

ISBN 978-80-7471-441-2

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Vnitřní lékařství

A

2024
ROČNÍK 70

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

Indexováno v: EMBASE.Excerpta Medica | SCOPUS |
MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Českoslovaca |
Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International |
Chemical Abstracts | INIS Atomindex



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



SUPPLEMENTUM

**Zaznělo na
XXX. kongresu České internistické
společnosti ČLS JEP**

8.–11. 11. 2023, Brno

Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Obsah

Geriatrický pacient v urgentní medicíně: (a)typický pacient nebo mainstream? - - - - -	4
Předoperační příprava pacienta s diabetem - - - - -	5
Předoperační příprava a perioperační péče o pacienta s adrenální insuficiencí - - - - -	8
Kdy a jak indikovat výkony plicní endoskopie u interně nemocných pacientů- - - - -	10
Jak postupovat v kardiovaskulární prevenci u mladších pacientů? - - - - -	12
Péče o pacienty se srdečním selháním v závěru života – deeskalace kardiologické léčby - - - - -	18
Od jaterních enzymů k fibróze- - - - -	19
Kdo ještě neprofituje (a mohl by) z léčby NOAC? - - - - -	28
Dapagliflozin – léčba ledvin - - - - -	33
Léčba covidu-19 u rizikového pacienta - - - - -	41
Včasná diagnostika získané hemofilie A - - - - -	47

Ohlédnutí za XXX. kongresem České internistické společnosti ČLS JEP

V listopadu 2023 se v Brně uskutečnil jubilejní XXX. kongres ČIS. Při přípravě programu pro tento ročník jsme se rozhodli věnovat část přednášek jednomu tématu – a tím byla multimorbidita našich pacientů. Péče o tyto nemocné je každodenní náplní naší práce jak v nemocnicích, tak v ambulancích. Bez nadsázky můžeme říct, že internisté jsou na čele péče o multimorbidní pacienty. Tato kompetence internistů je mezi lékařskými odbornostmi jedinečná a je podstatou našeho oboru. Internisté se dokážou jak během hospitalizace, tak i v ambulancích komplexně postarat o pacienty, kteří nestonají pouze s jednou nemocí, ale mají větší počet souběžně probíhajících chronických onemocnění. Řada přednášek i několik celých bloků byla tedy věnována tomuto hlavnímu tématu. Multimorbidita našich pacientů a specifika péče o ně ale nebyly jediným tématem a náplní odborného programu. Snažili jsme se připravit program, který by byl zajímavý jak pro nemocniční lékaře, tak pro ambulantní internisty, pro zkušené specialisty i pro lékaře ve specializační přípravě. Jak se nám to povedlo, může zhodnotit více než 1 000 lékařů, kteří se kongresu zúčastnili. A jako připomínku jsme pro toto supplementum časopisu Vnitřní lékařství vybrali několik témat, která účastníky kongresu zaujala, a připravili jsme je také ve formě článků.

*MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.
vědecký sekretář ČIS ČLS JEP
zdenek.monhart@nemzn.cz*

Geriatrický pacient v urgentní medicíně: (a)typický pacient nebo mainstream?

Přednášela: MUDr. Jana Šeblová, Ph.D.

Urgentní příjem ON Kladno, a.s., Oddělení urgentního příjmu
LSPP dětí FN Motol, Ústav epidemiologie 2. LF UK, Praha

Ze zkušenosti lékařky urgentní medicíny vyplývá, že před 30 lety byli ošetřováni šedesátníci s podobným spektrem nemocí jako dnes pacienti mezi 85 a 90 lety. Téma geriatric v urgentní medicíně se v odborné veřejnosti řeší již minimálně 10–15 let, v poslední době se podařilo publikovat doporučené evropské postupy i v našich odborných časopisech.

Existují dvě skupiny pacientů, které vyžadují nekomplexnější přístup a jejich ošetřování se na urgentním příjmu protíná. Do těchto skupin řadíme lidi bez domova a geriatrické pacienty. Obě tyto skupiny patří, do jisté míry, mezi znevýhodněné, avšak každá z nich z jiných důvodů.

U geriatrických pacientů selhává klasická „orgánová“ medicína. Přístup k nim musí být multidisciplinární, proto je potřebná znalost geriatrické problematiky u všech lékařů, kteří s nimi mohou přijít do kontaktu.

Na urgentním příjmu může i „elitní“ senior vypadat jako křehký, pokud je vážně nemocný, nebo zraněný. Na tuto skutečnost musíme brát ohled při zvažování optimálního terapeutického postupu. Věk není a nesmí být kontraindikací medicínských postupů (jednalo by se o diskriminaci). Na druhou stranu musíme zvážit, zda z daného postupu bude pacient profitovat, nebo zda je indikována spíše kontrola symptomů. Měli bychom se umět orientovat v kritériích křehkosti seniorů. Velmi jednoduchá jsou například PRISMA kritéria, která slouží pro hrubý klinický odhad (3 a více bodů hovoří pro syndrom frailty).

Často se na urgentním příjmu setkáváme s pacienty se změnou chování, u kterých musíme rozlišovat, zda jde o delirium, nebo demenci. Nově vzniklá psychóza v pokročilém věku nebývá obvyklá. Při deliriu jde o důsledek akutní změny nebo akutního onemocnění a vyvíjí se v průběhu hodin a dnů. Zde musíme pátrat po somatické příčině a terapii volíme na základě diagnostiky. Při demenci jde o postupný úbytek kognitivních funkcí a poruchy chování. V terapeutických postupech dominuje symptomatická léčba a ošetrovatelská péče.

Specifikem urgentní medicíny je triáž, tedy třídění podle priorit, a to i v geriatrické populaci. Triáž zajišťuje, že jsou pacienti ošetřováni ve správném pořadí podle závažnosti stavu. Jde o zařazení pacientů podle ohrožení vitálních funkcí. U seniorů však tato kritéria často selhávají. Klinické příznaky mohou být nevýrazné a pacienti jsou proto zařazováni do nižší priority, než odpovídá jejich stavu. Jedním z hlavních důvodů je skutečnost, že se jedná o netypické příznaky typických nemocí. Jedním z obvyklých stavů na urgentním příjmu bývá seps. Rozlišení infekce od rozběhlé sepsy bývá u seniorních pacientů velmi náročné, protože často nemají zvýšenou teplotu ani tachykardii, a také z důvodu nižší reaktivity kardiovaskulárního systému. Jako příklad paní doktorka uvádí pacientku s ileem, který se manifestoval zmateností a dušností (z důvodu vysokého stavu bránice).

Dále u seniorních pacientů selhává hodnocení bolesti. Příkladem je pacientka přivezená záchranou službou pro studené končetiny. Tato pacientka byla bez významné bolestivosti, i přes následně zjištěnou ischemii končetin s diagnózou Lericheova syndromu.

Ke zhoršení stavu seniora může vést také nevhodná farmakoterapie, riziko nežádoucích účinků ve vysokém věku roste exponenciálně. U léků s tlumícím účinkem může dojít k dennímu útlumu a následné inverzi spánku. Často může být pacient také předávkován a ke zlepšení stavu postačí pouze vysazení léčiva. Dále je nevhodné například ponechání antihypertenzní léčby u pacientů, kteří již začínají kardiálně selhávat a mají tendenci k hypotenzi.

Kritéria triáže selhávají i u úrazů v seniorním věku, i proto slouží věk jako pomocné kritérium pro transport do traumacentra. Často se jedná o nízkoeenergetický mechanismus úrazu. S ohledem na sníženou reakci na bolest musíme pečlivěji vyšetřovat a pamatovat na možná poranění hrudníku, která mohou vést k omezení ventilace a rozvoji respirační insuficience.

Častěji je v seniorském věku indikována také paliativní péče, ale ne vždy správně. Na druhou stranu není neobvyklé, že příbuzní vyžadují neindikované invazivní postupy ve snaze o záchranu příbuzného za každou cenu.

Připravila MUDr. Eva Gavendová

Předoperační příprava pacienta s diabetem

MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.

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

Prevalence diabetu celosvětově neustále roste, a přináší tak s sebou narůstající počty chirurgických výkonů u osob s diabetem. Přitom však přítomnost diabetu a/nebo hyperglykemie zvyšuje morbiditu i mortalitu těchto výkonů, v některých situacích může být perioperační mortalita až o 50 % vyšší než u osob bez diabetu. Pro celkovou úspěšnost operace je zásadní nejen správná předoperační příprava (ambulantní i během hospitalizace), ale i samotný průběh operace a pooperační péče.

Příčiny vyšší morbidity/mortality

Na vyšší perioperační morbiditě/mortalitě osob s diabetem se podílí množství faktorů. Jsou to kupříkladu výraznější výkyvy glykemie – hypoglykemické i hyperglykemické příhody mohou výrazně komplikovat perioperační vývoj. Nelze opomenout, že řada takových situací je iatrogenního původu, neboť souvisí s nesprávnou léčbou diabetu během hospitalizace. Celkovou prognózu operace mohou rovněž významně zhoršovat případné mikrovaskulární či makrovaskulární diabetické komplikace. Diabetes (obzvláště špatně kompenzovaný) navíc přináší vyšší riziko perioperačních a postoperačních infekčních komplikací. Možnou příčinou vyšší morbidity/mortality může být i předem neodhalená hyperglykemie.

Předoperační příprava v ambulanci a za hospitalizace

Příprava pacienta s diabetem k chirurgickému výkonu by měla spočívat v celkovém zhodnocení jeho zdravotního stavu s přihlédnutím ke specifickým souvisejícím s diabetem. U dobře kompenzovaného pacienta bez komorbidit není k operaci nezbytný souhlas diabetologa, v ostatních případech by se však diabetolog měl k operaci vyjádřit a ev. doporučit úpravu terapie (viz dále).

Základní vyšetření

Každý pacient s diabetem by měl mít předoperačně vyšetřen mineralogram, hepatální a renální funkce, základní nutriční parametry (albumin, celkovou bílkovinu), krevní obraz a koagulační parametry, podle požadavků operatérů rovněž krevní skupinu. Zároveň je třeba zajistit rtg plic a EKG, u komplikovaných pacientů rovněž echokardio-

grafii, popř. spirometrii. Další laboratorní či zobrazovací vyšetření jsou indikována ve specifických případech.

Glykemické cíle

Úspěšnost operace významně souvisí s kompenzací diabetu – čím vyšší glykemie a glykovaný hemoglobin odrážející průměrnou glykemii v posledních dvou až třech měsících, tím častější jsou operační komplikace.

Zhodnocení kompenzace by mělo být provedeno nejlépe 2 až 4 týdny před plánovaným výkonem. Za optimální kompenzaci je považovaná glykemie 6–10 mmol/l a glykovaný hemoglobin HbA_{1c} 42–64 mmol/mol (Obr. 1). V takovém případě stačí pacienta poučit o případné úpravě antidiabetické terapie bezprostředně před výkonem (viz dále) a další péče není třeba.

Pokud však není kompenzace diabetu uspokojivá, měla by být antidiabetická léčba intenzifikována, podle závažnosti dalšími neinzulinovými preparáty, častěji však pomocí inzulínu. Úpravu antidiabetické terapie bychom měli rovněž provést při recentním výskytu hypoglykemií. Absolutní kontraindikací operace v celkové anestezii je diabetická ketoacidóza, akutní symptomatická hyperglykemie provázená dehydratací a minerálovou dysbalancí a recentní hypoglykemické kóma.

Stanovení glykemických cílů během hospitalizace je svízelné a různá doporučení se rozcházejí. Recentní guidelines Americké diabetologické asociace z roku 2023 jsou oproti některým starším doporučením benevolentnější – preprandální glykemie kriticky i nekriticky nemocných pacientů by měla být za hospitalizace 7,8–10,0 mmol/l, resp. u vybraných spolupracujících pacientů 6,1–7,8 mmol/l. I tyto cíle je však vhodné individualizovat.

V některých případech by však neměla být nedostatečná kompenzace diabetu kontraindikací operačního výkonu, který by se neměl zbytečně oddalovat. Jedná se například o operace z onkologické indikace, akutní záněty, popř. u osob s dlouhodobě velmi neuspokojivou kompenzací diabetu, kde podstatné zlepšení nelze očekávat.

Specifické komplikace diabetu

Perioperační riziko může zvyšovat přítomnost diabetické gastroparézy, onemocnění srdce (aterosklerotické změny, srdeční selhání, arytmie) nebo ledvin (renální insuficience, diabetická nefropatie). Proto by mělo být na tyto možné komplikace cíleně pomýšleno, resp. o jejich přítomnosti u pacienta by mělo být pracoviště provádějící operaci jasně informováno.

Obr. 1. Předoperační strategie podle HbA_{1c} a glykemie

HbA _{1c} [mmol/mol]	31 — 42 — 64 — 75		
Glykemie [mmol/l]	3,3 — 6 — 10 — 16,5		
Komplikace	hypoglykemické kóma v posledním měsíci > 2 hypoglykemie v posledním týdnu	ketoacidóza nebo symptomatická těžká hyperglykemie	
Co dělat?	operaci odložit konzultovat diabetologa	operace možná konzultovat diabetologa	operaci odložit

Tab. 1. Úpravy dávkování antidiabetik v perioperačním období

Antidiabetikum	Den před operací	Den operace	Při podání kontinuálního inzulinu
Metformin	Bez úpravy	Bez úpravy/vynechat ranní dávku u větších operací nebo při riziku renální insuficience	Zastavit léčbu, podat až po obnovení p. o. příjmu, resp. kontrole renálních funkcí
Akarbóza	Bez úpravy	Vynechat ranní dávku	Zastavit léčbu, podat až po obnovení p. o. příjmu
Sulfonylurea, glinidy	Bez úpravy (glibenklamid vysadit)	Vynechat ranní dávku	Zastavit léčbu, podat až po obnovení p. o. příjmu
Pioglitazon	Bez úpravy CAVE: riziko retence tekutin	Bez úpravy	Zastavit léčbu, podat až po obnovení p. o. příjmu
Inhibitory DPP-4	Bez úpravy	Bez úpravy	Zastavit léčbu, podat až po obnovení p. o. příjmu
Inhibitory SGLT2	Vysadit 3 dny před operací (ertugliflozin 4 dny)	Vynechat	Podat až po obnovení p. o. příjmu
Analoga GLP-1R	Bez úpravy	Bez úpravy	Bez úpravy CAVE: riziko nevolnosti, nechutenství
Fixní kombinace bazálního inzulinu s GLP-1RA	Redukce dávky o 10–20 %	Redukce dávky o 20–30 %	Převod na bazální inzulin před výkonem
Bazální inzulin (ráno)	Bez úpravy	Dávka snižená o 20 %	Pokračovat 80 % obvyklé dávky
Bazální inzulin (večer)	Dávka snižená o 20 %	–	Pokračovat 80 % obvyklé dávky
Premixovaný inzulin	Bez úpravy	Snížit ranní dávku o 50 %	Podat až po obnovení p. o. příjmu
Intenzifikovaný inzulinový režim	Bez úpravy	Vynechat prandiální inzulin, bazální inzulin snížit o 20 %	

Podávání antidiabetik před operací

Trendem posledních let je snaha o minimalizaci délky hospitalizace před plánovanou operací, a to i u pacientů s diabetem. V optimálním případě by měl být pacient předem dostatečně edukován o případných domácích úpravách medikace a přijat do nemocnice až v den výkonu. Operace samotná by měla být plánována na dopolední hodiny. Zároveň se při elektivních operacích stále více doporučuje minimalizace infuzní terapie a kontinuálního podávání inzulinu, a naopak je preferována pouhá modifikace chronické antidiabetické léčby.

Podrobná doporučení k úpravám dávkování jednotlivých antidiabetik jsou uvedena v tabulce 1. V posledních letech se lehce změnil pohled na dávkování metforminu a gliflozinů. Metformin není nutné u malých a ambulantních výkonů vysazovat, a to zejména u dobře kompenzovaných pacientů bez renálních a kardiálních komorbidit. U větších výkonů je doporučeno metformin vysadit v den výkonu a nezahajovat dříve než za 24–48 hodin, u pacientů se známou renální insuficiencí nebo rizikem renálního selhání po podání kontrastní látky až po kontrole renálních funkcí. Stále však lze akceptovat i tradiční přístup s vysazením metforminu 1–2 dny před výkonem, zejména s ohledem na typ předoperační přípravy. Podávání gliflozinů by nově mělo být ukončeno 3 dny před operací (v případě ertugliflozinu 4 dny), obzvláště jako prevence rozvoje perioperační ketoacidózy.

Pacienti s výraznější dekompenzací diabetu, kteří nedosahují cílových glykemií, by měli být předoperačně převedeni na intenzifikovaný inzulinový režim (IIT), popř. by měli dostávat inzulin kontinuálně lineár-

ním dávkovačem (perfuzorem). Detailní návod na počáteční nastavení IIT překračuje zaměření tohoto článku.

Používání inzulinové pumpy během operace je doporučeno jen v případě dobře edukovaného pacienta a nemocničního personálu. Kontraindikací je perioperační provádění rtg, CT či MR vyšetření, naopak sonografické, endoskopické nebo laserové techniky inzulinové pumpe nevadí. Rychlost podávání bazálního inzulinu by během operace měla být snižena o 10–20 %. Používání kontinuálních senzorů glukózy v podkoží je možné jen s určitou opatrností, neboť v případě periferní hypoperfuze tkání nemusí podávat přesné výsledky, a glykemii je třeba monitorovat standardně. Při jakékoliv nejistotě o funkčnosti inzulinové pumpy je vhodné pacienta převést na standardní perioperační inzulinovou léčbu.

Závěr

Příprava pacienta s diabetem k operaci významně ovlivňuje úspěšnost chirurgického výkonu. Její význam dále narůstá v posledních letech při snaze o zkracování délky hospitalizace a s tím souvisejícím nástupem do nemocnice až v den výkonu. Pro perioperační morbiditu/mortalitu je zásadní kompenzace diabetu vyjádřená glykemií a glykovaným hemoglobinem. Při extrémních hodnotách těchto parametrů je vhodné elektivní výkony odložit a nejprve se úpravou medikace pokusit o zlepšení kompenzace diabetu.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN 64165.

Převzato s laskavým svolením redakce z: Škrha jr. J. Předoperační příprava pacienta s diabetem. Aktuální medicína. 2023(2):36-38

LITERATURA

1. American Diabetes Association. Diabetes care in the hospital: Standards of medical care in diabetes-2023. Diabetes Care. 2022;46:S267-278.
2. Barker P, et al. Guidelines – Peri-operative management of the surgical patient with diabetes 2015. Anaesthesia. 2015;70:1427-1440.
3. Cosson E, et al. Practical management of diabetes patients before, during and after surgery: A joint French diabetology and anaesthesiology position statement. Diabetes Metabolism. 2018;44:200-216.
4. Dhatriya K, Mustafa OG, Rayman G. Safe care for people with diabetes in hospital. Clin Med (Northfield Il). 2020;20(1):21-27.
5. Diabetes Guideline Working Group. Guideline for perioperative care for people with diabetes mellitus undergoing elective and emergency surgery, 2021.
6. Garg R, Hurwitz S, Turchin A, et al. Hypoglycemia, with or without insulin therapy, is associated with increased mortality among hospitalized patients. Diabetes Care 2013;36(5):1107-1110.
7. Horová E. Příprava pacienta s diabetem k vyšetření a k operaci, perioperační péče. Aktuální medicína. 2019;1:5-9.
8. Cheisson G, Jacqueminet S, Cosson E, et al. Perioperative management of adult diabetic patients. Preoperative period. Anaesth Crit Care Pain Med. 2018;37(Suppl. 1):S9–S19.
9. Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care. Management of adults with diabetes undergoing surgery and elective procedures: Improving standards, 2016.
10. Pasquel FJ, Fayman M, Umpierrez GE. Debate on insulin vs non-insulin use in the hospital setting – Is it time to revise the guidelines for the management of inpatient diabetes? Curr Diab Rep. 2019;19(9).
11. Royal College of Anaesthetists. Guideline for perioperative care for people with diabetes mellitus undergoing elective and emergency surgery, 2021.
12. Škrha J, Prázný M, Pelikánová T. Odborné stanovisko České diabetologické společnosti k podávání metforminu v perioperačním období 2020. Available from: https://www.diab.cz/dokumenty/Lecba_metforminem.pdf.
13. Škrha jr. J, Horová E. Management diabetu v průběhu hospitalizace. Farmakoterapeutická revue. 2022;7(1):1-5.
14. Škrha jr. J, Štulc T, Horová E. Jak léčit diabetes během hospitalizace. Vnitř Lék. 2020;66(2).
15. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(1):16-38.

Čtvrtstoletí zkušeností se vzděláváním lékařů

Uspořádali jsme
**1 140 kongresů
a seminářů**



Při on-line vzdělávání jsme zaregistrovali
31 960 lékařů



Máme podcastový kanál
Hovory o medicíně



Nevěnujeme se jen práci.
V Solenu se narodilo **45 dětí**



Vydali jsme
16 523 článků



www.solen.cz

25 let s vámi
SOLEN MEDICAL EDUCATION

Předoperační příprava a perioperační péče o pacienta s adrenální insuficiencí

Přednášela: MUDr. Zora Lazúrová

IV. interná klinika UPJŠ LF a UNLP Košice

Podle nedávné studie ve Velké Británii dospělo více než 8 % pacientů s chronickou adrenální insuficiencí během hospitalizace k adrenální krizi v důsledku nesprávného postupu léčby.

Adrenální insuficience znamená nedostatečnou produkci glukokortikoidů nebo mineralokortikoidů v kůře nadledvin. Dělí se podle příčiny na primární (40 %) a centrální (60 %) formu. Centrální dále dělíme na formu sekundární a terciární. Celkově nejčastější je terciární způsobená iatrogeně při léčbě kortikoidy. Na úrovni hypofýzy (sekundární forma) je nejčastější příčinou tumor v sellární oblasti, dále hypofyzitida, případně iatrogení příčina po operaci, nebo ozáření v dané oblasti. Nejčastější příčinou primární adrenální insuficience je Addisonova choroba.

Všichni pacienti s adrenální insuficiencí musí užívat substituční léčbu kortikoidy. Nejpřirozenější substituční léčbou je hydrokortison v dávce zhruba 15–25 mg/den ve dvou až třech dávkách. U primární adrenální insuficience je nutná také substituce mineralokortikoidů. Hlavním regulátorem sekrece kortizolu je stres. Při stresovém inzultu dochází k pěti- až desetinásobnému zvýšení produkce kortizolu a ke ztrátě jeho diurnálního profilu. Po odeznění inzultu dochází k normalizaci hladin asi po 24–48 hodinách. Operační výkon je také stresový inzult, proto pacienti s adrenální insuficiencí vyžadují v takovém případě individuální řešení.

Existuje klasifikace operačních výkonů (John Hopkins klasifikace), která se podle míry operačního stresu dělí na tři stupně. K nejnižšímu stupni se řadí nejlehčí výkony (např. biopsie, endoskopické vyšetření a kyretáž). Při těchto výkonech nebyl u pacientů zaznamenán žádný kortizolový peak a za 24 hodin se celková produkce kortizolu zvýšila asi dvojnásobně. Střední operační zátěž mají diagnostické nebo terapeutické výkony a řadí se sem laparoskopie, hysterektomie nebo ortopedické intervence. U těchto výkonů vzniká kortizolový peak v době extubace pacienta a k normalizaci hladin dochází asi po 24 hodinách. Celkové zvýšení produkce kortizolu za 24 hodin je asi 3–4násobné. U výkonů s nejvyšší zátěží (kardiochirurgické, neurochirurgické, velké

gastrointestinální nebo hrudní operace) nacházíme více kortizolových peaků, které postupně narůstají. Nejvyšší peak nastává 6–18 hodin po operaci, vysoké hladiny přetrvávají asi den a normalizují se do týdne.

Pacienti s adrenální insuficiencí mají vyšší riziko perioperačních komplikací a mortality. Mezi hlavní rizikové faktory patří primární adrenální insuficience s deficitem mineralokortikoidů, současné onemocnění astma bronchiale, obezita nebo současné užívání léků indukujících aktivitu CYP450.

U výkonů v celkové anestezii je před úvodem do celkové anestezie potřebné bolusové podání 100 mg hydrokortisonu, které by mělo být následováno kontinuální infuzí s 200 mg hydrokortisonu trvající 24 hodin, alternativně je možno podat 50 mg hydrokortisonu každých 6 hodin. Po obnovení perorálního příjmu u pacientů podstupujících výkony z první nebo druhé skupiny podáváme ještě dva dny dvojnásobné dávky jejich běžné substituční léčby. Po operačním výkonu ze třetí kategorie nebo při pooperačních komplikacích podáváme dvojnásobnou dávku ještě dalších sedm dnů. Pokud jde o komplikovaný výkon a pacienti dlouhodobě nezvládají perorální příjem, ponecháváme parenterální substituci až do zlepšení stavu. Alternativou k podání hydrokortisonu může být i podání dexamethasonu v dávce 6–8 mg za den, ale jen u pacientů s centrální formou adrenální insuficience, protože dexamethason nemá mineralokortikoidní účinek. U nejjednoduchších výkonů bez celkové anestezie by měl pacient bezprostředně před výkonem dostat 100 mg hydrokortisonu bolusově a následujících 24 hodin užívat dvojnásobnou dávku chronické perorální léčby.

Specifické je kolonoskopické vyšetření, kde je zátěžová již samotná příprava k vyšetření. V případě, že se pacient připravuje ambulantně, je třeba den před výkonem zvýšit chronickou dávku substituční léčby na dvojnásobek. U rizikových pacientů může příprava probíhat za hospitalizace a je vhodná parenterální substituce hydrokortisonu. Gravidní pacientky s adrenální insuficiencí by již ke konci těhotenství měly mít zvýšené substituční dávky hydrokortisonu zhruba o 10 mg/den. Při začátku porodu aplikujeme bolusově 100 mg hydrokortisonu a pokračujeme v kontinuálním podání ještě 24 hodin. Po nekomplikovaném porodu je poté vhodné 2 dny podávat dvojnásobné dávky chronické perorální substituční léčby. Při císařském řezu postupujeme jako u operace v celkové anestezii.

Tab. 1. Klasifikace operačních výkonů

John Hopkins klasifikácia operačného stresu	Invasívnosť operačného výkonu	Výkon	Peak kortizolu
Stupeň I (minor)	Malá až stredná invazívnosť Krvné straty < 500 ml	Kožné zákroky Biopsie ORL výkony Gastroskopia Kolonoskopia Kyretáž	Žiadny/negatívny 2x produkcia kortizolu/24 h
Stupeň II (moderate)	Stredná až veľká invazívnosť Krvné straty 500–1500 ml	Laparoskopia Hysterektómia TEP	V čase extubácie Normalizácia po 24 h 3,5–4x produkcia kortizolu/24 h
Stupeň III (major)	Veľká invazívnosť Krvné straty > 1500 ml Pooperačný ICU monitoring	Kardiochirurgia Neurochirurgia Veľké GIT OP Hrudná chirurgia	6–18 hod po OP Pretrváva 24 hod Normalizácia do 5–7 dní 3,5–4x produkcia kortizolu/24 h

Zdroj: prezentace MUDr. Z. Lazúrové

Jak již bylo řečeno, nejčastější příčinou adrenální insuficience je léčba kortikoidy. Studie ukázaly, že dávka kortikoidů ekvivalentní 5 mg prednisonu podávaná déle než 4 týdny (i v lokální formě) může navodit supresi adrenální osy. Také krátkodobé podání vyšších dávek (40 mg prednisonu) může vést k supresi již po 6 dnech léčby. Mezi faktory, které supresi adrenální osy potencují, patří systémové podávání kortikoidů, jejich dávka, délka léčby, použití kortikoidů a dlouhým účinkem, večerní podání, více dávek v průběhu dne, opakované cykly léčby nebo cushingoidní habitus pacienta.

Při perioperační přípravě pacienta dlouhodobě léčeného kortikoidy nesmíme nikdy substituční léčbu vynechat. Vynechání nebo poddávkování může vést k adrenální krizi. Na druhou stranu předávkování vede k perioperačním komplikacím, jako jsou hyperglykemie, hypertenze, tromboembolie, zhoršené hojení ran nebo častější infekty. Pokud jde o operaci s nejnižší zátěží, ponecháváme standardní perorální dávku, případně substituujeme pacienta hydrokortisonem v dávce 25 mg i. v. před výkonem (pokud nelze příjem per os) a pooperačně pokračujeme v chronické dávce. U operací druhého stupně ponecháváme denní dávku kortikoidů a předoperačně podáme hydrokortison bolusově (25–50 mg) a následně 24 hodin po výkonu 15–20 mg každých 6 hodin. Po obnovení perorálního příjmu pacient pokračuje ve své chronické substituční medikaci. U nejtěžších operací pacient užije běžnou denní dávku kortikoidů a předoperačně dostane bolus 50 mg hydrokortisonu a následně pokračuje substituce 25 mg každých 6 hodin minimálně následujících 24 hodin. Po obnově perorálního příjmu pacient pokračuje v chronické dávce. Pokud není perorální příjem možný, podáváme 15 mg hydrokortisonu každých 6 hodin.

Méně častou skupinou jsou pacienti, kteří dlouhodobě užívali glukokortikoidy, ale jejich léčba byla recentně před operací přerušena (méně než 3 týdny). Pokud pacient užíval dávku nižší než 5 mg, není potřeba specifický přístup. Pokud užíval 5–20 mg prednisonu (nebo ekvivalent) déle než měsíc, je potřebné vyšetření kortikotropní hy-

potalamo-hypofyzární osy. U vysokých dávek (> 20 mg) při krátkém užívání (do 4 týdnů) není postup jednoznačný, ale pokud byla léčba přerušena do týdne, měli bychom nechat vyšetřit adrenální funkci. Pokud pacient užíval vysoké dávky více než měsíc, postupujeme jako u hypokortikálního pacienta.

Při vyšetření osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny stanovujeme ranní sérový kortizol. Při hladinách pod 138 nmol/l bereme pacienta jako hypokortikálního a substituujeme jako při adrenální insuficienci. Pokud jsou hladiny vyšší než 276 nmol/l, pacient nevyžaduje žádnou substituci. V případě, že je hodnota mezi těmito hladinami, měli by pacienti podstoupit ACTH stimulační test.

Nejzávažnější komplikací adrenální insuficience je adrenální krize. Mnozí pacienti mohou mít v perioperačním období hypertenzi, horečku nebo neurologické příznaky. Často nás první napadne, že jde o sepsi nebo krvácení, ale v diferenciální diagnostice je třeba myslet i na adrenální krizi. Diagnózu adrenální insuficience dále podporuje nález hypoglykemie, hyperkalemie a hyponatremie. U těchto pacientů musíme okamžitě zahájit léčbu. Podáváme parenterální hydrataci a substituci hydrokortisonem (100 mg i. v. bolus +200 mg kontinuálně v infuzi na 24 hodin). Podle klinického stavu jsou někdy potřebné i vyšší dávky. U hypotenzních pacientů je nutná také vazopresorická podpora, i když u adrenální krize bývá efekt noradrenalinu malý.

Závěrem je třeba zdůraznit, že nesprávný perioperační postup u pacienta s adrenální insuficiencí může mít až fatální následky. Podle náročnosti výkonu je třeba adekvátně navýšit substituční dávky. Také nesmíme zapomenout, že dlouhodobá léčba glukokortikoidy může vést k supresi adrenální osy a perioperačně tuto léčbu nepřerušujeme. Při recentně přerušené terapii kortikoidy musíme zhodnotit funkci kůry nadledvin. Každý pacient by měl být řešen individuálně, s přihlédnutím k jeho komorbiditám a dalším okolnostem.

Připravila MUDr. Eva Gavendová



FACEBOOK

<https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/>

@SolenMedicalEducation



X

<https://twitter.com/MedicalSolen>

@MedicalSolen



LINKEDIN

<https://www.linkedin.com/company/solen-medical-education/>

#solenmedicaleducation

» ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**

» **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH

» UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**

» **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY

» INFORMACE O **ON-LINE** KURZECH

» NOVINKY V **E-SHOPU**

... a mnoho dalšího

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

Kdy a jak indikovat výkony plicní endoskopie u interně nemocných pacientů

Přednášela: MUDr. Zuzana Hajníková

I. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí VFN a 1. LF UK, Praha

Bronchoskopie je endoskopické vyšetření dýchacích cest a můžeme ji dělit na diagnostickou a terapeutickou bronchoskopii. Další dělení může být podle druhu instrumentária na flexibilní a rigidní, dle naléhavosti na urgentní a elektivní, a také podle typu prováděné anestezie na bronchoskopii v anestezii lokální, nebo celkové.

Diagnostická bronchoskopie

Nejčastější indikací diagnostické bronchoskopie je abnormní nález na zobrazovacím vyšetření, u kterého vylučujeme maligní etiologii. U solitárních plicních ložisek (do 3 cm) obklopených normální zdravou tkání, kde na CT není žádná jiná patologie, si můžeme vypočítat pravděpodobnost malignity podle volně dostupných kalkulátorů (př. Mayo clinic model, Brock model). Dále jsou častou indikací rozpadové procesy, u kterých je důležité vyloučit okluzi přírodního bronchu. Jejich etiologie může být infekční (bakteriální, mykotická nebo parazitární), nebo neinfekční (malignita, systémové onemocnění, plicní infarkt). Při nálezů atelektázy na RTG plic můžeme při bronchoskopii verifikovat malignitu, nicméně se také může jednat pouze o hlenovou zátku nebo aspirované těleso. Další indikací k diagnostické bronchoskopii jsou difuzní plicní procesy, expanze mediastina nebo lymfadenopatie.

Využití bronchoskopie při respiračním infektu je doporučováno u imunokompromitovaných pacientů, u pacientů s rekurentními infekty nebo infekty nereagujícími na léčbu a také u pacientů na umělé plicní ventilaci. Dále je bronchoskopie vhodná u respiračních symptomů bez klinického vysvětlení, kam patří například chronický kašel. Při chronickém kašli se snažíme vyloučit astma, postnasal drip a extraesofageální reflux. Dalším respiračním symptomem je hemoptýza, u které musíme nejprve vyloučit pseudohemoptýzu (krváčení z horních cest dýchacích a dutiny ústní) a hematemezu. Následně se pacienta ptáme na proběhlé trauma hrudníku, antikoagulační, nebo antiagregační léčbu a vylučujeme plicní embolii. U hemoptýzy nejprve děláme zobrazovací vyšetření (skiagram, CT), poté můžeme doplnit autoimunitní screening, které však často vychází negativně a příčina je hodnocena jako idiopatická.

