

svět praktické MEDICÍNY

ČASOPIS POSTGRADUÁLNÍHO VZDĚLÁVÁNÍ LÉKAŘŮ



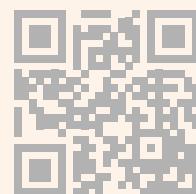
6. ROČNÍK

3/2024

PRO VŠECHNY AMBULANTNÍ I NEMOCNIČNÍ LÉKAŘE V PRAXI

Hlavní téma čísla: METABOLICKÝ SYNDROM

- Rozhovory
 - s prof. Hanou Rosolovou
 - s MUDr. Kateřinou Jirsovou
- Nové registrace
- Hypertenze u dospělých
- Kardioresnální metabolický syndrom
- Metabolický syndrom a akutní pankreatitida
- Hypertenze a mozek
- Inhibitory DPP-4 a inkretinová mimetika
- Léčba obézních diabetiků
- Tirzepatid v léčbě diabetu a obezity
- Tirzepatid – kazuistiky
- Moderní antiobezitika umí mnohem víc...
- Bezdýmné formy nikotinu
- **Znalostní test: 2 kredity ČLK**



AXONITE s.r.o.
nakladatelství
lékařské literatury



- **20valentní vakcína PREVENAR 20** představuje další generaci pneumokokové konjugované vakcíny pro dospělé ve věku **18 let a starší¹**.
- Vakcína je určena k **prevenci invazivních onemocnění a pneumonie**, vyvolaných bakterií *Streptococcus pneumoniae*.¹
- Aplikuje se **v 1 dávce**, potřeba přeočkování nebyla stanovena.¹

**Od 1. 7. 2024
je vakcína
PLNĚ HRAZENA
pojištěncům
od 65 let.²**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Zkrácená informace o přípravku: Prevenar 20 injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (20valentní, adsorbovaná). **Složení:** Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje: Polysacharid bakterie pneumokoka (*Streptococcus pneumoniae*) sérotypy 1^{*}(2,2 µg), 3^{*}(2,2 µg), 4^{*}(2,2 µg), 5^{*}(2,2 µg), 6A^{*}(2,2 µg), 6B^{*}(4,4 µg), 7F^{*}(2,2 µg), 9V^{*}(2,2 µg), 10A^{*}(2,2 µg), 11A^{*}(2,2 µg), 12F^{*}(2,2 µg), 14^{*}(2,2 µg), 15B^{*}(2,2 µg), 18C^{*}(2,2 µg), 19A^{*}(2,2 µg), 19F^{*}(2,2 µg), 22F (2,2 µg), 23F^{*}(2,2 µg), 33F^{*}(2,2 µg). *Konjugován s nosným proteinem CRM197 (51 µg) a adsorbován na fosforečnan hlinitý (0,125 mg hliníku); a další pomocné látky. **Indikace:** Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění a pneumonie a akutní otitis media vyvolaných *Streptococcus pneumoniae* u kojenců, dětí a dospívajících ve věku od 6 týdnů do < 18 let. Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění a pneumonie, vyvolaných *Streptococcus pneumoniae* u jedinců ve věku 18 let a starších. **Dávkování a způsob podání:** Doporučuje se, aby kojenci, kteří dostávají první dávku přípravku Prevenar 20, dokončili očkování přípravkem Prevenar 20. Kojenci a děti od 6 týdnů do 15 měsíců a předčasně narozené děti (v méně než 37. týdnu těhotenství): 4dávková série (po 0,5 ml) - 3 dávky primární série, první dávka se obvykle podává ve věku 2 měsíců (mezi dávkami interval nejméně 4 týdny), 1. dávku lze podat již ve věku 6 týdnů, podání 4. (posilovací) dávky se doporučuje ve věku od 11 do 15 měsíců. Neočkovaní kojenci ve věku od 7 měsíců do < 12 měsíců: 2 dávky (po 0,5 ml) s intervalem nejméně 4 týdny, podání 3. dávky (0,5 ml) doporučuje ve druhém roce života. Neočkované děti ve věku od 12 měsíců do < 24 měsíců: 2 dávky (po 0,5 ml) s intervalem nejméně 8 týdnů. Neočkované děti od 2 let do < 5 let: 1 dávka (0,5 ml). Děti ve věku od 15 měsíců do < 5 let dříve plně očkané přípravkem Prevenar 13 a děti a dospívající ve věku od 5 let do < 18 let bez ohledu na předchozí očkování přípravkem Prevenar 13: 1 dávka (0,5 ml) podaná dle individuální potřeby v souladu s oficiálními doporučeními. Pokud byl podán přípravek Prevenar 13, má uplynout před podáním přípravku Prevenar 20 nejméně 8 týdnů. Jedinci ve věku 18 let a starší: 1 dávka, nutnost revakcinace následnou dávkou přípravku Prevenar 20 nebyla stanovena. Pokud je použito 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny považováno za vhodné, přípravek Prevenar 20 má být podán jako první. Zvláštní populace: K dispozici jsou zkušenosti z klinických studií s přípravkem Prevenar 13 u dětí a dospělých s vyšším rizikem pneumokokových infekcí včetně: imunokompromitovaných dětí a dospělých s infekcí virem lidské imunodeficiencie nebo po transplantaci hematopoetických kmenových buněk a děti se srpkovitou anémií. U vysoké rizikové populace lze zvážit doporučené dávkování přípravku Prevenar 13 jako vodítka u vakcinace přípravkem Prevenar 20. Způsob podání: Pouze k intramuskulární aplikaci. Preferované místo podání u kojenců je anterolaterální oblast stehna a u dětí a dospělých m. deltoides na paži. Přípravek Prevenar 20 se má podávat s opatrností, aby nedošlo k aplikaci injekce v blízkosti nervů nebo krevních cév či do nich. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, na kteroukoli pomocnou látku nebo na difteričný toxoid. **Zvláštní upozornění:** Nepodávejte injekci přípravku Prevenar 20 intravaskulárně. Aby se zlepšila sledovatelnost, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. Podobně jako u všech injekčních vakcín musí být vždy k dispozici dohled lékaře a má být připravena náležitá lékařská péče pro případ vzácné anafylaktické reakce po podání vakcíny. Očkování má být odloženo u jedinců trpících akutním závažným horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce, jako je nachlazení, nemá být příčinou odložení očkování. Vakcína musí být jedincům s trombocytopenií nebo poruchami krvácení podána s opatrností, protože po intramuskulárním podání může dojít ke krvácení. Přípravek Prevenar 20 může chránit pouze proti těm sérotypům *Streptococcus pneumoniae*, které vakcína obsahuje, a nechrání proti jiným mikroorganizmům, které způsobují invazivní onemocnění, pneumonii nebo otitis media. Podobně jako jiné vakcíny nemůže ani přípravek Prevenar 20 ochránit všechny očkané jedince před invazivním pneumokokovým onemocněním, pneumonií nebo otitis media. Údaje o bezpečnosti a imunogenitě přípravku Prevenar 20 nejsou dostupné u imunokompromitovaných skupin. Očkování by se mělo zvážit u každého jedince zvlášť. Ze zkušenosti s pneumokokovými vakcínami vyplývá, že někteří jedinci s pozmeněnou imunokompetencí mohou mít sníženou imunitní odpověď na přípravku Prevenar 20. Jedinci se zhoršenou imunitní reaktivitou mohou mít sníženou protilátkovou odpověď na aktivní imunizaci. Při podávání primární imunizační série velmi předčasně narozeným dětem (narozeným ve 28. týdnu těhotenství nebo dříve) a zejména dětem s nezralostí plic v anamnéze se má zvážit potenciální riziko aponie a nutnost respiračního monitorování po dobu 48 až 72 hodin. Protože první vakcinace je v této skupině kojenčí vysoký, nemá být od vakcinace upuštěno ani nemá být odložena. **Interakce:** Různé injekční vakcíny se mají vždy podávat do různých míst očkování. Nesměšujte přípravek Prevenar 20 s jinými vakcínami nebo léčivými přípravky ve stejné injekční stříkačce. U kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do < 5 let může být přípravek Prevenar 20 podán současně s kterýmkoliv z antigenů obsažených ve vakcínách, monovalentních nebo kombinovaných: vakcíny proti difterii, tetanu, acelulární vakcína proti pertuši, hepatitidě B, vakcína proti *Haemophilus influenzae* typu b, inaktivovaná vakcína proti poliomyelitidě, spalničkám, příušnicím, zarděnkám a varicelě. V klinických hodnoceních bylo povoleno souběžné podání vakcín proti rotavírům s přípravkem Prevenar 20 a nebyla pozorována žádná bezpečnostní rizika. U jedinců ve věku 18 let a starších může být přípravek Prevenar 20 podán současně s vakcínou proti sezónní chřipce (kvadrivalentní; povrchový antigen, inaktivovaná, adjuvovaná), u subjektů s primárními onemocněními spojenými s vysokým rizikem rozvoje život ohrožujícího pneumokokového onemocnění lze zvážit oddělené podání kvadrivalentní vakcíny a přípravku Prevenar 20. Přípravek Prevenar 20 může být u jedinců ve věku 18 let a starších podán současně s mRNA vakcínou proti onemocnění covid-19 (modifikovaný nukleosid). **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o použití přípravku Prevenar 20 u těhotných žen nejsou k dispozici. Podání přípravku Prevenar 20 u těhotných se má zvážit, pouze pokud možné přínosy převáží možná rizika pro matku a plod. Není známo, zda se přípravek Prevenar 20 vylučuje do lidského mateřského mléka. Nejsou dostupné žádné údaje o účinku přípravku Prevenar 20 na fertilitu u lidí. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Prevenar 20 nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Některé z nežádoucích účinků však dočasně ovlivňují schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Mezi nejčastější nežádoucí účinky z klinických hodnocení fáze 2 u kojenců a z klinických hodnocení fáze 3 u pediatrické a dospělé populace a po uvedení přípravku na trh patřily: u dětí od 6 týdnů do < 5 let: snížená chuť k jídlu, podrážděnost, ospalost/prodloužený spánek, neklidný spánek/snížená schopnost spánku, horečka, erytém v místě očkování, indurace/otok v místě očkování, bolest/citlivost v místě očkování; u dětí od 5 let do < 18 let: snížená chuť k jídlu, podrážděnost, ospalost/prodloužený spánek, neklidný spánek/snížená schopnost spánku, bolest hlavy, bolest svalů, únava, erytém v místě očkování, indurace/otok v místě očkování, bolest/citlivost v místě očkování; u dospělých: snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, bolest svalů, bolest kloubů, únava, bolest/citlivost v místě očkování, bolest/citlivost v místě očkování omezující pohyb končetiny. Při současném podání přípravku Prevenar 20 a třetí dávky (posilovací dávky) mRNA vakcíny proti onemocnění covid-19 (modifikovaný nukleosid) dospělým ve věku ≥ 65 let, profil snášenlivosti se obecně podobal profilu mRNA vakcíny podané samostatně. V jedné studii klinické fáze 3 byly při současném podání hlášeny jako "velmi časté" nežádoucí příhody pyrexie a zimnice. U pediatrické a dospělé populace se mohou vyskytnout s neznámou frekvencí i lymfadenopatie lokalizovaná v oblasti místa očkování, anafylaktické/anafylaktoidní reakce včetně šoku, angioedém, erythema multiforme, dermatitida v místě očkování, kopřivka v místě očkování, pruritus v místě očkování. **Předávkování:** Předávkování přípravkem Prevenar 20 není pravděpodobné vzhledem ke způsobu balení v předplněné injekční stříkačce. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Předplněné injekční stříkačky mají být uchovávány v chladničce ve vodorovné poloze, aby se minimalizoval čas resuspenze. Chraňte před mrazem. Zlikvidujte vakcínu, byla-li vystavena mrazu. Z mikrobiologického hlediska by měla být vakcína po vyjmutí z chladničky ihned použita. Vakcína je stabilní po dobu 96 hodin, je-li uchovávána při teplotách od 8 °C do 25 °C, nebo 72 hodin, je-li uchovávána při teplotách od 0 °C do 2 °C. Na konci tohoto časového období musí být přípravek Prevenar 20 použit nebo zlikvidován. **Balení:** 0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce s krytem hrotu a pistovou zátkou s krytem hrotu a pistovou zátkou s krytem hrotu. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/21/1612/002. **Datum poslední revize textu:** 11.3.2024. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro osoby splňující podmínky dané zákonem č. 48/1997 Sb. Před předepsáním se prosím seznamte s úplnou informací o přípravku.

¹Ve srovnání s vakcínou Prevenar 13. | **Reference:** 1. Přednáška SPC. 2. Sdělení Ministerstva zdravotnictví č. 23/2024 Sb. Dostupné na <https://www.e-sbirka.cz/sb/2024/23/zalozka=text>. Staženo dne 27.2.2024. 3. Metodický postup k vykazování očkování vydaný v návaznosti na legislativní změny platné od 8. 2. a 22. 2. 2024. Dostupné na: https://media.vzpstatic.cz/media/Default/dokumenty/240208_metodicky-postup-ockovani.pdf. Staženo dne 27.2.2024.

Úvodní slovo



Vážené a milé čtenářky, vážení a milí čtenáři, vítejte na stránkách dalšího čísla Světa praktické medicíny. Jak jste si už zvykli, vydání je pestré a jeho přečtením získáte přehled o novinkách i užitečné informace z řady oborů.

Těm, kteří se nových informací nemohou dočkat, rozhodně doporučuji nepřeskočit úvodní rozhovory s letos jubilující profesorkou Hanou Rosolovou a primářkou Kateřinou Jirsovou. Inspirativní pohledy nejen na možnosti prevence, ale i nutnost spolupráce a další vás bezpochyby zaujmou.

Velký prostor je tentokrát v SPM věnován obezitě a kardiorenálnímu metabolickému syndromu. Všichni víme, že jde o „velký“ problém: v Česku má většina dospělé populace vyšší než optimální tělesnou hmotnost a související metabolická, kardiovaskulární a renální onemocnění představují většinu medicínských situací, s nimiž se každodenně setkáváme. Můžeme tedy být potěšeni, že se snad blýská na lepší časy a po dlouhých letech dostáváme k dispozici účinné léčebné možnosti. A nebojte se, kardiorenální metabolický syndrom není nová diagnóza, ale označení pro známý fakt vzájemného propojení zdraví (a nemoci) srdce, cév, ledvin a metabolických cest. Účelně nám připomíná patofyziologické souvislosti, z nichž vycházíme při diagnostice a léčbě. Právě moderní léčiva ovlivňující metabolismus „inkretinovým principem“ – a jak se dočtete, zdaleka už nemluvíme pouze o agonistech GLP-1 receptorů – se jeví jako schopná rozetnout začarovaný kruh vzájemného negativního podmiňování onemocnění různých tělesných systémů. Osobně se mi velmi líbily praktické přehledy antiobezitik s odkazy na dlouhodobé zkušenosti našich zkušených kolegů. Představuje se také poslední přírůstek do rodiny inkretinových mimetik – twinkretin tirzepatid, který se nedávno stal dostupným i v Česku a jehož dokumentace z klinických studií ukazuje na velmi dobrý efekt nejen na hmotnost, ale i na řadu dalších souvisejících metabolických a kardiovaskulárních rizik. To dokládají i první zkušenosti s tirzepatidem, prezentované na třech kazuistikách. Vyhledky do budoucna jistě máme my i naši pacienti v tomto ohledu slibné. A slibně se vyvíjí i léčebné možnosti v oblasti arteriální hypertenze, jak se dočtete v rubrice o nově registrovaných léčivech. Než se nové přípravky dostanou do běžné praxe, zaměřme se na strategii léčby a včasnou a pečlivou diagnostiku vysokého krevního tlaku jako pravděpodobně vůbec nejčastěji se vyskytujícího onemocnění. Americký pohled na tuto oblast komentuje ve svém velmi pěkně zpracovaném komentáři profesorka Cífková. A u hypertenze zůstanete, i začtete-li se do článku o významu hypertenze pro mozek a souvislosti s narůstající prevalencí demence.

Dovolím si všem autorům příspěvků tohoto čísla SPM pogratulovat ke zdařilým a aktuálním textům a vám popřát klid a pohodu na čtení.

Michal Vrablík

Obsah

Úvodní slovo	1
Rozhovor: Preventivní kardiologie Rozhovor s prof. MUDr. Hanou Rosolovou, DrSc. Výzkum jsem přenechala mladším, ale vyučovat a starat se o pacienty budu, dokud můj mozek bude pracovat	5
Rozhovor: Onkologická péče Rozhovor s MUDr. Kateřinou Jirsovou Personální propojení regionálních a komplexních onkologických center vnímám jako benefit	10
Aktuality doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D. Nové registrace při Evropské lékové agentuře	12
MEDICÍNA VE SVĚTĚ	
Hypertenze S. Lindsey Clarke, MD, FAAFP Hypertenze u dospělých: první vyšetření, léčba a péče o pacienta	15
Komentář k článku Hypertenze u dospělých: první vyšetření, léčba a péče o pacienta prof. MUDr. Renata Cífková, CSc., FESC	22
MEDICÍNA V ČR	
Metabolický syndrom prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc. Kardiorenální metabolický syndrom	25
prof. MUDr. Vladimír Blaha, CSc. Metabolický syndrom a akutní pankreatitida – vzájemné vztahy a souvislosti	29
Hypertenze prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc. Hypertenze a mozek	34
Léčba diabetu MUDr. Zdeněk Hamouz Inhibitory DPP-4 a inkretinová mimetika pro primární péči	38
Léčba diabetu a obezity prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., prof. RNDr. Jan Hendl, CSc. Dlouhodobá léčba inkretinovými analogy u obézních diabetiků 2. typu	43
doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., MUDr. Klaudia Hálová Karoliová Tirzepatid: nová cesta v léčbě diabetu a obezity	47

TONANDA[®] NEO

NOVINKA

perindoprilum - argininum / amlodipinum / indapamidum

ROZŠIŘUJEME PORTFOLIO PŘÍPRAVKŮ S OBSAHEM PERINDOPRILU 5 a 10 mg



BEZ LEPKU¹



BEZ LAKTÓZY¹



KRKA | 70let

TONANDA NEO

Zkrácená informace o přípravku

Název přípravku: Tonanda Neo 5 mg/1,25 mg/5 mg tablety, Tonanda Neo 10 mg/2,5 mg/5 mg tablety, Tonanda Neo 10 mg/2,5 mg/10 mg tablety. **Složení:** Jedna tableta obsahuje: 5 mg perindopril-argininu ekvivalentní 3,395 mg perindoprilu, 1,25 mg indapamidu a amlodipin-besilát ekvivalentní 5 mg amlodipinu, nebo 10 mg perindopril-argininu ekvivalentní 6,79 mg perindoprilu, 2,5 mg indapamidu a amlodipin-besilát ekvivalentní 5 mg amlodipinu nebo 10 mg perindopril-argininu ekvivalentní 6,79 mg perindoprilu, 2,5 mg indapamidu a amlodipin-besilát ekvivalentní 10 mg amlodipinu. **Indikace:** Přípravek Tonanda Neo je indikován jako substituční terapie pro léčbu esenciální hypertenze u dospělých pacientů, kteří již dobře odpovídají na léčbu fixní kombinací perindopril/indapamid a amlodipinu, podávanými současně v téže dávce. **Dávkování a způsob podání:** Jedna tableta 1× denně, nejlépe ráno a před jídlem. Fixní kombinace není vhodná pro iniciační léčbu. Je-li nutná změna dávkování, dávka jednotlivých složek má být titrována samostatně. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater a ledvin je přípravek kontraindikován. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–60 ml/min) je přípravek kontraindikován v dávkách 10 mg/2,5 mg/5 mg a 10 mg/2,5 mg/10 mg. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater má být přípravek podáván s opatrností. Bezpečnost a účinnost přípravku u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Starší pacienti mohou být přípravkem léčeni v renální funkci. Perorální podání. **Kontraindikace:** Dialyzovaní pacienti, pacienti s neléčeným dekompenzovaným srdečním selháním, hypersenzitivita na léčivé látky nebo jiné sulfonamidy, na deriváty dihydropridinu nebo na jiný inhibitor ACE nebo na kteroukoli pomocnou látku. Anamnéza angiotického edému (Quinckeho edému) souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE. Dědičný/idiopatický angioedém. 2. a 3. trimestr těhotenství. Hepatální encefalopatie. Těžká porucha funkce jater nebo ledvin (CrCl <30 ml/min), středně těžká porucha funkce ledvin (CrCl <60 ml/min) u dávek obsahujících 10 mg/2,5 mg kombinace perindopril/indapamid. Hypokalemie. Závažná hypotenze, šok (včetně kardiogenního). Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Obstrukce vytkové části levé komory (nepl. vysoký stupeň aortální stenózy). Souběžné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73m²). Současné užívání se sakubitrilem/valsartanem, přípravkem Tonanda Neo nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu. Mimosní léčba vedoucí ke kontaktní krvi se záporným nabitým povrchem. Signifikaní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné funkční ledviny. **Zvláštní upozornění:** Kombinace s lithiem, draslík šetřícími léky, doplňky draslíku nebo doplňky soli obsahujícími draslík se nedoporučuje. Duální blokada RAAS kombinací inhibitorů ACE, blokátory receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu ani léčba pacientů s primárním hyperaldosteronismem se nedoporučuje. U pacientů užívajících inhibitory ACE byly zaznamenány neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anemie. U pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné funkční ledviny je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání. U pacientů léčených inhibitory ACE byl pozorován angioedém (včetně intestinačního), který, pokud je spojen s obstrukcí dýchacích cest, vyžaduje okamžitě zahájení akutní léčby. U černých pacientů byla zaznamenána vyšší incidence angioedému. U pacientů léčených inhibitory ACE byly zaznamenány anafylaktoidní reakce během desenzibilizace jedem blanokřídých nebo během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů pomocí dextran-sulfátu a u pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán. U thiazidů a diuretik příbuzných thiazidům byly zaznamenány případy fotosenzitivity. U poruchy funkce ledvin dávky přípravku Tonanda Neo mají odrazet dávky jednotlivých složek užívaných samostatně. U preexistující deplece sodíku existuje riziko náhle hypotenze. Přechodná hypotenze není kontraindikací pro pokračování léčby. U pacientů ohrožených hypokaliemi je nutné časté sledování plazmatických hladin draslíku. Při používání inhibitorů ACE byl zaznamenán suchý kašel. Pacienti se srdečním selháním nebo obstrukcí průtoku levou komorou mají být léčeni s opatrností. U diabetiků je důležité monitorování glykemie, zejména při nízkých hladinách draslíku. Léčba dlouhodobě působícími inhibitory ACE má být přerušena jeden den před operací, je-li to možné, z důvodu rizika hypotenze. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je zapotřebí opatrnost. Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k chorioidální efúzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Přípravek obsahuje léčivou látku, která může vyvolat pozitivitu dopingových testů. **Interakce:** Sakubitril/valsartan, racekadotril, inhibitory mTOR (sirolimus, everolimus, temsirolimus), glibpřiny, aliskiren, soli draslíku, kalium šetřící diuretika, inhibitory ACE, antagonisté receptorů angiotenzinu II, NSAID, hepariny, imunosupresiva, kotrimoxazol, dialýza nebo hemodialýza pomocí vysoce propustných membrán, aferéza pomocí dextran-sulfátu, lithium, estramustin, dantrolen, grapefruit nebo grapefruitová šťáva, baklofen, inzulín, perorální antidiabetika, draslík-šetřící diuretika, chinidín, hydrochinidín, disopyramid, amiodaron, dofenilid, butylid, brytelium sotalol, fenofibráty, benzamidy, pimozid, bepridil, cisaprid, difemanil, erbythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, moxifloxacin, pentamidin, sparfloxacin, vinkamin i.v., methadon, astemizol, terfenadin, amfetoridin B i.v., systémově podané glukokortikoidy a mineralokortikoidy, tetrakosaktid, stimulační laxativa, srdeční glykosidy, alopurinol, silné induktoři CYP3A4 (rifampicin, třezalka tečkovaná), inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy, verapamil, diltiazem, tricyklická antidepresiva, neuroleptika, antihypertenziva, vazodilatancia, alopurinol, cytostatika, prokainamid, anestetika, sympatomimetika, zlato, jodované kontrastní látky, soli vápníku, atorvastatin, warfarin, takrolimus, simvastatin. **Těhotenství a kojení:** Přípravek je kontraindikován v průběhu 2. a 3. trimestru těhotenství a není doporučen v průběhu 1. trimestru těhotenství. Podávání přípravku během kojení se nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek může mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, opatrnost je nutná zejména na počátku léčby. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou: závrať, bolest hlavy, parestezie, ospalost, dysgeuzie, zhoršení zraku, diplopie, tinitus, vertigo, palpitace, zrudnutí, hypotenze (a účinky související s hypotenzí), kašel, dyspnoe, gastrointestinální poruchy (bolest břicha, zácpa, průjem, dyspepsie, nauzea, zvracení, změny ve vyprazdňování střeva), hypokalemie, pruritus, vyrážka, makulopapulární vyrážka, svalové křeče, otoky kotníků, astenie, edém a únava. **Balení:** 30 tablet. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje zvláštní teplotní podmínky uchování.

Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.

Datum registrace: 25. 4. 2024. Držitel rozhodnutí o registraci: Krka, d. d., Novo mesto, Slovinsko. Reg. č.: Tonanda Neo 5 mg/1,25 mg/5 mg: 58/197/22-C; Tonanda Neo 10 mg/2,5 mg/5 mg: 58/198/22-C; Tonanda Neo 10 mg/2,5 mg/10 mg: 58/199/22-C. Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Nepřetržitá veřejná informační služba: tel.: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz; www.krka.cz.

Literatura: 1. SPC Tonanda NEO

Krka ČR, s.r.o.
Sokolovská 192/79, 186 00 Praha 8 - Karlín
Tel. +420 221 115 115
www.krka.cz

Melichar 11/2024, Czech Republic, 2024 I-MS-A4-56

Redakční rada

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

Členové redakční rady:

prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc.

prof. MUDr. Lucie Bankovská

Motlová, Ph.D.

prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.

prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.

MUDr. Igor Karen

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

MUDr. Michal Prokeš

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.

doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

MUDr. Alena Šebková

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

MUDr. Jan Šoupal, Ph.D.

MUDr. Jiří Tomášek

MUDr. Jan Vachek, MHA

prof. MUDr. Martina Kozíar

Vašáková, Ph.D.

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

prof. MUDr. Zdeněk Zadák, CSc.

MUDr. Libor Zámečník, Ph.D.

Vyloučení odpovědnosti

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

Redakce nezodpovídá za obsah a kvalitu uveřejněné inzerce.

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

Léčba obezity

MUDr. Jan Vachek, MHA

Jaké praktické zkušenosti s tirzepatidem zatím máme? 52

MUDr. Petr Sucharda, CSc.

Moderní antiobezitika umí mnohem víc než jen snižovat váhu 56

Kongresové zpravodajství

Jan Kulhavý

Bezdymné formy nikotinu u vašich pacientů – fakta, rizika a perspektivy 60

ZNALOSTNÍ TEST

Znalostní test: 2 kredity ČLK 64

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:** 3/2024 | **ročník:** 6 | **vedoucí vydání:** prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc. |

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

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

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

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

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

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

Dáno do tisku 18. 10. 2024 | Určeno odborné zdravotnické veřejnosti.

Recenzované články.

Přetisk a jakékoliv šíření je povoleno pouze se souhlasem vydavatele.

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

Copyright © Axonite CZ s.r.o., 2024



9 772694 851008

Profesorka Hana Rosolová: „Výzkum jsem přenechala mladším, ale vyučovat a starat se o pacienty budu, dokud můj mozek bude pracovat“

Rozhovor vedla
Jindra Moravcová

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

- Narodena 12. 5. 1954
- Vedoucí Centra preventivní kardiologie II. interní kliniky FN a LF UK, Plzeň
- Místopředsedkyně výboru ČSAT
- Členka výboru ČIS
- Předsedkyně ČIMS, o.p.s.

▶ *Letos slavíte nejen významné jubileum životní, ale také pracovní. Čtyřicet pět let se věnujete vnitřnímu lékařství a preventivní kardiologii. Měla jste někdy za svoji lékařskou kariéru choutky dělat něco jiného?*

Takové choutky jsem neměla, rozhodla jsem se dobře. Nejsem z lékařské rodiny a o lékařském povolání jsem neměla moc přesné představy. Pro medicínu jsem se rozhodla hlavně proto, že to v té době byla velmi prestižní fakulta. Ale nikdy jsem toho nelitovala. Velice mne bavilo studium i náplň mojí práce. I když je pravda, že jsem původně chtěla dělat chirurgii, a nakonec jsem skončila v oboru, který s chirurgií nemá nic společného. Ale vždycky jsem byla spokojená a spokojená jsem stále.

▶ *U chirurgie jste vyhodnotila, že to není nic pro vaši fyzickou, a začala jste se věnovat interně a preventivní kardiologii. A nebudu přehánět, když konstatuji, že patříte k průkopnicím preventivní kardiologie v Čechách. Jak byste zhodnotila těch několik desetiletí, co v tomto oboru působíte?*



K preventivní kardiologii mě nasměroval můj učitel, profesor Šimon. On byl takovým průkopníkem preventivní kardiologie u nás. Účastnil se prvních epidemiologických studií, které tenkrát ještě organizoval IKEM. Já jsem začala pracovat

v léčebně Janov a během předatestační stáže na interní klinice v Plzni mě ta preventivní medicína zaujala. Již tehdy byl za jeden z hlavních rizikových faktorů aterosklerózy považován cholesterol. A já jsem se rozhodla s poznatkem ze stáže pracovat a v léčebně Janov jsem začala sledovat hladinu cholesterolu u zdejších pacientů. Zjistila jsem, že pacienti s CHOPN mají hladinu cholesterolu vyšší a u pacientů, kteří měli karcinomy plic, byla hladina cholesterolu nižší. A právě ten nízký cholesterol u pacientů s karcinomem plic mě velice překvapil. Byla to jedna z problematik, kterými jsem se začala zabývat ve výzkumné práci. Stále jsem spolupracovala s profesorem Šimonem, a když byl zahájen v Plzni na interní klinice celostátní multioborový preventivní program, stala jsem se sekretářkou toho programu. A později i investigátorkou některých témat, jako byla hypertenze v plzeňské populaci nebo dvanáctiletá mortalita mužů středního věku. Takže jsem se postupně přesunula z té sekretářské práce na práci výzkumnou, a dostala se tak na interní kliniku a lékařskou fakultu v Plzni.

▶ **Dá se odhadnout, kolik času z té vaší pracovní kariéry věnujete výzkumu, kolik praxi a kolik výuce?**

Býval takový teoretický plán, že třetina pracovní doby byla dána výuce, třetina pacientům a třetina výzkumu. To je ale samozřejmě jenom teorie, protože jedno bez druhého nemohlo být. Někdy převažovala práce s pacientem, jindy byl větší časový nárok na výuku a ten výzkum se velmi často, respektive skoro vždycky, dělal po pracovní době. Protože když člověk pracoval na oddělení nebo se věnoval studentům, už tam na výzkumnou práci nebylo příliš prostoru. Výzkumná práce na pacientech se v pracovní době stihnout musela. Ale všechno zpracování, veškerá analýza a publikování dat, to se skutečně dělalo ve volném čase.

▶ **Jak se to snoubilo s vaším rodinným životem?**

To se právě moc nesnoubilo 😊. Ale dalo se to zvládnout díky tomu, že můj manžel měl pro moji práci pochopení a věnoval se dceři. Stejně tak moje maminka, která mne velmi v mnoha směrech nahrazovala. Ale když se zpětně ohlédnu, určitě bych si dnes přála věnovat víc času rodině. Dnešní generace to tak bere. Mladí nechtějí pracovat po pracovní době na úkor rodiny a koníčků, chtějí prostě žít svůj život. Ten přístup nové generace je úplně jiný, než jsme měli my. Pro nás byla práce hodně velkou prioritou a pro mě i ten výzkum.

▶ **Nebylo to příliš stresující? Přece jenom – stres je jedním z rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, kterými se zabýváte.**

Ale s pracovním stresem je to trochu jinak. On má svá pozitiva – žene vás dopředu a udržuje v aktivitě. Daleko horší jsou jiné stresy, třeba finanční nebo časový. Ale pracovní stres jsem jako rizikový faktor nebrala, chápu ho jako součást motivace a aktivace ve výzkumné práci.

▶ **Je myslím nezpochybnitelné, že kdybyste práci tolik času nevěnovala, v české medicíně se nestane nebo neprosadí mnoho záležitostí. Třeba právě v oblasti preventivní kardiologie. Vy jste se například zasloužila mimo jiné o to, že byl tento obor zařazen do výukového plánu ve vzdělávání mediků na LF UK v Plzni.**

On už se o to v osmdesátých letech zasloužil profesor Šimon, který to jednak přednášel v rámci kardiologie a jednak to

navrhl jako volitelný předmět. Já jsem v tom po jeho odchodu do důchodu pokračovala a preventivní kardiologii jako volitelný předmět jsem prosazovala. Ale zpočátku o ni moc zájem nebyl, dřív studenti chtěli slyšet spíše o invazivní kardiologii a o léčbě. Prevence byla spíše na okraji a zájem o ni přišel až později. Pomohly nám v tom třeba náplně zahraničních kongresů a seminářů, prevence se čím dál víc prosazovala v Evropě a následně i u nás. Pro zajímavost – zpočátku byl o preventivní kardiologii jako o volitelný předmět větší zájem mezi cizojazyčnými studenty než mezi českými. Ale v obou skupinách studentů ten zájem postupně narůstal, z čehož mám velkou radost.

▶ **Narůstá i význam prevence jako takové. V mnoha zemích ji mají dokonce jako prioritu ve zdravotnictví a je znát, když se v nějakých preventivních aktivitách angažuje stát – například regulovaná reklama a zvýšené daně na nevhodné potraviny, zdravotní pojišťovny začaly motivovat klienty k prevenci a ke zdravému životnímu stylu atd. Takže se brzy začala měnit data o kardiologických onemocněních směrem k lepšímu. Jsou mnohem příznivější než před mnoha lety, a hlavně – než v současné době u nás. Souhlasíte s tím, že by se ta prevence u nás také měla řešit na vyšší úrovni než jen v ordinacích?**

Určitě ano. V prevenci se uplatňují dva přístupy. Za prvé přístup populační nebo celospolečenský, kdy je třeba celou populaci motivovat ke zdravému životnímu stylu. Tento přístup není dostačující. Není to samozřejmě problém jednotlivce, to je problém celé společnosti a všech jejích oblastí. Jeden příklad za všechny: v naší populaci je vysoká spotřeba kuchyňské soli. Není to však problém jen přisolování na stole, ale je to problém potravinářského průmyslu; moc se solí pečivo, uzeniny, sýry, přesoluje se při přípravě stravy atd. Je to problém politicko-ekonomický, který by mělo řešit vedení naší společnosti. V našem plzeňském centru jsme se o to chtěli snažit již před více než 35 lety (tj. v minulém režimu) v rámci celosvětového projektu INTERSALT, ale nedostali jsme od tehdejší politické garnitury svolení k účasti.

Druhý přístup v prevenci je individuální přístup k pacientovi, což děláme my, lékaři. Největší roli by v této prevenci měli hrát praktičtí lékaři, kteří jsou s pacientem většinou jako první v kontaktu. Oni by měli nejvíce objevovat rizikové

faktory a začít je ovlivňovat, případně léčit (jde o primární prevenci, tj. předcházení chorobám). A my, další odborníci (kardiologové, internisté, diabetologové atd.), už se setkáváme s pacientem komplikovanějším, u kterého provádíme hlavně tzv. sekundární prevenci. To znamená, že se snažíme, aby např. kardiak nedostal další infarkt a aby žil co nejdéle kvalitní život.

▶ **Pamatuji si z 80. let, že existoval systém prevence ve školách. Do škol docházeli lékaři očkovať, odhalovat vady páteře i obezitu. Nestálo by za to, vrátit se k některým starým preventivním programům?**

Je pravda, že tyto preventivní programy ve školách existovaly a postupně se vytratily. Myslím si, že je to velká škoda. My jsme se snažili prevenci do škol dostat s ČIMS (Český institut metabolického syndromu, obecně prospěšná společnost). Zažádali jsme o evropský grant, abychom mohli edukovat učitele v problematice zdravého životního stylu. Učitelé spolu s rodinou nejvíce ovlivňují děti, tak jsme chtěli, aby byli v této oblasti vzděláni. Měli jsme ale velký problém projekt prosadit. Nejdřív se dohadovala ministerstva zdravotnictví a školství mezi sebou, ale nakonec jsme edukaci prosadili na ministerstvu školství, grant jsme dostali a na řadě škol v Plzni a Hradci Králové jsme dělali edukativní programy zaměřené prakticky na dietu, pohyb a nekouření. Musím konstatovat, že se to učitelům líbilo a mělo to úspěch, pedagogové dostali hodně praktických rad. Bohužel, projekt skončil a s ním i tyto aktivity. Ale doufám, že jsme alespoň pro těch pár škol udělali dobrou věc, aby učitelé věděli, jak o těchto základních věcech životního stylu s dětmi hovořit.

▶ **To by si nejspíš zasloužilo opakování a rozšíření do více škol.**

To rozhodně. Ale ono to bylo hodně náročné organizačně i personálně. Bez grantu se takové aktivity těžko dělají. Stejně jako se těžko dělají edukativní programy v médiích. Také jsme s institutem dělali takový edukativní televizní program o metabolickém syndromu, a když jsme ho chtěli dostat do večerních vysílacích hodin, neuspěli jsme. Taková hodina vysílání je velice drahá, to si žádný vzdělávací institut nebo ústav nemůže dovolit. Všechno je o penězích, bohužel.

▶ **Když jste zmínila Český institut metabolického syndromu, i ten slaví jubileum – letos funguje už dvacet let. Zkusíte zavzpomínat**



- Fixní kombinace ezetimibu a atorvastatinu
- Možné titrace 10/10 mg, 10/20 mg, 10/40 mg a 10/80 mg
- Léčba hypercholesterolemie
- Prevence kardiovaskulárních příhod
- Účinně redukuje objem aterosklerotických plátů¹
- Lepší adherence k léčbě díky sloučení dvou tablet do jedné



Zkrácená informace o přípravku: Zederno 10mg/10mg potahované tablety, Zederno 10mg/20mg potahované tablety, Zederno 10mg/40mg potahované tablety, Zederno 10mg/80mg potahované tablety

Indikační skupina: látky upravující hladinu lipidů, inhibitory HMG-CoA reduktázy v kombinaci s jinými látkami upravující hladiny lipidů. **Složení:** jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg ezetimibu a 10 mg nebo 20 mg nebo 40 mg nebo 80 mg atorvastatinu (ve formě trihydrátu vápenaté soli). **Indikace:** hypercholesterolemie, jako přídatná terapie k dietě u dospělých s primární (heterozygotní a homozygotní familiární) hypercholesterolemie nebo smíšenou hyperlipidemií, která již byla kontrolována atorvastatinem a ezetimibem podávanými současně ve stejné dávce, avšak jako dva samostatné přípravky. **Prevence kardiovaskulárních příhod:** jako substituční léčba u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (IČS) a s anamnézou akutního koronárního syndromu (AKS), u dospělých dostávajících atorvastatin a ezetimib současně ve stejné dávce. **Dávkování a způsob užívání:** 1 tableta denně. Maximální doporučená dávka je 10 mg/80 mg denně. Přípravek Zederno není vhodný pro počáteční terapii. Zahájení léčby nebo úprava dávky, pokud je to nutné, má být provedena pouze s monokomponenty a po nastavení příslušných dávek je možný přechod na pevnou kombinaci dávek odpovídající síly. **Způsob podání:** perorálně, tableta má být zapita dostatečným množstvím tekutiny. Lze podat jako jednu dávku kdykoli během dne (nejlépe ve stejnou dobu), s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 SPC, v těhotenství, při kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodnou antikoncepci (viz bod 4.6). Ezetimib/atorvastatin je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater nebo při nevyšetřených přetrvávajících zvýšených sérových transaminázách přesahujících 3násobek horního limitu normálu (ULN), u pacientů léčených antivirovými glekaprevirem/pibrentasivem proti hepatitidě C. Přípravek Zederno se nedoporučuje u pacientů užívajících letermovir současně s cyklosporinem (viz body 4.4 a 4.5). **Interakce:** při nasazování ezetimibu/atorvastatinu u pacientů léčených cyklosporinem je nutná opatrnost. U pacientů léčených ezetimibem/atorvastatinem a cyklosporinem je nutno sledovat koncentrace cyklosporinu (viz bod 4.4). **Fibráty:** u pacientů léčených fenofibrátem a ezetimibem si lékaři mají být vědomi možného rizika cholelitiázy a onemocnění žlučníku (viz body 4.4 a 4.8). Současné podávání fenofibrátu nebo gemfibrozilu mírně zvýšilo celkové koncentrace ezetimibu (přibližně 1,5krát a 1,7krát). Současné podávání léčivých přípravků, které jsou inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů, může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím atorvastatinu a ke zvýšenému riziku myopatie. V případech, kdy se současně podávají těchto léčivých přípravků s atorvastatinem vyhnout nelze, je nutno zvážit nižší zahajovací a maximální dávku atorvastatinu, přičemž se doporučuje příslušné klinické sledování pacienta (viz tabulka 1 SPC). Současné podávání přípravků, které jsou inhibitory BCRP (např. elbasvir a grazoprevir), může vést ke zvýšení plazmatické koncentrace atorvastatinu a zvýšenému riziku myopatie. U pacientů se současnou léčbou přípravky obsahujícími elbasvir nebo grazoprevir nemá dávka ezetimibu/atorvastatinu přesáhnout 10/20 mg denně (viz body 4.2 a 4.4). Podávání atorvastatinu se nedoporučuje u pacientů užívajících letermovir současně s cyklosporinem (viz bod 4.4). Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se při současném systémovém podávání kyseliny fusidové se statiny může zvyšovat, riziko myopatie a/nebo rhabdomyolýzy může být též zvýšeno při současném podávání inhibitorů HMG-CoA reduktázy a daptomycinu. U některých statinů byly hlášeny výjimečné případy intersticiální plicní nemoci, zvláště při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.8). **Hlavní nežádoucí účinky:** nazofaryngitida, alergické reakce, hyperglykémie, bolest hlavy, faryngolaryngální bolest, epistaxe, nadýmání, průjem, zácpa, nauzea, dyspepsie, artralgie, svalové křeče, otoky kloubů, bolesti končetin, bolest zad, myalgie, Abnormální testy jaterních funkcí, zvýšení kreatininu v krvi. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. **Upozornění: Myopatie/rhabdomyolýza:** byly hlášeny případy myopatie a rhabdomyolýzy. U pacientů s predispozicí k rhabdomyolýze je nutno předepisovat ezetimib/atorvastatin opatrně. Ezetimib/atorvastatin se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. Při podávání inhibitorů HMG-CoA reduktázy (např. atorvastatin a ezetimib/atorvastatin) současně s daptomycinem byly hlášeny případy myopatie a/nebo rhabdomyolýzy. Kvůli neznámému účinku zvýšené expozice ezetimibu se u pacientů se středně těžkou nebo těžkou jaterní nedostatečností nedoporučuje podávání ezetimibu/atorvastatinu (viz bod 5.2). U pacientů ezetimibem/atorvastatinem a cyklosporinem je nutno sledovat koncentrace cyklosporinu (viz bod 4.5). **Myastenien gravis/Oční forma myastenien:** bylo hlášeno, že statiny de novo indukují nebo zhoršují již existující onemocnění myastenien gravis nebo oční formu myastenien (viz bod 4.8). **Těhotenství a kojení:** ženy ve fertilním věku musí během léčby používat příslušné antikoncepční prostředky (viz bod 4.3). Ezetimib/atorvastatin je během těhotenství a kojení kontraindikován. **Balení na trhu:** Velikosti balení 30, 30 x 1 potahovaná tableta/ balení 100, 100 x 1 potahovaná tableta. **Podmínky uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Datum poslední revize textu:** 10.8.2023. **Držitel rozhodnutí o registraci:** STADA Arzneimittel AG, Německo. **Registrační číslo:** Zederno 10 mg/10 mg potahované tablety: 31/458/20-C/Zederno 10 mg/20 mg potahované tablety: 31/459/20-C/Zederno 10 mg/40 mg potahované tablety: 31/460/20-C/Zederno 10 mg/80 mg potahované tablety: 31/461/20-C. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznamte s úplným souhrnem údajů o přípravku.**



Profesorka Rosolová na fotografii z knihy Kuchařka lékařů českých. [Foto: Mgr. Karel Meister]

na nějaké další významné aktivity, které institut pořádá?

