

Vnitřní lékařství

2

2025
ROČNÍK 71

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



HLAVNÍ TÉMA – KARDIOLOGIE

Diagnostika a léčba infekční endokarditidy

Co přinášejí nová doporučení ESC 2024 pro léčbu hypertenze a jak se liší od ESH 2023?

Nové trendy v diagnostice a léčbě hypertrofické kardiomyopatie

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Diabetes mellitus a chronická renální insuficience

Vitamin D a jeho klinické využití

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

Kyselina bempedoová – praktický pohled

DOBRÁ RADA

Variabilita krevního tlaku u hypertenze a možnosti jejího farmakologického ovlivnění

INTERNA HROU

Hyponatremie a její úskalí v ko(č/st)ce

Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Moxostad

moxonidin

ŘÍZENO PŘÍMO Z CENTRA



- **Centrálně působící antihypertenzivum**
- **K léčbě lehké až těžké esenciální hypertenze**
- **Je metabolicky neutrální a snižuje inzulínovou rezistenci**
- **Prověřené antihypertenzivum vhodné pro monoterapii, případně do kombinace s jinými antihypertenzivy**
- **Je bez doplátku pacienta**

Zkrácená informace o přípravku Moxostad 0,2 mg potahované tablety; 0,3 mg potahované tablety; 0,4 mg potahované tablety

Složení: moxonidinum 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg v 1 potahované tabletě. **Indikační skupina:** antihypertenzivum. **Indikace:** léčba lehké až středně těžké esenciální hypertenze. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí: úvodní denní dávka je 0,2 mg moxonidinu ráno. Jestliže léčebný efekt není dostatečný, lze po třech týdnech dávku zvýšit na 0,4 mg moxonidinu, a to buď v jedné dávce ráno nebo rozděleně do dvou dílčích dávek (ráno a večer). Není-li po dalších třech týdnech ani tato dávka dostatečná, je možné ji opět zvýšit na maximální možnou dávku 0,6 mg moxonidinu rozdělenou do dvou dílčích dávek ráno a večer. Jednotlivá dávka 0,4 mg moxonidinu a denní dávka 0,6 mg moxonidinu nemá být překročena. Moxostad lze užívat před, během i po jídle a zapít dostatečným množstvím tekutiny. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na moxonidin nebo kteroukoli pomocnou látku. Sick sinus syndrom. Bradykardie (kli–dová srdeční frekvence pod 50 úderů/min.). AV blok 2. nebo 3. stupně. Srdeční insuficience. **Upozornění:** Je-li moxonidin užíván u pacientů s AV blokem 1. stupně, má být věnována zvláštní péče tomu, aby nenastala bradykardie. Je-li moxonidin užíván u pacientů se závažnou ischemickou chorobou srdeční, nestabilní anginou pectoris nebo středně závažnou srdeční nedosta–tečností, má být pacientům věnována zvláštní péče, protože s touto skupinou pacientů jsou jen omezené klinické zkušenosti. Při podávání moxonidinu pacientům se zhoršením renálních funkcí je třeba opatrnosti, protože moxonidin se vylučuje především ledvinami. U těchto pacientů se doporučuje opatrné titrování dávky, a to zvláště na počátku léčby. Dávkování má začít 0,2 mg denně a pokud je to klinicky indikováno a léčba je dobře snášena, může být zvýšeno maximálně na 0,4 mg denně. Jestliže se moxonidin používá v kombinaci s -blokátořem, potom je v případě ukončení léčby nutné nejdříve vysadit -blokátor a až potom s odstupem několika dnů moxonidin, aby se zabránilo zvýšení krevního tlaku protiregu–lací. Pacienti se vzácnou dědičnou nesnášenlivostí galaktózy, deficitem laktázy, nebo glukózo–galaktózovou malabsorpcí by tento lék užívat neměli. **Těhotenství a kojení:** v těhotenství se nemá používat, pokud to není nezbytně nutné. Přípravek nesmí být užíván během kojení. **Interakce:** Současné podávání s jinými antihypertenzivy má za následek zvýšení hypotenzivního účinku moxonidinu. Tricyklická antidepresiva mohou snižovat účinnost centrálně působících antidepresiv. Moxonidin může potencovat účinek tricyklických antidepresiv, trankvilizérů, alkoholu, sedativ a hypnotik. Současné podání moxonidinu může zvyšovat sedativní účinek benzodiazepinů. Moxonidin středně silně negativně zesiloval zhoršené charakteristiky kognitivních funkcí u pacientů užívajících lorazepam. Nelze také vyloučit interakce s jinými léky vylučovanými tabulární sekrecí. Tolazolin může, v závislosti na dávce, snižovat účinek moxonidinu. **Nejčastější nežádoucí účinky:** bolest hlavy, vazodilatace, sucho v ústech, poruchy rovnováhy/závratě, astenie, spavost, ospalost, zácpa, průjem, nauzea, zvracení, poruchy trávení, vyrážka/svědění, bolest zad, změněné myšlenkové procesy, poruchy spánku včetně nespavosti, astenie. **Balení na trhu:** 30 a 100 potahovaných tablet. **Podmínky uchování:** Uchovávejte při teplotě do 30°C. **Datum první registrace:** 15. 12. 2004. **Registrační číslo:** Moxostad 0,2 mg 58/186/04-C; Moxostad 0,3 mg 58/187/04-C; Moxostad 0,4 mg 58/188/04-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Stada Arzneimittel AG, Německo.

Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným souhrnem údajů o přípravku. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Literatura: 1. Karen I, Filipovský J. Arteriální Hypertenze. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. Novelizace 2014. Společnost všeobecného lékařství.

Zastoupení v ČR: STADA PHARMA CZ s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5 – Stodůlky, Tel.: +420 257 888 111, www.stada-pharma.cz

STADA

Hlavní téma – kardiologie

Vážené čtenářky, vážení čtenáři,
jako hlavní téma 2. čísla Vnitřního lékařství roku 2025 jsme připravili téma kardiologie.

Tři přehledné články přináší nejnovější poznatky v oblasti kardiologie, zaměřené na diagnostiku a léčbu infekční endokarditidy, arteriální hypertenze a hypertrofické kardiomyopatie.

První článek se zabývá infekční endokarditidou (IE) a shrnuje hlavní novinky aktualizovaných doporučení Evropské kardiologické společnosti z roku 2023, která jsou přebírána i Českou kardiologickou společností. Infekční endokarditida představuje závažné onemocnění s vysokou morbiditou a mortalitou, zejména u pacientů s chlopenními protézami či jinými implantovanými zařízeními. Klíčovou roli v prevenci hraje antibiotická profylaxe, která je doporučena především u vysoce rizikových pacientů podstupujících stomatologické zákroky nebo kardiologické implantace. Diagnostika IE se opírá především o echokardiografii, přičemž v některých případech jsou využívány také CT a nukleární zobrazovací metody. Mikrobiologická diagnostika potvrzuje, že nejčastějšími původci infekční endokarditidy jsou *Staphylococcus aureus*, streptokoky a enterokoky, přičemž u negativních hemokultur lze využít genetické metody. Léčba spočívá v dlouhodobé antibiotické terapii, přičemž u komplikovaných případů je nutná chirurgická intervence. Důležitou novinkou je možnost ambulantní léčby IE u pacientů s nekomplikovaným průběhem a dobrou iniciální odpovědí na antibiotika.

Druhý článek se zaměřuje na nová doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2024 pro léčbu hypertenze a porovnává je s předchozími doporučeními Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) z roku 2023. Významnou změnou je definice nové kategorie zvýšeného krevního tlaku, kdy ESC považuje za zvýšený krevní tlak hodnoty 120–139/70–89 mm Hg, což se liší od dosavadních klasifikací. U pacientů se zvýšeným krevním tlakem a vysokým kardiovaskulárním rizikem nebo po prodělané kardiovaskulární příhodě je nově doporučováno farmakologické snižování krevního tlaku. V diagnostice hypertenze narůstá význam měření krevního tlaku mimo ordinaci, tj.

pomocí ambulantního monitorování či domácího měření, které by měly být prováděno vždy, pokud je dostupné. V léčebné strategii se u většiny pacientů nadále doporučuje zahájit farmakoterapii fixní dvojkombinací antihypertenziv v nízkých dávkách, ale již ve druhém kroku je vhodné zvažovat fixní trojkombinaci. Cílové hodnoty krevního tlaku byly také upraveny – systolický tlak by měl být 120–129 mm Hg, diastolický < 80 mm Hg. Nová doporučení ESC rovněž kladou důraz na individuální přístup k pacientům a využití SCORE2 pro stratifikaci kardiovaskulárního rizika.