U pacienta se spornou diagnózou astmatu, nebo pokud astma nereaguje na léčbu, je také vhodné doplnit bronchoskopii k vyloučení doprovodné aspirace cizího tělesa, tracheobronchomalacie nebo stenózy velkých dýchacích cest. Při podezření na aspiraci jsou hlavními „red flags“ ataka prudkého kašle a rychlý rozvoj dušnosti po jídle, po celkové anestezii nebo často u ethyliků.

Běžně se provádí bronchoskopie u pacientů na JIP ke kontrole uložení a průchodnosti endotracheální kanyly. Všichni pacienti před hrudně-chirurgickým výkonem by také měli mít provedené bronchoskopické vyšetření. Dále se provádí uzlinový staging (biopsie) u karcinomu plic, pokud zvažujeme možnou chirurgickou intervenci. K dalším indikacím patří protokolární bronchoskopie po transplantaci

plic, vyšetření po traumatech k vyloučení poranění nitrohrudních orgánů a zhodnocení inhalačního poškození plic.

Mezi druhy odběrů, které můžeme v rámci diagnostické bronchoskopie provádět, patří především aspirace, bronchoalveolární laváž a kartáčková biopsie. Vzorky z těchto odběrů posíláme na cytologické a mikrobiologické vyšetření. Bronchoalveolární laváž je velmi výhodný odběr k diagnostice jednak infekčních procesů a jednak u diagnostiky intersticiálních plicních procesů. Dalším odběrem je biopsie, buď klíčková, nebo kryobiopsie. Výhoda kryobiopsie tkví ve velikosti vzorků, ale zároveň nese i větší riziko komplikací (pneumotorax, krvácení). Posledním prováděným odběrem je punkce uzlin nebo paratracheálních útvarů.

Terapeutická bronchoskopie

Nejjednodušší indikací terapeutické bronchoskopie je provedení toalety dýchacích cest u zahlenění. Mezi její další indikace řadíme krvácení z dýchacích cest, aspirované cizí těleso, benigní nádory, benigní/maligní stenotizující plicní procesy, tracheomalacii a píštěle. Při chronické obstrukční plicní nemoci u pacientů s emfyzematickým fenotypem lze použít volumeredukční metody, zavádění chlopní nebo bronchiální termoablaci párou. V posledních letech se u chronické bronchitidy provádí bronchiální reoplastika. U těžkého astma bronchiale (u nealergického neeosinofilního fenotypu) se zachovanou bronchiální hyperreaktivitou lze provést bronchiální termoplastiku. U pacientů směřujících na cyberknife lze pomocí bronchoskopie zavést fiducial marker, který následně zjednoduší práci radiačním onkologům. Specifickou indikací je terapeutická plicní laváž u pacientů s plicní alveolární proteinózou.

Před bronchoskopií je nutné 6 hodin lačnit. Pokud je výkon prováděn v celkové anestezii, tak je samozřejmě nutné doplnit předoperační vyšetření. Pokud pacient užívá antiagregační/antikoagulační medikaci, postupujeme dle doporučení ČPFS v závislosti na riziku krvácení podle konkrétního výkonu. Předem je třeba zajistit zobrazovací dokumentaci pro bronchoskopistu, pokud je pacient poslán z jiného pracoviště. Následně po výkonu musí pacient alespoň 2 hodiny lačnit.

Bronchoskopické výkony dělíme podle rizika krvácení, které nám určuje, jak dlouho před bronchoskopií by měl mít pacient vysazenou antikoagulační terapii. Při léčbě warfarinem je nutná hodnota INR pod 1,5. LMWH vysazujeme 24 hodin před výkonem u terapeutické dávky, u profylaktické dávky stačí 12 hodin. U NOAK postupujeme podle rizika krvácení. Pokud jde o výkon s nízkým rizikem, tak medikaci vysadíme 2–3 dny před výkonem, u vysokého rizika 3–5 dnů před výkonem. Antiagregační léčbu u výkonu s nízkým rizikem nevysazujeme, u vysokého rizika vysazujeme medikaci asi týden před plánovanou bronchoskopií.

Urgentní terapeutická bronchoskopie nemá žádné kontraindikace, pouze musíme dát pozor na alergie. Kontraindikací elektivní bronchoskopie je nesouhlas pacienta s výkonem, oběhová nestabilita, akutní koronární syndrom v posledních 4–6 týdnech, dekompenzované srdeční selhání, život ohrožující arytmie, akutní exacerbace astmatu/CHOPN, akutní CMP a porucha hemostázy.

Komplikace bronchoskopie se vyskytují v 0,1–11 % případů, mortalita je velmi nízká. Mezi lokální komplikace řadíme traumata, pneumotorax, krvácení, laryngospasmus, bronchospasmus, infekce a atelektázu. Systémové komplikace souvisejí spíše s celkovou anestézií.

Mezi endoskopické metody patří také pleuroskopie. Provádí se u výpotku nejasné etiologie a u ložisek na pleuře, která nejsou bronchoskopicky dosažitelná. Terapeuticky provádíme pleurodézou a rozrušení srůstů.

Připravila MUDr. Eva Gavendová



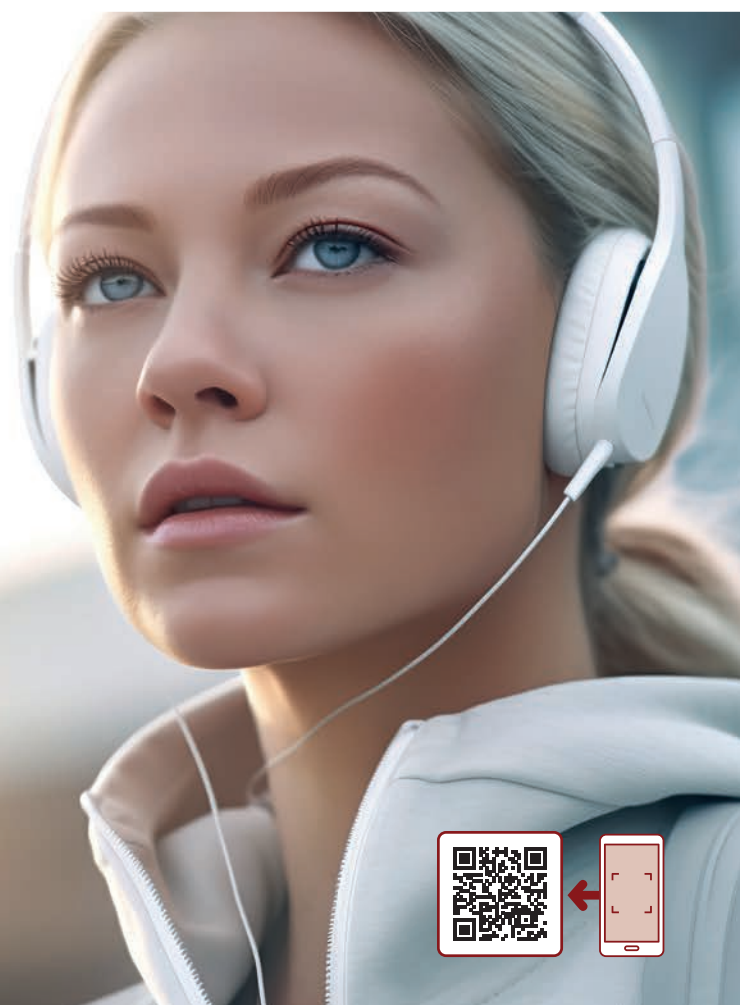
Pro vás
a vaše pacienty
vysíláme
PODCASTY

NOVĚ:

**Kdy nám zdravotní
a sociální systém podává
pomocnou ruku?**

Medicínské informace ze Solenu můžete získávat nejen v tištěné podobě, na kongresech nebo z on-line kurzů, ale máme i podcastový kanál.

Více na **www.solen.cz**



V podcastových aplikacích hledejte HOVORY O MEDICÍNĚ

Jak postupovat v kardiovaskulární prevenci u mladších pacientů?

Přednášel: prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC

Interní a kardiologická klinika FN Ostrava a LF OU, Ostrava

Mottem přednášky prof. Václavíka byl fakt, že 80 % kardiovaskulárních (KV) příhod je preventabilních. To je vzhledem k vysokému výskytu KV onemocnění, která jsou stále nejčastější příčinou smrti Čechů, významný údaj. Ve své přednášce zaměřené na primární KV prevenci prof. Václavík rozebral význam současné a časné léčby hypertenze a hypercholesterolemie. Přínos tohoto postupu, který je v souladu s doporučením Evropské kardiologické společnosti, demonstroval na kazuistice 43letého štíhlého nekuřáka bez subjektivních obtíží, u něhož byla zjištěna hypertenze a hypercholesterolemie a vypočteno vysoké 10leté riziko KV příhod dle tabulek SCORE 2. Časné zahájení kompenzace KV rizikových faktorů již v mladším věku využívá příznivý efekt dlouhodobé expozice nižší hladině LDL cholesterolu a krevního tlaku bez nutnosti agresivní léčby. Na výsledcích klinických studií prof. Václavík doložil, že současné zahájení léčby obou KV rizikových faktorů je spojeno s nižším rizikem KV příhod a úmrtí z KV příčin než postupné nasazování terapie a podobný efekt má také využití fixních kombinací léčivých látek v porovnání s jejich podáváním v samostatných tabletách.

Kardiovaskulární morbidita a mortalita v ČR

Češi drží světové prvenství v léčbě infarktu myokardu (IM) (1). Od roku 2010 do roku 2021 klesla mortalita na IM v ČR ze 6,8 na 5,6 % (2). Přesto jsou KV onemocnění v ČR hlavní příčinou smrti a umírá na ně 50 % žen a 42 % mužů, nejčastěji na ischemickou chorobu srdeční (ICHS) nebo cévní mozkovou příhodu (CMP) (3). Celkový počet pacientů léčených pro KV onemocnění v ČR narůstá. Zatímco v roce 2010 činil 2,5 milionu, v roce 2021 se jednalo o 2,9 milionu pacientů. Počty hospitalizací z důvodu nemocí oběhové soustavy v čase klesají – jde o výsledek včasného zachytu onemocnění a zkvalitňující se mimonemocniční péče o pacienty. Podíl hospitalizací z důvodu nemocí oběhové soustavy na celkovém počtu hospitalizací zůstává v posledních letech konstantní. Doba trvání hospitalizací z důvodu nemocí oběhové soustavy se významně zkracuje. Počet ambulantních vyšetření u kardiologa ovšem mezi roky 2010–2021 narostl z 1,2 milionu na 1,5 milionu za rok (2).

Primární kardiovaskulární prevence

Jak ukazují výsledky současné medicíny, 80 % kardiovaskulárních (KV) příhod je preventabilních (4). KV prevence probíhá na několika úrovních. Primordiální prevence zahrnuje nekuřáctví, pravidelnou pohybovou aktivitu, zdravou stravu a udržování normální tělesné hmotnosti. Primární prevence spočívá v kompenzaci KV rizikových faktorů, jako je obezita, diabetes mellitus, dyslipidemie a hypertenze, v sekundární prevenci jde již o léčbu ICHS, CMP a srdečního selhání.

Pokud se týká dyslipidemie, nová metaanalýza prezentovaná na kongresu Evropské kardiologické společnosti v srpnu 2023 a zahrnující 38 randomizovaných kontrolovaných studií s průměrnou délkou sledování 3,8 roku ($n = 275\,315$) ukázala, že každé snížení hladiny LDL cholesterolu o 1 mmol/l je spojeno se snížením relativního rizika výskytu KV příhod o 22 %. Zajímavým zjištěním této práce je přetrvávající efekt snížení hladiny LDL cholesterolu po dobu 6 let. V sekundární prevenci efekt přetrvával nezávisle na věkové kategorii, v primární prevenci pokles relativního rizika KV příhod při snižování hladiny LDL cholesterolu klesal se zvyšujícím se věkem. Autoři této metaanalýzy doporučují

časné zahájení kompenzace vysoké hladiny LDL cholesterolu u osob s vysokým rizikem KV onemocnění později v životě (5).

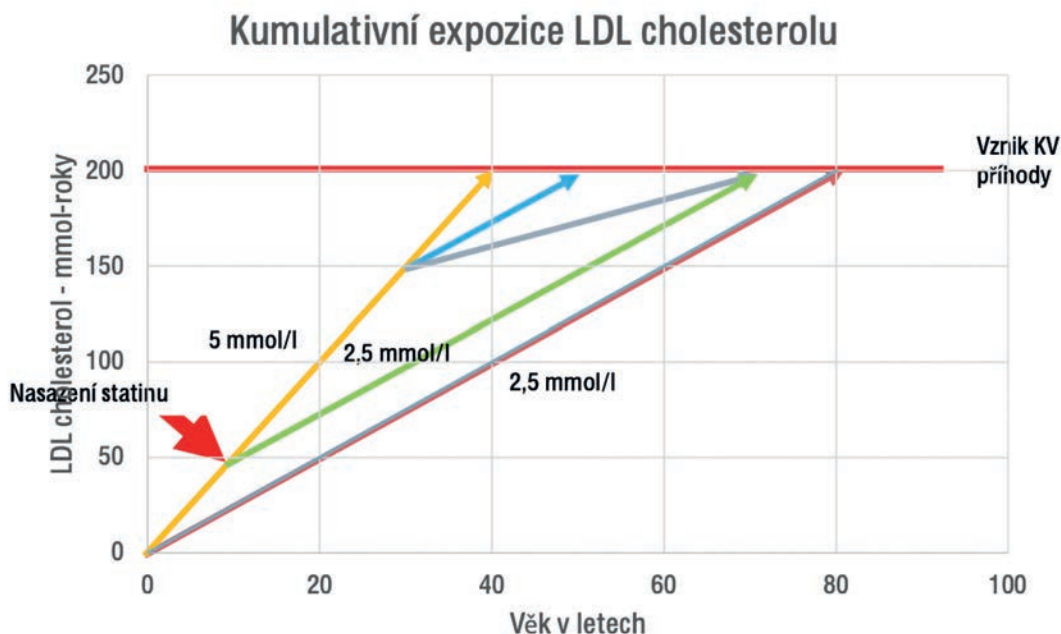
Pokud se týká hypertenze, klinické studie dokládají, že snížení systolického tlaku krve (STK) o 5 mm Hg vede k poklesu rizika KV příhod zhruba o 10 %, bez ohledu na dříve prodělanou nebo neprodělanou KV příhodu, a to včetně jedinců s normální a s vysokou normální hodnotou krevního tlaku. Snížení STK o 10 mm Hg pak znamená pokles rizika KV příhod o 20 % (6).

Význam současné kompenzace hypertenze a dyslipidemie

Kombinovaný účinek nižšího LDL cholesterolu a nižšího STK na celoživotní riziko KV onemocnění ukazují výsledky studie UK BioBank. Přes 438 tisíc jedinců bylo stratifikováno podle genetických variant souvisejících s hladinou LDL cholesterolu a hodnotou STK. Jak ukázaly výsledky, celoživotní expozice o 1 mmol/l nižší hladině LDL cholesterolu byla spojena se snížením rizika KV příhod o 54 %, celoživotní expozice o 10 mm Hg nižšímu STK s poklesem rizika KV příhod o 45 % a celoživotní expozice o 1 mmol/l nižšímu LDL cholesterolu i o 10 mm Hg nižšímu STK s poklesem rizika KV příhod o 78 %. Tento přínos nebyl závislý na pohlaví, věku, BMI, přítomnosti diabetu ani kouření (7). Uvedené výsledky naznačují, že většinu KV příhod lze předejít dlouhodobým snížením STK a LDL cholesterolu cestou farmakologické intervence.

Opodstatnění časné kompenzace KV rizikových faktorů

Již v roce 2009 bylo doloženo, že nepříznivý efekt vysoké hladiny LDL cholesterolu se kumuluje v čase. Pokud tedy začne působit vysoká hladina cholesterolu na stěny cév již v mladém věku, stačí i její mírné zvýšení, aby za několik desítek let vyústily její důsledky v KV příhodu (8). Dokládá to i studie CARDIA publikovaná v roce 2020. V letech 1985–1986 zařadila přes 5 000 osob ve věku 18–30 let, u nichž byla v rámci studie do 40. roku věku měřena expozice LDL cholesterolu. Tyto osoby byly sledovány až do roku 2017 a byl u nich hodnocen výskyt KV příhod do 55. roku věku. Výsledky ukázaly jasnou korelaci tohoto parametru s expozicí LDL cholesterolu (hladina LDL cholesterolu v čase). Osoby

Obr. 1. Vliv kumulativní expozice vysoké hladině LDL cholesterolu na riziko KV příhody


v nejvyšším kvartilu expozice měly výskyt KV příhod 8,6 %, v porovnání s 5,5 % u osob ve 3. kvartilu, 4,45 % u osob ve 2. kvartilu a 2,6 % u osob v kvartilu s nejnižší expozicí LDL cholesterolu (9).

Pokud u pacienta se zvýšenou hladinou LDL cholesterolu nasadíme hypolipidemickou léčbu a hladinu snížíme, redukuje celkovou expozici v čase. Vyšší účinnosti, tj. nižší expozice, lze dosáhnout agresivnějším snížením hladiny LDL cholesterolu nebo časnějším nasazením léčby. Pokud léčbu statinem nasadíme včas, ještě u mladého jedince s dyslipidemií, nemusí být léčba tak agresivní, protože snížení LDL cholesterolu bude působit po delší dobu a celková expozice bude významně redukována (Obr. 1). KV riziko ovlivňuje také krevní tlak. Podobně tedy můžeme oddálit riziko vzniku KV příhody včasným zahájením léčby hypertenze.

Kazuistika

Muž narozený v roce 1979 byl poprvé vyšetřen pro hypertenzi v květnu 2022. Doma měřený průměrný týdenní tlak krve (TK) při selfmonitoringu měl 145/98 mm Hg. Ze subjektivních příznaků popisoval pouze občasnou bolest „za očima“, negoval bolesti hlavy a dušnost. Fyzické aktivity se věnoval spíše nepravidelně (běžky, cyklistika, pěší turistika, běh), nevnímal žádnou limitaci. Dosud se neléčil s žádným interním onemocněním, neužíval žádnou medikaci, pouze byl sledován na oftalmologii pro suspektní počínající glaukom.

Objektivní fyzikální nález byl v normě, krevní tlak v ordinaci činil (průměr 3 měření) 158/106 mm Hg, puls 55/min. Pacient měl BMI 23,9 kg/m². EKG ukázala sinusový rytmus s frekvencí 55/min, bez ischemických změn a voltážově hraniční hypertrofii levé komory (Sokolov 38 mm). V laboratorním nálezu byla patrná dyslipidemie – hladina celkového cholesterolu činka 6,37 mmol/l, HDL cholesterolu 1,15 mmol/l, LDL-cholesterolu 4,77 mmol/l a triglyceridů 2,46 mmol/l. Albuminurie nebyla přítomna, poměr albumin : kreatinin v moči (ACR) činil 0,42. Pomocí kalkulatoru SCORE 2 bylo vypočteno

10leté riziko KV příhod 4,7 %, což u 43letého pacienta znamená již vysoké KV riziko.

Echokardiografie provedená červnu 2022 ukázala hypertrofii septa levé komory (14 mm), hraniční tloušťku zadní stěny (11 mm), normální ejekční frakci levé komory (EF LK) 60 % a mírnou dilataci aortálního kořene (41 mm).

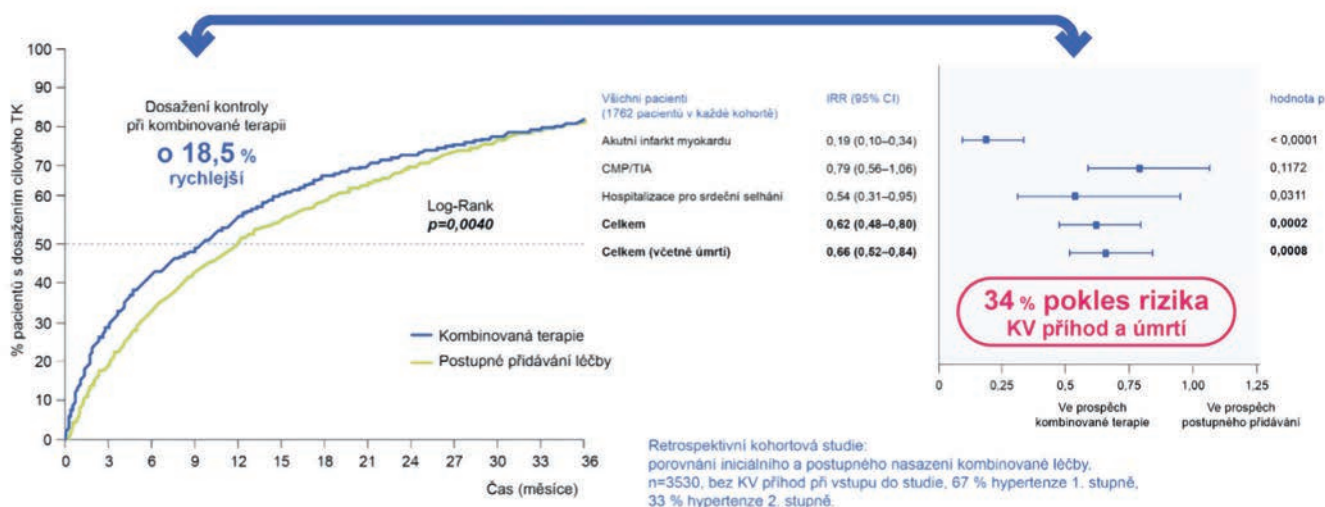
V červnu 2022 byl TK v ordinaci 167/109, 164/110 a 163/113 mm Hg, průměrný týdenní TK při selfmonitoringu činil 153/97 a 148/98 mm Hg, provedené ambulantní monitorování TK (ABPM) ukázalo 24hodinový průměrný TK 143/95 mm Hg, průměrný TK během dne 145/99 mm Hg a noční průměrný tlak 132/82 mm Hg. Puls byl 68/min. Pro potvrzenou hypertenzi a hypercholesterolemii byla dle doporučení nasazena kombinovaná léčba atorvastatin/perindopril (20/5 mg/den) a doporučena dietní opatření ke snížení hladiny cholesterolu.

Při kontrole v srpnu 2022 ukázalo měření TK hodnoty 135/88, 139/89 a 135/87 mm Hg a dávka atorvastatinu/perindoprilu byla z důvodu nedostatečné kompenzace navýšena na 20/10 mg/den.

V říjnu 2022 byl TK nadále při selfmonitoringu hraniční (kolem 135/90 mm Hg), lipidový profil ukázal celkový cholesterol 4,03 mmol/l, HDL cholesterol 1,11 mmol/l, LDL cholesterol 2,63 mmol/l a triglyceridy 1,60 mmol/l. Léčba byla posílena o amlodipin a následně převedena na fixní kombinaci atorvastatin/perindopril/amlodipin v dávce 20/10/5 mg 1x denně. V lednu 2023 byl pacient subjektivně zcela bez obtíží, cítil se dobře, průměrné hodnoty TK doma při selfmonitoringu byly 133/87 a 127/83 mm Hg.

Pomocí kalkulatoru SCORE2 lze modelovat i efekt léčby. Pokud by u tohoto pacienta bylo dosaženo pouze kompenzace hladiny LDL cholesterolu pod 2,6 mmol/l, kleslo by 10leté riziko KV příhod dle SCORE 2 o 2,0 %, což znamená relativní snížení rizika (RRR) o 43 %. Pokud by bylo dosaženo pouze kompenzace TK (STK < 130 mm Hg) kleslo by 10leté riziko KV příhody o 2,2 % (RRR = 47 %), a pokud by bylo dosaženo kompenzace obou rizikových faktorů, snížilo by se 10leté riziko KV příhody o 3,2 % (RRR 68 %).

Obr. 2. Dosažení cílové hodnoty krevního tlaku a snížení rizika KV příhod a úmrtí při nasazení kombinované antihypertenzní léčby hned při zahájení terapie v porovnání s postupným nasazováním antihypertenziv (11)



CI – interval spolehlivosti, CMP – cévní mozková příhoda, IRR – poměr incidencí, KV – kardiovaskulární, TIA – tranzitní ischemická ataka, TK – tlak krve

Obr. 3. Snížení rizika KV příhod a úmrtí z KV příčin během 8 let při současné léčbě hypertenze a dyslipidemie v porovnání s pouhou léčbou hypertenze (13)

Dopad simultánní léčby

Léčba	HR	95% CI	Snížení rizika	Zvýšení rizika	Hodnota p
MACE					
ACEI (ne perindopril) ± BKK	1				
perindopril + amlodipin	0,99	0,99; 1,08			0,071
ACEI (ne perindopril) ± BKK + statin	0,91	0,84; 0,99			0,019
perindopril + amlodipin + statin	0,82	0,75; 0,91			0,008

ACEI – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu, BKK – blokátor kalciového kanálu, CI – interval spolehlivosti, HR – poměr rizik, MACE – velká kardiovaskulární příhoda

Iniciální kombinovaná terapie hypertenze a dyslipidemie

Podle doporučení Evropské kardiologické společnosti z roku 2023 je i nadále vhodné zahájit léčbu hypertenze dvojkombinací antihypertenziv. Preferovány jsou fixní kombinace účinných látek v jedné tabletě (10). Kombinovaná léčba hypertenze hned od zahájení terapie je v porovnání s postupným nasazováním antihypertenziv spojena s rychlejším poklesem TK a větší redukcí rizika KV příhod a úmrtí (Obr. 2) (11).

Česká data ukazují, že u jedinců s hypertenzí je v 57 % případů přítomna také hypercholesterolemie (12). Podle evropských doporučení by měla léčba KV rizikových faktorů u dosud zdravých osob vycházet z vypočítaného rizika SCORE 2. V prvním kroku je doporučeno snížení STK pod 140 mm Hg a hladiny LDL cholesterolu pod 2,6 mmol/l, ve druhém kroku je u pacientů mladších 70 let doporučena cílová hodnota STK < 130 mm Hg a LDL cholesterolu < 1,8 mmol/l.

Výsledky simultánní léčby hypertenze a dyslipidemie demonstruje studie Brisighella Heart Study, ve které byla současná léčba obou těchto rizikových faktorů spojena s významně nižším výskytem KV příhod

a úmrtí během 8 let sledování než samotná léčba hypertenze (v monoterapii i při dvojkombinaci antihypertenziv) (Obr. 3) (13).

Přínos fixních kombinací účinných látek pro současnou léčbu hypertenze a dyslipidemie

Význam má i podávání jednotlivých účinných dávek ve fixní kombinaci v jedné tabletě, tzv. polypill. Ve studii SECURE bylo cca 2 500 starších pacientů (průměrný věk 75 let) po IM randomizováno k užívání polypill obsahující kyselinu acetylsalicylovou (100 mg), ramipril (2,5, 5 nebo 10 mg) a atorvastatin (20 nebo 40 mg) nebo k běžné léčbě. Výsledky tříletého sledování ukázaly ve skupině s polypill o 24 % nižší relativní riziko složeného parametru zahrnujícího nefatální IM, nefatální CMP, urgentní koronární revaskularizaci a úmrtí z KV příčin (HR = 0,76, 95% CI 0,60–0,96, $p=0,02$) a o 30 % nižší relativní riziko složeného parametru, ve kterém byly zahrnuty nefatální IM, nefatální CMP a úmrtí z KV příčin. Pacienti léčení polypill měli také významně vyšší adhezi k léčbě: 70,6 vs. 62,7 % po 6 měsících léčby a 74,1 vs. 63,2 % po 12 měsících (14).