Členy institutu jsou různí odborníci – kardiologové, internisté, praktičtí lékaři, biochemici, a na prevenci aterosklerotických chorob a diabetu 2. typu se tak díváme z různých odborných pohledů. My jsme se zpočátku zaměřili na laickou veřejnost a udělali jsme spoustu akcí v Čechách i na Moravě. Například jsme jezdili s pojízdnou ordinací po venkově a „pátřali“ po metabolickém syndromu. Ve městech takové preventivní aktivity pořádaly kliniky a nemocnice, ale na vesnicích nic takového neprobíhalo. Projedžili jsme tedy spoustu českých a moravských vesnic, kde jsme nejprve kontaktovali praktické lékaře. Udělali jsme jim seminář, řekli jsme jim o tom, že jim nechceme nijak zasahovat do jejich práce, ale že je zveme k účasti na screeningu rizikových faktorů, které patří do prevence aterosklerózy a diabetu 2. typu. Lidem se to moc líbilo, účast byla veliká. A praktičtí lékaři k tomu zaujímali různý postoj. Někteří se toho osobně účastnili, ale někteří to zavrhlí a považovali to za zbytečnou akci. My jsme ale i přesto poslali všem praktickým lékařům výsledky z vyšetření, protože během těch vyšetření jsme zachytili nové diabetiky i hypertoniky. A zjistili jsme data o tom, jak je metabolický syndrom ve venkovské populaci rozšířen a že se tu obezita a hypertenze vyskytují ve větší míře než ve městech. Bylo to skoro 48 % lidí, kteří splňovali hodnoty metabolického syndromu.

► Vy jste se vlastně jako jedna z prvních u nás začala metabolickým syndromem více zabývat. Přispěla k tomu výzkumná stáž v USA.

To je pravda, tato stáž u profesora Reavena mě k problematice metabolického syndromu hodně namotivovala. U nás se jím více zabývali diabetologové, ale ne moc. Protože u nás to není diagnóza. U nás mluvíme o syndromu, kdežto v USA nebo v některých evropských zemích to diagnóza je. Diabetologové spíše operují s pojmem prediabetes, kdy už je porušený metabolismus cukru. Ale metabolický syndrom může existovat u lidí, kteří ještě mají normální glykemii. Člověk s metabolickým syndromem má pětkrát vyšší riziko, že se stane diabetikem. Při stáži u profesora Reavena jsem se naučila vnímat metabolický syndrom nejen jako riziko pro diabetes, ale také jako riziko pro aterosklerózu. Začali jsme se orientovat nejen na cholesterol, ale i na triglyceridy a na aterogenní dyslipidemii, která je spojená s metabolickým syndromem. V tom jsme to reziduální riziko lipidové i aterosklerotické začali hodně zdůrazňovat a hodně prezentovat.

► Od té doby se vývoj v té problematice docela posunul, jak jste s tím vývojem spokojená?

Ano, vývoj jde pořád kupředu. Metabolickému syndromu jsme dříve říkali kardiometabolický, protože nesl riziko pro srdce, pro předčasnou aterosklerózu

i diabetes. Teď se mu nově podle americké kardiologické společnosti říká kardiorenální metabolický syndrom, protože dochází ke spojení nejen té inzulinové rezistence s metabolismem cukru a aterosklerózou, ale také s poškozením ledvin. Je to nové paradigma, které se objevilo koncem loňského roku. Metabolismus, ateroskleróza a poškození ledvin – všechno je to spojené a v pozadí stojí inzulinová rezistence, špatný životní styl a abdominální obezita. Přišlo se na to také díky gliflozinům a agonistům receptorů pro GLP-1. U těchto antidiabetik se postupně zjistilo, že mají také velký kardioprotektivní účinek. Ukázalo se, že tyto léky zasahují do všech těchto oblastí a že všechno zlepšují. Což je vlastně důkaz toho, že všechny tyto choroby spolu souvisí, mají společnou patofyziologii a je možné je také společně ovlivnit. Pojem kardiorenální metabolický syndrom má tedy svoje opodstatnění. A diabetolog by si proto měl všimnout nejen krevního cukru, ale také krevního tlaku, cholesterolu a ledvin a nefrolog by si měl všimnout také srdce a glukózy. Máme tu takové spojení diabetologie, nefrologie a kardiologie. Bylo by dobré, aby byl kardiorenální metabolický syndrom odhalován včas. Tam by měli svoji významnou roli sehrát praktičtí lékaři, když si budou všimnout rizikových faktorů ve chvíli, kdy pacient ještě není diabetik, kdy ještě není kardiak ani nefropat. Aby začali včas tyto lidi ovlivňovat a léčit, aby neskončili se srdečním selháním, s diabetem 2. typu a s ledvinovým selháním. Kardiorenální metabolický syndrom má různá stadia a nejdůležitější je komplexní přístup k pacientovi a dobrá spolupráce různých odborníků.

► Tak věřme, že si to praktičtí lékaři uvědomují a berou k srdci. Vedete k tomu mladé lékaře, které vzděláváte?

Myslím si, že mladá generace v praktickém lékařství začíná vidět důležitost toho, aby svoje klienty kontrolovali a zachycovali rizika. Vidím jejich zájem a vnímám, že je větší, než to bylo u starší generace. Pevně doufám, že praktičtí lékaři budou pracovat tak jako kdysi rodinní lékaři a že se začnou o svoje pacienty starat systematicky a pravidelně a budou včas zachytávat rizika. Máme velmi dobře zařízený systém hrazených preventivních prohlídek, ale problém je, že lidé na ně nechodí. A tady je potřeba edukovat populaci, aby preventivní prohlídky nevynechávali, a praktické lékaře, aby prováděli všechna dostupná hrazená

vyšetření. A potom také bude potřeba přesvědčit pojišťovny, aby toho hradily ještě trochu víc. Protože začít sledovat funkci ledvin v padesáti letech věku je podle mého názoru pozdě. Já bych klidně začala o deset let dřív. Stejně jako lipidy. Ty se začínají u pacientů sledovat ve třicátém roce věku, ale to nezachytí familiární hypercholesterolemii. U té by bylo žádoucí, aby ji zachytil už pediatr. Čili je potřeba ovlivňovat lidi, aby chodili na prohlídky, je potřeba edukovat praktiky, aby vyšetřovali, a postupně s těmi praktiky prosazovat, aby se toho vyšetřovalo ještě víc. To jsou takové tři zóny, na kterých musíme stále pracovat.

▣ *Pojďme zpátky k vám – zníte pořád optimisticky a energicky a určitě nebudu daleko od pravdy, když se domnívám, že ještě máte nějaké plány.*

Já samozřejmě pokračuji ve výuce mediců, a řekla bych, že trochu intenzivněji než dřív. Ať už budou dělat jakýkoliv obor, ráda bych, aby měli vždycky na paměti, že prevence je skutečně důležitá a že je třeba s ní začít dřív. A také bych ráda, aby se jim líbilo praktické lékařství. Což často není, protože každý z nich chce být nějaký odborník v nějaké specializované oblasti medicíny. Já se snažím je motivovat právě k tomu všeobecnému lékařství a zdůrazňovat jeho důležitost v rámci prevence. Na výuku se tedy pořád soustřeďuji a chci v ní pokračovat, dokud můj mozek bude pracovat. Pokračuji i v práci s pacienty v našem centru preventivní kardiologie. Máme tu zároveň lipidové centrum, ve kterém s mými dvěma mladšími kolegyněmi léčíme familiární hypercholesterolemie, léčíme pacienty v sekundární prevenci kardio-

vaskulárních chorob. A to stále rozvíjíme, děláme teď studie s *olpasiranem* na léčbu lipoproteinu(a), děláme i léčbu *inklisiranem* v primární prevenci. To jsou dvě mezinárodní lipidové studie, v nichž participujeme. A co se týče výzkumu, to jsem tak trochu přenechala mladé generaci.

▣ *A co volný čas? Máte ho víc než dřív?*

Tak ten mi zabírají moje krásná vnoučata. Mám osmiletou Ellinku a sedmiletého Patrika, oni mi přinášejí stále mnoho energie. Pořád se snažím hýbat – hraju golf, lyžuji na sjezdovkách i na běžkách a také mám dost pohybu na zahrádce. A když není počasí ani na jedno, snažím se vzdělávat odbornou literaturou. Ale ráda si přečtu i něco zábavného, podívám se na film, občas si zajedeme na pěkné divadlo do Prahy.

MUDr. Kateřina Jirsová: „Personální propojení regionálních a komplexních onkologických center vnímám jako benefit“

Rozhovor vedla
Jindra Moravcová

MUDr. Kateřina Jirsová – primářka onkologie Nemocnice Na Pleši

Na konci května letošního roku uspořádala Asociace inovativního farmaceutického průmyslu ve spolupráci se Zdravotnickým deníkem kulatý stůl na téma Organizace onkologické péče a dostupnost léčby. Přední odborníci v oboru onkologie diskutovali o aktuálních tématech týkajících se české onkologie, zejména o pilotním projektu delegované preskripce a o spolupráci komplexních onkologických center (KOC) s regionálními poskytovateli onkologické péče. Nad zmíněnými tématy se podrobněji zastavíme s jednou z diskutujících, s MUDr. Kateřinou Jirsovou, primářkou onkologického oddělení Nemocnice Na Pleši.

Na květnovém onkologickém fóru se mimo jiné řešila komunikace mezi regionálními onkologickými centry (ROC) a KOC. Vnímáte od té doby nějaký posun?

Ta situace je zhruba stejná jako v květnu. Ale myslím, že se toto téma postupně dostává do centra zájmu na všech stranách. V onkologické komunitě na poli KOC, ROC i onkologické společnosti dochází k diskusi na toto téma. Není to sice zatím propsané do organizačních nebo systémových změn, ale ta diskuse je důležitá.

Jedním z témat onkologického fóra bylo i personální propojení ROC a KOC. Vy pracujete v ROC v Nemocnici Na Pleši a zároveň v KOC v Motole. Hodnotíte to jako přínos?

Vnímám to jako přínos na všech frontách. Je to pozitivum pro naše pacienty, protože můžeme zůstat v kontaktu s těmi, kteří podstupují léčbu v KOC. Považuji to za důležité pro kvalitu péče. Je to také přínos pro moje mateřské pracoviště,



MUDr. Kateřina Jirsová – primářka onkologie Nemocnice Na Pleši. [Foto: archiv prim. Jirsové]

protože takto dokážeme držet krok s moderními postupy. A vnímám to jako přínos i pro mě profesně, protože v rámci KOC se dostanu k inovativní léčbě a získávám nové zkušenosti, což je velký benefit.

Na některých jiných pracovištích personální propojení také funguje, ale nemyslím si, že by to byla nutná potřeba. Je bezpochyby přínosem, když spolupráce nespočívá jen v nějakém předávání dokumentace, ale když se ta pracoviště a lékaři na nich osobně znají. Dokážu si představit, že by sdílení informací a dat o pacientech i multidisciplinární týmy mohly probíhat virtuálně.

Ale za současné situace, kdy nefunguje jednotný informační systém, je personální propojení prospěšné. Lékaři, kteří provádějí zároveň léčbu v KOC i ROC, jsou takovými spojkami mezi pracovišti.

Takže potvrzujete, že jednotný informační systém je další důležitá záležitost, kterou je třeba řešit...

Určitě ano, jednotný systém komunikace a sdílení dat je hodně potřebný. Jak pro lékaře z ROC, tak i pro KOC je současné zpracování dat a výměna informací většinou dost zatěžující, časově náročné.

Nejsou personální kapacity a je obtížné vyčlenit někoho, kdo to bude zpracovávat. Bez nějaké společné platformy a bez možnosti, jak nějakým způsobem sdílet informace o pacientech, je situace taková hodně krkolonná. Ale to digitální propojení by neprospělo jen onkologii, ale celé medicíně.

▣ **Na jaře 2023 zdravotní pojišťovny po dohodě s ČOS zahájily projekt delegované preskripce, jehož podstatou je na základě doporučení multidisciplinárního týmu umožnit podávání vybraných léčiv dosud podávaných pouze v KOC také u regionálních poskytovatelů onkologické péče. Jak byste ohodnotila dosavadní zkušenosti s delegovanou preskripcí?**

Naše regionální onkologické centrum v Nemocnici Na Pleši je v projektu delegované preskripce zapojeno téměř od samotného začátku. Máme smlouvu o spolupráci s KOC FN Motol a se Všeobecnou fakultní nemocnicí. Naše pracoviště je na poměry regionálních center poměrně velké, máme lůžkové oddělení i pracoviště radioterapie, máme poměrně velký počet pacientů a naštěstí i dostatečný počet lékařů. Jsme rádi, že můžeme pacientům nabídnout léčbu vybranými preparáty v regionálním centru, tedy blíže bydliště. Snažíme se této možnosti využít, co nejvíce to současná situace v rámci smlouvy s pojišťovnou umožňuje, možnost té léčby v co nejpohodlnější dostupnosti pro pacienta vnímáme jako důležitou.

▣ **Spolupráce tedy nějakým způsobem funguje, vidíte na ní něco, co by se dalo vylepšit?**

Vylepšit, změnit a posunout se dá vždycky. Jak bylo zmíněno na onkologic-



Primářka MUDr. Kateřina Jirsová v práci.

[Foto: archiv prim. Jirsové]

kém fóru – nejvýznamnějším zlepšením by bylo bezpochyby zapojení všech zdravotních pojišťoven. My zatím máme smlouvu jen s VZP a ani po opakovaných jednáních se nám zatím nepodařilo uzavřít smlouvu s ostatními pojišťovnami. To znamená, že delegovanou léčbu můžeme nabídnout pouze klientům VZP. A není to problém jenom náš, stejná situace je i v ostatních regionálních centrech.

▣ **Na kulatém stole se hovořilo o dalším možném a vítaném zlepšení rozšíření portfolia léků, které mohou být delegovány. Jak jste s jejich množstvím spokojena vy?**

Při současném rozvoji onkologické léčby a množství nových preparátů je ten okruh léků, které mohou být delegovány

a podávány v regionálních pracovištích, relativně malý. Myslím, že dosavadní kritérium, které se stanovilo pro uvolnění léků určených k podávání v rámci delegované preskripce, nebylo primárně medicínské. Jde většinou o generické nebo biosimilární léky, je to léčba, která je levnější. Ale samozřejmě zdaleka to nepostihuje celé spektrum diagnóz, které běžně léčíme. Dneska je dostupných i dost dalších jiných léků, které jsou bezpečné, dlouho vyzkoušené, a myslím si, že by bylo naprosto pohodlné a správné, aby je pacienti mohli dostávat na pracovištích blízko svého bydliště, tedy v regionálních centrech. Samozřejmě je nutné zajistit, aby byl výběr těch léčiv rozumný, racionální a bezpečný pro pacienty, síť regionálních center na to připravit a nastavit systém. A doufám, že to je směr, kterým se budeme ubírat. Protože mám-li odpovědět na otázku, jestli jsem spokojená s množstvím delegovaných léčiv, pak odpovídám, že bych si v ROC představovala více léků, které bychom mohli podávat.

▣ **Vraťme se ještě k otázce spolupráce s ostatními pojišťovnami. Vnímáte alespoň nějakou nepatrnou naději na postup či snahy k řešení v této záležitosti?**

Když naposledy naše smluvní oddělení tuto otázku řešilo, dostalo odpověď, že je to problém distribuce budgetů, rozdělování a plánování nákladů na nákladnou centrovou onkologickou léčbu. Asi v tom nebudeme sami, co vím, tak je to jednání vedeno na úrovních jednotlivých pracovišť. Řešení asi nebude přicházet samo, budeme vyvolávat jednání. Ale předpokládám, že do konce tohoto roku se na lepší časy nezablýská.

Nové registrace při Evropské lékové agentuře

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

V uplynulých pozdně jarních a letních měsících Výbor pro humánní léčivé přípravky vydal řadu kladných stanovisek zahrnujících kupříkladu novou mRNA vakcínu proti respiračním syncytiálním virům (mResvia®), živou atenuovanou nosní vakcínu proti chřipce (Fluenz®) či živou vakcínu proti chikungunya viru (Ixchiq®). Poměrně bohaté je jako obvykle portfolio léčiv určených k léčbě onkologických onemocnění.

V předloženém textu se zaměřuji na horké novinky z oblasti hematologie, hepatologie a hypertenze.

Novinky v hematologii

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) v dubnu letošního roku doporučil udělit rozhodnutí o registraci přípravku Altuvoc® (efanesoctocog alfa) pro léčbu a profylaxi krvácení u pacientů s hemofilií A, vzácnou dědičnou poruchou krvácivosti způsobenou nedostatkem faktoru VIII.

V hlavní studii, do které bylo zařazeno 159 pacientů ve věku 12 let a starších s těžkou hemofilií A, dostávalo 133 pacientů 1× týdně injekci efanesoctocogu alfa k prevenci krvácení (profylaxi). Po 52 týdnech léčby měli pacienti v průměru kolem 0,70 krvácivých epizod ročně. U 77 pacientů byly k dispozici údaje o předchozí léčbě; v této skupině byl průměrný počet krvácivých epizod 0,69 u efanesoctocogu alfa ve srovnání s přibližně 3 u předchozích léčebných postupů. Během studie byla většina krvácivých epizod úspěšně léčena jedinou injekcí přípravku.¹ Rovněž ve studii, do které bylo zařazeno 74 dětí mladších 12 let s hemofilií A, přinesla léčba přípravkem podobné výsledky jako u starších pacientů.²

Dotčený léčivý přípravek je k dispozici ve formě prášku, jenž po vmíchání do roztoku je aplikován intravenózně po dobu 1 až 10 minut. V profylaxi se podává 1× týdně; k léčbě aktivního krvácení

je pacientovi nejprve podána jedna injekce přípravku, po níž v případě potřeby následují další injekce každé 2 až 3 dny.

Inovaci zaznamenala též léčba hemofilie B, a to v podobě nové genové léčby pomocí látky fidanacogen elaparvovec (Durveqtix®) registrované prostřednictvím programu prioritních léčivých přípravků (PRIME) agentury EMA, který poskytuje včasnou a posílenou vědeckou a regulační podporu slibným léčivým přípravkům s potenciálem řešit neuspokojené léčebné potřeby. Tato léčba je určena pro nemocné se středně závažnou až závažnou formou hemofilie B u dospělých, kteří nemají inhibitory faktoru IX (autoprotilátky produkované imunitním systémem proti substitučním léčivým přípravkům s faktorem IX) a kteří nemají detekovatelné protilátky proti variantnímu adeno-asociovanému viru sérotypu Rh74 (AAVRh74var).

Doporučení je založeno na výsledcích jednoramenné, otevřené studie fáze III u 45 dospělých pacientů mužského pohlaví se středně těžkou nebo těžkou hemofilií B, kteří měli negativní test na neutralizační protilátky proti AAVRh74var. Výsledky ukazují, že tato léčba podstatně snižuje frekvenci krvácení ve srovnání se standardní péčí. Roční četnost krvácení byla 1,44 pro fidanacogen elaparvovec oproti 4,50 pro profylaktickou léčbu. V průběhu studie zůstalo 60 % pacientů bez krvácivé příhody v individuálním období sledování (v rozmezí od dvou do čtyř let) ve srovnání s 29 % pacientů, kteří dostávali ru-

tinní profylaktickou léčbu během zaváděcího období. Spotřeba profylaktického faktoru IX po léčbě poklesla o 92,4 %. Nejčastějším vedlejším účinkem je zvýšení hladin jaterních enzymů (transamináz). Tento stav lze léčit kortikosteroidy.³

Následující měsíc vydala EMA obdobné stanovisko pro přípravek Adzynma* (rADAMTS13), jenž je určen jako enzymatická substituční terapie k léčbě dětí a dospělých pacientů s vrozenou trombotickou trombocytopenickou purpurou (TT) způsobenou mutacemi v genu ADAMTS13. Pacienti s tímto onemocněním trpí akutními epizodami, při kterých vzniká trombóza v malých krevních cévách kdekoli v těle. Zvýšená srážlivost má za následek trombocytopenii, což zvyšuje riziko krvácení. Malá podkožní krvácení jsou charakterizována fialovými skvrnami (purpurou); příznačný je též obraz hemolytické anemie s příznaky zahrnujícími únavu, slabost a dušnost. Podaný rekombinantní enzym rADAMTS13 vykryvá přítomný deficit a navozuje degradaci von Willebrandova faktoru, a zásadně tak zlepšuje klinický obraz onemocnění.⁴

Pro prevenci epizod TTP se podává 1× týdně nebo každé dva týdny. Pro léčbu akutních epizod TTP (charakterizovaných trombocytopenií a mikroangiopatickou hemolytickou anemií) se podává 1× denně.

Do třetice z této oblasti s kladným stanoviskem CHMP uvedme léčivou látku crovalimab (Piasky®) určenou k léčbě paroxyzmální noční hemoglobinurie (PNH)

u osob starších 12 let. Civalimab je inhibitor C5, jenž se s vysokou afinitou váže k proteinu komplementu C5, inhibuje jeho štěpení na C5a a C5b a zabraňuje tvorbě komplexu membránového útoku (MAC). Touto blokádou tak zabraňuje poškození buněk, zejména erytrocytů, čímž pomáhá zmírnit příznaky onemocnění.

V hlavní studii zahrnující 204 dospělých pacientů s PNH, kteří dříve nebyli léčeni inhibitorem komplementu, byl civalimab stejně účinný jako ekulizumab při kontrole hemolýzy a snižování potřeby krevních transfuzí. Po 24 týdnech léčby bylo přibližně 79 % pacientů, kterým byla podána tato léčba, schopno dosáhnout kontroly hemolýzy, měřené plazmatickou hladinou laktátdehydrogenázy odrážející stupeň hemolýzy; analogicky u ekulizumabu šlo asi o 79 %. Kromě toho 66 % (88 ze 134) pacientů ve skupině civalimabu a 68 % (47 ze 69) léčených ekulizumabem nepotřebovalo krevní transfuzi.⁵ Velmi příznivá data účinnosti a bezpečnosti byla zaznamenána též při volbě civalimabu u osob již dříve léčených inhibitorem komplementu.⁶

První léčebná dávka je podána intravenózně, následuje podkožná aplikace 1× týdně po dobu prvních 4 týdnů a poté 1× za 4 týdny.

Co nového v hepatologii?

Novinkou letošního léta je léčivá látka **elafibranor** (Iqirvo®) určená k léčbě primární biliární cholangitidy ve formě perorálně užívaných tablet, a to v kombinaci s kyselinou ursodeoxycholovou (UDCA) u dospělých s nedostatečnou odpovědí na UDCA nebo v monoterapii u pacientů nesnášejících UDCA.

Elafibranor a jeho hlavní aktivní metabolit GFT1007 jsou α/δ agonisté receptoru aktivovaného proliferátorem peroxisomu (PPAR). PPAR α/δ jsou považovány za klíčové regulátory homeostázy, zánětu a fibrózy žlučových kyselin. Aktivace PPAR α a PPAR δ snižuje toxicitu žluči a zlepšuje cholestázu modulací syntézy žlučových kyselin, detoxikace a transportérů. Aktivace PPAR α a PPAR δ má také protizánětlivé účinky tím, že působí na různé dráhy.

Výhodou uvedené léčby je schopnost snižovat hladiny alkalické fosfatázy a bilirubinu u dospělých s PBC. Očekává se tedy, že přípravek elafibranor bude mít klinické přínosy, jako je opožděný rozvoj jaterní fibrózy, cirhózy, transplantace jater a úmrtí. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolest břicha, průjem, nevolnost a zvracení.⁷

Druhou novinkou je léčivá látka **odevixibat** (Kayfanda®) určená k léčbě cholestatického svědění u pacientů s Alagilleovým syndromem (ALGS) ve věku 6 měsíců nebo starších. Jde o multisystémové autosomálně dominantní onemocnění se širokou škálou klinických projevů. Klinické projevy jsou variabilní a obvykle zahrnují jaterní (cholestáza, charakterizovaná nedostatkem žlučovýchodů při jaterní biopsii), srdeční (primárně postihující plicní tepny), kosterní (motýlí obrátle), oftalmologické (zadní embryotoxon) a obličejové abnormality.

Odevixibat je perorálně podávaný reverzibilní a selektivní inhibitor ileálního transportéru žlučových kyselin (IBAT), který působí lokálně v distálním ileu. Snižuje zpětné vychytávání žlučových kyselin a zvyšuje clearance žlučových kyselin tlustým stěvem. Přínosem odevixibatu jsou jeho klinicky významné účinky na svědění a související poruchy spánku u pacientů s ALGS. Kromě toho odevixibat snižuje koncentraci žlučových kyselin v séru u pacientů s ALGS. Nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku jsou průjem, bolest břicha, zvracení a zvýšený počet jaterních enzymů.⁸

Inovace v léčbě esenciální či plicní hypertenze

V uplynulém kvartále vydal výbor CHMP svá kladná stanoviska hned pro tři léčivé přípravky určené k léčbě hypertenze.

Aprocitentan (Jeraygo®) působí jako antagonist endotelinových receptorů ET-A i ET-B a je určen k perorálnímu podání u osob s rezistentní hypertenzí. Průkaz účinnosti se zde opírá především o klinickou studii PRECISION čítající 730 osob, jejichž krevní tlak nebyl dostatečně kontrolován, přestože užívaly nej-

méně tři léky k léčbě hypertenze. Po čtyřech týdnech léčby došlo u pacientů užívajících přípravek Jeraygo k průměrnému snížení systolického krevního tlaku vsedě o přibližně 15 mmHg (při použití vysoké nebo nízké dávky přípravku) ve srovnání s průměrným poklesem o přibližně 12 mmHg u pacientů, kteří dostávali placebo.⁹

Zbylá dvě stanoviska se vztahují k léčbě plicní hypertenze (PAH). V prvním případě jde o fixní kombinaci **tadalafil/macitentan** (Yuvanci®), tedy inhibitoru fosfodiesterázy PDE-5 a antagonisty endotelinových receptorů ET-A i ET-B, určenou pro nemocné, kteří jsou již oběma léčivými látkami léčeni, avšak separovaně. Nový přístup nicméně představuje léčivá látka **sotatercept** (Winrevair®). Tento léčivý přípravek byl podpořen prostřednictvím programu prioritních léčivých přípravků (PRIME).

Sotatercept představuje první možnost léčby inhibitorem signalizace aktivity (pozn.: v lidském těle se proteiny zvané aktiviny připojují k receptoru zvanému ActRIIA, aby stimulovaly růst buněk, které tvoří krevní cévy – tyto receptory jsou u pacientů s PAH nadměrně aktivní). Sotatercept je kopií ActRIIA, a protože se také váže na aktiviny, brání jim v aktivaci receptoru. Tímto způsobem sotatercept reguluje růst nových buněk krevních cév v plicích, tj. dochází ke snížení zúžení a ztluštění cév, čímž se zlepšují příznaky onemocnění.

Léčivý přípravek se podává 1× za 3 týdny jako jednorázová injekce subkutánně. Doporučení k registraci je založeno na výsledcích randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické klinické studie, která hodnotila účinnost a bezpečnost sotaterceptu u 323 dospělých s PAH na stabilní léčbě po dobu delší než 90 dnů s terapií PAH (monoterapie nebo kombinovaná terapie).

Výsledky studie ukazují, že u pacientů užívajících sotatercept se výrazně zlepšila zátěžová kapacita měřená podle toho, jak daleko byli schopni ujít během šesti minut na začátku léčby a po 24 týdnech.¹⁰

Literatura

1. von Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R, et al. Efanesoctocog alfa prophylaxis for patients with severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2023;388(4):310–318. doi: 10.1056/NEJMoa2209226.
2. Malec L, Peyvandi F, Chan AKC, et al. Efanesoctocog alfa prophylaxis for children with severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2024;391(3):235–246. doi: 10.1056/NEJMoa2312611.
3. Dhillon S. Fidanacogene elaparovec: first approval. *Drugs* 2024;84(4):479–486. doi: 10.1007/s40265-024-02017-4. Epub 2024 Mar 12. PMID: 38472707.

4. Bendapudi PK, Foy BH, Mueller SB, et al. Recombinant ADAMTS13 for immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2024;390(18):1690–1698. doi: 10.1056/NEJMoa2402567.
5. Röth A, He G, Tong H, et al. Phase 3 randomized COMMODORE 2 trial: Crovalimab versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibition. *Am J Hematol* 2024;99(9):1768–1777. doi: 10.1002/ajh.27412.
6. Scheinberg P, Clé DV, Kim JS, et al. Phase 3 randomized COMMODORE 1 trial: Crovalimab versus eculizumab in complement inhibitor-experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 2024;99(9):1757–1767. doi: 10.1002/ajh.27413.
7. Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, et al. Efficacy and safety of elafibranor in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2024;390(9):795–805. doi: 10.1056/NEJMoa2306185.
8. Ovchinsky N, Aumar M, Baker A, et al. Efficacy and safety of odevoxibat in patients with Alagille syndrome (ASSERT): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024;9(7):632–645. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00074-8.
9. Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, et al. Dual endothelin antagonist aproclintan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet* 2022;400(10367):1927–1937. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02034-7.
10. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, et al. Phase 3 trial of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2023;388(16):1478–1490. doi: 10.1056/NEJMoa2213558.

Inzerce



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



Hypertenze u dospělých: první vyšetření, léčba a péče o pacienta

Za článkem následuje komentář

S. Lindsey Clarke, MD, FAAFP

profesor (rodinné medicíny)
na Medical University of South Carolina (MUSC)
Area Health Education Consortium (AHEC),
Charleston, a zástupce ředitele programu
Self Regional Healthcare Family Medicine
Residency Program, Greenwood

Hypertenze je jedním z hlavních ovlivnitelných rizikových faktorů rozvoje kardiovaskulárních onemocnění a nejčastějším chronickým onemocněním, s nímž se rodinní lékaři setkávají. Léčba hypertenze snižuje morbiditu i mortalitu v důsledku ischemické choroby srdeční, infarktu myokardu, srdečního selhání, cévních mozkových příhod a chronického onemocnění ledvin. Používání ambulantního i domácího monitorování krevního tlaku zvyšuje přesnost diagnostiky. Při vyšetřování dospělých hyperteniků je třeba se zaměřit na zjištění komplikací daného onemocnění i faktorů kardiovaskulárního rizika komorbidit. Lékaři musí všem pacientům se zvýšeným krevním tlakem poskytovat rady na téma účinných intervencí z hlediska životosprávy včetně diety typu DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension; stravovací postupy pro prevenci hypertenze), omezení příjmu sodíku ve stravě, konzumace potravin s vyšším obsahem draslíku, pravidelného cvičení, hubnutí a střídme konzumace alkoholických nápojů. Mezi antihypertenziva první linie patří inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, AT₁ blokátory, blokátory kalciových kanálů a thiazidová diuretika. Prahové hodnoty pro farmakologické intervence a cílové hodnoty krevního tlaku se v různých doporučených postupech liší. Pro snížení rizika úmrtí dospělých hyperteniků z jakýchkoli i kardiovaskulárních příčin důkazy jednoznačně ukazují na nutnost snížení krevního tlaku na hodnotu nižší než 140/90 mmHg. Snížení krevního tlaku pod hodnotu 135/85 mmHg může dále snížit riziko infarktu myokardu. U pacientů s mírnou hypertenzí a u starších dospělých, kteří mohou být vnímavější k nežádoucím účinkům antihypertenziv a k těsné úpravě krevního tlaku, je třeba při léčbě použít zdravý úsudek a rozhodovat společně s pacientem.

Hypertenze je přetrvávající zvýšení systolického a/nebo diastolického krevního tlaku a jeden z hlavních ovlivnitelných rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění; je to nejčastější chronické onemocnění, s nímž se rodinní lékaři setkávají. Riziko vzniku a rozvoje kardiovaskulárních i cerebrovaskulárních příhod od hodnot krevního tlaku nad 110/75 mmHg lineárně stoupá;

přítom se toto riziko po přidání dalších faktorů kardiovaskulárního rizika sčítá. Léčba hypertenze snižuje morbiditu i mortalitu v důsledku ischemické choroby srdeční, infarktu myokardu, srdečního selhání, cévních mozkových příhod a chronického onemocnění ledvin.¹⁻⁴

V závislosti na prahové hodnotě použité při stanovení diagnózy se hypertenze vyskytuje u 32 % až 46 % dospělých

Američanů a prevalence onemocnění se zvyšuje s věkem.² Jedinci černé pleti trpí tímto onemocněním nejméně o 30 % více než jedinci bílé pleti; tento rozdíl mezi rasami je podle údajů průzkumu National Health and Nutrition Examination Survey výraznější u žen.⁵ Důvody rozdílu nejsou zcela zřejmé, ale významnou úlohu hrají přístup ke zdravotní péči a sociální determinanty v oblasti

Tab. 1 – Klasifikace hypertenze podle doporučených postupů hlavních lékařských společností

Parametr	JNC (2003/2014) ^{7,8}	ACC/AHA (2017) ²	ISH (2020) ⁴
Normální krevní tlak	< 120/80 mmHg	< 120/80 mmHg	< 120/80 mmHg
Zvýšený krevní tlak*	≥ 120/80 mmHg	≥ 120/80 mmHg	≥ 120/80 mmHg
Hypertenze 1. stadia†	≥ 140/90 mmHg	≥ 130/80 mmHg	NA
Ordinace	NA	NA	≥ 140/90 mmHg
Domácí prostředí	NA	NA	≥ 135/85 mmHg
24hodinové ambulantní monitorování	NA	≥ 125/75 mmHg	≥ 130/80 mmHg
Denní průměr	NA	≥ 130/80 mmHg	≥ 135/85 mmHg
Noční průměr	NA	NA	≥ 120/70 mmHg
Hypertenze 2. stadia†	≥ 160/100 mmHg	≥ 140/90 mmHg	≥ 160/100 mmHg

ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; ISH = International Society of Hypertension; JNC = Joint National Committee; NA = not addressed (neuvevedeno).

* Odborná lékařská společnost JNC označuje zvýšený krevní tlak jako prehypertenzi; podle ISH se jedná o vysoký normální krevní tlak.

† Odborná společnost ISH používá místo označení stadia termín stupeň; prahová hodnota pro stanovení diagnózy hypertenze 1. stupně závisí na prostředí, v němž se krevní tlak měří. Informace z citací 2, 4, 7 a 8.

zdraví.⁶ Klasifikaci hypertenze podle doporučených postupů z poslední doby přináší **tabulka 1.**^{2,4,7,8}

Screening a stanovení diagnózy

Pracovní skupina U.S. Preventive Services Task Force doporučuje provádět screening hypertenze u dospělých ve věku 18 let a starších při měření krevního tlaku v ordinaci (doporučení stupně A).⁹ Krevní tlak je třeba měřit pomocí kalibrovaného auskultačního nebo oscilometrického přístroje. Manžeta musí obejmout 80 % pacientovy paže, protože příliš malá manžeta krevní tlak nadhodnocuje.^{2,10} Na blogu AFP Community Blog lze nalézt diskusi na téma správné velikosti manžety (<https://www.aafp.org/pubs/afp/afp-community-blog/entry/for-accurate-blood-pressure-measurement-cuff-size-matters.html>). Pacient

musí setrvat vsedě v klidu po dobu pěti minut, přičemž se nohama dotýká země a paže musí být opřena v úrovni srdce. Je třeba provést minimálně dvě nebo tři měření v odstupu jedné až dvou minut.^{2,3,10}

Pro stanovení přesné diagnózy je nutno zprůměrovat hodnoty krevního tlaku naměřené během tří nebo více samostatných návštěv lékaře, pokud krevní tlak nepřekračuje hodnotu 180/110 mmHg nebo 160/100 mmHg při průkazu subkli-

nického orgánového poškození.²⁻⁴ Pokud lze, je třeba hodnoty krevního tlaku naměřené v ordinaci potvrdit měřením v domácím prostředí nebo 24hodinovým ambulantním monitorováním.^{9,11} Hodnoty budou typicky o 5 až 10 mmHg nižší než při měření v ordinaci. Navíc až 20 % pacientů s vysokým krevním tlakem u lékaře má normální krevní tlak nebo se u něj projevila hypertenze bílého pláště.^{2,3}

Vyšetření

Vyšetření je třeba zaměřit na zjištění komplikací hypertenze a faktorů kardiovaskulárního rizika komorbidit.⁴ Anamnéza musí zahrnovat osobní a rodinnou anamnézu hypertenze, kardiovaskulárních onemocnění a přidružených po-

Tab. 2 – Doporučené vstupní laboratorní vyšetření hypertenze

12svodový elektrokardiogram
Glykemie
Hematokrit
Lipidový panel (včetně hodnot lipoproteinů nízké a vysoké hustoty i triglyceridů)
Kalcium v séru
Kreatinin v séru a glomerulární filtrace
Draslík v séru
Poměr albumin/kreatinin v moči nebo urinalýza

Upraveno se svolením z Langan R, Jones K. Common questions about the initial management of hypertension. *Am Fam Physician* 2015;91(3):173, s dodatečnými informacemi z citací 2 a 7.

ruhu, jako jsou diabetes mellitus a hyperlipidemie. Je nutno poznamenat si předchozí léčbu, medikaci a zvyklosti z hlediska životosprávy (např. strava, příjem soli, cvičení, spánek, konzumace alkoholu, kuřáctví a užívání stimulantů).

Fyzikální vyšetření a kontrola systémů musí odhalit příslušné známky a příznaky dysfunkce srdce, plic, nervového systému, zraku, ledvin a periferních cév. Je nutno zvážit časté sekundární příčiny hypertenze jako obstrukční spánkovou apnoei, primární aldosteronismus, vazorenální onemocnění, postižení renálního parenchymu i užívání alkoholu a drog, zvláště u pacientů mladších 30 let a u jedinců s výrazně zvýšeným krevním tlakem.^{2,12}

Doporučená laboratorní a jiná diagnostická vyšetření jsou uvedena v **tabulce 2.**^{2,7,13} U pacientů ve věku 20 až 79 let bez aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění (arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) lze riziko stratifikovat pomocí nástrojů



s označením **ASCVD Risk Estimator** (https://tools.acc.org/ldl/ascvd_risk_estimator/index.html)¹⁴ nebo **ASCVD Risk Estimator Plus** (<https://tools.acc.org/ascvd-risk-estimator-plus/>).^{2,15} Je prokázáno, že u pacientů s predikovaným rizikem více než 10 %, s vyšším socioekonomickým postavením

nebo s větším využíváním preventivní péče tyto nástroje riziko statisticky významně nadhodnocují a naopak podhodnocují riziko u pacientů z některých rasových či etnických skupin i u pacientů s nižším socioekonomickým postavením nebo s chronickým zánětlivým onemocněním.^{16,17} Přesto mohou posloužit jako užitečný výchozí bod při klinickém rozhodování i rozhodování – spolu s pacientem – o cílech antihypertenzní léčby a její intenzitě.

