Kocha na Pruském institutu infekčních nemocí v berlínské nemocnici Rudolfa Virchowa, podal zprávu o překvapivých změnách v klinickém obrazu nemocí, jichž během pandemie údajně dosáhli díky séroterapii. Očekávání spojená s autoséry, séry proti streptokokům, rekonvalescentními séry, koňskými séry a koňskými séry proti záškrtu se však v mnoha dalších případech nenaplnila. Z odlišných fyziologických úvah vycházela parenterální léčba proteinovými látkami, při níž byla injekcí aplikována libovolná cizorodá bílkovina (např. koňské sérum nebo také převarované kravské mléko), třeba za účelem eliminace průdušinkových pseudomembrán nebo také za účelem změny konzistence hnisavého sputa v tekutinu.

Koloidní stříbro a urotropin

Během pandemie roku 1918 byly široce rozšířeny koloidní preparáty stříbra podle drážďanského chirurga Benno Credého, jejichž baktericidní účinnost byla u bakteriálních zápalů plic chválena obzvláště při nasazení proti streptokokům a stafylokokům.



Reklama na lysoform, antiseptikum používané i při chřipce let 1918–1920.

Šlo o léčiva jako kollargol, septargol nebo argochrom. Denní podávání elektrargolu intravenózně při chřipkové pneumonii doporučoval například Julius Citron, profesor II. lékařské kliniky Královské nemocnice Charité v Berlíně.¹¹ Jako proponent kollargolu v kombinaci s vlhkými zábaly vystoupil v Praze MUDr. Jan Šimsa ze sanatoria v Krči, jelikož se u chřipky jedná o septický proces, který právě musí být rychle a energicky potlačen pomocí antiseptických prostředků: „Podmínkou je, aby případ byl svěží, první nebo druhý den choroby. Jakmile najdu rachoty v dolní části plic, namažu záda mastí kollargolovou 2–3 gramy, která se musí vtírat do kůže asi čtvrt hodiny důkladně do sucha. Přes prsa dá se pak ovin s mokřým ručníkem, dobře vyždímaným, a přes to ovin suchý. Vlhké teplo podporuje vstřebávání léku do krve a tiší bolesti. Obvykle druhý den horečka klesne a zánět na plicích se zastaví. Dle potřeby opakuje se mazání druhý a třetí den. Více nikdy není třeba.“¹² K exotickým lékům v léčbě chřipky anno 1918 patřil také kreosot, antiseptický destilát vyráběný většinou z dehtu bukového dřeva. Tmavě žlutý, po kouři chutnajícím roztok kyseliny karbolové (fenolu) byl starším generacím znám jako prostředek proti kašli a tuberkulóze. Během pandemie španělské chřipky byla jeho směs s kodeinem a diacetylmorfinem propagována pod obchodním jménem Sirup Famel.¹³

Urotropin (hexametylentetramin) je dnes v lékařských kontextech znám už jen jako účinná látka proti nadměrnému pocení nohou a v podpaží. Kolem roku 1918 měl však tento produkt kondenzace formaldehydu a amoniaku širší oblast indikace, obzvláště

jako antibakteriální diuretikum v urologii. I vojáci na frontách první světové války znali tuto substanci, kterou měli v torbách neustále u sebe jako hořlavý prášek pro své přenosné vařiče. Jako dezinfikující a baktericidní prostředek proti chřipce byl perorálně i intravenózně aplikovatelný urotropin nadšeně oslavován. Bohužel i v tomto případě se na scéně objevili škarohlídi, kteří urotropinu při léčení chřipky upírali jakoukoli terapeutickou hodnotu.¹⁴

Závěry a možná poučení

V důsledku razantní dynamiky pandemické infekce, jež během několika málo týdnů vytrhla ze života desetitisíce většinou mladých lidí, nebylo na seriózní experimentální kroky nebo důkladné testování léků, navíc ještě na pozadí rozpadajícího se státního zřízení, ani pomyslení. Kvůli zásadní neúčinnosti údajných specifických léků se musela léčba v podstatě omezit na symptomatická opatření. Pacientům trpícím chřipkou a četnými komplikacemi to bezpochyby v mnoha případech pomohlo. V této souvislosti je třeba ocenit i úspěchy chirurgů, kteří při zánětech středního ucha v důsledku chřipky intervenovali paracentézami, v případě stenozujících chřipkových laryngitid život zachraňujícími tracheotomiemi nebo ve snad tisících případech úporných pleurálních empyémů resekci žebor.

Hledání specifické účinné látky nakonec nevedlo k úspěchu. Teprve po desetiletích základního virologického výzkumu vyústilo od 60. let minulého století v antivirální léčbu, spojenou s velkými nadějemi. V důsledku vytvoření rezistence, ke kterému

došlo, však i v této oblasti zavládlo vystřízlivění. A tak i 100 let po španělské chřipce stále není k dispozici zázračný prostředek proti chřipce, ve který svého času všichni toužebně doufali.

Proti často smrtelným průvodním pneumoniím neexistoval roku 1918 žádný specifický lék, bakteriální zápaly plic přestaly být postrachem až po druhé světové válce se zavedením penicilinu a dalších antibiotik do lékařské praxe. I zde představuje narůstající rezistence určitý faktor nejistoty, na který je v případě budoucích pandemií třeba pamatovat.

V důsledku absence uspokojivé terapie hledali lékaři již roku 1918 spásu v účinné

prevenci. Na základě mylného předpokladu bakteriální etiologie zůstávaly pokusy o imunizaci v roce 1918 neúspěšné. Pandemická očkovací látka v dnešním pojetí by bývala mohla ochránit velkou část osob, které onemocněly během druhé chřipkové vlny. Jistě by bylo zajímavé dovědět se, jaký užitek přinesla na mnoha místech prováděná imunizace proti bakteriím provázejícím původce choroby.

Souhrnně je třeba říci, že lékaři měli sice v letech 1918–1920 řadu symptomatically působících léků, ne však onen specifický lék proti španělské chřipce a jejím komplikacím, ve který všichni doufali. Často se tak nedalo zabránit fatálnímu konci: umí-

rající trpící trýznivými dýchacími potížemi při plném vědomí sledovali, jak se je lékaři pokoušejí zachránit, dokud s hrůzou nepoznali hrozící konec. Oběti chřipky byly po stovkách a po tisících přinášeny do pitevnických sálů, kde byly při obdukcích pravdělně konstatovány rozvinuté hemoragické otoky plic. Prosektori hovořili o jakémsi druhu vnitřního utopení.¹⁵ Patologům nacházejícím se tenkrát v zenitu své důležitosti připadla při výzkumu záhadné pandemické nemoci klíčová role a jejich příspěvky nadlouho dominovaly vědeckým publikacím k pandemii. Ani oni však nedokázali říci, čím by se tato vražedná chřipka bývala dala zastavit.

Literatura

- Bohemia, 25. 12. 1918:7.
- Lidové noviny, 10. 10. 1918:3; Venkov, 10. 10. 1918:3.
- Levinthal W, Kuczynski MH, Wolff EK. Epidemiologie, Ätiologie, Pathomorphologie und Pathogenese der Grippe. München/Wiesbaden 1921:22–23.
- Starko K. Salicylates and pandemic influenza mortality, 1918–1919 pharmacology, pathology, and historic evidence. Clin Infect Dis. 2009;49:1405–1410.
- Friedemann U. Therapeutische Erfahrungen aus der diesjährigen Grippeepidemie. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1920;46(11):283–285.
- Wagner GA. Aus der deutschen Geburtshilflichen Universitätsklinik in Prag: Zur Behandlung der Grippepneumonie. Wiener klinische Wochenschrift 1918;31(46):1224n.
- Berliner klinische Wochenschrift 1920;57(22):523.
- Rosenfeld F. Eukupin bei der Behandlung der Grippe sowie des akuten Gelenkrheumatismus. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1919;45(31):853.
- Alexander A. Die Behandlung der Lungenkomplikationen der Grippe mit Kalzium und Neosalvarsan. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1918;44(46):1272.
- Friedemann U. Ueber Serumtherapie der Grippepneumonie. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1918;44(47):1293.
- Citron J. Das klinische Bild der spanischen Grippe. Berliner klinische Wochenschrift 1918;55(43):1021.
- Právo lidu, 19. 10. 1918:6.
- Vysoký J. Chřipková epidemie v české dětské nemocnici r. 1918. Čas Lék Čes 1919; 58(17):374.
- Wiener klinische Wochenschrift 1918;31(43):1166–1168.
- Salfellner H. Španělská chřipka. Příběh pandemie z roku 2018. Praha: Vitalis, 2018:5.

Inzerce



Harald Salfellner

Španělská chřipka. Příběh pandemie z roku 2018

168 stran, s četnými barevnými vyobrazeními

váz., přebal s reliéfní ražbou

ISBN 978-80-7253-332-9

Nakladatelství Vitalis, 2018

Před sto roky, když se krvavý zápas národů po čtyřech letech chýlí ke konci, nabývá na obrátkách smrtonosná epidemie – pověstná pandemie španělské chřipky. Armáda mrtvých narůstá každým dnem, po desetiletích budou epidemiologové mluvit o 20 až 50, někteří dokonce o 100 milionech obětí chřipky na celém světě. Počet vyhaslých lidských životů tak vysoce překračuje krvavou daň, kterou si vybrala celá světová válka. Právě včas ke 100. výročí pandemie předložil historik lékařství Harald Salfellner bohatě ilustrovanou publikaci, jež dnešnímu čtenáři tuto epidemii přibližuje v jejích globálních souvislostech a dopadech. Ve 30 kapitolách autor líčí nejasný původ nemoci, průběh jednotlivých vln i klinický obraz obávaných zápalů plic, proti nimž byli lékaři tehdy prakticky bezmocní. Z nepřeberného množství použitých pramenů zřetelně vystupuje i lidský rozměr pandemie, trýznivé umírání mladých civilistů a vojáků, chroptění umírajících matek s kojenci v náručí. Mezi miliony umírajících je i rakouský malíř Egon Schiele, francouzský básník Guillaume Apollinaire, vrcholný představitel českého výtvarného kubismu Bohumil Kubišta a Frederick Trump – dědeček pozdějšího prezidenta Spojených států. Tisíce lékařů a zdravotních sester této smrtelné nemoci podlehnou při výkonu svého povolání. Se svými více než 250 vyobrazeními je tato publikace o španělské chřipce nejen první kronikou této epidemie v češtině, nýbrž i fasciující cestou časem na osudová dějiště této největší zdravotní katastrofy v dějinách lidstva.

www.vitalis-verlag.com/cz/spanelska-chripka/

Dušnost způsobená syndromem akutního srdečního selhání

Za článkem následuje komentář

Ian S. Desouza, MD

specialista urgentní medicíny v Brooklynu v New Yorku

Jennifer L. Martindale, MD, MSc.

Klinika urgentní medicíny, Univerzita v Cincinnati (GJF), Cincinnati

Dyspnoe je častým akutním příznakem u pacientů, kteří navštíví pohotovostní oddělení a u kterých je nakonec diagnostikováno akutní srdeční selhání (ASS).¹ U pacientů s nediferencovanou dušností však může být přesná počáteční diagnóza ASS obtížná při prvním standardním vyšetření, které zahrnuje anamnézu, fyzikální vyšetření, elektrokardiografii (EKG), rentgen hrudníku a testování natriuretického peptidu. Tento systematický přehled a metaanalýzy komplexně vyhodnotily diagnostickou přesnost klinického hodnocení a indexových testů, jež lékaři mohou použít k odlišení ASS od jiných klinických stavů u pacientů, kteří navštíví pohotovost s dušností.²

Tento výzkum zahrnoval 57 většinou prospektivních nebo průřezových studií, 52 jedinečných kohort a celkem 17 893 pacientů.² Nebyla nalezena žádná anamnestická proměnná, symptom nebo fyzické vyšetření, jež by mohly významně snížit pravděpodobnost ASS. Výskyt třetí ozvy, resp. cvalu nepatrně zvýšil pravděpodobnost ASS (poměr pozitivní pravděpodobnosti [LR⁺] = 4,0; 95% interval spolehlivosti [CI]: 2,7–5,9), ale byl to nespo-

lehlivý nále. Žádný z abnormálních nálezů EKG podstatně nezvýšil ani nesnížil pravděpodobnost ASS. Přítomnost edému na rentgenovém nálezu mírně zvýšila pravděpodobnost ASS (LR⁺ = 4,8 až 6,5, tab. 1), ale rentgenové snímky hrudníku s negativním nálezem nebyly přínosné. Testování natriuretického peptidu typu B v séru (BNP) zvýšilo pravděpodobnost ASS (LR⁺ > 5,0), ale pouze při výrazně zvýšených koncentracích (více než 800 pg/ml, což odpovídá 800 ng/l;

tab. 2); jak BNP, tak sérové N-terminální natriuretické peptidy typu proB (NT-proBNP) ve velmi nízkých koncentracích (méně než 100 pg/ml [100 ng/l]) byly přínosné při vyloučení ASS. Ultrazvuková sonografie plic u lůžka u tří nebo více artefaktů linie B ve dvou dvoustranných plicních zónách měla mezi diskriminačními testy největší diskriminační hodnotu (LR⁺ = 7,4; 95% CI: 4,2–12,8; negativní poměr pravděpodobnosti [LR⁻] = 0,16; 95% CI: 0,05–0,51). Echokardiografie

Tab. 1 - Významné sdružené výkonnostní charakteristiky testu

	N	n	ASS [%] (95% CI)	Citlivost [%] (95% CI)	Specifita [%] (95% CI)	Positivní LR (95% CI)	Negativní LR (95% CI)
Rentgen hrudníku							
Kerleyovy linie	2	814	46,8 (43,4–50,2)	9,2 (6,5–12,5)	98,8 (97,3–99,6)	6,5 (2,6–16,2)	0,88 (0,69–1,13)
Intersticiální edém	3	2 001	48,3 (46,2–50,5)	31,1 (28,2–34,2)	95,1 (93,6–96,3)	6,4 (3,4–12,2)	0,73 (0,68–0,78)
Cefalizace (překrvení horních polí)	5	1 338	54,0 (51,3–56,6)	44,7 (41,1–48,4)	94,6 (92,6–96,3)	5,6 (2,9–10,4)	0,53 (0,39–0,72)
Alveolární edém	3	2 001	48,3 (46,2–50,5)	5,7 (4,7–6,9)	98,9 (98,4–99,3)	5,3 (3,3–8,5)	0,95 (0,94–0,97)
Ultrazvuk plic							
Positivní B zobrazení	8	1 914	48,2 (46,0–50,5)	85,3 (82,8–87,5)	92,7 (90,9–94,3)	7,4 (4,2–12,8)	0,16 (0,05–0,51)
Echokardiografie							
Restriktivní mitrální vzorec proudění [†] (restrictive mitral pattern [†])	1	125	43,2 (34,9–52,0)	81,5 (68,6–90,7)	90,1 (80,7–95,9)	8,3 (4,0–16,9)	0,21 (0,12–0,36)

ASS = akutní srdeční selhání; CI = interval spolehlivosti; LR = míra pravděpodobnosti.

* Definováno jako ≥ 2 bilaterální plicní zóny s ≥ 3 liniemi na mezikostální prostor.

[†] Definováno jako poměr E/A > 2 nebo poměr E/A mezi 1 a 2 a doba zpomalení (DT) < 130 ms; DT < 130 ms samostatně při fibrilaci síní. Poměr E/A je ukazatelem funkce levé srdeční komory; poměr časných (E) a pozdních (A) komorových rychlostí plnění.

Tab. 2 - Významné intervaly pravděpodobnosti hodnot BNP a NT-proBNP

Hodnota BNP [pg/ml]	n	Interval LR (95% CI)	NT-proBNP [pg/ml]	N	Interval LR (95% CI)
0–100	617	0,14 (0,12–0,18)	0–100	150	0,09 (0,05–0,17)
800–1000	130	5,00 (3,21–7,89)			
1000–1500	160	7,12 (4,53–11,18)			
1500–2500	105	8,33 (4,60–15,12)			
2500–5001	65	8,91 (4,09–19,43)			

BNP = mozkový natriuretický peptid; CI = interval spolehlivosti; LR = poměr pravděpodobnosti; NT-proBNP = N-koncový proBNP.

vizuálně odhadované snížené ejekční frakce byla poměrně přínosná (LR⁺ = 4,1; 95% CI: 2,4–7,2) a zjištění restriktivního mitrálního vzorce proudění bylo vysoce prediktivní pro ASS (LR⁺ = 8,3; 95% CI: 4,0–16,9).

Upozornění

Pacienti přijatí na pohotovostní oddělení s dušností se liší od pacientů primární péče se subakutní, méně závažnou dušností.

Ačkoli toto možné zkreslení spektra může potenciálně ovlivnit platnost studie, přehled analyzoval všechny pacienty urgentního příjmu s dušností a nerozlišoval mezi časovými průběhy onemocnění.² Proto by vypočtené charakteristiky testu měly zachovat použitelnost, ale s ohledem na pravděpodobnou nižší prevalenci ASS (a nižší pravděpodobnost předběžného testování) v klinické populaci může být vyžadováno relativně více testů k potvrzení ASS v prostředí primární péče.

Odhad diagnostické přesnosti každého indexového testu byl omezen chybějícím

skutečným, objektivním kritériem nebo „zlatým“ standardem, proti kterému byl test měřen. Standardem kritéria pro ASS bylo obvykle subjektivní hodnocení dvou nebo více lékařů s údaji z klinického záznamu. Přehled nezhodnotil diagnostickou přesnost anamnestických aspektů, příznaků nebo kombinaci nálezů vyšetření, známých také jako klinický obraz.² Klinický obraz pravděpodobně překonává tyto diagnostické prvky v izolaci a hraje důležitou roli při určování největší pravděpodobnosti ASS.³

Studie, které byly do hodnocení zahrnuty, se lišily v kvalitě. Rozdíly v kritériích pro zařazení či vyloučení mezi zahrnutými studii způsobují různou míru rizika zkreslení spektra. Posouzení souhrnných výsledků by mělo zohlednit střední až vysokou statistickou heterogenitu mezi zahrnutými studii. Pokud jde o analýzu natriuretických peptidů, tento přehled nepovažoval věk za proměnnou, která může měnit hodnoty BNP a NT-proBNP. Mezní hodnoty NT-proBNP rozvrstvené podle věku se od té doby ukázaly při diagnostice ASS jako mírně užitečné.

Přesnost plicní ultrasonografie bude závislá na osobě, která vyšetření provádí, ale stážisté pohotovostního lékaře ve většině zahrnutých studií byli školeni pouze v seminářích. Tedy i školení lékaři mohou rychle dosáhnout procedurálních kompetencí⁴ a ukázalo se, že plicní ultrasonografie má správnou prediktivní hodnotu pro plicní edém ASS, když ji provádějí nováčci a odborníci.⁵

A konečně, provedení plicní ultrasonografie je pravděpodobně citlivé i v čase, protože se zdá, že artefakty linie B odpovídají léčbě plicního edému způsobeného ASS⁶ nebo jiné etiologie.⁷

Závěr

Jednotlivé složky klinické anamnézy a fyzikální vyšetření, EKG a rentgen hrudníku nejsou pro potvrzení nebo vyloučení diagnózy ASS u pacientů přijatých na urgentní příjem užitečné. Pro stanovení diagnózy jsou důležité koncentrace BNP nad 800 pg/ml. Výsledky BNP a NT-proBNP jsou také cenné při vyloučení ASS, když jsou koncentrace pod prahem 100 pg/ml. Plicní ultrasonografie, i když je závislá na osobě, která ji provádí, se dá rychle naučit. A zdá se, že má nejlepší kombinaci testovacích charakteristik k potvrzení nebo vyloučení diagnózy ASS.

Článek v původním znění

Am Fam Physician 2019 Feb 1;99(3):online. Publikováno se souhlasem AAFP.

Chráněno autorským právem.

Literatura

- Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al.; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149(2):209–216.
- Martindale JL, Wakai A, Collins SP, et al. Diagnosing acute heart failure in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2016;23(3):223–242.
- Januzzi JL Jr, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, et al.; ICONRELOADED Investigators. N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide in the emergency department: the ICON-RELOADED study. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(11):1191–1200.
- See KC, Ong V, Wong SH, et al. Lung ultrasound training: curriculum implementation and learning trajectory among respiratory therapists. *Intensive Care Med* 2016;42(1):63–71.
- Chiem AT, Chan CH, Ander DS, Kobylivker AN, Manson WC. Comparison of expert and novice sonographers' performance in focused lung ultrasonography in dyspnea (FLUID) to diagnose patients with acute heart failure syndrome. *Acad Emerg Med* 2015;22(5):564–573.
- Martindale JL, Secko M, Kilpatrick JF, et al. Serial sonographic assessment of pulmonary edema in patients with hypertensive acute heart failure. *J Ultrasound Med* 2018;37(2):337–345.
- Noble VE, Murray AF, Capp R, Sylvia-Reardon MH, Steele DJ, Litepol A. Ultrasound assessment for extravascular lung water in patients undergoing hemodialysis. Time course for resolution. *Chest* 2009;135(6):1433–1439.

Komentář k článku

Dušnost způsobená syndromem akutního srdečního selhání

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

Srdeční selhání akutní i chronické se v posledních letech stává stále častější nemocí zejména ve věkové kategorii nad 70 let. Se srdečním selháním tak běžně může přijít do styku každý lékař a klíčová je rychlá diagnostika. Proto jsou i u nás pravidelně publikována doporučení týkající se srdečního selhání.^{1,2} Rozvíjí se významně nové možnosti léčby, především farmakoterapie. Proto je časná diagnostika velmi důležitá. Z ní vyplývá pak obvykle neprodlené odeslání nemocných k hospitalizaci či ke specialistovi.

Anamnéza i základní fyzikální vyšetření zůstávají důležité a neměnné. U akutního srdečního selhání jde především o diferenciální diagnostiku akutní dušnosti. Mění se ale i další diagnostické postupy. Zde přeložený doporučený postup pro americké praktické lékaře ukazuje, kam se může moderní diagnostika ubírat.

Standardní vyšetření zahrnuje podle tohoto doporučení anamnézu, fyzikální vyšetření, elektrokardiografii, rentgen hrudníku a testování natriuretického peptidu. EKG je extrémně důležité k vyloučení akutní koronární příhody. Využití dalších metod v ordinaci z našeho hlediska nemusí být jednoduché. V řadě zemí i v Evropě je běžné, že praktický lékař vlastní rtg přístroj a vlastní i laboratorní analyzátor s širším spektrem vyšetření. U nás směřuje medicína k centralizaci pohotovostí na příjmy nemocnic, kde je větší zázemí přístrojů. Zavedení rentgenu do ordinací praktických lékařů je v současné době již nereálné. Rozšíření analyzátorů

v ordinaci o měření natriuretického peptidu je ale pravděpodobné.

Echokardiografie a sonografie se u nás stále považují za metody specialistů, i když se dostávají do doporučených atestačních evropských náplní internistů i praktických lékařů. U nás zcela jistě platí, že využití sonografie z interkostálního prostoru v diagnostice tekutiny na plicích by bylo velmi neobvyklé.

Podíváme-li se do tabulky 1 v komentovaném článku, vidíme velký význam snímku hrudníku v akutní diagnostice. Vypočtená specifita a senzitivita se týkají samozřejmě jen akutního srdečního selhání. Příčinou akutní dušnosti může být mnoho dalších, zejména plicních onemocnění, a tak pro vyšetření pacienta nejsou důležité jen zde uváděné vysoké specifity a senzitivity některých rtg příznaků ale i vyloučení jiných diagnóz.

Vysokou specifitu a senzitivitu má ultrazvukové vyšetření plic a je pravděpodobné, že vývoj moderní medicíny směřující

k vybavení ordinací praktických lékařů i internistů ultrazvukem nemá význam jen při abdominální diagnostice či punkcích výpotků, ale i v kardiologické a angiologické diagnostice. Toto vyšetření má ze všech zde uváděných nejvyšší specifitu a senzitivitu. Navíc je využitelné pravděpodobně i v monitorování léčby. Podobně významné je vyšetření proudění na mitrální chlopní, s jen mírně nižší specifitou a senzitivitou. Lze ale očekávat, že echokardiografie pronikne brzy do interních ambulancí a až později do ordinací praktiků.

U biochemických a hematologických vyšetření dochází v poslední době k výraznému rozšiřování vyšetřovacích metod v ordinacích a je pravděpodobné, že dojde brzy k rozšíření o metody využívané v kardiologické diagnostice.

Uvedený americký doporučený postup tak ukazuje, kam se bude akutní diagnostika v primární péči a na centrálních příjmech a pohotovostech ubírat, a je velmi pravděpodobné, že tento vývoj nastane i u nás.

Literatura

1. Špinar J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání - ČKS 2011. Vnitř Lék 2012;58 (Suppl. 1):4-40.
2. Hradec J, Býma S. Chronické srdeční selhání. Doporučené postupy SVL, Praha 2019.

PEROZIN® je patentovaný přírodní krém
poskytující výhody kryoterapie (léčba chladem)
pro rychlou úlevu od bolesti:

- **SVALŮ:** namožené svaly, výrony, ranní ztuhlost, křeče, těžké a unavené nohy, svalová únava vyvolaná cvičením a nadměrnou zátěží
- **KLOUBŮ:** kotníky, kolena, kyčle, zápěstí, lokty, ramena, krk a záda (bez ohledu na příčinu bolesti)
- **KOSTÍ:** růstové bolesti apod.

PEROZIN® je pro svůj obsah protizánětlivých složek používán
pro účinnou a dlouhodobou úlevu od bolesti také u:

- DEGENERATIVNÍCH ONEMOCNĚNÍ KLOUBŮ
- ZÁNĚTLIVÝCH ONEMOCNĚNÍ KLOUBŮ
- REVMATISMU
- DNĚ

PEROZIN® je:

- BEZPEČNÝ
- ÚČINNÝ
- VHODNÝ I PRO TĚHOTNÉ ŽENY A DĚTI OD 3LET

Návod na použití pro dospělé a děti od 3let:

vezměte malé množství **Perozinu®** a vetřete ho do postižené oblasti 1-3krát denně.

Nejlépeších výsledků dosáhnete, pokud budete vtírat **Perozin®** před a po horké koupeli/sprše.

Po každém použití si umyjte ruce. Vyvarujte se kontaktu s očima. Pouze pro zevní užití.

Složení:

Aqua, Alcohol denat, Menthol, Cetearyl Alcohol, Glycerin, Mentha Arvensis, Cetyl Palmitate, Glyceryl Stearate Citrate, Caprylic/capris Triglyceride, Rosmarinus Officinalis, Arnika Montana, Zingiber Officinalis, Tocopheryl Acetate, Octyldodecanol, Carbomer, Sodium Gluconate, Sodium Hydroxide, Phenoxyethanol, Sodium Dehydroacetate, Limonene, Linalool.



Vyrobeno v Dánsku společností: **Perozin ApS**
Pharmagen CZ s.r.o., Reinerova 1712/9, 163 00 Praha 6
 Tel.: +420 774 814 574, e-mail: medical.care@pharmagen.cz



Kelapher®
Lipozomální laktoferin

Inovativní patentovaná technologie pro:

- Léčbu dermatologických poruch
- Hojení drobných povrchových ran



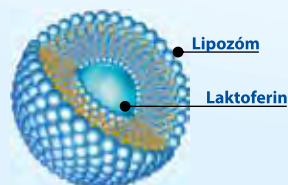
Kelapher® Cream 50 ml

Přírodní produkt

- » využívá protein laktoferin, již v lidském těle obsažený
- » je bezpečný
- » vhodný pro těhotné ženy a děti od 3 let*
- » není fotosenzitivní
- » nemá kontraindikace s jinými léčivými přípravky

Urychluje a zintenzivňuje hojivý proces díky:

- » schopnosti vychytávat volné radikály kovů
- » antibakteriálním účinkům
- » zvýšení transdermálního průniku účinné látky
- » selektivnímu a kontrolovanému uvolňování účinné látky



Zdravotnický prostředek - volně prodejné v lékárnách

Složení: voda, laktoferin (lipozomální technologie), glycerin, propylenglykol, xantranová guma, Tinovis ADE, fenoxxyethanol, methylsulfonylemethan, triethanolamin, EDTA

Indikace:

Dyschromie (změna kožní pigmentace) jako následek ekchymózy:

- po úraze
- po operačních výkonech
- u chronické žilní nedostatečnosti (CVI)
- v okolí bérkových vředů
- po neablačních laserových ošetřeních
- po aplikaci epilačních a cévních laserů

Použití:

- Aplikujte na postižené místo 2x denně až do odeznění příznaků

* U těhotných a dětí do 3 let konzultujte použití přípravku s lékařem.



Dyschromie u CVI před a po léčbě Kelapher® Cream (48 hodin)



Výhradní distributor pro Českou a Slovenskou republiku: **Pharmagen CZ s.r.o.**, Reinerova 1712/9, 163 00 Praha 6 - Řepy

TDC Technology Dedicated to Care S.R.L. - Via Copernico, 38 - 20125 Milán (Itálie)

www.kelapher.cz

Diabetické onemocnění ledvin: diagnostika, léčba a prevence

Za článkem následuje komentář

Kathryn McGrath, MD
Sidney Kimmel Medical College, Fakultní nemocnice
Thomase Jeffersona ve Filadelfii v Pensylvánii
Rina Edi, MD
Kalifornská univerzita, San Diego, Kalifornie

Celosvětově má přibližně 20 % ze 400 milionů jedinců s diabetes mellitus diabetické onemocnění ledvin (DOL). DOL je spojeno s vyšší kardiovaskulární morbiditou a mortalitou způsobenou mnoha příčinami, proto je rozhodující včasná diagnostika a léčba. Screening na časné DOL se nejlépe provádí každoročním testováním poměru albumin/kreatinin v moči a diagnóza je potvrzena opakovaným zvýšením vylučování albuminu močí. Terapie zahrnuje léčbu hyperglykemie, hypertenze, hyperlipidemie a ukončení užívání tabáku. Mnoho antihyperglykemických léků, včetně inhibitorů SGLT2 (sodíko-glukózový kotransportér 2), agonistů receptoru GLP-1 (glukagonu podobný peptid-1) a inhibitorů DPP-4 (dipeptidylpeptidáza-4), může pomoci zabránit DOL snížením hladiny glukózy v krvi a prostřednictvím vlastní renální ochrany. Krevní tlak by měl být monitorován při každé klinické kontrole a udržován na hodnotě nižší než 140/90 mmHg, aby se zabránilo mikrovaskulárním změnám. Inhibitory ACE (angiotenzin konvertující enzym) a ARB (blokátory receptoru pro angiotenzin) zabraňují progresi DOL a mohou snižovat albuminurii. U všech pacientů s DOL by měla být zvážena terapie statinem, odvykání kouření snižuje riziko DOL. Vzhledem ke složitosti onemocnění a riziku špatných výsledků je pro pacienty, kteří postupují do stadia 3 DOL nebo dále, výhodné svěřit se do péče specialistů na nefrologii.

Celosvětově má diabetes mellitus více než 400 milionů lidí a do roku 2035 může být postiženo téměř 600 milionů lidí.¹ Ve Spojených státech má diabetes přibližně 12 % populace a až 25 % těchto osob může být nedagnostikováno.² Toto onemocnění postihuje pacienty všech věkových skupin, pohlaví, rasových nebo etnických skupin, úrovně vzdělání a úrovně příjmu.² Diabetické onemocnění ledvin (DOL) postihuje asi 20 % pacientů s diabetem.³ DOL je spojeno se zvýšeným rizikem morbidity a mortality a je hlavní příčinou konečného stadia onemocnění ledvin (ESRD) ve Spojených státech.^{4,5}

Prevence diabetu v běžné populaci je nejúčinnějším prostředkem minimalizace dopadu DOL; pochopení rizikových faktorů pro rozvoj DOL může pomoci s včasnou identifikací a zásahem. Účinné používání pokynů pro screening, léčebných strategií a doporučení specialistů může zabránit progresi DOL. Je posuzována role praktických lékařů v primární péči při léčbě pacientů s DOL a diabetem 2. typu.

Patofyziologie

DOL má mnoho patofyziologických mechanismů zahrnujících mikrovaskulární

makrovaskulární změny. Tyto změny vedou k albuminurii, snížené glomerulární filtraci nebo k obojímu. Čas do rozvoje DOL se liší podle patofyziologie diabetu, věku při diagnóze a řady dalších rizikových faktorů; jeho incidence je přibližně 2 % pacientů s diabetem ročně⁶ (tab. 1).^{7,8} DOL klasicky postupuje od mikroalbuminurie (30 až 300 mg denně) k makroalbuminurii (více než 300 mg denně) a postihuje 25 % pacientů do 10 let od diagnózy diabetu 2. typu.⁶ Tyto změny mohou chronologicky korelovat s vývojem diabetické retinopatie.⁶ S progresí onemocnění ledvin dramaticky stoupají kardiovaskulární morbidita

Tento článek splňuje kritéria AAFP pro další vzdělávání lékařů (CME).

Zveřejnění autorů: Žádné relevantní finanční vztahy.