LIPERTANCE®

ATORVASTATIN/PERINDOPRIL ARGININ/AMLODIPIN

DVA RIZIKOVÉ FAKTORY - JEDNO ŘEŠENÍ



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



1× DENNĚ



LIPERTANCE®

ATORVASTATIN/PERINDOPRIL ARGININ/AMLODIPIN

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

Složení®: Lipertance 10 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/10 mg, 40 mg/10 mg/10 mg potahované tablety obsahují 10 mg atorvastatinu (ator)/5 mg perindopril-argininu (per)/5 mg amlodipinu (amlo), 20 mg ator/5 mg per/5 mg amlo, 20 mg ator/10 mg per/5 mg amlo, 20 mg ator/10 mg per/10 mg amlo, 40 mg ator/10 mg per/10 mg amlo. Obsahuje laktózu jako pomocnou látku. **Indikace®:** Léčba esenciální hypertenze a/nebo stabilní ischemické choroby srdeční ve spojení s primární hypercholesterolemií nebo smíšenou (kombinovanou) hyperlipidemií, jako substituční terapie u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných atorvastatinem, perindoprilem a amlodipinem podávaných současně ve stejné dávce, jaká je obsažena v této kombinaci, ale jako samostatné přípravky. **Dávkování a způsob podání®:** Obvyklá dávka je jedna tableta denně. Fixní kombinace není vhodná pro iniciační léčbu. Je-li nutná změna dávkování, titrace se má provádět s jednotlivými složkami. **Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky:** U pacientů užívajících antivirotika elbasviru/grazopreviru proti hepatitidě C nebo letemoviru jako profylaxe infekce cytomegalovirem, souběžné podávání s přípravkem Lipertance nesmí být podáváno s atorvastatinu v přípravku Lipertance překročit 20 mg/den. Užívání přípravku se nedoporučuje u pacientů užívajících letemovir společně s cyklosporinem. **Starší pacienti a pacienti s poruchou funkce ledvin:** Ize podávat pacientům s clearance kreatininu ≥ 60 ml/min, není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu < 60 ml/min, u těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávky s jednotlivými složkami. **Pacienti s poruchou funkce jater:** Přípravek má být podáván s opatrností a je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním v aktivním stavu. **Pediatrická populace:** Použití u dětí a dospívajících se nedoporučuje. **Kontraindikace®:** Hypersenzitivita na léčivé látky, nebo na jiné ACE inhibitory, nebo deriváty dihydropyridinu, nebo na statiny nebo na kteroukoli pomocnou látku, onemocnění jater v aktivním stavu nebo neobjasněné přetrvávající zvýšení sérových aminotransferáz převyšující 3násobek horní hranice normálních hodnot, během těhotenství, kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodné antikoncepční prostředky (viz bod Těhotenství a kojení®), současné užívání s antiviroty glekaprevirem/pibrentasvirem proti hepatitidě C, závažná hypotenze, šok (včetně kardiogenního šoku), obstrukce levého ventrikulárního výtokového traktu (např. hypertrofická obstrukční kardiomyopatie a vysoký stupeň stenózy aorty), hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu, anamnéza angioedému (Quinckeho edém) souvisejícího s předchozí terapií ACE inhibitory, dědičný nebo idiopatický angioedém, současné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²), současné užívání se sakubitrilem/valsartanem, Lipertance nesmí být nasazena dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu, mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod Interakce®), signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod Zvláštní upozornění®). **Upozornění®: Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Porucha funkce jater: Vzhledem k obsahu atorvastatinu v přípravku Lipertance mají být pravidelně prováděny jaterní testy. Pacientům, u kterých se zjistí jakékoli známky nebo příznaky jaterního poškození, mají být provedeny jaterní testy. Pokud přetrvávají více než trojnásobně zvýšené hodnoty aminotransferáz nad horní hranici normálních hodnot, doporučuje se snížit dávku atorvastatinu nebo léčbu atorvastatinem ukončit. Pacienti, kteří konzumují velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné léčit přípravkem Lipertance s opatrností. **Vliv na kosterní svalstvo:** Jsou-li hladiny CK na začátku léčby významně zvýšené ($> 5 \times$ ULN), léčba nemá být zahájena. Léčba má být přerušena, objeví-li se významné zvýšení hladin CK ($> 10 \times$ ULN), nebo je-li diagnostikována, případně předpokládána rhabdomyolýza. Riziko rhabdomyolýzy je zvýšené při současném podávání přípravku Lipertance s určitými léky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci atorvastatinu, např. se silnými inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů (např. cyklosporin, telithromycin, klarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, tipranavir/ritonavir, letemovir atd.). Riziko myopatie může být zvýšeno současným užíváním derivátů kyseliny fibrové, antivirotk k léčbě hepatitidy C (bocepreviru, telapreviru, elbasviru/ grazopreviru, ledipasviru/sofosbuviru**), erythromycinu, niacinu nebo ezetimibu. Přípravek Lipertance se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou vzhledem k obsahu atorvastatinu. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. **Intersticiální plicní onemocnění:** Při podezření na vznik intersticiálního plicního onemocnění u pacienta musí být terapie přípravkem Lipertance přerušena. **Diabetes mellitus:** U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem má být v průběhu prvních měsíců léčby pečlivě sledována glykemie. **Pacienti se srdečním selháním:** mají být léčeni s opatrností. **Hypotenze:** monitorování tlaku krve, renálních funkcí, a draslíku je nutné u pacientů s vysokým rizikem symptomatické hypotenze (volumová deplece nebo závažná renin dependentní hypertenze) nebo se symptomatickým srdečním selháním (se současnou renální insuficiencí nebo bez ní) nebo s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními chorobami. Předchozí hypotenze odpovídá není kontraindikací pro podání dalších dávek, které mohou být obvykle užity bez obtíží, jakmile po doplnění objemu stoupne krevní tlak. **Stenóza aortální a mitrální chlopně/hypertrofická kardiomyopatie:** Přípravek je kontraindikován u pacientů se závažnou obstrukcí v oblasti levého ventrikulárního výtokového traktu. **Transplantace ledvin:** Nejsou zkušenosti s podáváním přípravku pacientům po nedávno prodělané transplantaci ledvin. **Renovaskulární hypertenze:** Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypertenze a renálního selhání. Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu, a to i u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Porucha funkce ledvin:** monitorování hladiny kreatininu a draslíku, individuální titrace dávky s jednotlivými složkami u pacientů s clearance kreatininu < 60 ml/min, u pacientů se stenózou renální arterie bylo pozorováno zvýšení sérových koncentrací urey a kreatininu, u renovaskulární hypertenze je riziko závažné hypertenze a renální insuficience zvýšené. Amlodipin lze používat u pacientů se selháním ledvin v normálních dávkách. Amlodipin není dialyzovatelný. **U pacientů na hemodialýze:** dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. **Hypersenzitivita/angioedém:** okamžité vysazení léčby a zahájení monitorování do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Souběžné užívání mTOR inhibitorů: zvýšení rizika angioedému. Současné užívání perindoprilu a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání inhibitorů ACE s racekadotriem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání). U pacientů, kteří již užívají inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotriolu, mTOR inhibitorů a gliptiny. **Anafylaktoidní reakce během aferýzy nízkomolekulárních lipoproteinů (LDL):** vzácný výskyt život ohrožujících anafylaktoidních reakcí, kterým lze předjet dočasným vysazením léčby před každou aferézou. **Anafylaktoidní reakce během desenzibilizační léčby** (např. jedem blankofidých): reakcí je možné se vyhnout dočasným vysazením léčby, nicméně se znovu objevily po neúmyslné expozici. **Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anémie:** Přípravek Lipertance má být používán s extrémní opatrností u pacientů se systémovým onemocněním pojiva a cév (collagen vascular disease), u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alopurinolem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečku). **Rasa:** perindopril může být méně účinný na snížení krevního tlaku a může vést k vyššímu výskytu angioedému u černochů pacientů ve srovnání s jinými rasami. **Kašel:** postupuje po ukončení léčby. **Operace/anestezie:** léčba by měla být přerušena jeden den před výkonem. **Hyperkalemie:** pravidelné monitorování sérových koncentrací draslíku u renální insuficience, zhoršené renální funkce, věku (> 70 let), diabetes mellitus, dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidozy a u současného užívání diuretik šetřících draslík a draslíkových doplňků nebo náhrad soli s obsahem draslíku, nebo u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky, které mohou způsobovat vzestup sérových koncentrací draslíku (např. heparin, kotrimoxazol) a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátorů receptorů angiotensinu. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. **Kombinace s lithiem:** nedoporučuje se. **Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):** současné užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutní selhání ledvin). Duální blokáda RAAS se proto nedoporučuje. ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. Pacienti s **primárním hyperaldosteronismem** obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibiční systém renin-angiotensin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. **Hladina sodíku:** bez sodíku. **Dědičné problémy s intolerancí galaktózy, vrozený nedostatek laktázy nebo malabsorpce glukózy a galaktózy:** přípravek nemá být užíván. **Myasthenia gravis, oční forma myastenie:** V několika případech bylo hlášeno, že statiny de novo indukují již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myastenie. Přípravek Lipertance musí být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu. **** Interakce®: Kontraindikace:** Aliskiren (u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin), mimotělní léčba, sakubitril/valsartan, glekaprevir/pibrentasvir. **Nedoporučované kombinace:** Silné inhibitory CYP3A4, současná léčba ACE inhibitorem a blokátorem receptorů angiotensinu, estramustin, lithium, heparin, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim-sulfamethoxazol), draslík-šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolakton), soli draslíku, dantrolen (infúze), grapefruit nebo grapefruitová šťáva. **Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:** Induktory a středně silné inhibitory CYP3A4, digoxin, ezetimib, kyselina fusidová, gemfibrozil / deriváty kyseliny fibrové, inhibitory transportérů, warfarin, antidiabetika (inzuliny, perorální antidiabetika), baklofen, nesteroidní antiflogistika (NSAID) (včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den), racekadotril, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin). **Kombinace vyžadující určitou opatrnost:** kolchicin, kolestipol, perorální kontraceptiva, sympatomimetika, tricyklická antidepresiva/ antipsychotika/ anestetika, zlato, digoxin, atorvastatin, warfarin, letemovir, antihypertenziva a vasodilatační léčiva. **Fertilita, těhotenství a kojení®:** Přípravek Lipertance je kontraindikován během těhotenství a kojení. **Antitěles®:** U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly zaznamenány reverzibilní biochemické změny na hlavové části spermatozoi. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje®:** Schopnost reagovat může být narušena při závratí, bolesti hlavy, únavě nebo nauce. Opatrnost je zapotřebí zejména na začátku léčby. **Nežádoucí účinky®:** **Velmi časté:** edém. **Časté:** nazofaryngitida, hypersenzitivita, hyperglykemie, somnolence, závrať, bolest hlavy, dysgeuzie, parestezie, vertigo, postižení zraku, diplopie, tinitus, palpitace, hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí), zčervenání, faryngolaryngeální bolest, epistaxe, kašel, dyspnoe, nauzea, zvracení, bolest hlavy a dolní části břicha, deprese, průjem, zácpa, změny způsobu ve vyprazdňování stolice, flatulence, vyrážka, pruritus, otok kloubů, otok kotníků, bolest končetin, artralgie, svalové spazmy, myalgie, bolest zad, astenie, únavu, periferní edém, abnormální výsledky testů jaterních funkcí, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi. **Méně časté:** rinitida, eozinofilie, hypoglykemie, hyponatremie, hyperkalemie reverzibilní při ukončení léčby, anorexie, insomnie, změny nálady (včetně úzkosti), poruchy spánku, deprese, noční můry, třes, synkopa, hypeszie, amnezie, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní) rozmazané vidění, tachykardie, bronchospasmus, suchý v ústech, pankreatitida, říhání, hepatitida cytolytická nebo cholestatická, kopřivka, purpura, změna zbarvení kůže, hyperhidrida, exantém, alopecie, angioedém, pemfigoid, fotosenzitivní reakce, bolest krku, svalová únavu, poruchy močení, noční močení, polakisurie, renální selhání, erektilní dysfunkce, gynekomastie, bolest na hrudi, bolest, malátnost, periferní otok, pyrexie, zvýšená hladina urey a kreatininu v krvi, zvýšení tělesné hmotnosti, pozitivní nálezy leukocytů v moči, snížení tělesné hmotnosti, ruce, sval. **Vzácné:** trombocytopenie, stavy zmatenosti, periferní neuropatie, cholestáza, zhoršení psoriázy, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, myopatie, myozitida, rhabdomyolýza, ruptura svalů tendonopatie (někdy komplikovaná rupturou), vzestup hladiny jaterních enzymů, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)**; akutní renální selhání**, anurie/oligurie**. **Velmi vzácné:** leukopenie/neutropenie, agranulocytóza nebo pancytopenie, hemolytická anémie u pacientů s vrozeným deficitem G-6PDH, snížení hladiny hemoglobinu a hematokritu, anafylaxe, hypertenze, ztráta sluchu, infarkt myokardu, sekundární k nadměrné hypotenzí u vysoce rizikových pacientů, angina pectoris, cévní mozková příhoda možná sekundárně k nadměrné hypotenzí u vysoce rizikových pacientů, eosinofilní pneumonie, gastritida, gingivální hyperplazie, žloutenka, jaterní selhání, exfoliativní dermatitida, lupus-like syndrom. **Není známo:** imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie, extrapyramidová porucha (extrapyramidový syndrom), Raynaudův fenomén, myasthenia gravis**, oční forma myastenie**. U jiných inhibitorů ACE byly hlášeny případy SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu). SIADH lze považovat za velmi vzácnou, ale možnou komplikaci spojenou s léčbou inhibitory ACE, včetně perindoprilu. **Předávkování®:** Nekardiogenní plicní edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24–48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilační podporu. Včasná resuscitační opatření (včetně hyperventilace) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštěcí faktory**. **Farmakologické vlastnosti®:** Atorvastatin je selektivní a kompetitivní inhibitorem HMG-CoA reduktázy. Perindopril je inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitor), který konvertuje angiotensin I na angiotensin II. Amlodipin, derivát dihydropyridinu, je inhibitorem transportu kalciových iontů (blokátor pomalých kanálů nebo antagonistu kalciových iontů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn. **Uchovávání:** Uchovávejte v dobře uzavřené tubě, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Velikost balení:** Kabička obsahuje 30 nebo 90 (3 obaly na tablety po 30 tabletech) potahovaných tablet Lipertance 10 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/10 mg, 40 mg/10 mg/10 mg. **Držitel rozhodnutí o registraci: LABORATOIRES SERVIER**, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex France. Registrační číslo: Lipertance 10 mg/5 mg/5 mg: 58/428/15-C, Lipertance 20 mg/5 mg/5 mg: 58/429/15-C, Lipertance 20 mg/10 mg/5 mg: 58/430/15-C, Lipertance 20 mg/10 mg/10 mg: 58/431/15-C, Lipertance 40 mg/10 mg/10 mg: 58/432/15-C. **Datum poslední revize textu:** 6. 4. 2023. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravky jsou k dispozici v lékárnách na lékařský předpis. Přípravky jsou částečně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <https://www.sukl.cz/sukl/seznam-levic-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-poisteni>. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

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

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

SERVIER
moved by you

Příkladem fixní kombinace účinných látek pro léčbu hypertenze a dyslipidemie je Lipertance®, která obsahuje perindopril, amlodipin a atorvastatin v 6 různých kombinacích dávek. Tento přípravek odpovídá doporučení pro iniciační léčbu hypertenze dvojkombinací antihypertenziv a zároveň doporučení zahájit léčbu hypertenze a dyslipidemie současně. Je vhodnou volbou také u mladších pacientů s kombinací těchto KV rizikových faktorů, u nichž lze využít dlouhodobého příznivého působení snížené hladiny LDL cholesterolu a hodnoty TK dosažených farmakoterapií.

LITERATURA

1. https://www.idnes.cz/zpravy/domaci/cesi-dobre-leci-infarkt-cesi-leci-infarkt-nejlepe.A140706_203505_domaci_bse
2. Dušek L. Národní kardiologický informační systém. Prezentováno 7. 11. 2022.
3. State of Health in the EU – Czech Republic, Country Health Profile 2017
4. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing 1 Million Heart Attacks and Strokes. Available from: <https://www.cdc.gov/vitalsigns/million-hearts/index.html>. Navštíveno v únoru 2023.
5. Burger PM, Dorresteyn JAN, Koudstaal S, et al. Course of the effects of LDL-cholesterol reduction on cardiovascular risk over time: a meta-analysis of 59 trials. *Eur Heart J*; 44 (Suppl. 2) November 2023: ehad655.2515.
6. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet*. 2021 May 1; 397(10285):1625-1636.
7. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, et al. Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressure With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019 Oct 8;322(14):1381-1391.
8. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res*. 2009 Apr; 50 Suppl(Suppl):S172-S177.

Závěr

Je potřeba vyjít z doloženého faktu, že dokážeme zabránit až 80 % KV příhod. Lze toho dosáhnout dlouhodobou expozicí kombinace nižší hladiny LDL cholesterolu a systolického tlaku krve. Přitom platí, že současná léčba hypertenze a dyslipidemie snižuje výskyt KV příhod více než léčba pouze jednoho z těchto rizikových faktorů. Fixní kombinace antihypertenziv a hypolipidemik mají navíc díky lepší adhezenci pacientů k léčbě potenciál redukovat riziko KV příhod ještě výrazněji.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

9. Domanski MJ, Tian X, Wu CO, et al. Time Course of LDL Cholesterol Exposure and Cardiovascular Disease Event Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Sep 29;76(13):1507-1516.
10. 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 Dec 1;41(12):1874-2071.
11. Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P, et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension*. 2013 Feb;61(2):309-318.
12. Wohlfahrt P, Krajčoviechová A, Bruthans J, Cífková R, et al. Hypertenze a hypercholesterolemie v české populaci. *Vnitř Lek*. 2016 62(11):863-867.
13. Cicero AFG, Fogacci F, Rizzoli E, et al. Brisighella Heart Study Group. Impact of simultaneous management of hypertension and hypercholesterolemia with ACE inhibitors and statins on cardiovascular outcomes in the Brisighella Heart Study: A 8-year follow-up. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022 Sep;32(9):2246-2254.
14. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, et al. SECURE Investigators. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med*. 2022 Sep 15;387(11):967-977.

VZDĚLÁVEJTE SE ON-LINE a získejte kredity

- získejte 2–12 kreditů za kurz
- vyberte si z různých medicínských specializací
- vzdělávejte se dle svých časových možností

SOLEN
MEDICAL EDUCATION



www.solen.cz



On-line
vzdělávání

Péče o pacienty se srdečním selháním v závěru života – deeskalace kardiologické léčby

Přednášela: MUDr. Petra Vysočanová

Interní kardiologická klinika, FN Brno, LF Masarykova univerzita

Výskyt kardiovaskulárních onemocnění v České republice neustále narůstá, mimo akutní formu infarktu myokardu jde hlavně o srdeční selhání a srdeční arytmie. Jedná se především o pacienty věkově starší a asi 50–60 % z nich na své kardiální onemocnění později umírá. Srdeční selhání je zatíženo obrovskou mortalitou, ze statistik vychází, že při každé hospitalizaci pro srdeční selhání 10 % pacientů s touto diagnózou zemře.

Kde je role kardiologie a paliativní medicíny? Kardiovaskulární onemocnění patří v naší republice k čelním příčinám úmrtí, proto by měli kardiologové žádat paliativní péči podobně často jako onkologové. Musíme si přiznat, že prognóza pacientů se srdečním selháním není příznivá a je srovnatelná s celou řadou onkologických onemocnění.

Problémem u pacientů s pokročilou formou srdečního selhání je odhad jejich prognózy. Nemocný, který je indikován k transplantaci srdce, může přežít desítky let, ovšem pokud transplantace indikována není, doba dožití se zkracuje na několik málo týdnů. Pokud pacient není vhodný k invazivnímu postupu léčby, můžeme využít různé skórovací systémy k odhadu prognózy pacienta a následně odhadnout a zvážit, zda zahájit paliativní péči.

Jak správně léčit a kdy přestat?

Léčba srdečního selhání je snadná vzhledem ke spoustě odborných doporučení a schémat. Správně zaléčený pacient odchází s minimálně pěti různými léky indikovanými pro kardiologickou diagnózu. Pokud pacienta zařadíme do paliativního programu, musíme revidovat jeho medikaci a zvážit každý konkrétní preparát z hlediska jeho benefitu pro daného pacienta.

Léky, které mají efekt jen na délku života, bychom měli vysadit a dále nepodávat. U většiny léků je třeba zvážit risk/benefit a indikaci, pro kterou jsou podávány. V léčbě ponecháváme léčiva, která významně ovlivňují symptomy srdečního selhání (př. diuretika a SGLT2). Statiny je vhodné v léčbě ponechat, pouze pokud je pacient po recentně

proběhlém akutním koronárním syndromu nebo mozkové příhodě. Při odhadované délce života kratší než 6 měsíců statiny vysazujeme vždy. Antihypertenziva vysazujeme podle stavu pacienta, protože chrání z hlediska dlouhodobého přežití a jejich vliv na symptomy je spíše nízký. V závěru života je vhodné vysadit prakticky všechna antihypertenziva, pouze betablokátory snižujeme postupně.

K paliativním postupům v kardiologii patří, vedle terapie symptomů a vytvoření léčebného plánu, také deaktivace ICD. Množství pacientů s kardiostimulátorem nebo ICD v poslední době narůstá.

Možnost deaktivace ICD v rámci paliativní terapie v České republice není problém etický, ale právní (zatím neexistuje právní shoda). Návod, jak správně postupovat, najdeme na stránkách České kardiologické společnosti. Jediná nekonfliktní situace je odmítnutí reimplantace ICD při vyčerpání zdroje.

Situaci by ulehčilo, kdyby si pacienti deaktivaci ICD plánovali dopředu, nicméně kognitivní stav pacientů s pokročilým srdečním selháním nebývá příliš dobrý a minimálně 40 % z nich trpí určitou formou kognitivního deficitu. Překvapivý závěr vychází ze švédské studie, která ukazuje, že vysoké procento osmdesátníků s implantovaným ICD by si jej nechalo znovu naimplantovat i v situaci, kdy by měli jiný život ohrožující onemocnění.

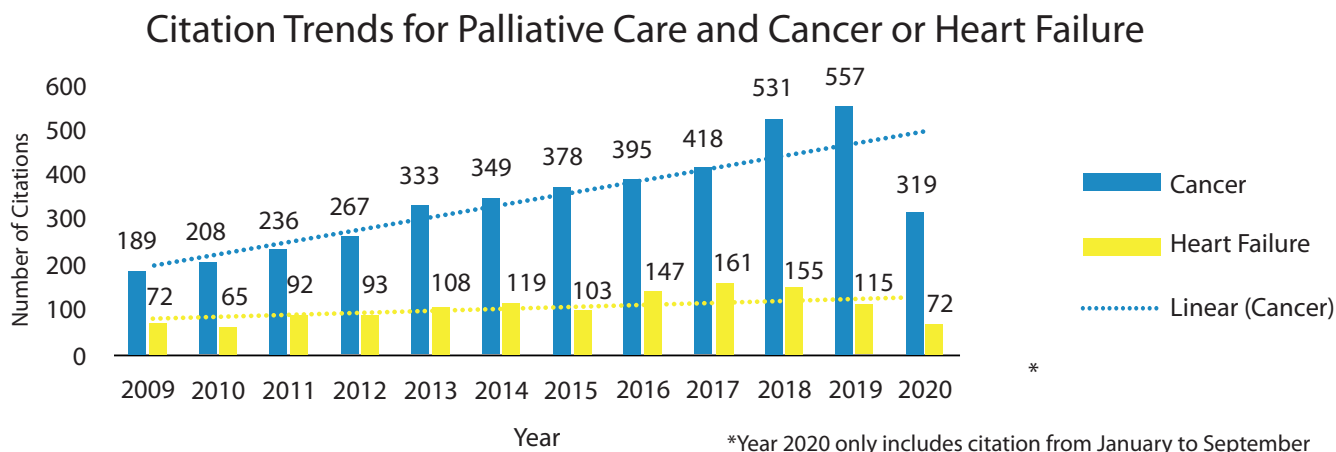
Závěrem paní doktorka upozornila na několik mýtů, které v souvislosti s ICD panují. V případech deaktivace ICD se nejedná o euthanasii, složka kardiostimulátoru zůstává nadále funkční. Deaktivace je vratný proces a nelze udělat na dálku. Po úmrtí pacienta není nutné defibrilátor explantovat.

V ideálním případě by se deaktivace ICD měla provádět na kardiologii, ale v nouzi ji lze řešit i pomocí magnetu v domácím prostředí.

Složitější je situace u pacientů na levokomorové podpoře, u kterých hůře rozpoznáme indikaci k paliativní péči. Velká část pacientů může mít na EKG komorovou tachykardii nebo fibrilaci komor a musíme se proto řídit celou řadou jiných faktorů.

V závěru života bychom tedy měli zjistit, jaké jsou pacientovy hodnoty, cíle a preference, zvážit jeho klinický stav, odhadnout prognózu, revidovat terapii a vhodně naplánovat budoucí péči ve spolupráci s pacientem nebo jeho blízkými.

Obr. 1. ???



Od jaterních enzymů k fibróze

Jak efektivně postupovat v diagnostice a léčbě jaterního poškození u pacientů s metabolickým syndromem, ukázalo sympozium společnosti ProMed.

Prof. Vítek ve své přednášce vysvětlil, že zvýšená aktivita jaterních enzymů je markerem nejen jaterního poškození, ale i kardiovaskulárních onemocnění a celkové morbidity a mortality. Prevalence elevace jaterních testů dosahuje v běžné české populaci jedné třetiny u mužů a téměř 10 % u žen. Zvýšení gamaglutamyltransferázy (GGT) je ukazatel cholestázy, abúzu alkoholu i jaterní steatózy spojené s metabolickou dysfunkcí a zvýšení ALT a AST patří mezi nejvýznamnější prediktory metabolického syndromu. Zvýšení aktivit jaterních enzymů je proto třeba věnovat pozornost a využít k jejich snížení režimová opatření i farmakologickou intervenci.

MUDr. Šmíd představil účastníkům sympozia novou nomenklaturu steatotického poškození jater včetně termínu MASLD (steatotické jaterní onemocnění asociované s metabolickou dysfunkcí). Jak vysvětlil, základním mechanismem vzniku a progresu MASLD je metabolická dysfunkce a inflexibilita vyplývající z výrazné nerovnováhy mezi příjmem a výdejem energie. Poukázal na vysokou prevalenci obezity, narůstající prevalenci MASLD a jeho souvislost s diabetem 2. typu. Aktivní pátrání po MASLD u rizikových jedinců dnes doporučuje řada odborných společností. Screening by měl probíhat u jedinců s nadváhou/obezitou, diabetem 2. typu, dyslipidemií, zvýšenými jaterními testy a metabolickým syndromem. Pro záchyt se využívají skórovací indexy a u pacientů s vysokým skóre elastografie. Stanovení indexu a provedení elastografie je doporučeno opakovat 1× za rok. Pacienti s jaterní fibrózou nebo cirhózou vyžadují dispenzarizaci a léčbu.

Jak v závěru spolu se shrnutím hlavních bodů připomněli prof. Brůha a prof. Česka, při managementu steatotického onemocnění jater je potřebná spolupráce mezi internisty a hepatology, přičemž nelze zapomínat, že každý internista je vždy částečně hepatologem a každý hepatolog musí být i internistou.

Od jaterních enzymů k fibróze – Mýty a omyly

Přednášel: prof. MUDr. Libor Vítek, Ph.D., MBA

IV. interní klinika a Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1. LF UK v Praze

Elevace jaterních testů jako marker jaterního poškození, kardiovaskulárních onemocnění i celkové mortality

Výpovědní hodnota hodnot aktivit jaterních enzymů je vyšší, než ji lékaři všeobecně vnímají. Jako markery hepatocelulárního poškození se využívají aspartátaminotransferáza (AST) a alaninaminotransferáza (ALT), jako markery obstrukce žlučových cest alkalická fosfatáza (ALP) a gamaglutamyltransferáza (GGT). Náklady na jejich stanovení jsou přitom velmi nízké. Normální referenční rozmezí hladin těchto enzymů je definováno různě. Obecně by se mělo jednat o 5.–95. percentil hodnot u běžné zdravé populace. Ve VFN se používají rozmezí:

- pro AST 0,10–0,72 $\mu\text{kat/l}$,
- pro ALT 0,10–0,78 $\mu\text{kat/l}$,
- pro ALP u mužů 0,67–2,15, u žen 0,58–1,73 $\mu\text{kat/l}$,
- pro GGT u mužů 0,14–0,84, u žen 0,14–0,68 $\mu\text{kat/l}$.

Doporučení Americké gastroenterologické společnosti z roku 2017 ovšem např. definují jako normální rozmezí hodnoty ALT 0,48–0,55 $\mu\text{kat/l}$ u mužů a 0,32–0,42 $\mu\text{kat/l}$ u žen (1).

Prevalence elevace jaterních enzymů je v běžné populaci Evropy a Severní Ameriky vysoká – dosahuje 10–20 %. Ve studii post-MONICA

provedené v ČR v letech 2015–2018 bylo zjištěno zvýšení některého z jaterních enzymů u 20,7 % populace, a to u 32,6 % mužů a 9,7 % žen, přičemž nejčastěji byla zvýšena aktivita GGT (2).

Již zmíněná americká doporučení definují hraniční zvýšení jaterních enzymů jako < 2násobek horní hranice normálu (ULN) a mírné zvýšení jako 2–5× ULN (1) což je velmi benevolentní pohled. Již v roce 1987 definoval Hyman Zimmerman polékové poškození jater jako elevaci ALT/AST na > 3× ULN (3) Tuto hranici používá také FDA pro definici lékem navozeného poškození jater při preklinickém hodnocení léků (4).

Jaterní enzymy jsou součástí většiny indexů (neinvazivních testů) pro stanovení přítomnosti jaterní fibrózy, jako je APRI, AST/ALT, Bonacini index, FIB-4, Fibroindex, Fibrometer test, Forns test, GUCI, Hepascore, Lok Index (5). To ukazuje jejich vysokou prediktivní hodnotu.

Kromě informace o stavu jater jsou jaterní enzymy markery kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Na rozdíl od dříve obecně přijímaného názoru, že jaterní nemoci nebývají asociovány s KVO, dokládají nejnovější data zvýšené riziko KVO u osob s elevací aminotransferáz i GGT (6). Bylo také doloženo, že sérová aktivita ALT není jen ukazatelem jaterního poškození a rizika KVO, ale i celkové morbidity a mortality (7). Korejská práce publikovaná v roce 2016, která zahrnovala 68 000 mužů, ukázala, že při hodnotě AST v rozmezí 1–2× ULN je celková mortalita zvýšená o 64 % (HR = 1,64, 95% CI 0,36–0,98) a při hodnotě AST > 2× ULN téměř 2,5násobně (HR = 2,43, 95% CI 1,43–4,14). Podobně tomu bylo u zvýšení ALT (HR = 1,38, 95% CI 1,14–1,67, resp. HR = 2,10, 95% CI 1,23–3,59) (8). Nedávno bylo zjištěno, že se zvýšenou mortalitou souvisí také variabilita aktivity jaterních enzymů, a to AST, ALT i GGT. U 6,5

Závěr

Jaterní enzymy jsou u běžné populace důležitými markery postižení jater (MASLD), ale také významnými prediktory kardiovaskulární i celkové morbidity a mortality a vzniku metabolického syndromu. Prevalence elevace jaterních enzymů je v České populaci velmi vysoká a jejich rizikový potenciál bývá bagatelizován. Je proto velice žádoucí snižovat aktivitu jaterních enzymů, a to režimovými opatřeními zahrnujícími pohyb a úpravu stravy i farmakoterapií.

Diagnostika a léčba jaterního poškození s ohledem na metabolický syndrom

Přednášel: MUDr. Václav Šmíd, Ph.D.

IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie

1. LF UK a VFN v Praze

Metabolické příčiny jaterní steatózy

Podle zprávy WHO z roku 2022 (20) je obezita v evropském regionu považována za hlavní determinant nemoci a úmrtnosti. Nadváha a obezita zde přitom dosahují epidemických rozměrů – postihují téměř 60 % dospělých, třetinu dětí školního věku a 8 % dětí mladších 5 let. Česká republika se v prevalenci nadváhy a obezity řadí v Evropě na přední příčky.

MASLD lze považovat za jaterní manifestaci metabolického syndromu. Jeho rozvoj je plíživý a je dán sedavým způsobem života, nevhodnými dietními návyky, nedostatečnou fyzickou aktivitou, genetickými vlivy a vlivy prostředí (21–23). Základním mechanismem vzniku a progresu MASLD je metabolická dysfunkce a inflexibilita vyplývající z výrazné nerovnováhy mezi příjmem a výdejem energie. Přetrvává-li nepříznivé působení nezdravé stravy, obezity, inzulinové rezistence, dysfunkce tukové tkáně, lipotoxicity, oxidačního stresu, mitochondriální dysfunkce, prozánětlivých cytokinů, genetických a epigenetických vlivů a mikrobiomu, rozvíjí se fibróza. Fibróza je spojena se zhoršením prognózy pacienta a je predispozicí rozvoje jaterní cirhózy a následně hepatocelulárního karcinomu (HCC) (24).

Nová nomenklatura jaterního poškození

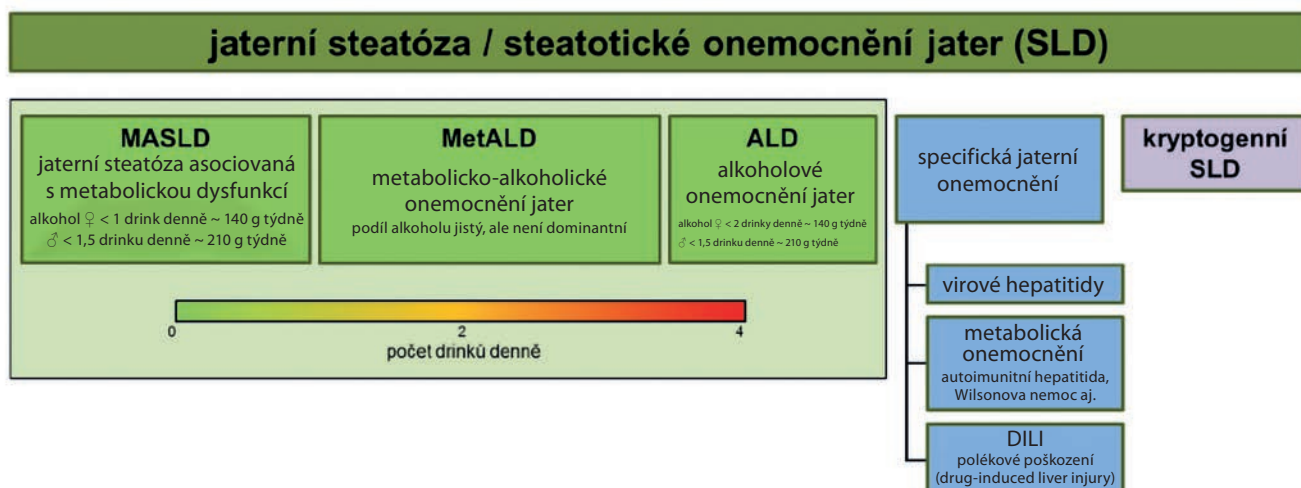
V červnu 2023 došlo mezinárodní zasedání odborníků ke konsenzu o změně nomenklatury jaterních onemocnění. Původní pojem NAFLD (nealkoholické tukové onemocnění jater) byl změněn na MASLD (steatotické jaterní onemocnění asociované s metabolickou dysfunkcí). Hlavním důvodem byly matoucí termíny a potenciálně stigmatizující jazyk v původním názvu choroby (25).

Je-li u pacienta se steatózou jater přítomno některé z kardiometabolických rizik, jako je hypertenze, nadváha, prediabetes/diabetes či dyslipidemie, hovoříme o MASLD. V opačném případě může jít buď o kryptogenní steatotické onemocnění jater (SLD), nebo o specifické jaterní onemocnění zahrnující virové hepatitidy, autoimunitní hepatitidu, Wilsonovu nemoc či polékové poškození jater (DILI). Jaterní poškození může být i kombinované etiologie. U řady pacientů je dnes jaterní statóza částečně dána metabolickými vlivy a částečně umírněnou konzumací alkoholu. Pokud je podíl alkoholu na rozvoji jaterní steatózy jistý, ale není dominantní (konzumace 1–2 standardních drinků/den u žen a 1,5–3 standardních drinků za den u mužů), používá se nový pojem MetALD (metabolicko-alkoholické onemocnění jater). Při vyšší konzumaci alkoholu hovoříme o alkoholovém onemocnění jater (ALD) (Obr. 2) (25).

Narůstající prevalence MASLD v hledáčku mnoha odborných společností

Recentní data o prevalenci MASLD ukazují alarmující nárůst z 25,5 % před rokem 2005 na 37,8 % po roce 2016. Muži jsou postiženi častěji (39,7 %) než ženy (25,6 %) (26). Odhad prevalence MASLD v roce 2040 je 56 % (27). To s sebou nese i odhadovaný nárůst prevalence jaterní fibrózy, cirhózy a HCC. Velmi významná je prevalence MASLD u pacientů s diabetem 2. typu (DM2). V Evropě má MASLD 68 % diabetiků, což znamená 2x vyšší prevalenci než v běžné populaci (28, 29). Při jaterní biopsii byla u 17 % pacientů s DM2 zjištěna pokročilá fibróza, aniž by měli v anamnéze jakoukoliv zmínku o jaterním postižení (28, 29). Nová data také ukazují zvyšující se podíl MASLD jako etiologie hepatocelulárního karcinomu. Ve Francii jde o nárůst z 2,6 % v roce 1999 na 19,5 % v roce 2014, ve Velké Británii z 10 % v roce 2000 na 35 % v roce 2010.

Obr. 2. Nová nomenklatura jaterní statózy (25)



Vzhledem k narůstající prevalenci se MASLD dostává do doporučených postupů nejen hepatologických společností, ale i jiných odborností. V roce 2020 zařadila Americká diabetologická asociace (ADA) do svých doporučení údaj, že má-li pacient vyšší jaterní testy, měl by být dále vyšetřován, zejména z důvodu vyloučení pokročilé jaterní choroby (30). V roce 2021 byl publikován společný postup odborných společností (gastroenterologie, diabetologie, obezitologie, metabolismus), ve kterém doporučují aktivně pátrat po přítomnosti MASLD u rizikových pacientů (31–34).

U koho pátrat po MASLD a jak

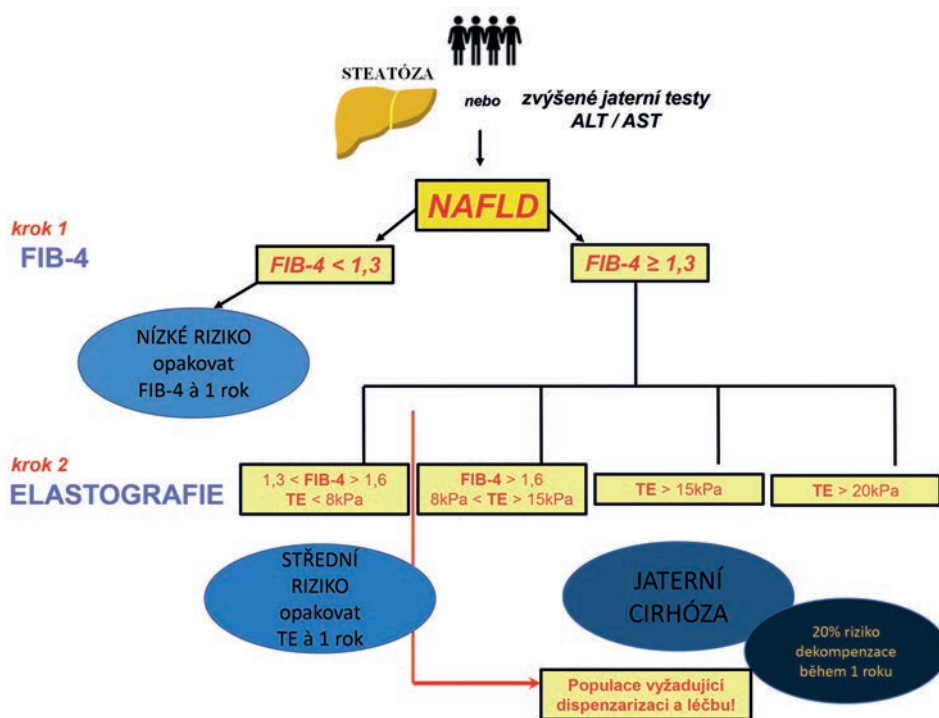
Populační screening MASLD by měl probíhat u jedinců s nadváhou/obezitou, s DM2, s dyslipidemií, se zvýšenými jaterními testy a s metabolickým syndromem.