Úprava životosprávy

Všem pacientům se zvýšeným krevním tlakem nebo s hypertenzí musí lékaři poskytovat rady na téma účinných intervencí z hlediska životosprávy včetně diety typu DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension; stravovací přístupy pro zastavení hypertenze), omezení příjmu sodíku ve stravě, konzumace

Tab. 3 – Úprava životosprávy pacienta s hypertenzí

Intervence	Snížení krevního tlaku (mmHg)	
	Systolický	Diastolický
Dieta DASH plus omezení příjmu sodíku	11,5	5,8 ²⁰
Dieta DASH	5,9	2,9
Omezení příjmu sodíku (< 1200 mg/den)	6,7	3,5
Náhrada kuchyňské soli chloridem draselným	4,8	2,4
Aerobní cvičení (několik typů)	4,1–5,6	1,8–5,2
Zhubnutí o 4 kg	4,5	3,2
Střídmá konzumace alkoholu	5,5	4

Pozn.: U jiné diety, než je DASH, v kombinaci s omezeným příjmem sodíku není známo, zda má kombinace těchto intervencí další účinek na snížení krevního tlaku. Podrobnosti o stravovacím plánu DASH viz <https://www.nhlbi.nih.gov/education/dash-eating-plan>.

DASH = Dietary Approaches to Stop Hypertension.

Upraveno se svolením z Langan R, Jones K. Common questions about the initial management of hypertension. *Am Fam Physician* 2015;91(3):174, s dodatečnými informacemi z citací 18, 20, 22–24, 26 a 28.

potravin s vyšším obsahem draslíku, pravidelného cvičení, hubnutí a střídme konzumace alkoholických nápojů.^{2,8,18} Původní studie DASH prokázala, že strava bohatá na ovoce, zeleninu a mléčné výrobky s nízkým obsahem tuku, spolu s omezeným příjmem nasyceného a celkového tuku snižuje u dospělých podstatnou měrou krevní tlak.¹⁹ Omezení příjmu sodíku ve stravě na 1500 mg nebo méně na den či snížení minimálně o 1000 mg z obvyklého denního příjmu nezávisle snižuje krevní tlak.¹⁸ Největšího poklesu krevního tlaku se dosáhne omezením příjmu sodíku ve stravě na 1200 mg na den a pokud se toto omezení spojí s dietou typu DASH.²⁰ Přínos omezení příjmu sodíku navíc podpořily důkazy, že náhrada soli chloridem draselným snižuje krevní tlak i mortalitu z kardiovaskulárních příčin i celkovou mortalitu.²¹ Přínos konzumace draslíku v potravinách s vyšším obsahem tohoto prvku je u pacientů s chronickým onemocněním ledvin nebo užívajících léky omezující vylučování draslíku nutno vyvážit s rizikem vzniku hyperkalemie.²²

Systolický i diastolický krevní tlak snižuje i pravidelné aerobní cvičení.^{23,24} Lékaři musí pacientům doporučovat, aby pro snížení krevního tlaku vykonávali středně těžkou až intenzivní aerobní fyzickou aktivitu po dobu 40 minut třikrát až čtyřikrát týdně. To je ve shodě s doporučeními minimálně 150 minut středně těžké a intenzivní fyzické aktivity týdně (v podobě rychlé chůze), 75 minut týdně velmi intenzivního aerobního cvičení (v podobě joggingu nebo běhu) nebo kombinace obojího pro kardiovaskulární zdraví.¹⁸ U dospělých s nadváhou nebo

s obezitou snižuje hubnutí krevní tlak odstupňovaně.²⁵ Snížení tělesné hmotnosti přibližně o 4 kg je spojeno s mírným poklesem systolického a diastolického tlaku, ale ovlivnění mortality není známo.²⁶

Mírná konzumace alkoholu (méně než jeden standardní nápoj/den) je spojena se sníženou úmrtností z kardiovaskulárních příčin a nižší celkovou mortalitou. Nicméně středně vysoká nebo nadměrná konzumace (jeden nebo více standardních nápojů na den) zvyšuje riziko hypertenze a přidružených kardiovaskulárních onemocnění úměrně k dávce.²⁷ Snížením velmi vysokého příjmu na dva nápoje za den se dosáhne

příznivějších hodnot krevního tlaku; další snížení už přínos nemusí mít.^{28,29} Nikotin a kofein zvyšují krevní tlak přechodně, jejich účinek však při časté konzumaci nebo krátce před měřením krevního tlaku může být významný. Vliv úpravy životosprávy na krevní tlak shrnuje **tabulka 3**.^{13,18,20,22–24,26,28}

Farmakoterapie

Lékaři musí předepisovat antihypertenziva pacientům s hypertenzí 1. stadia a s klinicky prokázaným ASCVD, s odhadnutým 10letým rizikem rozvoje ASCVD ve výši 10 % nebo více, s diabetem, s onemocněním ledvin nebo se subklinickým orgánovým poškozením na podkladě hypertenze, stejně jako pacientům s hypertenzí ve 2. stadiu.^{2,4,30,31} U pacientů s hypertenzí 1. stadia a s nižším rizikem ASCVD je indikována farmakoterapie v případech, kdy nebylo ani po třech až šesti týdnech úpravy životosprávy dosaženo cílových hodnot krevního tlaku; farmakoterapii lze zvažovat v kombinaci s režimovými opatřeními i při systolickém krevním tlaku vyšším než 10 mmHg nad cílovou hodnotou.^{4,31}

Antihypertenzní léčbu je třeba zahájit podáváním inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (angiotensin-converting enzyme, ACE), blokátorem receptoru 1 pro angiotenzin II (AT₁ blokátorem), dlouhodobě působícího dihydro-pyridinového blokátoru kalciových

Tab. 4 – Antihypertenziva první linie

Léková skupina	Příklady a typické dávkování	Časté nežádoucí účinky
Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu*	benazepril, 10 až 40 mg denně enalapril, 5 až 40 mg denně lisinopril, 5 až 40 mg denně	angioedém kašel závrať hyperkalemie hypotenze
Blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II*	losartan, 25 až 100 mg denně olmesartan, 20 až 40 mg denně valsartan, 80 až 320 mg denně	závrať hyperkalemie hypotenze
Blokátory kalciových kanálů (dihydropyridinové)	amlodipin, 2,5 až 10 mg denně felodipin, prodloužené uvolňování, 2,5 až 10 mg denně nifedipin, prodloužené uvolňování, 30 až 90 mg denně	otoky bolest hlavy
Thiazidová diuretika	chlorthalidon, 12,5 až 25 mg denně† hydrochlorothiazid, 12,5 až 25 mg denně indapamid, 1,25 až 2,5 mg denně	hypokalemie hyponatremie

* U pacientů s chronickým onemocněním ledvin se dává přednost inhibitorům angiotenzin konvertujícího enzymu a blokátorům receptoru 1 pro angiotenzin II. Nesmí se používat v kombinaci a obě lékové skupiny jsou během těhotenství kontraindikovány.

† Chlorthalidon je dostupný pouze ve formě 25mg tablet bez dělicí rýhy. Informace pocházejí z citací 2, 4, 8, 32 a 40–42.

kanálů, nebo thiazidového diuretika.^{2,4,8,32–35} U pacientů s chronickým proteinurickým onemocněním ledvin se dává přednost inhibitorům ACE nebo AT₁ blokátorům pro schopnost těchto lékových skupin zpomalit progresi uvedeného onemocnění, zvláště v případě diabetické neuropatie.³⁶ Nepreferovaná antihypertenziva lze nasadit v případě, že jsou indikována pro léčbu komorbidit. Například farmakologická léčba zaměřená na dosažení cílových hodnot u ischemické choroby srdeční a srdečního selhání zahrnuje navíc – k inhibitorům ACE nebo AT₁ blokátorům – i betablokátory.^{2,4} Podle některých doporučených postupů je vhodné se při počátečním výběru léčiv pro monoterapii řídit aspektem rasy, nicméně i přes dodržování doporučených postupů je kontrola hypertenze stále nedostatečná.^{37–39} Proto se dnes pro pacienty – bez ohledu na rasu – s hypertenzí 2. stadia nebo s krevním tlakem vyšším než 20 mmHg systolického nebo 10 mmHg diastolického nad cílovou hodnotou doporučuje zahájit léčbu kombinací dvou antihypertenziv různých lékových skupin.^{2,4} Běžné příklady použití antihypertenziv první linie a jejich typické dávkování jsou uvedeny v **tabulce 4**.^{2,4,8,32,40–42} Cílové hodnoty při léčbě krevního tlaku u dospělých podle doporučených postupů shrnuje **tabulka 5**.^{2,4,8,14,31,43}

Nižší cílové hodnoty pro léčbu uvedené v doporučených postupech odborných lékařských společností American College of Cardiology/American Heart Association z roku 2017 byly ovlivněny výsledky studie SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), která našla nižší incidenci závažných kardiovaskulárních příhod (1,7 % vs. 2,2 %; poměr rizik = 0,75; počet nutný k léčbě [number needed to treat, NNT] = 61) a celkové mortality (3,3 % vs. 4,5 %; poměr rizik = 0,73; NNT = 90) u pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, léčených zaměřením na dosažení cílové hodnoty systolického krevního tlaku pod 120 mmHg oproti méně než 140 mmHg.⁴⁴ Nicméně metaanalýza devíti studií, včetně studie SPRINT, zjistila, že při intenzivním snižování krevního tlaku došlo k poklesu incidence pouze u kombinovaných závažných kardiovaskulárních příhod (6,2 % vs. 7,3 %; relativní riziko [RR] = 0,84; NNT = 91) a cévních mozkových příhod (2,4 % vs. 2,9 %; RR = 0,82; NNT = 200).⁴⁵ Autoři studie SPRINT pozorovali i vyšší výskyt hypertenze, synkop, abnormálních hod-

not elektrolytů a akutního poškození ledvin ve skupině s intenzivní léčbou oproti skupině se standardní léčbou (4,7 % vs. 2,5 %; poměr rizik = 1,88; počet potřebný k poškození [number needed to harm, NNH] = 45).⁴⁴ Za zmínku stojí, že nedávno provedená sekundární analýza výsledků studie SPRINT zjistila, že příznivý účinek intenzivní úpravy hypertenze na mortalitu nebyl 4,5 roku po skončení studie již zřejmý a průměrný systolický krevní tlak se zvýšil, což dále dokládá skutečný výsledek ambulantní léčby hypertenze.^{46,47}

Odborná lékařská společnost American Academy of Family Physicians (AAFP) doporučené postupy společností American College of Cardiology/American Heart Association nepodporila kvůli obavám, že marginální klinický přínos dosažený při léčbě vysoce rizikových pacientů zaměřené na snížení krevního tlaku na

cílovou hodnotu nemusí převážit přidružené škody léčby, zvláště pokud se nižší cílové hodnoty krevního tlaku aplikují na velké počty pacientů s nízkým až středně vysokým kardiovaskulárním rizikem.⁴⁸ I když údaje z dalšího sledování účastníků studie SPRINT nebyly po jejím skončení k dispozici, takže nemohly výše uvedené rozhodnutí ovlivnit, velká longitudinální kohortová studie nenalezla – z hlediska rozvoje kardiovaskulárních onemocnění nebo mortality – žádný přínos léčby u pacientů s nízkým rizikem a s mírnou hypertenzí.⁴⁹ Antihypertenzní léčba byla spojena s vyšší incidencí hypotenze (NNH = 41), synkop (NNH = 35), abnormalit elektrolytů (NNH = 111) a akutního poškození ledvin (NNH = 91).⁴⁹

Cochranovy přehledy z poslední doby zjistily, že snižování krevního tlaku k cílové hodnotě méně než 135/85 mmHg ve srovnání se standardním cílem méně než

Tab. 5 – Srovnání cílových hodnot úpravy krevního tlaku dospělých podle doporučených postupů hlavních odborných lékařských společností

Charakteristika pacienta	Cílová hodnota krevního tlaku
JNC 8 (2014)⁸	
Většina pacientů ve věku 60 let nebo více	< 150/90 mmHg
Většina pacientů mladších 60 let	< 140/90 mmHg
Chronické onemocnění ledvin nebo diabetes mellitus (bez ohledu na věk)	< 140/90 mmHg
ACC/AHA (2017)²	
10leté riziko vzniku ASCVD < 10 %*	< 140/90 mmHg (doporučeno)† < 130/80 mmHg (vhodné)
10leté riziko vzniku ASCVD ≥ 10 %*	< 130/80 mmHg (doporučeno)†
Prokázané kardiovaskulární onemocnění	< 130/80 mmHg (doporučeno)†
ISH (2020)⁴	
Věk 65 let nebo více	< 140/90 mmHg
Mladší 65 let	< 140/90 mmHg během tří měsíců < 130/80 mmHg dlouhodobě
NICE (2022)³¹	
Věk 80 let nebo více	< 150/90 mmHg
Mladší 80 let	< 140/90 mmHg
AAFP (2022)⁴³	
Dospělí bez ohledu na věk	< 140/90 mmHg pro snížení celkové mortality a počtu úmrtí z kardiovaskulárních příčin‡
Dospělí bez ohledu na věk	zvážit hodnotu < 135/85 mmHg pro snížení rizika infarktu myokardu§

AAFP = American Academy of Family Physicians; ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; ASCVD = aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; ISH = International Society of Hypertension; JNC = Joint National Committee; NICE = National Institute for Health and Care Excellence.

* Odhad pomoci nástroje ASCVD Risk Estimator.¹⁴

† Pro dosažení tohoto cíle je doporučena farmakoterapie.

‡ Silné doporučení na základě vysoce kvalitních důkazů.

§ Slabé doporučení na základě důkazů střední kvality.

Informace z citací 2, 4, 8, 14, 31 a 43.

SORT: KLÍČOVÁ DOPORUČENÍ PRO PRAXI

Doporučení pro klinickou praxi	Hodnocení důkazů	Poznámky
Provádět screening dospělých na přítomnost hypertenze měřením krevního tlaku v ordinaci lékaře a před zahájením léčby antihypertenziv potvrdit zjištěné hodnoty měřením v domácím prostředí nebo 24hodinovým ambulantním monitorováním. ⁹	A	Doporučení pracovní skupiny U.S. Preventive Services Task Force
Předepisovat všem pacientům s hypertenzí nebo se zvýšeným krevním tlakem režimová opatření včetně diety DASH, omezení příjmu sodíku ve stravě, hubnutí, pravidelné cvičení a střídmost v konzumaci alkoholu. ^{2,8,18,20,22–24,26,28}	C	Doporučené postupy podložené důkazy z praxe; studie specificky navržené pro hodnocení výsledků snižování krevního tlaku při hypertenzi
Předepisovat dospělým s hypertenzí při zahájení léčby inhibitory ACE, AT ₁ blokátory, dlouhodobě působící dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů nebo thiazidové diuretika. ^{2,8,32–35}	A	Doporučené postupy podložené důkazy z praxe na základě výsledků studií typu RCT, systematické přehledy a metaanalýzy
Předepisovat pacientům s hypertenzí a s proteinurickým chronickým onemocněním ledvin při zahájení léčby inhibitory ACE nebo AT ₁ blokátory. ^{2,8,36}	B	Doporučené postupy podložené důkazy z praxe; systematické přehledy
Léčit dospělé s hypertenzí s cílem dosáhnout hodnoty méně než 140/90 mmHg ve snaze snížit celkovou mortalitu i mortalitu z kardiovaskulárních příčin. ^{43,50,51}	A	Doporučené postupy podložené důkazy z praxe (silné doporučení AAFP na základě vysoce kvalitních důkazů); systematické přehledy studií typu RCT
Zvážit léčbu dospělých s hypertenzí na cílovou hodnotu nižší než 135/85 mmHg pro snížení rizika infarktu myokardu. ^{43,50,51}	B	Doporučené postupy podložené důkazy z praxe (slabé doporučení AAFP na základě středně kvalitních důkazů); systematické přehledy studií typu RCT

AAFP = American Academy of Family Physicians; ACE = angiotenzin konvertující enzym; DASH = (dieta) Dietary Approaches to Stop Hypertension; RCT = randomizovaná kontrolovaná studie. A = jednotné, kvalitní důkazy spíše subjektivní povahy, ze studií vybraných odborníky; B = nejednotné důkazy nebo důkazy omezené kvality, spíše subjektivní povahy, ze studií vybraných odborníky; C = konsenzus, důkazy objektivní povahy v podobě patofyziologických markerů, laboratorních vyšetření a zjištění z fyzikálního vyšetření, obvyklá praxe, názory expertů nebo malá skupina pacientů a kontrol. Informace o systému SORT pro hodnocení důkazů lze nalézt na adrese <https://www.aafp.org/aafpsort>.

140/90 mmHg u běžné populace dospělých s hypertenzí ani u jedinců s hypertenzí a klinicky potvrzenou ASCVD už mortalitu dále nesnižilo.^{50,51} Důkazy střední kvality naznačily, že v průběhu 3,7 let byla mírně nižší incidence infarktu myokardu (2,1 % vs. 2,5 %; RR = 0,84; 95% CI: 0,73 až 0,96; NNT = 250) a městnavého srdečního selhání (1,9 % vs. 2,5 %; RR = 0,75; 95% CI: 0,60 až 0,92; NNT = 167) doprovázena zvýšenou incidencí závažných nežádoucích příhod (9,8 % vs. 6,8 %; RR = 1,44; 95% CI: 1,32 až 1,59; NNH = 33).⁵⁰

Z tohoto důvodu dnes AAFP doporučuje léčit dospělé s hypertenzí s cílem dosáhnout hodnot krevního tlaku méně než 140/90 mmHg, aby se snížilo riziko úmrtí z jakýchkoli a kardiovaskulárních příčin (silné doporučení na základě vysoce kvalitních důkazů). Kromě toho doporučuje AAFP zvážit snižování krevního tlaku na hodnotu do 135/85 mmHg s cílem snížit riziko infarktu myokardu (slabé doporučení založené na důkazech střední kvality).⁴³

I když se už pouze malý pokles krevního tlaku projeví ve významně příznivějších hodnotách morbidit a mortality u pacientů s hypertenzí,⁵² musí lékaři při předepisování antihypertenziv pacientům, kteří jsou starší nebo křehcí a se zvýšeným rizikem nežádoucích

účinků, jako je ortostatická hypotenze a akutní poškození ledvin, postupovat obezřetně. Při léčbě pacientů s mírnou hypertenzí, zvláště těch s nízkým odhadnutým rizikem vzniku ASCVD, se doporučuje použít klinický úsudek a společné rozhodování lékaře a pacienta.^{3,49}

Sledování odpovědi na léčbu

Lékaři musí sledovat pacientovu odpověď na léčbu kombinací měření krevního tlaku v ordinaci, v domácím prostředí a formou ambulantního monitorování krevního tlaku.⁵³ Pacienty užívající antihypertenziva je nutno kontrolovat v měsíčních intervalech až do úpravy krevního tlaku a následně v odstupu tří až šesti měsíců.² V případě potřeby je nutno úpravu životosprávy a farmakoterapii zintenzivnit a pomoci tak pacientovi dosáhnout cílových hodnot krevního tlaku. Většina pacientů vyžaduje léčbu dvěma nebo více antihypertenzivy.^{2,7} Časně zahájená kombinační léčba snižuje krevní tlak účinněji a s méně nežádoucími účinky než podávání dvojitě dávkované jediné léčiva,^{54,55} pacienti však nesmí vzhledem ke zvýšenému riziku hyperkalemie a akutního poškození ledvin užívat inhibitory ACE a AT₁ blokátory současně.⁴⁰ O převedení pacienta

na jinou skupinu antihypertenziv lze uvažovat v případně nulové odpovědi na počáteční léčbu. Pro zvýšení pacientovy adherence musí lékaři zjednodušit dávkovací systém, používat generická léčiva pro snížení nákladů a sledovat případné nežádoucí účinky léčby (**tabulka 4**).^{2,4,8,32,40–42} Účinnými prostředky při úpravě krevního tlaku jsou i týmová péče o pacienta s využitím titrace léčiv nelékařským členem týmu a využívání mnohoúrovňových strategií v podobě koučování pacienta v oblasti zdraví, monitorování krevního tlaku v domácím prostředí a dalšího školení lékařů.⁵⁶

Po zahájení léčby inhibitorem ACE, AT₁ blokátorem nebo diuretikem, případně zvýšení jejich dávek, je nutno pečlivě monitorovat hodnoty kreatininu a draslíku v séru. Po dosažení úpravy krevního tlaku je třeba stanovovat hodnoty kreatininu v séru a elektrolytů jednou nebo dvakrát ročně, případně jak je klinicky indikováno. Aby se zachytil případný rozvoj mikroalbuminurie, je sice nutno stanovovat poměr albumin/kreatinin v moči každoročně nebo každé dva roky, avšak přínos trvalého monitorování není u pacientů užívajících inhibitory ACE nebo AT₁ blokátory jistý.⁴⁵

Tento článek je aktualizací předchozího článku na toto téma autorů Langan a Jones.¹³

Zdroje údajů: Byla provedena rešerše v nástroji Clinical Queries v databázi PubMed s použitím klíčových termínů hypertenze, vysoký krevní tlak a léčba. Do rešerše byly zařazeny klinické studie, metaanalýzy, doporučené postupy pro praxi, randomizované klinické studie a systematické přehledy. Byly prohledány i zprávy založené na důkazech organizace Agency for Healthcare Research and Quality, Cochranovy databáze, databáze Essential Evidence Plus, UpToDate i U.S. Preventive Services Task Force.

Kdykoli to bylo možné, pokud studie používaly jako kategorie pacientů rasu a/nebo pohlaví, blíže je však nedefinovaly, nebyly takové studie do našeho finálního přehledu zařazeny. Pokud byly studie používající tyto kategorie vyhodnoceny jako zásadní, a tedy zařazeny, zvláště v případě doporučených postupů pro praxi, byly v rukopisu limitace výslovně uvedeny. Data rešerší: květen až říjen 2022, 18. srpen 2023.

S. Lindsey Clarke, MD, FAAFP, je profesorem (praktického lékařství) na Medi-

cal University of South Carolina (MUSC) Area Health Education Consortium (AHEC), Charleston, a zástupcem ředitele programu (associate program director) Self Regional Healthcare Family Medicine Residency Program, Greenwood.

Článek v původním znění:
Am Fam Physician 2023;
108(3):352–359.

Překlad: Mgr. René Prahel

Publikováno se souhlasem AAFP.

Literatura

1. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Webber EM, et al. Screening for hypertension in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2021;325(16):1657–1669.
2. 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 *Hypertension* 2018;71(6):e140–e144]. *Hypertension* 2018;71(6):e13–e115.
3. Viera AJ, Hawes EM. Management of mild hypertension in adults. *BMJ* 2016;355:i5719.
4. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension* 2020;75(6):1334–1357.
5. Ostchega Y, Fryar CD, Nwankwo T, et al. Hypertension prevalence among adults aged 18 and over: United States, 2017–2018. *NCHS Data Brief* 2020(364):1–8.
6. Saeed A, Dixon DL, Yang E; American College of Cardiology. Racial disparities in hypertension prevalence and management: a crisis control? April 6, 2020. Accessed August 17, 2023. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/04/06/08/53/racial-disparities-in-hypertension-prevalence-and-management>.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report [published correction appears in *JAMA* 2003;290(2):197]. *JAMA* 2003;289(19):2560–2572.
8. 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.
9. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for hypertension in adults: US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *JAMA* 2021;325(16):1650–1656.
10. Ogedegbe G, Pickering T. Principles and techniques of blood pressure measurement. *Cardiol Clin* 2010;28(4):571–586.
11. Kronish IM, Hughes C, Quispe K, et al. Implementing ambulatory blood pressure monitoring in primary care practice. *Fam Pract Manag* 2020;27(3):19–25.
12. Charles L, Triscott J, Dobbs B. Secondary hypertension: discovering the underlying cause. *Am Fam Physician* 2017;96(7):453–461.
13. Langan R, Jones K. Common questions about the initial management of hypertension. *Am Fam Physician* 2015;91(3):172–177.
14. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation* 2014;129(25 suppl. 2):S74–S75]. *Circulation* 2014;129(25 suppl. 2):S49–S73.
15. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation* 2019;139(25):e1182–1186]. *Circulation* 2019;139(25):e1082–e1143.
16. Lloyd-Jones DM, Braun LT, Ndumele CE, et al. Use of risk assessment tools to guide decision-making in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: a special report from the American Heart Association and American College of Cardiology [published correction appears in *J Am Coll Cardiol* 2019;73(24):3234]. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(24):3153–3167.
17. Gordon M, Di Bartolo IM. Using race with caution in the ASCVD calculator [curbside consultation]. *Am Fam Physician* 2021;104(3):292–294.
18. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published corrections appear in *Circulation*. 2015;131(4):e326 and *Circulation*. 2014;129(25 suppl. 2):S100–S101]. *Circulation* 2014;129(25 suppl. 2):S76–S99.
19. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al.; DASH Collaborative Research Group. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997;336(16):1117–1124.
20. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al.; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344(1):3–10.
21. Yin X, Rodgers A, Perkovic A, et al. Effects of salt substitutes on clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2022;108(20):1608–1615.
22. Brand A, Visser ME, Schoonees A, et al. Replacing salt with low-sodium salt substitutes (LSSS) for cardiovascular health in adults, children and pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2022(8):CD015207.
23. Lee LL, Mulvaney CA, Wong YKY, et al. Walking for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;(2):CD008823.
24. Igarashi Y, Nogami Y. Running to lower resting blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2020;50(3):531–541.
25. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, et al.; Trials for the Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001;134(1):1–11.
26. Semlitsch T, Krenn C, Jeitler K, et al. Long-term effects of weight-reducing diets in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2021(2):CD008274.

27. Day E, Rudd JHF. Alcohol use disorders and the heart. *Addiction* 2019; 114(9):1670–1678.
28. Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, et al. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2017;2(2):e108–e120.
29. Acin MT, Rueda JR, Saiz LC, et al. Alcohol intake reduction for controlling hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;(9):CD010022.
30. Carey RM, Whelton PK; 2017 ACC/AHA Hypertension Guideline Writing Committee. Prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline. *Ann Intern Med* 2018;168(5):351–358.
31. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in adults: diagnosis and management. Updated March 18, 2022. Accessed August 17, 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>.
32. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) [published corrections appear in *JAMA* 2004;291(18):2196 and *JAMA* 2003;289(2):178]. *JAMA* 2002;288(23):2981–2997.
33. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
34. Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Brørs O, et al. Comparative effectiveness of antihypertensive medication for primary prevention of cardiovascular disease: systematic review and multiple treatments meta-analysis. *BMC Med* 2012;10:33.
35. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;33(7):1321–1341.
36. Fink HA, Ishani A, Taylor BC, et al. Screening for, monitoring, and treatment of chronic kidney disease stages 1 to 3: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force and for an American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2012;156(8):570–581.
37. Holt HK, Gildengorin G, Karliner L, et al. Differences in hypertension medication prescribing for Black Americans and their association with hypertension outcomes. *J Am Board Fam Med* 2022;35(1):26–34.
38. Egan BM, Yang J, Rakotz MK, et al. Self-reported antihypertensive medication class and temporal relationship to treatment guidelines. *Hypertension* 2022;79(2):338–348.
39. Flack JM, Buhnerkempe MG. Race and antihypertensive drug therapy: edging closer to a new paradigm [editorial]. *Hypertension* 2022;79(2):349–351.
40. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al.; VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy [published correction appears in *N Engl J Med* 2014;158:A7255]. *N Engl J Med* 2013;369(20):1892–1903.
41. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al.; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358(15):1547–1559.
42. Walters Kluwer. Lexicomp: evidence-based drug referential content. Accessed August 11, 2023. <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/lexicomp>.
43. Coles S, Fisher L, Lin KW, et al. ColesSFisherLLinKWet alBlood pressure targets in adults with hypertension: a clinical practice guideline from the AAFP. *Am Fam Physician* 2022;106(6):online. Accessed August 17, 2023. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2022/1200/practice-guidelines-aafphypertension-full-guideline.html>.
44. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, et al.; SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control [published correction appears in *N Engl J Med*. 2017; 377(25): 2506]. *N Engl J Med* 2015;373(22):2103–2116.
45. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, et al. Systematic review for the 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 *Hypertension* 2018;71(6):e145]. *Hypertension* 2018;71(6):e116–e135.
46. Jaeger BC, Bress AP, Bundy JD, et al. Longer-term all-cause and cardiovascular mortality with intensive blood pressure control: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2022;7(11):1138–1146.
47. Jones DW, Clark D, Hall ME. Blood pressure control after SPRINT—back to reality [comment]. *JAMA Cardiol* 2022;7(11):1146–1147.
48. LeFevre M. ACC/AHA hypertension guideline: what is new? What do we do? *Am Fam Physician* 2018;97(6):372–373.
49. Sheppard JP, Stevens S, Stevens R, et al. Benefits and harms of antihypertensive treatment in low-risk patients with mild hypertension. *JAMA Intern Med* 2018;178(12):1626–1634.
50. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets in adults with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2020(12):CD004349.
51. Saiz LC, Gorricho J, Garjón J, et al. Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2022(11):CD010315.
52. Smetana GW, Beach J, Lipsitz L, et al. What should be the target blood pressure for this older patient with hypertension? Grand rounds discussion from Beth Israel Deaconess Medical Center. *Ann Intern Med* 2018; 169(3):175–182.
53. Weinfeld JM, Hart KM, Vargas JD. Home blood pressure monitoring [published correction appears in *Am Fam Physician* 2022;105(2): 115]. *Am Fam Physician* 2021;104(3):237–243.
54. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122(3):290–300.
55. Taler SJ. Initial treatment of hypertension. *N Engl J Med* 2018;378(7):636–644.
56. Mills KT, Obst KM, Shen W, et al. Comparative effectiveness of implementation strategies for blood pressure control in hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2018;168(2):110–120.

Komentář k článku Hypertenze u dospělých: první vyšetření, léčba a péče o pacienta

prof. MUDr. Renata Cífková, CSc., FESC
Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK
a FTN, Praha

Hypertenze je nejčastější kardiovaskulární onemocnění, které postihuje 20–50 % dospělé populace a výrazně zvyšuje riziko rozvoje ischemické choroby srdeční, cévních mozkových příhod, srdečního a renálního selhání, ischemické choroby dolních končetin, fibrilace síní a demence.

Riziko rozvoje kardiovaskulárních komplikací narůstá kontinuálně od hodnot systolického krevního tlaku 110 mmHg a diastolického krevního tlaku od 75 mmHg.¹ Hypertenze je definována arbitrárně a její definice podle různých odborných společností se v poslední době liší. Česká společnost pro hypertenzi i Evropská společnost pro hypertenzi se rozhodly ve svých posledních doporučeních definici hypertenze a klasifikaci hypertenze neměnit (Tab. K1).²

Změny v definici a klasifikaci hypertenze podle ACC/AHA

Největší změnu v definici hypertenze a klasifikaci hypertenze přinesla doporu-

čení American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/ AHA) z roku 2017, kdy byla snížena prahová hodnota pro definici hypertenze na hodnoty krevního tlaku (TK) $\geq 130/80$ mmHg, nicméně zahájení medikamentózní léčby bylo doporučeno u většiny pacientů při hodnotách $\geq 140/90$ mmHg.³ Ke snížení hodnot v definici hypertenze v USA významně přispěly výsledky studie SPRINT, ve které bylo více než 9000 pacientů náhodným způsobem přiděleno na léčbu s cílem dosáhnout systolického TK < 140 mmHg (standardní léčba) nebo < 120 mmHg (intenzivní léčba). Pacienti v intenzivně léčené skupině měli nižší incidenci fatálních a nefatálních KV příhod, nižší byla i celková mortalita, ale vyšší byl výskyt

nežádoucích příhod (hypotenze, synkopa, elektrolytové abnormality, akutní poškození ledvin nebo akutní renální selhání).⁴ Krevní tlak byl měřen jiným způsobem, než je obvyklé u nás. Byla použita metoda tzv. automatického měření TK v ordinaci lékaře. Zpětnou dotazníkovou akcí bylo zjištěno, že opakovaná měření TK byla zhruba v 50 % center studie prováděna za přítomnosti personálu. Hodnoty TK měřené tímto způsobem jsou minimálně o 10/5 mmHg nižší.^{5,6}

Pohled AAFP a evropská guidelines

Zajímavé je, že odborná lékařská společnost American Association of Family Practice (AAFP) doporučené postupy ACC/AHA (2017) nepodpořila. Důvodem byly obavy, že klinický přínos z léčby vysoce rizikových pacientů na cílovou hodnotu TK nemusí převážit přidružené škody léčby, zvláště pokud se nižší cílové hodnoty TK aplikují na velké počty pacientů s nízkým až středně vysokým kardiovaskulárním rizikem.⁷ Z tohoto důvodu má i AAFP méně radikální cílové hodnoty TK $< 140/90$ mmHg bez ohledu na věk. **Evropská guidelines** doporučují u osob mladších 65 let dosažení cílové hodnoty TK $< 130/80$ mmHg, pokud je nemocným tolerována. U starších osob je doporučena cílová hodnota

Tab. K1 – Klasifikace hypertenze podle Evropské společnosti pro hypertenzi

Kategorie TK	STK [mmHg]		DTK [mmHg]
Optimální	< 120	a	< 80
Normální	120–129	a	80–84
Vysoký normální	130–139	a/nebo	85–89
Stupeň 1 hypertenze	140–159	a/nebo	90–99
Stupeň 2 hypertenze	160–179	a/nebo	100–109
Stupeň 3 hypertenze	≥ 180	a/nebo	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	a	< 90
Izolovaná diastolická hypertenze	< 140	a	≥ 90

DTK – diastolický krevní tlak; TK – krevní tlak; STK – systolický krevní tlak

TK < 140/90 mmHg a u osob nad 80 let i případně < 150 mmHg pro systolický krevní tlak. Velmi důrazně je současně řečeno, že snižování TK na hodnoty < 120/70 mmHg není doporučeno.²

Další zajímavostí je, že na tvorbě amerických doporučení pro hypertenzi v roce 2017 se podílelo 11 odborných společností, ale AAFP chyběla! Tato organizace vydala praktická doporučení pro léčbu hypertenze v roce 2022.⁸ Hlavní otázkou, která byla diskutována v tomto dokumentu, bylo, zda doporučit standardní cílovou hodnotu TK < 140/90 mmHg, nebo nižší cílovou hodnotu < 135/85 mmHg. AAFP dospěla k těmto závěrům:

1. Hodnoty TK < 140/90 mmHg snižují celkovou a kardiovaskulární mortalitu. Další snižování TK na hodnoty < 135/85 mmHg nebylo spojeno s dalším snížením mortality, nicméně nižší cílové hodnoty mohou být zváženy na základě klinického zhodnocení a pacientových preferencí.
2. Je doporučeno zvážít léčbu hypertenze k nižším cílovým hodnotám (< 135/85 mmHg) ke snížení rizika infarktu myokardu (další malý profit z nižších hodnot TK). Další snížení rizika CMP nebylo pozorováno.

Mezi doporučenými vyšetřeními u hypertoniků je podle AAFP uvedena stratifikace rizika pomocí nástrojů s označením ASCVD Risk Estimator⁹ nebo ASCVD Risk Estimator Plus.^{3,10} Zhodnocení KV rizika může přispět k rozhodování o zahájení antihypertenzní léčby. Jestliže je však doporučeno zahájit léčbu při hodnotách TK ≥ 140/90 mmHg, má stratifikace rizika relativně menší význam. Stejně je tomu i podle současných evropských doporučení pro léčbu hypertenze.²

Úprava životosprávy

Úprava životosprávy je doporučena všem pacientům s hypertenzí nebo se zvýšeným krevním tlakem (≥ 120/80 mmHg). Je zdůrazněna změna stravovacích zvyklostí podle studie DASH, která prokázala, že strava bohatá na ovoce, zeleninu

a mléčné výrobky s nízkým obsahem tuku, spolu s omezeným příjmem nasyceného a celkového tuku významně snižuje TK.¹¹ Nutno podotknout, že organizace studie DASH byla poměrně složitá. Pacienti zařazení do studie dostávali obědy nebo večeře ve všední dny ve studijních centrech, další jídlo určené ke konzumaci mimo centra si odnášeli s sebou v chladicích boxech. V pátek jim bylo vydáváno jídlo na celý víkend. Délka trvání studie byla 8 týdnů. Většina studií, které se týkaly nefarmakologické léčby hypertenze, trvala pouze krátkou dobu (nejčastěji několik týdnů), a nemohly tak prokázat snížení kardiovaskulární morbidity nebo mortality. Velmi obtížné je zajistit dlouhodobou adheenci k režimovým opatřením. Užitečná je **tabulka 3**, která uvádí pokles TK pro jednotlivá doporučení úpravy životosprávy pacientů s hypertenzí.

Rozdílný přístup k betablokátorům

Podle AAFP je farmakologická léčba indikována u pacientů s hypertenzí prvního stadia a nižším kardiovaskulárním rizikem, pokud po 3–6 týdnech úpravy životosprávy není dosaženo cílových hodnot TK. V této části se článek S. Lindsey Clarka stává naprosto nerosumitelným, protože podle **tabulky 1** je hypertenze prvního stadia definována jako hodnoty TK ≥ 130/80 mmHg. Podle doporučení ACC/AHA z roku 2017 i praktických doporučení AAFP z roku 2022 je farmakologická léčba zahajována při hodnotách TK ≥ 140/90 mmHg. Mezi antihypertenzivy první linie chybí betablokátor. Je pouze uvedena zmínka, že betablokátor lze přidat k inhibitorům ACE nebo k AT₁ blokátorům v případě ischemické choroby srdeční nebo srdečního selhání. V tom je základní rozdíl od evropských doporučení, kde betablokátor předstávají jednu z pěti základních skupin antihypertenziv vhodných pro zahájení léčby hypertenze i léčbu udržovací; jsou široce užívány v léčbě hypertenze provázené komorbiditami, jako je srdeční selhání se sníženou ejekční

Tab. K2 – Další indikace pro betablokátor

- Srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí
- Arytmie
- Tachykardie
- Hypertenze u žen v reprodukčním věku
- Hypertenze v těhotenství
- Emergentní a urgentní stavy s nutností parenterálního podání
- Perioperační hypertenze
- Velké nekardiologické výkony
- Výrazná presorická odpověď na cvičení a stres
- Hyperkinetická cirkulace
- Posturální ortostatický tachykardický syndrom
- Ortostatická hypertenze
- OSA
- ICHDK kaudikálního stadia
- CHOPN
- Portální hypertenze, jícnové varixy a opakované krvácení z jícnových varixů
- Glaukom
- Tyreotoxikóza, hypertyreóza
- Hyperparatyreóza při uremii
- Migrenózní bolesti hlavy
- Esenciální třes
- Úzkost a úzkostné stavy
- Posttraumatický stres

CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc; ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; OSA – obstrukční spánková apnoe

frakcí, chronický koronární syndrom nebo komorové odpovědi u fibrilace síní. Betablokátor jsou vhodné u pacientů s klidovou srdeční frekvencí > 80/min. Další vhodné indikace jsou uvedeny v **tabulce K2**.²

Závěr

Závěrem lze říci, že Clarkův článek shrnuje základní principy léčby hypertenze podle AAFP, která nepodpořila doporučení ACC/AHA z roku 2017.³ Cenné jsou **tabulky 1 a 5**, porovnávající přehledným způsobem různá doporučení a ukazující na rozdíly mezi nimi. Z mého pohledu hlavním celosvětovým problémem zůstává špatná kontrola hypertenze.

Literatura

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360(9349):1903–13.
2. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023;41(12):1874–2071.
3. 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: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/Ame-

- rican Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2018;138(17):e426–e83.
4. Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373(22):2103–16.
 5. Filipovský J, Seidlerová J, Kratochvíl Z, et al. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press* 2016;25(4):228–34.
 6. Wohlfahrt P, Cífková R, Krajčoviechová A, et al. Comparison of three office blood pressure measurement techniques and their effect on hypertension prevalence in the general population. *J Hypertens* 2020;38(4):656–62.
 7. LeFevre M. ACC/AHA hypertension guideline: What is new? What do we do? *Am Fam Physician* 2018;97(6):372–3.
 8. Coles S, Fisher L, Lin KW, et al. Blood pressure targets in adults with hypertension: A clinical practice guideline from the AAFP. *Am Fam Physician* 2022;106(6):Online.
 9. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2935–59.
 10. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2019;139(25):e1082–e143.
 11. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336(16):1117–24.

Inzerce

ordinace VPL - Černovice (okr. Pelhřimov)

HLEDÁME LÉKAŘE/KU

čistá mzda 90 000 Kč
(25 hod/týden),
možnost i menšího úvazku

příspěvek na vzdělávací
akce 20 000 Kč/rok

flexibilní volba ordinačních hodin

služební automobil a byt

proplatíme členský poplatek ČLK

firmitní rekreační objekty



**náborový příspěvek
150 000 Kč čistého**
(při plném úvazku)

Kardiorenální metabolický syndrom

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.
Centrum preventivní kardiologie,
2. interní klinika FN a LF UK v Plzni

V odborné literatuře se můžeme setkat s různými názvy syndromů, které v sobě zahrnují současný výskyt a vzájemnou interakci metabolických rizikových faktorů (především poruchy metabolismu glukózy a lipidů) a kardiovaskulárních rizikových faktorů (především hypertenze); jedná se nejčastěji o známý *metabolický syndrom*, resp. *kardiometabolický syndrom*. Za společný jmenovatel neboli patofyziologické pozadí tohoto syndromu byla a je považována inzulínová rezistence a zvýšená aktivita sympatického nervového systému. Tento syndrom znamená pro svého nositele 5× vyšší riziko rozvoje diabetes mellitus 2. typu (DM2) a 2–3× vyšší riziko rozvoje předčasné aterosklerózy a jejích komplikací, především koronární aterosklerózy.¹

V roce 2004 byl definován v ústavu National Heart, Lung and Blood Institute **kardiorenální syndrom** jako stav, při kterém je léčba zaměřena na srdeční selhání limitována zhoršením ledvinných funkcí. Pod vlivem kritiky byla tato definice upravena, aby se zdůraznil především vzájemný oboustranný vliv v interakci selhání srdce a ledvin. Ledvinná nedostatečnost u srdečního selhání nevzniká pouze následkem poklesu průtoku krve ledvinami u pacientů se sníženou systolickou funkcí levé komory, jak se původně předpokládalo. Nové poznatky z vědeckých studií se týkaly dalších mechanismů, jako jsou žilní kongesce, neurohumorální aktivace, anemie, oxidační stres, zánět aj., které propojují poškození srdce a ledvin oběma směry.²

V listopadu 2023 bylo publikováno vědecké stanovisko AHA (American Heart Association), resp. shrnutí důkazů o patofyziologii, diagnostice a léčbě cardiovascular-kidney-metabolic syndromu (CKM), v překladu **kardiorenálního metabolického syndromu (KRM)**.³ Nový název v sobě vyjadřuje souvislost kardiometabolického syndromu s dalším častým chronickým onemocněním, chronickým onemocněním ledvin (CKD). Tento syndrom se bezesporu podílí na polymorbiditě, která představuje velký problém současného zdravotnictví. Přináší s sebou nejen polyprognozi a s ní spojené riziko nežádoucích vedlejších

účinků, ale také vysokou nemocnost, invaliditu a úmrtnost.