Třetí článek se věnuje hypertrofické kardiomyopatii (HKMP), dědičnému onemocnění charakterizovanému zesílením svaloviny levé srdeční komory, které nelze vysvětlit hemodynamickým zatížením. Moderní zobrazovací metody umožňují lepší identifikaci různých forem HKMP, což umožňuje cílenější léčbu. Významným průlomem v terapii je zařazení mavakamtenu, inhibitoru srdečního myozinu, do léčebných postupů, což přináší nové možnosti pro pacienty se sarkomerickou HKMP. Kromě této formy článek zmiňuje i nesarkomerické fenokopie HKMP, které mohou být způsobeny metabolickými či genetickými onemocněními, například amyloidózou. V terapii ATTR amyloidózy je v posledních letech nově využíván tafamidis, stabilizér tetrameru transthyretinu. Celkově management tohoto onemocnění vyžaduje multidisciplinární přístup ve specializovaných kardiologických centrech.

Všechny tři články přináší důležité aktuality v oblasti kardiologie. Článek o HKMP seznamuje čtenáře s novými diagnostickými metodami a možnostmi terapie, článek o infekční endokarditidě upozorňuje na změny v prevenci a léčbě s důrazem na echokardiografii a mikrobiologii, zatímco článek o hypertenzi představuje novou klasifikaci krevního tlaku a změny v léčebných postupech.

Věřím, že Vás tyto články zaujmou a budou přínosné pro Vaši každodenní praxi.

*prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC, FEFIM, MHA
přednosta Interní a kardiologické kliniky FN Ostrava*

Obsah


 článek v e-verzi

EDITORIAL / EDITORIAL

Hlavní téma – kardiologie

Main topic – cardiology

Jan Václavík

67

HLAVNÍ TÉMA – KARDIOLOGIE / MAIN TOPIC – CARDIOLOGY

Diagnostika a léčba infekční endokarditidy

Diagnosis and treatment of infective endocarditis

Ondřej Ludka, Miroslava Bendová

72

Co přináší nová doporučení ESC 2024 pro léčbu hypertenze a jak se liší od ESH 2023?

What do the new ESC 2024 guidelines for the treatment of hypertension offer and how do they differ from ESH 2023?

Libor Jelínek, Zdeněk Ramík, Radek Adámek, Jan Václavík

86

Nové trendy v diagnostice a léčbě hypertrofické kardiomyopatie

New trends in the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy

Mária Bakošová, Hana Poloczková, Tomáš Honek, Anna Chaloupka, Jan Krejčí

93

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

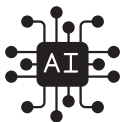
Diabetes mellitus a chronická renální insuficience

Diabetes mellitus and chronic renal insufficiency

Peter Girman

103

Inovativní EKG s využitím umělé inteligence



6/9/12/15/18 svodů | LAN /WIFI | algoritmus Glasgow

nejnovější
tabletový

EKG přístroj
špičkové kvality

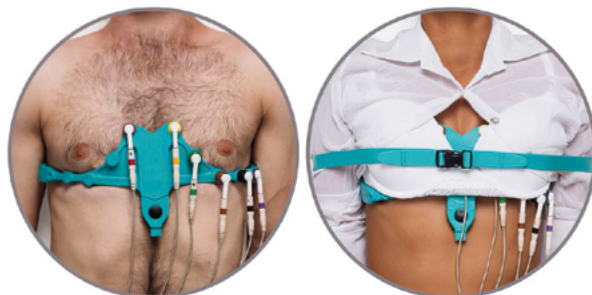


NeoECG

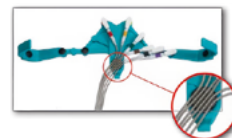
EKG elektrodový pás AllBrand™

- ✓ Kompatibilní se všemi 12 svodovými EKG
- ✓ Rychlé, snadné a bezbolestné použití
- ✓ Jedna velikost pro všechny - elastické
- ✓ Opakovaně použitelné
- ✓ Žádné holení hrudi
- ✓ Maximální komfort pro pacienta:

držák svodových kabelů, udržuje kabely pohromadě



Pásy EKG s integrovanou
antimikrobiální hygienickou funkcí



 QuickSeal

info@quickseal.eu
+420 273 167 580

www.quickseal.eu
f QuickSealczeh

Syntroxine®

levothyroxinum natrium

Měkká evoluce

Váš spojenec v léčbě poruch štítné žlázy

Měkká evoluce



Jediný levothyroxin v lékové formě **měkké želatinové tobolky**, která efektivně chrání citlivou účinnou látku.