Diagnostický algoritmus k vyloučení pokročilé jaterní choroby začíná anamnézou a fyzikálním vyšetřením. Laboratorní vyšetření by mělo zahrnovat 5 jaterních enzymů (ALT, AST, GGT, ALP, bilirubin), trombocyty, albumin a koagulopatie. Je potřeba mít na paměti, že normální jaterní testy nevylučují přítomnost pokročilého jaterního onemocnění. Velmi užitečné jsou neinvazivní markery jaterního poškození – skórovací indexy. Pro stanovení jaterní steatózy je nejrozšířenější Fatty Liver Index (FLI, zahrnující BMI, obvod pasu, GGT a triglyceridy), použít lze také Hepatic Steatosis Index. Pro zjištění jaterní fibrózy se nejčastěji používá FIB-4 (zahrnuje ALT, AST, trombocyty, věk), dalšími indexy jsou APRI (AST, trombocyty) a NAFLD Fibrosis Score (ALT, AST, trombocyty, albumin, glykemie, věk, BMI). Vysoce bodově ohodnocené je komerční ELF test. Pro výpočet FLI, FIB-4 a NAFLD Fibrosis Score byly vytvořeny české online kalkulačky, které jsou dostupné na webové stránce mediately.co/cz. Lze je používat přímo na webu nebo si stáhnout jako aplikaci do telefonu či počítače. Tyto skórovací systémy jsou v ČR registrovány jako zdravotnické prostředky, výsledek lze uchovat v kartě pacienta v tiskové i elektronické podobě (pdf). Brzy by mohl být výsledek

těchto indexů součástí výsledkového listu dodávaného laboratoří. Význam skórovacích indexů ukazuje nedávná španělská práce, ve které bylo 16 648 osob s prediabetem (glykemie 5,6–7,0 mmol/l) rozděleno do tercilů dle FLI. Účastníci byli sledováni 5 let. Z 6421 zařazených s nízkým vstupním FLI (< 30) došlo k rozvoji manifestního diabetu pouze v 0,3 % případů (u 0,2 % mužů a u 0,5 % žen), ze 4318 účastníků se středním vstupním FLI (30–60) se manifestní diabetes rozvinul v 7,8 % (u 4,3 % mužů a 24,5 % žen) a z 5909 účastníků s vysokým vstupním FLI (> 60) v 56,7 % (u 51,2 % mužů a u 84,0 % žen) (35). Z toho vyplývá jednoznačný výstup pro pacienta s prediabetem a vysokým FLI, který by měl být poučen o rizicích DM2, možnosti oddálení jeho vzniku a motivován ke změně životního stylu.

Diagnostický algoritmus SLD dále zahrnuje zobrazovací vyšetření. Při ultrasonografii porovnává sonografista echogenitu parenchymu jater a pravé ledviny (ve stejné hloubce). Specifitu nálezu může zvýšit hodnocení dorzálního oslabení, rozostření cév a fokálního neztukovatění v lůžku žlučníku. Ne vždy jsou ale tyto další sonografické nálezy zjišťovány. Navíc senzitivita vyšetření je uspokojivá až u vyšších stupňů steatózy (od stupně 2 při obsahu jaterního tuku 33–66 %, senzitivita 85 %). Pokud má jedinec 10–19 % jaterního tuku, je senzitivita ultrasonografického vyšetření přítomnosti SLD pouze 55 %, tzn. každý druhý případ steatózy není zachycen, při steatóze 20–29 % je senzitivita 72 %. Při nálezu jaterní steatózy se doplňuje elastografie. Lze využít modalitu na bázi ultrazvuku (tzv. point shear-wave elastografie, pSWE) nebo tranzientní elastografie (FibroScan). Výsledkem vyšetření by mělo být vyhodnocení funkčního stavu, tj. přítomnosti steatózy, fibrózy nebo cirhózy. V případě cirhózy je třeba dále pátrat po přítomnosti komplikací. Algoritmus pro vyloučení pokročilé jaterní choroby doporučený ADA je znázorněn na obrázku 3 (30). U pacientů s nízkým rizikem dle skórovacího indexu (FIB-4 < 1,3) je doporučeno vyšetření opakovat 1x za rok, u pacientů s FIB-4 > 1,3 je doporučena elastografie (tranzientní elastografie, TE). V případě zjištění středního rizika (FIB-4 > 1,3 a < 1,6, TE < 8 kPa) se

Obr. 3. Algoritmus pro vyloučení pokročilé jaterní choroby doporučený Americkou diabetologickou asociací (30)



má elastografické vyšetření opakovat 1x ročně. Pacienti s jaterní fibrózou nebo cirhózou představují populaci vyžadující dispenzarizaci a léčbu (30).

Léčba pacientů s jaterním postižením

Doporučené postupy pro léčbu steatotického jaterního onemocnění zahrnují změnu životního stylu, fyzickou aktivitu a farmakoterapii. Základem změny životního stylu je středomořská dieta (ryby [omega-3 mastné kyseliny], olivový olej, zelenina, celozrnné výrobky, vláknina, ovoce, doma uvažené pokrmy, ořechy, káva). Je třeba minimalizovat příjem cukrovinek, sladkého pečiva, průmyslově zpracovaných potravin [uzeniny], červeného masa, slazených nápojů včetně džusů, živočišných tuků, dresinků a omáček a snížit kalorický příjem na cca 500 kcal/den. Pohybová aktivita by měla být cílená a monitorovaná. Každodenní fyzická aktivita má zahrnovat 10 000 kroků, plánovaná fyzická aktivita v podobě středně intenzivního pohybu má probíhat > 3 dny v týdnu o celkové délce cca 150 minut/týden. Je třeba omezit sedavý způsob života a zařazovat přestávky v sezení. Na místě je minimalizovat příjem alkoholu, pacienti s fibrózou stupně F3/F4 by se měli vyvarovat konzumace alkoholu úplně. Fyzická aktivita navíc přináší řadu extrahepatálních výhod: zlepšuje kardiorepirační zdatnost, krevní tlak, příznivě ovlivňuje inzulinovou rezistenci, snižuje množství viscerálního tuku a celkové tukové tkáně, snižuje pocit úzkosti a deprese, zlepšuje náladu, spánek, sebevědomí, zvyšuje svalovou sílu, svalový objem, kostní denzitu, ohebnost a pružnost. Jde o užitečný nástroj, jak udržet pokles tělesné hmotnosti, zlepšit schopnost vykonávat každodenní činnosti a zvýšit kvalitu života. Pokud se týká farmakoterapie, nemáme v současné době žádné léky schválené FDA/EMA pro léčbu MASLD. Vždy je nutné zvážit intervence, které zlepšují metabolické abnormality – redukce hmotnosti, kompenzace glykemie a léčba hypertenze nebo dyslipidemie. Široce diskutovanými a zvažovanými přípravky u pacientů s MASLD jsou pioglitazon, vitamin E, agonisté GLP-1 a inhibitory SGLT2. ADA doporučuje u pacientů s DM2 a jaterní fibrózou stupně F2/F3 zvážit nasazení agonistů GLP-1, popř. bariatrickou operaci při obezitě. Desítky až stovky molekul hodnocených u MASLD neprokázaly v klinických

studiích kombinovaný efekt na zlepšení nekroinflammatorních změn v játrech a současně zmírnění stupně jaterní fibrózy. Některé studie ještě probíhají. Duální a trojití agonisté přitom vykazují lepší efekt na redukcii tělesné hmotnosti a kontrolu glykemie. Klinické hodnocení fáze II se semaglutidem s. c. podávaným v dávce 0,1–0,2–0,4 mg/den po dobu 72 týdnů u pacientů s MASLD a jaterní fibrózou stupně F1–F3 ukázalo pokles aktivity jaterních enzymů, snížení tělesné hmotnosti a ústup nekroinflammatorních změn v porovnání s placebem. Zmírnění jaterní fibrózy nebylo statisticky významné (36). Dosavadní výsledky naznačují, že v léčbě MASLD bude potřeba terapeuticky zasáhnout více drah a použít více molekul. Zdá se, že GLP-1 agonisté budou součástí léčebného režimu MASLD díky svým významným účinkům na redukcii tělesné hmotnosti a kardiovaskulárního rizika.

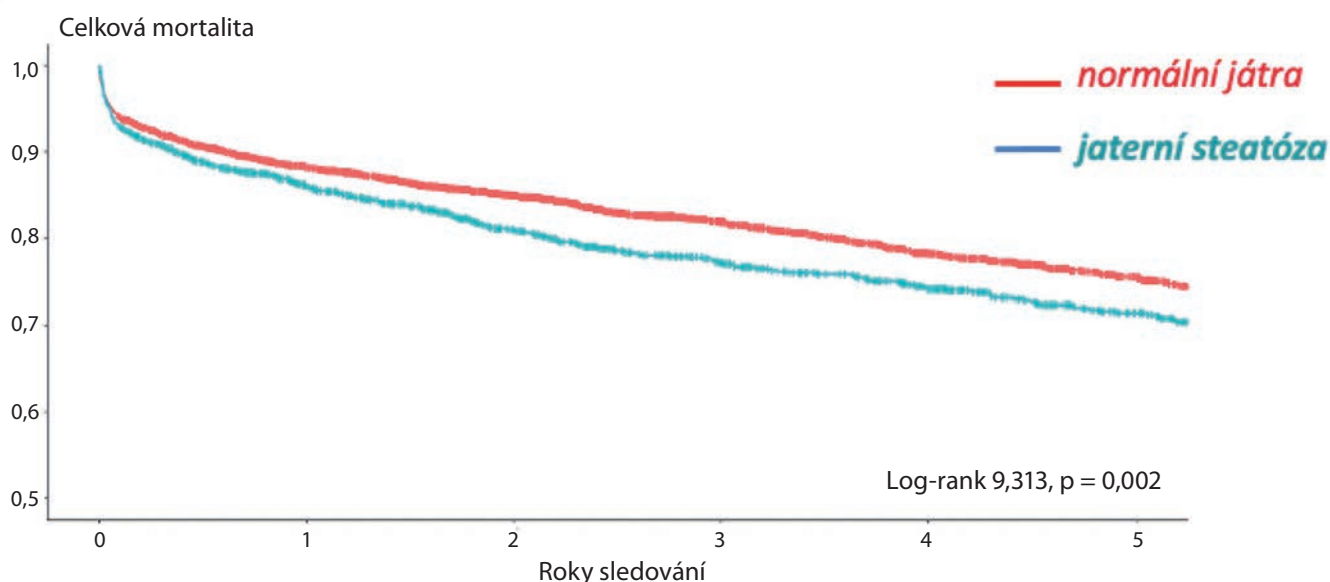
U pacientů s NASLD je nutné snižovat kardiovaskulární (KV) rizikové faktory pomocí statinů a antihypertenziv. Nejvyšší KV riziko mají pacienti s nekroinflammatorními změnami anebo pokročilou fibrózou. U steatózy je KV riziko asi 2násobné u fibrózy 4násobné (37). V léčbě hypertenze u pacientů s jaterním onemocněním mají být preferovány ACE inhibitory a blokátory angiotenzinových receptorů. Bylo prokázáno, že terapie statiny významně snižuje aktivitu transamináz a že pacienti léčení statiny mají méně často významnou fibrózu, steatohepatitidu a zánětlivé změny. Čím vyšší dávka statinů je podávána, tím významnější je preventivní účinek (38, 39).

Pokud se týká hepatoprotektiv, jako jsou produkty z ostropestřce mariánského, esenciální fosfolipidy a další, neexistují přesvědčivé vědecké důkazy o jejich účinnosti v léčbě jaterních onemocnění. Jejich efekt je spíše tradován. U konkrétního pacienta je lze vyzkoušet metodou pokus/omyl, je ale nutné počítat s možností zbytečně vynaložených nákladů. Mohou mít také negativní vliv, pokud přílišné spoléhání na jejich efekt vede k zanedbávání podstatných, avšak dyskomfortních dietních a režimových opatření.

Využití žlučových kyselin a UDCA

V posledních 20 letech přibyla řada nových poznatků o účincích žlučových kyselin. Hydrofilní kyselina ursodeoxycholová (UDCA) prokázala ochranu cholangiocyty před cytotoxickým působením ostatních žlučových

Obr. 4. Jaterní steatóza i fibróza jsou nezávislé prediktory celkové mortality pacientů po infarktu myokardu (47)



kyselin (hydrofobních), ochranu hepatocytů proti apoptóze indukované žlučovými kyselinami, které se akumulují při cholestáze (40), cestou inhibice mitochondriální permeability. UDCA také prokázala stimulaci hepatobiliární sekrece (choleterický efekt) (41, 42), příznivý vliv na imunitní děje, jako je inhibice bakteriální translokace a endotoxemie a zvýšení exprese defensinů (43, 44), a rovněž endokrinní účinky, které mají dopad na intermediární metabolismus (45). Vazbou na specifické receptory (farnesoid-X-receptor na buňkách tenkého střeva a jater a TGR5 receptor na buňkách tenkého střeva, štítné žlázy a hnědé tukové tkáni) spouští žlučové kyseliny kaskádu signalizačních procesů. Touto cestou stimulují GLP-1 a významně zasahují do metabolismu glukózy (46). UDCA by tak mohla být součástí postupu, který bude zasahovat více drah v léčbě MASLD.

Závěr

Záchyt jaterní steatózy je klíčový pro diagnostiku jaterního postižení při metabolickém syndromu. Cílený či plošný screening umožňují skórovací indexy – pro steatózu FLI či Hepatic Steatosis Index, pro fibrózu FIB-4 nebo NAFLD fibrosis score. Pro hodnocení pokročilosti fibrózy a diagnózu cirhózy (z důvodu jejich prognostického významu) je důležitá jaterní elastografie, která většinou nahradí jaterní biopsii. Screening by se měl provádět u jedinců s některou ze složek metabolického syndromu a u rizikových skupin. Terapie MASLD zahrnuje komplexní změnu životního stylu, kompenzaci komponent metabolického syndromu a pečlivou dispenzarizaci pacientů. Příznivý efekt v rámci klinických studií vykazují GLP-1 agonisté. Jako velmi slibné se jeví současné ovlivnění více mechanismů/drah, přičemž výsledky probíhajících klinických hodnocení lze očekávat v řádů jednotek let. U MASLD je často vyjádřena cholestatická složka (zvýšení GGT). Aktivitu tohoto enzymu lze příznivě ovlivnit např. pomocí UDCA. Klíčové je identifikovat osoby s fibrózou/cirhózou, u nichž je nutný aktivní přístup a cílená léčba.

Take home messages – co si odnést

Přednášel: prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.

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

Jaterní steatóza související s metabolickým syndromem postihuje až 1/3 populace. Může, ale nemusí být provázena vyššími jaterními testy, a proto je pro screening vhodné využívat skórovací indexy. Nejde

o benigní onemocnění. V roce 2023 byla zavedena nová nomenklatura jaterního steatotického postižení včetně pojmů MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease) a MetALD (metabolic alcohol associated liver disease).

Rozsáhlé studie ukazují, že jaterní steatóza i fibróza jsou nezávislými prediktory mortality u KVO. V jedné z nich ukázalo 5leté sledování 5 700 pacientů s infarktem myokardu, z nichž mělo 20 % jaterní steatózu a 8 % pokročilou fibrózu, zvýšené riziko srdečního selhání, kardiogenního šoku, cévní mozkové příhody a celkové mortality v případě jaterního onemocnění (47).

MASLD je také spojeno s významným snížením kvality života již od iniciálních stadií (prostá steatóza) a kvalita života se zhoršuje s progresí choroby a komorbiditami. Jaterní steatóza má negativní vliv na fyzické i psychické zdraví. Bývá provázena vysokým počtem komorbidit včetně DM2 a obezity. Přináší řadu nespecifických obtíží, jako jsou únava, úzkosti/deprese, poruchy spánku, zhoršení kognitivních funkcí či bolesti břicha, a je spojena s omezením sociálních vztahů i uplatnění na trhu práce. Hepatologové se budou vždy starat o pacienty s jaterním onemocněním ve spolupráci s internisty (48). Každý internista by měl vědět, že u pacientů s metabolickým syndromem nebo jeho složkami je třeba pátrat po steatóze/fibróze jater a že elevace jaterních testů musí být vždy vyšetřena. Měl by mít také hepatologa, ke kterému bude pacienti vyžadující odborné vyšetření odesílat.

Interna a hepatologie – matka a úspěšná dcera

Přednášel: prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

Vzhledem k počtu pacientů s jaterním onemocněním a kapacitě hepatologických pracovišť v ČR je jasné, že o tyto nemocné musejí pečovat i internisté. Pro záchyt steatotického jaterního onemocnění jsou vhodné skórovací indexy. V terapii MASLD je nutná úprava životního stylu, nejistý je přínos hepatoprotektiv, naopak z farmakoterapie prokázala účinnost UDCA (Ursosan®) a do budoucna se slibně jeví i agonisté GLP-1, vitamin E a pioglitazon. Využívat se bude zřejmě současně ovlivnění více mechanismů. V praxi nelze zapomínat, že každý internista je vždy částečně hepatolog a každý hepatolog musí být i internistou.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

1. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. Am J Gastroenterol. 2017 Jan; 112(1):18-35.
2. Eremiasova L, Hubacek JA, Danzig V, et al. Serum Bilirubin in the Czech Population - Relationship to the Risk of Myocardial Infarction in Males. Circ J. 2020 Sep 25;84(10):1779-1785.
3. Zimmerman HJ. Hepatotoxicity: The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver. Lippincott Williams & Wilkins, 1999:789 s.
4. FDA. Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. July 2009. Available from: <https://www.fda.gov/media/116737/download>
5. Nallagangula KS, Nagaraj SK, Venkataswamy L, Chandrappa M. Liver fibrosis: a compilation on the biomarkers status and their significance during disease progression. Future Sci OA. 2017 Oct 5;4(1):FSO250.
6. Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ, et al. Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. Hepatology. 2006 May; 43(5):1145-1151.

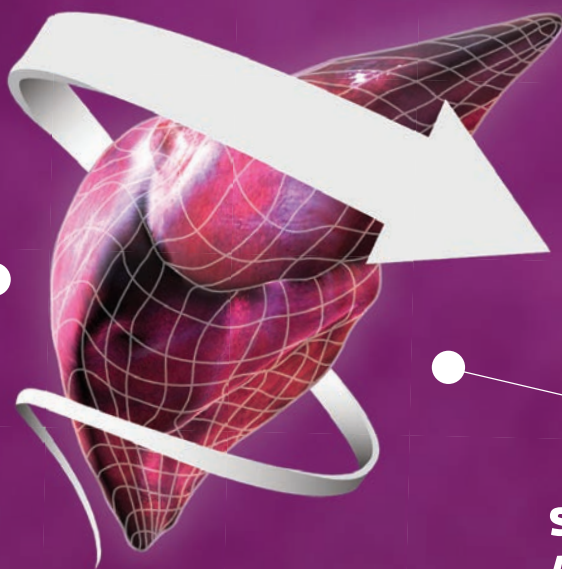
7. Kim WR, Flamm SL, Di Bisceglie AM, Bodenheimer HC; Public Policy Committee of the American Association for the Study of Liver Disease. Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease. Hepatology. 2008 Apr; 47(4):1363-1370.
8. Lee H, Shin DW, Lee TH, et al. Association Between Change in Serum Aminotransferase and Mortality: A Nationwide Cohort Study in Korea. Medicine (Baltimore). 2016 Mar; 95(12):e3158.
9. Cho EJ, Han K, Lee SP, et al. Liver enzyme variability and risk of heart disease and mortality: A nationwide population-based study. Liver Int. 2020 Jun;40(6):1292-1302.
10. Pinkham CA, Krause KJ. Liver function tests and mortality in a cohort of life insurance applicants. J Insur Med. 2009;41(3):170-177.
11. Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V, et al. Distribution, determinants, and prognostic value of gamma-glutamyltransferase for all-cause mortality in a cohort of construction workers from southern Germany. Prev Med. 1997 May-Jun;26(3):305-310.
12. Kazemi-Shirazi L, Endler G, Winkler S, et al. Gamma glutamyltransferase and long-term survival: is it just the liver? Clin Chem. 2007 May; 3(5):940-946.

URSOSAN[®]

ursodeoxycholová kyselina

Léčí hepatobiliární poškození nejen s cholestázou¹

Signifikantně snižuje ALT, ALP, GGT a histologický stupeň steatózy u pacientů s NASH^{2,3}



Signifikantně redukuje ALT, AST u pacientů s VHC a VHB⁴

Literatura:

- 1.** Roma M.G., *et al.* Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. Clin Sci (Lond) 2011; 121(12): 523–544.
2. Ratzl V., *et al.* A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol 2011; 54(5): 1011–1019. **3.** Laurin J., *et al.* Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. Hepatology 1996 Jun; 23(6): 1464–1467.
4. Chen W., *et al.* Bile acids for viral hepatitis. Cochrane Database Syst Rev 2007; (4): CD003181.

Zkrácené informace o léčivém přípravku **URSOSAN 250 mg tvrdé tobolky**.

Složení: Acidum ursodeoxycholicum (UDCA) 250 mg v 1 tvrdé tobolce. **Indikace:** Hepatitidy různé etiologie s cholestatickým syndromem. Primární biliární cirhóza I. a II. stadia (PBC). Primární sklerotizující cholangitida (PSC). Disoluce radiotransparentních cholesterolových žlučových kamenů (do velikosti 1,5 cm) u nemocných s vysokým operačním rizikem a u nemocných po litotrypsii s funkčním žlučníkem. Reaktivní gastritida při duodenogastrickém refluxu. Poruchy jater a žlučových cest při cystické fibróze u dětí od 6 do 18 let. **Dávkování a způsob podání:** PBC, PSC a jiné stavy spojené s intrahepatální cholestázou: 10–15 mg/kg/den (2–6 tobolek) rozděleně do 2–3 dávek. **Reaktivní gastritida při duodenogastrickém refluxu:** 10–14 dní 1 tobolka denně před spaním; u dětí se doporučuje 10–20 mg/kg/den. **Disoluce žlučových kamenů:** obvykle 10 mg/kg/den, tj. 2–5 tobolek jednorázově večer – délka léčby optimálně 0,5–2 roky. **Děti s cystickou fibrózou od 6 do 18 let:** 20 mg/kg/den ve 2–3 dávkách s následným zvýšením na 30 mg/kg/den, je-li to nutné. Tobolky se polykají celé, nerozkousané a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na UDCA a pomocné látky; akutní zánět žlučníku a žlučových cest; obstrukce vývodných žlučových cest; kalcifikované žlučové konkrementy; porušená kontraktilita žlučníku; časté biliární koliky; děti po neúspěšné porto-enterostomii nebo děti s biliární atrezií bez zajištění dobrého průtoku žluči; děti do 2 let. **Nežádoucí účinky:** Průjem, urtika, bolesti v nadbřišku. **Interakce:** Cholestyramin, kolestipol, antacida obsahující hydroxid hlinitý nebo oxid hlinitý snižují vstřebávání a účinnost UDCA. Tyto přípravky doporučujeme užít 2 hodiny před, nebo 2 hodiny po podání UDCA. Současné podávání s ciprofloxacinem, dapsonem, nitrendipinem může vést ke snížení jejich účinku; s cyklosporinem může vést k ovlivnění jeho absorpce. Hypolipidemika (zejména klofibrát) a estrogény zvyšují sekreci cholesterolu do žluče, mohou podporovat tvorbu žlučových kamenů a tím zhoršují vyhlídky na úspěch léčby. **Upozornění:** V průběhu léčby je třeba kontrolovat jaterní enzymy: v prvních 3 měsících ve čtyřtýdenních intervalech, později 1× za čtvrt roku. Neužívat během těhotenství, pokud to není jednoznačně nezbytné. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 25, 30, 50, 90 nebo 100 tvrdých tobolek po 250 mg. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Datum revize textu:** 7. 1. 2020. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznamte v SmPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

0115712754

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika

www.promedcs.com

35^{years}
CARE & INNOVATION

PRO.MED.CS
Praha a.s.

13. Yu CS, Lin YJ, Lin CH, et al. Predicting Metabolic Syndrome With Machine Learning Models Using a Decision Tree Algorithm: Retrospective Cohort Study. *JMIR Med Inform.* 2020 Mar 23;8(3): e17110.
14. Zhang H, Chen D, Shao J, et al. Development and Internal Validation of a Prognostic Model for 4-Year Risk of Metabolic Syndrome in Adults: A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021 May 18;14:2229-2237.
15. Hejazi K, Hackett D. Effect of Exercise on Liver Function and Insulin Resistance Markers in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med.* 2023 Apr 20;12(8):3011.
16. Mega A, Marzi L, Kob M, et al. Food and Nutrition in the Pathogenesis of Liver Damage. *Nutrients.* 2021 Apr 16;13(4):1326.
17. Bellentani S, Tabarroni G, Barchi T, et al. Effect of ursodeoxycholic acid treatment on alanine aminotransferase and gamma-glutamyltranspeptidase serum levels in patients with hypertransaminasemia. Results from a double-blind controlled trial. *J Hepatol.* 1989 Jan;8(1):7-12.
18. Zhang W, Tang Y, Huang J, Hu H. Efficacy of ursodeoxycholic acid in nonalcoholic fatty liver disease: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2020;29(4): 696-705
19. Reardon J, Hussaini T, Alsahafi M, et al. Ursodeoxycholic Acid in Treatment of Non-cholestatic Liver Diseases: A Systematic Review. *J Clin Transl Hepatol.* 2016 Sep 28;4(3):192-205.
20. WHO European Regional Obesity Report 2022. Dostupné na: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289057738>
21. Schuppan D, Schattenberg JM. Non-alcoholic steatohepatitis: pathogenesis and novel therapeutic approaches. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Aug;28 Suppl 1:68-76.
22. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2011 Jul;54(1):344-353.
23. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology.* 2010 Nov;52(5):1836-1846.
24. Ramírez-Mejía MM, Qi X, Abenavoli L, et al. Metabolic dysfunction: The silenced connection with fatty liver disease. *Ann Hepatol.* 2023 Jul 17;28(6):101138.
25. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, et al; NAFLD Nomenclature consensus group. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology.* 2023 Dec 1;78(6): 1966-1986.
26. Riaz K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022 Sep; 7(9): 851-861.
27. Lee KC, Wu PS, Lin HC. Pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis and its fibrosis. *Clin Mol Hepatol.* 2023 Jan;29(1):77-98.
28. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019 Oct;71(4):793-801.
29. Dvorak K, Hainer R, Petrtyl J, et al. The prevalence of nonalcoholic liver steatosis in patients with type 2 diabetes mellitus in the Czech Republic. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015 Sep;159(3):442-448.
30. American Diabetes Association. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020 Jan; 43(Suppl 1):S37-S47.
31. Kanwal F, Shubbrook JH, Younossi Z, et al. Preparing for the NASH Epidemic: A Call to Action. *Gastroenterology.* 2021 Sep;161(3):1030-1042.e8.
32. Kanwal F, Shubbrook JH, Younossi Z, et al. Preparing for the NASH epidemic: A call to action. *Obesity (Silver Spring).* 2021 Sep;29(9):1401-1412.
33. Kanwal F, Shubbrook JH, Younossi Z, et al. Preparing for the NASH Epidemic: A Call to Action. *Diabetes Care.* 2021 Sep;44(9) 2162-2172.
34. Kanwal F, Shubbrook JH, Younossi Z, et al. Preparing for the NASH epidemic: A call to action. *Metabolism.* 2021 Sep;122:154822.
35. Busquets-Cortés C, Bennasar-Veny M, López-González AA, et al. Fatty liver index and progression to type 2 diabetes: a 5-year longitudinal study in Spanish workers with pre-diabetes. *BMJ Open.* 2021 Aug 25; 11(8): e045498.
36. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al; NN9931-4296 Investigators. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021 Mar 25;384(12):1113-1124.
37. Kasper P, Martin A, Lang S, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol.* 2021 Jul;110(7):921-937.
38. Athyros VG, Alexandrides TK, Bilianou H, et al. The use of statins alone, or in combination with pioglitazone and other drugs, for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis and related cardiovascular risk. An Expert Panel Statement. *Metabolism.* 2017 Jun;71:17-32.
39. Pastori D, Ettore E, Lip GYH, et al. Association of different oral anticoagulants use with renal function worsening in patients with atrial fibrillation: A multicentre cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Dec;86(12):2455-2463.
40. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology.* 2002 Sep; 36(3): 525-31.
41. Sipka S, Bruckner G. The immunomodulatory role of bile acids. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;165(1):1-8.
42. Vavassori P, Mencarelli A, Renga B, et al. The bile acid receptor FXR is a modulator of intestinal innate immunity. *J Immunol.* 2009 Nov 15;183(10):6251-6261.
43. Lajczak NK, Saint-Criq V, O'Dwyer AM, et al. Bile acids deoxycholic acid and ursodeoxycholic acid differentially regulate human β -defensin-1 and -2 secretion by colonic epithelial cells. *FASEB J.* 2017 Sep;31(9):3848-3857.
44. Mroz MS, Lajczak NK, Goggins BJ, et al. The bile acids, deoxycholic acid and ursodeoxycholic acid, regulate colonic epithelial wound healing. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2018 Mar 1;314(3):G378-G387.
45. Shen H, Zhang Y, Ding H, et al. Farnesoid X receptor induces GLUT4 expression through FXR response element in the GLUT4 promoter. *Cell Physiol Biochem.* 2008;22(1-4):1-14.
46. Li T, Chiang JY. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy. *Pharmacol Rev.* 2014 Oct; 66(4):948-983.
47. Chin Y, Lim J, Kong G, et al. Hepatic steatosis and advanced hepatic fibrosis are independent predictors of long-term mortality in acute myocardial infarction. *Diabetes Obes Metab.* 2023 Apr;25(4):1032-1044.
48. Younossi Z, Aggarwal P, Shrestha I, et al. The burden of non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review of health-related quality of life and patient-reported outcomes. *JHEP Rep.* 2022 Jun 15;4(9):100525.



19. interní medicína pro praxi

**14.–15. 3. 2024
OLOMOUC**

AKREDITACE

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

CÍLOVÁ SKUPINA

- internisté a všeobecní praktičtí lékaři

PREZIDENT AKCE

- prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 31. 1. 2024: 1 400 Kč
- při registraci od 1. 2. 2024: 1 800 Kč
- 25% sleva pro lékaře do 35 let

POŘADATEL

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

GENERÁLNÍ
PARTNER:

SERVIER
moved by you

HLAVNÍ
PARTNER:

KRKA

Registrace a průběžně aktualizovaný program:
www.kongresinterna.cz



MÍSTO KONÁNÍ

**Clarion Congress Hotel Olomouc,
Jeremenkova 36**

PLÁNOVANÝ PROGRAM

ČTVRTEK 14. 3. 2024

Úskalí diagnostiky v revmatologii

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

- Interpretace laboratorních nálezů při diagnostice zánětlivých revmatických chorob – Žurek M.
- Časná revmatoidní artritida – diagnostika – Lukáč A.
- Revmatoidní artritida jako interní choroba – Skácelová M.
- Revmatologické mimikry infekčních chorob – Horák P.

- Nová nomenklatura NAFLD teoreticky i prakticky – Šmíd V.

Přednáška podporovaná společností PRO.MED.CS Praha

Kardiovaskulární onemocnění

MUDr. Petra Vysočanová

- Kardiovaskulární prevence aneb jak žít déle – Ožana J.
- Můžeme snížit riziko rekurentního IM? – Veselý J.
- Rizikové situace v léčbě hypertenze – Vysočanová P.
- Polymorbidní pacient v ordinaci internisty – Krystyník O.

Přednáška podporovaná společností Boehringer Ingelheim, s.r.o.

- Zásadní předěl v léčbě pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií v klinické praxi

Přednáška podporovaná společností Bristol Myers Squibb, spol. s r. o.

Předoperační vyšetření, posudková činnost internisty

MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.

- Interní předoperační vyšetření – pohled internisty – Monhart Z.
- Interní předoperační vyšetření – pohled anesteziologa – Náhlíková K.
- Posudková činnost internisty – Sládková P.

Ambulantní internisté pro ambulantní internisty

MUDr. Tomáš Hauer

- Diferenciální diagnostika otoků DKK v éře laboratorních markerů a přístrojových vyšetření – Hauer T.
- Diferenciální diagnostika anémií – Vodička P.
- Diferenciální diagnostika poruch vybraných minerálů – Monhart Z.
- Zásadní úhlenné kameny úhrad za péči v roce 2024 – Hauer T.

PÁTEK 15. 3. 2024

Glifloziny napříč internou

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

- Metabolické účinky gliflozinů – Krčma M.
- Glifloziny a kardiovaskulární systém – Homolová Jurková J.
- Glifloziny a ledviny – Krejčí K.
- Glifloziny a další účinky – Karásek D.

Varia

- Akutní ambulantní uroinfekce – Emmer J. / Přednáška podporovaná společností Onapharm s. r. o.
- Imunitní regulace zánětu, mikrobiota a slizniční imunita – Thon V.
- Vliv střevní mikrobioty, resp. jejích metabolitů (butyrát) na integritu střevní sliznice. Výhody biofilmových probiotik – Vagnerová H. / Přednáška podporovaná společností FAVEA Plus, a. s.

Perspektivy medicíny

- Využití umělé inteligence v medicíně – Misaf M.

Lékové interakce

PharmDr. Josef Suchopár

- Nápoje a lékové interakce – nečekané změny
- Konopí, THC a CBD a jejich lékové interakce

Změna programu vyhrazena

Kdo ještě neprofituje (a mohl by) z léčby NOAC?