Epidemiologie a patofyziologie kardiorenálního metabolického syndromu

Největší pandemie současné doby představují celosvětově diabetes 2. typu (DM2), který postihuje téměř 500 milionů osob, chronické onemocnění ledvin (CKD) (70 milionů) a srdeční selhání (SS) (asi 64 milionů osob). Velmi často jsou tyto choroby propojeny. Například pacienti se SS mají 4× vyšší prevalenci DM2 oproti pacientům bez SS a pacienti s DM2 mají 2–4× vyšší riziko rozvoje aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO). Prevalence CKD činí 40 % u pacientů s DM2 a 50 % u pacientů se SS.⁴

Příčinnou souvislost uvedených nemocí dokazují také léky, které ovlivní nejen rizikové faktory metabolického syndromu, ale také současně zbrzdí rozvoj ASKVO i rozvoj CKD, např. inhibitory renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS) nebo glifloziny (inhibitory transportérů pro sodík a glukózu typu 2 – sodium-glucose transporter 2 inhibitors, SGLT2i). Přesto zůstávají určité nejasnosti v patofyziologii těchto společných procesů.

Epidemiologické, klinické i experimentální studie prokázaly v posledních 50 letech, že arteriální hypertenze (AH),

hypercholesterolemie, eventuálně aterosgenní dyslipidemie a hyperglykemie vedou řadou různých mechanismů k poškození velkých i malých arterií a mají za následek spojitost mezi rozvojem ASKVO, CKD a DM2. Pacienti s prediabetem a DM2 mají častější výskyt nejen ASKVO, ale i SS, na kterém se podílí nejen častá AH a ischemické poškození srdečního svalu, ale i tzv. **diabetická kardiomyopatie**. Tato kardiomyopatie vzniká poškozením mikrocirkulace srdečního svalu, ve kterém dochází k fibrotizaci a ukládání pozdních produktů glykace. Řídnutí kapilár v myokardu vede ke snížení koronární průtokové rezervy a větší náchylnosti srdečního svalu k ischemii i selhávání.⁵ Na druhé straně chybí vysvětlení, zda srdeční selhání iniciuje rozvoj DM2; v každém případě má diabetik se srdečním selháním velmi špatnou prognózu a DM zvyšuje výskyt CKD. **Diabetická nefropatie** postihuje polovinu pacientů s DM2 a třetinu pacientů s DM 1. typu. Zvýšený krevní tlak a hyperglykemie spolu s hyperinzulinemií, která provází prediabetes a na začátku i DM2, mnohými známými způsoby poškozují ledviny. Nejprve se objevuje v glomerulech hyperfiltrace a albuminurie (zvýšení poměru albumin/kreatinin v moči), později glomerulární filtrace klesá, objevuje se neselektivní proteinurie. Také v tubulech ledvin dochází k řadě změn. Postupně se zvyšuje kreatinin v krvi a rozvíjí

se renální selhání. Čím nižší je glomerulární filtrace, tím vyšší je KV riziko. Naopak přítomnost CKD zvyšuje krevní tlak a podílí se na sekundární složce hypertenze, zvyšuje se KV riziko. Inzulinová rezistence je v asociaci se zvýšenou aktivitou sympatiku, která přispívá k aktivaci RAAS, a tím se uzavírá patofyziologický kruh pro vznik a progresi chorob zúčastněných v kardiorenálním metabolickém syndromu. Zda CKD může vést prostřednictvím inzulinové rezistence ke zhoršení metabolismu cukrů a tuků, není ještě zcela objasněno. Prozářetlivý a prooxidační stav spojený s CKD je však společným stavem pro všechny zmíněné choroby.

Stadia KRM syndromu

Ve stanovisku AHA (viz výše) je uvedeno rozdělení KRM syndromu do pěti stadií, 0–4. Stadium 0 je definováno jako nepřítomnost nadváhy nebo obezity, nepřítomnost metabolických rizikových faktorů i diabetu, CKD nebo subklinického či klinického ASKVO. Stadia 1–4 jsou uvedena v **tabulce 1**. Prevence manifestace ASKVO, DM2 i CKD spočívá v odhalení časných stadií KRM syndromu (1. až 2. stadium) a bezprostředním zahájením nefarmakologické, případně i farmakologické léčby přítomných rizikových faktorů. Je zdůrazněn komplexní přístup ke všem rizikovým faktorům, tj. holistický přístup k prevenci.

Screening KRM syndromu je v rukou lékařů prvního kontaktu, tj. většinou praktických lékařů. Podle řady současných doporučených postupů by se v rámci prevence ASKVO nebo DM2 mělo pátrat po standardních rizikových faktorech, a to především v rámci pravidelných preventivních prohlídek u praktických lékařů. U nás hradí zdravotní pojišťovny

preventivní prohlídku u dospělých ve věku 18 let a více jedenkrát za dva roky. Jedná se o komplexní anamnézu a celkové fyzikální vyšetření, změření krevního tlaku a výpočet body mass indexu (BMI). Teprve po dovršení 30 let se sledují také biochemické parametry (glykemie a lipidy v krvi). Totéž se opakuje ve věku 40 let a pak se glykemie sleduje každé dva roky, ale lipidy dále až po 10 letech. Vyšetření funkce ledvin se vyšetřuje až ve věku 50 let a potom dále každé čtyři roky (stanovení kreatininové clearance). Při každé preventivní prohlídce se má sledovat vyšetření moče papírkem.

Nedostatečně se však využívá především **testování albuminurie** a ještě méně často se stanovuje poměr albumin/kreatinin v moči, přestože jeho hodnota 2,5 g/mol a vyšší je velmi významným markerem nejen iniciálního poškození ledvin, ale také endotelové dysfunkce (tedy počínající aterosogeneze), KV rizika a rizika celkové úmrtnosti. **Měření obvodu pasu**, bez kterého nelze zjistit riziko abdominální kumulace tuku (viscerální nadváha a obezita), se vůbec neuvádí a celkově se velmi podceňuje i u jiných lékařů. Přítom právě viscerální nadváha nebo obezita jsou v pozitivní asociaci nejen s kardiorenálním metabolickým syndromem, ale i s dalšími rizikovými faktory a nemocemi, např. obstrukční spánkovou apnoí, steatózou a steatofibrózou jater (NAFLD, NASH), vyšším výskytem častých karcinomů apod.

Vzhledem k tomu, že stoupá výskyt CKD a renální nedostatečnosti a zvyšuje se KV riziko u stále mladších jedinců, zdá se být tento preventivní plán poněkud nedostatečný. A ještě větším problémem je, že velká část populace se k preventivním prohlídkám nedostaví vůbec. V každém případě na konci preventivní pro-

hlídky by měl každý vyšetřený obdržet vždy nejen výsledky vyšetření, ale také edukaci o zdravém životním stylu, a to individuálně upravenou podle výsledků vyšetření.

Vyšší stadia KRM syndromu (3. až 4. stadium) by měla zajímat odborníky v oblasti kardiologie, nefrologie, diabetologie a internisty, kterým je holistický přístup v prevenci i léčbě nejbližší. Velký nenaplněný potenciál leží v klinické praxi v diagnostice subklinických stadií ASKVO, SS a CKD. Léčba manifestních onemocnění již není takovým problémem, je však třeba rozvinout těsnou spolupráci jednotlivých odborníků. Způsobů komunikace je mnoho, a proto je třeba zvolit takovou formu, aby vyhovovala všem; nejdůležitější ze všeho je, aby komunikace fungovala ve prospěch pacienta.

Léčba prvních stadií KRM syndromu

Základem léčby KRM syndromu je samozřejmě **zdravý životní styl** (nekouření, pravidelný aerobní pohyb, zdravá strava, dostatek kvalitního spánku, kompenzace stresu). Úkolem lékařů je kromě vysvětlování a připomínání nefarmakologických opatření i farmakologická léčba. Nejvíce důkazů ze studií o protektivním vlivu farmakologické léčby v prevenci ASKVO, CKD a DM2 má **léčba hypertenze a hypercholesterolemie**. Zvýšená aktivita RAAS a sympatického nervového systému a přítomnost inzulinové rezistence je dlouhodobě ovlivnitelná inhibitory RAAS, tj. inhibitory ACE (nebo sartany), které patří k lékům první volby u pacientů s AH a metabolickými rizikovými faktory nebo u pacientů s DM2 a s vyšším albumin/kreatininovým poměrem i bez přítomnosti hypertenze. Inhibitory ACE (nebo i sartany) redukuje nejen krevní tlak a mírně i tepovou frekvenci, ale také zlepšují senzitivitu k vlastnímu inzulínu, a tím redukuje riziko rozvoje DM2. Inhibitory RAAS mají mnoho důkazů z klinických studií o kardio-, vazo- i renoprotektivních účincích. Především inhibitory ACE snižují KV i celkovou mortalitu, a proto patří k lékům první volby, nejlépe v kombinaci s blokátory kalciových kanálů nebo s metabolicky neutrálním diuretikem (např. indapamidem).⁶

Bez cholesterolu není ateroskleróza, a proto jsou statiny léky první volby u pacientů s dyslipidemií, kteří jsou ve vysokém nebo velmi vysokém celkovém KV riziku. Vyšší LDL-cholesterol nebo aterogenní dyslipidemie (mírně zvýšené

Tab. 1 – Stadia kardiorenálního metabolického syndromu [upraveno podle citace 3]

Stadium	Charakteristika
Stadium 1	Nadváha a obezita: BMI > 25 kg/m ² ; pas > 88/102 cm (muži/ ženy) Glykemie nalačno > 5,6–6,9 mmol/l nebo HbA _{1c} 38,8–46,5 mmol/mol (5,7–6,4 %)
Stadium 2	RF metabolického syndromu, diabetes nebo CKD
Stadium 3	Subklinická ASKVO, subklinické srdeční selhání Dysfunkční tuková tkáň, metabolické RF nebo CKD CKD: G3–G5 Vysoké absolutní KV riziko
Stadium 4	Manifestní KVO (ICHS, FS, SS, CMP, ICHDK), CKD, metabolické RF, adipozita 4 a) bez selhání ledvin 4 b) se selháním ledvin

ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění, BMI – body mass index, CKD – chronické onemocnění ledvin, CMP – cévní mozková příhoda, FS – fibrilace síní, HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin, ICHDK – ischemická choroba dolních končetin, ICHS – ischemická choroba srdeční, KV – kardiovaskulární, RF – rizikové faktory, SS – srdeční selhání

Od 1. 10. 2024 se rozšiřují úhradové podmínky pro léčivý přípravek Kerendia[®] u dospělých diabetiků 2. typu nově již s albuminurií od 3 mg/mmol a od eGFR 25 ml/min/1,73 m² (není ohraničeno ze shora). Nově ho může předepisovat i kardiolog.

Rozšíření
úhradových podmínek
přípravku Kerendia[®]
od 1. 10. 2024⁹

3 pilíře léčby
u dospělých pacientů s DM2 a CKD⁷

ACEi
nebo
ARB

**Kerendia[®]**
finerenon

NESTEROIDNÍ
MRA

SGLT2i

AACE 2022 - A1¹

KDIGO 2022 - 2A²

ADA 2023 - A³

ESC 2023 - IA^{4,5}

ESH - IA⁶

EXPERTNÍ STANOVISKO
ZÁSTUPCŮ ODBORNÝCH
SPOLEČNOSTÍ (CZ)⁸

Změňte prognózu Vašich pacientů s DM2 a CKD

CKD, chronické onemocnění ledvin; DM2, diabetes mellitus 2. typu; KV, kardiovaskulární; ACEi, inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB, blokátor angiotenzinových receptorů; MRA, antagonist mineralokortikoidního receptoru; SGLT2i; inhibitor sodíkovo-glukózoového kotransportéru 2.

Podmínky úhrady z veřejného zdravotního pojištění najdete na www.sukl.cz

Reference: 1. Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan—2022 Update Endocrine Practice 2022, Oct; 28(10): 923-1049; 2. Rossing P, et al. Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: an update based on rapidly emerging new evidence. Kidney Int. 2022 Nov; 102(5): 990-999; 3. ElSayed NA, et al. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023 Jan 1; 46(Suppl 1): S191-S202; 4. Marx N, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023 Oct 14; 44(39): 4043-4140; 5. McDonagh TA, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023 Oct 14; 44(37): 3627-3639; 6. Mancia G, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023 Dec 1; 41(12):1874-2071; 7. Blazek O, Bakris GL. The evolution of "pillars of therapy" to reduce heart failure risk and slow diabetic kidney disease progression. Am Heart J Plus 2022;19:100187; 8. Expertní stanovisko zástupců odborných společností k postavení finerenonu v léčbě diabetiků 2. typu s chronickým onemocněním ledvin; Vnitřní lékařství 2024;70(1):44-48; 9. www.sukl.cz.

Materiál je určen osobám oprávněným předepisovat a vydávat léky.

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU KERENDIA

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

Název přípravku: Kerendia 10 mg potahované tablety, Kerendia 20 mg potahované tablety **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje finerenon 10 mg nebo 20 mg. **Indikace:** Přípravek Kerendia je indikován k léčbě chronického onemocnění ledvin (s albuminurií) spojeného s diabetem 2. typu u dospělých pacientů. Pro výsledky studie s ohledem na ledvinové a kardiovaskulární příchody viz bod 5.1. **Dávkování a způsob podání:** Ke zjištění, zda lze zahájit léčbu finerenonem, a k určení počáteční dávky je třeba stanovit hladinu draslíku v séru a odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR). U pacientů s hodnotou eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² je počáteční dávka finerenonu 20 mg jednou denně; s hodnotou eGFR ≥ 25 až < 60 ml/min/1,73 m² je počáteční dávka finerenonu 10 mg jednou denně. Doporučená cílová dávka je 20 mg finerenonu jednou denně. Pokud je hladina draslíku v séru $\leq 4,8$ mmol/l, lze zahájit léčbu finerenonem, při hladině draslíku v séru $> 4,8$ až $5,0$ mmol/l, lze zvážit zahájení léčby finerenonem při dalším sledování hladiny draslíku v séru během prvních 4 týdnů. Léčba finerenonem nemá být zahájena u pacientů s hladinou draslíku v séru $> 5,0$ mmol/l, u pacientů s eGFR < 25 ml/min/1,73 m² a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s hodnotou eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² může léčba finerenonem pokračovat za předpokladu úpravy dávkování založené na hladině draslíku v séru. Pokud je hladina draslíku v séru $> 5,5$ mmol/l, léčbu finerenonem je nutno přerušit. Jakmile je hladina draslíku v séru $\leq 5,0$ mmol/l, lze opět zahájit léčbu finerenonem v dávce 10 mg jednou denně. Vynechanou dávku je třeba užít, jakmile si to pacient uvědomí, ale pouze ve stejný den. Pacient nemá užít 2 dávky, aby nahradil vynechanou dávku. Zvláštní populace viz SPC. Tablety lze zapít sklenicí vody a lze je užívat s jídlem nebo bez jídla. Tablety se nemají užívat s grapefrútem nebo grapefruitovým džusem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku, souběžná léčba silnými inhibitory CYP3A4 (jako je např. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, neflavinir, kobicistat, klaritromycin, telitromycin, nefazodon), Addisonova nemoc. **Zvláštní upozornění a opatření:** U pacientů léčených finerenonem byla pozorována hyperkalémie. Rizikové faktory zahrnují nízkou eGFR, vyšší hladinu draslíku v séru a předchozí epizody hyperkalémie. U těchto pacientů je třeba zvážit častější sledování. Hladina draslíku v séru a eGFR musí být u všech pacientů stanovena znovu za 4 týdny po zahájení nebo opětovném zahájení léčby finerenonem nebo zvýšení dávky finerenonu. Vzhledem k omezeným klinickým údajům má být léčba finerenonem přerušena u pacientů, jejichž onemocnění ledvin pokročilo do konečného stadia (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²). Přípravek Kerendia obsahuje laktózu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Finerenon se během těhotenství nemá podávat bez pečlivého posouzení prospěšnosti léčby pro matku a rizika pro plod. Jestliže žena během užívání finerenonu otěhotní, má být informována o možných rizicích pro plod. Ženy ve fertilním věku mají být upozorněny, aby během léčby finerenonem používaly účinnou antikoncepci. Ženy mají být upozorněny, aby během léčby finerenonem nekouřily. **Interakce:** Finerenon se nemá podávat souběžně s kalium šetřícími diuretiky, s jinými antagonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA) a se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4. Finerenon má být používán s opatrností a je nutné sledovat hladinu draslíku v séru, pokud je užíván souběžně s doplňky, které obsahují draslík, trimethoprimem nebo trimethoprimem/sulfamethoxazolem, se středně silnými a slabými inhibitory CYP3A4 a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. **Nežádoucí účinky:** velmi časté: hyperkalémie, časté: hyponatrémie, hypotenze, svědění, pokles glomerulární filtrace, méně časté: pokles hemoglobinu. **Podmínky uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Držitel rozhodnutí o registraci: Bayer AG, 51368 Leverkusen, Německo **Registrační číslo:** EU/1/21/1616/001-005 (Kerendia 10 mg potahované tablety), EU/1/21/1616/006-010 (Kerendia 20 mg potahované tablety) **Datum poslední revize textu:** 6.2.2023. Výdej přípravku Kerendia 10 mg a 20 mg potahované tablety je vázán na lékařský předpis. Přípravky jsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz. Před předepsáním léčivého přípravku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. Souhrn údajů o přípravku i s informacemi, jak hlásit nežádoucí účinky najdete na www.bayer.cz nebo obdržíte na adrese BAYER s.r.o., Siemsenova 271/4, 155 00 Praha 5, Česká republika. MA-M_FIN-CZ-0028-1 08/2023

9/2024 PP-KER-CZ-0299-1

Bayer s.r.o., Siemsenova 271/4, 155 00 Praha 5, Česká republika

Receptce: Tel: +420 266 101 111, Fax: +420 266 101 957, www.bayer.cz

triglyceridy [TG] anebo i nižší HDL-cholesterol) často provázejí KRM syndrom. Primárním cílem v ovlivnění lipidového profilu je vždy **dosazení cílové hodnoty LDL-cholesterolu podle celkového KV rizika**. Pacienti s KRM syndromem patří velmi často do vysokého nebo velmi vysokého KV rizika, a tak cílové hodnoty LDL-cholesterolu pod 1,8, resp. pod 1,4 mmol/l a snížení alespoň o 50 % výchozí hodnoty nelze dosáhnout jinak než statiny, event. kombinací statinu s ezetimibem.⁷ Pokud nestačí tato perorální terapie a přetrvávají vysoké hladiny LDL-cholesterolu, je k dispozici biologická léčba inhibitory PCSK9 nebo inkisiranem. Při přetrvávající vyšší hladině TG v krvi nalačno se může přidat fenofibrát. Kombinace nižší nebo střední dávky statinu s ezetimibem je velmi vhodná u pacientů s prediabetem nebo s DM, neboť je účinnější a velmi dobře snášená ve srovnání s vysokou dávkou statinu v monoterapii.⁸

V poslední době přibýlo důkazů o prospěšnosti nových antidiabetik SGLT2i a agonistů receptoru pro GLP-1 nejen v léčbě hyperglykemie, ale byl prokázán jejich kardiorenální protektivní účinek, a dokonce i u pacientů bez DM. SGLT2i (dapagliflozin, empagliflozin) jsou indikovány k léčbě chronického SS s mírně sníženou i zachovalou ejekční frakcí levé komory srdeční. Pozitivní účinky gliflozinů na KV systém jsou zprostředkovány řadou mechanismů, z nichž některé dosud nejsou zcela objasněny. Zvýšená osmotická diuréza způsobená natriurézou a glukosurií vede ke snížení intravaskulárního objemu a následně i mírnému poklesu krevního tlaku a zvýšení hematokritu. SGLT2i zvyšují exkreci natria asi

o 30–60 % a ve srovnání s diuretiky dochází také k větší redukci intersticiální tekutiny, což by mohlo vysvětlit menší neurohumorální aktivaci, která se naopak stimuluje při léčbě diuretiky jako následek sníženého intravaskulárního objemu. Předpokládá se, že SGLT2i zlepšují energetický metabolismus myokardu tím, že zvyšují v plazmě ketolátky a jejich zvýšená oxidace zlepši selhávající myokard, který má redukovanou oxidaci glukózy. Základem renoprotekce SGLT2i je snížení intraglomerulárního tlaku konstrikcí vas afferens v glomerulu. Zlepšení renální funkce může nepřímo zlepšit funkci srdce různými mechanismy, např. redukcí aktivity sympatiku, redukcí zánětu apod. Zvýšení produkce erythropoetinu může být také sekundární ke zlepšení stavu ledvin a také vysvětluje zvýšení hematokritu.

Zatímco SGLT2i upřednostňujeme u pacientů s CKD a SS nezávisle na přítomnosti DM, agonisté receptorů pro GLP-1 se indikují především u pacientů s hyperglykemií, obezitou a ASKVO, u kterých se také uplatňuje renoprotektivní efekt. GLP-1 agonisté vedou k redukcí hmotnosti v průměru o 5–10 %, což se může uplatnit i na kardioprotektivním účinku těchto léků. Poslední metaanalýza studií s agonisty GLP-1 receptorů, ve které bylo zařazeno přes 56 tisíc pacientů s DM2, prokázala redukcí kardiovaskulárních a renálních cílů i snížení mortality diabetiků.⁹

V neposlední řadě antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA) spironolakton a eplerenon, které jsou indikovány u rezistentní arteriální hypertenze, ale i u srdečního selhání, a třetí

generace těchto léků finerenon s kardiorenálním protektivním účinkem nabízejí další možnosti v prevenci ASKVO a CKD i v léčbě srdečního a renálního selhání.¹⁰

Závěr

Kardiorenální metabolický (KRM) syndrom je v pozitivní asociaci s rozvojem předčasného aterosklerotického KVO, chronického onemocnění ledvin a DM2. Tyto choroby spojuje společná patofyziologie, avšak v současnosti je možné jim předcházet anebo je léčit společně. Vyhledávání a léčba včasných stadií KRM syndromu představuje jednu z důležitých cest v prevenci ASKVO, DM2 a CKD. Základ životních návyků je předáván při výchově dětí již v rodinách a dále by měl být pozitivně ovlivňován ve školách a základních školách. Edukace, jak zdravě žít, je úkolem celé společnosti. Je známým faktem, že čím vyšší je prosperita společnosti a její kulturní úroveň, tím lepší je zdravotní stav společnosti.

Lékem první volby v ovlivnění prvních stadií KRM syndromu jsou anti-hypertenziva typu inhibitorů RAAS, která nejsou jen léky na snížení krevního tlaku, ale která působí kardiorenálně metabolicky protektivně. V kombinaci se statinem, event. statinem a ezetimibem, zajišťují významnou antislerotickou protektivitu. Důkazy o kardiorenálním protektivním účinku přinesly také studie s SGLT2i, agonisty GLP-1 receptorů a finerenonem. Další pozornost je ve vědeckých studiích věnována ovlivnění natriuretických peptidů a zánětlivých parametrů.

Literatura

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–5.
2. Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardio-renal syndrome. *JACC* 2008;52:1527–1539.
3. Ndumele ChE, et al. A synopsis of the evidence for the science and clinical management of cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2023;148:1636–1664.
4. Marassi M, Fadini GP. The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol* 2023;22(1):195.
5. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000;101:2271–2276.
6. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–840.
7. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *EJH* 2021; doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
8. Moon JS, Park IR, Kim SS. The efficacy and safety of moderate-intensity rosuvastatin with ezetimibe versus high-intensity rosuvastatin in high atherosclerotic cardiovascular disease risk patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, multicenter, open, parallel, phase 4 study. *Diabetes Metabolism J* 2023;47(6):818–825.
9. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular mortality and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:776–85.
10. González-Juanatey JR, Górriz JL, Ortiz A, et al. Cardiorenal benefits of finerenone: protecting kidney and heart. *Ann Med* 2023;55:502–513.

Metabolický syndrom a akutní pankreatitida

– vzájemné vztahy a souvislosti

prof. MUDr. Vladimír Blaha, CSc.
III. interní gerontometabolická klinika LF UK
a FN Hradec Králové

Pacienti s metabolickým syndromem (MetS) mají vysokou incidenci akutní pankreatitidy (AP). Prevalence hospitalizovaných pacientů s AP s MetS se za poslední dekádu zdvojnásobila s trendem zvyšující se úmrtnosti. Přítomnost MetS u pacientů s AP je spojena s vyšší pravděpodobností akutního selhání ledvin, syndromu systémové zánětlivé odpovědi a šoku a vede k významnému nárůstu nákladů na hospitalizaci a délky hospitalizace. Pokud jde o jednotlivé komponenty metabolického syndromu, s vývojem AP jsou nezávisle asociovány vysoké hodnoty celkového cholesterolu (total cholesterol, TC), triglyceridů (TG), glykemie nalačno (fasting plasma glucose, FPG) a nízké hodnoty apolipoproteinu A (Apo A). Úspěšná terapie metabolického syndromu – ať už změnami životního stylu, nebo farmakologickou léčbou – je prostředkem k zamezení rostoucí incidence AP.

Akutní pankreatitida (AP) je zánětlivé onemocnění slinivky břišní, které může způsobit život ohrožující stav. Roční incidence AP za poslední desetiletí vzrostla o neuvěřitelných 100 %, což představuje jak velkou zdravotní hrozbu, tak generuje významné náklady na související zdravotní péči. Dva hlavní patogenetické faktory vzniku AP jsou žlučové kameny (39–44 %) a konzumace alkoholu (17–25 %). Dalšími příčinami mohou být hypertriglyceridemie, genetické faktory, léky, infekce a poškození/obstrukce vývodů slinivky břišní, přičemž každá ze zmíněných příčin tvoří méně než 5 % případů. Popsána je také idiopatická pankreatitida, jejíž příčina je neznámá (15–22 %). Samotná existence rizikových faktorů neznamená ještě vznik AP. Ve skutečnosti se AP vyvine u malého procenta pacientů s rizikovými faktory: AP se vyskytuje pouze u 3–7 % pacientů s cholelitiázou a méně než 10 % alkoholiků. Existují však ještě další agravující faktory podmiňující vznik

AP: kromě expozice tabáku nebo jiným environmentálním toxinům jsou to především nemoci jako obezita a diabetes mellitus.

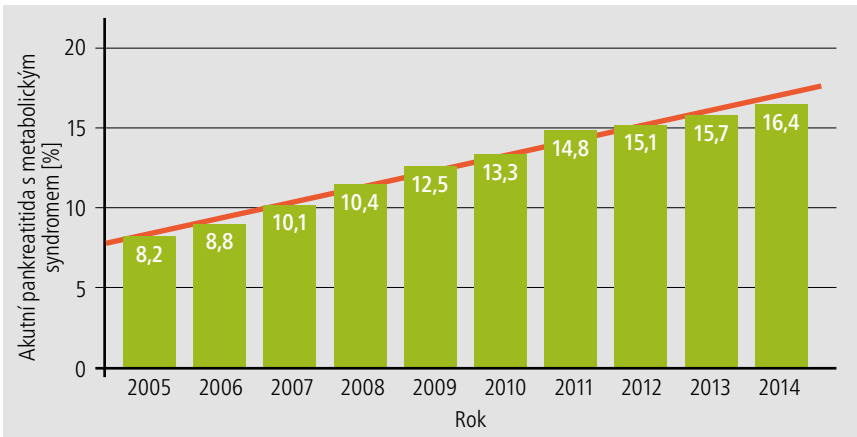
Metabolický syndrom

V důsledku obrovského ekonomického rozvoje a sociálního pokroku, kterého bylo celosvětově dosaženo v průběhu posledních desetiletí, se životní styl a stravovací zvyklosti podstatně změnil. To je spojeno s vysokou prevalencí metabolického syndromu. V České republice je odhadnuta na přibližně 30 % dospělé populace, což je v souladu s odhady pro mnoho evropských zemí, kde prevalence kolísá mezi 20 a 30 %. Tato čísla se mohou v jednotlivých studiích lišit v závislosti na použitých diagnostických kritériích a zkoumaných populacích. Celosvětově se odhady prevalence metabolického syndromu pohybují v širokém rozmezí, od přibližně 20 % až do více než 40 % dospělé populace v některých

zemích, přičemž v USA, na Středním východě a v některých částech Latinské Ameriky byly zaznamenány vyšší prevalence. Zvýšený výskyt je často spojen s urbanizací, západním stylem stravování a sedavým způsobem života.

Nárůst velikosti populace s obezitou a zvýšená incidence AP nejsou náhodné. V rozsáhlé recentní studii byl hodnocen soubor 345 444 pacientů, kteří byli v USA mezi lety 2005 a 2014 hospitalizováni s diagnózou akutní pankreatitidy a metabolického syndromu (MetS). Prevalence pacientů hospitalizovaných s AP a MetS se za poslední dekádu zdvojnásobila (z 8,2 % na 16,4 %, $p < 0,01$) (Obr. 1). Byl zaznamenán také mírný, ale významný nárůst úmrtnosti ($p < 0,01$) (Obr. 2).

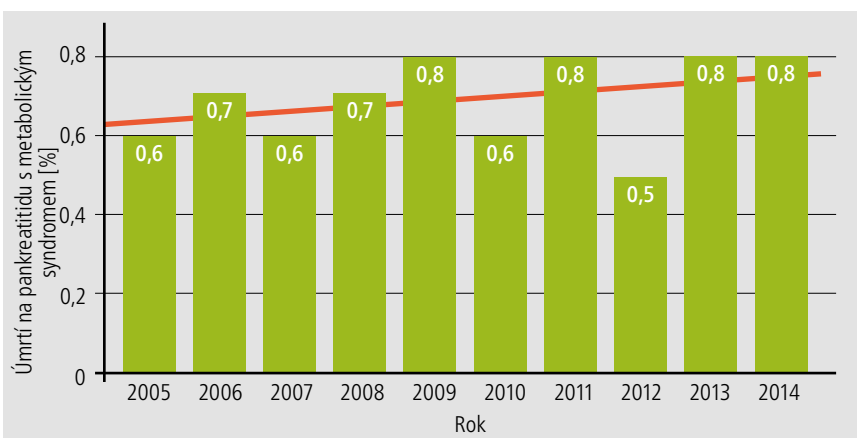
Ve srovnání s pacienty s AP s MetS byli pacienti s AP bez MetS mladší (56,9 vs. 50,7 let), bylo zde vyšší procento žen (44,8 % vs. 48,6 %) a vyšší procento kavkazské rasy (65,5 % vs. 62,5 %), ale nižší procento Afroameričanů (17,6 % vs. 16,4 %)



Obr. 1 – Trendy v prevalenci pacientů hospitalizovaných s akutní pankreatitidou a metabolickým syndromem. [Upraveno podle Singh A, Garg R, Siddiqui MT, et al. S0089 Acute pancreatitis and metabolic syndrome: prevalence, trends, and outcomes. Online. Am J Gastroenterol 2020;115(1):S42–S43. Dostupné z: <https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000702404.51011.ee>.]

a Hispánců (13,9 % vs. 12,6 %) ($p < 0,001$). Také měli výrazně nižší komorbiditní index (Charlson Comorbidity Index, CCI) (1,77 vs. 0,76, $p < 0,001$). Po korekci na věk, pohlaví, rasu, užívání alkoholu a CCI byla pravděpodobnost akutního poškození ledvin (AKI), syndromu systémové zánětlivé odpovědi (SIRS) a šoku výrazně vyšší u pacientů s AP s MetS než bez MetS (upravený poměr šancí [aOR]: 1,26, 1,68 a 1,08, vše $p < 0,01$). Přítomnost MetS však byla spojena s nižší úmrtností, potřebou mechanické ventilace (MV) a portální žilní trombózou (PVT) u pacientů s AP než bez MetS (aOR: 0,49, 0,89 a 0,79, vše $p < 0,001$). Celkové náklady na hospitalizaci a délka pobytu (LOS) byly výrazně vyšší u pacientů s AP s MetS než bez MetS (34 112 USD vs. 31 085 USD a 5,12 vs. 5,07 dne, $p < 0,01$).

Metabolický syndrom je definován čtyřmi vzájemně souvisejícími faktory: hyperglykemie, hyperlipidemie (zejména zvýšené triglyceridy [TG] a nízký cholesterol v lipoproteinech s vysokou hustotou [HDL]), obezita a hypertenze. Je obecně považován za rizikový faktor pro kardiovaskulární onemocnění. Ačkoli dosud nepanuje všeobecná shoda co do mechanismu vzniku metabolického syndromu, je evidentní, že všechny čtyři složky metabolického syndromu jsou navzájem provázány tím, že sdílejí společné patofyziologické procesy. Vzhledem k obecně přijímanému konceptu vzájemné souvislosti mezi metabolickým syndromem a zánětem lze předpokládat, že metabolický syndrom může mít také významný dopad na vznik AP. Jaké k tomu máme důkazy?



Obr. 2 – Trendy v mortalitě pacientů hospitalizovaných s akutní pankreatitidou a metabolickým syndromem. [Upraveno podle Singh A, Garg R, Siddiqui MT, et al. S0089 Acute pancreatitis and metabolic syndrome: prevalence, trends, and outcomes. Online. Am J Gastroenterol 2020;115(1):S42–S43. Dostupné z: <https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000702404.51011.ee>.]

Hyperglykemie

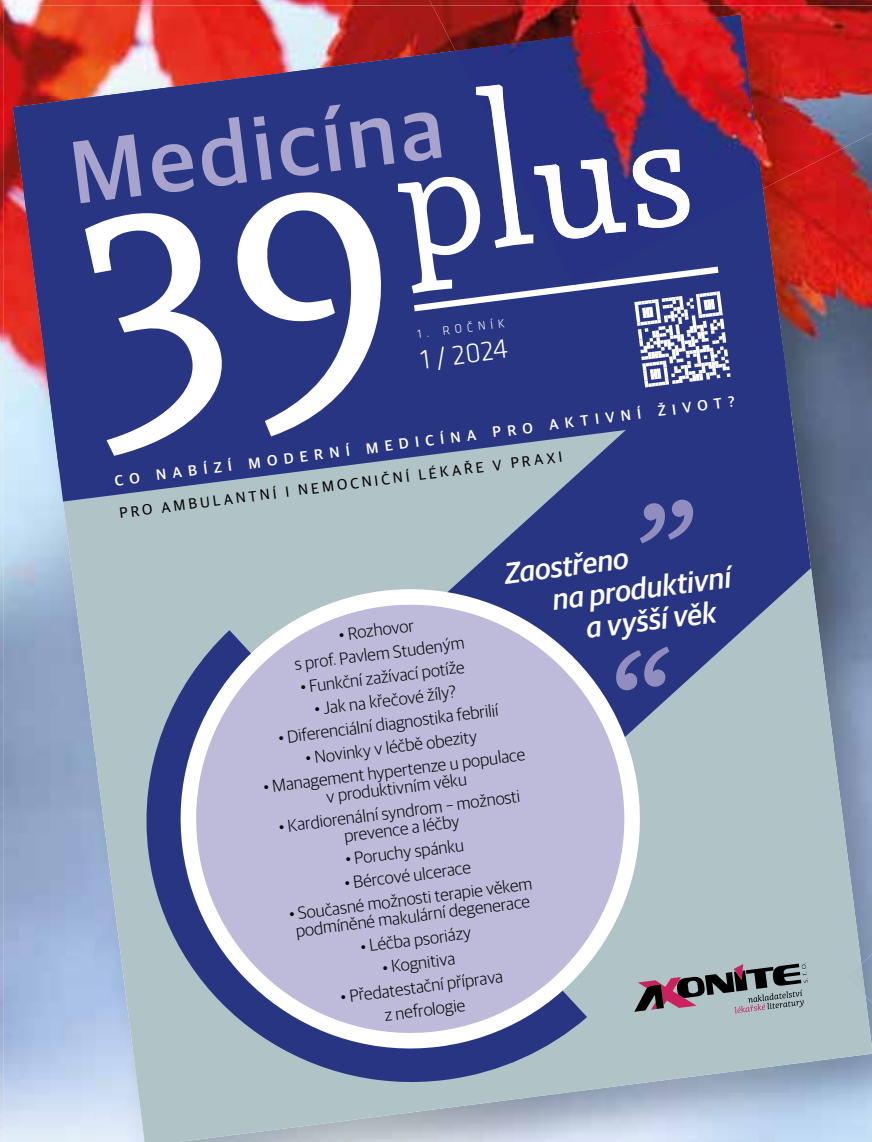
Hyperglykemie je po desetiletí považována za rizikový faktor AP. Vyšší incidenci AP mezi pacienty s hyperglykemií prokázalo několik studií. Hyperglykemie pozitivně korelovala s AP (OR: 2,261; 95% CI: 1,367–3,742, $p = 0,001$). Ačkoliv přesný mechanismus mezi hyperglykemií a vznikem AP zůstává nejasný, existuje několik možných teorií. Vysoká hladina glukózy v plazmě zvyšuje mitochondriální oxidační stres tím, že podporuje produkci reaktivních forem kyslíku (ROS) a oxidaci lipidů prostřednictvím akumulace cytosolického Ca^{2+} . Dále, v důsledku dysfunkce beta buněk a následné hyperinzulinemie, mohou beta buňky ztratit svou citlivost na inhibiční hormon somatostatin, což může být důležitý faktor vyvolávající AP. Řada prozánětlivých faktorů, resp. cytokinů, které jsou aktivovány v důsledku inzulínové rezistence, včetně jaderného faktoru kappaB (NF- κ B), TNF- α , amylinu a interleukinu-6, je také pokládána za zodpovědné v indukování a progresi AP.

Hypertriglyceridemie a hypertriglyceridemický pas – kombinace centrální obezity a hypertriglyceridemie

Je dobře známo, že hypertriglyceridemie souvisí s morbiditou a mortalitou AP. Dosud provedené klinické studie prokázaly, že TG spouští inflamatorní reakce, které mohou následně vyústit v chronický zánět a inzulínovou rezistenci prostřednictvím toll-like receptoru 4 (TLR4) a tímto mechanismem nakonec způsobit poškození lyzosomů, generování ROS a sekreci prozánětlivých cytokinů. Kromě toho HDL-cholesterol působí protizánětlivě prostřednictvím ATP-vazebného transportéru ABCA1. Tato schopnost může být narušena, pokud je Apo A oxidován makrofágovou myeloperoxidázou (MPO), jako je tomu u pacientů s aterosklerózou a pravděpodobně i u AP. Dostupné klinické kohortové studie naznačují, že se AP vyskytuje častěji u subjektů se zvýšeným obvodem pasu a zvýšenými hladinami triglyceridů. Navíc kombinace centrální obezity a hypertriglyceridemie, což je fenotyp hypertriglyceridemického pasu (HTGW), je spojena s vyšším rizikem AP (Obr. 3). Riziko AP se postupně zvyšuje s nárůstem indexu WTI (Waist-to-Triglyceride Index).