3 pomocné látky



Kromě účinné látky levothyroxin obsahují měkké tobolky Syntroxine® **pouze 3 pomocné látky**: glycerol, želatinu a vodu.

12 sil účinné látky



Široká škála sil účinné látky v přípravku od **13 do 200 mikrogramů**¹ levothyroxinu umožňuje nastavení léčby podle individuálních potřeb pacientů.



Zkrácená informace o léčivém přípravku SYNTROXINE® 13 až 200 mikrogramů měkké tobolky.

Léčivá látka a léková forma: Levothyroxinum natrium 13 až 200 mikrogramů ve formě měkkých tobolek. **Terapeutické indikace:** SYNTROXINE® 13 mikrogramů měkké tobolky: U dětí jako počáteční dávka při substituční hormonální léčbě hypotyreózy. Jako nízká počáteční dávka u starších pacientů, u pacientů s ischemickou srdeční chorobou nebo těžkou či chronickou hypotyreózou, tato dávka pak má být pomalu a s delšími intervaly zvyšována (například po dávkách 13 mikrogramů každých 14 dní) při časté monitoraci hladin hormonu štítné žlázy. U jakéhokoli pacienta, který vyžaduje pomalé zvyšování dávek levothyroxinu. SYNTROXINE® 25–200 µg měkké tobolky: Léčba benigní strumy s normální funkcí štítné žlázy. Profylaxe recidivy strumy po její resekci při normální funkci štítné žlázy (podle hormonálního stavu po operaci). Substituční léčba hormonem štítné žlázy při hypotyreóze. Suprese u maligního tumoru štítné žlázy. Podpůrná medikace při tyreostatické léčbě hypertyreózy. Supresní test štítné žlázy. U jakéhokoli pacienta, který vyžaduje pomalé zvyšování dávek levothyroxinu. **Dávkování a způsob podání:** Benigní struma s normální funkcí štítné žlázy: 75–200 µg. Profylaxe recidivy strumy po resekci (eufunkční struma): 75–200 µg. Substituční léčba hormonem štítné žlázy při hypotyreóze u dospělých: úvodní 25–50 µg, udržovací dávka 100–200 µg. Substituční léčba hormonem štítné žlázy při hypotyreóze u dětí: úvodní 13–50 µg, udržovací dávka 100–150 mikrogramů/m² povrchu těla. Podpůrná medikace při tyreostatické léčbě hypertyreózy: 50–100 µg. Suprese u maligního tumoru štítné žlázy: 150–300 µg. Diagnostické použití při supresním testu štítné žlázy: 2krát 100 µg nebo 1krát 200 µg (během 14 dní před scintigrafií) nebo zpočátku: 1krát 75 µg po 14 dní, se začátkem 28 dní před scintigrafií, a poté: 1krát 150 µg po 14 dní před scintigrafií. Léčbu hormonem štítné žlázy je třeba zahájit v nízké dávce a každé 2–4 týdny ji zvyšovat až do dosažení plné udržovací dávky. Toto neplatí u novorozenců, kde je nutné rychle nahradit nedostatek vlastního hormonu. Celou denní dávku je třeba polykat vcelku a zapít (například polovinou sklenice vody), a to ráno na lačný žaludek, přinejmenším 1/2 hodiny před snídaní. SYNTROXINE® lze podávat dětem, ale pouze v případě, že jsou schopny polknout neporušenou tobolku. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Neléčená nedostatečnost kůry nadledvin, neléčený hypopituitarismus a neléčená hypertyreóza. Léčba přípravkem SYNTROXINE® nesmí být zahájena při akutním infarktu myokardu, akutní myokarditidě a akutní pankarditidě. Kombinovaná terapie s levothyroxinem a tyreostatikem při hypertyreóze není indikována během těhotenství. SYNTROXINE® je také kontraindikován u osob neschopných spolknout vcelku měkkou tobolku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Před zahájením užívání je nutné vyloučit nebo léčit: koronární insuficience, angina pectoris, arterioskleróza, hypertenze, hypofyziární insuficience a adrenokortikální insuficience kvůli prevenci akutní adrenální insuficience, autonomie štítné žlázy. Doporučuje se použít nízkou počáteční dávku u pacientů s rizikem psychotických poruch. U pacientů s koronární insuficíencí, srdečním selháním, tachykardií či arytmiemi je nutná častá monitorace hladin hormonů štítné žlázy. U pacientů s epilepsií v anamnéze je třeba postupovat opatrně. U sekundární hypotyreózy je nutno