Nad otázkou, zda lze udělat něco více na podporu širšího využívání non-vitamin K perorálních antikoagulancií (NOAC) v antikoagulační léčbě, se zamýšleli prim. MUDr. Monhart a MUDr. Orság ve společné přednášce, kterou podpořila společnost Pfizer. Jak přednášející uvedli, stále je řada nemocných, u nichž by bylo možné využít lepší účinnost a bezpečnost NOAC oproti antagonistům vitaminu K (VKA). Patří mezi ně pacienti vyššího věku, u nichž lékaři váhají s nasazením antikoagulační léčby z důvodu obav z krvácení. Riziko ischemické cévní mozkové příhody (CMP) ovšem vzrůstá s věkem více než riziko krvácení, a např. studie s apixabanem dokládají, že právě NOAC u této populace vykazují vysokou účinnost a bezpečnost. Samotný vysoký věk navíc není kritériem snížení dávky NOAC. Podle současných důkazů by NOAC měla být upřednostňována před VKA u starších pacientů také z hlediska nižšího rizika krvácení spojeného s pády. Lepší účinnost a minimálně srovnatelná bezpečnost NOAC v porovnání s VKA byly prokázány také u pacientů s polyfarmakoterapií, u nichž je riziko CMP / systémové embolie i závažného krvácení obecně vyšší. Riziko krvácení do gastrointestinálního traktu při léčbě NOAC lze minimalizovat provedením endoskopického vyšetření před nasazením antikoagulace u rizikových pacientů, podáváním inhibitorů protonové pumpy / H2 blokátorů u pacientů se zjištěným vyšším rizikem krvácení a volbou NOAC s příznivým bezpečnostním profilem, jako je apixaban. NOAC by měla být upřednostňována před VKA také u pacientů s poruchou funkce ledvin od stadia 3b. Poměrně snadná je úprava dávkování u apixabanu. Samozřejmě nelze zapomínat na kontrolu renálních funkcí před a během podávání NOAC. Přínos NOAC oproti VKA byl prokázán u všech věkových kategorií pacientů a je možné je podávat i při extrémní tělesné hmotnosti. Přednášející také upozornili, že vhodným postupem daným obavami z krvácení není náhrada antikoagulační léčby za antiagregační, protože je spojena s významně nižší účinností a obdobnou bezpečností a vyšší mortalitou po případné CMP. V závěru připomněli, že pacienty s antikoagulační léčbou je třeba řádně edukovat.

Indikace a přínos NOAC v antikoagulační léčbě

Přednášeli: MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.¹, FEFIM MUDr. Jiří Orság, Ph.D.²

¹Interní oddělení Nemocnice Znojmo

²III. interní klinika – NRE FN Olomouc

Nejčastější indikace antikoagulační léčby v populaci zahrnují prevenci ischemické cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolizace (SE) u pacientů s fibrilací síní a léčbu a sekundární prevenci tromboembolické nemoci (TEN) (1). I přes narůstající zastoupení NOAC v antikoagulační léčbě je stále řada nemocných, u nichž by bylo možné využít prokázanou lepší účinnost a bezpečnost této třídy antikoagulancií oproti antagonistům vitaminu K (VKA) (2). Samozřejmě existují specifické skupiny pacientů, které budou léčeny VKA i nadále, jako jsou nemocní s umělou srdeční chlopní, se středně těžkou až těžkou mitrální stenózou, s nitrosrdečním trombem, s pokročilým jaterním či renálním selháním nebo těhotné ženy (1, 3). U ostatních pacientů s indikací antikoagulační léčby by ale měla být preferována léčba NOAC. Např. apixaban prokázal o 20 % nižší riziko CMP / SE v porovnání s VKA (RR = 0,80, 95% CI 0,67–0,95, p = 0,012) a o 29 % nižší riziko závažného krvácení (RR = 0,71, 95% CI 0,61–0,81, p < 0,0001) (4).

Skupiny pacientů s nedostatečným využitím NOAC

Pacienti vysokého věku

Mezi pacienty, u nichž lékaři váhají s nasazením antikoagulace, patří starší jedinci. Důvodem jsou obavy z krvácivých komplikací. Je třeba si

ale uvědomit, že riziko ischemické CMP vzrůstá s věkem více než riziko krvácení. V registru PREFER, v němž bylo analyzováno 6412 pacientů s fibrilací síní, byl absolutní přínos antikoagulace nejvyšší u pacientů starších 85 let. Výskyt tromboembolických příhod u nich při podávání perorální antikoagulace (OAC) činil 4,3/100 pacientů-roků v porovnání s 6,3/100 pacientů-roků u jedinců se samotnou protidestičkovou léčbou nebo zcela bez antitrombotické léčby. Výskyt velkého krvácení byl přitom u pacientů starších 85 let při léčbě OAC 4,0/100 pacientů-roků a bez užívání OAC 4,2/100 pacientů-roků (5).

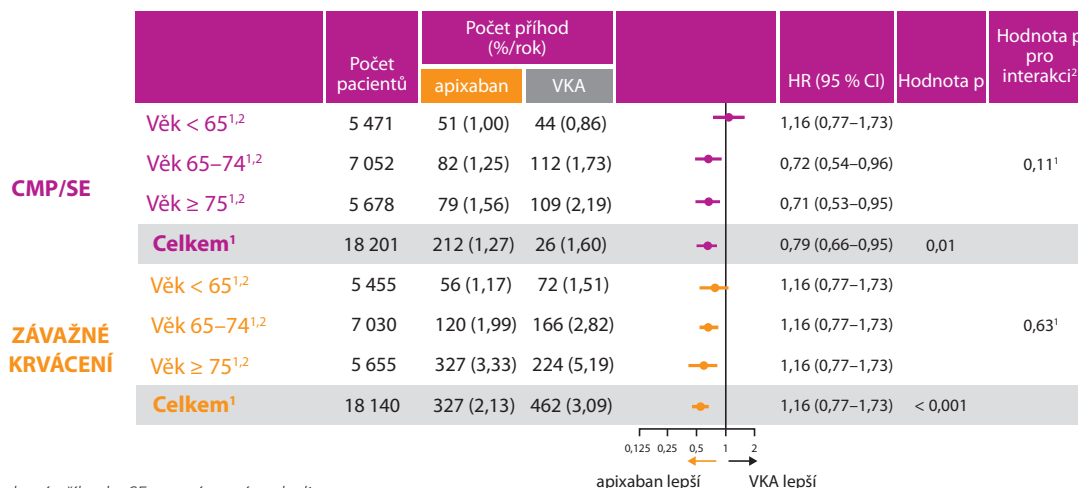
Ve studiích s jednotlivými NOAC bylo zařazeno 31–43 % pacientů ve věku > 75 let (celkem 27 000) (6). Apixaban přitom prokázal lepší účinnost i bezpečnost v porovnání s VKA napříč věkovými skupinami (Obr. 1) (7, 8).

Vysoký věk je sice jedním z kritérií pro snížení dávky apixabanu, není ale kritériem jediným. Zbytečná redukce dávky nejenže nesnižuje riziko krvácení, ale nevede ani k poklesu výskytu CMP/SE. Snížení standardní dávky apixabanu 5 mg 2x denně je doporučeno u pacientů s clearance kreatinu (CrCl) < 30 ml/min, nebo při splnění nejméně 2 z následujících kritérií:

- sérový kreatinin $\geq 133 \mu\text{mol/l}$,
- tělesná hmotnost $\leq 60 \text{ kg}$, věk ≥ 80 let (9).

Pacienti s rizikem pádů

U starších nemocných se někdy lékaři obávají antikoagulace z důvodu krvácení spojeného se zvýšeným rizikem pádů. Riziko pádů v běžné

Obr. 1. Lepší účinnost i bezpečnost apixabanu vs. VKA napříč věkovými skupinami ve studii ARISTOTLE (7, 8)


CMP – cévní mozková příhoda, SE – systémová embolie

populaci nad 65 let činí 1–2 % ročně, přičemž pouze 5 % pádů končí zlomeninou nebo hospitalizací (10). Podle Markovova rozhodovacího analytického modelu z roku 1999 by u jedince léčeného VKA muselo dojít nejméně k 295 pádům, aby riziko subdurálního hematomu převážilo nad přínosem antikoagulace (11). Lze namítnout, že se jedná o stará data týkající se pouze subdurálního hematomu. Prospektivní analýza ve studii ENGAGE-AF TIMI s edoxabanem (12) a retrospektivní analýza studie ARISTOTLE s apixabanem ukázaly, že i z hlediska rizika pádů a následného krvácení by u starších pacientů měly být upřednostňovány NOAC před VKA (13). Potřebný je samozřejmě specializovaný přístup s identifikací a řešením rizikových faktorů pádů, zajištěním dohledu a pomoci (14).

Pacienti s polyfarmakoterapií

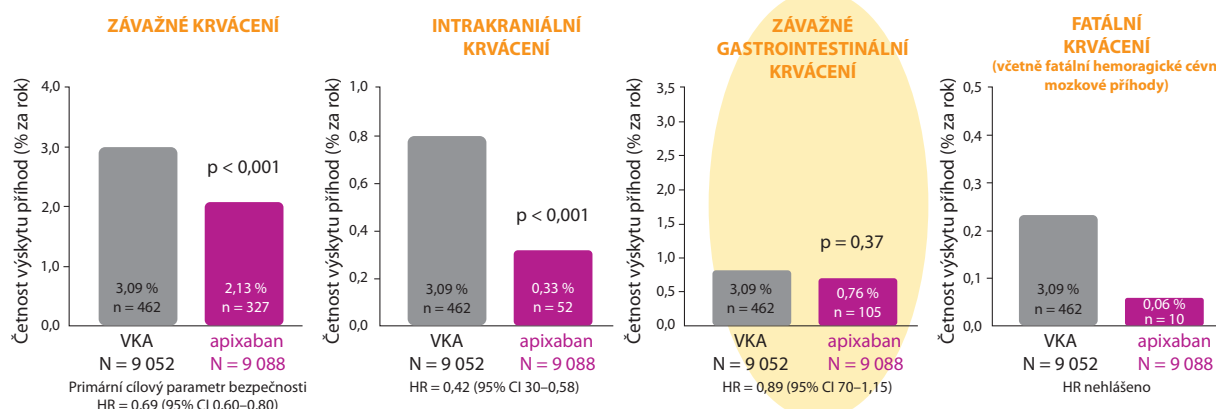
Nejen u starších pacientů může obavy z nasazení antikoagulační léčby vyvolávat polyfarmakoterapie. Bylo doloženo, že mortalita, riziko kardioemboligenní CMP/SE i závažné krvácení stoupají s rostoucím množstvím užívaných léků (15, 16). I přes tento fakt bylo prokázáno, že NOAC jsou i u pacientů s polypragmazií větším přínosem než VKA. Ukázala to belgická národní kohortová studie provedená v letech 2013–2019 zahrnující více než 250 000 pacientů léčených nejméně 6 léky, ve které bylo podávání NOAC spojeno s větší účinností i bezpečností z hlediska prevence CMP/SE i závažného krvácení (16), a také metaanalýza 12 studií zahrnujících i randomizované kontrolované

studie s NOAC v porovnání s VKA, v níž NOAC prokázala významně lepší účinnost a statisticky nevýznamně nižší riziko závažných krvácení (17).

Minimalizace rizika krvácení do gastrointestinálního traktu

Bouřlivou, až život ohrožující a zpočátku někdy těžko rozpoznatelnou komplikací antikoagulační léčby může být krvácení do gastrointestinálního traktu (GIT), které je u NOAC jako skupiny vyšší než u VKA. U rizikových pacientů je proto před nasazením NOAC potřebné endoskopické vyšetření horní části GIT (18). Za rizikové pacienty jsou považováni starší jedinci, pacienti léčení ulcerogenními léky (kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antirevmatika, kortikosteroidy), pacienti se sníženou renální funkcí (eGFR < 50 ml/min), s peptickým vředem v anamnéze, s infekcí *Helicobacter pylori*, s preexistující lézí GIT (divertikulóza, angiodysplázie), s HAS-BLED skóre > 3 aj. (19, 20).

Užívání inhibitorů protonové pumpy (PPI)/H₂ blokátorů (např. lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol) je doporučeno u pacientů s vyšším rizikem krvácení, a to u jedinců s anamnézou gastrointestinálního krvácení nebo vředu a u nemocných vyžadujících souběžné podávání (duální) protidestičkové terapie, např. po infarktu myokardu nebo implantaci koronárního stentu. U pacientů s vyšším rizikem krvácení je také vhodné zvolit NOAC s příznivým bezpečnostním profilem z hlediska gastrointestinálního krvácení (3, 21).

Obr. 2. Výskyt krvácení při léčbě apixabanem a VKA ve studii ARISTOTLE (7)


Příznivý bezpečnostní profil z hlediska krvácení do GIT v porovnání s VKA prokázal apixaban. Jak ukazuje obrázek 2, ve studii ARISTOTLE významně snížil riziko závažného krvácení, intrakraniálního krvácení a fatálního krvácení v porovnání s VKA, přičemž výskyt krvácení do GIT byl při podávání apixabanu srovnatelný s VKA, (0,75 vs. 0,86, HR = 0,89, 95% CI 0,70–1,15, $p = 0,37$) (7, 9).

NOAC a renální funkce

Všechny NOAC se z určité části vylučují ledvinami: dabigatran z 80 %, edoxaban z 50 %, rivaroxaban ze 35 % a apixaban z 27 %. Nízký podíl renální eliminace u apixabanu je také důvodem nejjednodušší úpravy jeho dávky dle clearance kreatininu. Až do hodnoty $\text{ClCr} \geq 30 \text{ ml/min}$ se podává apixaban v dávce 5 nebo 2,5 mg 2x denně dle kritérií popsaných výše, při hodnotách $\text{ClCr} > 15$ až $\leq 30 \text{ ml/min}$ s opatrností v dávce 2,5 mg 2x denně.

Jak ukazují výsledky klinických studií, pro všechny pacienty s fibrilací síní, kteří mají chronické onemocnění ledvin (CKD) stadia $\geq 3b$, by měla být terapií první volby v prevenci CMP/SE NOAC, protože jsou (při dodržení kontroly rizik a doporučeného snížení dávky) minimálně stejně účinná jako VKA a jsou bezpečnější. U stadia CKD 4 je síla důkazů na podporu tohoto tvrzení nižší z důvodu absence kontrolovaných randomizovaných studií, u stadia 5 nejsou dle SPC NOAC doporučena, protože existují pouze omezená data a zkušenosti z reálné praxe (22, 23).

Při podávání NOAC je ovšem nutné funkce ledvin monitorovat. Vyšetření renálních funkcí je doporučeno před nasazením NOAC, při fyziologické funkci ledvin dále 1x ročně (23), v případě $\text{ClCr} \leq 60 \text{ ml/min}$ s frekvencí 1x za $x = \text{ClCr}/10$ měsíců (22) u pacientů ve věku 75–80 let, kteří splňují alespoň 3 z následujících kritérií (nezamýšlený úbytek hmotnosti, pocit vyčerpanosti, slabost zjištěná měřením stisku ruky, pomalá chůze/apraxie, malá fyzická aktivita) 1x za 6 měsíců (24) a při změně zdravotního stavu ad hoc (22).

NOAC u jedinců s extrémní tělesnou hmotností

Dostatek dat o účinnosti a bezpečnosti NOAC existuje pro jedince s BMI od 17,5 do 40. Metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných studií ukázaly, že kategorie tělesné hmotnosti nemá vliv na přínos NOAC v porovnání s VKA. NOAC lze podávat i u jedinců s extrémní tělesnou hmotností. Zvláště v nemocničním prostředí je u nich vhodné zvážit stanovení plazmatické aktivity léčiva.

Nepřiměřené obavy z rizik antikoagulační léčby

Řada pacientů, u nichž je antikoagulační léčba indikována, nedostává vhodný lék. Důvodem mohou být obavy lékaře z vysokého rizika kr-

vácení. Studie AVERROES z roku 2011 ukázala, že podávání antiagregační léčby namísto NOAC „z opatrnosti“ není u zdánlivě rizikových pacientů s fibrilací síní účinnou ani bezpečnou variantou. V této studii bylo 5 599 pacientů nevhodných nebo odmítajících antikoagulační léčbu VKA randomizováno k podávání apixabanu 5 mg 2x denně nebo kyseliny acetylsalicylové (ASA) 81–324 mg denně. Efekt ASA na riziko CMP/SE je významně nižší než efekt apixabanu (HR = 0,45, 95% CI 0,32–0,62, $p < 0,001$), a současně bylo podávání ASA spojeno s podobným rizikem krvácení jako apixaban (HR = 1,13, 95% CI 0,74–1,75, $p = 0,57$) (25). Pokud se tedy lékař rozhodl podávat u pacienta s fibrilací síní ASA, měl by raději zvolit NOAC (26).

Osud pacientů s fibrilací síní, u nichž k ischemické CMP dojde, je příznivější, pokud užívali antikoagulační léčbu. Ve studii, která hodnotila vztah mezi předchozím typem antitrombotické léčby a 3měsíční mortalitou po ischemické CMP u 6 017 pacientů s fibrilací síní, činila mortalita 17,6 % u pacientů léčených NOAC nebo VKA, 29,8 % u pacientů s předchozí antiagregační léčbou a 26,3 % u pacientů bez předchozí antitrombotické léčby (27).

NOAC se dnes není třeba obávat ani u onkologicky léčených nemocných. Rizikovou skupinu zde představují pacienti s endoluminálními tumory gastrointestinálního a urogenitálního traktu.

Při nasazení antikoagulační terapie má velký význam edukace pacientů. Každý léčený by měl znát smysl, průběh a rizika terapie. Měl by být edukován o nutnosti pravidelných kontrol i o tom, jakých známek spojených s potenciálními riziky si má všimnout (tj. krvácení, změna barvy stolice, dušnost, bledost) (3).

Závěr

Pacientů s potřebou dlouhodobé antikoagulační léčby přibývá. Jde o důsledek stárnutí populace a aktivního screeningu fibrilace síní (28, 29). V současné době jsme svědky podstatného nárůstu zastoupení NOAC v populaci pacientů, kteří potřebují antikoagulační léčbu, i když má jejich využití stále rezervy (29). Je samozřejmé, že některé skupiny pacientů vyžadují účinnou antikoagulační léčbu s příznivým bezpečnostním profilem (29, 30). Multimorbidita a polyfarmakoterapie pacienta, vysoký věk, časté pády, renální funkce či extrémní tělesná hmotnost by neměly být důvodem nepodání indikované léčby (5, 29, 30). I pro rizikové pacienty lze mezi NOAC vybrat vhodný lék a dávku (5, 29, 30). Apixaban ve správné dávce nabízí příznivý profil účinnosti a bezpečnosti široké škály pacientů bez ohledu na přítomnost rizik (7, 8, 31–35).

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

1. Hirmerová J. Antikoagulační léčba – co by měl vědět farmaceut. Prakt. Lékár. 2021;17(1):14–21.
2. Otevřená data hlášení distributorů DIS-13, dostupné na DIS-13. Dostupné na: <https://open-data.sukl.cz/?q=katalog/dis-13> (navštíveno 2. 11. 2023).
3. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. Europace. 2021 Oct 9;23(10):1612–1676.
4. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014 Mar 15;383(9921):955–962.
5. Patti G, Lucerna M, Pecun L, et al. Thromboembolic Risk, Bleeding Outcomes and Effect of Different Antithrombotic Strategies in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Sub-

- Analysis From the PREFER in AF (PREvention of Thromboembolic Events-European Registry in Atrial Fibrillation). J Am Heart Assoc. 2017 Jul 23;6(7):e005657.
6. Karamichalakis N, Georgopoulos S, Vlachos K, et al. Efficacy and safety of novel anticoagulants in the elderly. J Geriatr Cardiol. 2016 Aug;13(8):718–723.
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981–992.
8. Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. Eur Heart J. 2014 Jul 21;35(28):1864–1872.
9. SPC Eliquis. www.sukl.cz

ELIQUIS®

BEZPEČNOST A ÚČINNOST, KTEROU BYCH VOLIL¹

Eliquis® apixaban



PRO SEBE

MOU RODINU

MÉ PŘÁTELE

MÉ PACIENTY

Zkrácená informace o přípravku: ELIQUIS® 2,5 mg a 5 mg potahované tablety. Složení: Léčivá látka apixabanum 2,5 mg nebo 5 mg v jedné potahované tabletě; pomocné látky se známým účinkem: 102,86/51,43 mg laktosy (tableta 5/2,5 mg); a další pomocné látky. **Indikace:** Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. Prevence cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolie (SE) u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVA) a s jedním nebo více rizikovými faktory, jako jsou předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA); věk > 75 let; hypertenze; diabetes mellitus; symptomatické srdeční selhání (třída NYHA > II). Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), a prevence rekurentní DVT a PE u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Prevence VTE: 2,5 mg perorálně 2x denně. Počáteční dávka by měla být užitá 12 až 24 hod po operaci. Doporučená délka léčby je 32 až 38 dní (náhrada kyčelního kloubu) a 10 až 14 dní (náhrada kolenního kloubu). Prevence CMP a SE u dospělých pacientů s NVA: 5 mg perorálně 2x denně, snížená dávka 2,5 mg perorálně 2x denně při splnění kritérií pro redukci dávky dle SPC. Pacienti podstupující kardioverzi mohou užívat jednorázovou nasycovací dávku 10mg nejméně 2 hod před výkonem. Léčba akutní DVT a léčba PE: 10 mg perorálně 2x denně prvních 7 dní; poté 5 mg perorálně 2x denně. Prevence rekurentní DVT a PE: 2,5 mg perorálně 2x denně po dokončení 6-ti měsíční léčby apixabanem nebo jiným antikoagulem. Tablety přípravku Eliquis se zapíjejí vodou, užívají se bez závislosti na jídle a lze je také podat rozdrcené a rozmíchané v tekutině či v jablčném protlaku. Podrobnosti viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, klinicky významné aktivní krvácení, jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení. Léze nebo stav s významným rizikem závažného krvácení, souběžná léčba jinými antikoagulem vyjma specifických případů viz SPC. **Zvláštní upozornění:** Doporučuje se, aby byl přípravek Eliquis používán s opatrností v podmínkách vyššího rizika krvácení. Podávání přípravku Eliquis se musí přerušit, jestliže se vyskytne závažné krvácení. Podrobnosti vysazení před elektivním výkonem viz SPC. Souběžné užívání přípravku Eliquis s antiagregancii zvyšuje riziko krvácení; při souběžné léčbě NSAID (včetně ASA) a SSRI/SNRI je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Podrobnosti k podání u poruch ledvin a jater a hemodynamicky nestabilních pacientů viz SPC. Eliquis není doporučen u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Je-li u pacientů s nádorovým onemocněním zvažován apixaban k léčbě DVT nebo PE, je třeba pečlivě vyhodnotit přínosy léčby oproti jejím rizikům. **Interakce:** Užívání se nedoporučuje u pacientů, kteří současně užívají systémové silné inhibitory CYP3A4 a P-gp, jakými jsou např. azolová antimykotika a inhibitory HIV proteázy. Při současném podávání se slabšími inhibitory CYP3A4 a/nebo P-gp není nutná úprava dávky apixabanu. Při současném podávání apixabanu se silnými induktory CYP3A4 a P-gp není nutná žádná úprava dávky apixabanu, avšak silné induktory CYP3A4 a P-gp by se měly současně podávat s opatrností. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Užívání apixabanu v průběhu těhotenství se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Časté: krvácení (oční, z dásní, z úst, gastrointestinální, rektální, abnormální vaginální a urogenitální), hematomy, epistaxe, hematurie, kontuze, anémie, nauzea, kožní vyrážka, trombocytopenie, hypotenze, zvýšení gamaglutamyltransferázy a alaninaminotransferázy. **Předávkování:** Předávkování apixabanem může způsobit vyšší riziko krvácení. Je k dispozici látka ke zvrácení aktivity apixabanu proti faktoru Xa. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Eliquis 2,5 mg: mimo jiné – 20, 60, 60x1 nebo 168 potahovaných tablet v blistru. Eliquis 5 mg: 28, 60 nebo 168 potahovaných tablet v blistru. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plazza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irsko. **Registrační číslo:** mj. EU/1/11/691/002-4.9.11.13.14. **Datum poslední revize textu:** 25.5.2023. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznáme s úplnou informací o přípravku.

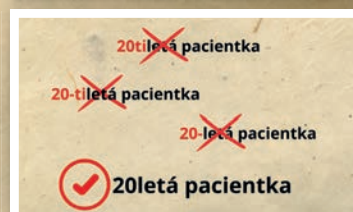
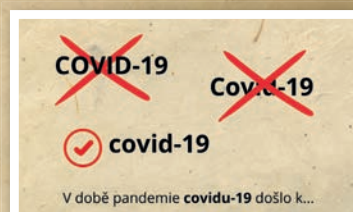
1. Souhrn informací o přípravku ELIQUIS®

10. Rubenstein LZ. Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age Ageing*. 2006 Sep; 35 Suppl 2 ii37-ii41.
11. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med*. 1999 Apr 12;159(7):677-85.
12. Steffel J et al. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(11):1169-1178.
13. Rao MP, Vinereanu D, Wojdyla DM, et al. Apixaban for Reduction in Stroke Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Clinical Outcomes and History of Fall in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulation: Insights From the ARISTOTLE Trial. *Am J Med*. 2018 Mar;131(3):269-275.e2.
14. Tricco AC, Thomas SM, Veroniki AA, et al. Comparisons of Interventions for Preventing Falls in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2017 Nov 7;318(17):1687-1699.
15. Granziera S, Cohen AT, Nante G, et al. Thromboembolic prevention in frail elderly patients with atrial fibrillation: a practical algorithm. *J Am Med Dir Assoc*. 2015 May 1;16(5):358-364.
16. Grymonprez M, Petrovic M, De Backer TL, et al. The Impact of Polypharmacy on the Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Thromb Haemost*. 2023 Jun 27. doi: 10.1055/s-0043-1769735. Epub ahead of print.
17. Zheng Y, Li S, Liu X, et al. Effect of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients with Polypharmacy: A Meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2023 Jul 3. doi: 10.1055/s-0043-1770724. Epub ahead of print.
18. Clemens A, Strack A, Noack H, et al. Anticoagulant-related gastrointestinal bleeding--could this facilitate early detection of benign or malignant gastrointestinal lesions? *Ann Med*. 2014 Dec; 46(8):672-678.
19. Desai JC, Chatterjee P, Friedman K, et al. Incidence and Clinical Presentation of Gastrointestinal Bleeding in Atrial Fibrillation Patients Taking Direct Oral Anticoagulants. *Am J Gastroenterol Suppl*. 2016;3:13-21.
20. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol*. 2017 Mar 21;23(11):1954-1963.
21. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *JAMA*. 2018 Dec 4;320(21):2221-2230.
22. Lip GYH, Lane DA. Matching the NOAC to the Patient: Remember the Modifiable Bleeding Risk Factors. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Dec 1;66(21):2282-2284.
23. Turakhia MP, Blankenship PJ, Carrero JJ, et al. Conference Participants. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Eur Heart J*. 2018 Jun 21;39(24):2314-2325.
24. Romero-Ortuno R, Walsh CD, Lawlor BA, Kenny RA. A frailty instrument for primary care: findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *BMC Geriatr*. 2010 Aug 24 10:57.
25. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):806-817.
26. Komen JJ, Forslund T, Mantel-Teeuwisse AK, et al. Response to: Kumar N, Ahmed M. Letter to the editor in response to Komen et al. 2021. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021 May 23;7(3):e31.
27. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res*. 2020 Jun 19;127(1):4-20.
28. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498.
29. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J*. 2017 Mar 21;38(12):860-868.
30. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Nov 17;380(9855):1749-1758.
31. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010 Feb; 137(2):263-272.
32. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol*. 2012 Jun; 11(6): 503-511.
33. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012 Nov;33(22):2821-2830.
34. Hohnloser SH, Fudim M, Alexander JH, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Extremes in Body Weight. *Circulation*. 2019 May 14; 139(20): 2292-2300.

PIŠTE JAKO PROFESIONÁL

Zkontrolujte si, jestli ve svých prezentacích, člancích atd. neděláte zbytečné chyby

Ty nejtypičtější jsme pro vás sepsali a vysvětlili na sociálních sítích a našem webu. →



SOLEN MEDICAL EDUCATION

Dapagliflozin – léčba ledvin

Dapagliflozin je dnes nejen antidiabetikem, ale i lékem na srdeční selhání (HF) a chronické onemocnění ledvin (CKD) bez ohledu na přítomnost diabetu 2. typu (DM2). Právě důkazům a zkušenostem s podáváním tohoto SGLT2 inhibitoru u pacientů s CKD bylo věnováno sympozium společnosti AstraZeneca. Přineslo pohled diabetologa a nefrologa na využití dapagliflozinu v jeho indikaci u dospělých pacientů s CKD, při stávající úhradě u eGFR 25–75 ml/min/1,73m² a přítomnosti diabetu nebo albuminurie. MUDr. Flekač připomněl výsledky studií s dapagliflozinem, které dokládají jeho kardiorenální přínos u diabetiků 2. typu (DECLARE-TIMI 58), účinnost u pacientů se srdečním selháním bez ohledu na hodnotu ejekční frakce a přítomnost DM2 (DAPA-HF a DELIVER) a efekt na zpomalení progresu renálního postižení u pacientů s CKD s DM2 i bez DM2 (DAPA-CKD). Prezentoval kazuistiku 70letého diabetika s CKD a KV rizikovými faktory, u něhož přidal dapagliflozin ke stávající léčbě i přes uspokojivou kompenzaci diabetu s cílem zpomalit progresi renálního postižení a prodloužit předpokládanou délku života. MUDr. Orság připomněl zátěž, jakou CKD dnes na celém světě představuje, zejm. z důvodu dosud omezených možností léčby. Vysvětlil přímé i nepřímé renoprotektivní účinky SGLT2i a zdůraznil, že s mechanismem snížení glomerulární hyperfiltrace souvisí iniciální mírné snížení eGFR, které zhruba po 1 roce léčby převládá efekt zachování glomerulární funkce. Ukázal, že ve studii DAPA-CKD dapagliflozin významně snížil riziko složeného renálního parametru i celkovou mortalitu, a to u všech hodnocených podskupin pacientů (nezávisle na stavu poruchy metabolismu glukózy, kategorii glomerulární filtrace či albuminurie, užívání kardiiovaskulární medikace, přítomnosti fibrilace síní či srdečního selhání). Vyzdvihl výrazný efekt dapagliflozinu na snížení proteinurie u pacientů s primární IgA nefropatií, pro které dosud neexistovala specifická léčba. Upozornil ale také na limity studie DAPA-CKD. Na závěr prezentoval kazuistiku využití dapagliflozinu u pacienta s CKD i své osobní zkušenosti s tímto přípravkem z praxe.

Pohled diabetologa

Přednášel: MUDr. Milan Flekač, Ph.D.

Diabetologické centrum VFN v Praze

Dapagliflozin již není pouze antidiabetikum

Dapagliflozin byl schválen jako první inhibitor sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2i) k léčbě pacientů s diabetem 2. typu (DM2) v roce 2012 (1). Studie DECLARE-TIMI 58 s dapagliflozinem publikovaná v roce 2018 je nejrozsáhlejším hodnocením kardiiovaskulárních (KV) výsledků se SGLT2i (2). DAPA-HF s dapagliflozinem z roku 2019 byla první studie se SGLT2i zaměřená na pacienty se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) bez ohledu na přítomnost DM2 (3), přičemž hned další rok po ní následovala studie DAPA-CKD, která jako první hodnotila SGLT2i u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) bez ohledu na přítomnost DM2 (4). V roce 2022 pak byly publikovány výsledky studie DELIVER s dapagliflozinem u pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF) opět s i bez DM2 (5).

Tuto širokou klinickou účinností umožňují komplexní účinky inhibice SGLT2 vedoucí ke glykosurii a její vliv na funkci ledvin, srdce a jater, které znázorňuje obrázek 1 (6).

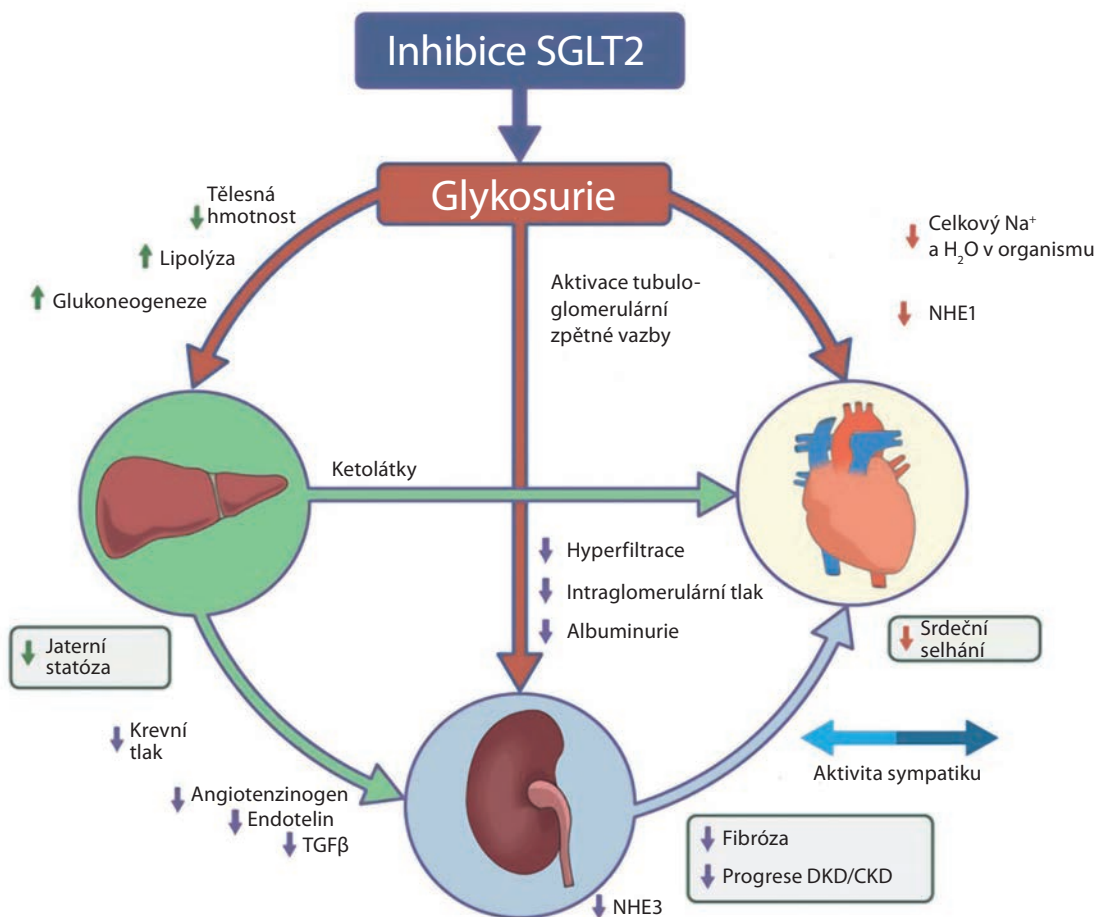
Do klinických studií s antidiabetiky, které byly zaměřené na KV výsledky, byla zařazena populace diabetiků s různým KV rizikem – se známým KV onemocněním, s vysokým KV rizikem nebo s nespecifikovaným rizikem. Ve studii DECLARE-TIMI 58, ve které bylo randomizováno 17 160 pacientů s DM2, bylo 59,4 % populace v primární KV prevenci (7),

což odpovídá průměrnému složení pacientů v diabetologické ordinaci. Díky výsledkům této studie a studie REWIND s dulaglutidem zahrnující evropská doporučení pro léčbu diabetu podávání antidiabetik s prokázaným KV přínosem i v primární KV prevenci.