Je známo, že hypertriglyceridemie je třetí nejčastější příčinou AP a tvoří přibližně 5 % všech případů. Obecně riziko

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

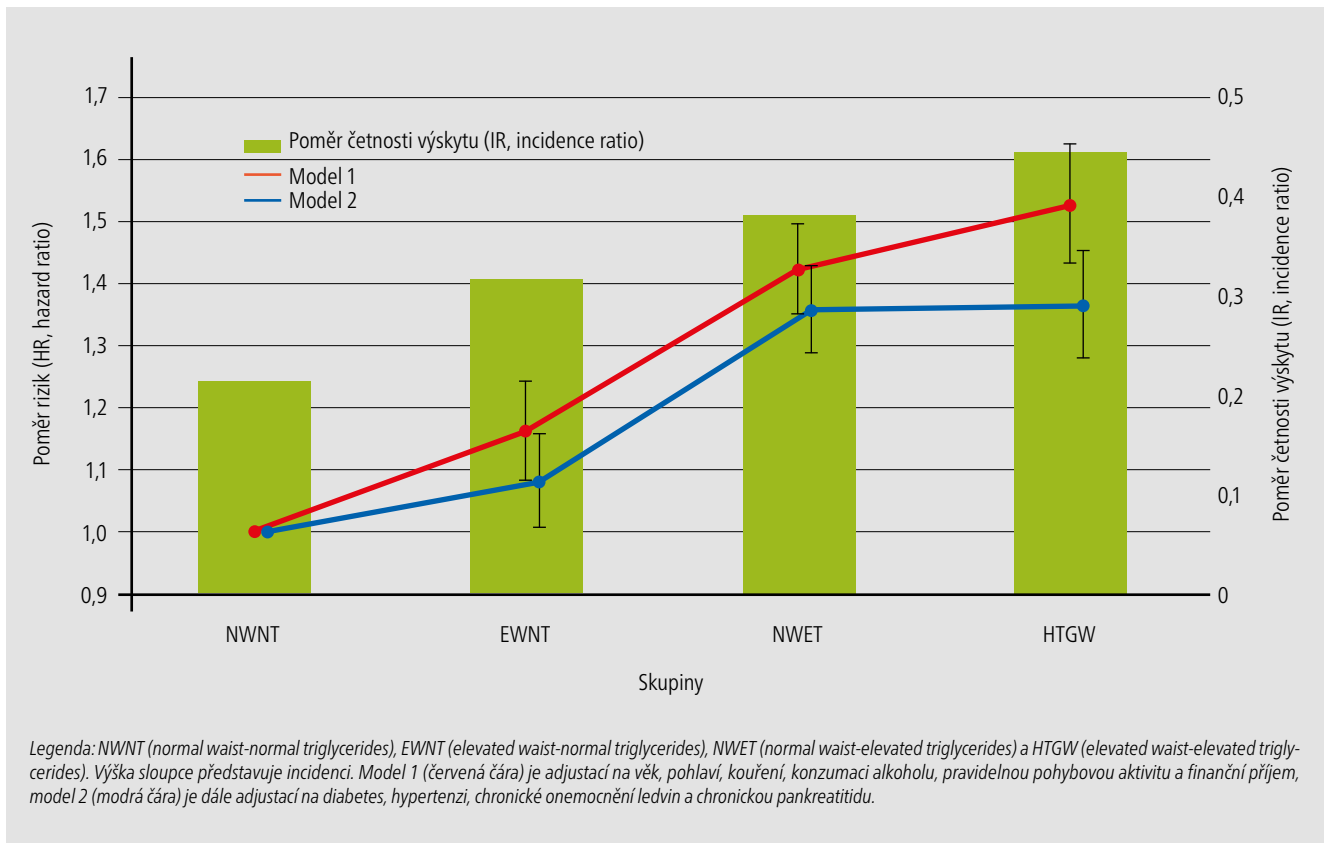


PRVNÍ
ukázkové číslo
Vám zašleme
ZDARMA

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



Objednáním prvního čísla se k ničemu nezavazujete



Obr. 3 – Incidence a riziko vzniku akutní pankreatitidy v závislosti na fenotypu hypertriglyceridemického pasu. [Upraveno podle: Chung KH, Choi YH, Cho IR, et al. Hypertriglyceridaemic waist phenotype and waist circumference triglyceride index are associated with higher incidence of acute pancreatitis: A nationwide population-based retrospective cohort study. *Online. BMJ Open* 2023;13(8):e071213–e071213. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-071213>. [cit. 2024-03-06].]

činí přibližně 5 %, když hladiny triglyceridů přesahují 11 mmol/l, a zvyšuje se na 10–20 %, když hladiny přesahují 20 mmol/l. Nicméně riziko pankreatitidy roste i při mírném nárůstu hladin triglyceridů a se stoupající hladinou triglyceridů se postupně zvyšuje. Riziko je ještě vyšší, pokud je zvýšený obvod pasu. Pacienti s hypertriglyceridemií a abdominální obezitou mají také horší a závažnější průběh AP a vyšší incidenci lokálních komplikací. Fenotyp HTGW je dále spojen se syndromem systémové zánětlivé odpovědi a selháním orgánů. Kromě toho máme k dispozici data prokazující, že fenotyp HTGW je úzce spojen se steatózou pankreatu (také označováno jako nonalcoholic fatty pancreas disease), což naznačuje, že viscerální obezita a steatóza slinivky břišní mohou být spojeny s AP. Existuje několik hypotéz, které mohou vysvětlit korelaci mezi fenotypem HTGW a incidencí AP. Jednak je viscerální obezita také rizikovým faktorem pro cholelitiázu, která může způsobit pankreatitidu. Nicméně v jiných studiích bylo prokázáno, že obezita zvyšuje riziko

nejen pankreatitidy způsobené žlučovými kameny, ale také pankreatitidy nesouvisící se žlučovými kameny přímým účinkem obezity navíc k cholelitiáze. Několik nepřímých důkazů naznačuje, že uvolňování lipolytických nenasycených mastných kyselin může zhoršit pankreatitidu. Také steatóza slinivky břišní spojená s obezitou a nekróza peripankreatického tuku, které jsou u obezních pacientů běžné, jsou považovány za hlavní faktory pro zhoršení průběhu pankreatitidy. Viscerální tuk tak může být přímou příčinou pankreatitidy samotné. Důvod, proč hypertriglyceridemie zvyšuje incidenci pankreatitidy, lze vysvětlit v podobném kontextu. Lipolýza cirkulujících triglyceridů pankreatickou lipázou uvolňuje nenasycené mastné kyseliny, které mohou vést k nekróze acinárních buněk a AP. Na druhé straně existuje teorie, že v důsledku hypertriglyceridemie dochází k mikrotrombózám v pankreatických cévách, což způsobuje ischemii a infarkt slinivky, které vedou k AP. Jak obvod pasu, tak hladiny triglyceridů se ukázaly být významnými prediktivními faktory AP.

Obezita

V současnosti je obezita považována za globální pandemii, která představuje velkou hrozbu pro lidské zdraví. Některé studie ukázaly, že výskyt obezity pozitivně koreluje se závažností AP. RR (risk ratio) mezi obezitou a výskytem AP byl 1,8 (95% CI: 1,3–2,6), jiní autoři však neprokázali spojení mezi obezitou a AP (p = 0,246), což je v souladu i s nálezy nedávné rozsáhlé prospektivní kohortové studie (RR: 1,02, 95% CI: 0,68–1,53). Na zvířecím modelu bylo ukázáno, že obezita souvisí se zánětlivým stavem prostřednictvím sekrece prozánětlivých cytokinů, jako jsou TNF-α a interleukin-6. Navíc hladina adiponektinu, prozánětlivého cytokinu, je při obezitě snižena. Předpokládáme, že obezita může zhoršit závažnost AP, ale sama o sobě není faktorem, který vede ke vzniku AP – k tomu jsou nutné další rizikové faktory. Viscerální obezita, subtyp obezity, je považována za metabolicky aktivní stav. Výskyt biliární pankreatitidy byl pozitivně korelován s intrapancreatickým

tukem. Mohlo by to být způsobeno zvýšením koncentrace cholesterolu ve žluči, což by následně mohlo vyvolat tvorbu žlučových kamenů. Navíc viscerální tuk byl také spojen se závažností AP. Hladina adiponektinu by se měla kvůli přítomnosti nadměrného množství viscerálního tuku paradoxně snížit, což by následně zvýšilo sekreci prozánětlivých cytokinů, jako jsou TNF- α a interleukin-6, a tím by mohlo dojít k posílení zánětlivé reakce. Mimochoodem lipotoxicita způsobená viscerální obezitou může také vést k sehlání orgánů u pacientů s AP.

Vliv hypolipidemik na riziko akutní pankreatitidy

Zajímavá a důležitá je problematika vztahu mezi terapií statiny nebo fibráty a vznikem pankreatitidy ve velkých randomizovaných studiích. V 16 placebem a standardní péčí kontrolovaných studiích se statiny se 113 800 účastníky provedených během sledování průměrně po dobu 4,1 let se u 309 účastníků vyvinula

pankreatitida (134 při léčbě statinem, 175 v kontrolním souboru) (RR: 0,77 [95% CI: 0,62–0,97; $p = 0,03$; $p = 0$ %]). Počet pacientů, které je třeba léčit ke vzniku akutní pankreatitidy (number needed to treat), je 1175 (95% CI: 693–9195) během 5 let. V pěti studiích srovnávacích dávky statinů s 39 614 účastníky po dobu 4,8 let se vyvinula pankreatitida u 156 účastníků (70 při intenzivní dávce, 86 při mírné dávce) (RR: 0,82 [95% CI: 0,59–1,12; $p = 0,21$; $p = 0$ %]). Kombinované výsledky všech 21 studií se statiny prokázaly snížení rizika vzniku pankreatitidy (RR: 0,79 [95% CI: 0,65–0,95; $p = 0,01$; $p = 0$ %]). V sedmi studiích s fibráty se 40 162 účastníky a sledování průměrně po dobu 5,3 let se vyvinula pankreatitida u 144 účastníků (84 při terapii fibráty, 60 v placebové větvi) (RR: 1,39 [95% CI: 1,00–1,95; $p = 0,053$]). Vstupní průměrné hladiny triglyceridů v těchto studiích se pohybovaly od 1,4 mmol/l do 2,15 mmol/l. Dále je k dispozici sedm randomizovaných klinických studií, které sledovaly pacienty

léčené fibráty a hodnotily riziko vzniku pankreatitidy. Celkem se jednalo o 40 162 pacientů sledovaných průměrně 5,3 let. Základní průměrné hladiny triglyceridů v těchto studiích se pohybovaly od 1,6 mmol/l do 2,1 mmol/l. Během léčby se vyvinula pankreatitida u 144 pacientů (0,36 %) (84 léčených fibráty, 60 léčených placebem) (RR: 1,39 [95% CI: 1,00–1,95; $p = 0,053$]). To představuje 935 léčených pacientů během 5 let ke vzniku jedné pankreatitidy (number needed to harm) (95% CI: 388 až > 50 000). Lze tedy uzavřít, že v randomizovaných studiích byla terapie statinem spojena s nižším rizikem vzniku pankreatitidy u pacientů s normálními nebo mírně zvýšenými hladinami triglyceridů. Nebyla prokázána asociace mezi užíváním terapie fibráty a rizikem vzniku pankreatitidy.

Práce byla podpořena projekty Cooperatio vědní oblast METD LF UK Hradec Králové, AZV MZ ČR NU22-01-00151.

Literatura

1. Bi Y, Wang J, Li M, Zhou J, et al. The association between pancreas steatosis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. Online. Diabetes/metabolism research and reviews 2019; 35(5):e3142-n/a. ISSN 1520-7552. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3142>. [cit. 2024-03-06].
2. Chung KH, Choi YH, Cho IR, et al. Hypertriglyceridaemic waist phenotype and waist circumference triglyceride index are associated with higher incidence of acute pancreatitis: A nationwide population-based retrospective cohort study. Online. BMJ Open 2023; 13(8):e071213–e071213. ISSN 2044-6055. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-071213>. [cit. 2024-03-06].
3. Niknam R, Moradi J, Jahanshahi KA, et al. Association between metabolic syndrome and its components with severity of acute pancreatitis. Online. Diabetes Metab Syndr Obes 2020; 13:1289–1296. ISSN 1178-7007. Dostupné z: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S249128>.
4. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. Online. JAMA 2012; 308(8):804–811. Dostupné z: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.8439>.
5. Shen Z, Wang X, Zhen Z, et al. Metabolic syndrome components and acute pancreatitis: a case-control study in China. Online. BMC Gastroenterol 2021; 21(1):17. ISSN 1471-230X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01579-3>.
6. Sing A, Garg R, Siddiqui MT, et al. S0089 Acute pancreatitis and metabolic syndrome: prevalence, trends, and outcomes. Online. Am J Gastroenterol 2020; 115(1):S42–S43. ISSN 0002-9270. Dostupné z: <https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000702404.51011.ee>.
7. Zhu S, Ding Z. Acute pancreatitis and metabolic syndrome: genetic correlations and causal associations. Online. Endocrine. 2023. ISSN 1355-008X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03584-4>.

Inzerce



Česká lékařská společnost
Jana Evangelisty Purkyně, z.s.

✉ czma@cls.cz

📘 facebook

www.cls.cz

Hypertenze a mozek

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

Hypertenze ohrožuje několik cílových orgánů. Významné místo mezi nimi zaujímá mozek, kdy na rozdíl od ostatních cílových orgánů je jeho poškození ireverzibilní. Hypertenze je z hlediska CNS důležitá především z důvodu rizika vzniku cévních mozkových příhod (CMP) nebo tranzientní ischemické ataky (TIA) a dochází k poklesu kognitivních funkcí a demenci. Zatímco CMP je náhlá příhoda, k poklesu kognitivních funkcí při nekontrolované hypertenzi dochází postupně vlivem kumulace nepříznivého vysokého tlaku krve na stěnu cév. Hypertenzí mediované orgánové poškození (HMOD) mozku v podobě změn v bílé hmotě mozkové a atrofie šedé hmoty jsou patrné na magnetické rezonanci skoro u poloviny pacientů s hypertenzí. Hypertenze vede k patofyziologickým změnám mozkové tkáně ovlivněním struktury a funkce mozkových cév jednak hemodynamicky, jednak je spojena také s endoteliální dysfunkcí, oxidačním stresem a zánětem. V posledních několika letech byly zjištěny nové možné mechanismy na molekulární úrovni. Nepříznivou prognózu hypertoniců z hlediska poškození mozku, riziko rozvoje demence a nesoběstačnosti může zvrátit důsledná a včasná léčba hypertenze. Podle současných doporučení je u osob po prodělané CMP doporučeno snížení krevního tlaku (TK) a dosažení cílových hodnot pod 130/80 mmHg.¹

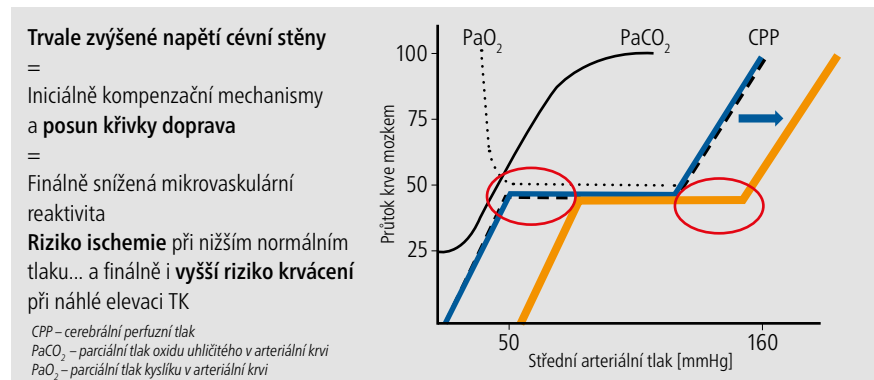
Cévní mozkové příhody jsou druhou nejčastější příčinou smrti v ČR.² Více než polovina (54 %) všech CMP je způsobena vysokým krevním tlakem. Jedinci s hypertenzí mají 3–4× vyšší riziko CMP než obecná populace. Poškození mozku navozené hypertenzí zahrnuje kromě CMP také pokles kognitivních funkcí a rozvoj demence. Na rozdíl od akutních CMP jde o dlouhodobý proces kumulací nepříznivého dopadu krevního tlaku v čase. Předchází mu HMOD mozku, které lze zjistit u 44 % jedinců s hypertenzí.³ Demence je přitom onemocnění, které brzy nabude pandemických rozměrů. Podle odhadů se v ČR do roku 2050 počet pacientů s demencí více než zdvojnásobí ze stávajících 180 000 na 400 000 případů. Hypertenze přispívá zásadní měrou k rozvoji demence cestou zvýšení tuhosti intrakraniálních tepen.^{4,5} Neléčená mírná až střední hypertenze ve věku 50–60 let zvyšuje

riziko lézí bílé hmoty spojených s demencí až o 61 %.⁶

Poškození mozku navozené hypertenzí

Mozek vzhledem ke své energetické náročnosti potřebuje udržet dostatečné

krevní zásobení. Proto mozková perfuze podléhá autoregulaci. Pásmo středního arteriálního tlaku (SAT), kdy je mozek schopen udržet si konstantní perfuzi, je ohraničeno hodnotami 50–160 mmHg. Při nižším SAT hrozí hypoperfuze, ischemická nekróza a apoptóza, při vyšším SAT průtok v mozkových tepnách



Obr. 1 – Vliv hypertenze na autoregulaci mozkové perfuze. [Upraveno podle: Unvgvari Z, et al. Nature Reviews. Nephrology 2021;17:639–653. Tomek A, et al. Neurointenzivní péče. 3. vydání. Praha: Mladá fronta, 2018.]

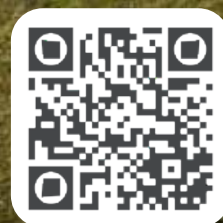
**XXVI. SYMPOZIUM
KLINICKÉ FARMACIE
RENÉ MACHA**

22. – 23. listopadu 2024
Hotel GALANT, Mikulov

**Terapie revmatických
a neurologických onemocnění**



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



50.
ANGIODNY 2025

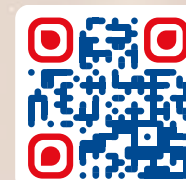
50. angiologické dny s mezinárodní účastí

6.–8. března
Vienna House by Wyndham
Diplomat Prague



www.angiodny.cz

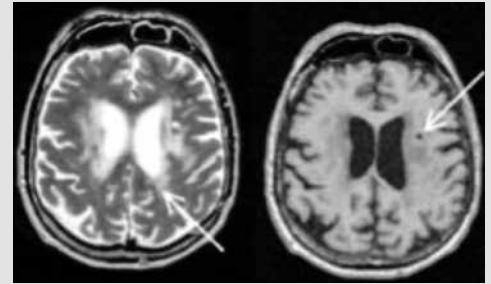
AMCA, spol. s r. o., t: +420 731 496 062
e: amca@amca.cz, www.amca.cz



rapidně stoupá, dochází k poruše hematoencefalické bariéry, rozvoji edému, krvácení. Rozvíjí se symptomy hypertenzní encefalopatie – zrakové obtíže, poruchy vědomí, somnolence, zmatečnost. Dlouhodobé působení zvýšeného TK u pacientů s hypertenzí je spojeno se zvýšeným napětím cévní stěny, kdy dochází ke snížení mikrovaskulární reaktivity. To znamená, že klesá schopnost mozku udržet perfuzi za daného krevního tlaku.^{7,8} Jde o tzv. posun křivky kompenzačních mechanismů doprava. Mozek pacienta s hypertenzí sice dobře zvládá vyšší hodnoty TK, ale zároveň mu pak hrozí poškození při nižším normálním TK (Obr. 1). Postupná přestavba cévní stěny v důsledku dlouhodobého působení vysokého TK je navíc podkladem hypertenzní mikroangiopatie provázené zvýšeným rizikem ruptury cévní stěny a mozkového krvácení při náhlé elevaci TK. Důsledkem hypertenzní mikroangiopatie jsou také chronické změny mozkové tkáně v podobě hyperdensity bílé hmoty a mikrokrvácení. V posledních letech máme nové poznatky o mechanismech na molekulární úrovni souvisejících s imunitním systémem. Toll-like receptory jsou skupinou bílkovinných receptorů na povrchu cytoplazmatických membrán, schopných rozeznat cizí, tedy potenciálně nebezpečné struktury a vlivy. Vyskytují se zejména u buněk imunitního systému (monocyty, makrofágy, dendritické buňky, ale i na buňkách střevního, ledvinného a plicního endotelu). Uvolňují prozánětlivé cytokiny, TNFs, monokinázy, chemokinázy, interleukin a jiné zánětlivé mediátory. Vlivem hypertenze mohou navodit zánět, endoteliální dysfunkci a kardiovaskulární onemocnění. Toll-like receptory mají vliv na vznik a progresi hypertenzního poškození cév. Mohou se tak stát novými markery cévního poškození a budoucím cílem terapeutické intervence. Změny v mozkové tkáni jsou bohužel patrné jen

HBH + NĚMÝ INFARKT

NMR zobrazení mozku osoby staré 75 let. Tato osoba má závažný stupeň HBH (hyperdensity bílé hmoty) (šipka), převážně v periventrikulární oblasti, dobře viditelný na snímku vlevo. Má rovněž němý infarkt (šipka) v bílé hmotě, který se zobrazuje jako zeslabení signálu na snímku vpravo.



Obr. 3 – Subklinická orgánová poškození mozku (NMR zobrazení).

na magnetické rezonanci (MR), a to i u jedinců bez jakýchkoliv klinických příznaků.⁹ Rozvíjí se pomalu, ale postupně vedou k deficitu mozkových funkcí. Patří mezi ně kognitivní deficit až demence, motorické poruchy, včetně parkinsonismu, senzitivní i sensorické poruchy. Jde o chronické změny provázející hypertenzi, které pacientům hrozí stejně jako akutní dekompenzace zahrnující hypertenzní encefalopatii, ischemickou CMP a intracerebrální hemoragie (Obr. 2 a 3).

HMOD mozku zahrnuje hyperdensitu v bílé hmotě, které nacházíme u všech starších osob s hypertenzí, němé infarkty, přítomné u 10–30 % hypertoniků, a mikrokrvácení, která se vyskytují asi u 5 % těchto pacientů (Tab. 1). Relativní riziko demence je při výskytu 1–2 lakunárních infarktů v bílé hmotě 20násobné.²

Tab. 1 – Subklinická orgánová poškození mozku (NMR diagnostika)

Hyperdensity bílé hmoty	téměř u všech starších osob s hypertenzí
Němé infarkty	u 10–30 % osob s hypertenzí
Mikrohemoragie	u 5 % osob s hypertenzí

Z chronických změn je dobře doložen vliv hypertenze na pokles kognitivních funkcí. Ve studii zahrnující 198 965 jedinců starších 60 let se vyvinula demence během 15 let sledování u 6270 osob. Pří-

tomnost hypertenze zvyšovala toto riziko o 19 %.¹⁰

Například podle práce autorů Jennings et al. z roku 2005 vykazovali hypertonici horší slovní i prostorovou paměť oproti normotonikům, a to i přes jen lehce zvýšený průměrný krevní tlak (TK) v nemocné skupině 144/84 mmHg. Jedním z prvních projevů hypertenzního poškození mozku může být úbytek sluchu. Zhoršení sluchu u rizikových osob by tak nemělo být bráno na lehkou váhu a tyto pacienti by měli být vyšetřeni na rizikové faktory a případně adekvátně intervenováni.

Jaký má vliv antihypertenzní léčba na riziko vzniku demence?

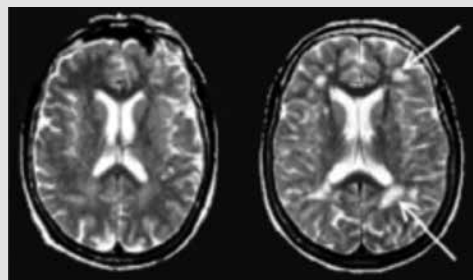
Že vysoký krevní tlak, jeho variabilita a ortostatická hypotenze mozkové funkce ohrožují, je nasnadě. Jaký je vliv antihypertenzní léčby? Metaanalýza 14 randomizovaných kontrolovaných studií s antihypertenzivy zahrnující celkem 96 158 pacientů s hypertenzí bez demence a kognitivního deficitu s délkou sledování 49 měsíců ukázala, že užívání antihypertenzní medikace významně snižuje riziko demence, a to o 7 %.¹¹ Podobně přesvědčivá jsou také data pro to, že intenzivní kontrola krevního tlaku vede ke zpomalení progresu kognitivního deficitu. Příkladem je postanalýza studie SPRINT MINI, ve které byla intenzivní léčba hypertenze s cílovou hodnotou sTK 120 mmHg spojena se snížením rizika kognitivního deficitu (pokles mírného kognitivního poškození o 15 %) oproti méně přísnému cíli a tento efekt přetrvával dlouhodobě i po ukončení aktivního období.¹²

Závěr

Hypertenze je nejdůležitějším rizikovým faktorem kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních nemocí. Má vliv na strukturální a funkční změny mozku. Tyto změny jsou nevratné a rozvíjí se poměrně

HYPERDENSITY BÍLÉ HMOTY

NMR zobrazení mozku dvou 65letých osob. Osoba vlevo nemá na tomto řezu viditelné subklinické mozkové léze, zatímco osoba vpravo má hyperdensitu bílé hmoty vysokého stupně (šipky).



Obr. 2 – Subklinická orgánová poškození mozku (NMR zobrazení).

brzy. Mikrovaskulární poškození mozku je dlouhodobě asymptomatické, až později vede ke kognitivnímu a motorickému poškození. V posledních letech se věnuje pozornost toll-like receptorům, které se mohou stát markery cévního poškození.

K diagnostice prvních změn bílé a šedé hmoty vede vyšetření magnetickou rezonancí. U starších hypertoniků nacházíme změny velmi často, včetně drobných infarktů a mikrohemoragií, bez klinického korelátu. Závažnost těchto změn rozho-

duje o budoucím poškození jedinců kognitivními deficity, demenci, ale také o mozkových ischemických a hemoragických příhodách. Na základě těchto změn je třeba intenzivní léčba hypertenze k cílovým hodnotám pod 130/80 mmHg.

Literatura

1. Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2022. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 2022;12(Suppl.):1–25.
2. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396(10258):1204–1222. Available from: <http://www.healthdata.org/czechrepublic>.
3. Henskens LH, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, et al. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients. *J Hypertens* 2009;27(4):846–853.
4. Elyas S, Adingupu D, Aizawa K, et al. Cerebral small vessel disease, systemic vascular characteristics and potential therapeutic targets. *Aging (Albany NY)* 2021;13(18):22030–22039.
5. Melgarejo J, Vernooij MW, Ikram MA, et al. Intracranial carotid arteriosclerosis mediates the association between blood pressure and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Study. *Prezentováno na kongresu ESC 2022 v Barceloně.*
6. Sierra C, de La Sierra A, Mercader J, et al. Silent cerebral white matter lesions in middle-aged essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2002;20(3):519–524.
7. Souček M, Kára T, a kol. *Klinická patofyziologie hypertenze*. Praha: Grada Publishing, 2002:647 s.
8. Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, et al. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nar Rev Nephrol* 2021;17(10):639–654.
9. Tomek A. Dopady nekontrolované hypertenze na CNS. *Vnitř Lék* 2023;69(2):105–108.
10. Littlejohns TJ, Collister JA, Liu X, et al. Hypertension, a dementia polygenic risk score, APOE genotype, and incident dementia. *Alzheimers Dement* 2023;19(2):467–476. doi: 10.1002/alz.12680. Epub 2022 Apr 19.
11. Hughes D, Judge C, Murphy R, et al. Association of blood pressure lowering with incident dementia or cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2020;323(19):1934–1944.
12. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. Association of intensive vs standard blood pressure control with cerebral white matter lesions. *JAMA* 2019;322(6):524–534.

Inzerce

ordinace VPL - Neratovice (Středočeský kraj)

HLEDÁME LÉKAŘE/KU

čistá mzda 90 000 Kč
(30 hod/týden),
možnost i částečného úvazku

příspěvek na vzdělávací
akce 20 000 Kč/rok

flexibilní volba ordinačních hodin

pomůžeme Vám
vyřešit dopravu do ordinace

proplatíme členský poplatek ČLK



náborový příspěvek
90 000 Kč čistého
(při plném úvazku)

Inhibitory DPP-4 a inkretinová mimetika pro primární péči

MUDr. Zdeněk Hamouz
všeobecný praktický lékař v Chomutově,
člen Českého institutu
metabolického syndromu

Praktičtí lékaři se ve své praxi denně setkávají s diabetiky a diabetes mellitus 2. typu (DM2) dnes již ve velké míře léčí. DM2 se týká takřka 10 % populace (v současné době je evidováno přes jeden milion diabetiků). Z toho asi 20 % je léčeno praktickými lékaři a je v zájmu celého systému zdravotní péče, aby tito lékaři měli přístup k moderní léčbě této nemoci.

Diabetes mellitus 2. typu je charakterizován kombinací poruchy sekrece inzulínu, inzulinovou rezistencí, zvýšenou sekrecí glukagonu a nedostatečným inkretinovým efektem. Zvýšit sekreci inzulínu dokážou preparáty sulfonylurey, inhibitory DPP-4 (inhibitory dipeptidylpeptidázy 4, gliptiny) a GLP-1 agonisté (glucagon-like peptide 1 agonisté – označování též jako agonisté receptoru GLP-1, GLP-1 receptoroví agonisté či GLP-1 analoga). Poslední dvě jmenované skupiny patří mezi nejmodernější antidiabetika. Léčba preparáty sulfonylurey je sice levná, ale s rostoucím poznáním se již stává léčbou obsoletní, a je proto namístě, že praktičtí lékaři dostali do rukou preparáty ovlivňující hladiny inkretinových hormonů. Naposledy od října loňského roku i skupinu GLP-1 agonistů.

Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)

GLP-1 je jedním ze dvou základních hormonů inkretinového systému. Je produkován střevními buňkami a má velmi krátký poločas (v minutách dojde k rychlé degradaci enzymem dipeptidylpeptidázou 4). Na periférii je jeho účinek zprostředkován aktivací receptorů pro GLP-1. U DM2 je prokazován defekt jeho tvorby. Výlev GLP-1 mohou aktivovat cukry (především glukóza), mastné kyseliny i proteiny tak, že se vážou na receptory přítomné na apikální membráně enterokrinních L-buněk ve střevě. Proloužení biologického poločasu

GLP-1 se děje buď útlumem jeho degradace cestou inhibitorů DPP-4 (gliptinů), anebo přímou stimulací receptoru peptidovými agonisty (GLP-1 receptoroví agonisté, GLP-1RA), kteří jsou zároveň odolní k degradaci dipeptidylpeptidázou 4.

GLP-1 zvyšuje citlivost beta buněk pankreatu k sekrečnímu podnětu, upravuje kvalitu sekrece inzulínu v první fázi sekrece inzulínu (a zde ji zvyšuje) a snižuje sekreci glukagonu. Účinek je prandiální a glukózo-dependenční, tj. neprojevuje se při normální nebo snížené glykémii a ustává při poklesu glykémie k normálu. Při léčbě proto nedochází k hypoglykemiím. GLP-1 sám o sobě snižuje chuť k jídlu a zpomaluje vyprazdňování žaludku. Je prokázán příznivý efekt na proliferaci beta buněk pankreatu a snížení jejich apoptózy. GLP-1 receptory jsou kromě pankreatu přítomny také v mozku a myokardu a přímo v endotelu koronárních tepen. Je tedy fyziologicky nutný pro funkci těchto orgánů.

V mozku je zřejmě GLP-1 systém zodpovědný za regulaci sympatiku a reakci KV systému *in vivo*. V srdci GLP-1 ovlivňuje jak vlastní kardiomyocyty, tak i buňky endotelu koronárních tepen. Podání GLP-1 upravuje funkci levé komory po akutním IM a levokomorovou dysfunkci. Zvýšení nitrobuňčného kalcia vede k úpravě kontraktility myokardu.¹

Kromě redukce váhy, množství tuku, inzulinové rezistence, remodelace myo-

kardu a glykemické kontroly s úpravou celkového metabolického stavu dochází po léčbě k významným kardioprotektivním změnám spojeným s účinkem GLP-1.

Kardioprotektivní účinek je nezávislý na ostatních metabolických dopadech a je zprostředkován cestou GLP-1 receptorů. GLP-1 zvyšuje funkční zotavení kardiomyocytu po ischemicko-reperfučním poškození.

Předpokládá se, že hyperglykemie, zánět a oxidační stres u diabetu se podílejí i na patogenezi kognitivního poklesu. Dipeptidylpeptidáza 4 (DPP-4) je nově identifikovaný adipokin související s těmito rizikovými faktory a existuje představa, že ovlivnění jejich hladin pomocí gliptinů by mohlo zhoršování mentálních schopností příznivě ovlivnit.²

V období patofyziologických změn u metabolického syndromu předcházejícího vzniku DM2 může hypersekrece GLP-1 petrifikovat hyperinzulinemii a s ní spojené metabolické změny.³

Tabulka 1 ukazuje vliv DPP-4 inhibice (ev. GLP-1 agonizace) na jednotlivé oblasti či na některé orgány u diabetu a u metabolického syndromu.⁴

Podle současného algoritmu postupu farmakologické léčby bychom měli přidávat k metforminu hned inhibitor DPP-4 nebo GLP-1 agonistu nebo gliflozin či jejich kombinace. Efekt léčby inhibitory DPP-4 lze spatřovat především v tom, že šetří sekreční kapacitu pankreatu a dlouhodobě přináší schopnost pozitivně ovlivnit lipidový profil, zánětlivou

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

RYBELSUS[®] semaglutid tablety



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



Superiorní snížení hladiny HbA_{1c} oproti přípravku Januvia^{®1,2††}



Snížení kardiometabolických rizikových faktorů¹

POMOZTE SVÝM PACIENTŮM

OBJEVIT NOVÉ MOŽNOSTI LÉČBY PO METFORMINU³

**MŮŽE PŘEDEPISOVAT
I PRAKTICKÝ LÉKAŘ*
V ZÁKLADNÍ ÚHRADĚ
OD HbA_{1c} 53 mmol/mol**

* Praktický lékař může předepisovat léčivý přípravek RYBELSUS[®] v režimu základní úhrady. Více informací na: www.sukl.cz.

¹ Výsledky pocházejí ze 78týdenního randomizovaného, dvojitě zaslepeného klinického hodnocení s aktivní kontrolou, kterého se zúčastnilo 1 864 dospělých pacientů s diabetem 2. typu.^{1,2} Data představují odhadované střední hodnoty pro statistický princip strategie léčby.¹

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

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

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

Složení: Rybelsus[®] 3 mg: jedna tableta obsahuje 3 mg semaglutidu. Rybelsus[®] 7 mg: jedna tableta obsahuje 7 mg semaglutidu. Rybelsus[®] 14 mg: jedna tableta obsahuje 14 mg semaglutidu. **Indikace:** léčba dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu ke zlepšení kontroly glykémie jako doplněk k dietním opatřením a cvičení: jako monoterapie, pokud je metformin považován za nevhodný v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací či v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě diabetu. Výsledky studie týkající se kombinací, vlivů na kontrolu glykémie a na kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Dávkování a způsob podání:** počáteční dávka semaglutidu je 3 mg jednou denně po dobu jednoho měsíce. Po jednom měsíci se má dávka zvýšit na udržovací dávku 7 mg jednou denně. Minimálně po jednom měsíci s dávkou 7 mg jednou denně se pro další zlepšení kontroly glykémie může dávka zvýšit na udržovací dávku 14 mg jednou denně. Doporučené jednorázové denní udržovací dávky jsou 7 mg nebo 14 mg. Maximální doporučená jednorázová dávka semaglutidu je 14 mg. Rybelsus[®] má být vždy užíván jako jedna tableta jednou denně. Nemá se užívat více než jedna tableta jednou denně za účelem dosažení účinku vyšší dávky. Informace o přecházení mezi perorálním a s. c. semaglutidem viz SPC. Selfmonitoring glukózy v krvi pro nastavení dávky semaglutidu není nutný. Selfmonitoring glukózy v krvi je nezbytný k nastavení dávky s deriváty sulfonylurey a inzulínem, zejména při zahájení léčby semaglutidem a při snížení inzulínu. Doporučuje se postupný přístup ke snižování inzulínu. V případě vynechání dávky se má zapomenutá dávka vynechat a další dávka se má užít následující den. Rybelsus[®] je tableta k perorálnímu podání jednou denně. Má se užívat na lačný žaludek po doporučené době nalačno alespoň 8 hodin. Tableta se má polykat celá a zapít douškem vody. Tablety se nesmí dělit, drtit ani kousat, protože není známo, zda to má vliv na absorpci semaglutidu. Pacienti mají počkat nejméně 30 min před jídlem nebo pitím nebo užitím jiných perorálních léčivých přípravků. Čekání kratší než 30 min snižuje absorpci semaglutidu. **Zvláštní skupiny pacientů:** z důvodu věku není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s léčbou pacientů ≥ 75 let jsou omezené. U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené. Semaglutid se nedoporučuje u pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin. U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. Při léčbě těchto pacientů semaglutidem je třeba dbát opatrnosti. Bezpečnost a účinnost semaglutidu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla doposud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** semaglutid se nesmí používat u pacientů s diabetem mellitem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy. Diabetická ketoacidóza byla hlášena u pacientů závislých na inzulínu, u nichž došlo k rychlému přerušení léčby nebo ke snížení dávky inzulínu při zahájení léčby agonistou receptoru GLP-1. Informace ohledně gastrointestinálních účinků, akutní pankreatitidy, hypoglykémie a diabetické retinopatie viz SPC. **Významné interakce:** Semaglutid zpoužďuje vyprazdňování žaludku, což může ovlivnit absorpci jiných perorálních léčivých přípravků. **Při současném užívání acenokumarolu a semaglutidu byly hlášeny případy snížení INR.* Ostatní interakce viz SPC. **Těhotenství a kojení:** ženám ve fertilním věku se při léčbě semaglutidem doporučuje používat antikoncepci. Semaglutid se nemá v těhotenství používat. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotnět, léčba semaglutidem se musí přerušit. Vzhledem k dlouhému poločasů se léčba semaglutidem musí přerušit nejméně 2 měsíce před plánovaným těhotenstvím. Jelikož nelze vyloučit riziko pro kojené dítě, nemá se semaglutid během kojení používat. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly gastrointestinální poruchy, včetně nauzey, průjmu a zvracení. Závažná hypoglykémie byla pozorována především, když byl semaglutid používán s deriváty sulfonylurey nebo inzulínem. Další nežádoucí účinky jsou snížená chuť k jídlu, komplikace diabetické retinopatie, únava, zvýšené hladiny lipidy a amylázy, hypersenzitivita (zahrnuje nežádoucí účinky související s přecitlivělostí, jako je vyrážka a kopřivka), snížená hmotnost, **závat, zvýšená srdeční frekvence, cholelitiáza, opožděné vyprazdňování žaludku, dysgeuzie, akutní pankreatitida, *intestinální obstrukce.* Ostatní viz SPC. **Balení:** Al/Al blistry. **Uchování:** uchovávejte v původním blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování. **Doba použitelnosti:** 3 mg: 2 roky, 7 mg a 14 mg: 30 měsíců. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 3. dubna 2020. **Datum revize textu:** 08/2024. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** Rybelsus[®] 3 mg: EU/1/20/1430/002 (30 tablet), Rybelsus[®] 7 mg: EU/1/20/1430/005 (30 tablet), Rybelsus[®] 14 mg: EU/1/20/1430/008 (30 tablet). **Další informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Karolinská 706/3, 186 00, Praha 8 – Karlín.

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku

Reference: 1. SPC přípravku RYBELSUS[®]. 2. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: the PIONEER 3 randomized clinical trial. JAMA. 2019;321(15):1466-1480. 3. Davies MJ, et al. Diabetes Care 2022; <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>.

CZZ4RYB00316



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

RYBELSUS[®]
semaglutid tablety

Tab. 1 – Vliv DPP-4 na vybrané oblasti u diabetu a metabolického syndromu

Jednotlivé proměnné	Klesá	Roste
Lipidy	Cholesterol, postprandiální TG	HDL
Cévy	Aterosklerotický proces	Aktivita NO, vazodilatace
Zánět	CD40, ICAM, hsCRP, TNF- α , IL-6, NADPH, adhezivita monocytů	
Krevní tlak		BNP, natriuréza
Kostní dřev		Odpověď na ischemii, EPCs
Neuropatie	Ztráta vaziva v nervu	Kapacita vedení, senzitivita
Ledviny	ACR, AGR, RAGE, zánět, oxidační stres, glomeruloskleróza, tubulointersticiální léze	Glomerulární filtrace
Kožní defekty na nohách	Zánět	Epitelizace, schopnost granulace, novotvorba kapilár
Retinopatie	Zánět, apoptóza, permeabilita	Vazodilatace

složku nemoci, kvalitu endotelu, zlepšení glomerulární filtrace a snížení rizika mikrovaskulárních komplikací.

Inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4 inhibitory) – gliptiny

Přehled inhibitorů DPP-4 (DPP-4i) dostupných na trhu uvádí **tabulka 2**.

Navzdory společnému mechanismu účinku existuje významná heterogenita ve farmakokinetice různých DPP-4i – vykazují rozdíly v poločas rozpadu, biologické dostupnosti, metabolismu a způsobu vylučování. Některé DPP-4i působí prostřednictvím kompetitivní enzymatické inhibice (sitagliptin a alogliptin), zatímco jiné jsou blokátory substrátových enzymů (saxagliptin a vildagliptin).⁵ DPP-4i se také mohou lišit ve svém ochranném účinku proti mikroangiopatii, zejména pokud jde o nefroprotektu, podle způsobu eliminace: méně než 5 %

linagliptinu se vylučuje ledvinami, zatímco všechny ostatní DPP-4i se většinou ledvinami vylučují. Proto vyjma linagliptinu je nutno při porušené funkci ledvin jejich dávky redukovat. Zda se tato odlišná cesta vylučování promítá i do přímého ochranného účinku na funkci ledvin u lidí s diabetem, není v současné době známo. Klinické studie prokázaly určité zlepšení lipidového profilu pomocí terapií založených na DPP-4i. V metaanalýze dostupných studií Monami et al.⁶ uvedli, že léčba DPP-4i je spojena s významným snížením celkového cholesterolu a triglyceridů bez významného ovlivnění HDL.

Vliv gliptinů na kardiovaskulární mortalitu

Ohledně vlivu gliptinů na KV mortalitu proběhlo několik studií trvajících však poměrně krátkou dobu. Studie

TECOS trvající 48 měsíců konstatuje, že léčba sitagliptinem nebyla spojena se změnou dlouhodobé četnosti kardiovaskulárních příhod a je v souladu se zjištěními z krátkodobých výsledných studií jiných inhibitorů DPP-4, včetně saxagliptinu a alogliptinu. Výsledky studie SAVOR-TIMI 53 však ukázaly neočekávaně zvýšený počet hospitalizací pro srdeční selhání ve skupině léčené saxagliptinem (poměr rizika HR = 1,27; 95% CI: 1,07 až 1,51).⁷

Ve studii CARMELINA s linagliptinem u takřka 7000 pacientů s HbA_{1c} na 60 mmol/mol a s vysokým KV rizikem nebylo dosaženo zlepšení pro KV endpoint (MACE 3).⁸

GLP-1 receptorový agonisté

Účinek GLP-1 receptorových agonistů (GLP-1RA) je zřetelně vyšší než u inhibitorů DPP-4, které pouze prodlouží účinek vlastní sekrece GLP-1. Jejich přehled uvádí **tabulka 3**.