Informace pro pacienty od autorů tohoto článku jsou dostupné na <https://familydoctor.org/condition/diabetic-nephropathy/>

Klíčová doporučení pro praxi

Klinická doporučení	Hodnocení důkazů	Reference	Komentáře
Jednotlivci s diabetem mellitus 2. typu by měli být vyšetřeni na albuminurii v době diagnózy a poté každoročně	C	9	Konzistentní klinické pokyny
U dospělých s diabetem by měl být metformin používán jako léčba první linie pro snížení hladiny glukózy, protože je spojena se snížením glykovaného hemoglobinu HbA _{1c} , sníženým rizikem selhání ledvin a sníženou mortalitou	B	26, 31	Konsenzuální klinický pokyn založený na velké metaanalýze a systematickém přezkumu
Agonisté receptoru GLP-1 nebo inhibitory SGLT2 by se měly považovat za terapii druhé linie u pacientů s DOL, aby se snížila progresse DOL	B	19–24, 27, 28, 31	Konzistentní nálezy z několika velkých randomizovaných kontrolovaných studií a doporučení z praxe založené na důkazech (směrnice American Diabetes Association)
Pacienti s hypertenzí a diabetem by měli být léčeni inhibitory ACE nebo ARB, aby se snížila rychlost progresse DOL	A	37–39, 43	Několik velkých randomizovaných kontrolovaných studií
Pacienti s DOL by měli dodržovat dietu s omezeným obsahem bílkovin (0,8 g na kilogram denně)	C	48, 49	Velké metaanalýzy
U žen v reprodukčním věku s diabetem by měla být terapie inhibitory ACE nebo ARB zahájena až po zvážení potenciálních teratogenních účinků	C	51	Odborné klinické pokyny

ACE = angiotenzin konvertující enzym;
 ARB = blokátory receptoru pro angiotenzin (sartany);
 DOL = diabetické onemocnění ledvin;
 GLP-1 = glukagon-like peptid 1;
 SGLT2 inhibitory = inhibitory transportéru SGLT2 (glifloziny);
 A = konzistentní, kvalitní důkaz orientovaný na pacienta;
 B = nejednotný nebo omezený důkaz orientovaný na pacienta;
 C = konsenzus, důkazy zaměřené na nemoc, obvyklá praxe, znalecký posudek nebo série případů.
 Informace o systému hodnocení důkazů SORT naleznete na adrese <https://www.aafp.org/afpsort>.

a mortalita. U pacientů, u kterých se vyvine makroalbuminurie, je v kterémkoli daném roce riziko úmrtnosti (4,6 %) vyšší než riziko progresse do ESRD (2,3 %).⁶

Screening a diagnostika

Mikroalbuminurie je nejčasnějším detekovatelným markerem DOL a je definována jako zvýšené hladiny albuminu v moči⁹ (tab. 2).^{7, 9–11} American Diabetes Association doporučuje každoroční screening močového albuminu (spotový test albumin/kreatinin v moči) a odhadovanou rychlost glomerulární filtrace (eGFR) u pacientů, kteří měli diabetes 1. typu po dobu nejméně pěti let, u všech pacientů s diabetem 2. typu počínaje časem diagnózy a u všech pacientů s komorbidní hypertenzí.⁹

Screening na mikroalbuminurii lze provést třemi způsoby: 24hodinový sběr, který umožňuje současné měření clearance kreatininu; časový (čtyřhodinový nebo noční) sběr moči; měření poměru albumin/kreatinin v náhodných vzorcích.⁹ Odběr vzorků lze snadno provést v ordinaci a je to obvykle preferovaný způsob.⁹ Vzhledem k tomu, že poměr albumin/kreatinin může být zvýšen nezávisle na poškození ledvin, je třeba uvážovat o možnosti jiných příčin zvýšených hodnot poměru albuminu/kreatininu v moči (tab. 3).^{9, 11} Kvůli této variabilitě při vylučování albuminu močí musí být dva ze tří vzorků poměru albuminu/kreatininu v moči odebraných v období tří až šesti měsíců abnormální (30 mg albuminu na gram kreatininu až 300 mg albuminu na gram kreatininu), než bude stanovena diagnóza mikro-

Tab. 1 - Faktory ovlivňující rychlost nástupu a progresse onemocnění ledvin [Upraveno podle 7 a 8]

Ovlivnitelné
Věk při diagnóze
Rodinná historie
Úroveň formálního vzdělávání
Mužské pohlaví
Diabetes mellitus 1. typu
Potenciálně ovlivnitelné
Užívání alkoholu
Hyperglykemie
Hyperlipidemie
Hypertenze
Obezita
Fyzická aktivita
Sociální zázemí

Tab. 2 - Laboratorní hodnocení diabetického onemocnění ledvin [Upraveno podle 7 a 9-11]

Test	Použitá měření	Diagnostický výsledek	Další úvahy
24hodinový sběr moči (mg za 24 hodin)	Hladiny bílkovin v moči a kreatininu	Mikroalbuminurie: 30 až 300 mg za 24 hodin Makroalbuminurie: více než 300 mg za 24 hodin	Výpočet clearance kreatininu se provádí současně
Měření kreatininu a výpočet eGFR	Hladina kreatininu v krvi; používá k určení eGFR rovnici CKD-EPI	Hyperfiltrace se vyskytuje na počátku onemocnění s eGFR, poté se s postupem onemocnění snižuje	–
Renální biopsie	Elektronová mikroskopie Světelná mikroskopie	Ztluštění glomerulární bazální membrány Mezangiální expanze Nodulární glomeruloskleróza, Kimmelstielův-Wilsonův syndrom	Provádí se, pokud není jasná etiologie onemocnění ledvin. Postup má riziko komplikací, zejména krvácení
Rychlý test moči (miligram albuminu na gram kreatininu)	Hladina bílkovin v moči	Mikroalbuminurie: 30 až 300 mg/g Makroalbuminurie: více než 300 mg/g	Provádí se v ordinaci; vyžaduje opakovaná měření pro potvrzení
Časový sběr moči (4 hodiny nebo přes noc) mikrogramů albuminu za minutu	Hladina bílkovin v moči	Mikroalbuminurie: 20 až 200 µg Makroalbuminurie: více než 200 µg	–

eGFR = odhadovaná rychlost glomerulární filtrace.

Tab. 3 – Kdy zvážit alternativní diagnostiku diabetického onemocnění ledvin [Upraveno podle 9 a 11]

Zvažte další příčiny abnormálního poměru albumin/kreatinin, pokud má pacient některý z následujících stavů:⁹
Místnavé srdeční selhání Cvičení během posledních 24 hodin Horečka Infekce Výrazná hyperglykemie Menstruace
Zvažte jiné příčiny albuminurie, pokud má pacient některý z následujících stavů:¹¹
Absence diabetické retinopatie Nízká nebo rychle klesající GFR Více než 30% snížení GFR během dvou až tří měsíců od zahájení léčby inhibitory ACE nebo ARB Přítomnost aktivního močového sedimentu Rychle rostoucí proteinurie nebo nefrotický syndrom Refrakterní hypertenze Příznaky jiných systémových onemocnění

ACE = angiotenzin konvertující enzym;
ARB = blokátory angiotenzinových receptorů (sartany);
GFR = rychlost glomerulární filtrace.

albuminurie.⁹ Makroalbuminurie (více než 300 mg albuminu na gram kreatininu) v jednom vzorku může potvrdit diagnózu v nepřítomnosti komplikujících faktorů¹¹ (tab. 3). U pacientů je větší pravděpodobnost vzniku ESRD, pokud mají perzistentní a vážně zvýšené hladiny albuminurie (300 mg na gram nebo vyšší).

Screening DOL by měl také zahrnovat měření sérového kreatininu a eGFR.¹¹ eGFR by se měla vypočítat ze sérového kreatininu pomocí rovnice CKD-EPI¹² (<https://www.mdcalc.com/ckd-epi-equations-glomerular-filtration-rate-gfr>).

Diagnóza se provádí klinicky, pokud má pacient známky onemocnění ledvin a nemá jinou primární etiologii. Včasné doporučení k nefrologovi (u chronického onemocnění ledvin ve stadiu 3 nebo 4) může pomoci zlepšit výsledky DOL a mělo by být zváženo.

Léčba

Identifikace pacientů s mikroalbuminurií umožňuje včasné zahájení léčby, aby se zabránilo progresi onemocnění a snížilo se riziko ESRD. Léčba DOL primárně zahrnuje pečlivé zvládnutí hyperglykemie a hypertenze s použitím léků, které mají pro ledviny přínos. Pozornost je třeba věnovat i jiným, potenciálně ovlivnitelným rizikovým faktorům (tab. 1).

Glykemická kontrola

Žádné velké studie konkrétně nevyhodnocovaly ideální cílové hladiny glykemie, aby

se zabránilo DOL, ale několik studií se snažilo objasnit optimální úroveň kontroly glykemie, aby se zabránilo makrovaskulárním (např. infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, smrt) a mikrovaskulárním (např. retinopatie, DOL) komplikacím diabetu.^{15–17} Americká diabetologická asociace doporučuje cílovou hladinu HbA_{1c} nižší než 7 % (53 mmol/mol) pro mnoho dospělých, zatímco směrnice z roku 2018 od American College of Physicians naznačuje, že hodnota 7–8 % (53–64 mmol/mol) může být vhodnější.^{16,17} Nižší hodnoty HbA_{1c} [např. méně než 6 % (42 mmol/mol) vs. 7–8 % (53–64 mmol/mol)] byly spojeny se snížením DOL, ale za cenu více hypoglykemických příhod, polyfarmacie a zvýšené úmrtnosti.^{14,18} U některých pacientů mohou být vhodné změny v cílových hladinách HbA_{1c} (tab. 4).^{17,18}

Tab. 4 – Doporučené cílové hladiny HbA_{1c} (American Diabetes Association) [Upraveno podle 17 a 18]

Cílová hodnota HbA _{1c}	Pacienti
< 48 mmol/mol (< 6,5 %)	<ul style="list-style-type: none"> Dospělí tolerující terapii bez hypoglykemie nebo jiných komplikací Dlouhá délka života
< 53 mmol/mol (< 7 %)	<ul style="list-style-type: none"> Optimální cíle pro mnoho dospělých
< 64 mmol/mol (< 8 %)	<ul style="list-style-type: none"> Pokročilé onemocnění ledvin Starší nebo křehcí pacienti Dlouhá doba trvání onemocnění Vysoké riziko hypoglykemie Omezená délka života Významné lékařské komorbidity

Měření HbA_{1c} u pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 4 nebo 5 může být falešně nízké kvůli zkrácené době přežití červených krvinek a související chronické anemii. Za těchto okolností může být rutinní monitorování glukózy přesnější pro testování a plánování léčby.

Hyperglykemie by měla být léčena multifaktoriálním přístupem, včetně hubnutí, cvičení, úpravy stravy a léků. Změny životního stylu a metformin zůstávají u pacientů s diabetem první linií léčby. Analýzy sekundárních dat o středních renálních výsledcích ve velkých studiích naznačují, že léky z více tříd léčiv mohou pomoci snížit progresi k DOL nezávisle na jejich mechanismech snižování glukózy (tab. 5).^{19–29} Agonisté GLP-1 a inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4) zejména snižují progresi albuminurie a SGLT2 snižují rychlost progresu renálního onemocnění a potřebu renální substituční terapie.^{20,22, 24, 27, 28, 30} Vzhledem k této vnitřní ochraně ledvin se dpo-

ručují agonisté GLP-1 a inhibitory SGLT2 jako léčba druhé linie pro pacienty, kteří nedosáhnou cílové hladiny HbA_{1c} změnou životního stylu a užíváním samotného metforminu.³¹

Kontrola tlaku krve

K prevenci a zpomalení progresu DOL je rozhodující kontrola krevního tlaku (TK). TK by měl být sledován při každé rutinní klinické návštěvě.³² Měly by být dodržovány standardní pokyny pro monitorování a diagnostiku TK (včetně toho, že pacient sedí s nohama na podlaze, má podložené paže a je použito ambulantní monitorování TK). Existují určité variace v doporučeních pro cílový TK u pacientů s diabetem a DOL (tab. 6).^{32–34} Několik velkých studií se pokusilo identifikovat nejbezpečnější prahové hodnoty TK, ale rozdíly v podobách studií, kritériích pro zápis a v délce léčby komplikují stanovení jedině jasné cílové hodnoty.^{34–36}

Pro snížení míry mikrovaskulárního onemocnění (včetně DOL) by měl být systolický TK udržován na méně než 140 mmHg a diastolický TK by měl být udržován na méně než 90 mmHg.³⁵ U některých pacientů (např. u pacientů se známým DOL nebo jiným zvýšeným rizikem aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění) mohou být vhodné nižší cíle (130/80 mmHg), v případě, že ho může být dosaženo bez významné léčebné zátěže nebo nežádoucích účinků.

Jedna velká studie u pacientů s diabetem nezjistila žádný významný rozdíl v nepříznivých kardiovaskulárních výsledcích mezi standardní kontrolou (TK nižší než 140/90 mmHg) a intenzivní kontrolou (cílový TK nižší než 120/80 mmHg; p = 0,20). Vyšší výskyt nežádoucích účinků v intenzivní terapeutické skupině, včetně významného snížení eGFR a zvýšení makroalbuminurie, naznačuje, že rizika agresivní kontroly BP mohou převážit nad jakýmkoli přínosem.³⁶

Počáteční léčba hypertenze u pacientů s diabetem by měla zahrnovat změnu životního stylu. To zahrnuje omezení sodíku v dietě (méně než 2300 mg denně), snížení hmotnosti (pokud pacient trpí nadváhou nebo obezitou), zvýšení fyzické aktivity a snížení příjmu alkoholu.³² Léčebný plán specifický pro pacienta by měl být projednán v době diagnózy a doprovázen farmakologickou terapií k dosažení cílového TK (tab. 7).^{37–43}

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) a blokátory receptorů pro angiotenzin (ARB, sartany) zpožďují a snižují progresi DOL.^{37–39, 45} Na základě přehledu v Cochrane Database se dospělo v roce 2012 dšpě k závěru, že inhibitory

Tab. 5 – Vybrané antihyperglykemické látky v DOL [Upraveno podle 19–29]

Léky	Mechanismus účinku	Klinické výsledky	Praktické tipy
Inhibitory DPP-4 ^{19–21}	Zvýšení a prodloužení inkretinové aktivity, čímž se zvyšuje uvolňování inzulínu z beta-buněk pankreatu; snížení sekrece glukagonu. Snížení albuminurie nezávisle na účincích na glukózu a krevní tlak Synergický s telmisartanem (Micardis)	Snížená albuminurie po 24 týdnech (i po 12 týdnech) v retrospektivní studii; novější potenciální RCT nevykazovaly stejný přínos. ²⁰ Poměr albumin/kreatinin v moči se v léčené skupině snížil o 32 % ve srovnání se 6 % ve skupině s placebem. Studie SAVOR-TIMI ukázala zvýšenou míru hospitalizace pro srdeční selhání při použití saxagliptinu (ONGLYZA, zejména pacienti se známým srdečním selháním, zvýšenou hladinou natriuretického peptidu nebo chronickým onemocněním ledvin) ²¹	Zvýšení rizika hypoglykemie při použití v kombinaci s inzulínem nebo sulfonylureou. Nebylo studováno u pacientů s diabetes mellitus 1. typu. Pozor u pacientů se známým srdečním selháním
Agonisté GLP-1 ^{22–24}	Zvýšení vylučování inzulínu pankreatickými beta-buňkami při hyperglykemii; zpomalení vyprazdňování žaludku. Snížení renálního oxidačního stresu. Ochrana endotelových buněk ledvin. Potlačení syntézy zánětlivých cytokinů	Studie LEADER ukázala sníženou rychlost DOL jako sekundární výsledek (snížená proteinurie; žádný účinek na pokročilé výsledky onemocnění) ²² Studie SUSTAIN-6 ukázala sníženou rychlost progresse do makroalbuminurie ²⁴ Zkoušky ukázaly méně srdečních příhod; nižší úmrtnost na všechny příčiny	Nepříznivé účinky: většinou gastrointestinální; spojené se zvýšeným rizikem pankreatitidy a akutním onemocněním žlučníku Nemusí zabránit progresi retinopatie, varování FDA: kontraindikovány u pacientů s anamnézou medulárního karcinomu štítné žlázy nebo mnohočetné endokrinní neoplazie typu 2
Metformin ²⁵	Zlepšuje citlivost na inzulín. Léčivo první volby pro pacienty s diabetes 2. typu. Žádné riziko hypoglykemie. Může být bezpečně použito u pacientů s diabetes 1. typu	Zlepšuje kontrolu glukózy. Dlouhodobé používání zhoršuje absorpci vitamínu B ₁₂ Studie UKPDS ukázala, že metformin je spojen s nižším rizikem selhání ledvin, nižší úmrtností na diabetes a nižší celkovou úmrtností u pacientů s nadváhou s diabetes (specifické mechanismy nejsou definovány) ²⁶	Pokud GFR klesne na < 45 ml za minutu, zvažte snížení dávky; přerušte, pokud stanovená GFR < 30 ml za minutu Je třeba se mu vyhnout v situacích, kdy by mohlo dojít k vysokému riziku akutního poškození ledvin; absolutní riziko laktátové acidózy je však nízké Sledujte hladinu vitamínu B ₁₂ u pacientů užívajících metformin déle než pět let, zejména u pacientů s neuropatií
Inhibitory SGLT ^{27,28}	Sníží reabsorpci filtrované glukózy, což vede ke zvýšené exkreci močí. Mohou mít přímé renovaskulární účinky	Studie EMPA-REG OUTCOME zahrnovala pacienty s diabetes 2. typu a vysokým kardiovaskulárním rizikem; přibližně 65 % mělo CKD ²⁷ Výsledky ukázaly sníženou progresi renálního onemocnění a sníženou potřebu renální substituční terapie	Snížit riziko kardiovaskulární smrti u pacientů s diabetes 2. typu a kardiovaskulárním onemocněním Snížit hmotnost a krevní tlak Opatrnost u pacientů s recidivující infekcí močových cest Zvýšené vylučování glukózy močí může zvýšit riziko kandidových infekcí Nepoužívejte, pokud je GFR < 45 ml za minutu
Thiazolidindiony (např. pioglitazon [Actos]) ²⁹	Zvyšují citlivost na inzulín Sníží glukoneogenezi	Sníží vylučování albuminu močí; snižují vaskulární zánětlivé markery ²⁹ Mohou snížit albuminurii, ale stupeň účinku nemusí být klinicky relevantní	Monitorovat otoky a přírůstky hmotnosti Nepoužívají se u pacientů s diabetes 1. typu Pravidelně monitorujte hladinu alanintransaminázy (ALT) U některých pacientů může způsobit nebo zhoršit srdeční selhání; nepoužívejte u pacientů se symptomatickým srdečním selháním

CKD = chronické onemocnění ledvin;
DOL = diabetické onemocnění ledvin;
FDA = Food and Drug Administration;
GFR = rychlost glomerulární filtrace;
RCT = randomizovaná kontrolovaná studie.

Tab. 6 - Porovnání doporučených cílů TK v různých pokynech [Upraveno podle 32-34]

Pacienti	JNC-8 ³³	ACC/AHA ³⁴	ADA ³²
Cílový TK u pacientů s diabetem mellitus	< 140/90 mmHg	< 130/80 mmHg	<140/90 mmHg
Cílový TK u pacientů s CKD stadia 3 nebo vyšším	< 140/90 mmHg	< 130/80 mmHg	Nespecifikováno
Zvláštní populace	Pacienti > 65 let s CKD nebo diabetem by měli mít cíl < 140/90 mmHg	Sdílené rozhodování u polymorbidních pacientů > 65 let; rizika intenzivní kontroly mohou převažovat nad výhodami	Pacienti s více rizikovými faktory mohou mít prospěch z intenzivnější kontroly s cílem < 130/80 mmHg nebo dokonce < 120/80 mmHg

ACC / AHA = American College of Cardiology/American Heart Association;

ADA = American Diabetes Association;

TK = krevní tlak;

CKD = chronické onemocnění ledvin;

JNC-8 = Eighth Joint National Committee.

ACE snižují riziko nového nástupu mikroalbuminurie nebo makroalbuminurie u jedinců s diabetem s hypertenzí nebo bez hypertenze.³⁷ Ve stejném přehledu bylo zjištěno, že inhibitory ACE snižují riziko úmrtí u pacientů s diabetem ve srovnání s placebem.³⁷ V roce 2011 ukázala velká randomizovaná kontrolovaná studie, že olmesartan (Benicar) zpomaluje nástup mikroalbuminurie ve srovnání s placebem (přestože obě skupiny dosáhly cílových hodnot TK); následné sledování v roce 2014 ukázalo, že tato výhoda je v průběhu času zachována.^{39,43} Neexistuje žádný další přínos pro duální terapii inhibitory ACE a ARB, zatímco riziko hyperkalemie, hypotenze a selhání ledvin se zvyšuje.⁴⁴

Antagonisté aldosteronu mají terapeutický přínos v kombinaci s inhibitory ACE nebo ARB, ale riziko hyperkalemie je vysoké, proto musí být předepsány za pečlivého sledování.⁴¹ Byla prokázána kardioprotektivita blokátorů vápníkových kanálů a thiazidových diuretik, ale nezdá se, že by měly stejný stupeň prospěchu při prevenci vývoje DOL.⁴⁵

Kontrola lipidů

DOL mění metabolismus lipidů, což vede ke zvýšení hodnot komplexu lipoprotein-cholesterol s nízkou hustotou a ke zvýšení rizika nepříznivého vývoje v důsledku aterosklerotické kardiovaskulární choroby. Zatímco statinová terapie významně nemění progresi DOL, snižuje srdeční příhody a úmrtnost u pacientů s ledvinovým onemocněním nezávislým na dialýze (s diabetem nebo bez diabetu).⁵ Mnoho statinů je metabolizováno ledvinami; dávky by proto měly být sníženy, pokud pacient významně snížil eGFR. Dávky atorvastatinu (Lipitor) není třeba upravovat.

Zkoušky hodnotící použití statinu u pacientů na hemodialýze měly smíšené výsledky s nižším stupněm relativního vý-

znamu.^{46, 47} Diskuse a sdílené rozhodování o zahájení a pokračování léčby statiny jsou vhodné pro pacienty s diabetem všech věkových kategorií a ve všech fázích DOL.³²

Dietní opatření

Úprava jídelníčku má potenciál pro prevenci progresse DOL. Důkazy o konkrétních vlivech jsou však smíšené. Americká diabetologická asociace doporučuje u pacientů s DOL dietu s omezeným obsahem bílkovin (0,8 g na kilogram denně) na základě studií, které ukazují, že to může zpomalit pokles GFR a postup do ESRD.^{48, 49} Středomořská strava a dietní postupy vedoucí k zastavení hypertenze (DASH) mohou mít dobré výsledky. Tato strava zahrnuje celozrnné uhlohydráty, vlákninu, čerstvé ovoce a zeleninu, omega-3 a omega-9 mastné kyseliny a méně než 2300 mg sodíku za den. Potravinám, které mají vysoký obsah cukru a nasycených tuků, a zpracovaným sacharidům je třeba se

Tab. 7 - Výběr antihypertenziva u DOL [Upraveno podle 37-43]

Zásah	Mechanismus účinku	Klinický důkaz	Praktické tipy
Inhibitory ACE ³⁷⁻³⁹	Rozšiřují cévy; podporují vylučování sodíku a vody inhibicí sekrece aldosteronu; rozšiřují ledvinové arterioly	Zpožděná progresse z normoalbuminurie do mikroalbuminurie a makroalbuminurie ³⁷ Snižování rizika úmrtnosti Snižování progresse DOL u normotenzních pacientů s mikroalbuminurií ³⁸	Sledování hyperkalemie Nebezpečné v těhotenství Žádný přínos pro kombinování s ARB; může zvýšit riziko ⁴⁰ U pacientů s poškozením ledvin (CrCl < 30 ml za minutu) začněte nižší počáteční dávkou; titrujte pomalu
Antagonisté aldosteronu ^{41, 42}	Vážou se na receptory v distálních tubulech, což má za následek zvýšené vylučování sodíku, chloridu a vody; zvýšená retence draslíku a vodíku Změna clearance testosteronu a produkce estradiolu	Snižování proteinurie a krevního tlaku u pacientů s mírnou až středně těžkou CKD, kteří již mají inhibitor ACE nebo ARB ⁴¹ Studie byly malé a obecně nedostatečné k detekci výsledku zaměřeného na pacienta; není jasné, zda se snížilo riziko závažné události KVO nebo postupu do ESRD	Zvýšení hladiny draslíku (hyperkalemie); zejména u pacientů se sníženou renální clearance Může způsobit gynekomastii U pacientů s CrCl < 50 ml za minutu může být nezbytné snížení dávky spironolaktону Vyhněte se eplerenonu (Inspa) u pacientů s CrCl < 50 ml za minutu
ARB ⁴³	Blokují vazbu angiotenzinu na receptory; inhibují vazokonstrikční a angiotenzin vylučující účinky aldosteronu	Snižování albuminurie ve srovnání s placebem ^{39, 43}	Sledujte hyperkalemii Nebezpečné v těhotenství Žádný přínos v kombinaci s inhibitory ACE ⁴⁰

ACE = angiotenzin konvertující enzym;

ARB = blokátory angiotenzinových receptorů (sartany);

CKD = chronické onemocnění ledvin;

CrCl = clearance kreatininu;

KVO = kardiovaskulární onemocnění;

DOL = diabetické onemocnění ledvin;

ESRD = konečné stadium nemoci ledvin.

vyhnout.⁴⁹ U pacientů s DOL může být dalším dietním opatřením rutinní kontrola změn fosforu, draslíku a vitamínu D v jídelníčku.

Doporučení u dětí a adolescentů

Vyhodnocení a léčba DOL u dětí a dospívajících s diabetem 1. a 2. typu se řídí omezenými důkazy. DOL se vyvíjí mnohem rychleji u pacientů s diabetem 2. typu než u 1. typu.⁵⁰ Z tohoto důvodu by měl být screening zahájen do pěti let od diagnózy diabetu 1. typu (nebo ve věku 10 let nebo do začátku puberty, podle toho, co nastane dříve) a současně s diagnózou diabetu 2. typu.⁵⁰

Léčba inhibitory ACE nebo ARB by měla být zvažována u dospívajících se zvýšeným poměrem albumin/kreatininu a hypertenzí pouze po konzultaci s odborníky na reprodukci (kvůli potenciálním teratogenním účinkům pro mladé ženy). U žen, které zvažují těhotenství, by se neměl používat inhibitor ACE nebo ARB.⁵¹ Vzhledem k tomu, že

užívání tabáku zvyšuje progresi DOL, je třeba poradit adolescentům, aby se vyhnuli kouření (cigarety, elektronické cigarety).⁵¹

Endokrinologické a nefrologické konzultace by měly být zváženy brzy, aby pomohly s léčbou nemoci a prevencí komplikací u mladších pacientů s DOL.

Doporučení u těhotenství

Reprodukční vzdělávání a předběžné poradenství jsou rozhodující pro všechny ženy v plodném věku, které mají diabetes, ale data a informace speciálně o DOL jsou omezené. Mnoho léků (včetně inhibitorů ACE a ARB) je v těhotenství kontraindikováno. Ženy, které uvažují o těhotenství, by se jim proto měly vyhnout. U žen, které mají diabetes a otěhotní, se doporučené glykemické cíle (cíl HbA_{1c} méně než 6 % [42 mmol/mol], pokud je to možné, a méně než 7 % [53 mmol/mol], pokud se vyskytne hypoglykemie)⁵² liší od těch, které jsou určeny pro těhotné ženy, pro zdravé těhotenství a vývoj plodu.

Tento článek aktualizuje předchozí články k tomuto tématu od Roettem, Lieglem a Jabbarpourem⁵³; a Thorp.⁵⁴

Zdroje dat: Vyhledávání PubMed bylo dokončeno v klinických dotazech pomocí klíčového termínu diabetické onemocnění ledvin v kombinaci s pojmy diagnostika, léčba a prevence. Hledání zahrnovalo meta-analýzy, randomizované kontrolované studie, klinické studie a recenze, se zvláštním důrazem na nedávno zveřejněné rukopisy. Prohledali jsme také zprávy Agentury pro výzkum zdravotnictví a důkazy o kvalitě, databázi Cochrane, Essential Evidence Plus a databázi National Guideline Clearinghouse. Vyhledávací termíny: 16. května 2018 a 15. února 2019.

Článek v původním znění
Am Fam Physician 2019;99(12):751–759.
Překlad: J. Moravcová
Publikováno se souhlasem AAFP.
Chráněno autorským právem.

Literatura

- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103(2):137–149.
- Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988–2012. *JAMA* 2015;314(10):1021–1029.
- Murphy D, McCulloch CE, Lin F, et al.; Centers for Disease Control and Prevention Chronic Kidney Disease Surveillance Team. Trends in prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Ann Intern Med* 2016;165(7):473–481.
- Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2016 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States [published correction appears in *Am J Kidney Dis*. 2017;69(3 suppl 1): Svi1–Svii, S1–S668]. *Am J Kidney Dis* 2017;69(3 suppl. 1):A7–A8.
- Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Am J Kidney Dis* 2014;64(4):510–533.
- Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR; UKPDS Group. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63(1):225–232.
- Macisaac RJ, Ekinci EI, Jerums G. Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2014;63(2 suppl. 2):S39–S62.
- Dunkler D, Kohl M, Heinze G, et al.; ONTARGET Investigators. Modifiable lifestyle and social factors affect chronic kidney disease in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int* 2015;87(4):784–791.
- American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019;42(suppl. 1):S124–S138.
- Reidy K, Kang HM, Hostetter T, Susztak K. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *J Clin Invest* 2014;124(6):2333–2340.
- KDOQI. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49(2 suppl. 2):S12–S154.
- Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3(1):1–150.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes [published correction appears in *N Engl J Med* 2009;361(10):1028]. *N Engl J Med* 2009;360(2):129–139.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2545–2559.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560–2572.
- American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018;41(suppl. 1):S55–S64.
- Qaseem A, Wilt TJ, Kansagara D, Horwath C, Barry MJ, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Hemoglobin A1c targets for glycemic control with pharmacologic therapy for nonpregnant adults with type 2 diabetes mellitus: a guidance statement update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2018;168(8):569–576.
- Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al.; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial [published correction appears in *Lancet* 2010;376(9751):1466]. *Lancet* 2010;376(9739):419–430.
- Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, Emser A, Woerle HJ, von Eynatten M. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care* 2013;36(11):3460–3468.
- Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, et al. Linagliptin and its effects on hyperglycaemia and albuminuria in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction: the randomized MARLINA-T2D trial. *Diabetes Obes Metab* 2017;19(11):1610–1619.
- Scirica BM, Braunwald E, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial [published correction appears in *Circulation* 2015;132(15):e198]. *Circulation* 2014;130(18):1579–1588.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):311–322.
- Fujita H, Morii T, Fujishima H, et al. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential. *Kidney Int* 2014;85(3):579–589.
- Marso SP, Bain SC, Consoi A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(19):1834–1844.
- Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316(3):313–324.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS

- 34) [published correction appears in *Lancet* 1998;352(9139):1558]. *Lancet* 1998;352(9131):854–865.
27. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):323–334.
28. Barnett AH, Mithal A, Manasseh J, et al.; EMPA-REG RENAL trial investigators. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(5):369–384.
29. Sarafidis PA, Bakris GL. Protection of the kidney by thiazolidinediones: an assessment from bench to bedside. *Kidney Int* 2006;70(7):1223–1233.
30. Heerspink HJ, Desai M, Jardine M, Balis D, Meininger G, Perkovic V. Canagliflozin slows progression of renal function decline independently of glycemic effects. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(1):368–375.
31. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019;42(suppl. 1):S90–S102.
32. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019;42(suppl. 1):S103–S123.
33. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) [published correction appears in *JAMA* 2014;311(17):1809]. *JAMA* 2014;311(5):507–520.
34. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *J Am Coll Cardiol* 2018;71(19):2275–2279]. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(19):e127–e248.
35. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 [published correction appears in *BMJ* 1999;318(7175): 29]. *BMJ* 1998;317(7160):703–713.
36. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al.; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1575–1585.
37. Lv J, Perkovic V, Foote CV, Craig ME, Craig JC, Strippoli GF. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(12):CD004136.
38. The EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997;349(9068):1787–1792.
39. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, et al.; ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;364(10):907–917.
40. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369(20):1892–1903.
41. Currie G, Taylor AH, Fujita T, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2016;17(1):127.
42. Bolognani D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(4):CD007004.
43. Menne J, Ritz E, Ruilope LM, Chatzikyriakou C, Viberti G, Haller H. The Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) observational follow-up study: benefits of RAS blockade with olmesartan treatment are sustained after study discontinuation. *J Am Heart Assoc* 2014;3(2):e000810.
44. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013;346:f360.
45. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials [published correction appears in *BMJ* 2016;352:i525]. *BMJ* 2016;352:i438.
46. Wanner C, Krane V, März W, et al.; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis [published correction appears in *N Engl J Med* 2005;353(15):1640]. *N Engl J Med* 2005;353(3):238–248.
47. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al.; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis [published correction appears in *N Engl J Med* 2010;362(15):1450]. *N Engl J Med* 2009;360(14):1395–1407.
48. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996;124(7):627–632.
49. American Diabetes Association. 5. Lifestyle management: standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019;42(suppl. 1):S46–S60.
50. TODAY Study Group. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial [published correction appears in *Diabetes Care* 2013;36(8):2448]. *Diabetes Care* 2013;36(6):1735–1741.
51. American Diabetes Association. 13. Children and adolescents: standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019;42(suppl. 1):S148–S164.
52. American Diabetes Association. 14. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019;42(suppl. 1):S165–S172.
53. Roett MA, Liegl S, Jabbarpour Y. Diabetic nephropathy – the family physician's role. *Am Fam Physician* 2012;85(9):883–889.
54. Thorp ML. Diabetic nephropathy: common questions. *Am Fam Physician* 2005;72(1):96–99.

Komentář k článku

Diabetické onemocnění ledvin: diagnostika, léčba a prevence

prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.
3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Přehledový článek amerických autorů K. McGrath a R. Edi přináší základní aktuální pohled na diagnostiku, léčbu a prevenci jedné z významných komplikací diabetu, na diabetické onemocnění ledvin. Text vychází z dosavadních poznatků a obsahově se velmi blíží i doporučenému postupu, který byl vydán Českou diabetologickou společností (viz Doporučené postupy na www.diab.cz). Nepřekvapí proto, že uvedené zásady jsou v souladu s domácím textem, který je tudíž může dobře potvrdit.