před substituční léčbou zjistit příčinu. Hormony štítné žlázy by neměly být podávány k redukci hmotnosti. Biotin může interferovat s imunologickými testy štítné žlázy, které vycházejí z interakce biotin/streptavidin. **Interakce:** Levothyroxin může omezit účinek antidiabetik. Účinek antikoagulancí se může zvýšit. Užívání iontoměničových pryskyřic narušuje absorpci levothyroxinu. Přípravky obsahující hliník, vápník a železo jsou schopny oslabit účinky levothyroxinu. Salicyláty, dikumarol, vysoké dávky furosemidu (250 mg), klofibrát, fenytoin a jiné látky mohou levothyroxin vytěšňovat z vazby na plazmatické proteiny, a tak zvyšovat hladinu frakce fT4. Propylthiouracil, glukokortikoidy, beta-sympatolytika, amiodaron a kontrastní látky obsahující jód mohou snížit periferní přeměnu formy T4 na trijodthyronin (T3). Sertralin, chlorochin a proguanil snižují účinnost levothyroxinu a vedou k nárůstu hladiny TSH. Léky indukující funkci enzymatického systému v játrech, například barbituráty a přípravky obsahující třezalku tečkovanou, mohou zvýšit jaterní clearance levothyroxinu. Potřeba levothyroxinu se může zvýšit u žen užívajících hormonální perorální antikoncepci s estrogény nebo při hormonální substituční terapii po menopauze. U pacientů léčených levothyroxinem je třeba monitorovat hladinu TSH alespoň v průběhu prvního měsíce po zahájení a/nebo ukončení léčby ritonavirem. Sevelamer může při užívání s levothyroxinem zvyšovat hladinu TSH. Inhibitory tyrosin kinázy mohou snižovat účinnost levothyroxinu. Při podávání orlistatu s levothyroxinem může dojít k hypotyreóze, popř. snížené kompenzaci hypotyreózy. Souběžné podávání s inhibitory protonové pumpy může způsobit snížení absorpce hormonů štítné žlázy v důsledku zvýšení intragastrického pH způsobeného inhibitory protonové pumpy. Sójové výrobky mohou snižovat vstřebávání přípravku SYNTROXINE® ve střevech. **Těhotenství a kojení:** Ze zkušeností z použití u pacientů nevyplyvá žádné riziko malformací nebo toxicity u plodu či novorozence po užívání levothyroxinu během těhotenství. Levothyroxin lze užívat při kojení. K léčbě hypertyreózy během těhotenství podávejte pouze tyreostatika. **Nežádoucí účinky:** Typické projevy hypertyreózy při předávkování: zrychlený tep, palpitace, srdeční arytmie, angina pectoris, bolesti hlavy, svalová slabost a křeče, zarudnutí, horečka, zvracení, poruchy menstruace, pseudotumor cerebri, třes, vnitřní neklid, nespavost, úbytek na hmotnosti a průjem. V případě přecitlivělosti na jakoukoli složku přípravku se mohou vyskytnout alergické reakce kůže a dýchacího ústrojí. **Zvláštní opatření pro uchování:** Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. **Druh obalu a velikost balení:** Blistry z PCTFE a hliníku. Velikosti balení: 30, 50 a 100 měkkých tobolek. **Držitel rozhodnutí o registraci:** IBSA Slovakia s.r.o., Mlyna 42, 811 07 Bratislava, Slovenská republika. **Registrační číslo:** 56/388/11-C až 56/399/11-C. **Datum revize textu:** 20. 1. 2023

Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Literatura: ¹ SPC Syntroxine®.