Účinnost GLP-1RA

Neúčinnějším v současné době dostupným GLP-1RA je injekční semaglutid v dávce 1 mg 1× týdně, který také z injekčních preparátů tohoto typu nejvíce snižuje tělesnou hmotnost. Antidiabetická účinnost dulaglutidu, liraglutidu a perorálního semaglutidu se zdá být srovnatelná, přičemž snížení tělesné hmotnosti je nejvýraznější při podávání perorálního semaglutidu, mírně nižší při podávání liraglutidu a relativně nejnižší u dulaglutidu. Semaglutid a liraglutid jsou modifikovaná, dlouhodobě působící analoga nativního GLP-1. Přidáním poststranního řetězce C16 vázícího albumin je poločas rozpadu liraglutidu 13 až 15 hodin. Poločas rozpadu semaglutidu je 165 hodin, což je výsledkem náhrady aminokyselin (zabraňující degradaci dipeptidylpeptidázy 4) a adice tukové diacydy C18.

Porovnání účinnosti GLP-1 receptorových agonistů s inhibitory DPP-4

Při porovnávání účinnosti GLP-1RA s DPP-4i jsou kupříkladu odhadované průměrné léčebné rozdíly liraglutidu oproti sitagliptinu ve smyslu snížení HbA_{1c} -0,60 % (cca 6 mmol/mol, 95% CI [interval spolehlivosti]: -0,77 až -0,43, p < 0,0001) pro 1,8 mg a -0,34 % (cca 3,4 mmol/mol, 95% CI: -0,51 až -0,16, p < 0,0001) pro 1,2 mg liraglutidu. Pokles HbA_{1c} oproti jiné léčbě nebo

Tab. 2 – Přehled inhibitorů DPP-4 dostupných na trhu (uvedeno bez kombinovaných preparátů)

Inhibitor DPP-4	Síla	Dávkování	Preparát	Preskripční omezení
Alogliptin	tbl. à 12,5 a 25 mg	1× 25 mg, při porušené funkci ledvin 12,5 mg	Vipidia	P
Linagliptin	tbl. à 5 mg	1× denně 5 mg	Trajenta	P
Saxagliptin	tbl. à 5 mg	1× denně 5 mg	Onglyza	P
Sitagliptin	tbl. à 100 mg	1× denně 100 mg	Januvia, Jidinum	P
Vildagliptin	tbl. à 50 mg	2× denně 50 mg	Galvus, Vildagliptin Accord, Vildagliptin Auxilto, Vildagliptin Sandoz, Vildagliptin Stada, Glypvilo, Dalmevin	P

Tab. 3 – Přehled dostupných GLP-1 receptorových agonistů

GLP-1 receptorový agonisté	Preparát	Preskripční omezení
Exenatid sol. inj.	Byetta 5 a 10 µg 2× denně 5, maximálně 10 µg inj. s. c.	P
Exenatid susp. inj.	Bydureon 2 mg pero 1× týdně	P
Liraglutid inj.	Victoza 6 mg/ml: 0,6 mg/den, zvyšovat à týden na 1,2 mg/den, maximálně 1,8 mg/den 1× denně s. c.	P
Liraglutid inj.	Saxenda 6 mg/ml: 0,6 mg/den, zvyšovat à týden po 0,6 mg/den na 3,0 mg/den 1× denně s. c.	P
Dulaglutid inj.	Trulicity 1,5 mg/2 ml 1× týdně, lze zvyšovat vždy po 4 týdnech o 1,5 mg až ke 4,5 mg/týden	P
Semaglutid inj.	Ozempic 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg a 2 mg inj. 1× týdně. Počáteční dávka 0,25 mg se po 4 týdnech zvýší na 0,5 mg/týden, po dalších minimálně 4 týdnech na 1 mg/týden... Nedoporučuje se překračovat 2 mg/týden.	P
Semaglutid tbl.	Rybelsus tbl. 3 mg, 7 mg a 14 mg nalačno!!! Začít vždy 3 mg/den a zvyšovat po 30 dnech.	P

placebu je však mnohem vyšší a činí 10–15 mmol/mol.⁹ Inhibitory DPP-4 zvyšují koncentrace aktivního GLP-1 dvakrát nebo třikrát oproti koncentracím na začátku, ale odhaduje se, že stimulace aktivity GLP-1 receptoru GLP-1 receptorovým agonistou je několikanásobně vyšší.

Ke zvýšení endogenních koncentrací GLP-1 s použitím inhibitorů DPP-4 dochází hlavně po jídle. Koncentrace aktivního GLP-1 nalačno tedy zůstávají přes noc poměrně nízké, takže snížení plazmatických koncentrací glukózy nalačno u inhibitoru DPP-4 je ve srovnání s GLP-1RA menší. Z tohoto hlediska jsou tedy GLP-1RA jednoznačně účinnější na hladiny glykemií a HbA_{1c} než DPP-4i a mají další pozitivní dopady dané tím, že dokáží agonizovat i receptory GLP-1 v dalších tkáních. A to v mozku, myokardu, endotelu a pozitivně ovlivňují i hladiny lipidů. Toto vede i k nižší kardiovaskulární (KV) morbiditě a mortalitě.

Vliv GLP-1 receptorových agonistů na kardiovaskulární mortalitu

Studie SUSTAIN-6¹⁰ (Tab. 4) doložila, že semaglutid dokáže u diabetiků 2. typu snížit riziko výskytu velkých KV příhod (tříbodové MACE = 3P-MACE), tj. úmrtí z KV příčin, nefatálního infarktu myokardu (IM) a nefatální cévní mozkové příhody (CMP) o 26 % – při porovnání s placebem byl poměr rizik (HR) 0,74 (95% CI: 0,58–0,95; p < 0,001). Přinesla však rovněž zjištění, že jeho užívání provázelo zvýšení rizika komplikací diabetické retinopatie (krvácení, slepota nebo stav vyžadující intravitreální léčbu či fotokoagulaci sítnice) o 76 % (1,49 vs.

0,86 události/100 pacientů; HR 1,76; 95% CI: 1,11–2,78; p = 0,02). Důvod není znám, ale předpokládá se, že jde o důsledek rychlého poklesu hladiny glukózy.

Ve studii LEADER¹¹ další GLP-1RA liraglutid rovněž snížil riziko 3P-MACE (oproti placebu HR: 0,87; 95% CI: 0,78–0,97; p < 0,001), incidence příhod retinopatie však byla obdobná jako při podávání placeba (0,6 vs. 0,5 události/100 pacientů; HR: 1,15; 95% CI: 0,87–1,52; p = 0,33).

Vzhledem k tomu, že GLP-1RA jsou oligopeptidy, byly doposud podávány pouze injekčně, jelikož po perorálním podání by byly následně degradovány proteázami. Tento problém se podařilo vyřešit u preparátu **Rybelsus**, což je **sema-**

glutid chemicky upravený k perorálnímu podávání. Je vázán na žaludeční sliznici, což brání jeho degradaci. Měl by být podáván pouze nalačno s trochou vody, jídlo a eventuálně další perorální léky by měly následovat nejdříve za 30 minut. Může být užíván nalačno kdykoli během dne nebo i v noci. Jeho účinky jsou podobné jako u ostatních GLP-1RA, včetně pozitivních dopadů na pokles HbA_{1c}, krevních lipidů a snížení rizika KVO.

Vedlejší účinky GLP-1 agonistů

U GLP-1 agonistů je nutno zvažovat i jejich vedlejší účinky: v říjnu 2023 Sodhi et al.¹² v časopise JAMA informovali o nebezpečných abdominálních komplikacích u některých pacientů s obezitou užívajících agonisty GLP-1.

Skupina užívající GLP-1RA měla oproti referenční skupině 9krát vyšší riziko pankreatitidy, 4krát vyšší riziko střevní obstrukce (ileus), více než 3krát vyšší riziko gastroparézy, která způsobuje paralýzu žaludku. Absolutní rizika ve skupině léčené GLP-1RA však byla přibližně jen 1 % nebo méně za rok užívání GLP-1RA. Semaglutid a liraglutid nebyly spojeny s onemocněním žlučových cest. Tyto léky jsou však zakázány, pokud je v rodině anamnéza medulárního karcinomu thyreoidey.

Etikety léků Wegovy, Saxenda a Zepbound obsahují varování, aby byla sledována deprese nebo sebevražedné myšlenky, ale jiní agonisté GLP-1 toto varování nemají.

Tab. 4 – Výsledky studie SUSTAIN-6

Primární a sekundární příhody po 104 týdnech léčby semaglutidem 0,5, ev. 1,0 mg s. c. 1× týdně SUSTAIN-6	Kompozitní výsledky	Relativní riziko vůči placebu (95% CI)
Primární kompozitní výsledky	Smrt na KV příhody, akutní IM a akutní CMP	0,74
Rozšířené kompozitní výsledky	Včetně smrti na KVO, nefatální IM, nefatální CMP	0,74
Smrt ze všech příčin, nefatální IM a nefatální CMP		0,77
Smrt ze všech příčin		1,05
Smrt z kardiovaskulárních příčin		0,98
Nefatální infarkt myokardu		0,74
Nefatální CMP		0,61
Hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris		0,8
Revaskularizace		0,65
Hospitalizace pro srdeční selhání		1,11
Komplikace retinopatie		1,76
Nová nebo zhoršená nefropatie		0,64

Při podání GLP-1RA lze očekávat zvýšení hladiny thyroxinu o 33 % a rosuvastatinu o 41 %, takže pokud jsou tyto látky medikovány současně, je zapotřebí jejich dávky snížit.

Přes tato upozornění jsou GLP-1RA aktuálně neúčinnějšími léky pro léčbu DM2 (mimo inzuliny), jsou navíc vysoce profitní pro snížení KV rizika a Rybelsus je neúčinnějším perorálním antidiabetikem vůbec.

V kombinaci mohou být používány jak s metforminem, tak s thiazolidindiony a glifloziny. **Nelze však navzájem kombinovat DPP-4 inhibitory a GLP-1 receptorové agonisty.** Opatrnosti je zapotřebí při kombinaci s preparáty sulfonylurey

vzhledem k možnému riziku hypoglykemie.

Preskripční omezení

Preskripční omezení jsou od října 2023 pro všechny GLP-1RA (i DPP-4i) stejná a je možno je ordinovat i praktickými lékaři. Preskripční omezení „P“ zde znamená, že **mohou být preskribováni, pokud při použití maximálně tolerovaných dávek metforminu nebo sulfonylurey či thiazolidindionu dojde u pacienta k překročení hranice HbA_{1c} 53 mmol/mol. Preparát je dále hrazen, pokud po 6 měsících dojde k poklesu HbA_{1c} o 7 %.**

S ohledem na účinnost GLP-1RA je tento pokles očekávatelný.

Praktičtí lékaři však mohou tyto léky preskribovat jen v základní úhradě čili pacient doplácí měsíčně asi 2000 Kč. Pokud však tímto pacient překročí kvartální limit na doplatky (nad 70 let je pouze 500 Kč), pak od dalšího kvartálu mu jsou tyto doplatky pojišťovnou vráceny. Ve zvýšené úhradě je preskripce povolena pouze diabetologům.

V každém případě uvolnění DPP-4 inhibitorů a GLP-1 agonistů výrazně rozšířilo možnosti praktických lékařů v léčbě DM 2. typu. Dalším krokem v rámci uvolňování preskripce jistě budou v příštích letech inhibitory SGLT2 neboli glifloziny.

Literatura

1. Xiao YF, Nikolskaya A, Jaye DA, et al. Glucagon-like peptide-1 enhances cardiac L-type Ca²⁺ currents via activation of the cAMP-dependent protein kinase A pathway: Cardiovasc Diabetol 2011;10:6.
2. Zheng T, Qin L, Chen B, et al. Association of plasma DPP4 activity with mild cognitive impairment in elderly patients with type 2 diabetes: Results from the GDMD study in China: Diabetes Care 2016; dc160316.
3. Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Takahira N, et al. Elevated circulating levels of an incretin hormone, glucagon-like peptide-1, are associated with metabolic components in high-risk patients with cardiovascular disease: Cardiovasc Diabetol 2010;9:17.
4. Avogaro A, Faldini GP. The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on microvascular diabetes complications. Diabetes Care 2014;37: 2884–2894.
5. Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences. Drugs 2011;71(11):1441–1467.
6. Monami M, Vitale V, Ambrosio ML, et al. Effects on lipid profile of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, pioglitazone, acarbose, and sulfonylureas: meta-analysis of placebo-controlled trials. Adv Ther 2012;29(9):736–46.
7. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373: 232–242.
8. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. CARMELINA Investigators: Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA randomized clinical trial. JAMA 2019;321(1):69–79.
9. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26week, randomised, parallel-group, open-label trial. Lancet 2010;375(9724):1447–1456.
10. Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375: 1834–1844.
11. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:311–322.
12. Sodhi M, Rezaeianzadeh R, Kezouh A, et al. Risk of gastrointestinal adverse events associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists for weight loss. JAMA 2023;330(18):1795–1797.

Inzerce

svět praktické
MEDICÍNY

Elektronický archiv časopisu
naleznete na stránkách
www.prolekare.cz



Dlouhodobá léčba inkretinovými analogy u obézních diabetiků 2. typu

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
1. lékařská fakulta UK, Praha

prof. RNDr. Jan Hendl, CSc.
1. lékařská fakulta UK, Praha

Tato práce se zabývá dlouhodobou léčbou inkretinovými analogy. Vychází ze záznamů léčby 23 pacientů léčených déle než 5 let (6–13 let). Práce se zaměřuje na pokles glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) a hmotnosti v čase a predikovatelnosti úspěšnosti léčby. Časný pokles HbA_{1c} a hmotnosti nepredikuje celkový léčebný efekt, naopak porovnání za 5 let ukazuje, že pokles HbA_{1c} a hmotnosti dlouhodobý efekt predikují. Zhruba u třetiny pacientů bylo po 5. roce nutné přidat do kombinace inzulin. Práce dále porovnává výsledky tříleté léčby dulaglutidem (18 pacientů) a semaglutidem (22 pacientů). U obou léků dobře koreluje pokles hmotnosti s poklesem HbA_{1c} , i když u dulaglutidu je odpověď více variabilní. V obou skupinách se až polovina pacientů dostává do nediabetických hodnot HbA_{1c} . Z výsledků vychází, že léčba inkretinovými analogy může probíhat velmi dlouho a u většiny pacientů může být i trvale efektivní.

Inkretinová analoga jsou velmi úspěšnou skupinou injekčních antidiabetik podávanou obvykle ve druhé nebo třetí volbě. U diabetiků s komplikacemi kardiálními a renálními mohou podle mezinárodních doporučení být podávána i nezávisle na výši glykovaného hemoglobinu, tedy i u dobře kompenzovaných diabetiků.

Všechna inkretinová analoga lze využít pro redukci hmotnosti u diabetiků a semaglutid (Wegovy), liraglutid (Saxenda) a tirzepatid (Mounjaro) jsou schváleny i přímo jako antiobezitika u diabetiků i nediabetiků. Léky jsou považovány za velmi bezpečné. Mají také pozitivní kardiovaskulární, renální a hepatální účinky. Až polovina pacientů má dyspepsii a nauzeu, a proto je léčba obvykle zahajována malými dávkami a téměř u všech pacientů obtíže ustoupí a umožní navýšení do obvyklých dávek. Nemožnost léky podávat pro gastrointestinální nežádoucí účinky včetně průjmu či zácpy se týká jen minimálního počtu pacientů (podrobně o indikaci,

dávkování, efektech a nežádoucích účincích v citacích 1, 2, 3).

Délka podávání inkretinových analog

Pacienti jsou obvykle po zahájení léčby inkretinovými analogy příjemně překvapeni poklesem glykemie, glykovaného hemoglobinu a hmotnosti a kladou obvykle otázku, jak dlouho budou moci léky aplikovat: *Budu moci aplikovat léky trvale jako léky na hypertenzi či dyslipidemii nebo klasická perorální antidiabetika a inzulin? Jak dlouho bude trvat pozitivní efekt léků?* Je přitom známo, že diabetes 2. typu má přirozený vývoj směřující k snížení až vyhasnutí inzulinové sekrece a po 10 letech selhává léčba např. metforminem, sulfonylureou nebo thiazolidindiony u desítek procent pacientů (např. v citaci 4). Výraznou limitací léčby inkretinovými analogy je cena léků, která činí až kolem 40–50 tisíc Kč za rok. Ve vývoji je řada moderních molekul inkretinových analog, kde cena bude asi ještě vyšší (pep-

tidové molekuly s efektem na 2 až 3 receptory, nepeptidová perorální inkretinová analoga či fixní kombinace dvou peptidů v jedné injekci). Efekt těchto léků na hmotnost a pokles HbA_{1c} bude až dvojnásobný.⁵ Výjimečnou skupinou pacientů jsou u nás ti, kteří mají tzv. zvýšenou úhradu pojišťovnou při splnění kritéria nedostatečnosti úvodní léčby, HbA_{1c} nad 60 mmol/mol a BMI nad 35 kg/m² (u dulaglutidu v poslední době nad 30 mmol/mol). Tito pacienti mají po mnoho let doplatek minimální nebo žádný. Položili jsme si proto otázku, jak dlouho jsou u nás v ambulanci tyto pacienti léčeni. První inkretinový analog exenatid (Byetta) byl u nás uveden na trh v roce 2008.

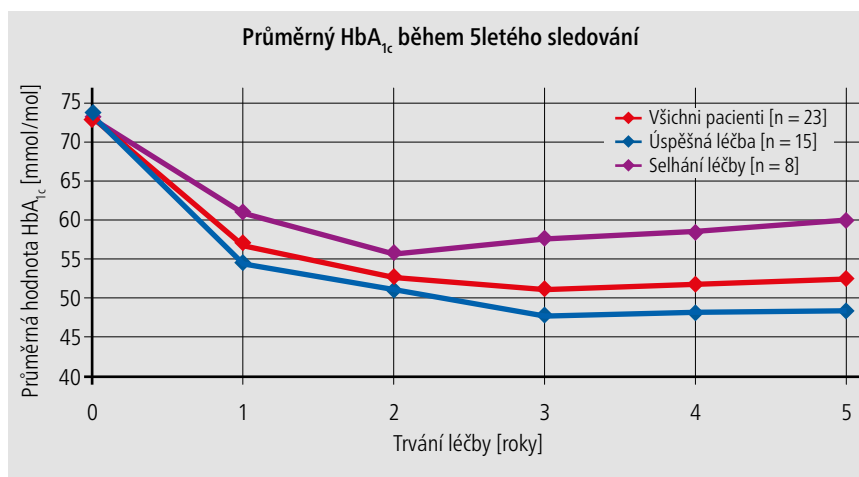
Nejdéle léčení pacienti

Počátkem roku 2023 jsme našli 23 pacientů léčených déle než 5 let (6–13 let). Tři pacienti byli léčeni dokonce 13 let. Během tolika let pochopitelně docházelo ke změnám podávaných preparátů od léků podávaných

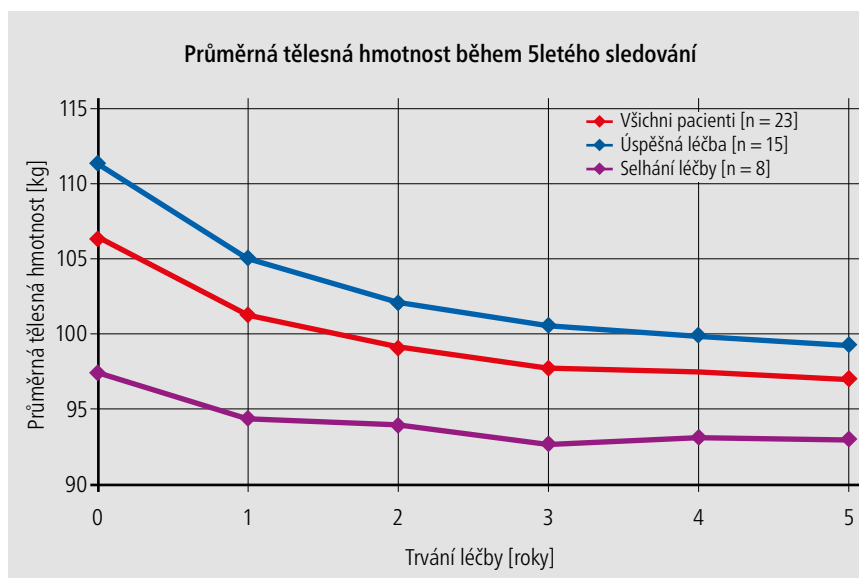
Tab. 1– Konkrétní léky podávané postupně u jednotlivých pacientů

Lék	Počet pacientů
Byetta, Bydureon, Ozempic	1
Victoza	2
Byetta, Victoza	5
Bydureon, Ozempic	1
Trulicity	6
Victoza, Ozempic	4
Byetta, Bydureon, Trulicity	1
Bydureon, Trulicity	3

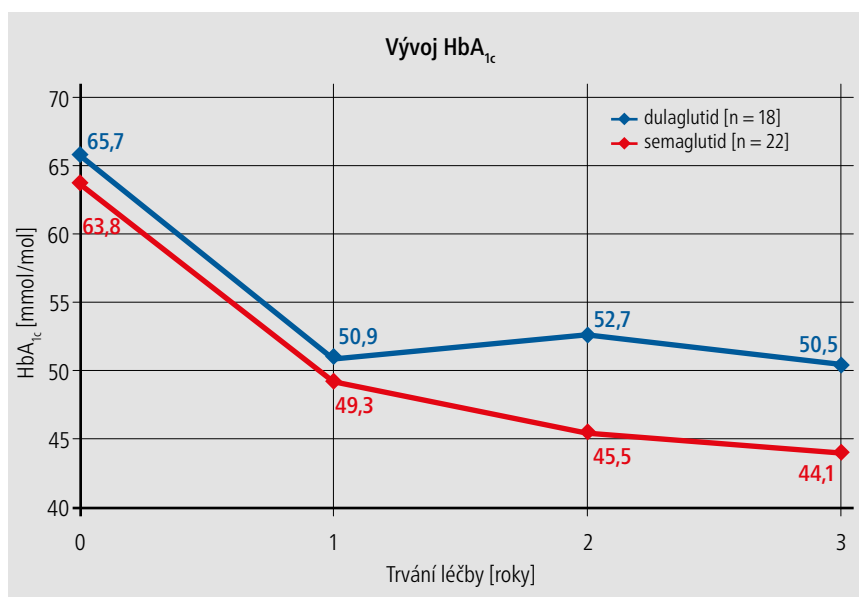
injekčně 1–2× denně až po léky podávané s minimálně zatěžující injekcí 1× týdně (Tab. 1). V době analýzy už byl dulaglutid na trhu déle než 6 let a semaglutid ještě nebyl, proto nebyl žádný pacient jen na semaglutidu. Pacienti již mohli být na neměnné léčbě dulaglutidem 6 a více let a na semaglutid byli někteří pacienti převedeni z jiných starších léků. Z 23 pacientů bylo 18 žen a 5 mužů: průměrný věk 55,9 let, průměrné BMI 39,1 kg/m², průměrné trvání diabetu 7,8 let. Na obrázku 1 je uveden pokles glykovaného hemoglobinu v průměru celé skupiny a dále rozdělené do dvou skupin pacientů. Jedna skupina pacientů, která po 6 a více letech byla převedena na inzulin (hodnoceno jako selhání léčby), a druhá, která pokračuje v léčbě inkretinovým analogem. Hodnocení jako selhání léčby je jen pracovní termín, protože léčba kombinací s inkretinovým analogem (ať už podávaným separátně, či ve fixní kombinaci) je dnes běžná. Na grafickém vyjádření je vidět, že později selhávající skupina pacientů má menší efekt na pokles HbA_{1c} již dříve – od 3. roku. Na průměrné hodnotě HbA_{1c} je vidět, že téměř polovina pacientů má pokles HbA_{1c} až mimo diabetické hodnoty. Podobně je tomu i ve vývoji hmotnosti (Obr. 2). Pokles HbA_{1c} z iniciální hodnoty v průměru 73,4 mmol/mol byl postupně o –22,5 %, –28,0 %, –30,1 %, –29,1 %, –28,3 % během 5 let. Pokles hmotnosti z iniciální průměrné hodnoty 106,4 kg byl –4,8 %, –6,5 %, –7,9 %, –8,1 % a –8,5 % během 5 let. Položíme-li si otázku, zda vývoj HbA_{1c} a hmotnosti je predikovatelný, lze odpovědět hodnocením Pearsonových korelací. Korelace poklesu 0–1 rok a 0–5 let byla analyzována pro HbA_{1c} a hmotnost i vzájemně všechny tyto korelace korelují signifikantně na



Obr. 1 – Vývoj glykovaného hemoglobinu během 5 let léčby.



Obr. 2 – Vývoj hmotnosti během 5 let léčby.



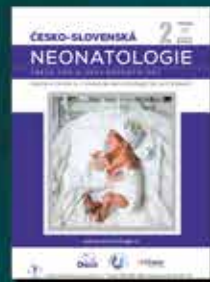
Obr. 3 – Vývoj glykovaného hemoglobinu během 3 let léčby (srovnání efektu dulaglutidu a semaglutidu).

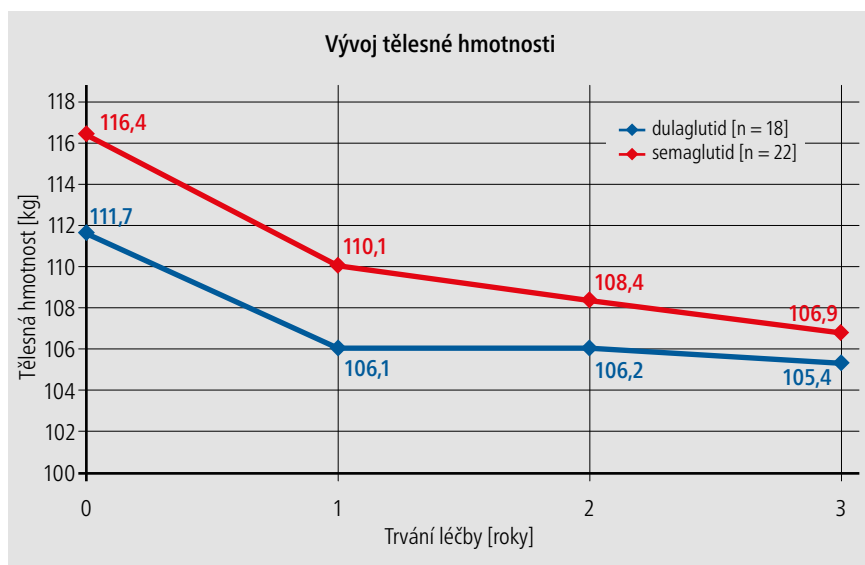
NABÍDKA ČASOPISŮ

ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ



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





Obr. 4 – Vývoj tělesné hmotnosti během 3 let léčby (srovnání efektu dulaglutidu a semaglutidu).

$p < 0,05$. Tedy korelují poklesy HbA_{1c} a hmotnosti i časný pokles hmotnosti koreluje s celkovým poklesem hmotnosti i HbA_{1c} . Pacientům, u kterých po 5. roce léčba selhala a HbA_{1c} stoupl znovu nad 60 mmol/mol, bylo třeba přidat inzulin. Tito pacienti mají signifikantně nižší pokles HbA_{1c} 0–5 let a hraničně signifikantně nižší pokles hmotnosti 0 až 5 let ($p = 0,06$). Obě skupiny se neliší v poklesu HbA_{1c} a hmotnosti v 1. roce. Časný vývoj léčby tedy nepredikuje dlouhodobý efekt léčby.

Srovnání tříleté léčby dulaglutidem a semaglutidem

Na počátku roku 2024 již bylo možné porovnat HbA_{1c} a hmotnost u dvou látek podávaných jednou týdně. V retrospektivní analýze jsme vyhodnotili data od 40 pacientů splňujících kritéria zvýšené úhrady, tedy HbA_{1c} nad 60 mmol/mol a BMI nad 35, resp. 30 kg/m². Léčba tak nebyla limitována významnější účastí pacientů.

Pacienti byli léčeni buď semaglutidem 1 mg 1× týdně (22 pacientů s průměrným BMI 39,6 kg/m²), nebo dulaglutidem

1,5 mg 1× týdně (18 pacientů s průměrným BMI 37,4 kg/m²). Vyhodnoceno bylo tříleté období léčby.

Vývoj HbA_{1c} je na **obrázku 3** pro semaglutid a pro dulaglutid. Vývoj hmotnosti po obou léčích je na **obrázku 4**. V t-testu nebyl signifikantní rozdíl v poklesu HbA_{1c} a hmotnosti při srovnání obou léků. Byly vypočteny Pearsonovy korelace poklesu hmotnosti a HbA_{1c} . Ty byly signifikantně pozitivní 0,50 pro semaglutid a 0,26 pro dulaglutid. Korelace byly vypočteny pro vývoj hmotnosti a HbA_{1c} pro rozdíl 0–3 roky. Porovnání obou korelací nezjistilo signifikantní rozdíl mezi oběma léky ($p = 0,22$ při použití Fisher R-to-Z transformace $Z = 0,76$). U obou léků tedy dobře koreluje pokles hmotnosti s poklesem HbA_{1c} , i když numericky se zdá korelace dulaglutidu nižší, a tedy odpověď hmotnosti je po dulaglutidu více variabilní. Vyskytují se pacienti, kteří hubnou po dulaglutidu více či méně, než by odpovídalo poklesu HbA_{1c} . I u toho souboru se až polovina pacientů dostává až do nediabetických hodnot HbA_{1c} , tedy pod 48 mmol/mol.

Diskuse a závěr

Nastavení našich úhrad inkretinových analog umožňuje podávat na plnou úhradu pojišťovnou léky jen obézním a poměrně výrazně dekompenzovaným (HbA_{1c} 60 mmol/mol) diabetikům. Je přitom známo, že preventivní podání např. liraglutidu u prediabetiků – tedy pacientů s mnohem lehčí poruchou glykoregulace – vede k poklesu výskytu diabetu až o 80 %.⁶ **Naše výsledky, kde se až polovina pacientů dostává do nediabetických hodnot HbA_{1c} , tuto vysokou účinnost úpravy glykoregulace u části pacientů potvrzují.**

Závěrem lze konstatovat, že pacienti splňující kritéria zvýšené úhrady GLP-1 analog se až v polovině případů dostávají do nediabetických hodnot HbA_{1c} , a tedy „remise diabetu“ – podobně jako po bariatrické chirurgii.¹ Po 6 letech selhává léčba u třetiny pacientů a je třeba přidat inzulin. Časný pokles HbA_{1c} a hmotnosti nepredikuje celkový léčebný efekt, naopak porovnání za 5 let ukazuje, že pokles HbA_{1c} a hmotnosti dlouhodobý efekt predikuje. Dulaglutid a semaglutid mají během 3 let srovnatelný efekt na pokles HbA_{1c} a hmotnosti a neliší se signifikantně v korelaci poklesu HbA_{1c} a hmotnosti. Odpověď hmotnosti po dulaglutidu je snad o něco variabilnější.

Lze tedy závěrem shrnout, že **léčba inkretinovými analogy, pokud odpadnou úhradové bariéry, může probíhat velmi dlouho a u většiny pacientů může být i trvale efektivní.** Jen je nutné počítat s tím, že u asi třetiny pacientů bude třeba po 6 a více letech přidat k léčbě inzulin nebo navyšovat dávky až na 4,5 mg dulaglutidu a 2 mg semaglutidu – dávky běžné v USA a schválené, ale v silnějších baleních nedostupné a nehrzené v Evropě. U této léčby je navíc dlouhodobě přítomen efekt nejen na hmotnost, ale i na další komponenty tzv. metabolického syndromu.⁷

Podpořeno výzkumným programem Univerzity Karlovy Cooperatio-Metabolic Diseases.

Literatura

1. Svačina Š. Antidiabetika – historie, současnost a budoucnost. Praha: Axonite, 2016.
2. Svačina Š. Antiobezitika – vývoj, současnost a perspektivy. Praha: Grada Publishing, 2022.
3. Svačina Š. Tirzepatid jako posel budoucnosti – nové antidiabetikum se širokými perspektivami. Aktuální medicína 2023;7(1):43–48.
4. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. ADOPT Study. N Engl J Med 2006; 355(23):2427–43.
5. Yao H, Zhang A, Li D, et al. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2024;384: e076410.
6. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet 2017;389: 1399–409.
7. Stanciu S, Rusu E, Miricescu D, et al. Links between metabolic syndrome and hypertension: the relationship with the current antidiabetic drugs. Metabolites 2023;13(1):87.

Tirzepatid: nová cesta v léčbě diabetu a obezity

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

MUDr. Klaudia Hálová Karoliová
Diabetolog, endokrinolog, obezitolog, Praha

Tirzepatid je nově vyvinuté léčivo určené pro léčbu diabetes mellitus 2. typu či obezity. Disponuje zcela inovativním mechanismem svého účinku spočívajícím v duálním agonismu na receptorech pro GLP-1 (glukagonu podobný peptid-1) a GIP (inzulintropní polypeptid dependentní na glukóze). Významně tak zasahuje do metabolismu glukózy a zásadně moduluje energetickou homeostázu organismu. Předložený text stručně shrnuje základní aspekty spojené s jeho možným klinickým využitím.

Podle aktuálních údajů Mezinárodní diabetické federace (IDF; <https://diabetesatlas.org>) aktuálně 537 milionů dospělých ve věku 20–79 let má diabetes mellitus (tj. přibližně každý desátý!), přičemž lze předpokládat, že tento počet vzroste na 643 milionů do roku 2030 a až na 783 milionů do roku 2045. Více než ¾ dospělých s diabetem žijí v zemích s nízkými a středními příjmy. Kupříkladu pouze v roce 2021 byl diabetes příčinou 6,7 milionu úmrtí, tj. jedno úmrtí každých pět sekund. Statistická data jistě ohromují a současně alarmují...

Diabetes má mnoho rizikových faktorů, mnoho typických komorbidit a mnoho možných komplikací, mikro- i makrovaskulárních. Současně jsme svědky nebývalého rozmachu farmakoterapie na tomto poli. Moderní antidiabetika nenabízejí pouze kontrolu glykemie, respektive dosažení cílové hodnoty glykovaného hemoglobinu, ale též mnohé další benefity. Jde zejména o příznivé ovlivnění kardiovaskulárního rizika, zlepšení renálních funkcí či příznivé ovlivnění tělesné hmotnosti. Ostatně obezita je silně spojená s inzulinovou rezistencí, jedním z klíčových znaků v patogenezi diabetu 2. typu a současně jednou z bariér pro dosažení optimální kontroly glykemie.

K nemocným napříč zeměmi Evropské unie se nyní dostává léčivá látka, z jejíž účinků mohou profitovat jednak právě

diabetici, avšak vzhledem k příznivému ovlivnění tělesné hmotnosti rovněž osoby s obezitou či pouze nadváhou za přítomnosti relevantních komorbidit/rizikových faktorů. Jde o tirzepatid, jenž je dostupný výhradně ve formě injekčního roztoku určeného k subkutánní aplikaci.

Esenciální význam inkretinového systému

Inkretinové hormony (glukózo-dependntní inzulinotropní polypeptid [GIP] a glukagonu podobný peptid-1 [GLP-1]) hrají velmi důležitou roli v patofyziologii diabetu 2. typu.

GLP-1 je peptid s 30 aminokyselinami, který je tvořen L-buňkami distálního ilea a tlustého střeva, zatímco GIP, sestávající ze 42 aminokyselin, je tvořen K-buňkami duodena a jejunu; v obou případech jsou vylučovány v reakci na příjem stravy a jsou rychle metabolizovány s biologickým poločasem v řádu několika minut. Tirzepatid stimuluje receptory pro oba uvedené inkretiny imituje jejich fyziologické účinky.^{1–4}

Důsledkem **stimulace GLP-1** je zlepšení glykemické kontroly a snížení tělesné hmotnosti zvýšením glukózou stimulované sekrece inzulinu, snížením příjmu potravy, inhibicí sekrece glukagonu a opožděným vyprazdňováním žaludku. **Účinky GIP** na pankreatické beta-buňky jsou analogické účinkům

GLP-1, avšak neméně významné jsou i příznivé účinky extrapancreatické – např. snížená chuť k jídlu, váhový úbytek, stimulace osteoformace, mobilizace jaterního tuku (pozn.: aktuálně hodnoceno možné využití v léčbě MASH – steatohepatitida asociovaná s metabolickou dysfunkcí),⁵ či dokonce podpora proliferace progenitorových buněk v mozku.^{1–4,6}

Účinky GIP na pankreatické beta-buňky jsou analogické účinkům GLP-1. GIP však také vykazuje jedinečné fyziologické účinky v extrapancreatických tkáních. GIP se uvolňuje ze střevních K-buněk v reakci na příjem živin, váže se na svůj specifický receptor na pankreatických beta-buňkách a zvyšuje sekreci inzulinu závislou na glukóze. Molekulární mechanismy, kterými GIP potencuje sekreci inzulinu závislou na glukóze, se značně překrývají s mechanismy GLP-1 a zahrnují zvýšení cAMP, inhibici kanálů K_{ATP} , zvýšení intracelulárního Ca^{2+} a stimulaci exocytózy. GIP zvyšuje glukózou stimulovanou sekreci inzulinu u osob bez diabetu 2. typu, zatímco u diabetiků 2. typu je tento účinek snížen; na rozdíl od GLP-1 stimuluje sekreci glukagonu při hypoglykemických stavech. GIP také zvyšuje transkripci a biosyntézu genu inzulinu na úrovni beta-buněk. Na preklinické úrovni u hlodavců byla eliminace signalizace GIP receptorů pomocí jejich antagonistů či genetickou modifikací spojena s poruchou orální glukózové tolerance a defektní glukózou

stimulovanou sekrecí inzulínu. Stran dalších účinků GIP jsou patrné též účinky na kost (stimulace osteoformace), tukovou tkáň (potenciace lipogeneze) či mozek (podpora proliferace progenitorových buněk)^{2,7} (obrázek 1).

Mechanismus účinku tirzepatidu spočívá v duálním agonistickém působení na receptory pro dva hlavní inkretinové hormony – GIP (glukózo-dependntní inzulinotropní polypeptid) a GLP-1 (glukagonu podobný peptid 1) – některými autory je pro tento duální účinek navrhováno označení *twinkretin*. Inovace je dána schopností ovlivňovat i signální dráhu GIP a současně dualitou svého působení, tj. moduluje simultánně dvě (GIP a GLP-1) různé signální dráhy.

Farmakokinetické vlastnosti subkutánně podaného tirzepatidu v dávkách 0,25 až 8,0 mg jsou srovnatelné v populaci zdravých osob i diabetiků 2. typu. Geometrický průměr maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) pro dávku 5,0 mg je 397 ng/ml, přičemž C_{max} je dosažováno s odstupem 24 až 48 hodin po podané dávce.⁸

Maximální plazmatické koncentrace tirzepatidu je dosažováno s odstupem 24 až 48 hodin po podané dávce. V porovnání s přirozenými inkretiny má tirzepatid biologický poločas odpovídající pěti dnům, což umožňuje jeho subku-

tánní aplikaci 1× týdně. Dávku přitom není třeba upravovat u osob se zhoršenou činností ledvin či jater.⁵

Schválené indikace, dávkování a bližší pohled na obezitu

Tirzepatid obsažený v léčivém přípravku Mounjaro je indikován k **léčbě osob s nedostatečně kontrolovaným diabetes mellitus 2. typu** jako doplněk ke vhodné dietě a cvičení, a to v monoterapii (není-li podávání metforminu možné z důvodu jeho nesnášenlivosti nebo kontraindikace) nebo v kombinaci s jinými antidiabetiky. Druhou schválenou indikací je **léčba nadváhy či obezity**, a sice jako doplněk k nízkokalorické stravě a zvýšené fyzické aktivitě pro dospělé s iniciační hodnotou indexu tělesné hmotnosti (BMI): 1. ≥ 30 kg/m²; 2. ≥ 27 kg/m² až < 30 kg/m² za přítomnosti alespoň jednoho komorbidního stavu souvisejícího s tělesnou hmotností (např. hypertenze, dyslipidemie, obstrukční spánková apnoe, kardiovaskulární onemocnění, prediabetes nebo diabetes mellitus 2. typu).⁵

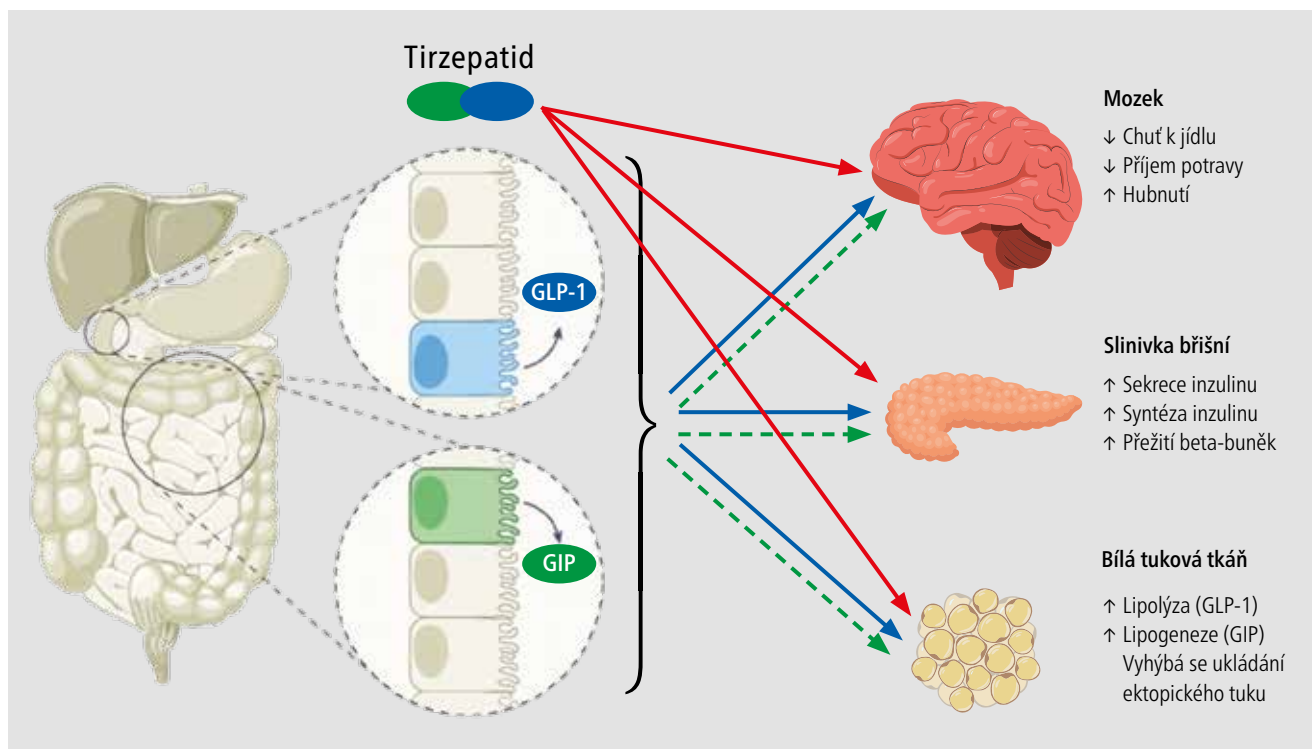
Počáteční dávka tirzepatidu je 2,5 mg jednou týdně. Po 4 týdnech má být dávka zvýšena na 5 mg 1× týdně. V případě potřeby je možné dávku zvyšovat postupně po 2,5 mg po uplynutí alespoň 4 týdnů

užívání současné dávky. Doporučené udržovací dávky jsou 5 mg, 10 mg a 15 mg. Maximální dávka je 15 mg 1× týdně.⁵

Tirzepatid sice rozšiřuje bohatou paletu antidiabetik, avšak ještě větší očekávání s sebou přináší ve druhé zmíněné indikaci, kde jsou jinak možnosti farmakoterapie velmi omezené.