Screening a diagnostika vycházejí z vyšetření moči a stanovení albuminurie, které lze provádět jak ze sbírané moči, tak z jednorázového vzorku se vztažením albuminu ke kreatininu. Toto vyjádření se stalo rutinou i v České republice, neboť odpadají nepřesnosti se sběrem moči. Jistě je však zapotřebí hodnotit albuminurii se znalostí vyšetřovaného, neboť zvýšené hodnoty albuminurie mohou být vyvolány řadou dalších onemocnění či stavů. Toto upozornění je důležitým odkazem na další nemoci ledvin, ale i jiné nemoci (např. arteriální hypertenzi, městnavé srdeční selhání) či stavy (menstruaci, fyzickou aktivitu, horečku), které vedou ke zvýšené albuminurii. Právě správné posouzení výsledků albuminurie je důležitým podkladem nejen pro správnou diagnózu, ale pak i pro volbu terapie. Je třeba připomenout, že stanovení albuminurie se má opakovat, a to zejména při hraničních či zvýšených hodnotách. Pak se vychází obvykle ze tří stanovení a albuminurie se hodnotí jako zvýšená při dvou vyšetřeních. Jinak albuminurie jako jednoduchý ukazatel se vyšetřuje každoročně, což se stalo rutinním požadavkem v péči o diabetiky.

Vedle albuminurie je třeba hodnotit též koncentraci kreatininu v séru, i když bývá hrubým markerem a ke stanovení funkčního

stavu ledvin nestačí. Pak je vhodné doplnit vyšetření odhadované glomerulární filtrační rychlosti (eGFR), která podává cílenější informaci o stavu ledvin. I tato vyšetření patří do pravidelného plánu kontroly u diabetiků.

Léčebná opatření

Nefroprotektivní léčba vlastního diabetu

Léčebná opatření vycházejí z posouzení celého pacienta, a nikoli jen z přítomného diabetu. Správná léčba totiž může další progresi ledvinového onemocnění výrazně zpomalit, a tudíž na ní pak záleží i další vývoj zdravotního stavu pacienta. Jde zaprvé o intenzivní léčbu diabetu zaměřenou na metabolickou kompenzaci nemoci. Sem patří léčba antidiabetiky vedoucí k dosažení cílových hodnot kompenzace vyjádřené pomocí glykovaného hemoglobinu. Je zapotřebí rozlišovat cíle u mladých diabetiků ($HbA_{1c} < 48$ mmol/mol), u většiny dospělých ($HbA_{1c} < 53$ mmol/mol) a u starších ($HbA_{1c} < 64$ mmol/mol nebo i více), u nichž se vyskytují další komorbidity a u nichž by jakákoli hypoglykemie byla rizikem pro pacienta. Cíle je zapotřebí stanovovat individuálně a též i v závislosti na dalším průběhu nemoci, resp. zdravotním stavu pacienta. Vedle cílových hodnot kompenzace diabetu se musí věnovat pozornost výběru vhodných

antidiabetik s ohledem nejen na jejich glykoregulační působení, ale též na komorbidity, zejména kardiovaskulární onemocnění i onemocnění ledvin (v současné době dostupné kardioprotektivně a nefroprotektivně působící agonisté receptoru pro GLP-1 nebo inhibitory SGLT2 glifloziny). Součástí vyhodnocení je i posouzení jejich nežádoucích účinků.

Léčba přidružených onemocnění

Vedle glykoregulace je účelem správné léčby diabetického onemocnění ledvin kontrola krevního tlaku, kam se řadí do první linie u diabetiků inhibitory ACE či AT_1 blokátory. U řady diabetiků se však nevyhne kombinací terapii s dalšími skupinami antihypertenziv. Dále je třeba cíleně léčit dyslipoproteinemii, která bývá často přítomna zejména u diabetu 2. typu. Komplexní přístup pak zahrnuje i vhodnou životosprávu a dietní návyky (regulovanou stravu u diabetiků 1. typu, redukci příjmu soli u hypertoniků aj.). Jen uvedený komplexní terapeutický přístup může podstatně zlepšit prognózu pacienta s diabetickým onemocněním ledvin. Přitom je nezbytné upravovat léčbu podle aktuálního stavu (pozor na kontraindikace některých léků v těhotenství), ale i při vývoji choroby. Snižující se renální funkce může limitovat užití

některých léků (vysazení metforminu při poklesu renální funkce [GFR pod 0,5 ml/s] a podobně gliflozinů), resp. přispět k náhradě za jiné (např. za linagliptin, který se jen limitovaně vylučuje ledvinami, aj.). V podrobnostech odkazují na Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu z roku 2020, v němž je aktualizovaná tabulka s uvedením možného dávkování antidiabetik při onemocnění ledvin (viz www.diab.cz).

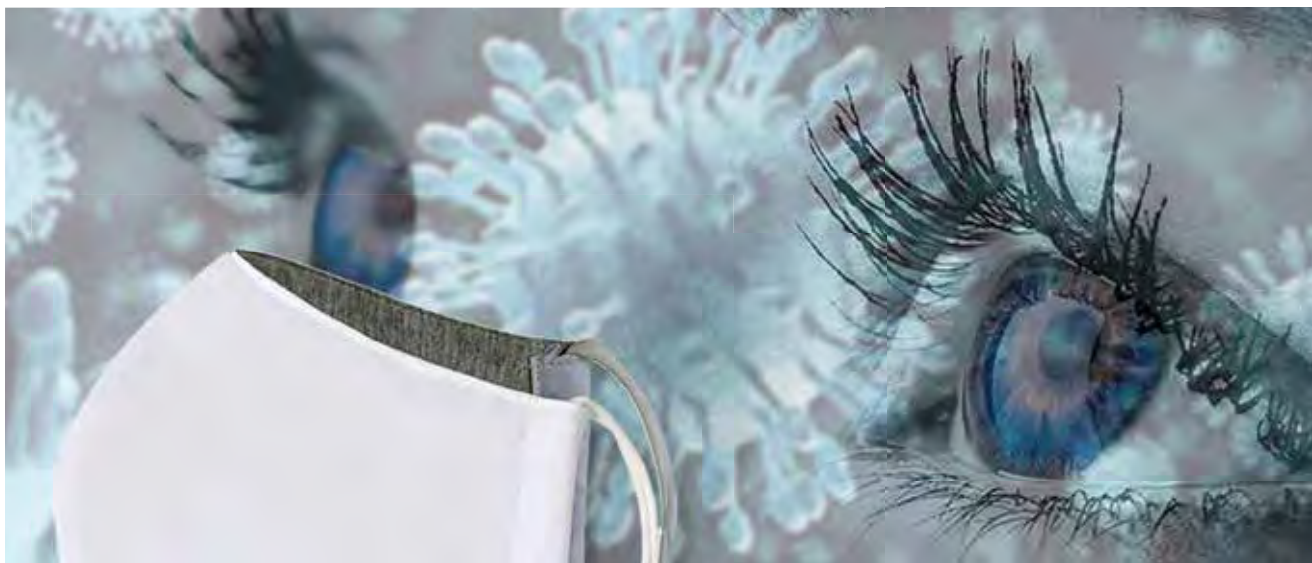
Závěr

Diabetické onemocnění ledvin je typickou ukázkou stavu, který je třeba pravidelně vyšetřovat klinicky i laboratorně a podle vývoje upravovat i léčebná opatření. S progresí renální insuficience je nezbytné např. upravovat i dávkování inzulínu, aby pacient nebyl vystaven hypoglykemiím. Nejde přitom jen o zhoršené odbourávání inzulínu v po-

stižených ledvinách, ale i o sníženou glukoneogenezi, které se mohou podílet na nežádoucích hypoglykemiích.

Přehledový článek je dobrým materiálem k zopakování všeobecných pravidel a je užitečným průvodcem základními opatřeními jak v diagnostice, tak terapii. Mnohá jsou dokumentována přehlednými tabulkami, které zvýrazňují základní požadavky uvedené v textu.

Inzerce



**Chraňte sebe i okolí.
V pohodlí.**

Antibakteriální obličejová rouška z NANO materiálu

certifikovaný ochranný prostředek

Antibakteriální obličejová rouška z NANO materiálu vytváří díky speciální třívrstvé struktuře mechanickou bariéru a účinně Vás ochrání před 99,98 % nebezpečných bakterií.

VÝHODY NANO ROUŠKY

- Unikátní 3D stabilita
- Drží tvar a nemačká se
- Je lehká a prodyšná
- Vhodná i pro alergiky, astmatiky a osoby se sníženou imunitou
- Chrání proti UV záření
- Chrání před alergeny, roztoči, pyly a smogem
- Odvádí vlhko a pot
- Rychle schne
- Zůstává antibakteriální i po 40 čistěních
- Vhodná i pro sportovní a outdoorové aktivity

Pro informace volejte +420 731 618 790 nebo objednávejte na www.averos.cz

Terapie diuretiky

Za článkem následuje komentář

Dr. med. Stefan Büttner

Vedoucí lékař nefrologické ambulance na nefrologickém oddělení lékařské kliniky III, Univerzitní klinika ve Frankfurtu.

Dr. Alexander Koch

Výzkumný asistent v pracovní skupině prof. Pfeilschiftera v Ústavu pro obecnou farmakologii a toxikologii Fakultní nemocnice a Univerzita Johanna Wolfganga Goetheho ve Frankfurtu. Po mnoho let aktivní ve farmakologickém a nefrologickém výzkumu.

prof. Dr. Josef Pfeilschifter

Ředitel Ústavu pro všeobecnou farmakologii a toxikologii Fakultní nemocnice a Univerzita Johanna Wolfganga Goetheho ve Frankfurtu. Děkan Lékařské fakulty Univerzity Johanna Wolfganga Goetheho. Člen představenstva Německé společnosti pro nefrologii. Zaměření výzkumu: Zkoumání farmakologického vlivu na onemocnění ledvin.

Diuretika jsou účinná a nezbytná při léčbě hypervolemických stavů. Jsou nepostradatelná v symptomatické terapii dekompenzace srdečního selhání, mají však své pevné místo i v léčbě hypertenze. Díky rozdílným farmakologickým vlastnostem je použití diuretik velmi široké, je však třeba respektovat jejich nežádoucí účinky. Tento článek informuje nejen o mechanismech účinku diuretik, ale i o jejich klinickém použití a rezistenci k diuretikům.

Otoky jsou obvykle projevem zvětšení objemu extracelulární tekutiny a retence sodíku. Léčba generalizovaných edémů zahrnuje v první řadě léčbu základní příčiny, ale též omezení příjmu sodíku. Tato opatření však často sama k udržení volumové rovnováhy organismu nestačí.

Poznámka

Diuretika zaujímají pevné místo v terapii chronického srdečního selhání, jaterní cirhózy, nefrotického syndromu i renální insuficience a jsou prakticky nezbytná při symptomatické léčbě v případech narušení rovnováhy vodního prostředí organismu.

Účinnost diuretik je velmi dobře dokumentována. U hypertoniků nejen sníží účinně hodnotu krevního tlaku, ale zlepšují též celkovou prognózu onemocnění.

Přesto není jejich podávání bez komplikací, je třeba mít na paměti riziko rebound fenoménu, iontové dysbalance nebo zhoršení metabolických parametrů či renálních funkcí. Aby byla léčba efektivní, ale i bezpečná, je důležitá volba vhodného diuretika.

Rozdělení a účinek diuretik

Pro pochopení účinků diuretik je zásadní znalost fyziologie nefronu, a především pak tubulů. Nefron se skládá z glomerulu a jeho *vas afferens* a *vas efferens*. Na glome-

rulus navazuje tubulární aparát – proximální tubulus, Henleova klička, distální tubulus a sběrací kanálek. V proximálním tubulu se vstřebá zpět asi 60–80 % přefiltrované tekutiny a sodíku. Aktivní transportní mechanismy v Henleově kličce a distálním tubulu umožňují další koncentraci moči proti osmotickému gradientu okolní tkáně.

Anatomicky a molekulárními metodami lze definovat více segmentů nefronu, které různou měrou přispívají k výsledné absorpci sodíku.

- Diuretika účinkují především díky blokadě transportních mechanismů na lumenální straně tubulu (až na výjimky, jako jsou antagonisté aldosteronu a osmotická diuretika).
- Základem účinku diuretik je iontový gradient, který je udržován činností Na^+/K^+ pumpy na bazolaterální straně buněk tubulů.
- Jelikož se diuretika silně váží na proteiny plazmy, nemohou být pouze pasivně filtrována přes glomerulární membránu. K jejich aktivní exkreci do tubulárního lumina dochází pomocí transportérů pro organické anionty.

Diuretika dělíme podle mechanismu účinku nebo podle toho, v jaké části nefronu působí:

- Natriuretika (v českém písemnictví též *saliuretika* – pozn. překladatelky) patří v kli-

nické praxi mezi nejčastěji užívaná diuretika. Inhibují reabsorpci sodíku v tubulu a zvyšují tak frakční exkreci sodíku.

- Aquaretika, tedy antagonisté receptoru pro vazopresin, která působí vyšší vylučování bezelektrolytové vody bez zvýšení natriurézy.
- Diuretika s nízkým stropem – se zvyšující se dávkou se již příliš nezvyšuje účinek, na křivce v průběhu účinku v čase vytvoří plató.
- Diuretika s vysokým stropem – mají lineární vztah mezi dávkou a účinkem.

Diuretika s natriuretickým účinkem

Proximální tubulus

Inhibitory karboanhydrázy (např. acetazolamid) inhibují v proximálním tubulu výměnu sodíku a protonů tím, že blokují pufraci protonů bikarbonátem a katalýzu na H_2O a CO_2 v kartáčovém lemu, která je závislá na přítomnosti karboanhydrázy. Zvýšené renální ztráty bikarbonátu vedou k metabolické acidóze. Celkový natriuretický efekt inhibitorů karboanhydrázy je však vzhledem k následnému zpětnému vstřebání Na v distálním tubulu malý.

Poznámka

Inhibitory karboanhydrázy hrají dnes, kvůli svému malému účinku, v diuretické terapii minimální roli.

Vzhledem ke sníženému vylučování amonných iontů jsou kontraindikovány u pacientů s jaterní cirhózou.

Henleova klíčka (klíčková diuretika)

Mezi typická klíčková diuretika patří furosemid, bumetamid, azosemid, piretanid a torasemid. Působí hlavně ve vzestupném raménku Henleovy klíčky, kde inhibují $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ kotransportér, který zpětně resorbuje asi 25–30 % přefiltrovaného sodíku, kompetitivní inhibicí na druhém chloridovém vazebném místě.¹ Výsledkem je natriuréza se zvýšením renální exkrece NaCl – celkově se takto močí vyloučí až 30 % profiltrovaného sodíku. Současně dochází ke zvýšenému vylučování amoniaku, kalcia a chloridu, stejně jako protonů a kalia, což vede k hypokalemii a metabolické alkalóze. Klíčková diuretika mají přímý vazodilatační efekt, zvyšují ale také hladinu vazodilatačních prostaglandinů a tlak v proximálním tubulu.² Na apikální membráně macula densa způsobuje inhibice stejného kotransportéru stimulaci sekrece reninu, čímž dochází k aktivaci systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS).³ Tubuloglomerulární zpětná vazba je tímto efektem přerušena (tzn. glomerulární filtrace [GFR] není následně zpětnovazebně snížena).⁴ Klíčková diuretika se v plazmě váží z více než 90 % na albumin, proto je jejich distribuční objem malý.

Mezi furosemidem a torasemidem jsou klinicky významné rozdíly:

- Absorpce furosemidu kolísá individuálně mezi 10–90 %, kdežto resorpce torasemidu je konstantně asi 85 %.
- Furosemid má poločas účinku asi 2–3 hodiny, zatímco torasemid až 12 hodin. To snižuje riziko vzniku rebound fenoménu, umožňuje jednorázové podání a tím lepší adherenci.
- Na rozdíl od furosemidu se torasemid vylučuje játry. I přes progresivní ztrátu nefronů tak zůstává jeho plazmatická koncentrace téměř konstantní.

Poznámka

Moderní klíčková diuretika mají výhodný farmakokinetický profil. Při poklesu GFR je však třeba v důsledku snížené filtrace sodíku zvýšit dávky diuretika.

Distální tubulus (thiazidová diuretika)

Thiazidová diuretika a jejich analoga (např. hydrochlorothiazid, xipamid, indapamid, metolazon a chlorthalidon) inhibují Na^+/Cl^- kotransportér v distálním stočeném kanálku a tím snižují reabsorpci sodíku (fyziologicky se zde reabsorbuje maximálně 8 % přefiltrovaného sodíku). Neovlivňují tubuloglomerulární zpětnou vazbu, může

tedy dojít k poklesu GFR. Účinkem těchto diuretik dochází ke zvýšenému vylučování sodíku, chloridů, kalia a také bikarbonátu. Zároveň se snižuje vylučování H^+ , proto se moč alkalizuje. Thiazidová diuretika mají dlouhý poločas účinku a jejich diuretický efekt je mnohem menší než účinek diuretik klíčkových.

Poznámka

Thiazidy (ale také klíčková diuretika) vedou ke zvýšení hladiny kyseliny močové (CAVE dnové záchvaty!) a sníženému vylučování kalcia. Při terapii thiazidovými diuretiky může dojít k hyponatremii, hypokalemii a hypomagnezemií.

Thiazidy mají též vazodilatační efekt, což vede k poklesu vaskulární rezistence a zatížení srdce (afterloadu). Mechanismus tohoto účinku není zatím zcela objasněn. Možným vysvětlením jsou vedle přestavbových změn i intracelulární změny elektrolytové rovnováhy buněk cév vedoucí ke snížené aktivaci cévní muskulatury. Tento popisovaný vliv na cévy má především indapamid.

Distální tubulus a sběrací kanálek

Antagonisté aldosteronu (spironolakton a eplerenon) a kalium šetřící diuretika (amilorid a triamteren) působí v distálním tubulu a převážně ve sběracím kanálku. Ve sběracím kanálku se běžně resorbuje pouze 1–3 % přefiltrovaného sodíku. Natriuretický efekt těchto diuretik je tedy proti klíčkovým či thiazidovým diuretikům velmi malý. Díky blokáde příslušného kanálu pro zpětnou resorpci sodíku (Na/K ATPázy epitelových buněk) na lumenální straně buněk sběracího kanálku dochází:

- ke zvýšení natriurézy,
- nepřímo k inhibici výměny iontů kalia (tzv. kaliový kanál zevní dřeně ledvin – ROMK).

Tento kalium šetřící efekt má hlavně amilorid a triamteren. Jsou tedy ideální pro podávání v kombinaci s thiazidy či klíčkovými diuretiky jako prevence hypokalemie. Antagonisté aldosteronu působí kompetitivně na intracelulárním mineralokortikoidním receptoru, blokují ho a působí tak downregulaci sodíkových kanálů. Zvláště účinní jsou antagonisté mineralokortikoidních receptorů u (primárního i sekundárního) hyperaldosteronismu. S výhodou se tedy používají v terapii srdečního selhání, rezistentní hypertenze či jaterní cirhózy.

CAVE

Antagonisté aldosteronu mohou vést k hyperkalemii. Proto je nutné při jejich užívání pravidelně kontrolovat hladinu kalia a renální funkce.

Aquaretika

Blokátory receptorů pro vazopresin jsou přímými antagonisty ADH (antidiuretického hormonu), blokují tvorbu aquaporinů ve sběracím kanálku a zvyšují tak vylučování vody bez elektrolytů. Jsou schváleny k léčbě hyponatremie u SIADH (syndrom inadekvátní sekrece ADH) a také ke zpomalení růstu cyst u autozomálně dominantní formy polycystické choroby ledvin. Zlepšují symptomy nemocných se srdečním selháním, nezlepšují však prognózu chronických kardiaků.⁵

Osmoticky aktivní diuretika

Manitol a sorbitol jsou osmoticky aktivní diuretika, která působí ve všech částech ledvinného tubulu. Po intravenózním podání se volně filtrují přes glomerulární membránu, ale nedochází k jejich zpětné resorpci. Díky osmotickému tlaku dojde ke zvýšení perfuze dřeně ledvin, snížení osmotického gradientu a nasávání čisté vody do tubulárního lumen. Moč je poté izotonická s relativně nízkým obsahem sodíku. Při chybějícím vylučování ledvinami (např. při terminálním anurickém selhání ledvin – pozn. překladatelky) jsou tato diuretika (jako plasmaexpandéry – pozn. překladatelky) kontraindikována, protože mohou vést k akutnímu přetížení tekutinami, a nelze je tedy používat u pokročilé renální insuficience.

Sekvenční blokáda nefronu

Pojmem sekvenční blokáda nefronu rozumíme léčbu kombinací rozdílných diuretik, a to:

- klíčkové diuretikum a
- thiazidové diuretikum,
- případně navíc jiné kalium šetřící diuretikum.

Díky tomu, že působí v různých částech nefronu, dosáhneme silné natriurézy.

Poznámka

Sekvenční blokáda nefronu se v praxi využívá při nedostatečné odezvě nebo selhání léčby i přes vysoké dávky klíčkových diuretik.

Důvodem je skutečnost, že chronická terapie klíčkovými diuretiky vede k hypertrofii buněk epitelu distálního tubulu, což vede ke zvýšení zpětné resorpce sodíku, a tedy ke snížení celkové natriurézy.⁶ Thiazidové diuretikum však dokáže v distálním tubulu blokovat zvýšenou zpětnou resorpci sodíku, a znovu tak zvýšit účinek klíčkového diuretika.⁷ Kombinací těchto diuretik však zvyšujeme riziko vzniku hypokalemie, hyponatremie, hypomagnezemie a metabolické alkalózy.

Zátěžový test furosemidem

Diuretická odpověď na podání krátké infuze s furosemidem (1 mg/kg u pacientů, kteří v předchorobí nebyli léčeni diuretiky, 1,5 mg/kg u pacientů s chronickou diuretickou terapií) signifikantně odhalí vývoj renálních funkcí u pacientů s akutním renálním selháním.[†]

- Vzestup diurézy nad 100 ml/h je asociován s dobrou prognózou renálního selhání.
- Pokud diuréza nestoupne nad 100 ml/h, mají pacienti pravděpodobně horší prognózu, díky tomu se můžeme vyhnout potenciálně vysokému riziku nežádoucích účinků vysokodávkované terapie furosemidem a nebude tak zbytečně oddáleno zahájení dialýzy.
- Při pozitivní odpovědi musíme dbát na riziko vzniku hypotenze a sledovat cílovou bilanci tekutin.

[†]Poznámka překladatelky (komentátorky): Furosemid stress test (FST) je diagnostický nástroj k identifikaci těch pacientů s AKI, u kterých hrozí zhoršení AKI do dalšího stupně. FST je založen na intuitivní koncepci: reakce na furosemid vyžaduje splnění více předpokladů – adekvátní glomerulární filtrace, funkční proximální tubulus a funkční vzestupné raménko Henleovy kličky. Furosemidový zátěžový test nemá nic společného s furosemidovým testem užívaným při scintigrafii ledvin.

Klinické použití diuretik

Srdeční selhání, jaterní cirhóza, nefrotický syndrom a porucha renálních funkcí s objemovým přetížením a otoky jsou klasickými indikacemi jak akutní, tak chronické diuretické terapie. I přes velký klinický význam diuretik jako prostředků k odvodnění v každodenní praxi však dosud schází důkazy pro pozitivní ovlivnění definovaných „tvrdých“ endpointů. V kombinované terapii srdečního selhání by neměla chybět diuretika (pozn. překladatelky: kromě mineralokortikoidních antagonistů však mají ostatní diuretika jen symptomatický efekt) a v případě dlouhodobé terapie by měla být podávána v kombinaci s inhibitory ACE nebo sartany (CAVE kalium šetřící diuretika). Tímto způsobem lze potlačit aktivitu RAAS indukovanou ztrátou sodíku a vody.

Poznámka

Diuretika jsou nepostradatelná v symptomatické léčbě a měla by být užívána v kombinaci s inhibitory RAAS.

V terapii arteriální hypertenze mají své pevné místo hlavně nízkodávkovaná thiazidová diuretika, která:

- snižují mortalitu a výskyt cévních mozkových příhod,
- oproti inhibitoru ACE (lisinoprilu) či amlodipinu mají lepší protektivní efekt vůči nově vzniklému srdečnímu selhání.⁸

Oproti tomu kličkovým diuretikům chybí přímý účinek na cévy, jsou tedy indikována prakticky jen při renální insuficienci.⁹

Diuretika nemají pozitivní vliv na reparaci ani prognózu přežití u akutního renálního selhání, nezabrání ani nutnosti zahájení či neovlivní délku náhrady funkce ledvin. Diuretická odpověď na furosemidový zátěžový test (rychlé podání i. v. furosemidu)

však může předpovědět progresi akutního renálního selhání a pravděpodobnost zahájení dialýzy.¹⁰

Nežádoucí účinky terapie diuretiky

Nežádoucí účinky diuretik spočívají hlavně v poruchách mineralogramu a acidobazické rovnováhy, tedy hypokalemii, hyponatremii a metabolické alkalózy.

- Hypokalemie (např. při léčbě thiazidovými či kličkovými diuretiky) je riziková pro vznik arytmií a náhlé srdeční smrti. Výběrem vhodného diuretika se těmto rizikům můžeme vyhnout.
- Torasemid má také antagonistické účinky na aldosteron, což vede k nižšímu vylučování draslíku, a to i při vyšších dávkách.¹¹ Riziko hypokalemie je ve srovnání s furosemidem nižší.
- Retrospektivní studie ukazují, že empirická substituce kalia u pacientů, kterým je podáváno více než 40 mg furosemidu, vede ke snížení mortality. U nižších dávek furosemidu tato souvislost potvrzena nebyla. Zajímavé však je, že substituce kalia nevede k nižšímu riziku náhlé srdeční smrti.¹²
- Dlouhodobá terapie thiazidovými či kličkovými diuretiky indukuje hypomagnezémii, která může vést ke vzniku maligních arytmií.¹³ U pacientů s rezistentní hypokalemií musíme vždy myslet na možnost hypomagnezemie.
- Se zvýšenými ztrátami vody a solutů v ledvinách při diuretické terapii dochází ke snížení intravazálního objemu. Na tuto skutečnost musíme pamatovat především u starších pacientů, což se často neděje. Při známkách dehydratace (snížený turgor kůže, sucho v ústech) nebo hyponatremie by se měly snížit dávky.
- Vyšší dávky thiazidových diuretik mají diabetogenní efekt a zvyšují inzulinu-

vou rezistenci.¹⁴ Tento efekt je pravděpodobně způsoben hypokalemií a lze jej eliminovat nízkodávkovanou kombinací terapií thiazidu a kalium šetřícího diuretika amiloridu.¹⁵

- Thiazidy mají fotosenzitizující efekt. Vysoké kumulativní dávky thiazidů jsou spojeny s výskytem bazaliomu a dlaždicobuněčného karcinomu kůže.¹⁶
- Diuretika mohou zesilovat toxicitu jiných nefrotoxických léků, např. NSAID či aminoglykosidů. Zdá se též pravděpodobná souvislost s ototoxicitou a nefrotoxicitou. Buňky vnitřního ucha a ledvinných tubulů jsou si biochemicky a funkčně podobné, hlavně díky Na/K transportérům.¹⁷

Rezistence na diuretika

Rezistence na diuretika je definována jako neschopnost dosáhnout terapeuticky požadovaného účinku navzdory plné dávce diuretik. Tuto situaci mohou způsobit různé příčiny, jako například:

- špatná adherence k léčbě,
- nedodržování restrikce sodíku v dietních opatřeních,
- farmakokinetické důvody,
- kompenzatorní zvýšení resorpce sodíku v částech nefronu, které nejsou blokovány, a tedy vedoucí k oslabení diuretického efektu kličkového diuretika.

Kompenzatorně zvýšená zpětná resorpce v sběrném kanálku může vést k oslabení diuretického efektu kličkových diuretik. Při poklesu koncentrace diuretika v moči dochází k natridiuréze (rebound fenomén). Natriuretický efekt lze potencovat dietou s omezením soli. Kombinace kličkového diuretika s thiazidovým diuretikem účinně blokuje distální tubulární absorpci sodíku. Účinek lze podpořit kombinací s antagonisty aldosteronu. Takto lze i snížit riziko vzniku hypokalemie.

Poznámka

Protože účinek většiny diuretik závisí na jejich koncentraci v moči, zhoršení renálních funkcí vede k oslabení diuretického účinku, proto jsou někdy nutné vyšší dávky.

V podstatě lze všechna diuretika podávat perorálně. Při kongesci v trávicím traktu může dojít k omezení biologické dostupnosti perorálně podávaných léků. V této situaci je výhodnější intravenózní podání. Furosemid umožňuje při intravenózním podání vyrovnanější účinek a má lepší biologickou dostupnost než při perorálním podání.¹⁸

Při hypalbuminemii (při poklesu hodnoty sérového albuminu pod 25 g/l) dochází ke zvýšení extrarenální clearance diuretika, což

Důležité poznatky

- Maximální diuretický efekt je závislý na fyziologické reabsorpci sodíku v místě působení diuretika a kompenzačních mechanismech přilehlých částí tubulů.
- Účinnost klíčkových diuretik může být zvýšena díky restrikci sodíku v dietě.
- Thiazidová diuretika jsou užívána především v terapii hypertenze, je však třeba mít na paměti jejich nežádoucí účinky.
- Diuretika používáme v terapii edémů u srdečního selhání, jaterní cirhózy a při nefrotickém syndromu, ale nemají žádný vliv na průběh renálního selhání.
- Rezistence k diuretikům může mít mnoho příčin. Kromě zvýšení dávky diuretika může mít vliv na účinek též sekvenční blokáda nefronu.

sníží jeho efekt. V této situaci je výhodné společné podávání furosemidu s albuminem. Natriuretický účinek však není příliš velký a albumin se v případech velké proteinurie rychle vylučuje.

Článek v původním znění
doi: <https://doi.org/10.1055/a-0661-4426>.
Dtsch Med Wochenschr 2019;144: 387–392.
Překlad: T. Tauerová
© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York ISSN 0012-0472
Publikováno se souhlasem Thieme Gruppe. Chráněno autorským právem.

Literatura

1. Somasekharan S, Tanis J, Forbush B. Loop diuretics and ion-binding residues revealed by scanning mutagenesis of trans-membrane helix 3 (TM3) of Na-K-Cl-cotransporter (NKCC1). *J Biol Chem* 2012;287:17908–17917.
2. Oppermann M, Hansen PB, Castrop H, et al. Vasodilatation of afferent arterioles and paradoxical increase of renal vascular resistance by furosemide in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;29(1):F279–F287.
3. Palmer LG, Schnerrmann J. Integrated control of Na transport along the nephron. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:676–687.
4. Anders HJ, Davis JM, Thurau K. Nephron protection in diabetic kidney disease. *N Engl J Med* 2016;375:2096–2098.
5. Udelson JE, Orlandi C, Ouyang J, et al. Acute hemodynamic effects of tolvaptan, a vasopressin V2 receptor blocker, in patients with symptomatic heart failure and systolic dysfunction: an international, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1540–1545.
6. Loon NR, Wilcox CS, Unwin RJ. Mechanism of impaired natriuretic response to furosemide during prolonged therapy. *Kidney Int* 1989;36(4):682–689.
7. Fliser D, Schröter M, Neubeck M, et al. Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. *Kidney Int* 1994;46(2): 82–88.
8. ALLHAT Collaborative Research Group. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;288(23):2981–2997.
9. Bagshaw SM, Delaney A, Haase M, et al. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc* 2007;9:60–68.
10. Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care* 2013;17:R207.
11. Uchida T, Yamanaga K, Nishikawa M, et al. Anti-aldosteronergic effect of torsemid. *Eur J Pharmacol* 1991;205(2):145–150.
12. Leonard CE, Razzaghi H, Freeman CP, et al. Empiric potassium supplementation and increased survival in users of loop diuretics. *PLoS ONE* 2014;9(7):e102279.
13. Dai LJ, Friedman PA, Quamme GA. Phosphate depletion diminishes Mg²⁺ uptake in mouse distal convoluted tubule cells. *Kidney Int* 1997;51(6):1710–1718.
14. Elliot WJ, Meyer PN. Incident diabetes in clinical trials of anti-hypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201–207.
15. Brown MJ, Williams B, Morant SV, et al. Effect of amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomized phase 4 trial. *Lancet* 2016;4(2):136–147.
16. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, et al. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(4):673–681.
17. Verdel BM, van Puijtenbroek EP, Souverein PC, et al. Drug-related nephrotoxic and ototoxic reactions: a link through a predictive mechanistic commonality. *Drug Safety* 2008;31(10):877–884.
18. Salvador DR, Rey NR, Ramos GC, et al. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD003178.

Inzerce

dětská diabetologie 2020

Nový termín:

9.–10. 10. 2020, Hotel DUO, Praha



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



Komentář k článku Terapie diuretiky

MUDr. Jan Vachek^{1,2}, MUDr. Tereza Tauerová²

¹Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

²Interní oddělení Klatovské nemocnice a.s.

Diuretika patří mezi nejstarší užívaná antihypertenziva s nezastupitelným místem v kombinační léčbě těžké hypertenze a v symptomatické léčbě srdečního selhání. Jde o léčiva běžně používaná většinou klinických lékařů – nejen internisty, kardiology či praktickými lékaři. Přehledný článek německých autorů kompletně shrnuje jejich rozdělení, mechanismy působení a nežádoucí účinky, na které je třeba myslet po každé, když některé z těchto léčiv pacientovi nasazujeme.