Vitamin D a jeho klinické využití

Vitamin D and its clinical applications

Michal Kršek - - - - - 108

**Možné klinické vztahy mezi exokrinní a endokrinní pankreatickou funkcí**

Possible clinical interactions between the exocrine and endocrine pancreas functions

David Solil, Petr Dítě, Marie Přecechtělová, Arnošt Martínek, Magda Uvírová, Bohuslav Kianička

**Sekundární diabetes mellitus pri akromegálii**

Secondary diabetes mellitus in acromegaly

Ivana Ságová, Tomáš Bolek, Matej Samoš, Daniela Kantárová, Jakub Benko, Martin Jozef Pěč, Jakub Jurica, Ingrid Tonhajzerová, Marián Mokáň

**Rychlost rozvoje diabetického onemocnění ledvin u pacientů s diabetes mellitus 1. typu**

The rate of progression of diabetic kidney disease in patients with type 1 diabetes mellitus

Lucia Bučková, Miroslava Horáčková, Petr Hoffmann, Michala Lustigová, Monika Tothová, Marika Koželuhová, Ondřej Pátek, Jan Brož

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

**Malnutrice u Whippleovy choroby**

Malnutrition in Whipple's Disease: A Case Report

Veronika Janošcová

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL / PHARMACOLOGICAL PROFILE

Kyselina bempedoová – praktický pohled

Bempedoic acid – a practical review

Barbora Nussbaumerová - - - - - 119

DOBRÁ RADA / GOOD ADVICE

Variabilita krevního tlaku u hypertenze a možnosti jejího farmakologického ovlivnění

Blood pressure variability in hypertension and options for its pharmacological management

Jan Filipovský - - - - - 124

INTERNA HROU / INTERNAL MEDICINE THROUGH PLAY

Hyponatremie a její úskalí v ko(č/st)ce

Hyponatremia and its pitfalls

Ondřej Černocký - - - - - 130

Vnitřní lékařstvíwww.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Tolvecamo[®]

telmisartanum/amlodipinum/hydrochlorothiazidum

Tablety

80 mg/5 mg/12,5 mg

80 mg/10 mg/12,5 mg

80 mg/10 mg/25 mg

NOVINKA



Chybějící dílek v léčbě hypertenze s telmisartanem.

První a jediná fixní trojkombinace v 1 tabletě s účinnými látkami: telmisartan, amlodipin a hydrochlorothiazid v ČR.¹