Poměrně teprve nedávno publikované **závěry klinických studií** s dlouhodobě působícími agonisty GLP-1R (liraglutidem⁹ a semaglutidem¹⁰) prokázaly, že vyšší účinnosti s přijatelnou bezpečností lze dosáhnout zacílením na dráhy endogenních hormonů stimulovaných živinami, tj. výše zmíněných inkretinů. Současně poznatky o zapojení GIP do regulace energetické rovnováhy prostřednictvím signalizace v mozku i tukové tkáni byly inspirací pro vznik molekuly s duálním účinkem na obou receptorových systémech s předpokladem vyšší účinnosti při snižování hmotnosti.¹¹

Jelikož ve studiích fáze II u osob s diabetes mellitus 2. typu vyvolal tirzepatid klinicky významné snížení hmotnosti, bylo přistoupeno ke studiím fáze III. Jako klíčové jsou dnes v tomto směru prezentovány výsledky programu SURMOUNT¹² (pozn.: přínos tirzepatidu v dosažení kontroly diabetu sledoval program SURPASS¹³).



Obr. 1. – Schematické znázornění hlavních účinků duálního GIP a GLP-1 agonisty tirzepatidu. [Upraveno podle: Moura FA, Scirica BM, Ruff CT. Tirzepatide for diabetes: on track to SURPASS current therapy. *Nat Med* 2022;28:450–451.]



NOVINKA V ČR

PRO LÉČBU NADVÁHY A OBEZITY*

Pomozte svým pacientům dosáhnout průměrného úbytku hmotnosti **23,6 kg (-22,5 %)**^{1S} s Mounjaro 15 mg.

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

MOUNJARO PŘINÁŠÍ VÝRAZNÉ SNÍŽENÍ TĚLESNÉ HMOTNOSTI^{1,2}



První a jediný lék, který aktivuje receptory pro **GIP i GLP-1** a ovlivňuje patofyziologii obezity.¹



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



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

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

KONTROLA HMOTNOSTI

INDIKACE

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

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

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

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

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

REFERENCE A POZNÁMKY:

1. SPC Mounjaro 09/2024.
2. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. N Engl J Med. 2022;387(3):205-216. doi:10.1056/NEJMoa2206038.

Zkrácený souhrn údajů o přípravku Mounjaro®

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

Mounjaro 2,5mg, Mounjaro 5mg, Mounjaro 7,5mg, Mounjaro 10mg, Mounjaro 12,5mg a Mounjaro 15mg injekční roztok v předplněném peru nebo v injekční lahvičce obsahuje tirzepatid 2,5mg, 5mg, 7,5mg, 10mg, 12,5mg resp. 15mg v 0,5ml roztoku a KwikPen injekční roztok v předplněném peru obsahuje tirzepatid 2,5mg, 5mg, 7,5mg, 10mg, 12,5mg resp. 15mg v 0,6ml roztoku. **Indikace:** Diabetes mellitus 2. typu (DM2): K léčbě dospělých pacientů s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu jako přídavná léčba k dietě a cvičení v monoterapii, jestliže je v důsledku intolerance nebo kontraindikací užívání metforminu považováno za nevhodné nebo jako další léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě diabetu. **Kontrola tělesné hmotnosti:** Přípravek Mounjaro je indikován jako doplněk k nízkokalorické stravě a zvýšené fyzické aktivitě pro kontrolu tělesné hmotnosti, včetně snížení a udržení tělesné hmotnosti u dospělých s počátečním indexem tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 30 kg/m² (obezita) nebo ≥ 27 kg/m² až <30 kg/m² (nadváha) za přítomnosti alespoň jednoho komorbidního stavu souvisejícího s hmotností (např. hypertenze, dyslipidemie, obstrukční spánková apnoe, kardiovaskulární onemocnění, prediabetes nebo diabetes mellitus 2. typu). **Dávkování a způsob podávání:** Počáteční dávka tirzepatidu je 2,5mg jednou týdně. Po 4 týdnech má být dávka zvýšena na 5mg jednou týdně. V případě potřeby je možné dávku zvyšovat postupně po 2,5mg po uplynutí alespoň 4 týdnů užívání současné dávky. Doporučené udržovací dávky jsou 5, 10 a 15mg a maximální dávka je 15mg jednou týdně. **Kombinační terapie:** Pokud je přípravek Mounjaro přidán ke stávající léčbě metforminem a/nebo SGLT2i, lze v dávkách léčby pokračovat. Pokud je přidán ke stávající léčbě derivátem sulfonylurey nebo inzulínem, může být zváženo snížení jejich dávky, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Pro úpravu dávky derivátů sulfonylmočoviny a inzulínu je zapotřebí selfmonitoring glykémie. Dávku inzulínu se doporučuje snižovat postupně. Přípravek Mounjaro se podává ve formě subkutánní injekce do břicha, stehna nebo horní části paže. Dávku je možné podat kdykoli v průběhu dne s jídlem nebo bez jídla. Pacienti a jejich ošetřovatelé mají být před podáním přípravku Mounjaro proškoleni v technice subkutánní injekce. V případě vynechání dávky je třeba dávku podat co nejdříve v průběhu 4 dní po vynechané dávce. Pokud uplynuly více než 4 dny, vynechanou dávku nepodávejte a další dávku podejte v pravidelný naplánovaný den. V každém případě mohou pacienti pokračovat v pravidelném dávkovacím schématu jednou týdně. U pacientů s poruchou funkce ledvin včetně pacientů v terminálním stadiu selhání ledvin (End Stage Renal Disease, ESRD) není zapotřebí žádná úprava dávky. U pacientů s poruchou funkce jater není zapotřebí žádná úprava dávky. Zkušenosti s používáním tirzepatidu jsou u těchto skupin pacientů omezené a je třeba dbát při léčbě zvýšené opatrnosti. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:*** Tirzepatid nebyl hodnocen u pacientů s pankreatitidou v anamnéze. U těchto pacientů je třeba jej používat s opatrností. U pacientů léčených tirzepatidem byla hlášena akutní pankreatitida. U pacientů, kteří užívají tirzepatid v kombinaci s inzulínovým sekretagogem nebo s inzulínem, je zvýšené riziko hypoglykémie. Tirzepatid byl spojen s gastrointestinálními nežádoucími účinky, mezi něž patří pocit na zvracení, zvracení a průjem. Tyto nežádoucí účinky mohou vést k dehydrataci, což může vést ke zhoršení funkce ledvin včetně akutního selhání ledvin. U pacientů s těžkým gastrointestinálním onemocněním včetně těžké gastroparézy je třeba jej používat s opatrností. U pacientů s diabetickou retinopatií je třeba používat tirzepatid s opatrností a s odpovídajícím sledováním. Před provedením zákroků s celkovou anestézií nebo hlubokou sedací je zapotřebí zvážit zvýšené riziko reziduálního obsahu žaludku v důsledku opožděného vyprazdňování žaludku. **Interakce:** Tirzepatid zpomaluje vyprazdňování žaludku a může tedy ovlivnit rychlost absorpce souběžně podávaných perorálních léčivých přípravků. Na základě výsledků studie s paracetamolem, se neočekává, že by pro většinu souběžně podávaných perorálních léčivých přípravků byla potřeba úprava dávky. Pacienty užívající perorální léčivé přípravky s úzkým terapeutickým indexem (např. warfarin nebo digoxin) se však doporučuje sledovat zejména při zahájení léčby tirzepatidem a po zvýšení jeho dávky. Riziko opoždění účinku je třeba také zvážit u perorálních léčivých přípravků, u nichž je rychlý nástup účinku důležitý. Při podávání s tirzepatidem není zapotřebí žádná úprava dávky paracetamolu nebo perorální antikoncepce. Tirzepatid nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Nežádoucí příhody:** Hypoglykémie, gastrointestinální nežádoucí účinky, akutní pankreatitida, zvýšení amylázy a lipázy, cholelitiáza, zvýšení srdeční frekvence, hypersenzitivní reakce, reakce v místě vpichu injekce, závrať, hypotenze, ztráta vlasů, dysgeuzie. Podezření na nežádoucí účinky nahláste prostřednictvím Státního ústavu pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Gravidita a laktace:** Přípravek Mounjaro se nedoporučuje v těhotenství a u žen schopných otěhotnět, které nepoužívají antikoncepci. S ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby tirzepatidem pro ženu je třeba rozhodnout, zda ukončit kojení nebo přerušit/ukončit léčbu tirzepatidem. **Balení a uchování:** 1 a 3 předplněná pera KwikPen. Uchovávejte v chladničce při teplotě mezi 2 °C - 8 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Přípravek Mounjaro může být uchováván mimo chladničku po celkovou dobu až 21 dní při teplotě nepřesahující 30 °C, poté musí být předplněné pero nebo injekční lahvička zlikvidovány. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemsko. **Registrační čísla:** EU/1/22/1685/001-060. **Datum poslední revize textu:** 01. 09. 2024.

*Všimněte si, prosím, změn v souhrnu údajů o přípravku. Před předepsáním přípravku si pečlivě prostudujte úplné znění Souhrnu údajů o přípravku. Úplné znění Souhrnu údajů o přípravku obdržíte na webových stránkách VPOIS spol. Lilly: <https://www.lilly.cz/cs/produkty/vpois.aspx> nebo na adrese: ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobřežní 394/12, 186 00 Praha 8, tel.: 234 664 111.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek Mounjaro není hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

KONTROLA HMOTNOSTI

Lilly

jednou týdně
mounjaro®
tirzepatid injekce

V souboru 2539 dospělých osob s hodnotami BMI nad 30 kg/m², případně nad 27 kg/m² při doprovodné asociované komorbiditě s výjimkou DM, byl hodnocen v dávkách 5, 10 a 15 mg v týdenních intervalech. Vstupní průměrná tělesná hmotnost byla 104,8 kg, průměrný BMI byl 38,0 kg/m² (94,5 % osob mělo BMI 30 kg/m² nebo vyšší). Průměrná procentuální změna hmotnosti v 72. týdnu byla -16,0 %, -21,4 % a -22,5 % při uvedených dávkách tirzepatidu, respektive -2,4 % u placebo (p < 0,001 pro všechna srovnání s placebem). Podíl osob s poklesem tělesné hmotnosti nejméně o 5 % analogicky činil 89,4 %, 96,2 % a 96,3 %, respektive 27,9 %.¹⁴

Vzhledem k dnes velmi populárnímu semaglutidu je jistě velmi zajímavé srovnání nejenom oproti placebo, ale i s touto látkou. V kohortové studii zahrnující diabetiky 2. typu s nadváhou či obezitou (n = 41 222) s průměrnou výchozí tělesnou hmotností 110 kg se ukázalo, že léčba tirzepatidem byla spojena s významně vyšší pravděpodobností dosažení úbytku hmotnosti o ≥ 5 % při HR: 1,76 (95% CI: 1,68 až 1,84); o ≥ 10 % při HR: 2,54 (95% CI: 2,37 až 2,73); o ≥ 15 % při HR: 3,24 (95% CI: 2,91 až 3,61). Změny hmotnosti během léčby byly větší u pacientů

užívajících tirzepatid po 3 (rozdíl -2,4 %), 6 (rozdíl -4,3 %) i 12 měsících (rozdíl -6,9 %). Výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků byl přítom mezi oběma skupinami obdobný.¹⁵

Do třetice stran průkazu účinnosti tirzepatidu v redukci tělesné hmotnosti a/nebo diabetu 2. typu zmiňme recentně publikovanou přehledovou práci shrnující výsledky veškerých dílčích studií obou uvedených programů. V průběhu léčby až do 104 týdnů tirzepatid v dávce 5 až 15 mg 1× týdně snížil glykovaný hemoglobin (1,87 % až 3,02 %), tělesnou hmotnost (5,4 až 12,9 kg) a zlepšil řadu kardiometabolických rizikových faktorů (včetně snížení podílu jaterního tuku, nově vzniklé makroalbuminurie, krevního tlaku a lipidů) v celém spektru DM 2. typu. Tirzepatid poskytoval vyšší účinnost než placebo a další běžně používaná léčiva snižující hodnotu glykemie, jako jsou semaglutid 1 mg, dulaglutid, inzulin degludek a glargin.¹⁶

Bezpečnost a snášenlivost

Napříč výše zmíněnými klinickými studiiemi byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky gastrointestinální poruchy včetně nauzey, průjmu, zácpy a zvrá-

cení. Obecně byly tyto účinky většinou mírné nebo středně těžké a vyskytovaly se častěji při eskalaci dávky a v průběhu času se jejich výskyt snižoval.^{6,16}

Vzhledem k mechanismu účinku, zejména potenciálu zpomalovat prázdňení žaludku, je třeba pamatovat na možné ovlivnění absorpce současně podaných léčiv, nicméně klinická signifikance této interakce je pravděpodobně velmi nízká. Pacienty užívající perorální léčivé přípravky s úzkým terapeutickým indexem (např. warfarin nebo digoxin) se však doporučuje sledovat zejména při zahájení léčby tirzepatidem a po zvýšení jeho dávky.⁶

Závěr

Účinnost a bezpečnost subkutánního tirzepatidu podávaného 1× týdně u osob s DM 2. typu a/nebo nadváhou/obezitou je podpořena rostoucím množstvím důkazů v rámci programů klinických studií SURPASS a SURMOUNT. Tirzepatid je s odkazem na tato data označován za novou éru ve farmakoterapii DM 2. typu a/nebo nadváhy/obezity za vynikající kontroly glykemie a optimalizace více kardiometabolických rizikových faktorů.

Literatura

- De Block C, Bailey C, Wysham C, et al. Tirzepatide for the treatment of adults with type 2 diabetes: An endocrine perspective. *Diabetes Obes Metab* 2023;25(1):3–17.
- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;132(6):2131–57.
- Willard FS, Douros JD, Gabe MB, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight* 2020;5(17):e140532.
- Coskun T, Sloop KW, Loghin C, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab* 2018;18:3–14. doi: 10.1016/j.molmet.2018.09.009. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30473097; PMCID: PMC6308032.
- Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, et al. Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis. *N Engl J Med* 2024; 391(4):299–310.
- Mounjaro. SPC. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_cs.pdf.
- Moura FA, Scirica BM, Ruff CT. Tirzepatide for diabetes: on track to SURPASS current therapy. *Nat Med* 2022;28:450–451.
- Willard FS, Douros JD, Gabe MB, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight* 2020;5(17):e140532.
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of tirzepatide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373(1): 11–22.
- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021;384(11): 989–1002.
- Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How may GIP enhance the therapeutic efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab* 2020;31(6):410–421.
- le Roux CW, Zhang S, Aronne LJ, et al. Tirzepatide for the treatment of obesity: Rationale and design of the SURMOUNT clinical development program. *Obesity (Silver Spring)* 2023;31(1):96–110.
- Zeitler P, Galindo RJ, Davies MJ, et al. Early-onset type 2 diabetes and tirzepatide treatment: a post hoc analysis from the SURPASS clinical trial program. *Diabetes Care* 2024;47(6):1056–1064.
- Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022;387(3):205–216.
- Rodriguez PJ, Goodwin Cartwright BM, Gratzl S, et al. Semaglutide vs tirzepatide for weight loss in adults with overweight or obesity. *JAMA Intern Med* 2024;184(9):1056–1064.
- Sinha R, Papamargaritis D, Sargeant JA, et al. Efficacy and safety of tirzepatide in type 2 diabetes and obesity management. *J Obes Metab Syndr* 2023;32(1):25–45.

Jaké praktické zkušenosti s tirzepatidem zatím máme?

MUDr. Jan Vachek, MHA
Interní oddělení Klatovské nemocnice, a. s.

Neustále rostoucí výskyt obezity představuje jednu z největších (zdravotně-ekonomických) výzev našeho století. Intenzivní výzkum v posledních letech nejen zásadně změnil vědecké a lékařské chápání obezity, ale vedl také k vývoji nových možností léčby. Na základě poznatku, že obezita je onemocněním charakterizované změnami v centrálním nervovém systému, patří mezi hlavní možnosti konzervativní léčby farmakoterapie, jejímž nejzajímavějším obohacením je aktuálně tirzepatid. Samotná farmakoterapie obezity však není nikdy úspěšná, není-li realizována jako součást komplexní změny životního stylu s úpravou stravování, fyzické aktivity a podpory motivace pacientů. Součástí léčby obezity prováděné lege artis je i identifikace komorbidit včetně důkladného zhodnocení psychosociálních aspektů. Výsledná léčba by měla být šitá na míru, podle potřeby může zahrnovat kromě výše uvedených opatření i intervenční metody, zejména metabolickou chirurgii. Předkládané sdělení si klade za cíl prezentovat na několika kazuistikách naše vlastní zkušenosti v léčbě nemocných s obezitou pomocí tirzepatidu.

Obezita zůstává celosvětovým problémem, její prevalence celosvětově přesahuje 40 %. Jde nejen o významný rizikový faktor různých chronických onemocnění, jako je diabetes 2. typu, kardiovaskulární choroby, poruchy spánku a některé druhy nádorových onemocnění, ale má také významný vliv na zvyšování celkové úmrtnosti a nákladů na zdravotní péči. Komplikace spojené s obezitou jsou známy již od dob Hippokrata před více než 2500 lety.

Nadváha je definována jako hmotnost, která je vyšší než „normální“, přičemž normální hmotnost je definována na základě pojistně-matematických údajů. I přes známé limitace indexu BMI (podíl hmotnosti v kilogramech a výšky v metrech čtverečních) se zatím jiné klasifikace nadváhy a obezity podle tíže šířeji neujaly. Nadváha je definována jako rozmezí BMI 25 mezi 29,9 kg/m²; obezita je definována jako zvýšení BMI ≥ 30 kg/m², kdy je pak rozdělena do tří

tříd (I., II., III. stupeň). Ačkoli jsou tyto kategoriální definice klinicky užitečné, rizika, která přináší zvyšující se tělesná hmotnost, mají kontinuální charakter a u jednotlivých osob se značně liší.

Vzhledem k heterogenní etiologii obezity je její léčba obzvláště náročná. Intervence v oblasti životního stylu, zejména úprava stravování a zvýšení fyzické aktivity, představují základ léčby obezity, ale často přinášejí jen omezený dlouhodobý efekt k snížení a udržení hmotnosti. I přes intenzivní výzkum byly dosud možnosti farmakoterapie limitované, v minulosti často spojené s kardiovaskulárními riziky (např. sympatomimetika) či velmi špatnou tolerancí (orlistat), což vedlo ke zrušení registrace řady léčiv. Navíc přerušování léčby obvykle způsobilo opětovný nárůst hmotnosti. V důsledku toho roste zájem o vývoj farmakologických možností, které by napomohly snížení hmotnosti a zmírnily zdravotní rizika spojená s obezitou.

Inkretinová analogia

Nejvýznamnějším pokrokem ve farmakoterapii obezity bylo bezesporu využití injekčních inkretinových analogů v antiobezitické indikaci v roce 2018 (GLP-1 analog liraglutid), do té doby užívaných již přibližně deset let jako anti-diabetika. Vývoj se již více let zaměřuje na molekuly s vlastností více střevních hormonů. Výsledkem tohoto vývoje je tirzepatid, který je pro duální mechanismus účinku označován jako **twinkretin**. V současnosti jde bezesporu o nejzajímavější přírůstek v armamentáriu farmakologické léčby obezity.

Tirzepatid kombinuje účinky agonistů receptorů pro glukagonu podobný peptid-1 (GLP-1 RA) a glukózo-dependenčního inzulinotropního polypeptidu (GIP) a významně ovlivňuje chuť k jídlu, příjem energie a metabolické funkce, což vede k výraznému úbytku hmotnosti a metabolickým benefitům. Účinnost

tirzepatidu byla dobře zdokumentována u jedinců s diabetem 2. typu v rozsáhlém programu studií SURPASS a SURMOUNT, kde vedl k výraznému zlepšení glykemické kontroly a k výraznému poklesu tělesné hmotnosti.

V klinických studiích fáze III (SURPASS 1–5) byla hodnocena účinnost a bezpečnost tirzepatidu v závislosti na dávce podávaného léku jednou týdně subkutánní injekcí (5 mg, 10 mg a 15 mg) jako monoterapie nebo kombinovaná léčba u jedinců s diabetes mellitus (DM) 2. typu. Bylo prokázáno, že tirzepatid dosahuje lepší kontroly glykemie ve smyslu snížení glykovaného hemoglobinu a zlepšení hladin glukózy nalačno a po jídle ve srovnání s jinými antidiabetiky. Studie navíc prokazují snížení tělesné hmotnosti (–6,2 až –12,9 kg) a další kardiovaskulární přínosy v podobě změny lipidového profilu, snížení krevního tlaku a viscerální obezity. Tirzepatid vykazuje

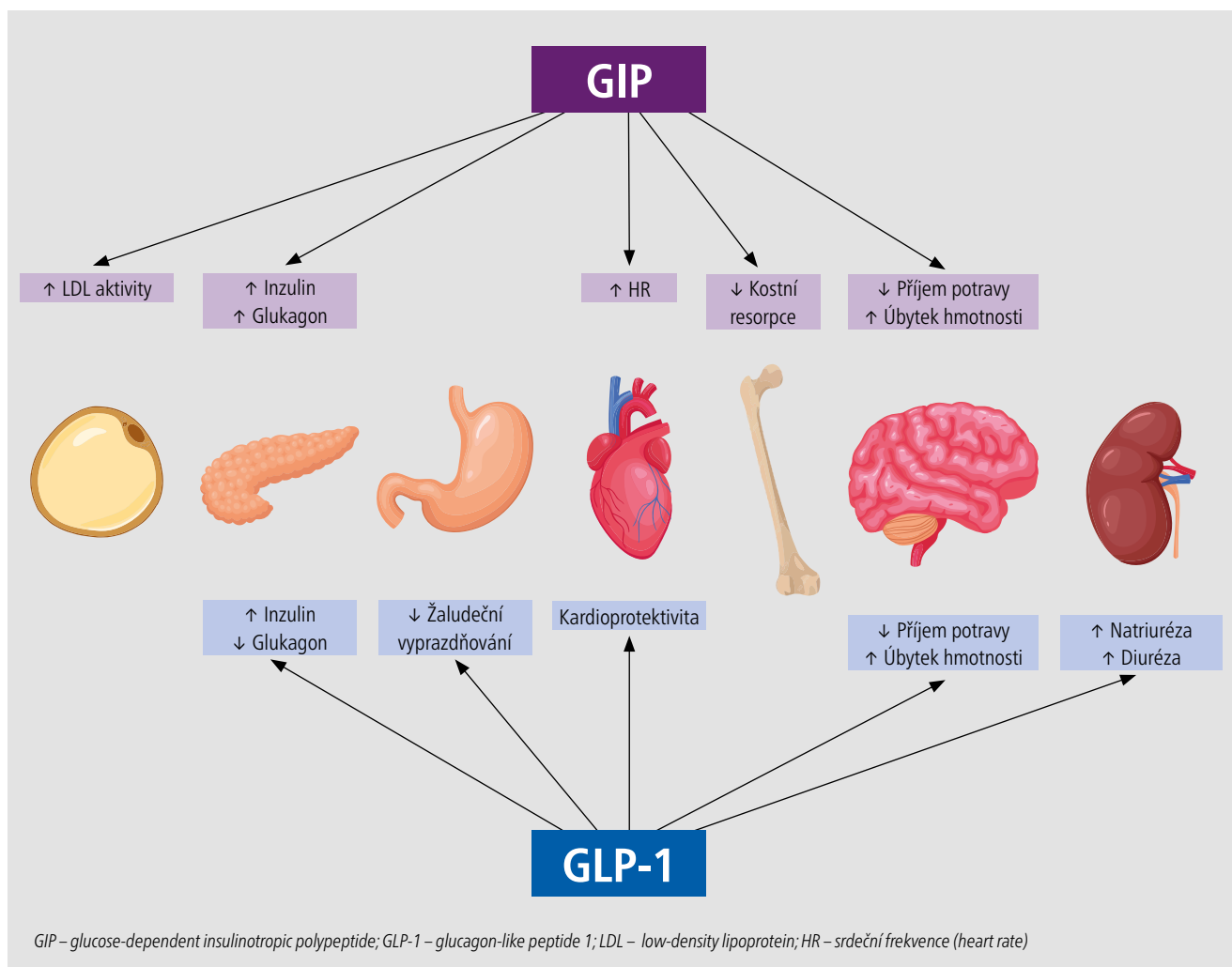
jen mírné nežádoucí účinky a je dobře snášen, jeho podávání je spojeno jen s nízkým rizikem hypoglykemie. Klinická studie SURPASS 4 prokázala pozitivní kardiovaskulární výsledky u osob s DM 2. typu a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Pozitivní jsou i výsledky studií SURMOUNT a studie SURPASS-CVOT, podle jejichž výsledků se dá předpokládat budoucí uplatnění tirzepatidu v podobě dalších indikací nejen v léčbě obezity, ale i jiných komorbidit, jako jsou např. metabolická onemocnění jater či srdeční selhání.

Aktuálně je tirzepatid schválen pod obchodním názvem **Mounjaro** jako **antidiabetikum** k léčbě dospělých s DM 2. typu spolu s dietou a fyzickou aktivitou. Lze jej užívat samostatně, není-li možné užít metformin, či v kombinaci s jinými antidiabetiky. Rovněž je schválen v Evropě jako **antiobezitikum u nediabetiků ve spojení**

s dietou a fyzickou aktivitou, k usnadnění redukce hmotnosti a schopnosti udržet ji pod kontrolou. Indikován je u osob s obezitou (BMI 30 kg/m² a více) nebo u osob s nadváhou (BMI mezi 27 a 30 kg/m²), pokud mají zdravotní komplikace související s nadváhou – tj. alespoň jedno další onemocnění související s hmotností (např. arteriální hypertenze či jiná kardiovaskulární onemocnění, dyslipidemie, obstrukční spánková apnoe, prediabetes nebo diabetes mellitus 2. typu).

Doporučená zahajovací dávka je 2,5 mg tirzepatidu jednou týdně. Po čtyřech týdnech by měla být dávka zvýšena na 5 mg jednou týdně. Dávku lze zvyšovat v krocích po 2,5 mg nejméně po čtyřech týdnech. Doporučená udržovací dávka je 5, 10 nebo 15 mg a maximální dávka je 15 mg subkutánně jednou týdně.

Mechanismus účinku tirzepatidu je znázorněn na **obrázku 1**.



Obr. 1 – Mechanismus účinku tirzepatidu. [Upraveno podle Dutta P, Kumar Y, Babu A T, et al. Tirzepatide: a promising drug for type 2 diabetes and beyond. *Cureus* 2023;15(5):e38379. doi: 10.7759/cureus.38379].

Kazuistiky

1. Muž, 44 let, 136 kg, 186 cm, BMI 39,3 kg, obvod pasu 145 cm

OA: obezita II.–III. stupně androidního typu, arteriální hypertenze, DM 2. typu léčený metforminem a kanyliflozinem (HbA_{1C} vstupně 63 mmol/mol), hyperurikemie, gonartróza II. stupně, chronické onemocnění ledvin stadia G2 A2 při diabetickém onemocnění ledvin (DKD), anxiózně depresivní syndrom, nikotinismus.

FA: metformin XR 2000 mg/d, kanyliflozin 300 mg/d, perindopril/indapamid/amlodipin 10/2,5/10, moxonidin 0,3 mg/d, sildenafil 50 mg ad hoc, sertralín 150 mg/d, trazodon 150 mg/d, avokádový a sójový olej jako antiartrotikum.

V tomto případě se jedná o pacienta pracujícího jako manažer v nadnárodní společnosti pod trvalým silným stresem, který byl doporučen do interní a nefrologické ambulance od praktického lékaře k léčbě metabolického syndromu a nefropatie. Pacient se sám označoval za celoživotního bojovníka s obezitou, která byla dokumentována v záznamu odvodní komise již v roce 1999. Tehdy (tedy před 25 lety) měl obezitu I. stupně s postupnou progresí hmotnosti do hodnot uvedených při prvním kontaktu s naší ambulancí. Paralelně s hmotností se objevily další komplikace, z nichž nejvíce pacienta obtěžovala dekonidice, námahová dušnost, erektilní dysfunkce a depresivní porucha spojená s anxiózitou.

Anamnéza léčby obezity zahrnovala kromě mnoha diet a neúspěšných pokusů o redukci hmotnosti sibutraminem a orlistatem i intragastrický balon, který však musel být po několika týdnech odstraněn pro úplné zvracení a znemožnění běžného společenského života – ten u pacienta zahrnoval častá jednání při obědech a večeřích. Po těchto zkušenostech, navíc zintenzivněných silným dávkovým reflexem při endoskopii, jsme po diskusi s pacientem zavrhlí možnost metabolické chirurgie.

Pacient začal užívat tirzepatid v únoru 2024 v doporučené zahajovací dávce 2,5 mg týdně a v souladu s SPC postupně dosáhl cílové dávky 15 mg 1× týdně během pěti měsíců. Již po nasazení úvodní dávky došlo během jednoho měsíce k redukci hmotnosti o 8 kg, přičemž pacient současně podle doporučení nutriční terapeutky upravil

jídelníček tak, aby se zároveň mohl stravovat při pracovních jednáních v restauracích. Při dosažení hmotnosti 100 kg (redukce o 36 kg) v 7. měsíci léčby pacient zařadil časté jízdy na kole či (při nepříznivém počasí) na cyklistickém treňažéru. Denně ujede minimálně 30 minut na kole, a to i pokud je ubytován v hotelu, který si vybírá podle toho, zda nabízí vybavení fitness.

Výsledkem je aktuální (9/2024) hmotnost 90 kg (BMI 26 kg/m²), kterou si osmý měsíc léčby pacient stabilně udržuje – vedle změněných stravovacích návyků a fyzické aktivity. Tolerance léčby je velmi dobrá a zároveň došlo k redukci některých léků (byl vysazen moxonidin, zredukováno kombinované antihypertenzivum – byla provedena deeskalace na perindopril a amlodipin). Ustoupila erektilní dysfunkce a psychiatrická medikace byla zcela vysazena. Pacient navíc zcela přestal kouřit.

Celkový výsledek léčby tedy dalekosáhle přesahuje impresivní redukci BMI o 13 kg/m². Aktuální obvod pasu je 102 cm. Podstatně se zlepšil podíl svalové hmoty a kvalita pacientova života dramaticky stoupala.

2. Žena, 45 let, 104 kg, 174 cm, BMI 34,4 kg, obvod pasu 130 cm

OA: obezita I. stupně gynoidního typu, prediabetes, dosud léčená jako hypothyreóza při autoimunitní tyreoiditidě, syndrom polycystických ovarií.

FA: metformin 500 mg 1× denně, orlistat 60 mg nepravidelně, pankreatické enzymy, thyroxin 50 µg, kompozitní fytofarmakum proti zažívacím potížím, četné výživové doplňky, magnesium, metoprolol podle potřeby.

Jedná se o pacientku pracující jako učitelka na střední škole, která byla do interní ambulance doporučena v březnu 2024 praktickým lékařem ke zvážení dalšího postupu při dyspeptickém syndromu dolního typu, byla zvažována souvislost s onemocněním štítné žlázy. Spontánně užívala orlistat na doporučení kolegyně ze zaměstnání, avšak se špatnou gastrointestinální tolerancí a bez většího efektu, při těžších potížích (které si přímo nespojovala s medikací) užívala preparát s obsahem pankreatických enzymů, takže šlo vlastně o farmakologický antagonismus. Po zhodnocení všech možností se pacientka rozhodla pro terapii tirzepatidem, kdy se ukázala jako efektivní a zároveň dobře tolerovaná dávka 5 mg týdně. K navýšení dávky do stávajícího a dosud užívaného dávkování

5 mg/dávka došlo po měsíci úvodní léčby. Po edukaci nutriční terapeutkou navíc pacientka ukončila členství v nákladném komerčním programu redukce hmotnosti, který byl spojen s vyššími finančními náklady než léčba tirzepatidem a pacientku omezoval v běžném životě podstatně více než subkutánní injekce jednou týdně. Po šesti měsících léčby (9/2024) dosáhl váhový úbytek 17 kg (aktuálně 87 kg, BMI 28,7 kg/m², obvod pasu 96 cm).

Pacientka byla současně na své přání a naše doporučení vyšetřena endokrinologem na klinickém pracovišti. Endokrinolog přehodnotil diagnózu hypothyreózy. Pacientce bylo vysvětleno, že zvýšení TSH nebylo projevem počínající hypothyreózy, ale naopak důsledkem obezity, a léčba thyroxinem byla ukončena. Kontrolní TSH bylo aktuálně v normě, v plánu je kontrola TSH za rok (8/2025). Bylo možné vysadit thyroxin, metoprolol i řadu výživových doplňků; v medikaci byl ponechán jen metformin, který si pacientka přeje po dohodě s gynekologem (syndrom polycystických ovarií) užívat dále.

Při navýšení tirzepatidu by bylo možno dosáhnout pravděpodobně ještě podstatně vyššího váhového úbytku, ale pacientka je s aktuálním stavem spokojena a dávku si i přes bezproblémovou toleranci léčby zatím navyšovat nepřeje.

3. Muž, 58 let, 99 kg, 168 cm, BMI 35,1 kg/m², obvod pasu 132 cm

OA: obezita II. stupně gynoidního typu, diabetes mellitus 2. typu dosud na PAD (vildagliptin/metformin) s mikrovaskulárními komplikacemi (albuminurie A2), HbA_{1C} 80 mmol/mol, depresivní syndrom.

FA: vildagliptin/metformin 50/850 mg 2× denně, bupropion.

Pacient, do 12/2023 voják z povolání, naposledy zdravotní klasifikace C, byl do interní ambulance doporučen z lůžkového oddělení, kde byl hospitalizován k vyloučení koronární etiologie bolesti na hrudi. Ta se nepotvrdila, ale pro zjištění dekompenzovaného diabetu byl pacient doporučen do interní ambulance s metabolickým zaměřením.

V minulosti z vlastní iniciativy užíval liraglutid s. c., ale vzhledem k stagnaci váhy po počáteční redukci hmotnosti a nutnosti denních injekcí léčbu po třech měsících přerušil, takže se hmotnost vrátila na výchozí úroveň.

Vzhledem k preferenci pacienta, kdy plánoval v brzké době druhý sňatek,

byla upravena medikace následujícím způsobem: kombinovaný preparát vildagliptin/metformin byl vyměněn za dapagliflozin/metformin a současně mu byl předepsán tirzepatid. Pacient začal užívat tirzepatid v únoru 2024 v doporučené zahajovací dávce 2,5 mg týdně a po šesti měsících dobře toleroval 10 mg týdně. Po šesti měsících léčby

(8/2024) docílil redukce hmotnosti na 77 kg (BMI 27,3 kg/m²). Nadále je sledován na Slovensku, kam se přestěhoval po sňatku, podle e-mailového sdělení pokles hmotnosti pokračuje (bez bližšího údaje). Podle přiložené zprávy od nového praktického lékaře na Slovensku je t. č. diabetes v remisi a albuminurie vymizela.

Závěr

Předkládaná sdělení demonstrují výborný a rychlý efekt tirzepatidu jak na metabolickou kompenzaci, tak na redukci hmotnosti. U nikoho z našich pacientů jsme nezaznamenali projevy intolerance či jiné nežádoucí účinky. Tirzepatid je podle našich zkušeností výborně tolerován.

Inzerce



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

 czma@cls.cz
 facebook

www.cls.cz

Moderní antiobezitika umí mnohem víc než jen snižovat váhu

MUDr. Petr Sucharda, CSc.
3. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Po 70 letech od prvních pokusů snížit nadměrnou hmotnost medikamentózně jsou na trhu velmi účinné a bezpečné léky nejen na podporu hubnutí, ale i snižující kardiovaskulární rizika. Ty neúčinnější a nejperspektivnější využívají mechanismy gastrointestinálních hormonů GLP-1, GIP a glukagonu a dosahují poklesu hmotnosti až o více než 20 kg. Ani vynikající efekty v klinických studiích by ale neměly vést k představě, že obezita bude zvládnutelná jen léky, bez komplexního režimu a péče.

Věnováno prof. Haně Rosolové k životnímu jubileu

Letošního 11. března informoval web Bariatric News, že americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) rozšířil indikace léčivého přípravku Wegovy (účinná látka semaglutid) o snížení rizika závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE), včetně úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního srdečního infarktu (infarktu myokardu) nebo nefatální cévní mozkové příhody u dospělých s nadváhou nebo obezitou a prokázáním kardiovaskulárním onemocněním.¹

Podkladem pro to byly výsledky studie SELECT (Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity), které podle oznámení společnosti Novo Nordisk z 8. srpna 2023 dokládají snížení MACE o 20 % u osob s nadváhou a obezitou, jež dostávaly semaglutid v dávce 2,4 mg subkutánně 1× týdně. Do studie bylo zařazeno 17 604 osob starších 45 let se známou ICHS, bez anamnézy diabetu.^{2,3} Rozšíření indikací v Evropské unii se očekává v průběhu letošního roku.

Rozhodnutí FDA je převratné a symbolické – dokládá obrovský posun, ke kterému antiobezitika po desetiletích nepříliš přesvědčivého vývoje dospěla: od napomáhání snížení nadměrné tělesné hmotnosti k účinnému ovlivnění kardiovaskulárních rizikových faktorů včetně metabolismu glukózy, tělesné hmotnosti a funkce ledvin, srdečního selhání a snížení mortality.

Stručné dějiny antiobezitik

Látky, které by působily „proti obezitě“ (a ideálně by dokonce zabránily jejímu vzniku), byly hledány již od poloviny minulého století. Zkoumaných látek nebylo málo, protože obezita se postupně stala jednou z největších zdravotních „komplikací“ moderního způsobu života a v současnosti postihuje desítky procent dospělé populace. První léky s potenciálem napomáhat snižování nadměrné hmotnosti (dexfenfluramin, sibutramin) se objevily teprve v 90. letech, ale i ty byly z různých důvodů z trhu opět staženy. Jediným léčivým přípravkem, který obstál a je nepřetržitě dostupný již více než dvě desetiletí, zůstává blokátor střevních lipáz **orlistat**.

Ještě před několika lety se zdálo, že budoucnost antiobezitik je mezi látkami tehdy v časných fázích výzkumu, jako byly zonisamid, tesofensin, beloranib či sirtuiny – ale žádná z nich se nedostala do pokročilejších fází klinického testování. Dnes je patrné, že hlavní proud se ubíral jinudy, a současnou situaci lze optimisticky připodobnit expanzi antidiabetik před nějakými 10 až 15 lety či anti-hypertenziv na konci tisíciletí. A také se ukázalo, že není třeba přímo ovlivňovat ukládání a uvolňování tuku (triacylglycerolů), stačí „pouze“ snížit příjem a/nebo zvýšit výdej energie. Protože pokud se tak stane, organismus reaguje zvýšeným využitím energetických zásob. Pochopi-

telně tyto mechanismy nejsou omezeny na obezitu, stále nešťastně definovanou hodnotou BMI ≥ 30 kg/m². Naopak, i v souhrnech údajů o léčivých přípravcích (SPC) jsou často uváděny nižší hodnoty BMI v případech, kdy pacient má diagnostikována některou z chorob provázejících nadměrné ukládání tělesného tuku. Změna paradigmatu posunující důraz od množství tělesného tuku k chronické progredující chorobě způsobené nadměrným ukládáním tuku především ve viscerální oblasti⁴ je dalším důvodem, proč by „antiobezitika“ měla být primárně chápána (a indikována) ne k samotnému snížení hmotnosti, ale k prevenci a léčbě metabolických, kardiovaskulárních i dalších důsledků nepřiměřeně velkých zásob energie.