Kardiorenální přínos dapagliflozinu dle studie DECLARE-TIMI 58

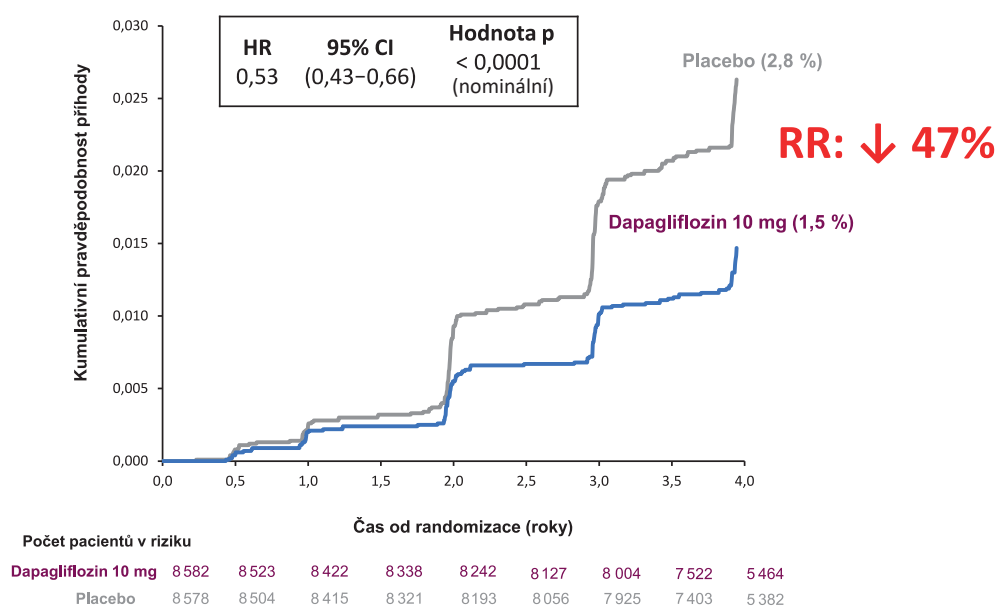
Studie DECLARE-TIMI 58 (2) prokázala non-inferioritu dapagliflozinu v porovnání s placebem z hlediska rizika primárního složeného parametru – výskytu velkých KV příhod (MACE), které zahrnují úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu (IM) nebo nefatální cévní mozkovou příhodu (CMP). Kromě toho dapagliflozin po přidání k běžné léčbě snížil v této studii relativní riziko složeného parametru zahrnujícího hospitalizaci pro srdeční selhání nebo úmrtí z KV příčin o 17 % oproti placebu (HR = 0,83, 95% CI 0,73–0,95, p = 0,005) (2) a relativní riziko složeného renálního parametru, který zahrnoval potvrzený setrvalý $\geq 40\%$ pokles eGFR na hodnotu < 60 ml/min/1,73 m², konečné stadium renálního onemocnění (ESRD) anebo úmrtí z renálních příčin o 47 % (HR = 0,53, 95% CI 0,43–0,66, p < 0,0001) (Obr. 2) (8). Tohoto kardiorenálního přínosu dapagliflozinu bylo dosaženo přesto, že studie DECLARE zahrnovala v porovnání se studiemi EMPA-REG a CNVAS nejméně pacientů s KV onemocněním, větší počet osob se zachovalými renálními funkcemi a nejméně pacientů s eGFR < 60 ml/min/1,73m² (7 % vs. 26 %, vs. 20 %) (2, 9, 10). U takovéto populace vedla léčba dapagliflozinem v porovnání s placebem ke zmírnění kategorie albuminurie bez ohledu na vstupní

Obr. 1. SGLT2 inhibice vedoucí ke glykosurii a její vliv na funkci ledvin, srdce a jater (6)



CKD – chronické onemocnění ledvin, DKD – diabetické onemocnění ledvin, NHE1 - Na⁺/H⁺ antiporter, TGFβ – transformující růstový faktor β

Obr. 2. Snížení rizika složeného renálního parametru (setrvalý ≥ 40% pokles eGFR na < 60 ml/min/1,73 m², konečné stadium renálního onemocnění anebo úmrtí z renálních příčin) u diabetiků ve studii DECLARE-TIMI 58 při přidání dapagliflozinu nebo placebo ke standardní léčbě (8)



CI – interval spolehlivosti, HR – poměr rizik, RR – relativní riziko

poměr albumin : kreatinin v moči (UACR). Pravděpodobnost přechodu z kategorie makroalbuminurie do kategorie mikroalbuminurie zvýšil o 82 % (HR = 1,82, 95% CI 1,51–2,2, $p < 0,0001$) a pravděpodobnost přechodu z kategorie mikroalbuminurie do normoalbuminurie o 46 % (HR = 1,46, 95% CI 1,31–1,62, $p < 0,0001$) (11). Dapagliflozin také snížil nový výskyt trvalé albuminurie o 21 % v porovnání s placebem (HR = 0,79, 95 % CI 0,72–0,87, $p < 0,0001$) (11).

Metaanalýza studií se SGLT2i ukázala, že u diabetiků v primární prevenci je tato třída léků prevencí srdečního selhání a onemocnění ledvin, ale nemusí snižovat výskyt MACE, zatímco u populace diabetiků v sekundární KV prevenci je prevencí srdečního selhání a onemocnění ledvin a snižuje riziko MACE (12, 13).

Přínos dapagliflozinu u pacientů se srdečním selháním ve studiích DAPA-HF a DELIVER

Efekt dapagliflozinu u pacientů s HFrEF s DM2 i bez DM2 byl hodnocen ve studiích DAPA-HF. Po přidání ke standardní léčbě snížil dapagliflozin v porovnání s placebem riziko výskytu primárního sledovaného parametru zahrnujícího úmrtí z KV příčin, hospitalizaci pro srdeční selhání (HF) nebo urgentní ošetření pro HF o 26 % (HR = 0,74, 95% CI 0,65–0,85, $p = 0,0001$) a KV mortalitu o 18 % (HR = 0,82, 95% CI 0,69–0,98, $p = 0,029$) (3).

DELIVER (5), což byla dosud největší studie s nejširší skupinou pacientů se symptomatickým srdečním selháním a LVEF > 40 %, randomizovala 6 263 pacientů k přidání dapagliflozinu nebo placeba ke standardní léčbě. V zařazené populaci bylo 55 % pacientů bez DM2 a 18 % mělo v anamnéze předchozí ejekční frakci ≤ 40 %. Tato studie prokázala významné snížení složeného primárního sledovaného parametru, který obsahoval úmrtí z KV příčin nebo zhoršení HF, o 18 % (HR = 0,82, 95% CI 0,73–0,92, $p = 0,0008$) (5).

Předem specifikovaná sdružená analýza studií DAPA-HF a DELIVER čítající 11 007 pacientů s HF prokázala přínos dapagliflozinu u pacientů

v celém rozsahu hodnot ejekční frakce, a to z hlediska všech sledovaných parametrů: KV mortality (pokles relativního rizika [RRR] o 14 %, $p = 0,01$), celkové mortality (RRR o 10 %, $p = 0,03$), první hospitalizace pro srdeční selhání (RRR o 26 %, $p < 0,001$), všech hospitalizací pro HF (RRR o 29 %, $p < 0,0001$) a MACE (RRR o 10 %, $p = 0,045$) (14, 15).

Přínos dapagliflozinu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

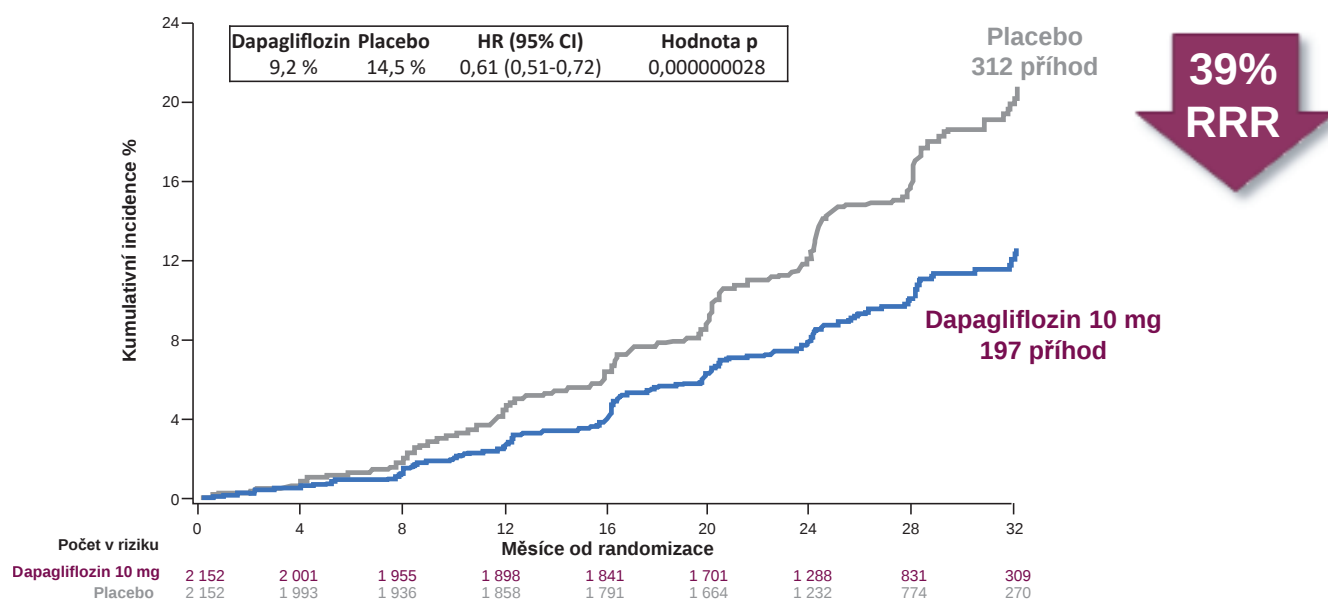
Cílem studie DAPA-CKD (4) bylo zhodnotit efekt léčby dapagliflozinem v porovnání s placebem na snížení rizika renálních a KV příhod u pacientů s CKD bez ohledu na přítomnost DM2, kteří užívali standardní léčbu včetně blokátorů RAS. Randomizováno bylo 4 304 pacientů s eGFR ≥ 25 až ≤ 75 ml/min/1,73m² a UACR ≥ 200 až ≤ 5000 mg/g. Primární sledovaný parametr byl složený a obsahoval setrvalý pokles eGFR o ≥ 50 %, ESRD a úmrtí z renálních nebo KV příčin. Po mediánu sledování 2,4 roku snížil dapagliflozin relativní riziko výskytu tohoto sledovaného parametru o 39 % (197 vs. 312 příhod, HR = 0,61, 95% CI 0,51–0,72, $p = 0,000000028$) (Obr. 3) (4).

Indikace a úhrada dapagliflozinu

Z výsledků dosavadních klinických studií vycházejí terapeutické indikace dapagliflozinu (1):

- Diabetes mellitus 2. typu: léčba dospělých pacientů a dětí starších 10 let s nedostatečně kompenzovaným DM2, a to
 - jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance,
 - jako přídatná léčba k jiným léčivým přípravkům v léčbě DM.
- Srdeční selhání: léčba dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním.
- Chronické onemocnění ledvin: léčba dospělých pacientů s CKD.

Obr. 3. Snížení relativního rizika primárního složeného parametru u pacientů s chronickým onemocněním ledvin při přidání dapagliflozinu ke standardní léčbě v porovnání s placebem ve studii DAPA-CKD (4)



CI – interval spolehlivosti, HR – poměr rizik, RRR – snížení relativního rizika

Dapagliflozin je hrazen (16):

- V léčbě DM2
 - v dvojkombinaci s metforminem, u pacientů, kteří užívají maximální tolerovanou dávku metforminu nejméně 3 měsíce a mají $HbA_{1c} \geq 60$ mmol/mol;
 - v kombinaci s metforminem a inzulinem nebo se samotným inzulinem u pacientů, kteří tuto léčbu užívají nejméně 3 měsíce a mají $HbA_{1c} \geq 60$ mmol/mol.
- V léčbě CKD u dospělých pacientů s eGFR 25–75 ml/min/1,73m² a současně s UACR 22,6–565 mg/mmol (od 1. 12. 2023 nemusejí pacienti s DM2 splňovat podmínku albuminurie), kteří užívají blokátor RAS nebo je u nich blokátor RAS kontraindikován.
- V léčbě srdečního selhání u pacientů s EF > 40 % léčených ACEI (či ARB či inhibitory receptoru pro angiotenzin a neprylisin), β -blokátorem a antagonistou mineralokortikoidních receptorů (MRA) v maximální tolerované dávce. (V roce 2024 se očekává změna úhrady pro pacienty s HF v celém spektru hodnot ejekční frakce.)

Úhrada se týká preskripce specialistou v oboru diabetologie, endokrinologie, vnitřního lékařství, kardiologie, dětské kardiologie, angiologie, nefrologie a dětské nefrologie.

Kazuistika – 70letý muž s kompenzovaným diabetem 2. typu a CKD

U 70letého muže byl DM2 diagnostikován před 5 lety. Tento nemocný má již rozvinuté diabetické komplikace – retinopatii, bilaterální senzomotorickou polyneuropatii a syndrom diabetické nohy. Z komorbidit je přítomna arteriální hypertenze, metabolické onemocnění jater, peptický vřed žaludku, benigní polyp tlustého střeva. V rodinné anamnéze se vyskytuje CMP a hypertenze, u matky astma, u 2 ze 3 dětí obezita a DM2. Pacient je bývalý kuřák, alkohol pije příležitostně, dříve pracoval jako řidič a nyní je ve starobním důchodu. Z chronické medicíny užívá nitrendipin 20 mg/den, valsartan 80 mg/den, simvastatin 20 mg/den, omeprazol 20 mg/den a pregabalin 150 mg/den. V léčbě DM2 mu byl nejprve nasazen metformin, poté postupně přidán linagliptin a inzulin glargin U300.

Při prvním vyšetření užíval metformin 750 mg + inzulin glargin U300 1x denně + dulaglutid 1,5 mg s.c. BMI pacienta bylo 30 kg/m², krevní tlak 145/85 mm Hg, tepová frekvence 92/min. Hladina HbA_{1c} se v posledním roce pohybovala v rozmezí 48–56 mmol/mol, glykémie nalačno v žilní plazmě v rozmezí 4,8–7,9 mmol/l. Albuminurie (UACR) z ranního vzorku moči byla opakovaně pozitivní (150 až 370 mg/mmol) a eGFR dle CKD-EPU činila 0,8–1,0 ml/s. Hladina LDL-cholesterolu byla v normě (2,2 mmol/l), hladina triglyceridů činila 2,0 mmol/l, chronicky byla zvýšena aktivita jaterních enzymů (AST, ALT, GGT) na 1,5násobek horní hranice normálu (ULN).

Ačkoliv byla glykemická kompenzace u tohoto pacienta uspokojivá, podle doporučeného postupu KDIGO z roku 2022 by u osoby s DM2 a CKD měly být antidiabetiky první volby SGLT2i (je-li eGFR ≥ 30 ml/s)

s metforminem (je-li eGFR ≥ 30 ml/s), a pokud je nutné další antidiabetikum, je jako 2. volba doporučen GLP-1 agonista (17). Dapagliflozin u pacientů s CKD prokázal příznivý vliv na renální parametry, ale i snížení rizika úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání o 29 % a snížení celkové mortality o 31 % v porovnání s placebem (4). K anti-diabetické léčbě byl pacientovi přidán dapagliflozin 10 mg/den s cílem zpomalit progresi renálního postižení a prodloužit předpokládanou délku života. Tento přínos jde nad rámec zavedené terapie KV rizikových faktorů a onemocnění ledvin, navíc bez ohledu na kompenzaci DM2.

Závěr

Lze shrnout, že dapagliflozin snižuje riziko rozvoje CKD u pacientů s DM2, jak prokázala studie DECLARE, a je lékem na CKD bez ohledu na přítomnost DM2, což vyplývá z důkazů ze studie DAPA-CKD.

Pohled nefrologa

Přednášel: MUDr. Jiří Orság, Ph.D.

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN a UP Olomouc

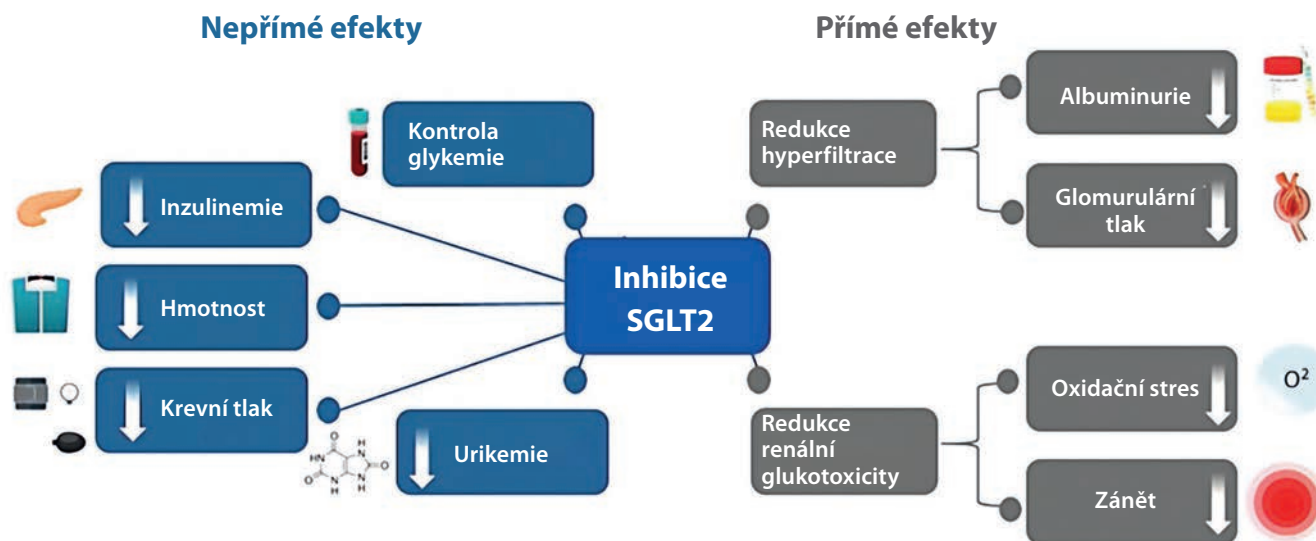
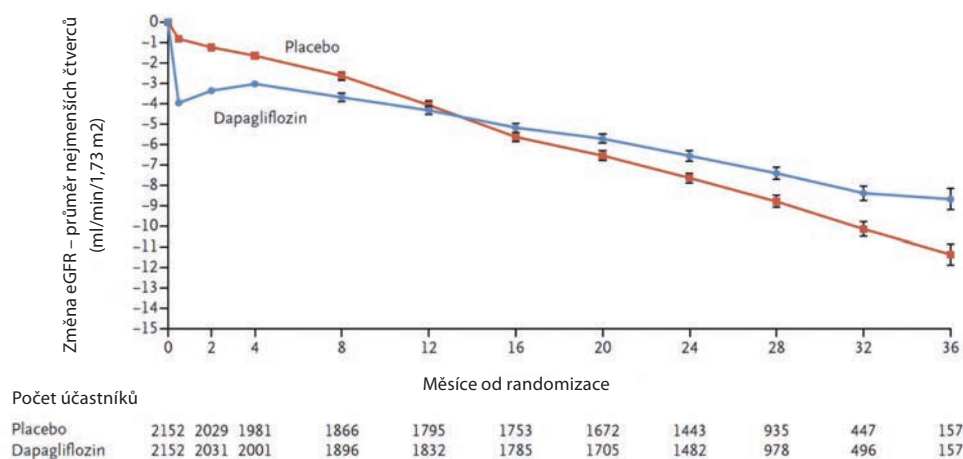
Zátěž daná chronickým renálním onemocněním

Chronické onemocnění ledvin (CKD) představuje celosvětově závažný zdravotní problém s dalekosáhlými medicínskými, sociálními a ekonomickými dopady (18). Významně přispívá ke KV morbiditě, celkové mortalitě a snížené kvalitě života (19). Pacienti s CKD mají 8–10x vyšší KV mortalitu (20). CKD je progredující onemocnění, které končí selháním ledvin s nutností náhrady funkce ledvin (RRT: dialýza, transplantace). Počet pacientů vyžadujících RRT dosahuje celosvětově zhruba 5 milionů (21) a náklady na dialýzu představují značnou zátěž pro zdravotní systémy (22). CKD nebyla dosud věnována dostatečná pozornost, což spolu s absencí subjektivních obtíží v začátcích onemocnění vedlo k pozdní diagnostice (18, 21, 22). Až do nedávna byly jedinými skupinami léků s prokázaným účinkem na zpomalení progresu CKD inhibitory RAS a veškeré dosavadní možnosti léčby byly spojeny s perzistencí významného reziduálního rizika (23–27). Celosvětovou snahou dnes je tento stav zvrátit (21). Znamená to včas CKD odhalit, včas jej léčit a najít nové léčebné možnosti s cílem snížit morbiditu a mortalitu nemocných.

Stratifikace pacientů s CKD vychází na základě doporučení KDIGO z roku 2012 z hodnoty albuminurie a glomerulární filtrace (28).

Renoprotektivní účinky SGLT2 inhibitorů

SGLT2i vykazují přímé i nepřímé renoprotektivní účinky. Z nepřímých účinků lze jmenovat kompenzaci glykémie, snížení inzulinemie, tělesné hmotnosti, krevního tlaku a urikemie. Přímé účinky zahrnují redukci renální glukotoxicity a snížení glomerulární hyperfiltrace. SGLT2i snižují reabsorpci glukózy a sodíku v renálním tubulu, a tím zvyšují koncentraci těchto látek v primární moči. Na to reagují receptory v macula densa, obnovuje se tubulo-glomerulární zpětná vazba, dochází k vazokonstrikci aferentní arterioly a následně ke snížení intraglomerulárního tlaku. Normalizuje se glomerulární filtrace a klesá proteinurie (Obr. 4). Eferentní arteriola glomerulu zůstává při léčbě SGLT2i na rozdíl od léčby ACEI neovlivněna (29–31).

Obr. 4. Mechanismy renoprotektivního působení SGLT2i (23–31)

Obr. 5. Akutní snížení glomerulární filtrace při terapii dapagliflozinem je kompenzováno dlouhodobým zpomalením jejího poklesu (4)


S tímto mechanismem působení souvisí iniciální mírné snížení eGFR a zvýšení kreatininemie po nasazení SGLT2i (podobně jako po nasazení ACEI). Je to dáno snížením glomerulární hyperfiltrace. Zhruba po 1 roce převládá efekt zachování glomerulární funkce a dochází k dlouhodobému zpomalení poklesu eGFR (Obr. 5) (4).

Jak již bylo uvedeno, dapagliflozin prokázal svoji účinnost u pacientů s CKD bez ohledu na přítomnost DM2 ve studii DAPA-CKD, ve které snížil riziko primárního složeného kardiorenálního parametru o 39 % v porovnání s placebem (4). Kromě toho snížil celkovou mortalitu o 31 % (4). Přínos dapagliflozinu byl v této studii konzistentní napříč hlavními podskupinami rozděleními podle stavu poruchy metabolismu glukózy (normoglykemie, prediabetes, DM2) (32), podle kategorií eGFR a UACR (4), podle užívání KV medikace při vstupu do studie, jako jsou ACEI, sartany, diuretika a MRA (33–35), podle přítomnosti fibrilace síní (36) a podle anamnézy srdečního selhání (37). U všech podskupin pacientů byla doložena dobrá tolerance dapagliflozinu při léčbě CKD včetně pacientů bez DM2 (4).

Velmi zajímavým výsledkem je přínos dapagliflozinu u pacientů s IgA nefropatií, což je celosvětově nejčastější primární nefropatie, pro kterou

dosud neexistovala specifická léčba. Studie DAPA-CKD byla shodou okolností největší studií provedenou u této populace nemocných, když zařadila 270 jedinců s IgA nefropatií. Dapagliflozin u nich velmi výrazně a nečekaně snížil riziko primárního složeného kardiorenálního parametru o 71 % (HR = 0,29, 95% CI 0,12–0,73) (38–40). Toto zjištění je pro nefrology obrovským přínosem.

I studie DAPA-CKD má své limity. V první řadě zahrnovala pouze populaci s eGFR 25–75 ml/min/1,73 m² (0,42–1,25 ml/s/1,73 m²) a UACR 200–5000 mg/g (přibližně 20–500 mg/mmol). Navíc byli vyloučeni pacienti s diabetem 1. typu, s ANCAasociovanou vaskulitidou, lupusovou nefritidou, autozomálně dominantními polycystickými ledvinami, s imunosupresivní léčbou podávanou < 6 měsíců před zahájením studie a s transplantovanou ledvinou (4).

Kazuistika – 49letý muž s IgA nefropatií, diabetem, KV riziky a silnou proteinurií

U 49letého muže je biopticky verifikovaná IgA nefropatie již provázena závažnými komplikacemi (globální a segmentální sklerotizace,

středně pokročilá fibróza intersticia, hypertenzní arteriopatie středního stupně a těžká hyalinóza arteriol). Klinicky se jedná o CKD stadia G3b-4A3 (dle KDIGO). U pacienta se již 1x objevila makroskopická hematurie. Od roku 2000 má arteriální hypertenzi, která je podle dokumentace farmakorezistentní, dále smíšenou hyperlipidemii, diabetes mellitus (sekundární po proběhlé pankreatitidě nebo 2. typu) dosud bez komplikací na inzulinoterapii, steatózu jater a obezitu. Jde o nekuřáka.

Vstupní vyšetření ukázalo BMI 35,1 kg/m², krevní tlak 125/70 mm Hg, puls 60/min, fyzikální vyšetření bylo bez zjevné patologie. Laboratorní výsledky odpovídaly renálnímu poškození – hladina kreatininu byla 206 μmol/l, eGFR 0,53 ml/s/1,73 m² (= 31,8 ml/min/1,73 m²) a přítomna byla výrazná proteinurie (UACR 248,6 g/mol).

Pacient užíval rosuvastatin (10 mg 1x denně), fenofibrát (145 mg 1x denně), perindopril (10 mg 1x denně), amlodipin (10 mg 1x denně), urapidil (60 mg 2x denně), spironolakton (12,5 mg 1x denně), furosemid (20 mg 1x denně), nebivolol (5 mg 1x denně) a inzulinu glulisin (10–10–10 IU s.c.) a glargin (30 IU s.c. večer). Splňoval indikační i úhradová kritéria nasazení dapagliflozinu a tato léčba mu byla do farmakoterapie přidána v dávce 10 mg 1x denně.

Po nasazení dapagliflozinu bylo pozorováno výrazné snížení proteinurie, která při 5. návštěvě klesla z 1,51 g/l až na 0,17 g/l. Glomerulární filtrace byla zachována – při 5. návštěvě činila 0,47 ml/s/1,73 m².

Zkušenosti z praxe

Dapagliflozin v klinické praxi vykazuje dobrou snášenlivost i dobrou účinnost s poklesem nebo stabilizací proteinurie. Po nasazení je pozoro-

ván iniciální pokles eGFR odpovídající údajům se studie DAPA-CKD, dlouhodobější výsledky z praxe týkající se eGFR budou k dispozici později. Tento účinný a bezpečný lék je navíc plně hrazen ze zdravotního pojištění.

Při nasazení dapagliflozinu nelze zapomínat na edukaci pacienta. Měl by být poučen o mechanismu účinku (včetně glykosurie), ideálně s předáním kartičky pro jiné ošetřující lékaře, o intimní hygieně a o postupu při akutních onemocněních (vysazení na 3–5 dní v případě horečky či průjmu). Léčbu dapagliflozinem je vhodné nasazovat při stabilní zavedené dávce inhibitorů RAAS. Opatrný postup je nutný u nemocných s CKD stadia 4. Potřebná je kontrola stavu pacienta a renálních funkcí do 1 měsíce od nasazení dapagliflozinu (u nefrologa, praktického lékaře, diabetologa či kardiologa). U jedinců s diagnózami vyloučenými ze studie DAPA-CKD je při nasazení dapagliflozinu nutné postupovat opatrně.

Závěr

Dapagliflozin není dnes pouze antidiabetikum, ale přípravek, který je přínosem u stále se rozšiřujícího spektra nemocných, se kterými se lékaři běžně setkávají ve svých ambulancích. Tento lék výrazně posunul léčbu diabetu 2. typu, srdečního selhání a chronického onemocnění ledvin. Nefrologové jeho dostupnost v nefrologické indikaci u pacientů nezávisle na přítomnosti diabetu velmi vítají včetně úhradových kritérií, která se zmírňují a budou zřejmě zmírňovat i nadále.

Přípravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

1. SPC Forxiga, poslední aktualizace 19. 5. 2023, dostupné na www.sukl.cz.
2. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347-357.
3. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
4. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
5. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Baseline Characteristics of Patients With HF With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: DELIVER Trial. *JACC Heart Fail*. 2022 Mar;10(3):184-197.
6. Wanner C, Marx N. SGLT2 inhibitors: the future for treatment of type 2 diabetes mellitus and other chronic diseases. *Diabetologia*. 2018 Oct;61(10):2134-2139.
7. Scherthner G, Scherthner-Reiter MH. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular risk in routine clinical practice. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Feb;7(2):78-80.
8. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Aug;7(8):606-617.
9. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program collaborative group. Optimizing the analysis strategy for the CANVAS Program: A prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Jul;19(7):926-935.
10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-2128.
11. Raz I, Wiviott SD, Yanuv I, et al. Effects of dapagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes: a predefined analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised, placebo-controlled trial. Presented at: American Diabetes Association 79th Scientific Sessions; June 7-11, 2019; San Francisco, CA. Oral Presentation 244-OR.
12. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019 Jan 5;393(10166):31-39.

13. Verma S, Jüni P, Mazer CD. Pump, pipes, and filter: do SGLT2 inhibitors cover it all? *Lancet*. 2019 Jan 5;393(10166):3-5.
14. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail*. 2021 Jul;23(7):1217-1225.
15. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med*. 2022 Sep;28(9):1956-1964.
16. SÚKL. Rozhodnutí o ukončení správného řízení SUKL5143/2023. 2023 [cit. 2023-11-08]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=-SUKL5143%2F2023>
17. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, 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.
18. Vachek J, Zakiyanov O, Tesař V. Chronické onemocnění ledvin. *Interní Med*. 2012;14(3):107-110.
19. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):709-733.
20. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int*. 2011 Dec; 80(12): 1258-1270.
21. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015 May 16;385(9981):1975-1982.
22. ISN, ASN, ERA-EDTA: The hidden epidemic. June 27, 2018. Dostupné na: https://www.asn-online.org/news/2018/0626-Joint_Hidden_Epidem.pdf.
23. Stevens LA, Fares G, Fleming J, et al. Low rates of testing and diagnostic codes usage in a commercial clinical laboratory: evidence for lack of physician awareness of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 2439-2448.
24. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet*. 1999 Jul 31;354(9176):359-364.
25. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med*. 2006 Jan 12;354(2):131-140.

Forxiga prokázala snížení celkové mortality u pacientů s CKD¹


forxiga.
(dapagliflozin)

31 % RRR
(2,1 % ARR)

sekundární cíl^{1*}
snížení celkové mortality
vs placebo + SoC
HR 0,69 (95% CI; 0,53–0,88)
p = 0,004

ZVOLTE
forxiga.

* DAPA-CKD: multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie, která hodnotila efekt léčby dapagliflozinem v dávce 1x10mg/den oproti placebu na snížení rizika renálních a KV příhod u 4304 pacientů s chronickým onemocněním ledvin (s nebo bez DM2), s eGFR ≥ 25 až ≤ 75 ml/min/1,73m² a poměrem albumin/kreatinin v moči (UACR) ≥ 200 až ≤ 5000 mg/g, kteří byli na standardní léčbě (včetně maximálně tolerovaných dávek ACEi nebo ARB). Primárním koncovým ukazatelem studie byl souhrn $\geq 50\%$ setrvalé snížení eGFR, onemocnění ledvin v konečném stádiu (ESKD) a renální nebo kardiovaskulární úmrtí. Sekundární cílové ukazatele zahrnovaly složený, renální ukazatel ($\geq 50\%$ setrvalé snížení eGFR, ESKD nebo renální úmrtí), složený ukazatel pro KV onemocnění (hospitalizace pro srdeční selhání nebo kardiovaskulární úmrtí) a úmrtí z jakékoliv příčiny. Dapagliflozin snížil riziko primárního, složeného cíle oproti placebu o 39 % [HR 0,61 (95% CI; 0,51 – 0,72, p < 0,000000028)]. Četnost výskytu nežádoucích účinků a závažných nežádoucích účinků se mezi léčebnými skupinami nelišila.

SGLT2i – inhibitory sodíko-glukózoového kotransportéru, CKD – chronické onemocnění ledvin, RRR – relativní redukce rizika, ARR – absolutní redukce rizika, SoC – standardní terapie, HR – hazard ratio, CI – konfidenční interval, eGFR – odhadovaná míra glomerulární filtrace.

Reference: 1. Heerspink HJL et al. N Engl J Med. 2020;383(15):1436–1446.

Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA® 10 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: Dapagliflozinum propandiolium monohydricum odpovídající dapagliflozinum 10 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktosy. **Terapeutické indikace:** Diabetes mellitus 2. typu (DM2) – u dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších - jako přídavná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykémie - jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance; - jako přídavná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě DM2. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykémie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Srdeční selhání (SS)** – k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním. **Chronické onemocnění ledvin (CKD)** – k léčbě dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovými sekretagogy, lze uvažovat o jejich snížení dávce, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Přípravek se podává perorálně, jednou denně, kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo. Tablety se polykají celé. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Není nutná úprava dávky s ohledem na funkci ledvin. Nedoporučuje se zahájit léčbu dapagliflozinem u pacientů s eGFR < 25 ml/min. Účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy závisí na funkci ledvin, a je snížena u pacientů s eGFR < 45 ml/min a pravděpodobně chybí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a je třeba zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykémie. Dapagliflozin se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu. Nedoporučuje se upravovat dávku dle věku. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opatnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolat dapagliflozinem představovat riziko. U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2i), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni s ohledem na riziko DKA. Více informací viz SPC. Pokud se vyskytnou známky nebo symptomy ketoacidózy, mají být pacienti poučeni, aby si změřili hladiny ketonů. Po uvedení přípravku SGLT2i na trh byly u pacientů hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perineae (Fournierova gangréna) – jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladnou léčbu a je třeba poučit pacienta. Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest. Zkušenosti s dapagliflozinem u pacientů se SS ve třídě IV podle NYHA jsou omezené. *Pacienti s infiltrativní kardiomyopatií nebyli studováni. Nejsou žádné zkušenosti s dapagliflozinem v léčbě CKD u pacientů bez diabetu, kteří nemají albuminurii. Pacienti s albuminurií mohou mít z léčby dapagliflozinem větší prospěch. Ve studiích pacientů s DM2 s SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. Starší pacienti (≥ 65 let) mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece. Pacienti léčení dapagliflozinem budou mít pozitivní výsledek testu na glukózu v moči, což je dáno mechanismem účinku léčivé látky. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Nedoporučuje se monitorovat glykémii metodou stanovení 1,5-AG, neboť měření není u pacientů užívajících SGLT2i spolehlivé. Dapagliflozin může zvyšovat renální exkreci lithia a hladina lithia v krvi se může snížit, koncentrace lithia v séru se má kontrolovat častěji. **Těhotenství a kojení:** Nejsou dostupné údaje o použití dapagliflozinu u těhotných žen. Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit. Není známo, zda se dapagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Forxiga nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykémie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulínem. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly infekce pohlavních orgánů, výskyt hypoglykémii byl srovnatelný s placebem, jejich frekvence se zvýšila při kombinaci se SU či inzulínem. Dalšími častými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, závrata, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidemie a vyrážka. Méně časté jsou plísňové infekce, objemová deplece, žízeň, zácpa, sucho v ústech, nurytie, vulvovaginální pruritus, pruritus genitálu, zvýšený kreatinin či zvýšená močovina v krvi, snížená tělesná hmotnost, vzácně DKA (při použití u DM2), velmi vzácně angioedém, tubulointersticiální nefritida. U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangrény. Celkový bezpečnostní profil dapagliflozinu u pacientů s SS a CKD odpovídal známému bezpečnostnímu profilu dapagliflozinu. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevychladí se. **Druh obalu a velikost balení:** Al/Al blister, 28 a 98 potahovaných tablet v neperforovaných kalendářních blistrech; 30x1 a 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/1/12/795/007-008, EU/1/12/795/009-010. **Datum revize textu:** 19. 5. 2023.

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

© AstraZeneca 2023. Registrovaná ochranná známka FORXIGA je majetkem AstraZeneca plc. Referenční číslo dokumentu: 19052023API. Přípravek Forxiga 10 mg je v ČR hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, pouze na lékařský předpis. Na trhu nemusí být aktuálně dostupná všechna balení. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 – Jinonice, tel.: +420 222 807 111, <http://www.astrazeneca.cz>.

CZ-4842 | Datum přípravy: 8/2023

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

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

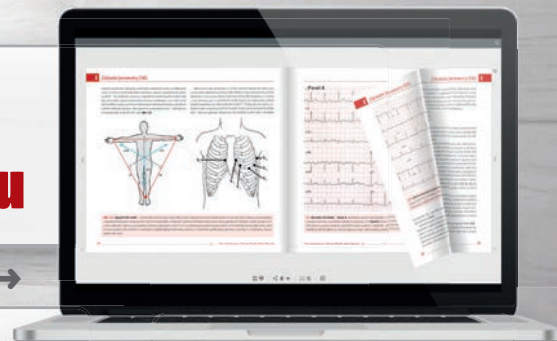
AstraZeneca 

26. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):861-869.
27. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):861-869.
28. Doporučení ČNS a ČSKB ČLS JEP k diagnostice chronického onemocnění ledvin (odhad glomerulární filtrace a vyšetřování proteinurie). *Postgraduální nefrologie*. 2021;19(3):1-42.
29. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*. 2018 Jul;94(1):26-39.
30. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation*. 2016 Sep 6;134(10):752-772.
31. Rajasekaran H, Lytvyn Y, Cherney DZ. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. *Kidney Int*. 2016 Mar;89(3):524-526.
32. Persson F, Rossing P, Vart P, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Efficacy and Safety of Dapagliflozin by Baseline Glycemic Status: A Prespecified Analysis From the DAPA-CKD Trial. *Diabetes Care*. 2021 Aug;44(8):1894-1897.
33. Correa-Rotter R, Chertow GM, Mark PB, et al. Effects of Dapagliflozin in Patients with CKD and Albuminuria, with and Without Diabetes, by Use and Non-Use of Cardiovascular Medications: DAPA-CKD Trial. *J Am Soc Nephrol* 32: 2021. Abstract P02365.

34. Provenzano M, Jongs N, Vart P, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. The Kidney Protective Effects of the Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor, Dapagliflozin, Are Present in Patients With CKD Treated With Mineralocorticoid Receptor Antagonists. *Kidney Int Rep*. 2021 Dec 14;7(3):436-443.
35. Heerspink HJL, et al. Presented at: 59th European Renal Association Congress; May 19-22, 2022; Paris Expo Porte de Versailles, Paris, Ile-de-France, France.
36. McMurray J. Presented at Virtual EASD Annual Meeting 2021; September 27-October 1st; Virtual.
37. McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of Dapagliflozin in Patients With Kidney Disease, With and Without Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2021 Nov;9(11):807-820.
38. Wheeler DC, Stefánsson BV, Batiushin M, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Oct 1;35(10):1700-1711.
39. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Jan;9(1):22-31.
40. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2021 Jul;100(1):215-224.

Vyberte si publikace z různých oblastí medicíny v našem e-shopu

Prolistujte si ukázky z knih →



► Knihy oceňované odbornými společnostmi

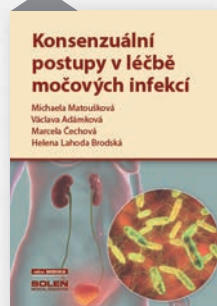


Cena děkana LF UP za významnou publikační činnost za rok 2013 v kategorii monografie a 2. místo v literární soutěži České internistické společnosti.



Cena České onkologické společnosti za nejlepší knižní publikaci 2017 a také 1. místo v soutěži České urologické společnosti o nejlepší vědeckou publikaci za rok 2017 v kategorii „Monografie nebo postgraduální učební text“.

Cena České urologické společnosti ČLS JEP za rok 2022



► Publikace ke stažení zdarma ► E-verze časopisů za zvýhodněnou cenu



Léčba covidu-19 u rizikového pacienta

Jedno ze symposií společnosti Pfizer bylo věnováno aktuálnímu přístupu k infekci covid-19. Prim. MUDr. Monhart připomněl, že stále pozorujeme sezónní vlny výskytu covidu-19 a že s sebou toto onemocnění i dnes nese riziko hospitalizace nebo úmrtí, zejm. pro rizikové pacienty. Představil mezioborové stanovisko z dubna 2023, které nově definuje jedince se zvýšeným rizikem progresu covidu-19, u nichž je třeba rychle provést test a zahájit léčbu antiviroty. Prezentoval výsledky dosažené s nirmatrelvirem + ritonavirem (Paxlovid®), jediným registrovaným perorálním lékem na covid-19, který snižuje riziko hospitalizace a úmrtí na toto onemocnění u rizikových pacientů o 89 %. Léčbu je ale nutné nasadit do 3–5 dnů od vzniku příznaků. Tento pohled internisty doplnil MUDr. Strojil o pohled infektologa. Zdůraznil, že nirmatrelvir + ritonavir může předepsat lékař každé specializace u dospělých pacientů s covidem-19 a zvýšeným rizikem progresu onemocnění, kteří dosud nepotřebují hospitalizaci ani podávání kyslíku. Vysvětlil, proč si nirmatrelvir zachovává účinnost i proti mutacím viru SARS-CoV-2, i úlohu ritonaviru při prodlužování biologického poločasu nirmatrelviru. Ritonavir je ale jako inhibitor CYP3A4 důvodem potenciálních lékových interakcí, kterým je třeba věnovat pozornost. MUDr. Strojil tyto interakce shrnul spolu s ujištěním, že v klinické praxi jsou dobře řešitelné i vzhledem ke krátkodobému podávání nirmatrelviru + ritonaviru. Zdůraznil, že tato jednoduchá perorální 5denní léčba má silný potenciál snížit riziko úmrtí, závažnost infekce a významně eliminovat potřebu hospitalizace u rizikových nemocných s covidem-19.

Covid-19 – kam jsme se posunuli

Přednášel: MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D., FEFIM

Interní oddělení Nemocnice Znojmo

Současná prevalence a rizika covidu-19

Covid-19 není příběh, který skončil, jde o infekci, se kterou se budou lékaři stále setkávat. I v roce 2023 je od září patrná podzimní vlna infekce. Na začátku listopadu 2023 se jednalo o prevalenci zhruba 8000 nemocných (s aktuálně probíhajícím onemocněním), ovšem skutečný výskyt covidu-19 je zřejmě vyšší, protože velká část pacientů test nepodstoupí. Poměr pozitivních testů k provedeným testům byl v tomto období kolem 27 %. Jde o první případy onemocnění, ale i první, druhé i častější reinfekce (1).

Covid-19 nejvíce ohrožuje seniory a pacienty s chronickým onemocněním. Snahou je vyhnout se úmrtím a hospitalizacím z důvodu této infekce. Nejvýznamnější rizikový faktor hospitalizace pro covid-19 je věk. Ve věkové skupině nad 65 let je riziko hospitalizace 5x vyšší v porovnání s referenční věkovou skupinou 18–29 let, u seniorů nad 75 let je riziko 8násobné, nad 85 let 10násobné. Riziko hospitalizace stoupá ale již od 30 let věku a ve věkové skupině 50–65 let je 3násobně vyšší než u referenční skupiny (2, 3). Věk je také nejvýznamnějším rizikovým faktorem úmrtí na covid-19. Ve skupině nad 65 let stoupá toto riziko 60x oproti referenční skupině. Ovšem již ve věku 30–39 let je 3násobné, 40–49 let 10násobné a 50–65 let 25násobné (2, 3). Česká data ukazují, že 93 % ze všech úmrtí na covid-19 v období listopad 2022 – listopad 2023 bylo ve skupině nad 65 let (1).

Mezioborové stanovisko pro léčbu covidu-19 z dubna 2023

I když toto procentuální zastoupení zůstane asi nezměněno, nevyužitý terapeutický potenciál u této infekce by mohl snížit absolutní

počet úmrtí na covid-19. V dubnu 2023 bylo ve spolupráci několika odborných společností včetně České internistické společnosti vydáno mezioborové stanovisko pro použití antiviroty v prevenci progresu covidu-19. Antivirotická léčba je doporučena u rizikových pacientů. Mezi pacienty s vysokým rizikem progresu patří dle tohoto stanoviska (4):

- všechny osoby starší 65 let;
- jedinci se závažnou poruchou imunity:
 - po transplantaci solidního orgánu,
 - 2 roky po terapii CAR-T lymfocyty,
 - s onkologickou a hematologickou léčbou,
 - s biologickou léčbou cílenou na B lymfocyty,
 - s dlouhodobou terapií kortikosteroidy nebo imunosupresivy,
 - se závažným primárním imunodeficitem,
 - s pokročilou infekcí HIV;
- osoby se závažným chronickým plicním onemocněním:
 - s progredující plicní fibrózou,
 - s cystickou fibrózou,
 - s non-CF bronchiektáziemi,
 - s CHOPN III–IV,
 - s těžkým astmatem;
- jedinci s ≥ 3 současně se vyskytujícími komorbiditami:
 - s BMI ≥ 35 kg/m²,
 - ve věku ≥ 55 let s léčenou arteriální hypertenzí
 - ve věku ≥ 55 let s BMI ≥ 30 kg/m²,
 - s chronickým onemocněním ledvin v dispenzari-
zaci (CKC3–5),
 - s jaterní cirhózou,

- s diabetem léčeným antidiabetiky nebo inzulinem,
- s chronickým plicním onemocněním léčeným specialistou (neuvezené výše),
- s plicní hypertenzí,
- s obstrukční a centrální spánkovou apnoe,
- s trombofilním stavem v dispenzární péči.

Poslední skupinu přitom tvoří velká část pacientů interní medicíny.

Podle tohoto stanoviska by všichni uvedení pacienti se zvýšeným rizikem progresu covidu-19 měli být po zjištění této infekce léčeni antiviroty. Antivirotika by měla být volena na základě účinnosti, tj. snížení relativního rizika (RRR) hospitalizace a úmrtí, prokázané v randomizovaných klinických studiích po zohlednění kontraindikací a potenciálních lékových interakcí (4).

Účinnost a bezpečnost nirmatrelviru + ritonaviru v prevenci progresu covidu-19

U nirmatrelviru dosahuje RRR hospitalizace nebo úmrtí v souvislosti s covidem-19 89 % (4, 5). Tato data vycházejí z výsledků studie EPIC-HR, 5 do které byli zařazeni symptomatictí pacienti s covidem-19 a vysokým rizikem závažného průběhu. Terapie zahrnovala nirmatrelvir v dávce 300 mg + ritonavir v dávce 100 mg, nebo placebo každých 12 hod. po dobu 5 dnů. Primárním sledovaným parametrem byl počet hospitalizací nebo úmrtí v souvislosti s covidem-19 z jakékoli příčiny do 28. dne. Na doporučení nezávislého výboru pro monitorování dat a po konzultaci s FDA byl nábor pacientů do studie zastaven z důvodu účinnosti prokázané v průběžné analýze po zařazení 45 % cílového počtu pacientů.

Analyzováno bylo 2 113 nemocných. Výsledky ukázaly již uvedené 89 % snížení rizika primárního sledovaného parametru při léčbě nirmatrelvirem + ritonavirem v porovnání s placebem u pacientů se zahájením léčby do 3 dnů od nástupu příznaků infekce (výskyt primárního sledovaného parametru 0,7 % vs. 6,5 %, $p < 0,0001$) a 86 % snížení tohoto rizika při zahájení léčby do 5 dnů od nástupu příznaků (0,9 % vs. 6,5 %, $p < 0,0001$). V hodnocené populaci nebyla do 28. dne

hlášena žádná úmrtí u pacientů, kteří dostávali nirmatrelvir + ritonavir, v porovnání s 12 (1,2 %) případy úmrtí u pacientů, kteří dostávali placebo. U pacientů starších 65 let činil pokles RRR primárního sledovaného parametru při nasazení nirmatrelviru + ritonaviru do 3 dnů od prvních příznaků infekce v porovnání s placebem dokonce 95 % (0,8 % vs. 14,6 %, $p < 0,0001$). Virová nálož SARS-CoV-2 na počátku a 5. den studie byla hodnocena u 499 pacientů. Při léčbě nirmatrelvirem + ritonavirem byl zjištěn zhruba 10násobný pokles virové nálože v porovnání s placebem.

Výsledky navíc doložily velmi dobrou bezpečnost hodnocených antivirotik. Výskyt nežádoucích účinků byl při podávání nirmatrelviru + ritonaviru srovnatelný s placebem, a to nežádoucích účinků dávaných do souvislosti s léčbou (23 % vs. 24 %) závažných nežádoucích účinků (1,6 % vs. 6,6 %) i nežádoucích účinků vedoucích k přerušení léčby (2,1 % vs. 4,2 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými během léčby hodnocenými antiviroty byly dysgeuzie (5,6 %), průjem (3,1 %), bolest hlavy (1,4 %), zvracení (1,1 %) a nauzea.

Postup léčby covidu-19 u rizikových pacientů v klinické praxi

Provádění testů na covid-19 není nutné u pacientů s projevy infekčního respiračního onemocnění bez zvýšeného rizika. Naopak u jedinců s výše uvedenými riziky je třeba jednat rychle. Pokud má takový pacient i jen mírné příznaky svědčící pro možnou infekci covidu-19 (zvýšená teplota, kašel, únava, obtíže s dýcháním, bolest v krku, zad, svalů, kloubů...) (6) nebo mu vyšel pozitivní doma provedený test nebo byl v kontaktu s osobou nakaženou covidem-19 a projeví se u něj příznaky nachlazení, je třeba provést test na covid-19 a v případě pozitivního výsledku zahájit léčbu do 3–5 dnů od vzniku příznaků. Pro preskripci antivirotik postačí pozitivní antigenní test provedený v ambulanci lékaře (Obr. 1) (7). Antivirotikum nirmatrelvir + ritonavir může předepsat lékař jakékoliv specializace a objednat kterákoliv lékárna, je plně hrazené ze zdravotního pojištění a náklady na něj nespádají do lékového rozpočtu lékaře (8). Včasné nasazení antivirotika zabrání dalšímu množení

Obr. 1. Postup vyšetření a léčby pacientů se zvýšeným rizikem progresu covidu-19

Postup pro lékaře



viru (9). Je ovšem nutné dokončit celou 5denní léčebnou kúru, i když se stav pacienta výrazně zlepší (10). Před předepsáním nirmatrelviru + ritonaviru je třeba u daného pacienta zkontrolovat stávající medikaci pacienta z pohledu možných lékových interakcí (10). Lékové interakce jsou v mnoha případech zvládnutelné.

Závěr

Covid-19 může i dnes způsobit vážné komplikace (zhoršení celkového zdravotního stavu, hospitalizaci či úmrtí) zejména u rizikových skupin pacientů. Mezioborové stanovisko z dubna 2023 nově definuje rizikové pacienty jako jedince od 65 let věku, osoby se závažnou poruchou imunity, pacienty se závažným chronickým plicním onemocněním a populaci s kombinací nejméně 3 dalších rizikových faktorů. Rizikový pacient by měl být v případě příznaků respirační infekce včas testován na covid-19 a účinně léčen. Testy jsou dostupné a plně hrazené zdravotními pojišťovnami. K preskripci antivirotik stačí pozitivní antigenový test provedený v ambulanci lékaře. K dispozici je účinný a jediný registrovaný perorální lék na covid-19: nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®). Jde o lék první volby pro perorální podání, který prokázal významné snížení rizika hospitalizace a úmrtí u rizikových pacientů o 89 % při nasazení do 3 dnů od vzniku příznaků a o 86 % při nasazení do 5 dnů. V podskupině pacientů nad 65 let kleslo riziko při nasazení léčby do 3 dnů dokonce o 95 %. Terapie přípravkem Paxlovid® by po ověření potenciálních lékových interakcí měla být zahájena co nejdříve po stanovení diagnózy covid-19 u všech rizikových pacientů.

Covid v roce 2023 – máme na víc

Přednášel: MUDr. Jan Strojil, Ph.D.

Infekční oddělení UP a FN Olomouc

Přenos, terapie a rizika covidu-19 na konci roku 2023

Na podzim 2023 tvořili 80 % hospitalizovaných na infekčním oddělení FN Olomouc pacienti s covidem-19. Dosud zde nebyl hospitalizován žádný nemocný s covidem-19, který profylakticky užíval antivirovou u léčbu při vzniku této infekce. Přestože je k dispozici profylaktická léčba a jsou jasně nastavená pravidla jejího podávání, její využívání u rizikových pacientů s covidem-19 je v české ambulantní praxi zjevně nedostatečné.

Hlavním způsobem přenosu covidu-19 je expozice respiračním tekutinám obsahujícím infekční virus – nejčastěji jde o vdechování velmi jemných kapének nebo o ulpění větších kapének na sliznicích úst, nosu nebo oka zanesených znečištěnou rukou (11). Odhadovaná inkubační doba onemocnění covid-19 je až 14 dnů od expozice viru, medián inkubační doby je 4 až 5 dnů (12). Nejčastější příznaky stále zahrnují kašel, horečku, bolest svalů, zimnici, únavu, bolest hlavy a dušnost (13). Nejčastějším důvodem hospitalizace pro covid-19 je ztráta soběstačnosti a celkové zhoršení stavu.

Monoklonální protilátky, které snižovaly riziko závažného průběhu covidu-19 u rizikových pacientů, nejsou již z důvodu současné mutace spike proteinu SARS-CoV-2 a vyplývající neúčinnosti indikovány. V prevenci rozvoje choroby zůstávají p. o. a i. v. antivirotika. V časně fázi infekce je tedy dnes důležitá protivirová terapie, v pozdějších rozvinutých stádiích choroby pak léčba zaměřená na potlačení přehnané zánětlivé reakce.

Na covid-19 umíraly na podzim 2023 zhruba 3 osoby za den. Úmrtí ale není jediným rizikem těžkého průběhu covid-19. Zejména u seniorů bývá hospitalizace dlouhodobá s velmi pomalým návratem k soběstačnosti v řádu týdnů a měsíců. Stále platí, že kolem 15 % pacientů má více než 4 týdny po prodělání infekce covid-19 dlouhodobé nebo vracející se následky, a to bez ohledu na závažnost průběhu samotného onemocnění covid-19 (14). Může jít o systémové příznaky (únava, nevolnost, teplota, zimnice aj.) nebo o příznaky spojené s emocemi a náladou (úzkost, podrážděnost, deprese, bezradě aj.) (14, 15). Nejvyšší výskyt tohoto tzv. dlouhého covidu je ve věkové skupině 40–59 let (a častější u žen) (16), což má vzhledem k pracovní produktivitě těchto osob dopad na celou společnost.

U rizikových pacientů je třeba covid-19 stále vnímat jako významnou infekci, ke které ale můžeme aktivně přistupovat. K dispozici jsou antivirotika s prokázanou účinností v profylaxi těžkého průběhu infekce, kterou dokládá i klinická praxe, a ačkoliv byla indikační kritéria zpřísněna, stále je splňuje velká část pacientů, a u těch by lékaři neměli s jejich nasazením váhat.

Mechanismus účinku nirmatrelviru + ritonaviru

Na rozdíl od monoklonálních protilátek zůstává cílový enzym SARS-CoV-2, na který se váže nirmatrelvir, evolučně velmi dobře konzervován a zachován. Jde o aktivní místo Mpro. Jeho inhibice způsobuje, že protein nedokáže zpracovávat polyproteinové prekurzory, a tím dochází k zastavení replikace viru (17–19). Nirmatrelvir si proto zachovává účinnost i u mutací tohoto viru. Biologický poločas nirmatrelviru je velmi krátký, a proto se podává v kombinaci s ritonavirem, který jako inhibitor CYP3A4 zvyšuje biologickou dostupnost nirmatrelviru zpomalením jeho metabolismu prostřednictvím CYP3A4. Ritonavir tedy nemá účinnost proti SARS-CoV-2 pouze zvyšuje expozici nirmatrelviru. Současně je ale důvodem, proč je třeba věnovat pozornost lékovým interakcím přípravku Paxlovid®.

Nirmatrelvir + ritonavir v praxi

Antivirotikum Paxlovid® je indikováno k léčbě dospělých s covidem-19, kteří nepotřebují léčbu kyslíkem a mají zvýšené riziko progresu onemocnění. Doporučená dávka je 300 mg nirmatrelviru + 100 mg ritonaviru (2 růžové a 1 bílá tableta) každých 12 hodin po dobu 5 dnů (odpovídá 1 balení léku). Návod na užívání léků je velmi názorný. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, pokud je eGFR ≥ 30 až < 60 ml/min, je třeba snížit dávku na 150 mg/100 mg každých 12 hodin po dobu 5 dnů, pokud je eGFR < 30 ml/min, nemá být nirmatrelvir + ritonavir podáván. Rovněž nemá být podáván u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Pokud pacient vynechá dávku, má ji užít, pokud si na ni vzpomene do 8 hodin od doby, kdy lék obvykle užívá, a dál pokračovat podle normálního dávkovacího schématu. Pokud od vynechané dávky uplynulo více než 8 hodin, nemá pacient již vynechanou dávku užít a má pokračovat s další dávkou v obvykle plánovanou dobu. Dávka se nezdvíjnásobuje. Tablety je nutno polykat celé a nemají se žvýkat, dělit ani drtit (10).

Následující tabulka uvádí přehled lékových interakcí nirmatrelviru + ritonaviru. Některé léky nelze současně s nirmatrelvirem + ritonavirem podávat, u některých je doporučena úprava dávky a u většiny přípravků s lékovou interakcí s nirmatrelvirem + ritonavirem je doporučeno jen klinické/laboratorní monitorování (10). Interakcí se není třeba obávat,

jsou v praxi velmi dobře řešitelné i vzhledem ke krátké době antivirové léčby nirmatrelvirem + ritonavirem. Algoritmus managementu lékových interakcí nirmatrelviru + ritonaviru ukazuje obrázek 2 (20).

Jako zdroje informací pro posouzení lékových interakcí nirmatrelviru + ritonaviru lze použít SPC PAXLOVID (10), globální webovou stránku PAXLOVID – Interaction finder společnosti Pfizer (21), interaktivní tabulku Liverpool interaction checker (22) či zjednodušenou tabulku interakcí

České odborné společnosti klinické farmacie (23). Potenciálním lékovým interakcím nirmatrelviru + ritonaviru je také věnován článek doc. Slávy z května 2023 (24).

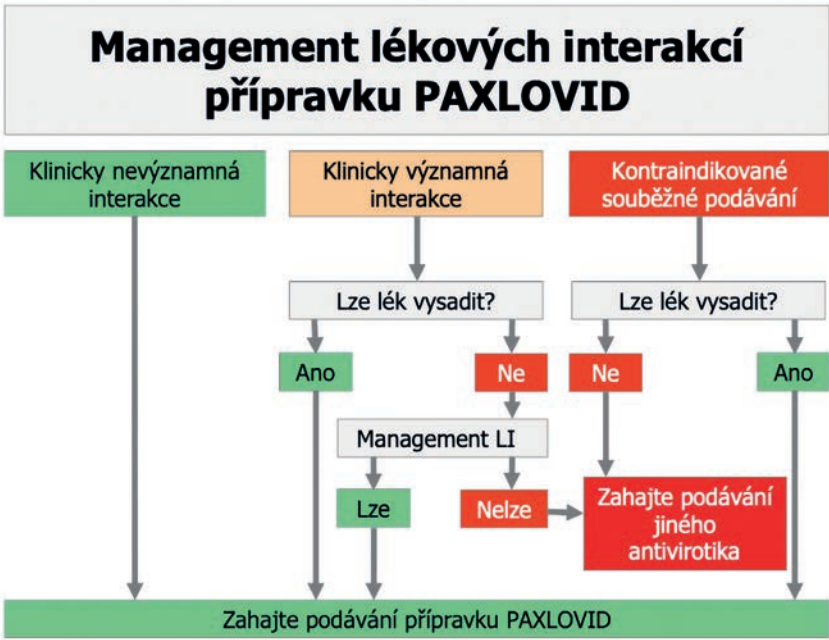
Nirmatrelvir + ritonavir může předepsat lékař jakékoliv specializace – praktický lékař, ambulantní specialista i lékař v nemocnici. Lze využít předpis na e-recept. Tato antivirová léčba by měla být poskytnuta pacientům s prokázaným mírným a středně těžkým covidem-19, kteří

Tab. 1. Lékové interakce nirmatrelviru + ritonaviru (10)

Skupina léků	Kontraindikováno / nedoporučuje se	Doporučena úprava dávky	Klinické (laboratorní) sledování	Bez potřeby úpravy dávky monitorování
Opioidy			fentanyl, methadon, buprenorfin, morfin, pethidin	
	amiodaron, dronedaron, propafenon		digoxin	
Léky na astma/CHOPN			teofylin	
Antikoagulancia		dabigatran	warfarin	
Antiepileptika	fenobarbital, fenytoin, karbamazepin		lamotrigin	
Antidepresiva			amitriptylin, fluoxetin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin, loratadin	
Antihistaminika				bilastin
Antibiotika				klarithromycin
Antihypertenziva				
Statiny	lovastatin, simvastatin	atorvastatin	rosuvastatin	fluvastatin pravastatin
Antikoncepce		ethinylestradiol		
Imunosuprese		cyklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus		
Hormony štítné žlázy	Doporučeno je monitorování TSH měsíc po zahájení/ukončení léčby			

CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc, TSH – tyreotropní hormon

Obr. 2. Management lékových interakcí (LI) nirmatrelviru + ritonaviru (20)



COVID?

PAXLOVID.

Jedněte rychle. I u pacientů s lehkými symptomy může onemocnění rychle přejít do závažné formy.^{3,4}

Josef, 65 let, kuřák*

Zahajte terapii přípravkem PAXLOVID co nejdříve po stanovení diagnózy COVID-19 u všech vašich rizikových pacientů.^{1†}



snížení relativního rizika hospitalizace nebo úmrtí ve studii EPIC-HR ve srovnání s placebem ($p < 0,001$)^{1***}

* Výše uvedené hypotetické popisné informace, obrázky a lékařské údaje mají pouze ilustrativní charakter a netýkají se skutečných pacientů. Informace jsou určeny pro odborné zdravotnické pracovníky a jsou poskytovány pouze pro vzdělávací účely. Veškerá rozhodnutí týkající se péče o pacienty musí být učiněna s ohledem na individuální charakteristiky pacienta, včetně posouzení možných přínosů a rizik.

** Studie EPIC-HR (N = 2 113) je randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická hodnocení fáze II/III zahrnující nehospitalizované, symptomatické dospělé pacienty s laboratorně potvrzenou diagnózou infekce virem SARS-CoV-2, u nichž je vysoké riziko progresu do závažné formy onemocnění COVID-19. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří museli být hospitalizováni v souvislosti s onemocněním COVID-19 nebo kteří zemřeli z jakékoliv příčiny do 28. dne, pokud u nich byla léčba zahájena do 3 dnů od nástupu příznaků. Sekundární cílový parametr podobným způsobem hodnotil pacienty, u nichž byla léčba zahájena do 5 dnů od nástupu příznaků.¹²

† Pacienti definováni jako dospělí, kteří nevyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem a kteří mají zvýšené riziko progresu do závažné formy onemocnění COVID-19.¹

COVID-19, koronavirové onemocnění 2019; **CYP**, cytochrom P450; **EPIC-HR**, Evaluation of Protease Inhibition for Covid-19 in High-Risk patients; **EU**, Evropská unie; **HIV**, virus lidského imunodeficitu; **OPA/Al/PVC**, polyamid/hliník/polyvinylchlorid; **p**, hladina statistické významnosti; **SARS-CoV**, syndrom akutního respiračního selhání způsobený virem SARS-CoV; **SPC**, Souhrnná informace o přípravku.

Reference: 1. SPC Paxlovid. 2. Hammond J et al. N Engl J Med. 2022;386(15):1397-1408. 3. Siddiqui H. et al. J Heart Lung Transplant. 2020;39(5):405-407. 4. Bestetti R. et al. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(13):7212.

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Zkrácená informace o přípravku: Paxlovid 150 mg + 100 mg potahované tablety, **Složení:** nirmatrelvir 150 mg, ritonavir 100 mg; a další pomocné látky. **Indikace:** K léčbě onemocnění COVID-19 u dospělých pacientů, kteří nevyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem a u kterých je zvýšené riziko progresu do závažné formy onemocnění COVID-19. **Dávkování a způsob podání:** 300 mg nirmatrelviru (dvě 150 mg tablety) se 100 mg ritonaviru (jedna 100 mg tableta). Užívá se společně perorálně, každých 12 hodin po dobu 5 dnů. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na pomocnou látku, Léčivé přípravky, jejichž clearance je vysoce závislá na CYP3A nebo které jsou silnými induktory CYP3A. Léčivé přípravky, které jsou kontraindikovány pro souběžné užívání s léčivým přípravkem Paxlovid. **Zvláštní upozornění:** Interakce s léčivými přípravky metabolizovanými CYP3A. Nepodávat pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin, s těžkou poruchou funkce jater; opatrnost u pacientů s již existujícím onemocněním jater. Byly hlášeny případy hypertenze, je nutno věnovat zvláštní pozornost zejména starším pacientům včetně pravidelného monitorování krevního tlaku. Riziko rozvoje rezistence HIV-1. **Interakce:** S léčivými přípravky, které jsou metabolizovány CYP3A; má afinitu k cytochromu P450, k P-glykoproteinu (P-gp). Interakce s mnoha léčivými přípravky. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nedoporučuje se užívat během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci. Kojení má být přerušeno během léčby a i po dobu 7 dnů od dokončení léčby. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Neočekává se vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): dysgeuzie, průjem, bolest hlavy, zvracení, nauzea. **Předávkování:** Neexistuje žádné specifické antidotum. **Uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** OPA/Al/PVC blistry obsahující 30 tablet. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/22/1625/001. **Datum poslední revize textu:** 20.11.2023. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznámte s úplnou informací o přípravku.



Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5
Tel.: +420 283 004 111, fax: +420 251 610 270, www.pfizer.cz

PP-C10-CZE-0029



Paxlovid™
(nirmatrelvir 150 mg tablety | ritonavir 100 mg tablety)

mají vysoké riziko progresu do závažného onemocnění s potřebou hospitalizace. Podmínkou je věk > 18 let, pozitivita testu na SARS-CoV-2 (antigenní či PCR), zahájení léčby do 5 dnů od nástupu příznaků, klinický stav pacienta nevyžadující hospitalizaci ani podávání kyslíku pro covid-19 a příznivá dlouhodobá prognóza.