Autoři velmi srozumitelně pojednávají o fyziologických a patofyziologických souvislostech, důležitých i v jiných oblastech kardiiovaskulární farmakoterapie (např. tubuloglomerulární zpětná vazba a terapie inhibitory SGLT2), a správně uvádějí výhody kombinací různých druhů diuretik, která mají důležité místo v klinické praxi (tzv. sekvenční blokáda nefronu). Jsou uvedeny i klinické aplikace – například furosemidový zátěžový test, jenž je často užíván

intenzivisty k predikci vývoje akutního poškození ledvin. Cenné je i shrnutí nověji rozpoznávaných nežádoucích účinků (nemelanomové kožní nádory u hydrochlorothiazidu).

V textu se hovoří i o substancích, které nejsou na našem trhu dostupné, avšak za zmínku některé z nich stojí – např. torasemid, jenž má oproti u nás používanému furosemidu lepší farmakologické vlastnosti.

Závěr

Článek přináší pečlivě vybrané a připravené informace, díky nimž si čtenáři mohou aktualizovat znalosti o této již dlouho užívané lékové skupině. O potřebnosti takových připomenutí svědčí časté opomínání principu, že potřebuje-li nemocný ke kompenzaci hypertenze tři a více léků, má být jedním z nich diuretikum v dostatečné dávce.

Literatura

1. Widimský J, Filipovský J, Ceral J, Cífková R, Linhart A, Monhart V, Rosolová H, Seidlerová Mlíková J, Souček M, Špinar J, Tesaf V, Vítovec J, Zelinka T. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze a kardiiovaskulární prevence 2018;Suppl.:1-22.
2. Lovell AR, Ernst ME. Drug-induced hypertension: focus on mechanisms and management. *Curr Hypertens Rep* 2017;19(5):39.
3. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension* 2015;65(5):1041-6.

Inovace pro život:

z inovativních léčiv profitují pacienti, zdravotní a sociální systém i ekonomika

Rozhovor vedla
Jindra Moravcová

Mgr. Jakub Dvořáček, MHA

Inovativní léčiva dokážou prodlužovat a zkvalitňovat život tisícům pacientům a také snižovat náklady zdravotního i sociálního systému. Jsou zkrátka investicí, která se dlouhodobě vyplatí. Studie Inovace pro život mapuje přínosy inovací ve zdravotní péči v České republice.

□ **Jaké důvody vedly ke vzniku studie *Inovace pro život*?**

Studie *Inovace pro život* má podpořit nastavení nového systému ve zdravotnictví, a to zejména úhradového procesu. Stávající legislativa je reliktem z let 2007 a 2008. Během uplynulých let však udělala medicína obrovský posun, zásadně se změnil i typ léčivých přípravků vstupujících do systému. Od roku 2018 proto intenzivně diskutujeme s Ministerstvem zdravotnictví, pojišťovnami, Státním ústavem pro kontrolu léčiv, patientskými organizacemi i odbornými společnostmi o možných podobách změny. Všichni se shodneme na tom, že situace, kdy se většina moderních léčivých přípravků do systému nemůže dostat klasickou cestou, ale využívá tzv. paragrafu 16 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, je neudržitelná.

□ **Jak by mohla studie ovlivnit legislativu například v případě individuálních úhrad?**

Individuální úhrady léčiv jsou založeny právě na zmiňovaném paragrafu 16. Tento paragraf měl být původně používán pouze ve výjimečných případech – zahrnuje individuální schválení léčiva zdravotní pojišťovnou pro konkrétního pacienta, nikoliv plošné schválení léčiva pro všechny pacienty se stejnou diagnózou. Což s sebou nese komplikace a nejistotu pro pacienty i jejich ošetřující lékaře.



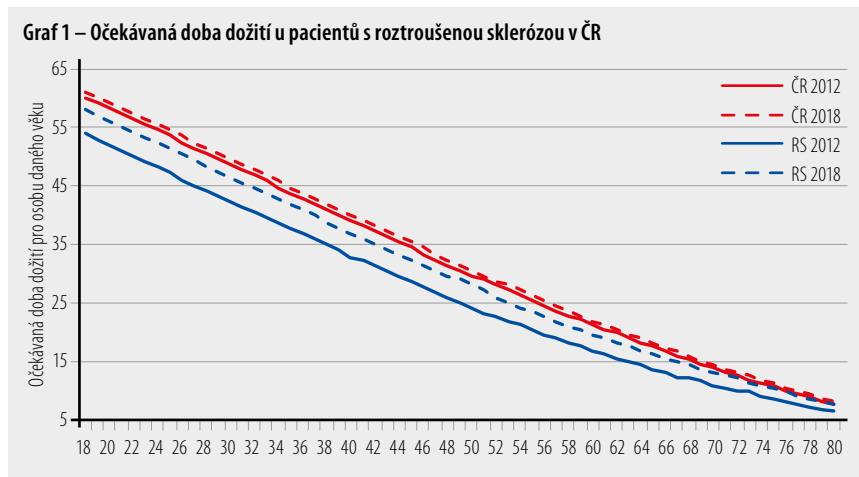
Mgr. Jakub Dvořáček, MHA, výkonný ředitel Asociace inovativního farmaceutického průmyslu (AIFP).
[Foto: archiv AIFP]

VZP v posledních měsících přinesla novou metodiku formalizování tohoto paragrafu. Ve spolupráci s odbornými společnostmi vytvářejí metodické pokyny pro revizní lékaře, aby se při svém rozhodování měli o co opřít. Když už se daný lék jednou konkrétnímu pacientovi s konkrétní diagnózou schválí, další obdobný pacient již stejným „kolotočem“ procházet nemusí. Jedná se však pouze o dočasnou záležitost, takový

„most“ mezi stávající legislativou a tou budoucí.

□ **Co by měla nová legislativa přinést?**

Nejmodernější jsou často na míru šité terapie. Bude potřeba lépe sledovat, jak pacienti na léčbu odpovídají, bude třeba generovat další data pro pojišťovnu i průmysl. Společně pak budeme budovat parametry použití konkrétního léčiva. To otevírá úplně



novou spolupráci, nový způsob fungování. Toto vše ale bude moci běžet až v momentě, kdy bude standardizované financování, na němž se budou farmaceutické společnosti spolupodílet v rámci nových formátů smluv. Léčivé přípravky tohoto rázu jsou poměrně finančně náročné, je potřeba, aby dané centrum dopředu vědělo, jestli mu bude nasazená terapie včas pojišťovnou uhrazená. Lékař nemůže bojovat s ekonomickým managementem, aby mohl nasadit pacienta na konkrétní léčbu. Zde vidíme potřebu změny. Proto jsme se v rámci studie zaměřili na analýzu změn, které vstup inovativních léčiv způsobil, abychom na jejich základě dokázali demonstrovat vývoj věcí budoucích.

□ *Máte nějaký příklad, na kterém by se dala demonstrovat účinnost a potřeba těch změn?*

Před několika lety jsme měli zkušenost se vstupem biologické léčby. Tehdy se myslelo, že biologická léčba zdravotní systém finančně zruinuje. Myslelo se, že je to celé finančně náročné a bude to veliký průšvih. Nebyl. Biologická léčba začala postupně penetrovat trh, z původních centrových přípravků, které byly zpočátku podávány velmi komplikovaně, jsme se dostali k tomu, že jsou už velmi často podávány perorálně. Situace se neustále vyvíjí, ke zruinování rozpočtu očividně nedošlo. Naopak, zkušenosti například z léčby roztroušené sklerózy nám potvrzují, že díky včasné a vhodně nasazené biologické léčbě se pacienti, dříve odkázaní na invalidní vozík, dříve vracejí do běžného i pracovního života. Dochází tedy nejen ke zlepšení kvality jejich života, ale i úsporám ve zdravotním systému (např. na zkrácených hospitalizacích) nebo v sociálním systému (díky snížení invalidních důchodů). Obdobnou optikou jsme se v rámci **studie Inovační pro život** společně s profesorem Duškem, ředitelem Ústavu zdravotnických informací a statistiky, poradenskou společností EY a dalšími odborníky podívali také

na další oblasti léčby i zdravotní systém jako celek. Šlo nám o to zjistit, co vstup inovativní léčby systému přinesl, ať již v rovině zdravotnické, zdravotně-sociální nebo ekonomické.

□ *Může mít ta studie nějaký přínos a efekt, když zdravotnická a sociální sféra mají oddělené rozpočty?*

Nejsem naivní, asi se nepodaří spojit zdravotní a sociální rozpočet. O to už se neúspěšně v České republice pokoušíme generace. Nicméně troufám si alespoň doufat, že výstupy studie pomohou opět rozprout debatu. Naše vize je taková, že v případě prokazatelnosti úspor výdajů by bylo možné alespoň částečně saturovat zdravotní rozpočet sociálním. Pokud vím, že jistí pacienti nebudou odčerpávat to, co by při „standardní léčbě“ odčerpávali, pak by bylo dobře, kdyby alespoň část nákladů, které sociální systém ušetří, dostal ten zdravotní.

□ *O jaká data jste se ve studii opírali a jak to bylo s jejich dostupností?*

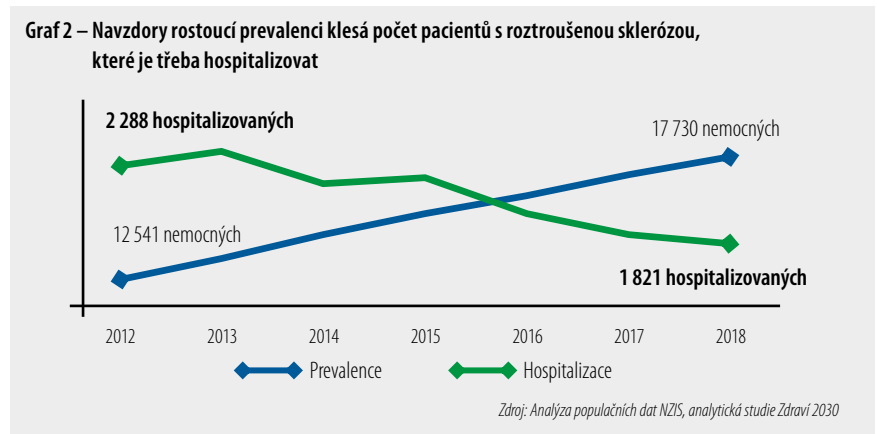
Materiál je založen na veřejně dostupných datech databáze NZIS (Národního zdravotnického informačního systému), datech ČSSZ (České správy sociálního zabezpečení), dalších veřejně dostupných informacích a interních datech AIFP. Na materiálu pracoval velký tým lidí, částečně pod vedením prof. Duška, ředitele Ústavu zdravotnických informací a statistiky, a poradenské společnosti Ernst & Young, spolupracovali jsme také s ekonomem a publicistou Miroslavem Zámečnickem a paní Rút Bízkovou. Na sběr a analýzu dat navazovala fáze validace a verifikace, která byla minimálně stejně dlouhá jako samotná tvorba analýzy. Ukázalo se, že není úplně jednoduché z dat ÚZIS provést snadnou analýzu – hlášení lékařů se mohou v některých indikacích lišit, dochází k duplicitám, přechodům pacientů z jednoho odborného centra k druhému atd.

pečení), dalších veřejně dostupných informacích a interních datech AIFP. Na materiálu pracoval velký tým lidí, částečně pod vedením prof. Duška, ředitele Ústavu zdravotnických informací a statistiky, a poradenské společnosti Ernst & Young, spolupracovali jsme také s ekonomem a publicistou Miroslavem Zámečnickem a paní Rút Bízkovou. Na sběr a analýzu dat navazovala fáze validace a verifikace, která byla minimálně stejně dlouhá jako samotná tvorba analýzy. Ukázalo se, že není úplně jednoduché z dat ÚZIS provést snadnou analýzu – hlášení lékařů se mohou v některých indikacích lišit, dochází k duplicitám, přechodům pacientů z jednoho odborného centra k druhému atd.

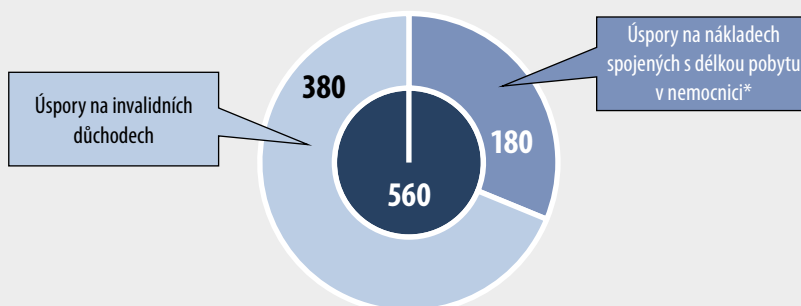
□ *Podle jakého klíče jste vybrali terapeutické oblasti pro studii?*

Původně jsme začínali s mnohem větší skupinou terapeutických oblastí, které jsme chtěli zmapovat. Narazili jsme však na obtíže s dostatečností a relevancí dat, proto jsme se nakonec zaměřili na následujících deset oblastí – karcinom prsu, diabetes 2. typu, revmatoidní artritidu, roztroušenou sklerózu, CHOPN, CML, karcinom prostaty, kolorektální karcinom a IBD. Desátou, specifickou oblastí je HPV. Každou z těchto terapeutických oblastí jsme validovali s příslušnou odbornou společností.

Příkladem může být právě oblast roztroušené sklerózy. Tam se data povedlo pospojovat velmi precizně a dobře. Podařilo se ukázat, jak se se mění život pacientů a jak moderní terapie v této oblasti dokáže radikálně zpomalit progresi onemocnění. Je velmi snadno prokazatelné, že díky moderní farmakoterapii došlo ke zkrácení hospitalizace, je tu delší doba přežití. Graf krásně ukazuje, jak se dnes pacienti s roztroušenou sklerózou přibližují v rámci dožití běžné populaci. Zvýšila se jejich schopnost pracovat, a tak se tito pacienti přesunuli ze skupiny konzumentů veřejných financí do skupiny, která naopak do veřejných financí



Graf 3 – Roztroušená skleróza: spočítané ušetřené náklady v milionech Kč



*Založeno na průměrných nákladech za den hospitalizace v nemocnicích v Brně a Jihomoravském kraji. Rok 2010 je použit jako reference.
Zdroj: ČSSZ

prispívá. Podívali jsme se na oblast invalidních důchodů, na to, zda jsou tito lidé zaměstnaní či nezaměstnaní, a na základě průměrné mzdy a tvorby HDP se udělal přehled, kolik tito lidé vlastně generují. Ty přínosy jsou v řádech stovek milionů. A úplně klíčové je, že když se spočítají všechny náklady ze sociální oblasti (úspory na invalidních důchodech, na čerpání sociálních dávek atd.), ukáže se, že náklady zdravotního systému se velmi blíží tomu, co se ušetřilo v tom sociálním.

U roztroušené sklerózy se to tedy podařilo. Co jiné oblasti?

Ano, roztroušená skleróza je jednou z oblastí, kde se to povedlo takhle pěkně spočítat. Velmi dobré výsledky studie odhalila také v oblasti onkologických onemocnění, idiopatických střevních zánětů, diabetu 2. typu nebo u revmatoidní artritidy. Někde je balík úspor veliký, jinde nepozorujeme tak velké finanční dopady. Přínosy inovativní léčby se spíše projevují na kvalitě života pacientů, déle jejich dožití atp. Ale některé oblasti jsme museli opustit – třeba kardiovaskulární onemocnění. Protože v té první fázi, kdy jsme řešili, kam se podívat, bylo velmi těžké odlišit, jaký vliv měla farmakoterapie a co byly jiné příčiny změn (životní styl, stravování atd.). To bylo velmi komplikované.

Studie Inovace pro život je ovšem mnohem komplexnější. Zaměřili jste se nejen na terapeutické oblasti, ale také na aktivity inovativních farmaceutických společností.

Ano, mapovali jsme také, jakým způsobem se vůbec farmaceutický průmysl promítá do našeho hospodářství. V minulosti

tato čísla nebyla nijak významná, ale to se v posledních asi 10 letech změnilo. Farmaceutický průmysl generuje významné finanční prostředky a svými aktivitami vytváří obrat s relativně vysokým multiplikačním efektem. Je tu poměrně velké množství firem, které zde vytvořily svoje světové huby, některé firmy tu mají výzkumný tým atd. Zaměstnávají tisíce lidí, což má přínos pro ekonomiku. Pro český stát to je z dlouhodobého hlediska poměrně zajímavé. Pro zajímavost, hospodářský dopad vzrostl z 25 miliard korun v roce 2009 na 42 miliard korun v roce 2018. Každá koruna utracená členskými společnostmi AIFP generuje v národní ekonomice další 2,4 koruny.

Je otázkou, jak budou tyto věci vypadat dál. To, co přichází, tedy např. genové terapie a individuální léčivé přípravky, tady budou vyžadovat nějakou tvorbu zázemí. Jak laboratorního, tak aplikačního atd. Jedná se o poměrně sofistikovanou medicínu, která bude potřebovat určitou infrastrukturu. A to zaměstná další lidi, promítnete se to do oblasti nejen výdajové, ale i příjmové pro stát. Myslím si, že jak pro lékaře, tak pro lidi v diagnostice a v laboratořích to bude nesmírně zajímavá doba. Ale samozřejmě záleží na tom, jak se k tomu ČR postaví. Budeme si muset říci, co tady chceme a jestli jsme tomu nějakým způsobem otevření.

Jaký bude mít studie další osud? Podaří se na jejím základě nějaké změny reálně prosadit?

Teď máme koronavirovou krizi, legislativa se zastavila, parlament stojí. Uvidíme, jakým směrem se to teď vyvine a co zvládneme do konce tohoto volebního období

současné vlády. My pořád ještě doufáme, že to proběhne. Ono to totiž v zásadě proběhnout musí. Jinak jsme ve stavu, kdy jsou pacienti stále v určité nejistotě, jestli dostanou lék, nebo nedostanou, jestli jim ho schválí revizní lékař, nebo ne. Nemluvě o velké administrativní zátěži pro zdravotnické odborníky. Máme desítky tisíc pacientů na centrové léčbě a pro ty je nová legislativa nutná. A i kdyby to nedopadlo teď, tak to musí přijít v poměrně krátké době, jinak ten systém bude velmi nekomfortní.

Možná tomu současná krize pomůže, protože nás donutí chovat se efektivně. Nejenom s ohledem na jeden parametr, ale na celou šíři. Každá krize může vést k tomu, že bude hybatelem reformy. Z mého předchozího působení u CzechInvestu musím konstatovat, že např. krize 2008–2009 nebyla dost hluboká. Nevedla téměř k žádné reformě. Trvala poměrně krátkou dobu – sice se odhalily všechny neefektivnosti systému, ale nezměnili jsme legislativu a její nastavení. Třeba opravdu tato krize může nahrát k tomu, aby reforma proběhla. Myslím si, že to je nezbytné, a věřím, že změny v nějakém rozumném čase provést zvládneme.

Více o studii Inovace pro život - www.inovaceprozivot.cz

Studie Inovace pro život se zaměřila na 9 terapeutických oblastí, jež zachycují výzvy a ilustrují vývoj a pokrok inovativní léčby s kvantifikovatelnými dopady.

- Diabetes mellitus 2. typu
- Karcinom prostaty
- Karcinom prsu
- Karcinom tlustého střeva a konečníku
- Chronická myeloidní leukemie
- Chronická obstrukční plicní nemoc
- Revmatoidní artritida
- Roztroušená skleróza
- Idiopatické střevní záněty

Spoluautorem studie je poradenská společnost EY. Na vývoji studie v expertních rolích dále spolupracovali:

Ing. Miroslav Zámečník – podpora a validace výpočtu ekonomických dopadů, prof. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D. – výpočet a validace demografického dopadu,

Ing. Rut Bízková – podpora a validace inovativních výzev a příležitostí, členské společnosti AIFP – poskytování údajů a statistiky.

Časná, účinná a dlouhodobá léčba hypertenze

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.
II. interní klinika a ICRC FN u sv. Anny v Brně
a LF MU

V roce 2018 vyšla nová Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. Po pěti letech od posledního vydání došlo k posunu názorů na diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze. Tato doporučení řeší především dva zásadní problémy: jednak ve vysokém procentě případů nedosahujeme cílové hodnoty tlaku a jednak máme špatnou adherenci pacientů k léčbě. Nově se přidává časnost léčby se zaměřením na fixní kombinace k ovlivnění nejen hypertenze, ale i dyslipidemie.

Obecným cílem je snížit riziko vzniku kardiovaskulárních (KV) příhod. Proto kromě snížení krevního tlaku (TK) vždy zvažujeme režimové či farmakologické ovlivnění dalších rizikových faktorů. Pokud jde o cílový TK v ordinaci, je obecnou zásadou jej snížit pod hodnotu 140/90 mmHg u všech pacientů s hypertenzí. V případě, že nemocný toleruje nižší hodnoty TK, lze léčbu ponechat. Ve studiích zabývajících se přísnou kontrolou TK u zvláště rizikových nemocných byly hodnoty TK dosaženého léčbou velmi rozdílné, a proto u nich nelze jednoznačně určit hodnotu cílového TK.¹ Předpokládáme, že cílová hodnota TK se pohybuje kolem 130/80 mmHg. Ve studii SPRINT² intenzivní farmakologická léčba hypertenze s cílovým systolickým TK kolem 120 mmHg vedla k benefitu oproti standardní léčbě udržující systolický TK kolem 136 mmHg. Problémem této studie však bylo méně obvyklé automatické měření TK v ordinaci poskytující významně nižší hodnoty TK proti domácímu měření. Cílový TK při domácím měření či automatickém měření (AMKT) v ordinaci není zcela jasný, za vhodnou hodnotu lze považovat TK < 135/85 mmHg, v případě 24h AMTK je cílovým TK průměrný TK < 130/80 mmHg. Bohužel musíme konstatovat, že v současné době méně než 50 % hypertoniků dosahuje cílového klinického TK pod 140/90 mmHg. Musíme se zaměřit především na hypertenzi 1. stupně (mírnou), kde máme nejpčetnější skupinu hypertoniků a s farmakologickou léčbou často vyčkáváme. Čím déle a účinněji léčíme krevní tlak, tím lepší je prevence KV příhod.

Léčba hypertenze

Při farmakoterapii hypertenze pro monoterapii i kombináční léčbu užíváme v první řadě přípravky ze skupin, pro které jsou k dispozici data ze studií vyhodnocujících morbiditu a mortalitu na KV příhody. Jsou to: inhibitory ACE (ACEI), blokátory receptorů angiotenzinu II (blokátory AT₁), dlouhodobě působící blokátory kalciových kanálů (BKK), diuretika a betablokátory. Při zahajování léčby hypertenze zvažujeme rovněž (fixní) kombinace dvou léků v nízké dávce. Použití základních skupin antihypertenziv je uvedeno v tabulce 1. V léčbě hypertenze jsou jen minimální změny ve srovnání s minulými doporučeními.

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu

Inhibitory ACE (ACEI) mají vedle antihypertenzního účinku i kardioprotektivní, vazoprotektivní a renoprotektivní efekt a příznivé účinky na metabolismus cukrů. Zlepšují prognózu u vysoce rizikových nemocných s ICHS, CMP, periferní aterosklerózou nebo u diabetiků. ACEI snižují rovněž riziko nově vzniklého diabetu 2. typu. Jejich nejdůležitější kontraindikací je hypertenze v těhotenství – podávání může vést ke zpomalení vývoje až k agenezi ledvin u plodu. Proto jsou nevhodné také u žen ve fertilním věku. Nejčastějším nežádoucím účinkem je kašel, který se vyskytuje typicky po ulehnutí. Je dán zpomaleným odbouráváním bradykininu. Po nasazení ACEI je nutná kontrola hladin draslíku a kreatininu.

Inhibitory receptorů angiotenzinu II, typ AT₁

Blokátory AT₁ (sartany) je možné využít k léčbě hypertenze v podobných situacích jako ACEI. Také kontraindikace jsou stejné. Sartany nevyvolávají kašel jako ACEI. Mají ze všech antihypertenziv nejméně nežádoucích účinků a nemocní léčení sartany vykazují nejlepší dlouhodobou perzistenci k léčbě. Po zahájení léčby sartany je nutné kontrolovat hladinu draslíku a kreatininu.

Blokátory kalciových kanálů

Blokátory kalciových kanálů (BKK) snižují TK navozením systémové dilatace. Jejich praktickou výhodou je fakt, že během léčby nemusíme provádět žádné speciální laboratorní kontroly. BKK jsou zvláště vhodné pro léčbu hypertenze ve stáří a izolované systolické hypertenze. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou periferní otoky a návaly krve v obličeji (flush). Jsou závislé na dávce a často ustoupí po jejím snížení. BKK typu verapamilu a diltiazemu jsou nevhodné k léčbě hypertenze u srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí nebo poruchami atrioventrikulárního vedení pro svůj negativní inotropní a negativně chronotropní účinek.

Diuretika

Mezi základní antihypertenziva patří především sulfonamidová diuretika, která podle chemické struktury dělíme na thiazidová, např. hydrochlorothiazid, a nethiazidová (též thiazidům podobná diuretika nebo thiazidová analoga), např. indapamid a chlortalidon. Jde o saluretika s dlouhodobým



LIPERTANCE®

ATORVASTATIN/PERINDOPRIL ARGININ/AMLODIPIN

DVA RIZIKOVÉ FAKTORY – JEDNO ŘEŠENÍ



**PRVNÍ FIXNÍ TROJKOMBINACE
V LÉČBĚ HYPERTENZE A DYSLIPIDÉMIE**



1× DENNĚ



LIPERTANCE®

ATORVASTATIN/PERINDOPRIL ARGININ/AMLODIPIN

Zkrácená informace o přípravku LIPERTANCE® 10 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/10 mg, 40 mg/10 mg/10 mg: **Složení***: Lipterance 10 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/10 mg, 40 mg/10 mg/10 mg potahované tablety obsahují 10 mg atorvastatinu (ator)/5 mg perindopril arginine (per)/5 mg amlodipinu (amlo), 20 mg ator/10 mg per/5 mg amlo, 20 mg ator/10 mg per/10 mg amlo, 40 mg ator/10 mg per/10 mg amlo. Obsahuje laktózu jako pomocnou látku. **Indikace***: Léčba esenciální hypertenze a/nebo stabilní ischemické choroby srdeční ve spojení s primární hypercholesterolemii nebo smíšenou (kombinovanou) hyperlipidemií, jako substituční terapie u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných atorvastatinem, perindoprilem a amlodipinem podávaných současně ve stejné dávce, jaká je obsažena v této kombinaci. **Dávkování a způsob podání***: Obvyklá dávka je jedna tableta denně. Fixní kombinace není vhodná pro iniciační léčbu. Je-li nutná změna dávkování, titrace se má provádět s jednotlivými složkami. **Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky**: U pacientů užívajících antivirotika elbasvir/grazoprevir proti hepatitidě C nebo letermovir jako profylaxe infekce cytomegalovirem, souběžně s přípravkem Lipterance nesmí dávat atorvastatinu v přípravku Lipterance překročit 20 mg/den. Užívání přípravku se nedoporučuje u pacientů užívajících letermovir společně s cyklosporinem. **Starší pacienti a pacienti s poruchou funkce ledvin**: Ize podávat pacientům s clearance kreatininu ≥ 60 ml/min, není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu < 60 ml/min, u těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávky s jednotlivými složkami. **Pacienti s poruchou funkce jater**: Přípravek má být podáván s opatrností a je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním v aktivním stavu. **Pediatrická populace**: Použití u dětí a dospívajících se nedoporučuje. **Kontraindikace***: Hypersenzitivita na léčivé látky, nebo na jiné ACE inhibitory, nebo deriváty dihydropyridinu, nebo na statiny nebo na kteroukoli pomocnou látku, onemocnění jater v aktivním stavu nebo neobjasněné přetrvávající zvýšení sérových aminotransferáz převyšující 3násobek horní hranice normálních hodnot, během těhotenství, kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodné antikoncepční prostředky (viz bod Těhotenství a kojení*), současné užívání s antivirotiky glekaprevirem/pibrentasivirem proti hepatitidě C**, závažná hypotenze, šok (včetně kardiogenního šoku), obstrukce levého ventrikulárního výtokového traktu (např. hypertrofická obstrukční kardiomyopatie a vysoký stupeň stenózy aorty), hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu, anamnéza angioedému (Quinckeho edém) souvisejícího s předchozí terapií ACE inhibitory, dědičný nebo idiopatický angioedém, současné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²), současné užívání se sakubitrilem/valsartanem, mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod Interakce*), signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod Zvláštní upozornění*). **Upozornění***: **Zvláštní upozornění a opatření pro použití**: **Vliv na játra**: Vzhledem k obsahu atorvastatinu v přípravku Lipterance mají být pravidelně prováděny jaterní testy. Pacientům, u kterých se zjistí jakékoliv známky nebo příznaky jaterního poškození, mají být provedeny jaterní testy. Pokud přetrvávají více než trojnásobně zvýšené hodnoty aminotransferáz nad horní hranici normálních hodnot, doporučuje se snížit dávku atorvastatinu nebo léčbu atorvastatinem ukončit. Pacienti, kteří konzumují velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné léčit přípravkem Lipterance s opatrností. **Vliv na kosterní svalstvo**: Jsou-li hladiny CK na začátku léčby významně zvýšené ($> 5 \times$ ULN), léčba nemá být zahájena. Léčba má být přerušena, objeví-li se významné zvýšení hladin CK ($> 10 \times$ ULN), nebo je-li diagnostikována, případně předpokládána rhabdomyolýza. Riziko rhabdomyolýzy je zvýšené při současném podávání přípravku Lipterance s určitými léky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci atorvastatinu, např. se silnými inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů (např. cyklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, tipranavir/ritonavir, letermovir** atd.). Riziko myopatie může být zvýšeno současným užíváním derivátů kyseliny fibrové, antivirotik k léčbě hepatitidy C (bocepreviru, telapreviru, elbasviru/grazopreviru), erythromycinu, niacinu nebo ezetimibu. **Přípravek Lipterance se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou vzhledem k obsahu atorvastatinu**. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. **Intersticiální plicní onemocnění**: Při podezření na vznik intersticiálního plicního onemocnění u pacienta musí být terapie přípravkem Lipterance přerušena. **Diabetes mellitus**: U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulínem má být v průběhu prvních měsíců léčby pečlivě sledována glykemie. **Pacienti se srdečním selháním**: mají být léčeni s opatrností. **Hypotenze**: monitorování tlaku krve, renálních funkcí, a draslíku je nutné u pacientů s vysokým rizikem symptomatické hypotenze (volumová deplece nebo závažná renin dependentní hypertenze) nebo se symptomatickým srdečním selháním (se současnou renální insuficiencí nebo bez ní) nebo s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními chorobami. Přechodná hypotenzní odpověď není kontraindikací pro podání dalších dávek, které mohou být obvykle užity bez obtíží, jakmile po doplnění objemu stoupne krevní tlak. **Stenóza aortální a mitrální chlopně**: Přípravek je kontraindikován u pacientů se závažnou obstrukcí v oblasti levého ventrikulárního výtokového traktu. **Transplantace ledvin**: Nejsou zkušenosti s podáváním přípravku pacientům po nedávnou prodělanou transplantaci ledvin. **Renovaskulární hypertenze**: Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání. Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu, a to i u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Porucha funkce ledvin**: monitorování hladiny kreatininu a draslíku, individuální titrace dávky s jednotlivými složkami u pacientů s clearance kreatininu < 60 ml/min, u pacientů se stenózou renální arterie bylo pozorováno zvýšení sérových koncentrací ury a kreatininu, u renovaskulární hypertenze je riziko závažné hypotenze a renální insuficience zvýšené. Amlodipin lze používat u pacientů se selháním ledvin v normálních dávkách. Amlodipin není dialyzovatelný. **U pacientů na hemodialýze**: dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. **Hypersenzitivita/angioedém**: okamžité vysazení léčby a zahájení monitorování do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtnu může být smrtelný. Souběžné užívání mTOR inhibitorů: zvýšení rizika angioedému. Současné užívání perindoprilu se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Podávání sakubitrilu/valsartanu nesmí být zahájeno do 36 hodin po užití poslední dávky perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčba perindoprilem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání jiných inhibitorů NEP (např. rasekadotrilu) a inhibitorů ACE může také zvýšit riziko angioedému. Před zahájením léčby inhibitory NEP (např. rasekadotrilu) u pacientů užívajících perindopril je proto nutné pečlivě zhodnotit přínos a rizika. **Anafylaktoidní reakce během aferózy nízkodenzitativní lipoproteinů (LDL)**: vzácný vysoký život ohrožující anafylaktoidní reakci, kterým lze předjet dočasným vysazením léčby před každou aferózou. **Anafylaktoidní reakce během desenzibilizační léčby (např. jedem blankokřídých)**: reakcím je možné se vyhnout dočasným vysazením léčby, nicméně se znovu objevily po neúmyslné expozici. **Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anemie**: Přípravek Lipterance má být používán s extrémní opatrností u pacientů se systémovým onemocněním pojiva a cév (collagen vascular disease), u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alporinolem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoliv známky infekce (např. bolest v krku, horečku). **Rasa**: perindopril může být méně účinný na snížení krevního tlaku a může vést k vyššímu výskytu angioedému u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami. **Kašel**: ustupuje po ukončení léčby. **Operace/anestezie**: léčba by měla být přerušena jeden den před výkonem. **Hyperkalemie**: pravidelné monitorování sérových koncentrací draslíku u renální insuficience, zhoršené renální funkce, věku (> 70 let), diabetes mellitus, dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidozy a u současného užívání diuretik setřících draslík a draslíkových doplňků nebo náhrad solí s obsahem draslíku. **Kombinace s lithiem**: nedoporučuje se. **Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)**: současné užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskiren zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutní selhání ledvin). **Duální blokáda RAAS se proto nedoporučuje**. ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. Pacienti s **primárním hyperaldosteronismem** obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. Hladina sodíku: Lipterance obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Dědičné problémy s intolerancí galaktózy, vrozený nedostatek laktázy nebo malabsorpce glukózy a galaktózy**: přípravek nemá být užíván. **Interakce***: **Kontraindikace**: Aliskiren, mimotělní léčba, sakubitril/valsartan, glekaprevir/pibrentasivir**. **Nedoporučované kombinace**: Silné inhibitory CYP3A4, současné léčba ACE inhibitorem a blokátorem receptoru angiotensinu, estramustin, lithium, kotrimoxazol (trimethoprim-sulfamethoxazol), draslík-Setřící diuretika (např. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolakton), soli draslíku, dantrolen (infúze), grapefruit nebo grapefruitová šťáva. **Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost**: Induktory a středně silné inhibitory CYP3A4, digoxin, ezetimib, kyselina fusidová, gemfibrozil / deriváty kyseliny fibrové, inhibitory transportérů, warfarin, antiidiabetika (inzuliny), perorální antiidiabetika, baklofen, nesteroidní antiinfektiva (NSAID) (včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den), rasekadotril, mTOR inhibitor (např. sirolimus, everolimus, temsrolimus). **Kombinace vyžadující určitou opatrnost**: kolchicin, kolestipol, perorální kontraceptiva, gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), sympatomimetika, tricyclická antidepresiva/ antipsychotika/ anestezika, zlato, digoxin, atorvastatin, warfarin, cyklosporin, letermovir**, takrolimus, antihypertenziva a vasodilatantia. **Fertilita, těhotenství a kojení***: Přípravek Lipterance je kontraindikován během těhotenství a kojení. Fertilita*: U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly zaznamenány reverzibilní biochemické změny na hlavové části spermatozvy. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje***: Schopnost reagovat může být narušena při závratí, bolesti hlavy, únavě nebo nauze. Opatrnost je zapotřebí zejména na začátku léčby. **Nežádoucí účinky***: **Velmi časté**: edém. **Časté**: nazofaryngitida, hypersenzitivita, hyperglykemie, somnolence, závrať, bolest hlavy, dysgezie, parestezie, vertigo, postižení zraku, diplopie, tinitus, palpitace, hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí), zrudnutí, faryngolaryngeální bolest, epistaxe, kašel, dyspnoe, nauzea, zvracení, bolest horní a dolní části břicha, dyspepsie, průjem, zácpa, změny způsobu ve vyprazdňování stolice, flatulence, vyrážka, pruritus, otok kloubů, otok kotníků, bolest končetin, artralgie, svalové spazmy, myalgie, bolest zad, astenie, únavy, periferní edém, abnormální výsledky testů jaterních funkcí, zvýšená hladina kreatinofosfokinázy v krvi. **Méně časté**: rinítida, eozinofilie, hypoglykemie, hyponatremie, hyperkalemie reverzibilní při ukončení léčby, anorexie, insomnie, změny nálad (včetně úzkosti), poruchy spánku, deprese, noční můry, třes, synkopa, hypestezie, amnezie, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní) rozmazané vidění, tachykardie, vaskulitida, bronchospasmus, sucho v ústech, pankreatitida, říhání, hepatitida cytolytická nebo cholestatická, kopřivka, purpura, změna zbarvení kůže, hyperhidróza, exantém, alopecie, angioedém, pemfigoid, fotosenzitivní reakce, bolest krku, svalová únavy, poruchy močení, noční močení, polakisurie, renální selhání, erektilní dysfunkce, gynekomastie, bolest na hrudi, bolest, malokluzer, periferní otok, pyrexie, zvýšená hladina ury a kreatininu v krvi, zvýšení tělesné hmotnosti, pozitivní nálezy leukocytů v moči, snížení tělesné hmotnosti, pád. **Vzácné**: trombocytopenie, stavy zmatenosti, periferní neuropatie, cholelitiáza, zhoršení psoriázy, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, myopatie, myozitida, rhabdomyolýza, ruptura svalů**, tendonopatie (někdy komplikovaný rupturo), vzestup hladiny jaterních enzymů, zvýšená hladina bilirubinu v krvi. **Velmi vzácné**: leukopenie/neutropenie, agranulocytóza nebo pancytopenie, hemolytická anemie u pacientů s vrozeným deficitem G-6PDH, snížení hladiny hemoglobinu a hematokritu, anafylaxe, hypertonie, ztráta sluchu, infarkt myokardu, sekundárně k nadměrné hypotenzii u vysoce rizikových pacientů, angina pectoris, cévní mozková příhoda možná sekundárně k nadměrné hypotenzii u vysoce rizikových pacientů, eosinofilní pneumonie, gastritida, gingivální hyperplazie, žloutenka, jaterní selhání, exfoliativní dermatitida, akutní renální selhání, lupus-like syndrom**. **Není známo**: imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie, extrapyramidová porucha (extrapyramidový syndrom), Raynaudův jev**. U jiných inhibitorů ACE byly hlášeny případy SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu). SIADH lze považovat za velmi vzácnou, ale možnou komplikaci spojenou s léčbou inhibitory ACE, včetně perindoprilu. **Předávkování***. **Farmakologické vlastnosti***: Atorvastatin je selektivním a kompetitivním inhibitorem HMG-CoA reduktázy. Perindopril je inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitor), který konvertuje angiotensin I na angiotensin II. Amlodipin, derivát dihydropyridinu, je inhibitorem transportu kalciových iontů (blokátor pomalých kanálů nebo antagonist kalciových iontů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn. **Uchovávaní***: Uchovávejte v dobře uzavřené tubě, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Velikost balení**: Krabička obsahuje 10 (pouze pro silu 10/5/5 mg), 28, 30, 84 (3 obaly na tablety po 28 tabletách), 90 (3 obaly na tablety po 30 tabletách) nebo 100 potahovaných tablet Lipterance 10 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/10 mg, 40 mg/10 mg/10 mg. **Držitel rozhodnutí o registraci**: LABORATOIRES SERVIER, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex France. Registrační číslo: Lipterance 10 mg/5 mg/5 mg: 58/428/15-C, Lipterance 20 mg/5 mg/5 mg: 58/429/15-C, Lipterance 20 mg/10 mg/5 mg: 58/430/15-C, Lipterance 20 mg/10 mg/10 mg: 58/431/15-C, Lipterance 40 mg/10 mg/10 mg: 58/432/15-C. **Datum poslední revize textu**: 21. 5. 2020. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravky jsou k dispozici v lékárnách na lékařský předpis. Přípravky jsou částečně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