Kromě výše zmíněného orlistatu, který jako jediný dokáže snížit využití již přijaté energie (ovšem jen asi o 500–600 kJ denně), bylo v minulosti využíváno centrální působení látek přímo působících na mozgová centra ovlivňující příjem potravy. Současným zástupcem těchto léčivých přípravků je kombinace **naltrexon/bupropion**, která kromě prostého snížení chuti k jídlu zvyšuje sytost a omezuje i pocit uspokojení z jídla. Kombinuje selektivní inhibici zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu bupropionem s blokádu opioidního receptoru naltrexonem. V randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích byl prokázán jak statisticky

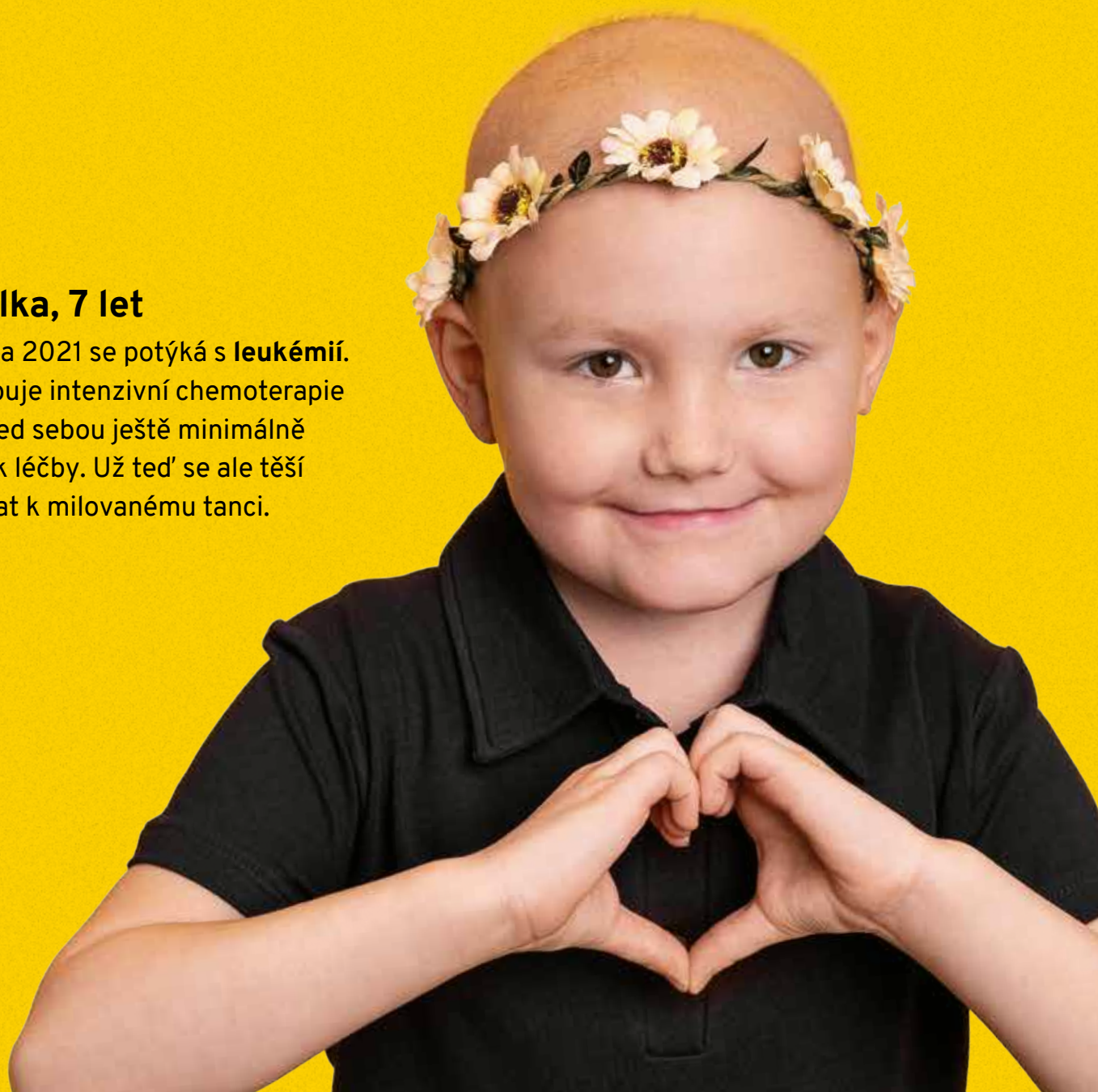


Nadace Dobrý anděl posílá vaše
příspěvky rodinám vážně nemocných

DO POSLEDNÍHO HALÉŘE

Izabelka, 7 let

Od srpna 2021 se potýká s **leukémií**.
Podstupuje intenzivní chemoterapie
a má před sebou ještě minimálně
další rok léčby. Už teď se ale těší
na návrat k milovanému tanci.



Pomáhejte dětem i rodičům s vážným onemocněním.

www.dobryandel.cz

významný pokles hmotnosti (a u diabetiků i koncentrací glykovaného hemoglobinu), tak zlepšení hodnot krevních lipidů a zmenšení obvodu pasu.⁵ Nejčastějšími nežádoucími účinky kombinace naltrexon/bupropion jsou nauzea, zácpa (velmi časté), zvracení (velmi časté), závrať (časté) a sucho v ústech (časté). Gastrointestinální nežádoucí účinky (nauzea, zácpa, zvracení) ustoupily většinou spontánně během 4 týdnů.

Je paradoxem, že na počátku cesty k dnes neúčinnějším lékům snižujícím nadměrnou hmotnost byla chirurgie, přesněji pozorování, že **bariatrický výkon**, měnící cestu potravy zařívacím ústrojím (žaludeční bypass), vede až k vyléčení diabetu 2. typu.⁶ Výzkum na samém konci uplynulého tisíciletí přitáhl pozornost k **inkretinům**, když odhalil hypoglykemizující a citlivost k inzulinu zvyšující účinky analogu GLP-1 (glukagonu podobného peptidu 1) exendinu ve slinách korovice jedovatého (*Heloderma suspectum*).⁷ Vývoj pak rychle směřoval od agonistů GLP-1 receptoru (exenatid) k analogům GLP-1 (glutidům) a podobným látkám stimulujícím receptory pro další gastrointestinálních hormony.

Liraglutid a spol. – konečně dostatečná účinnost

Zatímco gliptiny a exenatid jsou indikovány k léčbě diabetiků 2. typu, tedy téměř vždy s nadváhou a obezitou, liraglutid byl první molekulou uvolněnou pro léčbu osob s obezitou bez diabetu. Léčivé přípravky pro diabetiky a obézní bez diabetu se liší pouze dávkou, názvem a bohužel úhradou ze všeobecného zdravotního pojištění, účinná látka je identická. Saxenda (Novo Nordisk) se podává injekčně v jedné subkutánní denní dávce titrované od 0,6 mg do maxima 3 mg. Pokles hmotnosti byl ověřen v sérii randomizovaných klinických studií SCALE a kardiovaskulární bezpečnost ve studii LEADER. V ní bylo potvrzeno, že **liraglutid** ovlivňuje některé kardiovaskulární parametry i přímo, nad rámec poklesu hmotnosti a nezávisle na něm. Jde zejména o krevní tlak, glykovaný hemoglobin, glykemii nalačno, koncentrace LDL- a celkového cholesterolu.

Semaglutid dosáhl ve studiích STEP snížení hmotnosti i o více než 15 %, v přímém srovnání s liraglutidem byla vstupní hmotnost snížena více než dvojnásobně. Semaglutid je možno podávat subkutánně jednou týdně a na trhu je i perorální semaglutid (Rybelsus) – ve studii

OASIS 1 bylo dosaženo poklesu hmotnosti po 68 týdnech o 12,7 %.⁸

Injekční semaglutid je v Česku registrován podobně jako liraglutid pod dvěma různými názvy: Ozempic k léčbě diabetu a Wegovy k léčbě nadváhy a obezity. Podle platného SPC nelze Ozempic předepsat pacientům bez diabetu, i když se tak dělo natolik masivně, že byla přijata administrativní opatření, která tomu měla zabránit.

Skutečný průlom v medikamentózním snižování nadměrné hmotnosti přinesl **tirzepatid**, první „twincretin“ (též „twincretin“), tedy látka, která účinkem jediné molekuly ovlivňuje nejen GLP-1 receptory, ale i receptory pro GIP. Tirzepatid prokázal u diabetiků 2. typu vyšší účinnost než GLP-1 agonisté. V přelomové studii SURMOUNT-1 byly dosaženy vskutku impozantní relativní i absolutní poklesy hmotnosti, srovnatelné s výsledky chirurgické léčby obezity (25–30 % za 1–2 roky); 36,2 % osob ve větví s podávaným tirzepatid 15 mg s. c. 1× týdně dosáhlo poklesu počáteční tělesné hmotnosti o 25 % a více. To vše při závažnosti a zastoupení nežádoucích účinků srovnatelných se zavedenými GLP-1 agonisty.⁹ Tirzepatid jako první duální agonista GIP a GLP-1 receptorů ukázal, že medikamentózní léčba (při dodržení základních režimových opatření) dokáže dosud nevídaným způsobem ovlivnit nejen kompenzaci diabetu, ale mimořádným poklesem hmotnosti a ovlivněním krevního tlaku a lipidového spektra také velmi významně snížit kardiovaskulární rizika.

Léčivý přípravek Mounjaro (Eli Lilly), je indikován k léčbě pacientů s diabetem a ke kontrole tělesné hmotnosti.

Co ještě může přijít

Nedávno byly publikovány studie fáze II s dalšími účinnými látkami:

Retatrutid, trojitý peptidový agonista receptorů pro GLP-1, GIP a glukagon, byl podáván ve studii fáze II po dobu 48 týdnů 338 dospělým pacientům s nadváhou či obezitou v dávkách od 1 do 12 mg jednou týdně s. c. Dosažené poklesy od 8,7 do 24,2 % výchozí hmotnosti po 48 týdnech (při průměrné hmotnosti něco málo přes 100 kg to odpovídá absolutnímu poklesu hmotnosti o 9–25 kg!) a dosažení alespoň 5% úbytku až u 100 % účastníků překonávají vše, co dosud medikamentózní léčba obezity nabízela. Nepřekvapí, že pokles u osob s BMI > 35 kg/m² je větší (až 26,5 %) než u méně obézních (22,1 %),

možná nečekáný je výrazně vyšší pokles hmotnosti u žen (až 28,5 %) oproti mužům („jen“ 21,9 %) – autoři uvažují o hlavních rozdílech složení těla, odlišné distribuci tělesného tuku nebo rozdílném hormonálním prostředí. Redukce hmotnosti vedla nejen k redukcii obvodu pasu, ale také systolického a diastolického tlaku, glykovaného hemoglobinu, inzulinemie a koncentrace lipidů (s výjimkou HDL-cholesterolu). To vše jsou příznivé kardiometabolické efekty. Podávání 1× týdně díky biologickému poločasu dosahujícímu téměř 6 dnů je samozřejmě velmi vítané pro pacienty.¹⁰

Retatrutid není jediný z kombinovaných agonistů gastrointestinálních receptorů, dalším je **survodutid**, duální agonista receptorů pro glukagon a GLP-1. V multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze II byl survodutid v dávkách 0,6–4,8 mg podáván jednou týdně s. c. 386 pacientům s BMI nad 27 kg/m² bez diabetu. Po 46 týdnech se hmotnost snížila o 6,2–14,9 %.¹¹

Farmaceutické společnosti mají podobných léků v různých fázích vývoje nejspíše desítky.¹² To je samozřejmě skvělá zpráva, ale zda nastává opravdu „velká éra antiobezitik“, bude záviset na řadě dalších okolností včetně ekonomických – např. v USA náklady na semaglutid i tirzepatid převyšují 1000 USD měsíčně a plně hrazení antiobezitik v našich podmínkách jistě nelze předpokládat.

Orforglipron, perorální nepeptidový agonista receptoru pro GLP-1, byl v dvojitě zaslepené, randomizované, multicentrické studii fáze II podáván 1× denně ve čtyřech různých denních dávkách 272 pacientům s obezitou (průměrný BMI 37,9). Podle dávky došlo po 26 týdnech k poklesu hmotnosti o 8,6–12,6 % a po 36 týdnech o 9,4–14,7 % počáteční hmotnosti. Poklesu o alespoň 10 % hmotnosti dosáhlo 46–75 % účastníků studie.¹³

Léky snižující hmotnost v komplexní léčbě nadváhy a obezity

Jakkoli jsou uvedené výsledky až ohromující, nelze předpokládat, že by bylo možné nadváhu odstranit či alespoň snížit samotnou medikací, bez režimu upravujícího stravu a pohyb (tam, kde to je možné). Důležitá jistě zůstane i behaviorální podpora. Moderní léčivé přípravky však slibují podstatné a snad i dlouhodobé poklesy nadměrné hmotnosti,

srovnatelné s bariatricko-metabolickou chirurgií (či endoskopií), a tím podstatně zlepšení zdravotního stavu a omezení nebo oddálení důsledků a komplikací. Jistě se uplatní i v předoperační přípravě extrémně obézních pacientů a pooperační péči.

Je však otázka, jak zlepšit dostupnost této nákladné péče. Nehrazení z pro-

středků veřejného zdravotního pojištění je nepochybně motivováno mimořádně velkým počtem indikovaných osob s obezitou a zdravotně závažnou nadváhou a z toho plynoucích značných nákladů. Z hlediska poskytování péče *lege artis* však nelze dělat rozdíly mezi pacientem s již diagnostikovaným diabetem a nemocným, jemuž diabetes bezprostředně

hrozí, ale léčbou by bylo s velkou pravděpodobností možné jeho nástup oddálit nebo mu dokonce zabránit.

Aktuální zkušenosti s doslova „honbou“ za předpisem na Ozempic ukazují, že by předepisování mělo být omezeno, nejlépe na pacienty v dlouhodobé péči lékaře s odborností v obezitologii, jejíž uznání se – doufáme – konečně po 30 letech blíží.

Literatura

1. www.bariatricnews.net/post/fda-approves-wegovy-for-cvd-risk-reduction-in-people-with-overweight-or-obesity-and-established-card.
2. Ryan DH, Lingvay I, Colhoun HM, et al. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. *Am Heart J* 2020;229:61–69.
3. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al.; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* 2023;389(24):2221–2232.
4. Frühbeck G, Busetto L, Dicker D, et al. The ABCD of obesity: An EASO position statement on a diagnostic term with clinical and scientific implications. *Obes Facts* 2019;2(2):131–136.
5. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al.; COR-II Study Group. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(5):935–43.
6. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 1995;222:339–350.
7. Young AA, Gedulin BR, Bhavsar S, et al. Glucose-lowering and insulin-sensitizing actions of exendin-4: studies in obese diabetic (ob/ob, db/db) mice, diabetic fatty Zucker rats, and diabetic rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Diabetes* 1999;48(5):1026–34.
8. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, et al. OASIS 1 Investigators. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402(10403):705–719.
9. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al.; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022;387(3):205–216.
10. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, et al.; Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity – a phase 2 trial. *N Engl J Med* 2023;389(6):514–526.
11. Le Roux CW, Steen O, Lucas KJ, et al. Glucagon and GLP-1 receptor dual agonist survodutide for obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12(3):162–173.
12. Melson E, Ashraf U, Papamargaritis D, et al. What is the pipeline for future medications for obesity? *Int J Obes* 2024. <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01473-y>.
13. Wharton S, Blevins T, Connery L, et al.; GZGI Investigators. Daily oral GLP-1 receptor agonist orforglipron for adults with obesity. *N Engl J Med* 2023;389(10):877–888.

Inzerce



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

AXONITE s.r.o.
nakladatelství
lékařské literatury



Bezdýmnné formy nikotinu u vašich pacientů – fakta, rizika a perspektivy

Jan Kulhavý
medicínský publicista

Uživatelů bezdýmnných alternativ kouření, zejména e-cigaret a nahříváného tabáku, v kartotékách ordinací všeobecných praktických lékařů (VPL) přibývá. Co je o těchto produktech již známo z preklinických a klinických studií a jaký je jejich potenciál v procesu odvykání kouření, který již reflektují i aktuální Doporučení pro léčbu závislosti na tabáku v ordinaci VPL?

Diskusi na tato témata byl věnován workshop pořádaný 17. května v rámci programu XVIII. jarní interaktivní konference (JIK) SVL ČLS JEP, který vedla MUDr. Jana Unar Vinklerová, Ph.D., MBA, z Centra excellence CREATIC LF MU, Brno. Úvodem připomněla, co zaznělo loni na podzim v Aténách během 6. summitu o snižování rizika užívání tabáku z úst prof. Dr. med. Ignatiase Ikonomidise, PhD, FESC, přednosta Kardiologické kliniky Národní a Kapodistriovny univerzity a Univerzity nemocnice Attikon v Aténách a prezidenta mezinárodní nezávislé vědecké asociace SCOHRE, která setkání pořádala. Uvedl na něm mimo jiné, že určitá míra rizika je vlastní všem lidským činnostem, ať už jsou rozumné, nebo nerozumné. Riziku spojenému s užíváním tabáku lze proto podle prof. Ikonomidise jen těžko předejít jeho zákazem – to by bylo stejně marné jako předcházet dopravním nehodám uzákoněním maximální povolené rychlosti na 30 km/h. Rozumnějším řešením je umožnit i rychlejší jízdu – a rizika z ní plynoucí eliminovat třeba montáží airbagů a bezpečnostních pásů.

Stejně tak by mělo být dospělým kuřákům, kteří z jakéhokoli důvodu nedokážou, nemohou nebo nechťejí přestat kouřit, umožněno při odvykání kouření užívat nikotin ve výrobcích s nižším ri-

zikiem škod na zdraví oproti cigaretám. Ve zdravotnictví se ostatně podobný koncept realizuje již delší dobu např. v podobě programů výměny použitých jehel u injekčních uživatelů drog, aby se snížilo riziko přenosu virových hepatitid či HIV/AIDS.

Tabákové výrobky s modifikovaným rizikem

MUDr. Unar Vinklerová poté citovala z doporučení britského Národního institutu klinické excelence (National Institute for Clinical Excellence, NICE) pro ochranu veřejného zdraví, podle nichž nikotin, i když je návykový a není bez rizika, není primární příčinou nemoci z kouření – tou jsou především toxiny a karcinogeny obsažené v tabákovém kouři v důsledku hoření.

Spalováním tabáku v cigaretě při teplotách vyšších než 500 °C vzniká více než 6000 různých chemických sloučenin a pevných částic, z nichž více než 100 je klasifikováno jako škodlivé nebo potenciálně škodlivé. **Pro snižování rizika užívání tabáku je tedy klíčová eliminace jeho hoření (Obr. 1).** Na ní jsou založeny alternativní bezdýmnné produkty, které tabák nespalují, ale pouze nahřívají na teplotu nižší než 350 °C, při níž je produkce škodlivých a karcinogenních látek snížena v průměru až o 95 %

(Schaller et al., *Regul Toxicol Pharmacol* 2016) – konkrétně karcinogenů podle seznamu Mezinárodní asociace pro výzkum rakoviny (IARC) o 97 %, karcinogenů podle seznamu amerického Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) o 93 %, kardiovaskulárních toxikantů (podle FDA) o 93 %, respiračních toxikantů (podle FDA) o 92 % a reprodukčních a vývojových toxikantů (podle FDA) o 97 %. Velmi podobnou míru snížení rizika přinášejí i další bezdýmnné alternativy, ať už inhalační (e-cigarety odpařující tekutinu s nikotinem nebo bez něj), či orální (nikotinové sáčky, orální tabák).

Na základě výsledků zmíněných studií vydal FDA v roce 2020 rozhodnutí, kterým zařadil nahříváný tabák do kategorie „**tabákový výrobek s modifikovaným rizikem, se sníženou mírou expozice škodlivým látkám, který je vhodný k podpoře ochrany veřejného zdraví a má potenciál prospět zdraví populace jako celku**“.

MUDr. Unar Vinklerová připomněla také výsledky velké Exposure Response Study (Lüdicke et al., *Cancer Epidemiol Biomarkers* 2019, Ansari et al., *Biomarkers* 2024). Účastníky byli dospělí kuřáci, kteří ve studii buď pokračovali v kouření cigaret, nebo přešli k užívání nahříváného tabáku. V průběhu celkem 12 měsíců bylo sledováno 8 biomarkerů potenciálního poškození ve vztahu k zánětu,



PREVENTIVNÍ
PROHLÍDKA
ŽIVOTA

„Žiju tak, abych jednou zemřela spokojená?“

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



CENTRUM
PALIATIVNÍ
PÉČE



prohlidkazivota.cz

Pod záštitou:

 Fórum mobilních
hospiců

 Česká společnost
paliativní medicíny
České lékařské společnosti
Jana Evangelisty Purkyně

 MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY

 MINISTERSTVO PRÁCE
A SOCIÁLNÍCH VĚCÍ

Partneři:

 Nadace
Benetheo

 boogiefilms...

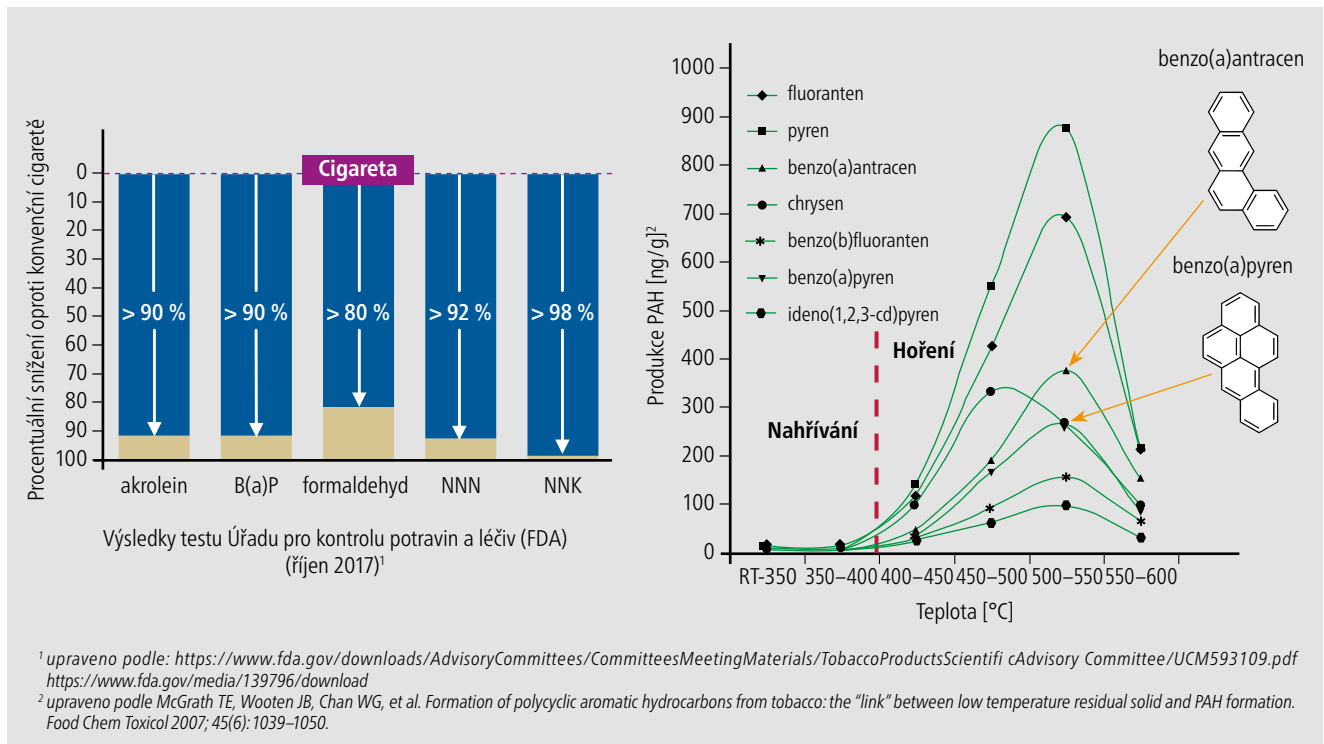
 SEZNAM.CZ

 Česká televize

 CNC⁷

 Aero
aerofilms.cz

 ZARAGUZA



Obr. 1 – Produkce polycyklických aromatických uhlovodíků (PAH) a dalších škodlivin – hoření vs. nahřívání tabáku.

funkci cévní výstelky, oxidačnímu stresu, okysličení krve, metabolismu lipidů, plicním funkcím, srážlivosti krve a karcinogenezi. **Ve všech ukazatelích došlo po přechodu od užívání cigaret k nahřívání tabáku ke statisticky významnému zlepšení**, které bylo srovnatelné s úplným zanecháním kouření.

Bezpečné alternativy v klinických studiích

Vedle toxikologických a biomarkero- vých studií jsou již k dispozici výsledky řady nezávislých klinických zkoušení. Například o vlivu kouření cigaret vs. užívání bezpečných alternativ (nahřívání tabáku nebo e-cigaret) na vaskulární integritu (Ikonomidis et al., *European Heart Journal – Imaging Methods and Practice* 2023).

Vaskulární integrita

Přechod na nahřívání tabáku po jednom měsíci signifikantně zlepšil vaskulární integritu bývalých kuřáků v mikrocé- vách o průměru 20–25 μm ve srovnání s výchozí hodnotou. Při přechodu na e-cigarety nedošlo k žádným změnám k lepšímu ani horšímu, při pokračujícím kouření cigaret bylo pozorováno další významné zhoršování. Protože hladiny kotininu (metabolitu nikotinu) byly ve všech skupinách podobné, lze dovodit,

že pokračující poškození endoteliálního glykokalyxu u kuřáků cigaret bylo nezá- vislé na spotřebě nikotinu a souviselo s vyšší expozicí toxickým emisím v ciga- retovém kouři v porovnání s aerosolem z bezdýmných alternativ.

Odvýkání kouření

Otázkou donedávna zůstávala možnost využití nahřívání tabáku při odvykání kouření (na rozdíl od e-cigaret, které již tuto možnost prokázaly a například ve Velké Británii je jejich použití v odvykání kouření součástí doporučených postupů). MUDr. Unar Vinklerová v této souvislosti informovala o výsledcích studie CEASE- FIRE (Caponnetto et al., *JMIR Public*

Health Surveill 2023), v níž byli dospělí kuřáci, kteří se rozhodli kouření zanechat, randomizováni k užívání nahřívání tabáku nebo e-cigaret. Míra dosažení nepřetržité abstinence od kouření (continuous abstinence rate, CAR) potvrzené koncentrací oxidu uhelnatého ve vydechovaném vzduchu od 4. do 12. týdne byla v obou skupinách podobná, s trendem k vyšší účinnosti ve prospěch nahřívání tabáku (CAR 39,1 %) oproti e-cigaretám (CAR 30,8 %). Výrobky s nahříváním tabákem tedy mohou být vedle e-cigaret rovnocenným doplňkem arzenálu nástrojů k odvykání kouření.

Má-li být zanechání kouření cigaret prostřednictvím užívání alternativ s nižší



Obr. 2 – Lineární přístroj se dvěma paralelními písty k získání výzkumného vzorku aerosolu z referenční cigarety (vpředu) vs. z nahřívání tabáku (vzadu). [Foto: Jiří Široký]

mírou rizika trvalé, nezbytným předpokladem je, aby tyto výrobky uspokojily kuřákovu závislost tak, jak je zvyklý. MUDr. Unar Vinklerová proto připomněla i farmakokinetické studie, podle nichž je rychlost absorpce nikotinu a jeho absorbované množství ovlivněny cestou jeho podání. Ve zmíněných studiích se v uvedených parametrech cigaretám nejvíce přiblížil nahříváný tabák – na rozdíl třeba od substituční nikotinové terapie. Proto by při odvykání kouření mohl být úspěšný. V žádném případě jej – stejně jako ostatní bezdýmné alternativy – nelze

doporučovat nekuřákům jako nějakou „zdravější“ variantu rekreačního kouření, a už vůbec by k němu neměli mít přístup děti a mladiství.

Praktická ukázka

Závěr workshopu byl věnován praktické ukázce získání výzkumného vzorku aerosolu z nahříváného tabáku, resp. tabákového kouře na lineárním přístroji se dvěma paralelními písty (**Obr. 2**) s využitím standardizovaného protokolu Health Canada Intense Smoking simulu-

jícího kouření (každých 30 sekund potažení 55 ml aerosolu/kouře po dobu 2 sekund). Vzorky procházejí přes filtrační vložku Cambridge pro další analýzu v laboratoři. Cigaretový kouř obsahující pevné částice na bázi uhlíku a dehet způsobil na první pohled viditelné zahnědnutí filtrační vložky a její charakteristický zápach. Naproti tomu aerosol z nahříváného tabáku tvořený z 90 % z vody a glycerinu, bez přítomnosti pevných uhlíkových částic, nechal filtrační vložku bez senzorycky postřehnutelných stop.

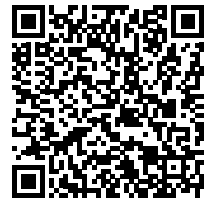
Inzerce

svět praktické
MEDICÍNY



Příští číslo 4 / 2024
INTERNÍ MEDICÍNA

Znalostní test: 2 kredity ČLK



Vážení čtenáři a řešitelé testů,

dle Stavovského předpisu České lékařské komory č. 16, podle § 5 přílohy č. 1, jsou od 1. 7. 2012 všechny znalostní testy v odborných časopisech hodnoceny jednotně, a to 2 kredity. Za správné vyřešení testu budou řešitelům přiděleny **2 kredity ČLK**. Podmínkou pro přidělení kreditů je **vyřešení testu do 15. 12. 2024 na stránkách**

<https://www.prolekare.cz/kreditovane-kurzy/svet-prakticke-mediciny-3-2024-znalostni-test-z-casopisu-138866>

(viz též QR kód), kde máte na jeho vyřešení **3 pokusy**. Na těchto stránkách naleznete též elektronický archiv časopisu.

Správně je vždy jen 1 odpověď.

1. Jako antiobezitika i u nedibetiků jsou schválena následující léčiva:

- a) liraglutid, tirzepatid, semaglutid
- b) kanagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin
- c) linagliptin, sitagliptin a vildagliptin
- d) fenmetrazin a mazindol

2. Albuminurie:

- a) je markerem průběhu proliferativních glomerulonefritid
- b) je komplikací léčby statiny
- c) je významným markerem nejen iniciálního poškození ledvin, ale také endotelové dysfunkce (tedy počínající aterosogeneze) a KV rizika, dále i rizika celkové úmrtnosti
- d) podobně jako homocystein nemá jasný význam

3. Čím je charakterizován diabetes mellitus 2. typu?

- a) obezitou centrálního typu
- b) obtížně léčitelnou hypertenzí
- c) inzulinovou rezistencí
- d) ischemickou chorobou srdeční

4. Co jsou to GLP-1 receptoroví agonisté?

- a) léky, které upravují sekreci inzulínu ve vazbě na prandiální podnět
- b) léky, které inhibují účinek dipeptidylpeptidázy 4
- c) léky, které zlepšují diurézu
- d) léky, které zvyšují sekreci glukagonu

5. Studie CEASEFIRE prokázala, že:

- a) kouření cigaret vede k zvýšení rizika Hammanova-Richova syndromu
- b) výrobky s nahříváním tabákem podobně jako e-cigarety mohou napomoci k odvyknutí kouření
- c) bezdýmnné varianty tabáku neohrožují uživatele obsahem formaldehydu

- d) nejnižší obsah nikotinu mají kubánské doutníky

6. Betablokátory jsou kontraindikovány u:

- a) CHOPN
- b) glaukomu
- c) ICHDK
- d) u ničeho z uvedeného

7. V prevenci a léčbě kardiorenálního metabolického syndromu nacházejí uplatnění:

- a) blokátoři RAS (inhibitory ACE a sartany)
- b) statiny a ezetimib
- c) inhibitory SGLT2 a GLP-1 receptoroví agonisté
- d) všechny uvedené lékové skupiny

8. Platí, že:

- a) incidence akutní pankreatitidy setrvale klesá
- b) metabolický syndrom působí protektivně vůči riziku akutní pankreatitidy
- c) statiny zvyšují riziko akutní pankreatitidy
- d) nic z uvedeného

9. Nejúčinnějším dostupným antiobezitikem je:

- a) orlistat
- b) fyzická aktivita a redukční dieta
- c) sibutramin
- d) tirzepatid

10. V nedávné době umožnilo uvolnění preskripčních omezení předepisovat v léčbě diabetu 2. typu praktickým lékařům:

- a) akarbózu
- b) inhibitory DPP-4
- c) metformin
- d) inhibitory SGLT2

11. Racionální a bezpečnou kombinací je:

- a) semaglutid a rosuvastatin
- b) metformin a inhibitor DPP-4
- c) inhibitor DPP-4 a GLP-1 RA
- d) empagliflozin a dapagliflozin

12. Prognózu pacientů s hypertenzí z hlediska poškození mozku a kognice nejefektivněji zlepší:

- a) důsledná a včasná léčba hypertenze
- b) nootropika
- c) luštění křížovek
- d) udržování TK ve stadiu hypertenze I. stupně

13. Platí, že:

- a) glifloziny zvyšují hematokrit hemokoncentrací a zvýšením sekrece erythropoetinu
- b) zvýšení Hb a Hct po gliflozinech může u určitých pacientů vést k polyglobulii
- c) glifloziny jsou upřednostňovány u pacientů s CKD a SS nezávisle na přítomnosti DM
- d) vše uvedené

14. K správné klasifikaci onemocnění ledvin bychom měli definovat:

- a) velikost glomerulů a jejich přesný počet
- b) clearance kreatininu a proteinurii
- c) vypočtenou glomerulární filtraci a albuminurii, dále pravděpodobnou příčinu renálního onemocnění
- d) nález z renální biopsie

15. Při diabetu 2. typu a onemocnění ledvin budeme volit nejspíše mezi:

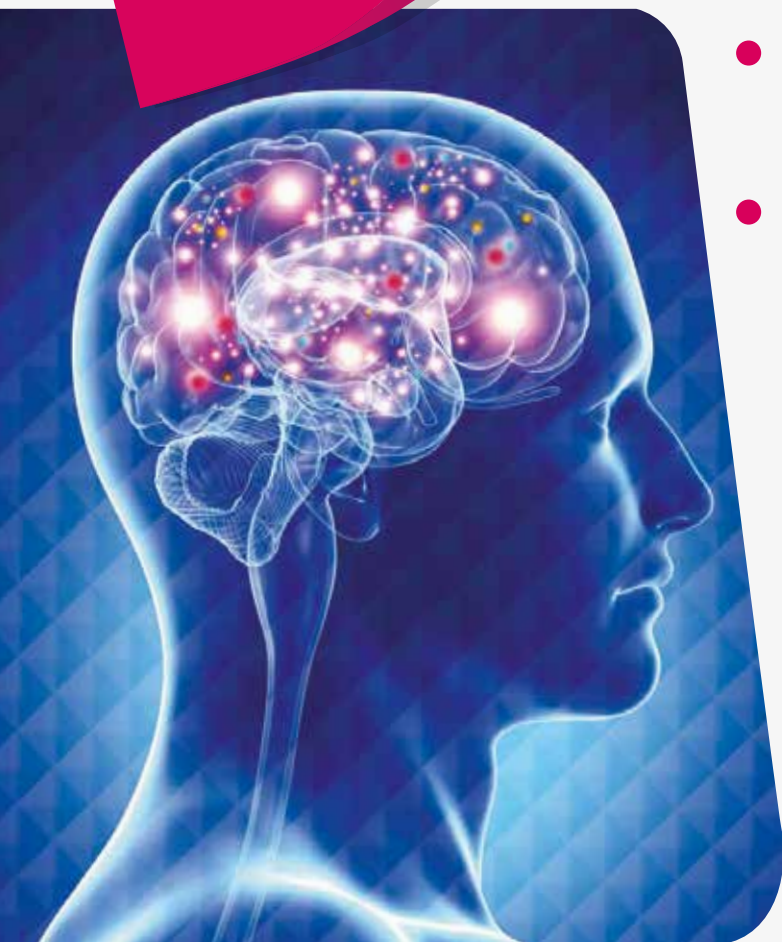
- a) inhibitory SGLT2 a GLP-1 agonisty
- b) inhibitory DPP-4 a deriváty sulfonylurey
- c) metforminem a inhibitory DPP-4
- d) thiazolidindiony (glitazony) a chlorpropamidem

Správné odpovědi z minulého testu v SPM 2/2024: 1d, 2c, 3a, 4d, 5c, 6b, 7c, 8b, 9a, 10c, 11b, 12b, 13a, 14a, 15c

V doporučených
postupech pro
léčbu demenci^{1, 2, 3}

Tebokan®

- **Demence**
ve stadiích mírné kognitivní poruchy,
lehké a středně těžké demence²
- **Vertigo a tinnitus**
cévního a involučního původu



1x denně

Tebokan 120 mg, potahované tablety: zkrácená informace o přípravku.

Složení: 1 potahovaná tableta obsahuje: 120 mg Ginkgonis extractum siccum raffinatum et quantificatum (EGb 761) 35 - 67:1. **Indikace:** Syndrom demence (primární degenerativní demence Alzheimerova typu, vaskulární demence, smíšené formy demence), jejímž hlavními symptomy jsou: poruchy paměti, poruchy koncentrace, depresivní nálada, vertigo, tinitus, bolesti hlavy. Okluzivní choroba periferních tepen ve stadiu II dle Fontaineho škály. Vertigo a tinitus cévního nebo involučního charakteru. **Dávkování a způsob podání:** Syndromy demence: 1 – 2 potahované tablety denně, minimální doba léčby by měla být nejméně 8 týdnů, po tříměsíční terapii je třeba posoudit prospěšnost pokračování v léčbě. Okluzivní choroba periferních tepen: 1 potahovanou tabletu denně, minimálně po dobu 6 týdnů. Vertigo a tinitus: 1 potahovanou tabletu denně, léčba delší než 6 – 8 týdnů nepřináší další terapeutický prospěch. Užívání tablet je nezávislé na jídle. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Podávání přípravku Tebokan 120 mg se nedoporučuje dětem a dospívajícím do 18 let. Protože extrakty z Ginkgo biloba nejsou dostatečně prověřené v případech depresivní nálady a bolesti hlavy, které se nevyskytují v souvislosti se syndromem demence, může být Tebokan 120 mg užíván při těchto symptomech pouze pokud vezmeme v úvahu všechna potřebná bezpečnostní opatření. Jednotlivá hlášení naznačují možnost, že přípravky s obsahem Ginkgo biloba by mohly zvýšit sklon ke krvácení. Klinické studie neposkytují žádné důkazy o interferenci s krevní srážlivostí. Nicméně u pacientů s hemoragickou diatézou nebo pacientů užívajících antikoagulační je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Nelze vyloučit, že použití přípravků s Ginkgo biloba podporuje výskyt záchvatů u pacientů s epilepsií. Příčinná souvislost mezi těmito výsledky a užíváním přípravku nebyla prokázána. Přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat. **Interakce:** Žádné klinicky relevantní interakce nejsou dosud známy. V placebem kontrolované dvojité slepé studii, která byla provedena s 50 osobami s denní dávkou 240 mg speciálního extraktu EGb 761 v kombinaci s 500 mg kyseliny acetylsalicylové nebyl prokázán žádný účinek na koagulační parametry (včetně PTT, Quick testu a doby krvácení). **Nežádoucí účinky:** Z jednotlivých hlášení: bolesti hlavy, krvácení z jednotlivých orgánů, mírné gastrointestinální potíže, kožní alergické reakce (zčervenání, otok, svědění). **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevyžaduje. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Willmar-Schwabe-Str. 4, D-76227 Karlsruhe, Německo. **Datum registrace:** 30.4.2014. **Datum revize textu:** 30.4.2014. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Lék je též k dispozici v lékárnách bez receptu.

1) <https://www.svl.cz/doporucene-postupy/demence-100017>

2) <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/speciální-psychiatrie/demence>

3) Ralf Ihl, Lutz Frölich, Bengt Winblad, Lon Schneider, Alistair Burns, Hans-Jürgen Möller & WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Alzheimer's Disease and other Dementias (2011) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's disease and other dementias, The World Journal of Biological Psychiatry, 12:1, 2-32, DOI: 10.3109/15622975.2010.538083



NOVINKA V ČR

PRO LÉČBU NADVÁHY A OBEZITY*

Pomozte svým pacientům dosáhnout průměrného úbytku hmotnosti **23,6 kg (-22,5 %)**^{1S} s Mounjaro 15 mg.

^SDávka 15 mg vs. -2,4 kg (-2,4%) u placebo, terapie zahrnovala nízkokalorickou dietu a zvýšenou fyzickou aktivitu.¹

MOUNJARO PŘINÁŠÍ VÝRAZNÉ SNÍŽENÍ TĚLESNÉ HMOTNOSTI^{1,2}



První a jediný lék, který aktivuje receptory pro **GIP i GLP-1** a ovlivňuje patofyziologii obezity.¹



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



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

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

KONTROLA HMOTNOSTI

INDIKACE

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

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

^SDávka 15 mg vs. -2,4 kg (-2,4%) u placebo, terapie zahrnovala nízkokalorickou dietu a zvýšenou fyzickou aktivitu.¹

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

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

REFERENCE A POZNÁMKY:

1. SPC Mounjaro 09/2024.
2. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. N Engl J Med. 2022;387(3):205-216. doi:10.1056/NEJMoa2206038.

Zkrácenou informaci o přípravku naleznete na straně 50.