Závěr

Paxlovid® je první inhibitor proteázy speciálně navržený proti SARS-CoV-2 s potvrzenou účinností *in vitro* i na jiné typy koronavirů

a různé varianty SARS-CoV-2 včetně varianty omikron. Podává se co nejdříve po zjištění onemocnění covid-19 (do 5 dní od nástupu příznaků) 2× denně po dobu 5 dnů ve formě tablet. Je indikován k léčbě dospělých, kteří nepotřebují hospitalizaci a doplňkovou léčbu kyslíkem a u nichž je zvýšené riziko přechodu do závažné formy onemocnění covid-19. Na základě výsledků klinických studií má potenciál snížit riziko úmrtí a závažnost infekce a významně eliminovat riziko hospitalizace.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

1. Ministerstvo zdravotnictví ČR. Onemocnění aktuálně. Available from: <https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/covid-19/prehledy-khs>. Navštíveno 8. 11. 2023.
2. Underlying medical conditions associated with higher risk for severe COVID-19: information for healthcare professionals. Centers for Disease Control and Prevention. Updated June 15, 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>. Navštíveno 10. 8. 2022.
3. Risk for COVID-19 infection, hospitalization, and death by age group. Centers for Disease Control and Prevention. Updated July 29, 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/hospitalization-death-by-age.html>. Navštíveno 10. 8. 2022.
4. Web SVL. Mezioborové stanovisko k použití antivirov v prevenci progresu covidu-19. Available from: <https://www.svl.cz/zpravy/mezioborove-stanovisko-k-pouziti-antivirov-v-prevenci-progrese-covidu-19-2042023.html>. Navštíveno 4. 9. 2023
5. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022 Apr 14; 386(15): 1397-1408.
6. Štefan M, Chrdle A, Husa P, et al. Covid-19: diagnostika a léčba. Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP (verze 06/10/2022). Available from: <https://infektologie.cz/DPCovid21/DP5-covid-DP-podrobny-10-22.pdf>. Navštíveno 24. 2. 2023.
7. Organizační opatření VZP ČR č.55/2020 v souvislosti s onemocněním COVID-19 způsobeným virem SARS-CoV-2. Available from: https://media.vzpstatic.cz/media/Default/dokumenty/covid-19/organizacni-opatreni_55_2020--diag-ag-testovani-u-vpl-pldd.pdf. Navštíveno 24. 2. 2023.
8. Organizační opatření VZP ČR č.13/2022 v souvislosti s onemocněním COVID-19 způsobeného virem SARS-CoV-2. Available from: https://media.vzpstatic.cz/media/Default/dokumenty/covid-19/organizacni-opatreni_13_2022-predepsani-lp-paxlovid-a-lagevrio-za-hospitalizace.pdf. Navštíveno 9. 1. 2023.
9. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020 May; 39(5): 405-407.
10. SPC Paxlovid. www.sukl.cz
11. CDC; How COVID-19 Spreads? Poslední aktualizace 8/2022. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html>. Navštíveno v říjnu 2022.
12. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020 May 5; 172(9): 577-582.
13. Burke RM, Killerby ME, Newton S, et al; Case Investigation Form Working Group. Symptom Profiles of a Convenience Sample of Patients with COVID-19 - United States, January-April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jul 17; 69(28): 904-908.
14. CDC. Long COVID or Post-COVID Conditions. Poslední aktualizace 9/2022. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>. Navštíveno v říjnu 2022.
15. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health*. 2021 Sep;6(9): e005427.
16. National Center for Health Statistics. U.S. Census Bureau, Household Pulse Survey, 2022–2023. Long COVID. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/covid19/pulse/long-covid.htm>. Navštíveno 16. 4. 2023.
17. Yang H, Xie W, Xue X, et al. Design of wide-spectrum inhibitors targeting coronavirus main proteases. *PLoS Biol*. 2005 Oct; 3(10): e324;
18. Razali R, Asis H, Budiman C. Structure-Function Characteristics of SARS-CoV-2 Proteases and Their Potential Inhibitors from Microbial Sources. *Microorganisms*. 2021 Nov 30; 9(12): 2481.
19. Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS, et al. An oral SARS-CoV-2 Mproinhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. *Science*. 2021 Dec 24; 374(6575): 1586-1593.
20. Suchopár J. Paxlovid – management lékových interakcí. Pracovní setkání SIL 14. 6. 2022, hotel Marriott, Praha.
21. Pfizer. Global webpage Paxlovid. Available from: <https://www.covid19oralrx.com/en>. Navštíveno 13. 9. 2022.
22. University of Liverpool. COVID-19 Drug Interaction. Available from: <https://www.covid-19-druginteractions.org/>. Navštíveno 13. 9. 2022.
23. Česká odborná společnost klinické farmacie. Zjednodušená interakční tabulka. Available from: https://www.coskf.cz/images/Dokumenty/COVID-19/Paxlovid_A4.pdf. Navštíveno 23. 1. 2023.
24. Medical Tribune. Potenciál lékových interakcí kombinace nirmatrelviru + ritonaviru v reálné klinické praxi. Available from: https://www.tribune.cz/specialy/e-reprinty/potencial-lekovych-interakci-kombinace-nirmatrelvir-ritonavir-v-realne-klinicke-praxi_reprint/. Navštíveno 5. 9. 2023.

Včasná diagnostika získané hemofilie A

Přednášel: MUDr. Jaromír Gumulec

Klinika hematologické FNO a LF OU, Ostrava

Potřebě včasného zachytu a léčby získané hemofilie A byla věnována přednáška dr. Gumulce. Pro lékaře interní medicíny jsou hlavní body k zapamatování z této přednášky následující:

- Získaná hemofilie A je onemocnění vyššího věku (medián 74 let).
- Podstatou je tvorba autoprotilátek proti faktoru VIII.
- Projevem je spontánní dramatické, až života ohrožující krvácení u pacienta bez osobní anamnézy krvácivé choroby.
- Pokud je u pacienta s nevysvětleným krvácením (zejm. spontánním) zjištěno izolované prodloužení APTT, má být odeslán k hematologovi pro doplnění konfirmačních testů.
- Téměř polovina případů získané hemofilie A je důsledkem jiného onemocnění (často onkologického) nebo léčby. Zjištění a léčba příčiny ovlivňuje terapeutický postup i klinické výsledky.
- Léčba získané hemofilie A zahrnuje hemostatickou léčbu, eradikaci protilátek proti faktoru VIII a podpůrnou péči.
- Pozornost je třeba věnovat možným závažným infekcím při imunosupresivní léčbě získané hemofilie A a tuto léčbu individualizovat.
- Zásadní je mezioborový přístup a dobrá spolupráce internistů s klinickými hematology.

Dále uvádíme souhrn celé přednášky.

Definice a epidemiologie

Získaná hemofilie A je vzácně se vyskytující onemocnění, které se manifestuje spontánním krvácením u pacientů s negativní osobní anamnézou významných krvácivých projevů. Krvácení bývá často velmi dramatické. Odhadovaná incidence získané hemofilie A je 1–2 případy na milion obyvatel za rok, ovšem řada případů zůstává nepoznaných. Pozdě diagnostikované nebo nepoznané onemocnění znamená přetrvávající riziko krvácení. Jde o nemoc vyššího věku s mediánem vzniku 73,9 let. Lehce častěji jsou postiženi muži (57 % případů) s výjimkou věku 25–40 let, kdy převažuje postpartální hemofilie A, objevující se u žen po šestinedělí (1, 2, 3).

Při vyšetření je zjištěno izolované výrazné prodloužení APTT (aktivovaný parciální tromboplastinový test), což je test, který odráží nedostatek koagulačního faktoru VIII (FVIII). Pokud je tedy u pacienta s nevysvětleným krvácením zjištěno izolované prodloužení APTT, má být odeslán k hematologovi pro doplnění konfirmačních testů (4).

Patofyziologie

Podstatou získané hemofilie A je autoimunitní odpověď s tvorbou protilátek proti funkčním epitopům FVIII. Imunitní odpověď je častěji oligoklonální nebo polyklonální, spíše než monoklonální. Protilátky jsou

z různých tříd imunoglobulinů, převážně IgG4, vlastnosti autoprotilátek se ale mohou měnit v průběhu nemoci nebo imunosupresivní léčby (uplatňují se protilátky rezistentnější k léčbě) (5–8). Autoprotilátky částečně nebo kompletně neutralizují aktivaci nebo funkci FVIII nebo akcelerují jeho clearance (např. ve slezině). Nejvíce refrakterní bývají protilátky třídy IgA anti-FVIII, jejichž výskyt je spojen i s vyšším rizikem mortality. V praxi se ale třídy protilátek běžně nestanovují. Na rozdíl od ostatních krvácivých chorob nelze aktivitu FVIII ani titr protilátek (inhibitoru) použít pro predikci tíže krvácení, tyto parametry ale mohou být prediktorem doby do odpovědi, kvality odpovědi i celkového přežití. Pacienti s aktivitou FVIII < 1 % anebo hladinou inhibitoru > 20 BU/ml mají vyšší pravděpodobnost pozdní anebo nestabilní odpovědi a potřebují agresivnější léčbu (4–8).

Klinické projevy

Jak již bylo uvedeno, hlavním klinickým projevem získané hemofilie A je spontánní krvácení u pacientů s negativní osobní anamnézou krvácivé choroby. Asi 10 % pacientů nekrvácí, přítomno je pouze prodloužení APTT. Pokud dojde ke krvácení, bývá u 97 % pacientů život ohrožující. Většina (77,4 %) krvácivých epizod vzniká spontánně. Může jít o ekchymózy, krvácení do svalů, krvácení do retroperitonea, epistaxi, hematurii, gastrointestinální krvácení, nitrolební krvácení či menorrhagie. Asi v 10 % jde o krvácení po úrazech nebo po lékařských intervencích, případně o komplikace gravidity (1–3, 5, 8).

Laboratorní diagnostika

U pacientů se získanou hemofií A je zjištěno izolované prodloužení APTT, zatímco protrombinový čas, koncentrace fibrinogenu i počet destiček jsou v referenčním rozmezí. Výsledky uvedených laboratorních parametrů lze získat do 1 hodiny. Při uvedeném laboratorním nálezů je třeba pacienta s nevysvětlitelným krvácením ihned odeslat ke specialistovi, který indikuje konfirmační testy. Při okamžité konzultaci hematolog doporučí potřebný odběr krve na vyšetření ve specializované laboratoři. Podle laboratorních výsledků vyloučí jiné příčiny prodlouženého APTT (např. deficiencie faktorů VIII, IX, X, XII, von Willebrandův syndrom, lupus antikoagulans) a na základě aktivity FVIII a přítomnosti protilátek proti tomuto faktoru stanoví diagnózu.

Data z registru EACH2 i z každodenní praxe ukazují, že velká část pacientů se získanou hemofií A je diagnostikována pozdě. Do druhého dne po zjištění krvácení je diagnóza stanovena jen u 38,2 % pacientů, přičemž u 35,3 % přesahuje doba do stanovení diagnózy 1 týden. Pozdní diagnóza a pozdní zahájení léčby je spojeno s přetrvávajícím rizikem až život ohrožujícího krvácení (1, 4, 9, 10).

Sekundární získaná hemofilie A

Získaná hemofilie A může být idiopatická, ale téměř u poloviny případů (48,1 %) bývá sekundární, tj. jde o důsledek jiného onemocnění nebo léčby. Identifikace a léčba základního onemocnění přitom zásadně ovlivňuje strategii a výsledky péče. Podle registru EACH2 spouští 11,8 % případů získané hemofilie A maligní nádorové onemocnění. Pro posouzení, jak bude pacient reagovat na léčbu, je také důležitá přítomnost jiného autoimunitního onemocnění, které je zjišťováno u 11,6 % nemocných (1).

Obr. 1. Příklad krvácení u získané hemofilie A – ekchymóza



Diagnostika případného onkologického onemocnění pacienta se získanou hemofilií A má být neinvazivní. Invazivní výkony je třeba provádět až po dosažení odpovědi na léčbu hemofilie A nebo po (finančně nákladné) přípravě. Jak ukazuje registr EACH2, medián doby odpovědi na léčbu je 32 dní při podávání kortikosteroidů (KS), 40 dnů u režimů s KS + cyklofosfamidem a 64 dnů u režimů s rituximabem. Odpověď bývá ale u režimů s cyklofosfamidem a zejména s rituximabem stabilnější (1, 11). Zde je nutný mezioborový přístup při rozhodnutí o postupu péče. Současně je třeba posoudit i infekční rizika imunosupresivní léčby. Dosažení léčebné odpovědi trvá týdny, a kromě snížení rizika krvácení je potřebná také ochrana před závažnými infekcemi. Mortalita spojená s imunosupresivní léčbou získané hemofilie A dosahuje 3,8 %. Důležitým faktem také je, že získaná hemofilie A bývá refrakterní, nedojde-li k remisi základního onemocnění. Proto nelze léčbu příčinného onkologického onemocnění u těchto nemocných odkládat na dobu po dosažení stabilizace stavu z hlediska rizika krvácení (11).

Léčba

Terapie pacientů se získanou hemofilií A zahrnuje 1) hemostatickou léčbu, jejímž cílem je zástava krvácení, 2) eradikaci inhibitoru FVIII, tj.



odstranění protilátek, které způsobují pokles aktivity FVIII, a 3) podpůrnou péči, která spočívá v léčbě komplikací krvácivé choroby, základního onemocnění a komplikací terapie.

Pokud se týká hemostatické léčby, je potřeba mít na paměti, že každé narušení integrity organismu je spojeno s krvácením. Je tedy nutné pečlivě zvažovat všechny invazivní výkony. Při léčbě krvácení u pacientů se získanou hemofilií A s hladinou inhibitoru > 5 BU/ml není opodstatněné podání plazmy nebo koncentrátů FVIII, protože protilátky vedou k rychlé inhibici FVIII. Podávají se přípravky s bypasovou aktivitou (koncentráty aktivovaného protrombinového komplexu [aPCC] nebo rekombinantní FVIIa) nebo rekombinantní porcinní FVIII. Léčba má pokračovat do spolehlivého zastavení krvácení, přičemž zde neplatí zkušenosti získané u pacientů s vrozenou hemofilií A. Trvá-li vysoké riziko krvácení, jsou na místě i profylaktické dávky hemostatické léčby (4, 9, 11–18).

K eradikaci inhibitoru se používá již zmíněná imunosupresivní léčba. Musí být ale individualizovaná, protože infekce, jako komplikace imunosupresivní léčby, mohou být spojeny s vyšší mortalitou než samotné krvácení. Agresivnější léčba se podává u pacientů s aktivitou FVIII < 1 % anebo hladinou inhibitoru > 20 BU/ml (2, 5, 10, 18–22).

V rámci podpůrné péče vyžadující komplexní přístup a již uvedenou léčbu komplikací krvácivé choroby, základního onemocnění i terapie, je potřebné nezapomínat na antitrombotickou profylaxi, např. u pacientů s fibrilací síní. Doporučen je návrat k protidestičkové nebo antikoagulační léčbě po úpravě deficitu FVIII u nekrvácějících pacientů (2, 19, 22).

Závěr

Získaná hemofilie A je vzácně se vyskytující onemocnění manifestované spontánním krvácením u pacientů s negativní osobní anamnézou významných krvácivých projevů. Pacienty s nevysvětleným krvácením a izolovaným prodloužením APTT je třeba bezodkladně odeslat k hematologovi z důvodu provedení konfirmačních testů. Pozdní diagnóza a pozdní nasazení léčby je spojeno s vyšší morbiditou i mortalitou nemocných. Vzhledem k tomu, že téměř polovina případů získané hemofilie A je sekundární, je důležitá identifikace případné příčiny, protože léčba základního onemocnění, zejm. maligních nádorů, ovlivňuje terapeutickou strategii a výsledky léčby. Zásadní je dobrá spolupráce internistů s klinickými hematology.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

VAŠE VOLBA V LÉČBĚ PACIENTŮ SE ZÍSKANOU HEMOFILIÍ

DOPORUČENÁ TERAPIE 1. VOLBY¹

- **Rychlý nástup a prodloužený účinek**
Jedinečný mechanismus účinku stimulující přirozený hemostatický proces^{2,3,4}
- **Flexibilní dávkování**
Řešení krvácivých stavů každému pacientovi na míru²
- **Pohodlná rekonstituce**
Bezehlová pomůcka pro rekonstituci
BAXJECT II Hi-Flow pro jednorázové použití²



Vybrané bezpečnostní informace (SSI): V souvislosti s domácí léčbou bylo spontánně hlášeno méně než 0,005 % TEE, žádné případy TEE v průběhu profylaktické léčby nebo ITI a žádné případy TMA.^{6,7,8}

Zkrácené informace o léčivém přípravku • FEIBA NF 25 U/ml prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok • FEIBA NF 50 U/ml prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok • Dříve než začnete přípravek předepisovat, seznámte se, prosím, s úplným souhrnem údajů o přípravku (SPC). **Složení:** Léčivá látka: factorum coagulationis complexus antiinhibens (antiinhibiční komplex koagulačních faktorů, Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity - FEIBA). Jedna injekční lahvička přípravku Feiba NF 25 U/ml obsahuje factorum coagulationis complexus antiinhibens 500 U, přičemž celkový obsah plazmatického proteinu (proteinum plasmatis humani) je 200 - 600 mg. Jeden ml přípravku Feiba NF 25 U/ml obsahuje factorum coagulationis complexus antiinhibens 25 U. Jedna injekční lahvička přípravku Feiba NF 50 U/ml obsahuje factorum coagulationis complexus antiinhibens 500 U/1000 U, přičemž celkový obsah plazmatického proteinu (proteinum plasmatis humani) je 200 - 600 mg/400 - 1200 mg. Jeden ml přípravku Feiba NF 50 U/ml obsahuje factorum coagulationis complexus antiinhibens 50 U. **Indikace:** Léčba a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A s inhibitory faktoru VIII, léčba a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií B s inhibitory faktoru IX, léčba a profylaxe krvácení u nehemofilických pacientů se získanými inhibitory faktorů VIII, IX a XI. Přípravek byl také použit v kombinaci s koncentrátem faktoru VIII k dlouhodobé léčbě s cílem úplně a trvale eliminovat inhibitor faktoru VIII a ojedinelé také u pacientů s inhibitory von Willebrandova faktoru. **Dávkování a způsob podání:** Dávkování a četnost podání by se vždy mělo řídit klinickou účinností v individuálním případě. Obecně se doporučuje podávat 50 až 100 U FEIBA NF na kg těl.hm. Celková jednotlivá dávka by však neměla přesáhnout 100 U/kg těl.hm. a maximální celková denní dávka nesmí přesáhnout 200 U/kg těl.hm., pokud závažnost krvácení neopravňuje a neospravedlňuje použití vyšších dávek. **Pediatrické použití:** zkušenosti u dětí do 6 let věku jsou omezené, dávkovací režim by měl být upraven podle klinického stavu dítěte jako u dospělých. **Profilaxe:** a) U pacientů s vysokým titrem inhibitoru a častým krvácením, u nichž nebyla úspěšná nebo se neuvazuje o ITI (imunotoleranční léčbě) se doporučuje dávka 70 - 100 U/kg těl.hm. ob den. Tato dávka může být zvýšena až na 100 U/kg těl.hm. denně, pokud pacient dále krvácí, nebo může být postupně snížena. b) U pacientů s vysokým titrem inhibitoru podstupujících ITI (imunotoleranční léčbu) může být přípravek podáván současně s koncentráty koagulačního faktoru VIII, v dávce 50 - 100 U/kg těl.hm. dvakrát denně, dokud nedojde k poklesu hladiny inhibitoru pod 2 BU. **Způsob podání:** intravenózní injekcí anebo infuzí. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli složku přípravku, diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC), akutní tromboza nebo embolie (včetně infarktu myokardu). **Upozornění a varování:** V průběhu léčby přípravkem se objevily tromboembolické příhody včetně diseminované intravaskulární koagulace (DIC), žilní trombózy, plicní embolie, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody, zejména po aplikaci dávek vyšších než 200 U/kg/den, při dlouhodobé aplikaci nebo u pacientů s dalšími rizikovými faktory tromboembolických příhod (včetně DIC, pokročilé aterosklerózy, crush syndromu nebo septikémie). Souběžná léčba rekombinantním faktorem VIIa může zvýšit riziko vzniku tromboembolické příhody. U pacientů s vrozenou nebo získanou hemofilií by měla být vždy zvažována možná existence takových rizikových faktorů. V klinických studiích s přípravkem FEIBA NF nebyla hlášena trombotická mikroangiopatie (TMA). Případy TMA byly hlášeny v klinickém hodnocení emicizumabu, kde pacienti dostávali přípravek FEIBA NF jako součást léčebného režimu při krvácení. Pro bližší informace o TMA hlášených v klinickém hodnocení emicizumabu viz souhrn údajů o přípravku pro emicizumab. Bezpečnost a účinnost přípravku FEIBA NF při krvácení u pacientů léčených emicizumabem nebyly stanoveny. Proto je nezbytné posouzení přínosu a rizika při podávání přípravku FEIBA NF pacientům léčeným emicizumabem, a tyto pacienti musí být pečlivě monitorováni lékařem, který vede jejich léčbu hemofilií. Hemofilní pacienti s inhibitory nebo se získanými inhibitory koagulačních faktorů, kteří jsou léčeni přípravkem, mohou mít zvýšený sklon ke krvácení a současně zvýšené riziko trombózy. In vitro testy jako je aPTT, doba srážení plné krve (WBCT) a tromboelastogram (TEG) jako doklad účinnosti nemusejí korelovat s klinickým zlepšením. Proto pokusy o normalizaci těchto hodnot zvyšováním dávky nemohou být úspěšné, a dokonce se zásadně nedoporučují vzhledem k možnému riziku navození DIC při předávkování. V případě neuspokojivé nebo snížené odpovědi na léčbu se doporučuje vyšetření počtu trombocytů, protože dostatečný počet funkčně intaktních trombocytů je považován za nezbytný pro účinnost FEIBA NF. Opatření zabráňující přenosu infekce v souvislosti s používáním léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy jsou považována za účinná u tzv. obalených virů jako je virus lidské imunodeficiency (HIV), virus hepatitidy B (HBV) a virus hepatitidy C (HCV), a u neobalených virů hepatitidy A (HAV). Přijatá opatření mohou mít omezenou účinnost na neobalené viry jako je parvovirus B19. Přesto nemůže být při podávání léčiv vyráběných z lidské krve nebo plazmy zcela vyloučena možnost přenosu infekce. To platí i pro jakékoli neznámé nebo vznikající viry a jiné patogeny. Přípravek Feiba NF 25 U/ml / Feiba NF 50U/ml obsahuje přibližně 40/80 mg sodíku v jedné injekční lahvičce. **Významné interakce:** Během léčby přípravkem je třeba zvážit možnost tromboembolických příhod, jsou-li používána systémová antifibrinolytika jako kyselina tranexamová a kyselina aminokapronová. Z tohoto důvodu se nesmí použít antifibrinolytika přibližně 6 až 12 hodin po podání přípravku FEIBA NF. Klinické zkušenosti z klinické studie s emicizumabem naznačují, že s emicizumabem může existovat potenciální léková interakce, pokud byl přípravek FEIBA NF použit jako součást léčebného režimu při krvácení, která může způsobit tromboembolické příhody a trombotickou mikroangiopatii. **Hlavní nežádoucí účinky:** a) četnost není známa: diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC), zvýšení titru inhibitoru (anamnestická odpověď), kopřivka, anafylaktická reakce, parestezie, snížení citlivosti, trombotická cévní mozková příhoda, embolická cévní mozková příhoda, somnolence, dysgeuzie, infarkt myokardu, tachykardie, trombóza, venózní trombóza, arteriální trombóza, embolie (tromboembolické komplikace), hypertenze, zrudnutí, plicní embolie, bronchospasmus, sípota, kašel, dyspnoe, zvracení, průjem, brišní diskomfort, nauzea, pocit nečitlivosti v obličeji, angioedém, kopřivka, svědění, bolest v místě vpichu, malátnost, pocit horka, zimnice, pyrexie, bolest na hrudi, hrudní diskomfort, pokles krevního tlaku b) časté: hypersenzitivita, bolest hlavy, závrať, hypotenze, vyrážka, pozitivní protilátky na hepatitidu B. **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Baxalta Innovations GmbH, Industriestrasse 67, A-1221 Vídeň, Rakousko **Registrační čísla:** 75/133/80-A/C, 75/133/80-B/C **Poslední revize SPC:** 10.11.2020 **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** • Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. • Úplné znění SPC naleznete na www.sukl.cz.

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na SUKL nebo společnosti Takeda emailem na drugsafety-cz@takeda.com. Podezření na nežádoucí účinky hlase také podle národních legislativních požadavků.

Reference: 1. Konsenzuální doporučení Českého národního hemofilického programu. 2. SPC FEIBA NF, poslední revize textu 10.11.2020. 3. Varadi K, Negrier C, Berntorp E et al. Monitoring the bioavailability of FEIBA with a thrombin generation assay. J Thromb Haemost. 2003;1:2374-80. Etude retenue dans l'AMM. 4. Turecek PL et al. FEIBA: mode of action. Haemophilia. 2004;10(suppl 2):3-9. 5. CREA R, et al. Blood. 2016;128:5031. <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/5031?ssoc-checked=true>. 6. Dimichele D, Negrier C. A retrospective postlicensure survey of FEIBA efficacy and safety. Haemophilia 2006;12(04):352-362. 7. Rota M, Cortesi PA, Crea R, Gringeri A, Mantovani LG. Thromboembolic event rate in patients exposed to anti-inhibitor coagulant complex: a meta-analysis of 40-year published data. Blood Adv 2017;1(26):2637-2642. 8. Liu H, Ewenstein B. FEIBA safety profile in multiple modes of clinical and home-therapy application. Haemophilia 2004;10 (Suppl 2):10-16.

TMA: Trombotická mikroangiopatie; **TEE:** Tromboembolická příhoda; **ITI:** Indukce imunotolerance

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Škrétkova 490/12, 120 00 Praha 2, Česká republika

Datum přípravy: listopad 2021
C-APROM/CZ/FEI/0014

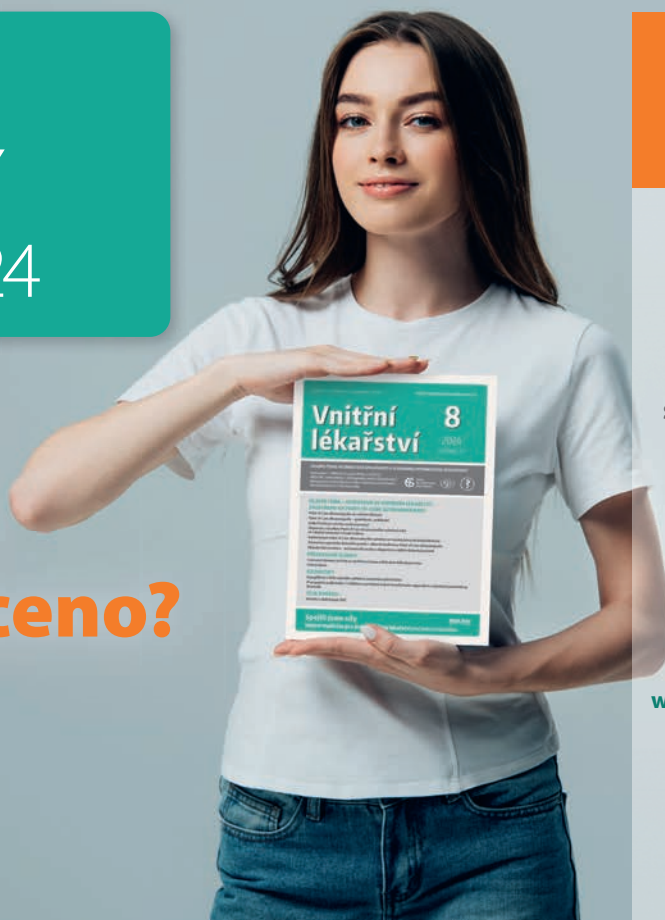


LITERATURA

1. Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. EACH2 Registry Contributors. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost*. 2012 Apr;10(4):622-631.
2. Borg JY, Guillet B, Le Cam-Duchez V, et al. SACHA Study Group. Outcome of acquired hemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hémophilie Acquise) registry. *Haemophilia*. 2013 Jul;19(4):564-570.
3. W Collins P, Chalmers E, Hart D, et al; United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHDO. *Br J Haematol*. 2013 Sep;162(6):758-773.
4. Knöbl P. Prevention and Management of Bleeding Episodes in Patients with Acquired Hemophilia A. *Drugs*. 2018 Dec;78(18):1861-1872.
5. Tiede A, Hofbauer CJ, Werwitzke S, et al. Anti-factor VIII IgA as a potential marker of poor prognosis in acquired hemophilia A: results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood*. 2016 May 12;127(19):2289-2297.
6. Hofbauer CJ, Whelan SF, Hirschler M, et al. Affinity of FVIII-specific antibodies reveals major differences between neutralizing and nonneutralizing antibodies in humans. *Blood*. 2015 Feb 12;125(7):1180-1188.
7. Werwitzke S, Geisen U, Nowak-Göttl U, et al. Diagnostic and prognostic value of factor VIII binding antibodies in acquired hemophilia A: data from the GTH-AH 01/2010 study. *J Thromb Haemost*. 2016 May;14(5):940-947.
8. Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, et al. EACH2 registry contributors. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood*. 2012 Jul 5;120(1):39-46.
9. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol*. 2017 Jul;92(7):695-705.
10. Tiede A, Collins P, Knoebl P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica*. 2020 Jul;105(7):1791-1801.
11. Napolitano M, Siragusa S, Mancuso S, Kessler CM. Acquired haemophilia in cancer: A systematic and critical literature review. *Haemophilia*. 2018 Jan;24(1):43-56.
12. Collins P, Budde U, Rand JH, et al. Epidemiology and general guidelines of the management of acquired haemophilia and von Willebrand syndrome. *Haemophilia*. 2008 Jul; 14 Suppl 3: 49-55.
13. Federici AB, Budde U, Castaman G, et al. Current diagnostic and therapeutic approaches to patients with acquired von Willebrand syndrome: a 2013 update. *Semin Thromb Hemost*. 2013 Mar;39(2):191-201.
14. Collins PW, Percy CL. Advances in the understanding of acquired haemophilia A: implications for clinical practice. *Br J Haematol*. 2010 Jan;148(2):183-194.
15. Kessler CM, Knöbl P. Acquired haemophilia: an overview for clinical practice. *Eur J Haematol*. 2015 Dec; 95 Suppl 81:36-44.
16. Sallah S. Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia*. 2004 Mar;10(2):169-173.
17. Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes*. 2010 Jun 7;3:161.
18. Tengborn L, Baudo F, Huth-Kühne A, et al. EACH2 registry contributors. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG*. 2012 Nov;119(12):1529-1537.
19. Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood*. 2015 Feb 12;125(7):1091-7.
20. Kessler CM, Ma AD, Al-Mondhiry HA, Gut RZ, Cooper DL. Assessment of acquired hemophilia patient demographics in the United States: the Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016 Oct;27(7):761-769.
21. Collins P, Baudo F, Knoebl P, et al. EACH2 registry collaborators. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood*. 2012 Jul 5;120(1):47-55.
22. Tiede A, Collins P, Knoebl P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica*. 2020 Jul;105(7):1791-1801.

Vnitřní lékařství na rok 2024

Už máte předplaceno?

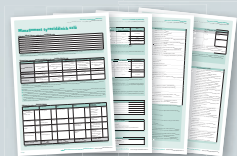


**PŘEDPLATNÝM
ČASOPISU
NA ROK 2024
ZÍSKÁTE**

8 čísel ve vaší schránce

Tematická suplementa

**Přístup k archivu PDF
s praktickými tabulkami
pro internisty**



OBJEDNÁVEJTE

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

předplatne@solen.cz

585 204 335



Zaznělo na XXX. kongresu České internistické společnosti ČLS JEP 8.–11. 11. 2023, Brno

Zpracovala a vydala společnost SOLEN, s. r. o., IČ: 25553933

Texty připravily: MUDr. Eva Gavendová, MUDr. Jan Škrha, Ph.D., a MUDr. Zuzana Zafarová

Adresa redakce: SOLEN, s. r. o., Lazecská 297/51, 779 00 Olomouc

Redakční úprava: Mgr. Kateřina Dostálová, dostalova@solen.cz

Grafické zpracování a sazba: Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

Obchodní oddělení: Mgr. Martin Jíša, jisa@solen.cz

Reprodukce obsahu je povolena jen s přímým souhlasem redakce.

ISBN 978-80-7471-480-1

Distribuce: Solen, s. r. o., 2024

Počet stran: 52

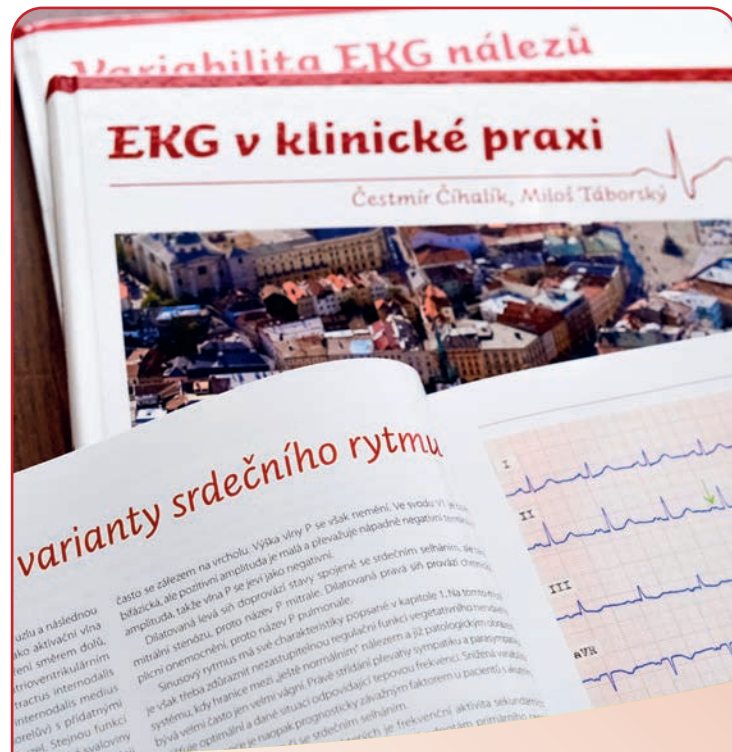
Citační zkratka: Vnitř Lék 2024; 70(Supl. A)

Vychází jako supplementum A časopisu Vnitřní lékařství

Nejnovější informace o našich publikacích najdete
na webových stránkách www.solen.cz a v e-shopu.



SOLEN
MEDICAL EDUCATION



ČASOPISY

SUPPLEMENTA
REPRINTY

KNIHY

EDUKAČNÍ MATERIÁLY
BROŽURY

Komunikujeme
s lékaři všemi
směry

E-SHOP
ARCHIV ČLÁNKŮ
ON-LINE VZDĚLÁVÁNÍ

ON-LINE



TIŠTĚNÁ FORMA
OSOBNÍ KONTAKT
INTERNET

SEMINÁŘE
AKCE NA KLÍČ

KONGRESY