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

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

Tab. 1 – Použití základních skupin antihypertenziv

Skupina antihypertenziv	Indikace: vhodné typy hypertenze a komorbidní stavy podporující jejich užití	Kontraindikace	
		Absolutní	Relativní
Inhibitory ACE	Všechny typy hypertenze s výjimkou hypertenze v těhotenství, zvláště diabetická a nediabetická nefropatie Hypertrofie levé srdeční komory Systolická dysfunkce levé komory Městnavé srdeční selhání Stav po infarktu myokardu Zvážit u fibrilace síní	Těhotenství Hyperkalemie Bilaterální významná stenóza renálních tepen Angioneurotický edém v anamnéze	Ženy ve fertilním věku bez účinné antikoncepce
Blokátory AT₁-receptorů	Všechny typy hypertenze s výjimkou hypertenze v těhotenství, zvláště diabetická a nediabetická nefropatie Hypertrofie levé srdeční komory Systolická dysfunkce levé komory Městnavé srdeční selhání Stav po infarktu myokardu Zvážit u fibrilace síní Kašel při užívání inhibitorů ACE	Těhotenství Hyperkalemie Bilaterální významná stenóza renálních tepen	Ženy ve fertilním věku bez účinné antikoncepce
Blokátory kalciových kanálů dihydropyridinového typu	Všechny typy hypertenze, zvláště: - hypertenze ve stáří - izolovaná systolická hypertenze - hypertenze v těhotenství Angina pectoris Ischemická choroba dolních končetin Aterosklerotické postižení karotid Tepenné spasmusy (např. Raynaudův fenomén)		Těsná aortální stenóza Srdeční selhání s nízkou EF (neplatí pro amlodipin a felodipin)
Blokátory kalciových kanálů: verapamil a diltiazem	Stejně jako pro BKK dihydropyridinového typu, navíc supraventrikulární tachykardie	A-V blokáda 2. a 3. stupně a jiné závažné bradyarytmie Srdeční selhání s nízkou EF	
Sulfonamidová nethiazidová a thiazidová diuretika	Hypertenze u starších osob Izolovaná systolická hypertenze Hypertenze u černošské populace Srdeční selhání Rezistentní hypertenze		Dna, pokročilá renální insuficience Porucha metabolismu glycidů (neplatí pro indapamid), hypokalemie
Kličková diuretika	Hypertenze při renální insuficenci Srdeční selhání		Porucha metabolismu glycidů, hypokalemie, dna
Antagonisté mineralokortikoidních receptorů	Rezistentní hypertenze Hypertenze při primárním hyperaldosteronismu Chronické srdeční selhání	Renální selhání s hyperkalemií Hyperkalemie Těhotenství	Chronická obstrukční plicní nemoc, sportovci a fyzicky aktivní pacienti
Betablokátory	Hypertenze se známkami zvýšené sympatické aktivity, hyperkinetické cirkulace Hypertenze v těhotenství Angina pectoris Stav po infarktu myokardu Chronické srdeční selhání s postupnou titrací dávek * Tachyarytmie Esenciální tremor	A-V blokáda 2. a 3. stupně a jiné závažné bradyarytmie, asthma bronchiale	Chronická obstrukční plicní nemoc, sportovci a fyzicky aktivní pacienti

účinkem, působící v distálním tubulu ledvin. Kromě účinku v ledvinách mají také vazodilatační účinek (ten je patrně nejsilnější u preparátů typu indapamidu). Přednost dáváme déle působícím thiazidovým analogům – indapamidu a chlortalidonu díky většímu účinku na snížení KV rizika³ a většímu antihypertenznímu účinku⁴ ve srovnání s thiazidovými diuretiky. Diuretika užíváme s výhodou při léčbě hypertenze ve stáří, protože starší organismus se hůře vyrovnává se solnou náloží vzhledem k tomu, že s věkem ubývá nefronů. Jejich největší

použití je v kombinační léčbě, protože potencionují účinek dalších antihypertenziv. Nežádoucí účinky, především hypokalemie, hyperurikemie a hyponatremie, jsou silně závislé na dávce, a proto se snažíme používat menší dávky oproti dřívějším zvyklostem, tj. takové, které jsou na dolní hranici terapeutického rozmezí. U těžké hypertenze jsou však vysoké dávky v rámci kombinační léčby namístě. Z dlouhodobého hlediska je třeba vzít do úvahy zejména negativní vliv na metabolismus glycidů – ten je nejsilnější u thiazidů a existuje též u chlortalidonu.

Indapamid byl jako jediný preparát úspěšně testován v prospektivní studii u diabetiků (v kombinaci s inhibitorem ACE). Kličková diuretika (furosemid) se používají jako antihypertenziva pouze při významně snížené glomerulární filtraci (pod 0,5 ml/s/1,73 m²) a dále jako společná léčba hypertenze a závažného městnavého srdečního selhání.

Antagonisté mineralokortikoidních receptorů

Tyto léky nepatří mezi základní antihypertenziva a používají se jen ve speciálních

situacích. Je to u hypertenze rezistentní na léčbu a primárního hyperaldosteronismu, kde se používají vyšší dávky spironolaktonu (25–100 mg denně).

Betablokátorů

Blokátory beta-receptorů je nutno nadále považovat za skupinu základních antihypertenziv, neboť mají data z mortalitních studií, ale jejich postavení je oslabeno vyšším výskytem nežádoucích účinků a menším ovlivněním rizika CMP. Mezi známé nežádoucí účinky patří bradyarytmie a dále bronchospasmy, jejichž riziko je vyšší u neselektivních či málo kardioselektivních látek. Z dlouhodobého hlediska je důležité negativní ovlivnění lipidového a glycidového metabolismu. Je třeba zdůraznit, že betablokátorů jsou heterogenní skupinou léků. Ve většině studií však byl použit atenolol, který nemá dostatečně dlouhý biologický poločas a ze skupiny kardioselektivních betablokátorů vykazuje nejmenší kardioselektivitu. V léčbě proto preferujeme modernější přípravky, např. nebivolol, bisoprolol, metoprolol nebo betaxolol. Použití betablokátorů je především v kombinaci léčbě, zejména u hypertenze s manifestní ICHS a/nebo chronickým srdečním selháním, případně s významnou dysfunkcí levé srdeční komory. Betablokátorů můžeme také použít v monoterapii, jejíž patofyziologický podklad souvisí s vysokou aktivitou sympatiku, u anxiózních stavů s palpitacemi nebo u pacientů s esenciálním tremorem.

Kombinace antihypertenziv

Léčbu hypertenze lze zahájit monoterapií nebo (fixní) kombinací dvou léků v závislosti na klinické situaci. Nově můžeme již při mírné hypertenzi 140–159/90–99 mmHg zahájit léčbu dvojkombinací/fixní kombinací v nízkých dávkách.

Dvojkombinace: nejvíce preferovanou kombinací jsou BKK a ACEI. U kombinace

sartanu s BKK nemáme data z prospektivní studie, ale předpokládá se podobný efekt. Kombinace ACEI/sartanu s diuretikem je vysoce účinná a lze ji použít např. u hypertenze ve stáří nebo u diabetiků. Kombinace BKK a diuretika byla úspěšně použita v několika velkých studiích, např. COPE.⁵ V současné době nedoporučujeme kombinovat diuretikum a betablokátor v dvojkombinaci pro možnou kumulaci nežádoucích metabolických účinků obou tříd. Současné podávání ACEI s AT₁-blokátorem považujeme za kontrindikované, protože tato kombinace má vyšší riziko nežádoucích účinků léčby, jak prokázala studie ONTARGET.⁶ Další nevhodnou kombinací je podávání verapamilu nebo diltiazemu s betablokátořem, protože oba léky zvyšují riziko bradykardie a A-V blokády II.–III. stupně.

Trojkombinace: u těžké hypertenze je nutno podávat nejméně trojkombinaci, mnohdy i kombinaci 4–7 antihypertenziv. Tuto léčbu vyžaduje minimálně 20 % hypertenziků. Za trojkombinaci s nejširším použitím je považováno podávání inhibitoru ACE/blokátoru AT₁, BKK a diuretika.

V případě rezistentní hypertenze se osvědčuje přidání malé dávky spironolaktonu (25 mg, ev. i 12,5 mg) k léčbě trojkombinací.

Fixní kombinace antihypertenziv se statinem

Až 70 % pacientů s hypertenzí má současně zvýšenou hladinu cholesterolu, která jim zdvojnásobuje KV riziko. Bohužel ani u hypertenze, ani u pacientů s hypercholesterolemií se nám nedaří dosáhnout cílových hodnot a u obou rizikových faktorů je významná noncompliance jak k nefarmakologickým opatřením, tak k farmakologické léčbě. První důkazy o možné léčbě hypertenze a hypercholesterolemie současně přináší studie ASCOT-LLA (Lipid Lowering Arm). Kombinace atorvastatinu s modernější kombinací léčby hyper-

tenze amlodipinem a perindopriem vedla k významnému poklesu incidence nefatálního infarktu myokardu a úmrtí na podkladě ICHS o 53 %, zatímco přidání atorvastatinu k diuretikum a betablokátořem nemělo téměř žádný význam. Přínos této trojkombinace (atorvastatin, perindopril, amlodipin = dostupné ve fixní trojkombinaci) byl potvrzen i po prodloužení studie o dalších 2,2 roku.⁷ Účinek trojkombinace statinu, ACEI a BKK byl také sledován v post-hoc analýze studie EUROPA, do níž byli zařazeni nemocní se stabilní ischemickou chorobou srdeční. Přidání perindoprilu nebo placebo pacientům léčeným BKK a hypolipidemikem ukázalo, že perindopril s BKK a statinem vedl k poklesu KV úmrtí, infarktu myokardu nebo srdeční zástavy o 46 %. Dále došlo v této skupině k poklesu celkové mortality o 58 %, a KV mortality dokonce o 71 %.⁸ V současné době je na trh uváděna fixní dvojkombinace perindopril + atorvastatin v šesti možných kombinacích pro časné nasazení léčby a současnou léčbu hypertenze a dyslipoproteinemie.

Závěr pro praxi

- Většina pacientů s hypertenzí potřebuje k dosažení cílových hodnot TK dva nebo více léků z různých lékových skupin.
- Kombinaci léčby je možno zahájit již u pacienta s mírnou hypertenzí, tedy při hodnotách již nad 140/90 mmHg.
- Je třeba používat preferované kombinace dvou léků. Blokátory RAS + BKK, blokátory RAS + diuretikum, především indapamid.
- Ve 20 % je třeba trojkombinace antihypertenziv k dosažení cílových hodnot. V klinické praxi jsou používány fixní kombinace: blokátory RAS + BKK + diuretikum.
- Léčba hypertenze je velmi často doprovázena dyslipoproteinemií, kombinací léčba obou rizikových faktorů směřuje k časné intervenci a k poklesu KV příhod a mortality.

Literatura

1. Widimský J Jr., Filipovský J, Ceral J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. Hypertenze a kardiovaskulární prevence 2018; Supplément 1-19.
2. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
3. Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B, et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2015;65:1033-40.
4. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension* 2015;65:1041-6.
5. Matsuzaki M, Ogihara T, Umamoto S, et al. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomised controlled trial. *J Hypertens* 2011;29:1649-1659.
6. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-1559.
7. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, et al. Antihypertensive therapy and the benefit of atorvastatin in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial: lipid-lowering arm extension. *J Hypertens* 2009;28:947-954.
8. Bertrand M, Mourad JJ. Combining perindopril with calcium channel blockers and lipid-lowering agent significantly decreases mortality: a subgroup analysis of EUROPA. *Circulation* 2013;128:A18906.

Využití ezetimibu v léčbě dyslipidemií

MUDr. Lubica Cibičková, Ph.D.
3. interní klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

Statiny jsou základním pilířem farmakoterapie dyslipidemií (DLP), mají potvrzenou účinnost v redukci kardiovaskulární i celkové mortality a jsou velmi dobře tolerovány (prospěch z léčby u rizikových nemocných jednoznačně převažuje nad možnými nežádoucími účinky). Ezetimib nachází své uplatnění především tehdy, pokud nelze dosáhnout cílových hodnot LDL-cholesterolu maximální či maximálně tolerovanou dávkou statinů. Relativně nově je uvolněna jeho preskripce všem specializacím včetně praktických lékařů, lze tedy předpokládat postupný nárůst jeho využívání, jelikož do současnosti byl stále často opomíjeným hypolipidemikem. Lze jej využít jak v kombinační hypolipidemické terapii, tak v monoterapii u pacientů netolerujících statiny vůbec. Dalším krokem v léčbě DLP je pak centrová léčba inhibitory PCSK9.

Kardiovaskulární onemocnění zůstávají stále nejčastější příčinou mortality a morbidit v naší zemi. Dyslipidemie (DLP) je jedním z kauzálních faktorů, jejichž ovlivněním můžeme kardiovaskulární (KV) riziko výrazně snížit. Volba vhodného hypolipidemika k ovlivnění DLP je klíčová v cíleném ovlivnění lipidového spektra a snížení KV rizika. Není pochyb, že v první linii ovlivnění KV rizika stojí statiny. Jejich prioritní postavení v léčbě a prevenci aterosklerózy bylo znovu potvrzeno současně platnými doporučeními Evropské společnosti pro aterosklerózu (2019 ESC/EAS Guidelines). Existuje pro ně nejvíce důkazů dokládajících jejich účinnost nejen na redukci LDL-cholesterolu (LDL-C), ale také na redukci hlavních KV příhod a KV i celkové mortality. Hladiny LDL-cholesterolu jsou primárním cílem hypolipidemické léčby, protože na základě řady genetických, epidemiologických i klinických studií panuje konsenzus o tom, že vztah mezi koncentrací LDL-cholesterolu a aterosklerotickým KV onemocněním je kauzální. Podle posledních evropských doporučení pro léčbu DLP je u nemocných s vysokým a velmi vysokým KV rizikem nutné kromě poklesu LDL-cholesterolu pod určitou hladinu současně dosáhnout také redukce jeho hladin o 50 % ve srovnání s hodnotami před léčbou (tab. 1).

Tab. 1 - Rizikové kategorie s cílovými hodnotami krevních lipidů podle doporučení ESC/EAS pro léčbu dyslipidemií z roku 2019

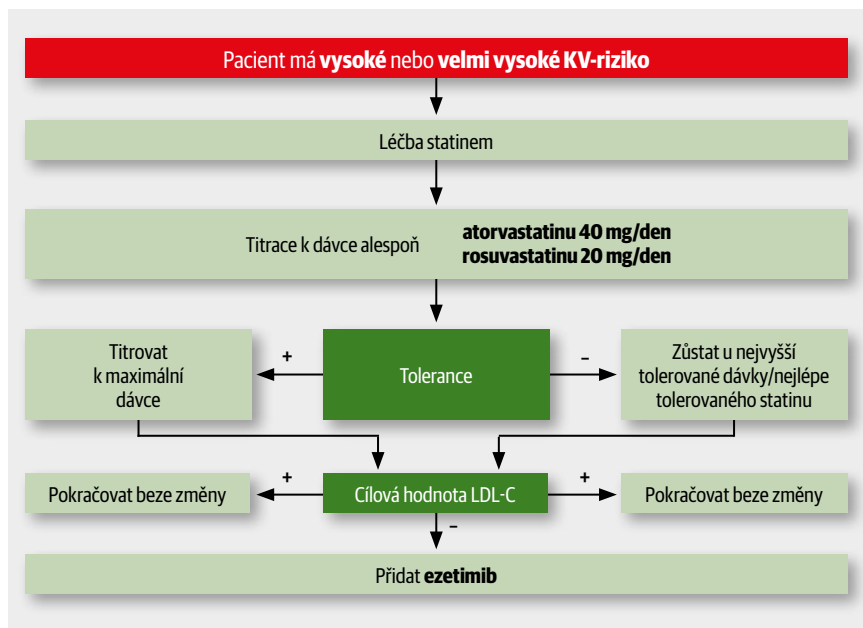
Riziko KVO	LDL-C [mmol/l]	non-HDL-C [mmol/l]	apo B [g/l]
velmi vysoké riziko manifestní KVO, přítomná subklinická ateroskleróza, DM1 s trváním > 20 let, DM s 3 RF/orgánovým postižením, CKD + GF < 0,5 ml/s/1,73 m ² SCORE ≥ 10 %	< 1,4 mmol/l (a snížení nejméně o ≥ 50 % výchozí hodnoty LDL-C)	< 2,2 mmol/l	< 0,65 g/l
vysoké riziko DM bez orgánového postižení s dobou trvání DM nad 10 let nebo s dalším RF CKD + GF 0,5–1,0 ml/s/1,73 m ² závažná familiární HLP/DLP těžká hypertenze SCORE ≥ 5 % a < 10 %	< 1,8 mmol/l (a snížení nejméně o ≥ 50 % výchozí hodnoty LDL-C)	< 2,6 mmol/l	< 0,8 g/l
střední riziko SCORE ≥ 1 % a < 5 %	< 2,6 mmol/l (a snížení nejméně o ≥ 50 % výchozí hodnoty LDL-C)	< 3,4 mmol/l	< 1,0 g/l

C = cholesterol; CKD = chronic kidney disease (chronické onemocnění ledvin); DLP = dyslipidemie; DM = diabetes mellitus; GF = glomerulární filtrace; HLP = hyperlipoproteinemie; KVO = kardiovaskulární onemocnění; RF = rizikový faktor.

Postavení ezetimibu a jeho mechanismus účinku

Přestože je léčba statiny obecně bezpečná, řada pacientů statiny špatně snáší, a tak můžeme využít jen jejich maximálně tolerované dávky, případně je nemůžeme pro

intoleranci anebo myopatii použít vůbec. U jiných nemocných nedosáhneme cílových hodnot LDL-cholesterolu ani při podávání nejvýše doporučených dávek statinů. Právě zde má být jako terapie druhé volby s cílem snížit LDL-cholesterol prioritně volen ezetimib. Jedná se o selektivní



Obr. 1 – Algoritmus léčby před zahájením kombinace s ezetimibem. [Upraveno podle Šatný a Vrablík, 2019]

inhibitor vstřebávání exogenního cholesterolu, který působí v kartáčovém lemu tenkého střeva na Niemann-Pick CI-like I receptor. Pozitivní je, že ezetimib neovlivňuje absorpci vitaminů rozpustných v tucích ani žluči a nemá vliv na koagulaci (hodnotu Quicka).

Indikace ezetimibu

Jak vyplývá z výše uvedeného, je ezetimib indikován v terapii primární hypercholesterolemie (heterozygotní familiární anebo nefamiliární) jako doplňující terapie k statinu (pokud samotný nestačí) anebo v monoterapii (pokud není statin tolerován anebo je kontraindikován) (obr. 1). Dále je indikován jako lék v prevenci KV příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a s anamnézou akutního koronárního syndromu, a to je-li přidán k už probíhající léčbě statinem nebo je-li jeho užívání zahájeno zároveň se statinem. Algoritmus užití ezetimibu uvádí obrázek 2.

Ze zdravotního pojištění je hrazen u nemocných adherujících k dietním opatřením ke stávající hypolipidemické léčbě, pokud nelze dosáhnout cílových hodnot LDL-cholesterolu při použití vysoce intenzivní statinové terapie v maximální tolerované dávce anebo v případě statinové intolerance (tj. intolerance alespoň dvou statinů).

Od minulého roku SÚKL zrušil preskripční omezení, tj. léčivé přípravky s obsahem ezetimibu mohou předepisovat lékaři všech odborností včetně praktických lékařů.

Kontraindikace a nežádoucí účinky ezetimibu

Obecně se jedná o velmi dobře tolerovaný lék s minimem nežádoucích účinků. Jeho nejčastěji popisovaným nežádoucím účinkem je gastrointestinální intolerance – dyspepsie, bolesti břicha, průjem či nadýmání. Dalšími možnými nežádoucími účinky pak mohou být myalgie, hepatopatie či únava. Vzhledem k tomu, že ezetimib podléhá ze-

jména enterohepatální cirkulaci, není indikován u pacientů se středně závažnou a závažnou jaterní insuficiencí (Child-Pugh skóre nad 7), avšak lze jej bezpečně použít u pacientů s renálním selháním, včetně pacientů s těžkou renální insuficiencí.

Mezi kontraindikace patří hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. V kombinaci se statiny je kontraindikován v průběhu těhotenství a kojení, u pacientů s aktivním onemocněním jater nebo nevysvětlenou perzistující zvýšenou hladinou transamináz. Rabdomyolýza se při podávání ezetimibu vyskytla, pouze pokud byl zároveň podáván statin.

Velkou výhodou ezetimibu je také jeho mediální „neposkvrněnost“ ve srovnání s velmi často negativně diskutovanými statiny.

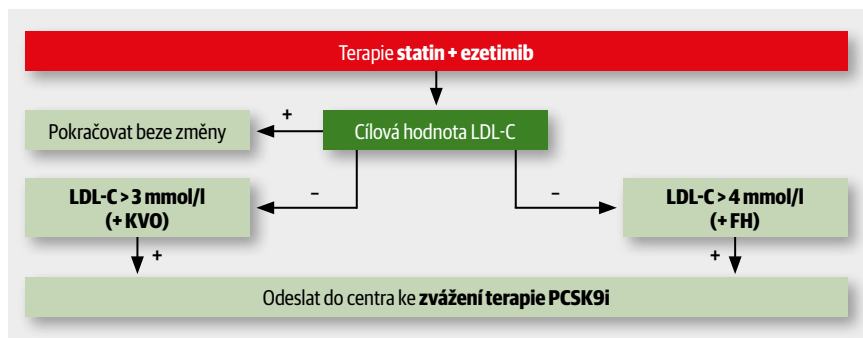
Účinnost ezetimibu v monoterapii

Podle klinických studií má ezetimib potenciál snížit v monoterapii LDL-cholesterol o 15–22 %, zatímco v kombinaci se statinem může být tato redukce až dvojnásobná. Ezetimib v dávce 10 mg dále také snižuje hladinu celkového cholesterolu o 13 %, apolipoproteinu B o 14 %, triglyceridů o 8 % a zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu o 3 %.

Kombinace ezetimibu se statiny

Výhodná je kombinace ezetimibu se statiny, protože ty blokují syntézu cholesterolu (ovlivňují tak produkci endogenního cholesterolu), zatímco ezetimib zabraňuje vstřebávání exogenního cholesterolu z tenkého střeva. Kombinací těchto dvou přístupů dochází k duální inhibici, jelikož se díky snížené nabídce cholesterolu z potravy (účinkem ezetimibu) urychluje jeho endogenní syntéza, která je blokována právě statinem. Přidání ezetimibu má tak podobný efekt jako zdvojení dávky statinu **tříkrát**.

Ezetimib je možné kombinovat se všemi dostupnými statiny. K dosažení maximálního efektu na LDL-cholesterol se preferuje jeho kombinace s neúčinnějšími statiny, a tedy s atorvastatinem a rosuvastatinem. Je to proto, že víme, že pacienti mají větší prospěch z léčby vysoce intenzivní dávkou účinného statinu (atorvastatin 40–80 mg a rosuvastatin 20–40 mg) ve srovnání s dávkami nižšími, a proto dnes považujeme titraci statinu do maximální anebo maximálně tolerované dávky za prioritu. V kontextu výše zmíněné duální inhibice bychom však měli při intoleranci usilovat o využití jakéhokoliv tolerovaného statinu, případně o jeho alternativní podávání.



Obr. 2 – Algoritmus užití ezetimibu. [Upraveno podle Šatný a Vrablík, 2019]

Tezzimi®

10 mg
ezetimib

Uvolnění
preskripce
na PL od
01.09.2019

BEZ
DOPLATKU
PRO
PACIENTY

...když statin nestačí



TERAPEUTICKÉ INDIKACE:

- primární hypercholesterolemie
- prevence kardiovaskulárních příhod
- homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH)

DÁVKOVÁNÍ:

10 mg 1x denně
v kteroukoliv denní dobu, s jídlem nebo bez

DOSTUPNÁ BALENÍ NA TRHU:

10 mg 30 tablet
10 mg 100 tablet

Zkrácená informace o přípravku Tezzimi 10 mg tablety

Název přípravku: Tezzimi 10 mg tablety. **Složení:** 1 tableta obsahuje ezetimibum 10 mg. Přípravek obsahuje monohydrát laktosy. **Indikace:** Primární hypercholesterolemie. Přípravek je podáván současně s inhibitorem reduktázy HMG-CoA (statinem) jako přídatná léčba k dietě u pacientů, u kterých není dostatečná odpověď na léčbu samotným statinem. V monoterapii je přípravek indikován jako přídatná léčba k dietě u pacientů, u kterých je statin považován za nevhodný nebo není tolerován. **Prevence kardiovaskulárních příhod:** Přípravek podáván spolu se statinem ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod u pacientů s ICHS a s anamnézou akutního koronárního syndromu (AKS). **Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH):** Přípravek podáván současně se statinem je indikován jako přídatná léčba k dietě. **Dávkování a způsob podání:** Pacient musí dodržovat příslušnou hypolipidemickou dietu a musí v této dietě pokračovat i během léčby přípravkem. Doporučená dávka je 1 tableta přípravku Tezzimi 10 mg denně, podáván kteroukoliv denní dobu, s jídlem nebo bez. **Klinické zkušenosti u pediatrických a dospívajících pacientů (ve věku 10 - 17 let) jsou omezené. Pro další úplné informace ohledně dávkování viz plná verze SPC.** **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku. Současné podávání přípravku se statinem je kontraindikováno v těhotenství a v době kojení, dále s aktivním jaterním onemocněním nebo nevysvětlitelným přetrvávajícím zvýšením sérových aminotransferáz. **Zvláštní upozornění:** Upozornění se týkají zejména zvýšení aminotransferáz; kosterního svalstva a myopatií a rabdomyolýzy; jaterní insuficience; omezených údajů u pediatrické populace; současného podání fibrátů, cyklosporinu a antikoagulancií. **Interakce:** Antacida, kolestyramin, fibrátů, cyklosporin, antikoagulační. **Těhotenství a kojení:** Přípravek by měl být podáván v těhotenství pouze, pokud je to nezbytně nutné. Ohledně použití ezetimibu během těhotenství nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Přípravek nesmí být v období kojení užíván. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Studie nebyly provedeny. Je potřeba vzít v úvahu, že byl hlášen výskyt závratí. **Nežádoucí účinky:** Bolest břicha, průjem, flatulence, únava, bolest hlavy, myalgie, zvýšení ALT a AST. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Uchovávání:** Do 25°C v původním obalu. **Druh obalu a velikost balení:** Al/Al blistr nebo PVC/PVDC/Al blistr 30 a 100 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 - Nusle, Česká republika. **Registrační číslo:** 31/247/13-C. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 5.6.2013/30.11.2017. **Datum poslední revize textu:** 13.6.2019. **Pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění, výši a podmínky úhrady naleznete v aktuálním Seznamu léčiv a PZLU hrazených ze zdravotního pojištění na www.sukl.cz. Před předepsáním léku se, prosím, seznamte s podrobnými informacemi v platném Souhrnu údajů o přípravku nebo na adrese společnosti Sandoz.**

Ref.: SPC Tezzimi®

SANDOZ s.r.o., Gemini, budova B; Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4, tel.: +420 225 775 111, web: www.sandoz.cz, e-mail: office.cz@sandoz.com

Společně + pomáháme + léčit

SANDOZ A Novartis
Division

TEZ/2020/02/2323/02

Kombinace ezetimibu s fibráty

Jak je dobře známo, fibráty snižují především hladinu triglyceridů. Kombinaci ezetimibu a fibrátů zvažujeme při absolutní neshášenlivosti statinů u pacientů, kteří mají nejen elevaci hladiny cholesterolu, ale také elevaci hladiny triglyceridů. Fibráty a ezetimib mají odlišné mechanismy působení, a dá se tak předpokládat, že jejich kombinace bude mít aditivní hypolipidemické působení. Máme k dispozici výsledky několika menších studií, které proběhly u pacientů se smíšenou dyslipidemií, diabetem či metabolickým syndromem a prokázaly příznivý efekt na lipidové spektrum. Kombinace ezetimibu s fibrátem vedla k redukcí celkového cholesterolu o 28–31 %, LDL-cholesterolu o 20–36 %, non-HDL-cholesterolu o 30–36 %, triglyceridů o 32–45 % a k nárůstu HDL-cholesterolu o 12–19 %. Byl zaznamenán také pokles apolipoproteinu B o 25–33 % a další příznivé změny – pokles malých denzních LDL částic, remontních částic, poměru apolipoprotein B/apolipoprotein A1, nárůst velikosti LDL částic a zvýšení počtu HDL2 a HDL3 částic. Na rozdíl od kombinace ezetimibu a statinů však nemáme žádné informace o tom, zda kombinace ezetimibu s fibrátem vede také ke snížení KV rizika. Ze zkušenosti se však u pacientů netolerujících statiny

k této kombinaci uchylujeme a obecně je pacienty velmi dobře tolerována.

Kombinace ezetimibu a statinu v klinických studiích - redukce KV rizika

Ezetimib má za sebou řadu studií (například EASE, SANDS, VYCTOR, ENHANCE, SHARP), avšak průlomovou studií, která přinesla důkazy pro jeho roli ve snížení rizika aterosklerotických příhod, byla studie IMPROVE-IT. Jednalo se o sekundárně preventivní studii, do které bylo zařazeno 18 144 pacientů do 10 dnů po akutním koronárním syndromu a kteří byli následně sledováni po dobu sedmi let. Zařazení probandů byli randomizováni ke kombinační léčbě simvastatin 40 mg/ezetimib 10 mg anebo simvastatin/placebo. Sledovanými parametry (kombinovaný MACE) byly výskyt KV úmrtí, nefatálního infarktu myokardu, nestabilní anginy pectoris vyžadující hospitalizaci, koronární revascularizace či cévní mozkové příhody. Sedmi-leté sledování dokumentovalo u pacientů léčených kombinací simvastatin/ezetimib signifikantní redukci relativního rizika (RRR) nefatálního infarktu myokardu o 13 % a nefatální CMP o 20 %, přičemž ostatní ukazatele nebyly statisticky významné a zásadně se nelišily v obou větvích studie. Vý-

znamně většího ovlivnění KV rizika bylo dosaženo u diabetiků 2. typu a nemocných starších 75 let. Pokles rizika v diabetické populaci dosáhl 15 %, což bylo dáno především významnou redukcí nefatálních infarktů myokardu a ischemických CMP. Studie IMPROVE-IT tedy potvrdila účinek dalšího poklesu koncentrace LDL-cholesterolu na snížení KV příhod (tedy princip „čím níže, tím lépe“), a to zejména u vysoce rizikových jedinců. Navíc ukázala, že dlouhodobá kombinace ezetimibu se simvastatinem je stejně bezpečná jako monoterapie simvastatinem.

Kromě klinického potvrzení účinnosti na redukcí KV příhod máme k dispozici i studie dokládající účinnost kombinace ezetimibu se statinem na regresi koronární aterosklerózy. Do studie PRECISE-IVUS byli zařazeni nemocní s akutním koronárním syndromem nebo stabilní anginou pectoris, kteří byli léčeni kombinací ezetimibu a atorvastatinu nebo pouze atorvastatinem. Významně větší regrese plátu bylo za 9–12 měsíců dosaženo ve větví s kombinovanou léčbou, v níž byl i větší pokles koncentrace LDL-cholesterolu.

Kombinace statinu s ezetimibem tedy účinně redukuje hladiny LDL-cholesterolu a existuje řada důkazů, že u rizikových jedinců je tento pokles spojen s významnou redukcí KV rizika. Současná doporučení ji proto řadí jako druhý krok v léčbě hypercholesterolemie.

Literatura

1. Bays H, Dujovne C. Colesevelam HCl: a non-systemic lipid-altering drug. Expert Opin Pharmacother 2003;4(5):779–90.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglou L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020;41(1):111–188.
3. Karásek D. Kombinovaná hypolipidemická léčba. Vnitř Lék 2018;64(12):1177–1184.
4. Knopp RH, Dujovne CA, Le Beut A, Lipka LJ, Suresh R, Veltri EP; Ezetimibe Study Group. Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolaemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. Int J Clin Pract 2003;57(5):363–8.
5. Šatný M, Vrablík M. Desatero použití ezetimibu aneb stručný průvodce jeho použitím v současnosti. Athero Rev 2019;4(3):177–181.
6. Zlatohlávek L, Vrablík M, Češka R. Hypolipidemická terapie v rukou praktického lékaře. Med Praxi 2011;8(7):316–320.

Inzerce

19. konference dětské pneumologie 2020

Nový termín:

17. 10. 2020, Hotel DAP, Praha



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



Možnosti spolupráce všeobecného praktického lékaře a lymfologa

MUDr. René Vlasák
CPM - Lymfocentrum, Praha

Bolest a otok patří k nejčastějším symptomům, se kterými se v lékařské praxi setkáváme. Právě otok bývá první, ale často i poslední v řadě z příznaků vrozené, fylogeneticky nejstarší obranné reakce na vnitřní či vnější poškození organismu, tedy na zánět. Touto stereotypní reakcí se za fyziologických podmínek tělo snaží co nejrychleji vše vrátit do původního vyváženého stavu - homeostázy. Medicína se od pradávna snaží projevy zánětu pozorovat, popisovat a různými léčebnými postupy na ně reagovat. Problematika zánětlivé reakce se jako červená nit táhne celou historií medicíny. Základní symptomy zánětu (rubor, tumor, calor, dolor) popsal jeden z největších římských lékařských spisovatelů Aulus Cornelius Celsus (25 př. n. l. - 50 n. l.). Rudolf Virchow (1821-1902) k těmto základním příznakům přidal ještě *functio laesa*. Zánět, stejně jako jeho jednotlivé symptomy definujeme a dělíme podle různých hledisek, která vychází z daného stupně medicínského poznání. Na tomto základě si vytváříme léčebná doporučení, tzv. *guidelines*. Při jejich formulování je často obtížné rozhodnutí, co ponechat jako osvědčená dogmata a kdy již definovat nová paradigmatu léčby. Tato rozhodnutí se nevyhýbají i mladým oborům, jakým bezesporu je lymfologie. Za velice důležité považují o těchto nových postupech informovat kolegy spolupracujících oborů.

Otok neboli edém je nejčastěji definován jako nadměrné hromadění tekutiny v mezibuněčném prostoru. Jak bylo uvedeno, patří k základním symptomům, které signalizují určitou míru vnitřního či zevního poškození organismu (porušení homeostázy). Lze jej dělit podle řady kritérií, a to na vrozené - získané, generalizované - lokalizované, symetrické - asymetrické, hypoosmolární - hyperosmolární, ale také podle délky trvání na akutní a chronické.

Trvá-li otok delší časový úsek (obdobně jako u bolesti), řádově několik měsíců až půl roku, ztrácí sílu informace - symptomu a začíná mít charakter syndromu, resp. chronického onemocnění s širokou škálou obtíží snižujících kvalitu života v celé biopsychosociální dimenzi zdraví. Toto je typické pro hyperosmolární otoky (HO), které vznikly na podkladě žilně-lymfatické insuficience, resp. poruchy mikrocirkulace intersticia. Pro tento typ otoků je charakteristický nadbytek *bílkoviny a vody* v intersticiu; bývá provázen *zánětlivými* reakcemi v podkoží. Podle vyvo-

lávající či převažující etiologie je dělíme na lymfedém, flebedém a lipedém. Léčbě a studiu těchto otoků se věnuje relativně mladý, leč dynamicky se rozvíjející interdisciplinární obor **lymfologie**.

Z historie lymfologie

Popis nejtěžší formy lymfatické insuficience - elefantíazy se datuje do Egypta asi 3000 let př. n. l. Existence mizního systému, resp. mizních uzlin byla známa již za dob Hippokrata, ale za objevitele mizního systému je považován Gasparo Aselli. Tento italský profesor chirurgie a anatomie jako první v roce 1622 při provádění vivisekce u psa popsal a zakreslil „*venae lacteae*“ (mléčné žíly). Správný název, *vasa lymphatica*, pochází od Thomase Bartholina, dánského anatoma, asi z roku 1653. Olaf Rudbeck (1630-1702) jako první popsal koncepci mizního systému jako orgánového celku. William Hunter (1718-1783) první připojil předpoklad funkce mizní soustavy jako dre-

nárního systému tkání. Se zcela zásadní koncepcí důležitosti lymfy, resp. tkáňové tekutiny pro zdraví organismu přichází Claude Bernard (1813-1878) ve svém díle *Milieu interieur*. Zde jako první formuluje podstatnou myšlenku dvou základních životních prostředí. Zevního, ve kterém se pohybujeme, a vnitřního buněčného, kde se nachází „*cirkulující organická kapalina*“, kterou dnes označujeme jako tkáňový mok. Tato intersticiální tekutina (IST) je základem místní buněčné, resp. tkáňové výživy a společným faktorem všech základních metabolických i informačních výměn. Na těchto základech následně Walter Cannon (1871-1945) popisuje samoregulační schopnost organismu jako sjednocující koncept lidské fyziologie a celý tento děj nazývá **homeostázou**. Nejen na těchto znalostech již ve třicátých letech minulého století dr. Vodder společně se svou ženou položili základy nefarmakologické léčby hyperosmolárních otoků (HO). Svoji speciální hmatovou techniku nazvali manuální lymfatickou drenáží.



Obr. 1 – a) primární lymfedém, b) Stemmerovo znamení, c) verrucosis lymphostatica.

Důležitým milníkem pro rozvoj lymfologie bylo zavedení lymfografie do klinické praxe v roce 1952 Johnem Kinmothem. Ta byla postupně vytlačena dnes již rutinně prováděnou tzv. lymfoscintigrafií, kterou u nás v sedmdesátých letech zavedl dr. Bechyně, jeden z hlavních propagátorů léčby lymfatických otoků u nás. Ale formování české lymfologie je spjato s dalšími jmény, jako je prof. Bruna a prof. Eliška (doyen nejen české, ale i světové lymfologie). Bohužel řada zakládajících členů, jako již zmíněný dr. Bechyně, doc. Elišková či prof. Benda, již není mezi námi, ale měli lvi podíl na tom, že v roce 1992 vznikla Česká lymfologická společnost v rámci ČLS JEP. Ta převážně sdružuje lékaře – lymfology a specializované terapeutky – lymfoterapeutky. Péče o nemocné s lymfatickými otoky je organizována do lymfocenter, kde lékař lymfolog na základě diagnostiky indikuje terapeutům léčebnou péči, kterou označujeme jako KDT (komplexní dekongestivní terapii). Jedná se především o ambulantní, ale i lůžkovou zařízení, působící celostátně, ale bohužel nikoliv rovnoměrně, v rámci stávající sítě zdravotnických zařízení.

Lymfedém

Lymfatický, resp. mízní otok je projevem chronické lymfatické insuficience. Jedná se o vysokoproteinový otok vzniklý nahromaděním vysokomolekulárních látek a volné tekutiny v intersticiu při dysfunkci lymfatického systému a neadekvátní proteolýze. Je výsledkem narušené lymfatické drenáže tkání při normální či narušené kapilární filtraci. Jedná se o chronické, většinou progresující onemocnění, které svými negativními důsledky postihuje všechny tkáně organismu, zvláště končetiny.

Vzniká buď na genetickém podkladě a pak se jedná o **primární lymfedém** (obr. 1, 2), který se může objevit ihned po narození, ale

nejčastěji v průběhu dospívání, častěji u dívek než u chlapců. První jeho manifestace bývá v teplém letním počasí, jako asymetrický, nebolestivý otok na nártu některé z dolních končetin, bez zjevné vyvolávající příčiny.

U **sekundárního lymfedému** (obr. 3) vznikne insuficience lymfatického systému blokadou lymfatického řečiště úrazem, operací, ozařováním, zánětem či růstem nádoru. V obou případech se kumuluje lymfa či IST a dochází ke kaskádě změn, které odpovídají její funkci. Lymfa je většinou bezbarvá tekutina, jež vzniká z tkáňového moku. Její celkový objem je 2–3 litry. Má tři základní funkce – drenážní, transportní, obrannou. Ty se de facto svojí „trojjedností“ promítají do hlavní funkce a tou je homeostáza neboli stálost vnitřního prostředí. Míra ovlivnění uvedených fyziologických funkcí retencí lymfy je dána vedle jiných kompenzačních mechanismů organismu i stadiem lymfedému:

0. stadium – latentní, je charakteristické neurčitou bolestí, pocitem napětí, tlaku, tíhy, může být provázeno intermitentním, nevýrazným otokem,

1. stadium – reverzibilní, může mít stejnou, ale již vystupňovanou symptomatologii, otok je již patrný, především po celodenní zátěži, ale do rána většinou zcela ustoupí,

2. stadium – ireverzibilní, je charakteristické již neustupujícím, bledým, tuhým otokem. Kůže už bývá ztlustělá s chronickým zánětem podkoží a s projevy fibrotických změn. Toto stadium lze již dobře diagnostikovat pomocí Stemmerova znamení (viz dále),

3. stadium – elefantiáza, zde již nacházíme monstrózní zvětšení končetiny s hyperkeratózou kůže a rozsáhlou fibrózou podkoží.

Pro úspěšnou léčbu již vzniklého lymfedému platí jasné pravidlo: Včasný záchyt v nízkém stadiu = méně náročná léčba s minimem komplikací a minimálním narušením kvality života.

V rámci diferenciální diagnostiky otoků, především dolních končetin (DK), v **běžné klinické praxi** je pro včasný záchyt lymfedému dobrým a jednoduchým pomocníkem **Stemmerovo znamení** (obr. 1b). Je pro něj charakteristická neschopnost vytvořit kožní



Obr. 2 – Dekompenzovaný primární lymfedém.

Wobenzym®

**léčivý přípravek na bázi
kombinace proteáz rostlinného
a živočišného původu
s flavonoidem rutinem**

**Účinná součást
komplexní léčby
lymfedémů
různé etiologie**

- **pozitivně ovlivňuje reologické vlastnosti krve a lymfy**
- **zlepšuje cévní mikrocirkulaci a lymfatickou drenáž tkání**
- **urychluje vstřebávání otoků**
- **tlumí bolest**



Wobenzym® – zkrácená informace o přípravku:

Složení: pancreatinum 300 Protease Ph. Eur.-j., trypsinum 360 F.I.P.-j., chymotrypsinum 300 F.I.P.-j., bromelaina 225 F.I.P.-j., papainum 90 F.I.P.-j., amylasum 50 F.I.P.-j., lipasum 34 F.I.P.-j., rutosidum trihydricum 50 mg. **Celková proteolytická aktivita:** 570 F.I.P.-j., celková amylolytická aktivita: 4030 F.I.P.-j., celková lipolytická aktivita: 4525 F.I.P.-j. v 1 enterosolventní tabletě. **Farmakoterapeutická skupina:** Jiná léčiva pro poruchy muskuloskeletálního systému, enzymy. **Indikace:** Jako alternativa k dosud užívaným postupům – poúrazové otoky, lymfedém, fibrocystická mastopatie. Jako podpůrná léčba – některé pooperační stavy v chirurgii, záněty povrchových žil, potrombotický syndrom dolních končetin, revmatoidní artritida, revmatismus měkkých tkání, artróza (pokročilá stádia), mnohočetná mozkomíšni skleróza, chronické a recidivující záněty (v oblasti ORL, horních i dolních cest dýchacích, močového a pohlavního ústrojí, trávicí trubice, kůže aj.), jako podpůrná léčba při podávání antibiotik. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na složky přípravku, situace spojené se zvýšeným sklonem ke krvácení nebo se zvýšenou fibrinolýzou. **Zvláštní upozornění:** Příležitostně může při chronických onemocněních po začátku léčby Wobenzymem nastat zhoršení příznaků. V tomto případě by neměl být lék vysazen, ale mělo by se zvážit eventuální přechodné snížení dosavadního dávkování. **Nežádoucí účinky:** Ojedinelé změny konzistence, barvy a zápachu stolice, alergické reakce. Při užívání vyšších jednotlivých dávek se mohou objevit pocity plnosti, nadýmání, výjimečně nevolnost. **Dávkování:** Léčba se zahajuje dávkou 3x 5 až 3x 10 tbl. denně. S ústupem chorobných projevů se dávkování postupně snižuje až na udržovací dávku 3x 3 tbl. denně. Při infekčních zánětech nenahrazuje léčbu antibiotiky, ale zvyšuje jejich účinek. **Děti:** 1 tableta na 6 kg tělesné hmotnosti. Během těhotenství a kojení by mělo být podávání Wobenzymu kriticky zváženo. **Balení:** po 40, 200, 300 a 800 enterosolventních tabletách. **Uchovávání:** při teplotě do 25 °C. **Způsob výdeje a úhrady:** Volně prodejný lék. Bez úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Mucos Pharma GmbH & Co. KG, Německo, reg. č.: 87/322/91-C. **Datum poslední revize textu:** 20. 3. 2018.

Úplné informace o léku jsou k dispozici v Souhrnu údajů o přípravku a na adrese: MUCOS Pharma CZ, s r. o., Uhřetíněveská 448, 252 43 Průhonice, tel.: 800 160 000, +420 267 750 003, e-mail: mucos@mucos.cz

Určeno pro odbornou veřejnost.



www.mucos.cz

Datum přípravy: 5/2020

řasu nad 2. prstem dorza končetiny. Avšak za zlatý standard při stanovení diagnózy lymfedému je dnes považováno lymfoscintigrafické vyšetření.

Lymfoscintigrafické vyšetření

Jak název napovídá, jedná se o vyšetření spadající do gesce nukleární medicíny. Jde o minimálně invazivní vyšetření, s velmi dobrou vypovídající hodnotou o funkčním, ale i strukturálním postižení lymfatických cest. V algoritmu vyšetření je většinou indikujeme až po sonografickém vyšetření, které nám dobře pomůže rozlišit další dva typické hyperosmolární otoky, a to jsou flebedém nebo lipedém.

Flebedém

V současné době patří k nejčastějším chronickým otokům dolních končetin. Vzniká postupnou progresí žilní insuficience, která má dopad na mikrocirkulaci. Přetížené kapiláry se dilatují, zvyšuje se permeabilita. Dochází k poruše Starlingovy rovnováhy, kdy filtrační tlak převyší koloidně-osmotický, dojde k navýšení intersticiální tekutiny, kapacitně se převyší možnost lymfatické drenáže a rozvíjí se otok bohatý na mukopolysacharidy, bílkoviny (především albumin) a fibrinogen. V počátečních stadiích je otok měkký, pitting pozitivní, lokalizovaný především v retro- nebo perimaleolární oblasti. Postupně se může šířit proximálně a zasáhnout celý bérec. V počátečních stadiích chronické žilní insuficience lymfatický systém vyrovnává nadměrnou nabídku intersticiální tekutiny zvýšenou transportní kapacitou, která se však záhy vyčerpá a edém se stává trvalým, ireverzibilním. Přechází do stadia flebolymfedému, který vytváří vhodný terén pro rozvoj dalších komplikací, např. ve smyslu bércových vředů nebo erysipelu.

Flebedém se vyskytuje častěji u žen, zhoršuje ho statická fyzická zátěž, snížená činnost žilně svalové pumpy a především **nadváha, resp. obezita**. Ta je nejčastější komorbiditou všech hyperosmolárních otoků a nejen jich. Bohužel v široké laické, ale i odborné veřejnosti panuje **mylný dojem, že chronické otoky lze vyléčit bez redukce nadlimitní tukové tkáně**. Trvale nelze, ale na druhou stranu, flebedém v pitting pozitivním stadiu lze dobře ovlivnit farmakoterapií s vhodně přiloženou kompresivní léčbou. Prokazatelně pozitivní výsledky léčby jsou patrné do několika týdnů a k jejich dosažení není nezbytná komplexní lymfologická péče (obr. 4, 5). Závislost patofyziologie tukové tkáně a chronických otoků se projevuje dalším z hlavní trijce HO, a tím je lipedém.



Obr. 3 – Sekundární lymfedém.

Lipedém

Je často označován jako „painful fat syndrome“ (syndrom bolestivé podkožní tukové tkáně), byl poprvé popsán v roce 1940 Allenem a Hinesem z Mayo Clinic, jako syndrom tučných nohou s ortostatickým edémem (obr. 6). Je definován jako chronické, progredující a často výrazně bolestivé onemocnění podkožní tukové tkáně, s projevy insuficience lymfatického systému. Vyskytuje se téměř výhradně u žen, je charakterizován symetrickým zmožením tukové tkáně v oblasti od pasu přes hýždě a dolní končetiny, s typickým zakončením u kotníků. Rozvoj lipedému je pozvolný, nejčastěji od puberty. Převážně se jedná o non-pitting edém, který progreduje s nárůstem váhy, cyklicky jej zhoršuje horko a statická zátěž v podobě dlouhého

stání či sezení. V řadě případů bývají postiženy i horní končetiny. Určitý stupeň lipedému často provází ženy s gynoidním typem ukládání tuku. Navzdory tomu, že byl lipedém popsán před více než 75 lety, je trvale špatně diagnostikovaným i léčeným onemocněním. Jeho příčina je opět multifaktoriální, kdy porucha toku lymfy (či stagnace IST) vzniká především mechanickým útlakem lymfatických cév tukovou tkání. Lipedém bývá často mylně diagnostikován jako lymfedém či prostá lipohypertrofie nebo již obezita. Pro tuto diagnózu nejčastěji svědčí jen BMI, ale již ne složení těla. Množství tuku mnohdy bývá v limitních hodnotách s větším množstvím IST. Jak již bylo uvedeno, včasný záchyt obezity je rozhodujícím faktorem pro léčbu i prevenci většiny současných civilizačních onemocnění (a to i infekčních – v současnosti



Obr. 4 – Flebedém před léčbou a po léčbě.

obzvláště hodně skloňovaných koronavirových), ale pro lipedém je to *conditio sine qua non*.

Redukce hmotnosti také patří k nejčastějším radám, které obecně udělujeme. Všudepřítomná otylost celé společnosti, stejně jako i našich pacientů, však svědčí o nízké efektivitě těchto rad. To ale nic nemění na faktu, že narůstající obezita, především v hodnotách BMI nad 40, se stává jedním z limitujících faktorů nejen efektivní, ale v podstatě jakékoli léčby, a to nejen u žilně-lymfatických otoků. Bohužel účinná prevence a efektivní léčebná intervence již ve stadiu nadváhy stále chybí. Důvodů je jistě řada, ale mezi podstatné patří nerozlišování v léčebné strategii mezi centrálním (androidním) a periferním (gynoidním) typem ukládání tuku. V podstatě se jedná o dvě odlišné nozologické jednotky, jak s rozdílnou patofyziologií, tak i s rozdílnou léčebně-preventivní péčí. Přičemž první (androidní) typ se pojí k metabolickému syndromu X, který je již dobře popsanou a akceptovanou jednotkou.

Pro druhý (gynoidní) typ je charakteristické ukládání tukové tkáně v oblasti hýždí a stehen s projevy insuficience žilně-lymfatického systému, s častým výskytem hyperosmolárních otoků DK (flebedému či lipedému), s různými stupni tyreopatie, s poruchami imunity, se sníženým bazálním metabolismem, a především s hypermobilitou. Právě větší tažnost vazivové tkáně s charakteristickým predilekčním místem ukládání tukových rezerv do oblasti hýždí a stehen, s častou relativní hypoproteinemií a s následným vznikem mikroedémů pojivové tkáně vytváří nepříznivé lokální změny prostředí s negativním dopadem na činnost tukových buněk. Tento typ ukládání tuku,

který se vyskytuje převážně u žen, bývá označován jako hruškovitý, v naší oblasti se vyskytuje odpradáva, o čemž svědčí nález Věstonické venuše. Řadou odborníků bývá dokonce označován za zdraví protektivní. Což by byla pravda, pokud by míra zdraví byla hodnocena pouze přítomností metabolických onemocnění.

Právě nutnost odlišit symptomatologii Ravenova syndromu či metabolického syndromu X od problematiky ukládání podkožního tuku v gluteofemorální oblasti nás vedla k označení této poruchy energetické homeostázy jako „metabolický syndrom Y“.

Léčba hyperosmolárních otoků

Za lege artis vedenou léčbu hyperosmolárních otoků je považována komplexní dekonjestivní terapie (KDT).

Komplexní dekonjestivní terapie

KDT je definována jako soubor léčebných opatření sloužících k redukci otoku a následnému udržení sníženého objemu končetiny, resp. části těla postižené otokem. Jedná se o léčebnou metodu s širokou perspektivou multidisciplinárního léčebného využití, která vrací do dnešní atomizované medicíny komplexní pohled na péči o chronicky nemocného člověka. Naše intervence probíhá v celém biopsychosociálním komplexu, se snahou o maximálně možné zabezpečení kvality života, resp. funkčního zdraví. Léčbu nejčastěji rozdělujeme do dvou fází, dekonjestivní a stabilizační:

I. fáze (dekonjestivní) je zaměřena na redukci otoku, eliminaci bolesti či zánětu,

II. fáze (stabilizační) je věnována stabilizaci otoku, predikci a prevenci recidiv a možných komplikací.



Obr. 5 – Flebedém před léčbou a po léčbě.



Obr. 6 – Lipedém, stádium I až III.

Dlouhodobě byly uváděny jako základní pilíře léčby KDT:

1. manuální a přístrojová lymfatická drenáž,
2. zevní kompresivní léčba bandáží a elastickými návleky,
3. farmakoterapie – např. flavonoidy, proteázy, antibiotika,
4. úprava životního stylu včetně nutričních a pohybových doporučení.

Velký rozvoj v posledních letech zaznamenala chirurgie zaměřená na problematiku lymfatické insuficience. Její výkony lze rozdělit na:

- kauzální – derivační a rekonstrukční (LVA – lymfovenózní anastomózy),
- symptomatické – liposukce, resekční výkony (debulking),
- kombinované – transpozice lymfatických uzlin, dlouhodobá vnitřní drenáž.

U řady těchto nově zaváděných výkonů, jako jsou např. lymfovenózní anastomózy, očekáváme výrazné snížení sekundárních lymfedémů u onkologických nemocných, především žen s karcinomem prsu. U onkologických onemocnění, tam, kde je nebezpečí vzniku lymfedému, považujeme za velký přínos komplexní lázeňskou lymfologickou péči. Pro optimální léčebný efekt je důležité začít s léčbou co nejdříve.

Literatura

1. Bechyně M, Bechyněová R. Mízní otok – lymfedém, komplexní terapie. Praha: Phlebomedica, 1996.
2. Damstra R. Diagnostic and therapeutical aspects of lymphedema. Bonn: Medical Publishing, 2013.
3. Eliška O, Navrátilová Z, Wald M. (eds.) Lymfedém – lymfodrenáže, kombinovaná fyzioterapie, komplexní péče. Učební texty. Brno: NCONZO, 2018.
4. Földi M, Földi E. Lymfologie. Praha: Grada Publishing, 2014.
5. Hajner V, a kol. Základy klinické obezitologie. Praha: Grada Publishing, 2011.
6. Nicolaidis AN. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Int Angiol 2018 June;37(3):181–254.
7. Pospíšilová A. Chronické otoky na dolních končetinách a jejich důsledky. Inter Med 2012;14(10):373–377.
8. Schnigale FJ. Lymphödeme – Lipödeme. Schlütersche GmbH, 2007
9. Středa L, Hána K. eHealth a telemedicína. Praha: Grada Publishing, 2016.
10. Wald M. Co je nového v chirurgické léčbě lymfedému. Dermatol praxi 2012;6(4):173–178.

Zásadní roli zde sehrávají praktici, kteří většinou jako první musí učinit diferenciální diagnostiku otoku. Po vyloučení akutních příčin je možné plánovat další specializovaná vyšetření, kam v případě nejasností zapadá i to lymfologické. Problém je v čase, mnohdy uplyne řada měsíců, často i roků, než je nemocnému s chronickým otokem poskytnuta adekvátní odborná péče. Proto není chybou, když praktický lékař již v iniciálních stádiích žilní či lymfatické insuficience započne s medikamentózní léčbou. Při léčbě chronického žilního onemocnění má nejsilnější doporučení mikronizovaný diosmin. Jako lymfologové často preferujeme proteázy, ale – a to vždy – zdůrazňujeme i nutnost kompresivní léčby.

Při rozvoji lymfologie se neobejdeme bez široké spolupráce s praktiky, onkology, chirurgy a s řadou dalších odborníků, kdy někteří z nich, jako např. „lymfoscintigrafisti“, se stávají nedílnou součástí našich týmů. Širokou spoluprací nemám na mysli pouze „jednosměrné“ odesílání nemocných s chronickými otoky do našich lymfocenter, ale i předávání užitečného know-how. Jako dobrý příklad slouží lymfotaping, který jsme rozšířili

nejen mezi lymfologická pracoviště, ale i mezi několik set především praktických lékařů. Věříme v další možnosti úzké spolupráce, která by měla být zaměřena zejména na včasný záchyt různých forem lymfatické insuficience s následnou adekvátní léčbou.

Závěr

Lymfologie má širokou perspektivu oboru, který de facto svou péčí o podporu mikrocirkulace vytváří podmínky pro optimalizaci vnitřního buněčného prostředí (environmentu). Bohužel je to obor, který se neobejde bez dodržování určitých pravidel, souhrnně nazývaných compliance či adherence k léčebným doporučením. Jednoznačně nejslabším článkem je oblast nutriční, pohybu a kompresivních pomůcek. Na druhou stranu, relativně dobrou adherenci vidíme v oblasti již zmíněné farmakoterapie u chronických otoků, především u těch, které vznikly na podkladě chronické žilní insuficience.

V péči o pacienty s chronickými otoky bude sehrávat zásadní roli spolupráce lymfologů se všeobecnými praktickými lékaři.

Síla diosminu pro pevné a pružné žíly!

**DIOZEN[®] je lék obsahující mikronizovaný diosmin¹
v odpovídající čistotě dle Evropského lékopisu.^{2*}**

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU DIOZEN 500 MG POTAHOVANÉ TABLETY

LÉČIVÁ LÁTKA: Diosminum micronisatum 500 mg v jedné tabletě. **INDIKACE:** Léčba příznaků a projevů chronické žilní insuficience dolních končetin, funkčních nebo organických (pocit těžkých nohou, bolest, edém, noční křeče, trofické změny včetně bércevého vředu). Léčba akutní ataky hemoroidálního onemocnění, základní léčba subjektivních příznaků a funkčních objektivních projevů hemoroidálního onemocnění. **DÁVKOVÁNÍ: Venolymfatická insuficience:** Obvyklá dávka: 2 tablety denně podané v jedné dávce nebo ve dvou dílčích dávkách. **Hemoroidální onemocnění:** Doporučená dávka je 2 tablety 3x denně během prvních 4 dní, poté 2 tablety 2x denně během následujících 3 dní. Udržovací dávka je 2 tablety denně podané v jedné dávce nebo ve dvou dílčích dávkách. **Pediatrická populace:** Nejsou dostupné žádné údaje. **Způsob podání:** Tablety se užívají celé během jídla a zapíjejí se tekutinou. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Podávání diosminu u symptomatické léčby akutních hemoroidů nevyklučuje léčbu dalších onemocnění konečníku. Pokud symptomy brzy neodezní, je nutné provést proktologické vyšetření a léčba by měla být přehodnocena. **INTERAKCE:** Nebyly provedeny studie interakcí. Z velkého množství post-marketingových zkušeností nebyly dosud žádné lékové interakce hlášeny. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Limitované údaje o použití diosminu u těhotných žen nenaznačují malformační či fetální/neonatální toxicitu diosminu. Není známo, zda se diosmin vylučuje do mateřského mléka. Zapotřebí pečlivě zvážit nutnost podání u kojící ženy. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Žádný nebo zanedbatelný vliv. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Časté: průjem, dyspepsie, nauzea, zvracení. **UCHOVÁVÁNÍ:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ:** 30, 60, 120 nebo 180 potahovaných tablet. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** 85/426/16-C **DATUM REVIZE TEXTU:** 17.9.2019 Výdej balení 30, 60, 120 tablet není vázán na lékařský předpis a nejsou hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Výdej balení 180 tablet je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku, kterou obdržíte na adrese: Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.

Určeno pro odbornou veřejnost.

REFERENCE: 1. SPC přípravku Diozen, datum revize textu 17. 9. 2019 2. Diosmin. In: European *Pharmacopoeia (Ph. Eur.)*. 9th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), 2017:2286-2287.

*** Evropský lékopis specifikuje diosmin jako směs flavonoidů a připouští několik nečistot, např. hesperidin je jedna z nich (max. obsah 4%). V léčivém přípravku DIOZEN[®] je jako léčivá látka uveden pouze diosmin, protože přípravek splňuje požadovanou čistotu dle požadavku Evropského lékopisu.^{1,2}**

ZENTIVA

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

Jak nepřehlédnout mnohočetný myelom?

MUDr. Jan Vachek^{1,2}

MUDr. Vít Motán^{3,4}

MUDr. PhDr. Oskar Zakiyanov, Ph.D.¹

MUDr. Kateřina Oulehle²

¹Klinika nefrologie I. LF UK a VFN v Praze

²Interní oddělení a dialyzační středisko,

Klatovská nemocnice a.s., Klatovy

³Oddělení klinické hematologie Nemocnice

České Budějovice, a.s.

⁴Transfuzní oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.

Incidence mnohočetného myelomu v České republice je relativně nízká, pohybuje se v současnosti v řádu jednotek (4–6 nově diagnostikovaných případů ročně na 100 000 obyvatel), ve vyšších věkových kategoriích však narůstá. Problémem je velmi různorodá symptomatologie tohoto onemocnění, která často vede k oddálení správné diagnózy, tím pak k pozdějšímu zahájení léčby a ve výsledku ke zhoršení prognózy onemocnění. V posledních letech je ze strany odborných společností vynakládáno velké úsilí s cílem podpořit edukační aktivity, jejichž cílem by mělo být zlepšení povědomí o tomto méně častém onemocnění (např. projekt včasného zachytu mnohočetného myelomu – CRAB). Mnohočetný myelom reprezentuje asi 1 % všech maligních onemocnění a asi 10 % hematologických malignit. Ročně je v České republice diagnostikováno asi 450 nemocných s věkovým mediánem při diagnóze 66 let, přičemž incidence myelomu se zvyšuje a zároveň narůstá výskyt tohoto onemocnění u mladších ročníků. Klinické spektrum sahá od asymptomatických, náhodně diagnostikovaných nálezů až po akutní stavy s poruchou krve tvorby, poškozením ledvin nebo výraznou osteodestrukci. V posledních letech došlo k výraznému zlepšení diagnostiky. Mnohočetný myelom je primárně léčen farmakologicky, přičemž vývoj farmakoterapie v této oblasti je velmi dynamický. Prognóza pacientů s mnohočetným myelomem se v posledních desetiletích neustále zlepšuje.

Mnohočetný myelom představuje přibližně 1 % všech nádorových onemocnění a 10 % všech hematologických malignit. Jde o léčitelný stav a i zde platí, že k omezení nebo zamezení nevratného poškození cílových orgánů a prodloužení přežití je nezbytná včasná diagnóza. Věkový medián při diagnóze je 66 let, přičemž ve vyšším věku se riziko nemoci významně zvyšuje, nemoci do 45 let jsou mimořádně vzácné (asi 2 % všech případů). Relativní pětiletá míra přežití byla v období 2009–2010 přibližně 45 %. Etiologie mnohočetného myelomu je stále do značné míry neznámá. Kromě ionizujícího záření jsou diskutovány jako vyvolávající faktory také pesticidy a benzen, obezita a chronické infekce. Diskutována je i souvislost mezi infekcí virem Epsteinova

a Barrové (EBV) a zvýšením pravděpodobnosti vzniku mnohočetného myelomu.

Mnohočetný myelom je maligní onemocnění, jehož podstatou je multifokální proliferace lymfatických nebo plazmatických buněk v kostní dřeni. Tyto buňky produkují ve většině případů patologickou bílkovinu, nejčastěji IgG paraprotein (monoklonální imunoglobulin), který lze detekovat v krvi.* Detekce patologického proteinu se provádí pomocí imunoelektroforézy. Lepší výtěžnost v diagnostice poskytuje přímé stanovení volných lehkých řetězců (lambda a kappa). Vyšetřování moči (Bence-Jonesova bílkovina) je v současnosti prakticky opuštěno – v oblasti diagnostiky tohoto onemocnění proběhla podobná revoluce jako při stanovení diagnózy diabetes mellitus, kde bylo

opuštěno vyhledávání glykosurie a nahrazeno vyšetřením glykemie. Nedílnou součástí diagnostiky mnohočetného myelomu je v současnosti (kromě vyšetření paraproteinu v séru) též vyšetření sérové hladiny volných lehkých řetězců (FLC, free light chains).

Definitivní diagnóza mnohočetného myelomu je bioptické vyšetření kostní dřene (trepanobiopsie) s průkazem > 10 % monoklonálních plazmatických buněk nebo z biopsie jiných orgánů (v případě plazmacytomy). Vyšetření kostní dřene zahrnuje histopatologické vyšetření, použití imunohistochemie, cytogenetiky včetně určení mutací ovlivňujících prognózu onemocnění. U většiny pacientů se mnohočetný myelom vyvíjí na základě monoklonální

Pozn.: *Můžeme se zde setkat i s IgA nebo IgM paraproteinem či pouze s jedním ze dvou volných lehkých řetězců imunoglobulinu nebo vzácněji jedním z pěti těžkých řetězců imunoglobulinu – toto vše lze detekovat v krvi. Existuje však i velmi malé procento (kolem 3 % případů) myelomu bez produkce paraproteinu (tzv. nesekreční myelom).



Obr. 1 – MRI páteře 64leté pacientky s mnohočetným myelomem. V Th a L páteři patrná mnohočetná osteolytická ložiska velikosti od 4 do 25 mm. [Zdroj: Nemocnice České Budějovice, a.s.]

gamapatie neurčeného významu (MGUS), která je obvykle zjišťována jako náhodný nález u 3–5 % všech lidí ve věku nad 50 let. Průměrné riziko progresu do mnohočetného myelomu je přibližně 1 % ročně. O monoklonální gamapatii hovoříme v případech, že je detekovatelný pouze patologický protein (paraprotein) bez kostních změn a v kostní dřeni je přítomno méně než 10 % plazmatických buněk. MGUS není maligním onemocněním, ale musí být pravidelně kontrolováno. Zvláštní formu mnohočetného myelomu představují onemocnění bez postižení kostní dřene (extramedulární, solitární myelom).

Dalším přechodným stadiem symptomatického mnohočetného myelomu je „doutnající“ (asymptomatický) myelom (SMM), který je stejně jako monoklonální gamapatie charakterizován absencí orgánového postižení (kritéria CRAB). „Doutnající“ myelom se liší od monoklonální gamapatie neurčitěho významu v tom, že má vyšší riziko progresu k mnohočetnému myelomu. V prvních pěti letech po diagnóze je riziko přibližně 10 % ročně. „Doutnající“ myelom ve většině případů ještě nevyžaduje terapii, ta je však zvažována v případech přítomnosti některých rizikových faktorů

– jde o pacienty s pozitivitou některých biomarkerů spojených s vysokým rizikem progresu, cílem je tak zabránit poškození koncových orgánů v rané fázi onemocnění.

Patogeneze

Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) a doutnající myelom jsou považovány za klinické prekuzory mnohočetného myelomu. Aktivace osteoklastů a inhibice osteoblasty vede k poškození skeletu, nejvíce bývají postiženy pánev, páteř, žebra a lebka. Vznikají ohraničené osteolytické léze nebo difúzní osteoporotické postižení skeletu, někdy se vznikem patologických kompresivních fraktur.

Hyperkalcemie nastává v důsledku zvýšené ztráty kostní hmoty. Postižení ledvin při mnohočetném myelomu může být různorodé. Především zahrnuje depozici imunoglobulinových lehkých řetězců (vznik válců) v distálních tubulech a hyperkalcemii v důsledku postižení kostí. Nejčastěji se jedná o postižení ledvin močovými válcí při vzniku myelomové ledviny, tzv. cast nephropathy. Pro vznik válců je nutné splnění těchto podmínek: velká koncentrace volných lehkých řetězců v ledvinných tubulech v moči spolu s tubulárním Tammovským-Horsfallovým proteinem (uromodulinem). Jejich spojením dochází k tvorbě válců. Obstrukce ledvinných tubulů válcí znemožňuje normální funkci tubulárních buněk, vede k jejich zániku a následným změnám okolního intersticia. Chronické onemocnění ledvin až selhání ledvin obvykle vzniká kombinací různých faktorů způsobených myelomem. Méně častá jsou postižení glomerulů glomerulonefritidou v důsledku depozice lehkých řetězců, tubulární porucha, např. Fanconiho syndrom, bakteriální tubulointersticiální nefritida a řada dalších onemocnění parenchymu ledvin.

K vývoji anémie, kterou trpí mnoho pacientů s mnohočetným myelomem, přispívá onemocnění ledvin, potlačení hematopoézy nádorovými buňkami a zčásti i relativní nedostatek (porucha utilizace) železa.

Nemocní s myelomem jsou obecně náchylnější k infekcím, protože jejich imunitní systém je ovlivňován nádorovými buňkami a později též terapií. Amyloidóza typu AL je zjišťována u 10 % pacientů s myelomem.

Klinický obraz

Nejčastějšími symptomy, které mohou upozornit na mnohočetný myelom, jsou bolesti při postižení skeletu, normocytární anémie, infekční komplikace, porucha

funkce ledvin (snížení glomerulární filtrace nebo proteinurie, nález paraproteinu), hyperkalcemie a únava. Až čtvrtina pacientů nemá v době diagnózy žádné potíže – onemocnění je zjištěno náhodně.

V následujících odstavcích jsou uvedeny typické klinické a laboratorní nálezy, jejich přítomnost by měla vést k úvaze o možnosti mnohočetného myelomu.

Pacienti před diagnózou často popisují následující příznaky:

- bolesti skeletu, především zad (přibližně 60 %),
- chronická únava, únava (asi 40 %),
- hubnutí (asi 25 %),
- infekční komplikace v důsledku imunodeficience (asi 10–20 %),
- zpěněná moč (kvůli proteinurii).

Následující příznaky jsou popisovány zřídka a jsou nespecifické:

- poruchy zraku a paměti,
- závrať,
- angina pectoris,
- abdominální angina,
- krvácivost.

Kromě toho může amyloidóza přítomná v 10 % případů způsobit různé funkční poruchy orgánů (organomegalie, neuropatie, hypotenze, srdeční selhání, průjmy atd.).

Nutné je pomyslet na mnohočetný myelom především u nemocných se silnými a zhoršujícími se bolestmi zad, kteří jsou bohužel často odesíláni k rehabilitaci a není u nich indikováno laboratorní ani zobrazo-



Obr. 2 – MRI LS páteře 38leté pacientky s dg. mnohočetného myelomu. Měkkotkáňová tumorózní masa propagující se do měkkých tkání vlevo podél příčného výběžku, infiltrace i do pravého pediklu L3, vlevo rozsah expanze 5 × 4 × 7 cm. Masa v páteřním kanálu kompletně utlačuje durální vak. [Zdroj: Nemocnice České Budějovice, a.s.]

vací vyšetření. Tím dochází k oddálení správné diagnózy a dalšímu orgánovému poškození se zhoršením života.

Z typických laboratorních nálezů by k úvaze o možnosti myelomu měly vést následující nálezy:

- anemie, především normocytární nebo makrocytární; mikrocytární anemie není pro mnohočetný myelom typická a její přítomnost by měla vést k pátrání po krevních ztrátách,
- zvýšení celkové bílkoviny, především při normální nebo snížené hodnotě sérového albuminu,
- zvýšení ALP (podmíněno především zvýšením kostní frakce při osteolýze),
- hyperkalcemie,
- zvýšená sedimentace červených krvinek (až stovkové hodnoty), především při negativních markerech zánětu (především negativní CRP),
- zvýšení sérové urey a/nebo kreatininu,
- patologický nález v elektroforéze bílkovin (tzv. M protein),
- snížení koncentrace sérových imunoglobulinů.

Zde je nutné upozornit na význam vyšetření sedimentace červených krvinek označované jako FW (Fahræus Westergren), případně v anglických textech jako ESR (erythrocyte sedimentation rate). To je někdy paušálně nahrazováno vyšetřením CRP, kterým však není zcela plnohodnotně nahraditelné. Vyšetřování CRP by nemělo indikaci FW nahrazovat, ale spíše doplňovat. Sedimentace červených krvinek patří dodnes k cenným vyšetřovacím postupům, v současnosti lze místo klasických sedimentačních trubiček použít uzavřené systémy odběru krve, vakuové i nevakuové. Zcela postačující je hodnota FW za první hodinu, tradičně udávaný údaj o rychlosti sedimentace erytrocytů v druhé hodině nepřináší žádnou dodatečnou informaci. Diskrepance mezi FW a CRP (vysoká, typicky „stovková“ sedimentace a negativní CRP) by měla upozornit na možnost mnohočetného myelomu, vysoká hodnota FW je zde podmíněna přítomností nádorového proteinu. Opomenutí vyšetření FW může vést k opoždění správné diagnózy.

Diferenciálnědiagnosticky je nutné podle okolností zvažovat jiné hematologické malignity, metastatické karcinomy, dále pak jiná onemocnění kostí (osteomyelitida, Ewingův sarkom a další).

Laboratorní vyšetření

V případě podezření na mnohočetný myelom je indikováno provedení následujících základních laboratorních vyšetření:

- sedimentace červených krvinek,
 - krevní obraz (leukocyty s diferenciálním krevním obrazem),
 - mineralogram (sodík, draslík, korigovaný vápník).
 - renální parametry (kreatinin včetně vypočteného GFR, močovina),
 - celkový obsah bílkovin a albuminu v séru,
 - elektroforéza bílkovin v séru (detekce paraproteinu, nicméně nižší koncentrace paraproteinu nemusí být při použití samotné elektroforézy zachyceny),
- Z dalších vyšetření – obvykle již mimo rozsah vyšetření u praktického lékaře pak:
- imunofixace (imunoelektroforéza) v séru (lze doplnit o vyšetření imunofixace v moči),
 - imunoglobuliny (IgG, IgA, IgM) v séru,
 - volné kappa a lambda lehké řetězce v séru včetně určení poměru (FLC),
 - 24hodinový sběr moči pro kvantifikaci vylučování bílkovin,
 - laktádehydogenáza, jaterní testy,
 - beta2-mikroglobulin v séru,

Zobrazovací vyšetření

Rentgenové vyšetření skeletu bylo do značné míry nahrazeno nízkodávkovým celotělovým CT, dalšími používanými metodami jsou zobrazení magnetickou rezonancí a pozitronová emisní tomografie. Konvenční techneciová scintigrafie skeletu pro diagnózu myelomu přínosná není. Z hlediska praktického lékaře je nutné upozornit, že v případě bolesti a možnosti mnohočetného myelomu je indikováno provedení rtg snímku bolestivé oblasti.

Další vyšetření

Z dalších, již invazivních vyšetření se k diagnostice maligního myelomu využívá biopsie kostní dřeně (trepanobiopsie), k určení charakteru postižení ledvin při mnohočetném myelomu někdy přistupujeme k provedení renální biopsie.

Terapie

Bezprostředním cílem léčby je nejprve dosažení remise, ovlivnění symptomů a eliminace komplikací souvisejících s myelomem, z dlouhodobého hlediska pak prodloužit přežití bez progresu a celkové přežití. Přitom je třeba vzít v úvahu individuální průběh a celkový stav pacienta a pokud možno se vyhnout krátkodobým a dlouhodobým nepříznivým nežádoucím účinkům. Mnohočetný myelom je primárně léčen farmakologicky, radioterapie může být užitečná v případě lokalizovaného stadia nemoci. Základní algoritmus léčby zahrnuje chemoterapii: protokol s proteasomovými inhibitory (např. bortezomibem či karfilzomibem); nebo dexamethasonem a imunomodulačními imidovými léky (např. lenalidomidem) a přípravu k autologní transplantaci kostní dřeně. V případech, kdy pro závažnost onemocnění nelze použít autologní transplantaci kostní dřeně, léčba zahrnuje chemoterapii s prednisonem a melfalanem, prognózu pacientů zlepšují protokoly s použitím proteasomových inhibitorů nebo protokoly s dexamethasonem a lenalidomidem.

Někdy jsou nutné též další podpůrné léčby:

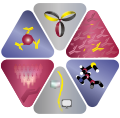
- podpůrná léčba neuropatie vznikající po použití bortezomibu,
- plazmaferéza při hyperviskózním syndromu nebo
- užití hemodialyzační léčby.

Hemodialyzační léčbu lze použít jednak při akutním renálním relapsu myelomu (tehdy lze zvážit provedení dialýzy s high cut-off membránami, zvláště účinnými v eliminaci volných lehkých řetězců, přestože jednoznačný benefit tohoto postupu nebyl velkými studiemi prokázán) a jednak jako náhradu funkce ledvin v dlouhodobé léčbě.

Při selhání první linie léčby a při relapsech onemocnění nastupují další terapeutické možnosti, které zahrnují užití biologické léčby s monoklonálními protilátkami.

Proteasomové inhibitory

Mechanismus účinku proteasomových inhibitorů je nesmírně zajímavý a stojí za podrobnější komentář: tato poměrně nová léčiva zabraňují proteasomům, což je systém likvidace „odpadních látek“ z buňky, eliminovat nadbytečný protein (tedy i paraprotein z nádorových buněk). Tím tedy dochází k likvidaci myelomových buněk. Nejstarším zástupcem této skupiny je bortezomib, který byl schválen pro použití v Evropě v roce 2004. Jsou již k dispozici modernější preparáty t. č. užívané jako léčba další linie, např. karfilzomib, což je zástupce nové generace, který je zvláště účinný u extramedulárních forem mnohočetného myelomu. Jeho přidání k chemoterapeutickému režimu s lenalidomidem a dexamethasonem vedlo k podstatnému prodloužení přežití bez progresu nemoci a byla pozorována téměř 3× vyšší četnost kompletních či lepších odpovědí ve srovnání s pacienty bez karfilzomibu.



Monoklonální gamapatie:

Freelite[®] zachytí více

pacientů s mnohočetným myelomem



The
Specialist
Protein Company

www.bindingsite.cz

Kritéria pro léčbu

Jde v zásadě o tzv. kritéria CRAB, rozšířená o radiologické a sérologické parametry:

- **C** (calcium) – hyperkalcemie, sérový vápník > 0,25 mmol/l nad horní normální hodnotou nebo > 2,75 mmol/l.
- **R** (renal) – renální insuficience – GFR < 40 ml/min nebo sérový kreatinin > 175 μmol/l.
- **A** (anemia) – anemie – koncentrace hemoglobinu ≥ 20,0 g/l pod dolní standardní hodnotou nebo < 100 g/l.
- **B** (bone) – kostní léze – jedna nebo více osteolytických lézí při zobrazení skeletu.

Splnění jednoho kritéria CRAB je dostatečným ukazatelem pro nezbytnost terapie.

Dalšími indikacemi pro zahájení terapie mohou být:

- poškození funkce ledvin způsobené lehkými řetězci (bez ohledu na hodnotu kreatininu),
- algický syndrom spojený s myelomem,
- hyperviskózní syndrom,
- B symptomy: horečka, hubnutí, noční pocení,
- příznaky, které lze zlepšit léčbou myelomu,
- příznaky, jejichž neléčení vede k dalšímu zhoršení klinického obrazu nebo

funkce orgánů, např. paraneoplastická polyneuropatie,

- recidivující těžké infekce.

Závěr

Mnohočetný myelom je maligní, neoplastické onemocnění lymfoproliferačního systému s heterogenním klinickým obrazem. Na možnost mnohočetného myelomu je nutné pomýšlet především v případě positivity tzv. kritérií CRAB (hyperkalcemie, renální insuficience, anemie, kostní symptomatologie). Nové léčebné modalit v posledních letech významně zlepšily průměrné přežití pacientů s mnohočetným myelomem.

Literatura

1. Gereck C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113:470-6. doi: 10.3238/arztebl.2016.0470
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538- e548.
3. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia* 2009;23(3):435-441.
4. Regelink JC, Minnema MC, Terpos E, et al. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review. *Br J Haematol* 2013;162(1):50-61.
5. Plonkova H, Miklosova K, Jelinek T, et al. Comparison of whole-body low-dose computed tomography and conventional radiography in the staging of multiple myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2015;15(Suppl. 3):e120, abstr. PO-071.

Inzerce

Freelite®

Jediná metoda pro stanovení volných lehkých řetězců
doporučená mezinárodními i národními směrnici pro diagnostiku mnohočetného myelomu



Protein diagnostics.
Smart solutions.

Normální hodnoty v séru u dospělých	Rozsah (95. percentil)
Kappa sFLC	3,30 – 19,40 mg/L
Lambda sFLC	5,71 – 26,30 mg/L
	Celkový rozsah
Poměr κ/λ	0,26 – 1,65

The Binding Site s.r.o., Sinkulova 55, 147 00 Praha 4
info@bindingsite.cz, tel.: +420 223 013 988-9



Biologická léčba karcinomu plic

prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.,
MUDr. David Petr
Klinika nemocí plicních a TBC
LF MU a FN Brno

V posledních letech se léčba karcinomu plic výrazně rozvíjí. A to především léčba nemalobuněčného karcinomu plic. Díky preparátům biologické léčby došlo u této diagnózy ke zlepšení přežití především u neoperabilních místně pokročilých a metastatických onemocnění. Preparáty biologické léčby, které cíleně působí na pochody uvnitř nádorových buněk, se uplatňují především u adenokarcinomů. Již v době stanovení diagnózy je proto nutné co nejpřesněji určit morfológickou diagnózu, a pokud je to indikováno, provést genetické testování. V článku je uveden přehled vývoje biologické léčby a jejich současných možností ve světě a v České republice.

Bronchogenní karcinom patří k nejčastěji se vyskytujícím karcinomům na světě. V roce 2016 byla roční incidence bronchogenního karcinomu 64,1/100 000 obyvatel a mortalita 52,5/100 000. V posledních letech dochází k poklesu incidence u mužů, u žen naopak incidence prudce roste. V České republice ročně na toto onemocnění zemře více než 5000 osob, převážně mužů, ale délka přežití se prodlužuje. Zlepšení přežití pacientů s karcinomem plic bylo dosaženo také s příchodem nových léčebných možností u neresekovatelného a metastatického stadia.¹ Přibližně 85 % z bronchogenních karcinomů představuje nemalobuněčný karcinom (NSCLC). Histologicky se jedná v 38,5 % o adenokarcinom, ve 20 % o skvamózní karcinom a ve 3 % o velkobuněčný karcinom. Karcinom plic je v České republice velmi často diagnostikován ve stavu pokročilého onemocnění. Přes 70 % pacientů má v době diagnózy již pokročilé stadium onemocnění, tedy III nebo IV, kdy již v mnoha případech není indikován radikální operační výkon a prognóza je nepříznivá. Přibližně 20 % z nádorů této skupiny je navíc diagnostikováno až pitvou nebo má nemocný tak špatný stav výkonnosti (PS), že již není možné zahájit protinádorovou léčbu.²

V současné době jsou k dispozici pro první linii léčby pokročilého karcinomu plic léky ze skupiny cytostatik, léky biologicky cílené a imunoterapie. Pro rozhodnutí o léčbě je nutná přesná morfológická klasifikace a zařazení do jednotlivých podtypů

(malobuněčný karcinom, adenokarcinom, skvamózní karcinom, velkobuněčný karcinom, adenoskvamózní karcinom, blíže nespecifikovaný karcinom, NOS – not otherwise specified), dále v případě adenokarcinomu je nutné i genetické testování a v době stanovení diagnózy u všech typů NSCLC i vyšetření exprese PD-L1.^{3,4}

Principy cílené léčby

Na přelomu druhého a třetího tisíciletí se začaly v terapii převážně u NSCLC uplatňovat preparáty biologické léčby, které zasahují selektivně do nitrobuněčných pochodů v nádorové buňce. Preparáty biologické léčby účinkují odlišným mechanismem než chemoterapie.

Vzhledem k tomu, že biologická léčba funguje na úrovni intracelulárních pochodů v nádorové buňce, bývá označována jako cílená molekulární terapie.^{3,5}

Cílem těchto molekul jsou konkrétní proteiny nebo celé rodiny proteinů, které jsou v nádorových buňkách abnormálně pozměněny a jejich aktivace je klíčová pro maligní transformaci. Rakovinná buňka uniká kontrolním mechanismům buněčného cyklu, získává schopnost opakovaně se dělit a současně ochranu před přirozenou buněčnou smrtí. Důležitou roli ve zprostředkování růstových stimulů hrají růstové faktory a odpovídající receptory, které mají vnitřní tyrosinkinázovou aktivitu.^{3,5}

Za fyziologických podmínek je buňka závislá na stimulaci růstovými faktory, toto

však neplatí pro buňku nádorovou. Ta se vyznačuje kromě změněného buněčného růstu dediferenciací buněk, jejich zvýšenou migrací a invazivitou, rezistencí vůči apoptóze a stimulací angiogeneze. Cílená léčba je tedy zaměřena právě na uvedené pochody s cílem jejich uvedení do fyziologického stavu.^{3,5}

Existují dva základní typy preparátů biologické léčby: inhibitory s velmi nízkou molekulovou hmotností – tyrosinkinázové inhibitory (TKI), které blokují aktivní centrum některého regulačně důležitého enzymu, a monoklonální protilátky, jež jsou namířeny proti některému proteinovému cíli.^{3,5}

Monoklonální protilátky

Monoklonální protilátky jsou zacíleny na extracelulární doménu receptoru a jejich úkolem je blokáda vazebného místa pro přirozený ligand či zamezení konformačních změn, přičemž oba procesy jsou nutné pro následnou signalizaci směrem do nitra buňky. Mohou také blokovat volný ligand, čímž jej vyvážá a zabráni tak aktivaci příslušného receptoru.^{3,5}

Bevacizumab je humanizovaná monoklonální protilátka s vysokou afinitou k VEGF (vascular endothelial growth factor). Rodina vaskulárních endoteliálních růstových faktorů hraje důležitou roli při šíření nádoru a jejich hlavní úloha spočívá v řízení angiogeneze. Jako první z této rodiny byl popsán VEGF-A. Zvýšená produkce VEGF u paci-

entů s nádorovým onemocněním je důsledkem hypoxie v nádoru. Rostoucí nádor stimuluje angiogenezi, čímž si zajišťuje dostatečný přísuv živin a kyslíku. Mechanismus působení bevacizumabu spočívá ve vyvázání volného VEGF, čímž je zamezeno jeho vazbě na příslušné receptory, což tlumí signální kaskádu vedoucí k angiogenezi.^{3, 5, 6}

Bevacizumab byl testován v klinické studii ECOG 4599, z níž vyplynulo, že přidání bevacizumabu každé tři týdny ke kombinaci karboplatiny a paklitaxelu vede k prodloužení přežití bez progresu onemocnění i celkového přežití. Medián celkového přežití byl 10,3 měsíce ve skupině s chemoterapií a 12,3 měsíce ve skupině s přidáním bevacizumabem. Medián celkového přežití na udržovací léčbě bevacizumabem následující v případech, že bylo dosaženo celkové remise, parciální remise a stabilního onemocnění, byl významně delší než u pacientů, kteří bevacizumab nedostávali.^{7, 8}

Ve studii III. fáze AVAIL byli pacienti léčeni kombinací cisplatinu a gemcitabinu nebo režimem chemoterapie s bevacizumabem podávanými každé 3 týdny. Studie potvrdila prodloužení PFS (přežití bez progresu) v rameni s bevacizumabem.⁹

V klinické studii AVAPERL pacienti dostávali bevacizumab samotný nebo v kombinaci s pemetrexedem jako udržovací léčbu po 4 cyklech léčby indukční v kombinaci cisplatinu + pemetrexed + bevacizumab. Udržovací léčba bevacizumabem a pemetrexedem významně prodloužila dobu bez progresu.¹⁰

Úlohu bevacizumabu v udržovací léčbě hodnotila také analýza studie IV. fáze MO19390 (SAIL), kdy primárním cílem bylo zhodnotit bezpečnostní profil léčby bevacizumabem. V této studii byl bevacizumab podáván s dvojkombinací standardní chemoterapie. U pacientů v udržovací léčbě bevacizumabem byla doba do progresu 8,9 měsíce s mediánem celkového přežití 18,8 měsíce.¹¹

V České republice má bevacizumab stanovenou úhradu pro léčbu neskvamózních NSCLC stupně IIIB a IV. Pokud je po 4 až 6 cyklech chemoterapie na bázi platiny dosaženo kontroly onemocnění, je indikováno jeho podávání do progresu nebo nepřekonatelné toxicity.

Necitumumab je plně humanizovaná, rekombinantní IgG1 monoklonální protilátka namířená proti receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). Mechanismus účinku necitumumabu spočívá ve vazbě na vazebné místo EGFR, konkrétně na extracelulární doménu. Důsledkem je potlačení angiogeneze a navození buněčné smrti.¹²

Studie SQUIRE, provedená u 1093 nemocných se skvamózním typem NSCLC, sledovala přidání necitumumabu v téže dávce ke kombinované léčbě cisplatinou s gemcitabinem. Celkové přežití bylo významně delší v rameni s necitumumabem, konkrétně 11,5 versus 9,9 měsíce, také byla s necitumumabem delší doba přežití bez progresu (5,7 versus 5,5 měsíce), vyšší byla i četnost odpovědi na léčbu.¹³ Na základě této studie je necitumumab indikován k podávání v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem u dospělých osob s lokálně pokročilým nebo metastazujícím dlaždicobuněčným NSCLC s expresí EGFR, kteří k léčbě tohoto onemocnění dosud nežívali chemoterapii. Necitumumab se přidává k chemoterapii po dobu až 6 cyklů léčby, posléze u pacientů bez progresu choroby následuje monoterapie necitumumabem až do progresu či nevládnutelných projevů toxicity.^{12, 13} V České republice nemá necitumumab stanovenou úhradu.

Ramucirumab je plně lidská monoklonální protilátka. Na rozdíl od bevacizumabu se ramucirumab váže na receptor pro VEGF-2, čímž inhibuje vazbu VEGF-A, VEGF-C a VEGF-D. Jedná se o lidskou IgG1 monoklonální protilátka.¹⁴

Hlavní studií stran účinnosti a bezpečnosti ramucirumabu byla studie III. fáze REVEL, v níž byl porovnáván ramucirumab v kombinaci s docetaxelem oproti docetaxelu samotnému ve druhé linii léčby pacientů s NSCLC, u nichž onemocnění progresovalo na dosavadní chemoterapii obsahující platinu. Kombinovaná léčba vedla k významnějšímu prodloužení mediánu doby celkového přežití, a to 10,5 měsíce versus 9,2 měsíce. Delší byl rovněž medián přežití bez progresu: 4,5 měsíce versus 3 měsíce.¹⁵

Ramucirumab je možné užít v kombinaci s docetaxelem v léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným plicním karcinomem, u kterých po chemoterapii založené na platině došlo k progresi onemocnění.

V České republice nemá ramucirumab stanovenou úhradu.

Tyrosinkinázové inhibitory EGFR

Významnou skupinu preparátů biologické léčby představují tyrosinkinázové inhibitory (TKI). Význam mutací genu EGFR (epidermal growth factor receptor) jako prediktoru dobré odpovědi na léčbu EGFR-TKI byl poprvé popsán autory Lynchem a Paezem v roce 2004 a následně byl potvrzen řadou dalších prací včetně velkých klinických studií. Delece na 19. exonu a bodová mutace na 21. exonu (L858R) představují více než 90 %

všech mutací genu EGFR. Obecně je vyšší výskyt EGFR mutací v případech průkazu adenokarcinomu, dále u žen, nekuřáků a v asijské populaci.

Tyrosinkinázové inhibitory se mohou vázat reverzibilně nebo ireverzibilně a působit specificky buď na jeden typ kinázy, nebo na více cílů současně, čímž mohou zablokovat několik procesů najednou (například angiogenezi a proliferaci). Signalizace receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) je u nádorových onemocnění často deregulována, a proto inhibice samotného EGFR či jednotlivých členů navazujících signálních drah jsou předmětem cílené terapie.⁵

Mutace v tyrosinkinázové doméně genu EGFR (exon 18–21) se vyskytují s frekvencí 5–10 % v kavkazské populaci a okolo 40 % v asijské populaci.⁵

Testování mutačního stavu genu EGFR je v současnosti u nemocných s nemalobuněčným plicním karcinomem již běžnou klinickou praxí a provádí se u všech nemocných s diagnózou adenokarcinomu a nespecifikovaného (NOS) NSCLC. Testování EGFR u skvamózního karcinomu je prováděno na vyžádání klinika. Metoda, kterou se testování provádí, musí detekovat aktivační i rezistentní mutace (například T790M).⁵

Gefitinib je perorální nízkomolekulární synteticky připravený anilinochinazolinový inhibitor EGFR, který prošel rozsáhlým mezinárodním výzkumným programem.

Zásadní studií byla studie IPASS, probíhající ve východní Asii, ve které byl porovnáván léčebný efekt gefitinibu s chemoterapií karboplatinou s docetaxelem. Přestože celkové přežití bylo v obou léčebných režimech srovnatelné, u pacientů s mutacemi EGFR gefitinib významně prodloužil přežívání bez progresu (9,5 versus 6,3 měsíce) a navýšil podíl dosažených objektivních odpovědí (71,2 versus 47,3 %). Prokázal také zlepšení kvality života v porovnání s chemoterapií.¹⁶

V současné době je gefitinib, který se podává perorálně, indikován a má stanovenou úhradu v České republice v monoterapii u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC, jsou-li v nádorové DNA detekovány aktivační mutace genu EGFR.

Erlotinib je dalším selektivním inhibitorem EGFR tyrosinkinázy. Jedná se o nízkomolekulární synteticky připravený anilinochinazolinový derivát. Silně inhibuje intracelulární fosforylaci HER1/EGFR receptoru, který je exprimován na povrchu normálních i nádorových buněk. Má rovněž výrazné antiproliferační účinky. Podává se perorálně. Účinnost a bezpečnost erlotinibu u NSCLC byla potvrzena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované

Natočíme vaši konferenci jako nikdo jiný

Natáčíme ve studiu, na pracovišti, v kongresových sálech nebo vzdáleně z bezpečí domova.

SlidesLiveHealth přináší nejlepší způsob, jak sledovat přednášky na internetu.

Vysoce kvalitní video doplňují snímky řečníků. Diváci tak nezmeškají nic důležitého a uvidí vše jak z první řady.

Vrátit se k zajímavému slidu? Přiblížit si graf? Přeskočit snímek?

Vše je možné.

Nejkvalitnější video na trhu

Vysoce kvalitní video doplňují snímky řečníků, zpracované za pár dnů, bez závislosti na velikosti konference.

Akreditace od ČLK

Zajistíme akreditaci vašeho webcastu nebo živého vysílání nejen Českou lékařskou komorou.

Bez starostí

Máme desetitisíce hodin zkušeností s natáčením akcí po celém světě, šikovné kameramany a milé produkční, se kterými si budete rozumět.

LIVE Živé vysílání, digitalizace konferencí online

Streamujte online a rozšiřte dopad vaší akce. Vysílejte pro diváky zadarmo či za poplatek, veřejně nebo pod heslem. Nechte uživatele klást otázky, komentovat nebo se vracet v čase.

www.SlidesLiveHealth.cz

Kontaktujte nás!

(Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) a EGFR. Testování stavu ALK ze vzorku nádorové tkáně se provádí v akreditovaných laboratořích. Vyšetření se provádí reflexně u všech adenokarcinomů a NSCLC blíže nespécifikovaného. Provádí se imunohistochemicky průkazem exprese proteinu ALK a dále fluorescenčně *in situ* hybridizací průkazem přestavby genu.^{3,5}

Krizotinib je tyrosinkinázový inhibitor s malou molekulou a vykazuje inhibiči kinázové aktivity ALK, MET, ROS1, která blokuje signální dráhy do buněčného jádra. Jeho účinnost a bezpečnost byly prokázány u ALK-pozitivních nemocných s NSCLC v klinických studiích I.–III. fáze.

Klinická studie II. fáze PROFILE 1005 sledovala účinnost a bezpečnost léčby krizotinibem u ALK-pozitivních nemocných po selhání předchozích linií léčby. Byla zaznamenána celková léčebná odpověď 60 % a medián PFS byl 8,1 měsíce. Bylo pozorováno zmírnění příznaků nádorového onemocnění, konkrétně únavy, dušnosti, kašle a bolesti.²⁶

V klinické studii III. fáze PROFILE 1007 u ALK-pozitivních nemocných s pokročilým NSCLC byla porovnávána účinnost krizotinibu s účinností pemetrexedu a docetaxelu ve druhé linii léčby po selhání první linie chemoterapie. Medián PFS byl 7,7 měsíce (krizotinib), 4,2 měsíce u pemetrexedu a 2,6 měsíce u docetaxelu. Celková léčebná odpověď byla 65 % u nemocných léčených krizotinibem a 19,5 % u pacientů léčených chemoterapií.²⁷

V klinické studii III. fáze PROFILE 1014 byla prokázána účinnost krizotinibu v první linii léčby u ALK-pozitivních nemocných s NSCLC v pokročilém stadiu. Medián PFS byl v rameni pacientů léčených krizotinibem 10,9 měsíce oproti 7 měsícům v rameni nemocných léčených chemoterapií. Celková léčebná odpověď byla v rameni s krizotinibem významně lepší (75 %) ve srovnání se skupinou nemocných léčených kombinací cisplatina-pemetrexed (47 %) nebo karboplatina-pemetrexed (44 %).²⁸

Na podkladě výše uvedených studií byl v roce 2011 v USA a později i v Evropě krizotinib schválen pro léčbu ALK-pozitivních nemocných s pokročilým NSCLC po stanovení diagnózy. Podmínkou je pokročilý NSCLC stadia IIIb nebo IV. Dále je indikován u ALK-pozitivních po selhání předchozí chemoterapie s platinovým derivátem a stavem výkonnosti 0–2. Asymptomatické metastázy do mozku nevyklučují podávání krizotinibu. Mezi další terapeutickou indikací léčby krizotinibem patří ROS1 – pozitivní pokročilý NSCLC.

V České republice byl v roce 2014 krizotinib schválený ve druhé linii po selhání předchozí léčby chemoterapií s platinovým derivátem a poté v listopadu 2018 byla stanovena úhrada pro první linii ALK-pozitivních pacientů. Krizotinib je podáván perorálně.

I když je krizotinib zpočátku velmi účinný, u většiny pacientů je po určité době léčby pozorována progresse onemocnění. Příčinou je vznik rezistentních mutací, které snižují aktivitu krizotinibu vůči tyrosin kináze. Může také dojít k vymizení klonu ALK-pozitivních buněk jako výsledku klonální selekce primárně rezistentních nádorových buněk.⁵

Alektinib je vysoce selektivní perorálně podávaný inhibitor ALK, který je velmi účinný jak proti nemutované kináze ALK, tak i v přítomnosti mutací ALK, včetně mutací spojených s rezistencí vůči krizotinibu. Vzhledem k nadějným výsledkům preklinických studií byl tento lék hodnocen v japonské klinické studii I./II. fáze AF-001JP, v níž byl podáván pacientům dosud neléčeným krizotinibem. Při maximální testované dávce 300 mg 2× denně dosáhlo objektivní odpovědi 94 % nemocných, z toho u 2 pacientů bylo dosaženo kompletní odpovědi (remise, CR) a u 41 pacientů částečné odpovědi.^{29,30}

Následně byla provedena další studie, ve které byl alektinib podáván v dávkách 300–900 mg 2× denně. Objektivní odpověď byla zaznamenána u 55 % pacientů, z toho kompletní remise u 2 % pacientů a parciální remise u 32 % pacientů. Stabilizace onemocnění (SD) dosáhlo 36 % nemocných, k progresi došlo u 9 % pacientů. Z pacientů s metastázami do CNS byla potvrzena objektivní odpověď u 52 %. Studie tak potvrdila velmi dobrou účinnost alektinibu i u nemocných rezistentních vůči krizotinibu, a to včetně pacientů s metastázami do CNS. Do dalších hodnocení byla doporučena dávka 600 mg 2× denně.^{29,31}

Další ze studií byla studie ALUR, která se zabývala účinností alektinibu v porovnání se standardní chemoterapií na mozkové metastázy u pacientů s ALK-pozitivním NSCLC léčených v předchozím režimu platinovým dubletem a krizotinibem. Pacienti byli rozděleni do tří skupin: pacienti s léčbou alektinibem, chemoterapií pemetrexedem nebo docetaxelem. Hodnotila se doba do progresse, úmrtí nebo ukončení léčby. Při progresi byl umožněn přechod na alektinib. Progrese po 6 měsících byla u 11 % pacientů ve skupině s alektinibem versus 48 % ve skupině s chemoterapií. Výsledky potvrdily vyšší účinnost alektinibu v porovnání s chemoterapií v prevenci i léčbě mozkových metastáz.³²

Léčba alektinibem v první linii předtím neléčených pacientů s NSCLC byla předmětem studie ALEX. Do této studie byli zařazeni nemocní s pokročilým ALK-pozitivním NSCLC. Pacienti byli rozděleni k léčbě alektinibem nebo krizotinibem. Primárním sledovaným parametrem bylo přežití bez progresse, čas do progresse metastáz v CNS, míra objektivní odpovědi a celkové přežití. Progrese onemocnění nebo úmrtí byly zaznamenány u 41 % pacientů léčených alektinibem a u 68 % pacientů léčených krizotinibem. Doba do progresse byla delší ve skupině léčené alektinibem než krizotinibem. Ve skupině alektinibu byla progresse do CNS pozorována u 18 pacientů, u krizotinibu u 68 pacientů.³³

Alektinib je tedy na základě příznivých výsledků provedených studií indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC a s pozitivním nálezem anaplastické lymfomové kinázy (ALK). Je indikován jak po stanovení diagnózy, tak po předchozí léčbě krizotinibem. V České republice není zatím pro tento lék stanovena úhrada (7/2019).

Ceritinib je selektivní inhibitor ALK 2. generace s malou molekulou. Inhibuje receptor pro IGF-1 (insulin like growth factor), inzulinový receptor a ROS1. Udává se, že je asi 20× účinnější než krizotinib u ALK-pozitivních pacientů s NSCLC. Je velmi účinný v léčbě nemocných s nádory rezistentními vůči krizotinibu, které neobsahují sekundární mutace ALK. Podává se perorálně.^{3,34}

V dubnu 2014 byl ceritinib schválen FDA a v únoru 2017 EMA pro léčbu nemocných s pokročilým ALK-pozitivním NSCLC, u kterých došlo k relapsu po předchozí léčbě krizotinibem. Důvodem byly výsledky studie I. fáze, do níž bylo zařazeno 163 nemocných s ALK-pozitivním NSCLC s progresí nádoru při léčbě krizotinibem. Podíl léčebných odpovědí byl u těchto nemocných 54,6 %, střední doba trvání léčebné odpovědi 7,4 měsíce.³⁵

Ceritinib byl dále testován ve studiích ASCEND 1–5. Ceritinib s chemoterapií porovnávala studie ASCEND-5 u pacientů předléčených krizotinibem a s možností předléčení jednou nebo dvěma liniemi chemoterapie. Medián PFS byl delší při léčbě ceritinibem v porovnání s chemoterapií (5,4 měsíce versus 1,6 měsíce). Podíl pacientů, kteří dosáhli kontroly onemocnění, byl 76,5 % u ceritinibu a 36,2 % u chemoterapie.³⁶ Ceritinib je tedy účinný a dobře snášený lék pro nemocné s ALK-pozitivním adenokarcinomem plic, který dává nemocným naději na prodloužení života i poté, kdy se pokročilý karcinom plic vymkne kontrole dosažením dřívějšími léčebnými modalitami

klinické studii BR.21 u 731 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic po selhání alespoň jednoho režimu chemoterapie. Primárním konečným výstupem studie bylo celkové přežití, jež bylo delší ve skupině nemocných, kteří dostávali erlotinib.

Medián celkové doby přežití ve skupině léčené erlotinibem byl 6,7 měsíce versus 4,7 měsíce ve skupině, která dostávala placebo.¹⁷

V roce 2011 byla publikována studie EURTAC (The European Tarceva versus chemotherapy). Studie hodnotila erlotinib ve srovnání s chemoterapií v první linii léčby kavkazských pacientů s pokročilým nemalobuněčným plicním karcinomem a s aktivními mutacemi genu EGFR. Medián přežití do progresu byl signifikantně prodloužen u pacientů léčených erlotinibem, a to 9,7 měsíce versus 5,2 měsíce u pacientů léčených chemoterapií.¹⁸

Vzhledem k tomu, že bylo prokázáno, že signální cesta vycházející z EGFR a VEGF má určité společné rysy, předpokládalo se, že inhibice jednoho z těchto systémů může pomoci inhibovat systém druhý. Toto potvrdily studie, v nichž byl erlotinib podáván s bevacizumabem.^{19,20} Na základě zkušeností z těchto studií byla tato léčebná kombinace erlotinib s bevacizumabem schválena Evropskou lékovou agenturou (EMA) pro pacienty s EGFR senzitivními mutacemi. V České republice pro tuto léčbu není stanovena úhrada.

Na základě výsledků výše uvedených studií je erlotinib v současnosti v České republice indikován k léčbě nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC v případech, že alespoň jednou došlo k selhání předchozí chemoterapie. Dále je indikován k léčbě po stanovení diagnózy u nemocných s průkazem aktivační mutace genu EGFR. Erlotinib se vždy podává až do progresu či projevů nesnášenlivosti, pokud je nelze upravit redukcí dávky.

Afatinib je ireverzibilní inhibitor EGFR druhé generace, který je zacílen kromě EGFR i na jiné, strukturálně podobné receptory. Podává se také perorálně.³ S afatinibem u pacientů s NSCLC proběhla řada studií nazvaných LUX-Lung 1 až 8.

Základní studií hodnotící účinnost a bezpečnost afatinibu byla studie LUX-Lung 3. V této studii byl afatinib podáván v první linii léčby NSCLC stadia IIIb/IV pacientům s mutacemi EGFR. Byla porovnávána jeho účinnost oproti chemoterapii cisplatinou a pemetrexedem. Studie prokázala významné prodloužení PFS ve skupině léčené afatinibem (11,1 měsíce) oproti kontrolní skupině (6,9 měsíce). U pacientů s mutacemi

EGFR (delece v exonu 19, L858R) byl při léčbě afatinibem výsledek ještě příznivější, a to 13,6 měsíce versus 6,9 měsíce.²¹

Další ze studií s afatinibem byla studie LUX-Lung 6. Jednalo se o randomizovanou, otevřenou klinickou studii III. fáze, která porovnávala afatinib s chemoterapií ve složení cisplatinou a gemcitabinem v první linii léčby pokročilého plicního adenokarcinomu u pacientů s aktivační mutací EGFR. Jednalo se o pacienty z Asie (Čína, Jižní Korea, Thajsko). Při léčbě afatinibem došlo také k výraznému prodloužení PFS.²²

Následně ve spojené analýze dat ze studií LUX-Lung 3 a 6 bylo celkové přežití pacientů s obvyklými mutacemi 27,3 versus 24,3 měsíce, u pacientů s delecí v exonu 19 pak 31,7 měsíce versus 20,7 měsíce.

Na základě výsledků studií LUX-Lung 3 a 6 byl afatinib registrován v roce 2013 k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým NSCLC s aktivačními mutacemi genu EGFR dosud neléčených tyrosinkinázovými inhibitory. V této indikaci má stanovenou úhradu i v České republice.

Dacomitinib je také inhibitor EGFR druhé generace. Jedná se o selektivní inhibitor EGFR/HER1, HER2 a HER 4. V září 2018 byl registrován FDA (Úřad pro kontrolu potravin a léčiv) pro léčbu první linie u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým NSCLC s mutacemi EGFR (delece exonu 19, substituce L858R).

V dubnu 2019 byl registrován EMA ze stejné indikace. K výše uvedeným registracím došlo na základě výsledků studie ARCHER.²³ V České republice není tento preparát prozatím k dispozici.

Osimertinib je tyrosinkinázový inhibitor třetí generace. Jednou ze studií, kde byl osimertinib testován, byla studie FLAURA. Jednalo se o dvojité slepou, randomizovanou studii porovnávající TKI 3. generace osimertinib s TKI 1. generace (gefitinib nebo erlotinib) u dosud neléčených pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým NSCLC s prokázanou aktivační mutací (delece na exonu 19 nebo bodová mutace L858R na exonu 21). Primárním sledovaným parametrem bylo přežití bez progresu podle hodnocení zkoušejícího. Medián PFS byl statisticky signifikantně vyšší u skupiny pacientů léčených osimertinibem oproti nemocným, kteří byli léčeni gefitinibem nebo erlotinibem, konkrétně 18,9 měsíce versus 10,21 měsíce. Délka trvání odpovědi na základě posouzení zkoušejícího prokázala délku 17,2 měsíce ve skupině osimertinibu a 8,5 měsíce u pacientů léčených gefitinibem nebo erlotinibem. Studie FLAURA také potvrdila efektivitu v CNS (centrální ner-

vový systém) a snížení rizika progresu i vzniku nových lézí v CNS při použití osimertinibu oproti léčbě gefitinibem nebo erlotinibem v první linii léčby u EGFR-TKI naivních pacientů.²⁴

Vzhledem k tomu, že u 70 % pacientů léčených s NSCLC a pozitivní aktivační mutací EGFR, kteří odpovídali na terapii tyrosinkinázovými inhibitory, není léčba dlouhodobě úspěšná, byla snaha nalézt inhibitory ireverzibilní. V roce 2005 byla v exonu 20 genu EGFR popsána mutace T790M, která je přítomna přibližně u poloviny pacientů s NSCLC, u nichž se vyvinula rezistence na léčbu EGFR-TKI. Mutace T790M však nepůsobí pouze sekundárně neboli získanou rezistencí na tyto preparáty. Opakovaně bylo totiž prokázáno, že tato mutace je přítomna v DNA pacientů ještě před zahájením cílené terapie. Předpokládá se totiž, že klon nesoucí mutaci T790M je v nádoru zastoupen v minoritní frakci a léčbou, která přednostně tlumí proliferaci klonů s aktivačními mutacemi EGFR (nejčastěji s delecí v exonu 19 nebo bodovou mutací L858R), získává prostor pro vlastní expanzi. Přestože je na počátku podávání pozorována léčebná odpověď, v průběhu několika měsíců převáží v nádoru klon s rezistentní mutací T790M a léčba se stává neefektivní.^{5,5}

Významnou studii prokazující účinnost osimertinibu u nemocných s rezistentní mutací T790M byla studie AURA3, která porovnávala účinnost osimertinibu proti platinovému dubletu u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým NSCLC s prokázanou mutací T790M, kteří progredovali po léčbě tyrosinkinázovými inhibitory. Osimertinib prokázal statisticky významný benefit oproti chemoterapii založené na platině, PFS 10,1 versus 4,4 měsíce, celková četnost léčebných odpovědí byla 71 % u osimertinibu versus 31 % u chemoterapie. Přínos byl pozorován jak u pacientů s metastázami do CNS při vstupu do studie, tak i u pacientů bez metastáz do CNS.²⁵

Na základě výsledků výše uvedené studie byl osimertinib schválen k použití u nemocných s NSCLC a prokázanou mutací T790M Evropskou lékovou agenturou v únoru 2016. V této indikaci je zaregistrován a má stanovenou úhradu i v České republice.

Inhibitory ALK

V roce 2007 byla identifikována přestavba genu ALK, která je přítomna u 3 až 8 % pacientů s NSCLC. Tato abnormalita koreluje s některými klinickými parametry, jako je adenokarcinom, lehké či žádné kouření, nižší věk, absence mutací v genech KRAS

pro ALK-pozitivní NSCLC. V České republice nemá v 7/2019 stanovenou úhradu.

Brigatinib je inhibitor tyrosinkinázy, který blokuje ALK, onkogen ROS1 a receptor růstového faktoru podobného inzulinu 1 (IGF-1R). Byl testován ve studii ALTA, která prokázala delší čas do progresu v nemocných po předchozím selhání krizotinibu u pacientů léčených vyšší dávkou brigatinibu (180 vs. 90 mg). Je indikován k léčbě dospělých pacientů s NSCLC a s pozitivitou ALK, kteří byli dříve léčeni krizotinibem. Podává se perorálně. V České republice není k 7/2019 pro tento preparát stanovena úhrada.³⁷

Lorlatinib je ALK/ROS inhibitor 3. generace, který vykazuje aktivitu proti rezistentním mutacím po léčbě ALK inhibitory první a druhé generace. V listopadu 2018 byl FDA registrován pro pacienty s ALK-pozitivním NSCLC, jejichž onemocnění progredovalo po léčbě krizotinibem a nejméně jedním dalším ALK inhibitorem, nebo u pacientů, jejichž onemocnění progredovalo po léčbě alektinibem nebo ceritinibem v první linii. V České republice není v 7/2019 pro tento preparát stanovena úhrada.³⁸

Dabrafenib je selektivní inhibitor BRAF kináz. V mezinárodních doporučeních pro rok 2017 bylo nově zmíněno testování mutace BRAF V600E, která se vyskytuje asi u 1 % až 2 % pacientů s adenokarcinomem, a to i u kuřáků nebo bývalých kuřáků. Dabrafenib byl testován ve studii BR113928 v první linii léčby metastatického NSCLC s mutací BRAF V600E. Dabrafenib společně s trametinibem (inhibitor dráhy MEK1 a MEK2 vznikající onkogenní mutací genu BRAF) prokázaly protinádorovou aktivitu a dlouhotrvající odpo-

věd u dosud neléčených pacientů.³⁹ Na základě těchto výsledků byla kombinace dabrafenibu s trametinibem registrována EMA pro léčbu pacientů s řídicí mutací i bez ohledu na předléčenost. V České republice není k 7/2019 pro tuto léčbu stanovena úhrada.

Inhibitor angiogeneze

Nintedanib je inhibitor tří receptorů pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR 1–3), dále inhibuje destičkový růstový faktor a fibroblastový růstový faktor.

Klinické zkušenosti s nintedanibem byly získány především v rámci klinických studií LUME-Lung 1 a 2. Do studie LUME-Lung 1 bylo zahrnuto 1314 pacientů s NSCLC ve stadiu IIIB/IV, u nichž onemocnění progredovalo po absolvování první linie léčby. Nemocným byl v třítydenních intervalech podáván docetaxel i. v. a 2. až 21. den dostávali dvakrát denně placebo nebo nintedanib. Léčba byla podávána do vzniku vážných nežádoucích účinků nebo do progresu nádoru. Primárním cílovým ukazatelem byla doba do progresu, dále se hodnotilo celkové přežití. Nejčastěji se jednalo o adenokarcinom a dlaždícobuněčný karcinom. Studie potvrdila, že při zařazení nintedanibu byla doba do progresu delší než bez něj (3,4 versus 2,7 měsíce). Délka celkového přežití u všech nemocných byla při léčbě nintedanibem vyšší než při podávání placeba (10,1 měsíce versus 9,1 měsíce). Analýza nemocných s adenokarcinomem však ukázala, že nintedanib dobu přežití v této skupině nemocných významně prodloužil, konkrétně na 12,6 měsíce oproti 10,3 měsíce při podávání placeba.⁴⁰

Navazující studií byla studie LUME-Lung 2, v níž byl pacientům s neskvamózním NSCLC progredujícím po první linii léčby 1. den místo docetaxelu podán pemetrexed. Mimoto dostávali dvakrát denně placebo nebo nintedanib. Léčba pokračovala až do progresu nádoru nebo neakceptovatelných projevů toxicity. Opět se hodnotila zejména doba do progresu a délka celkového přežití. Studie se týkala 713 nemocných, mezi nimiž významně dominovaly adenokarcinomy (94 %). Studie opět prokázala příznivý vliv nintedanibu na prodloužení doby do progresu nádoru, konkrétně to byly 4,4 měsíce versus 3,6 měsíce, což se však neodrazilo v prodloužení celkové doby přežití (12 měsíců versus 12,7 měsíce).⁴¹

Nintedanib je tedy v kombinaci s docetaxelem indikován ve druhé linii léčby pacientů s lokálně pokročilým metastazujícím adenokarcinomem plic. Po ukončení podávání docetaxelu je možné v podávání nintedanibu pokračovat tak dlouho, dokud trvá příznivý účinek léčby, respektive dokud se nevyskytnou nežádoucí účinky zabraňující pokračování v léčbě. V České republice nebyla v 7/2019 pro tento lék stanovena úhrada.

Závěr

V pneumoonkologii představuje biologická léčba nedílnou součást léčebných režimů. Na rozdíl od konvenčních terapeutických postupů je směřována přímo na pochody v nádorových buňkách. Mechanismus účinku je specifitější a léčba je méně toxická. S rozvojem molekulárněgenetických metod lze předpokládat, že se objeví řada dalších preparátů biologické léčby.

Literatura

1. Skříčková J, et al. Pokrok v léčbě karcinomu plic. *Akt Vnitř Lék* 2016;1(1):60.
2. Dušek L, Májek O, Krejčí D, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů plic, průdušnice a průdušek v ČR. In: Skříčková J, Kolek V, et al. *Základy moderní pneumoonkologie*. 2. vydání. Praha: Maxdorf, 2017:20–47.
3. Skříčková J, et al. Karcinom plic. *Čas Lék Čes* 2018;157(5):226–236.
4. Kadlec B. Postavení imunoterapie v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic. In: Skříčková J, Kolek V, et al. *Základy moderní pneumoonkologie*. 2. vydání. Praha: Maxdorf, 2017:297–311.
5. Vašíková A. Principy biologické léčby karcinomu plic. In: Skříčková J, Kolek V, et al. *Základy moderní pneumoonkologie*. 2. vydání. Praha: Maxdorf, 2017:162–175.
6. Kadlec B. Úloha bevacizumabu v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic. *Farmakoter* 2017;13(5):30–34.
7. Sandler A, Yi J, Dahlberg S, et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *J Thor Oncol* 2010;5(9):1416–1423.
8. Lopez-Chavez A, Young T, Fages S, et al. Bevacizumab maintenance in patients with advanced non-small-cell lung cancer, clinical patterns, and outcomes in the Eastern Cooperative
9. Oncology Group 4599 Study: results of an exploratory analysis. *J Thor Oncol* 2012;7(11):1707–1712.
10. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1227–1234.
11. Barlesi F, De Castro J, Dvornichenko V, et al. AVAPERL (MO22089): Final efficacy outcomes for patients (pts) with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (nsNSCLC) randomised to continuation maintenance (mtc) with bevacizumab (Bev) or Bev+ pemetrexed (Pern) after first-line (1L) Bev-cisplatin (Cis)-Pem treatment (Tx). *Eur J Cancer* 2011;47:16.
12. Crinó L, Dansin E, Garrido P, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAIL, MO19390): a phase 4 study. *Lancet Oncol* 2010;11(8):733–740.
13. Slíva J. Necitumumab. *Farmakoter* 2017;13(5):60–63.
14. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(7):763–774.
15. Slíva J. Ramucirumab. *Farmakoter* 2017;13(5):95–97.
16. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease

Dovolujeme
si Vás pozvat na

XXVII. KONGRES
ČESKÉ INTERNISTICKÉ
SPOLEČNOSTI
ČLS J. E. PURKYNĚ



18. – 21. 11. 2020
VÝSTAVIŠTĚ BRNO, PAVILON E

www.meritis.cz/kongrescis2020

- progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:665-673.
16. Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(10):947-57.
 17. Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.
 18. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239-46.
 19. Rosell R, Dafni U, Felip E, et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Resp Med* 2017;5(5):435-444.
 20. Seto T, Kato T, Nishio M, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (J025567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1236-1244.
 21. Yang JCH, Schuler MH, Yamamoto N, et al. LUX-Lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. 2012.
 22. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(2):213-222.
 23. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1454-1466.
 24. Ramalingam S, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, et al. LBA2_PROsimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA. *Ann Oncol* 2017;28(suppl. 5).
 25. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376(7):629-640.
 26. Crino L, Kim D, Riely GJ, et al. Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. *J Clin Oncol* 2011;29(15):7514.
 27. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)(PROFILE 1007). *Ann Oncol* 2012;23(suppl 9), 21.
 28. Mok T, Kim DW, Wu YL, et al. First-line crizotinib versus pemetrexed-cisplatin or pemetrexed-carboplatin in patients (pts) with advanced ALK-positive non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a phase III study (PROFILE 1014). *J Clin Oncol* 2014;32(15):8002. Published online January 31, 2017, doi: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.8002.
 29. Kolek V, et al. Alektinib. *Farmakoter* 2017;13(5):20-24.
 30. Seto T, Kiura K, Nishio M, et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol* 2013;14(7):590-598.
 31. Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1119-1128.
 32. De Castro J, Novello S, Mazieres J, et al. 1346PCNS efficacy results from the phase III ALUR study of alectinib vs chemotherapy in previously treated ALK+ NSCLC. *Ann Oncol* 2017;28(suppl. 5).
 33. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377(9):829-838.
 34. Pešek M. Ceritinib – nová naděje pro nemocné s ALK pozitivní přestavbou nemalobuněčných karcinomů plic. *Farmakoter* 2017;13(5):35-42.
 35. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;370(13):1189-1197.
 36. Scagliotti G, Kim TM, Crinò L, et al. Ceritinib vs chemotherapy (CT) in patients (pts) with advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with CT and crizotinib (CRZ): results from the confirmatory phase 3 ASCEND-5 study. 2016.
 37. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2017;35(22):2490-2498.
 38. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(12):1590-1599.
 39. Planchard D, Smit EF, Groen HJ, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(10):1307-1316.
 40. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15(2):143-155.
 41. Hanna NH, Kaiser R, Sullivan RN, et al. Nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with relapsed or refractory, advanced non-small cell lung cancer (LUME-Lung 2): A randomized, double-blind, phase III trial. *Lung Cancer* 2016;102:65-73.

Inzerce

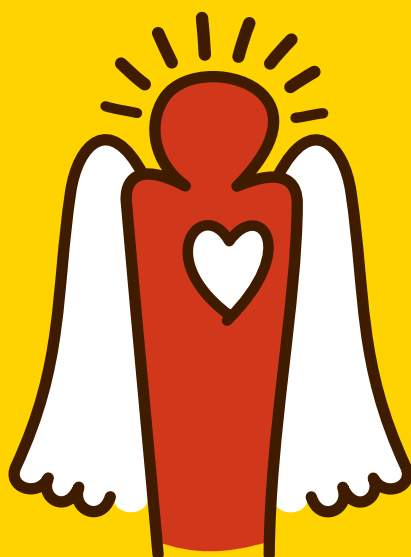
52. konference gynekologie dětí a dospívajících

Nový termín:
22.-24. 10. 2020
Lázně Bělohrad



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





DOBRÝ ANDĚL

Jak pomoci ještě více? Doporučte vážně nemocným pacientům nadaci Dobrý anděl

Setkáváte se ve své profesi s pacienty s vážným či dlouhodobým onemocněním? Doporučte jim pomoc nadace Dobrý anděl! Finanční podpora je určena pro rodiny s nezaopatřenými dětmi, v nichž se dítě nebo rodič potýká s onkologickým onemocněním, nebo kde dítě trpí jiným vážným onemocněním. **Děkujeme.**

www.dobryandel.cz

BEZ
DOPLATKU
PRO
PACIENTY

ROSUMOP®
COMBI

rosuvastatin/ezetimib
10 mg/10mg, 20 mg/10mg

Terapie
hypercholesterolemie
Prevence
kardiovaskulárních příhod
**NYNÍ JEŠTĚ
EFEKTIVNĚJI
K CÍLI**

Efektivní
snížení koncentrace
LDL-cholesterolu díky
synergickému
účinku:

Rosuvastatin
Redukuje syntézu
cholesterolu
v játrech

Ezetimib
Inhibuje absorpci
cholesterolu
ve střevě

Zkrácená informace o přípravku Rosumop Combi

Název přípravku: Rosumop Combi 20 mg/10mg tablety; Rosumop Combi 10 mg/10mg tablety. **Složení:** Jedna tableta obsahuje rosuvastatinum 20 mg nebo 10 mg a ezetimibum 10 mg. Přípravek obsahuje laktosu. **Indikace:** Primární hypercholesterolemie: k dietě jako substituční léčba u dospělých pacientů náležitě léčených jednotlivými léčivými látkami podávanými souběžně ve formě samostatných přípravků. Prevence kardiovaskulárních příhod: ke snížení rizika KV příhod jako substituční léčba u pacientů s ICHS a anamnézou akutního ACS, adekvátně kontrolovaných jednotlivými léčivými látkami podávanými souběžně ve formě samostatných přípravků. **Dávkování a způsob podání:** Jedna tableta 1x denně ve stejnou denní dobu. V případě potřeby mají být zahájení léčby nebo úprava dávky provedeny pouze s jednosložkovými přípravky a po nastavení odpovídající dávky je možný přechod na fixní dávkovou kombinaci příslušné síly. Přípravek je určen pouze pro dospělé a není vhodný k léčbě pacientů vyžadujících rosuvastatin v dávce 40 mg. Pro další úplné informace týkající se specifických skupin pacientů viz plná verze SPC přípravku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. Aktivní onemocnění jater včetně nejasného zvýšení hladiny jaterních enzymů na trojnásobek normy. Těhotenství a kojení. Závažná porucha funkce ledvin. Myopatie. Současné užití cyklosporinu. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Zvláštní upozornění se týkají těchto stavů: Účinky na kosterní svalstvo a rizika výskytu myalgie, myopatie a vzácně rhabdomyolýzy. Je potřeba před léčbou stanovit a brát v úvahu rizikové faktory pro myopatii a rhabdomyolýzu. Účinky na játra a ledviny. Přípravek se nesmí podávat společně s kyselinou fusidovou. Rasa. Inhibitory proteáz. Intersticiální plicní onemocnění. Diabetes mellitus. Fibráty. Antikoagulancia. Cyklosporin. Onemocnění jater a alkohol. Úplné informace viz plná verze SPC. **Interakce:** Cyklosporin. Inhibitory proteáz. Inhibitory transportních proteinů. Gemfibrozil a jiné přípravky ke snížení lipidů. Kyselina fusidová. Antacida. Erythromycin. Antagonisté vit.K. Perorální kontraceptiva a HRT. Farmakodynamickou interakcí mezi rosuvastatinem a ezetimibem, pokud jde o nežádoucí účinky, nelze vyloučit. Doporučuje se vhodné klinické sledování těchto pacientů. Přehledná tabulka interakcí a případné úpravy dávky přípravku viz plná verze SPC. **Těhotenství a kojení:** Použití přípravku je kontraindikováno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek má zanedbatelný nebo žádný vliv. Je potřeba vzít v úvahu, že se může objevit závrať v průběhu léčby. **Nežádoucí účinky:** Diabetes mellitus; snížená chuť k jídlu; bolest hlavy; závratě; parestézie; návaly horka; hypertenze; kašel; zácpa; nauzea; bolest břicha; průjem; flatulence; dyspepsie; GER; sucho v ústech; gastritida; pruritus; vyrážka; kopřivka; myalgie; altralgie; svalové spazmy; bolest v krku, zad, končetin; svalová slabost; astenie; únava; bolest na hrudi; periferní edém; zvýšení jaterních enzymů a CPK; abnormální test jaterních funkcí. **Druh obalu a velikost balení:** 30 tablet v blistru (PA/Al/PVC/Al). **Doba použitelnosti:** 30 měsíců. **Zvláštní opatření pro uchování:** Žádné zvláštní teplotní podmínky. V původním obalu, aby byl chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika. **Registrační čísla:** 31/334/17-C; 31/333/17-C. **Datum registrace:** 25.4.2018. **Datum poslední revize textu:** 4.10.2019. **Pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění, vyšší a podmínky úhrady naleznete v aktuálním Seznamu léčiv a PZLÚ hrazených ze zdravotního pojištění na www.sukl.cz. Před předepsáním léku se, prosím, seznámte s podrobnými informacemi v platném Souhrnu údajů o přípravku nebo na adrese společnosti Sandoz.**

Ref.: SPC Rosumop® Combi

SANDOZ s.r.o., Gemini, budova B; Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4, tel.: +420 225 775 111, web: www.sandoz.cz, e-mail: office.cz@sandoz.com

ROE/2020/02/27323/01

Společně + pomáháme + léčit

SANDOZ A Novartis
Division