TOLVECAMO

Zkrácená informace o přípravku

Název přípravku: Tolvecamo 80 mg/5 mg/12,5 mg, Tolvecamo 80 mg/10 mg/12,5 mg, Tolvecamo 80 mg/10 mg/25 mg, tablety. **Složení:** Jedna tableta obsahuje: 80 mg telmisartanu, 5 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu) a 12,5 mg hydrochlorothiazidu, nebo 80 mg telmisartanu, 10 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu) a 12,5 mg hydrochlorothiazidu, nebo 80 mg telmisartanu, 10 mg amlodipinu (ve formě amlodipin-besilátu) a 25 mg hydrochlorothiazidu. **Indikace:** Přípravek Tolvecamo je indikován k substituční léčbě u dospělých pacientů s esenciální hypertenzí, jejichž krevní tlak je odpovídajícím způsobem kontrolován kombinací telmisartanu a hydrochlorothiazidu u dvojkombinací a monokomponentní formulace amlodipinu podávány souběžně ve stejných dávkách jaké jsou v oddělených tabletách. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 1 tableta denně dané síly. Tento léčivý přípravek není vhodný pro počáteční léčbu. Před přechodem na přípravek Tolvecamo mají být pacienti kontrolováni na stabilních dávkách všech tří antihypertenziv používaných ve stejnou dobu. Dávka má být stanovena na základě dávek jednotlivých složek obsažených v kombinaci v době změny přípravku. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater a ledvin je přípravek kontraindikován. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nemá být překročena dávka 40/5/12,5 mg jednou denně. Bezpečnost a účinnost přípravku u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Perorální podání s tekutinou, s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Hypersenzitivita na jiné látky odvozené od sulfonamidů. 2. a 3. trimestr těhotenství. Cholelitiáza a obstrukce žlučových cest. Těžká porucha funkce jater nebo ledvin (CrCl <30 ml/min), refrakterní hypokalemie, hyperkalcemie. Těžká hypotenze, šok (včetně kardiogenního). Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Obstrukce výtokové části levé komory (např. aortální stenóza vysokého stupně). Souběžné užití s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73m²). **Zvláštní upozornění:** Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotensinu II nesmí být zahájena během těhotenství. Přípravek Tolvecamo má být podáván opatrně u pacientů s poruchou funkce jater nebo s progresivním jaterním onemocněním. Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu hrozí zvýšené riziko závažné hypotenze a renální nedostatečnosti. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje pravidelná kontrola hladiny draslíku, kreatininu a kyseliny močové. U těchto pacientů může dojít k azotémii. Symptomatická hypotenze se může objevit u pacientů s deplecí objemu a/nebo sodíku v důsledku intenzivní diuretické terapie, dietního omezení soli, průjmu nebo zvracení. Tyto stavy mají být upraveny před podáním přípravku. Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu se nedoporučuje. Léčba přípravkem Tolvecamo se nedoporučuje u pacientů s primárním aldosteronismem. Zvýšená opatrnost je nutná u pacientů se stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo s hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií. U pacientů s diabetem je vhodné zvážit sledování hladiny glukózy v krvi, případně úpravu dávky inzulínu nebo antidiabetik; může dojít k manifestaci latentního diabetu. Ve vhodných intervalech mají být prováděny periodické kontroly sérových elektrolytů. Telmisartan a další antagonisté receptoru angiotensinu II jsou zřejmě méně účinné ve snižování krevního tlaku u černošské populace. Nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiomyopatií nebo s ischemickým kardiovaskulárním onemocněním může vyvolat infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu. Při podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses a byly hlášeny případy fotosenzitizující reakci. Léky ze sulfonamidů nebo derivátů sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidálnímu výpotku s poruchou zorného pole, přechodnou krátkozrakostí a akutním glaukomem s uzavřeným úhlem. Primární léčbou je co nejrychlejší přerušení užívání léků. Pacienti mají být poučeni o riziku nemelanomových kožních nádorů a mají dostat doporučení ohledně omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové kožní léze, a o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Pacienti se srdečním selháním musí být léčeni s opatrností. **Interakce:** Lithium, diuretika, laxativa, kortikosteroidy, ACTH, amfotericin, karbenoxolol, sodná sůl penicilínu G, kyselina salicylová a její deriváty, inhibitory ACE, přípravky nebo náhražky soli obsahující draslík, cyklosporin, heparin sodný, digitalisové glykosidy, antiarytmika, thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol, bepridil, cisaprid, difemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparflaxacin, terfenadin, vincamin i.v., perorální antidiabetika a inzulín, cholestyramin a kolestipolové pryskyřice, NSA, vazopresory, tubokurarin, urikosurické léky, soli kalcia, betablokátory a diazoxid, anticholinergní látky (např. atropin, biperiden), amantadin, cyklofosfamid, methotrexat, alkohol, barbituráty, narkotika, antidepresiva, inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteáz, azolová antimykotika, makrolidy, verapamil, diltiazem), rifampicin, tiazalka tečkováná, grapefruit nebo grapefruitová šťáva, dantrolen, takrolimus, simvastatin. **Těhotenství a kojení:** Přípravek je kontraindikován v průběhu 2. a 3. trimestru těhotenství a není doporučen v průběhu 1. trimestru těhotenství. Podávání přípravku během kojení se nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek může mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, mohou se objevit závratě nebo ospalost. **Nežádoucí účinky:** Časté a velmi časté: Hypomagnezemie, somnolence, závrať, bolest hlavy, porucha zraku, včetně diplopie, palpitace, nával horka, dyspnoe, bolest břicha, nauzea, dyspepsie, změna funkce střev, otok kotníků, svalové křeče, edém, únava, astenie. **Balení:** 28 tablet **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje zvláštní teplotní podmínky uchování.

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

Datum registrace: 30. 1. 2024. Držitel rozhodnutí o registraci: Krka, d.d., Novo mesto, Slovinsko. Reg. č.: 80 mg/5 mg/12,5 mg: S8/559/22-C; 80 mg/10 mg/12,5 mg: S8/560/22-C; 80 mg/10 mg/25 mg: S8/561/22-C. Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Nepletřte veřejnou informační službu: tel.: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz, www.krka.cz.

Literatura: 1. www.sukl.cz

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

Sil. Med. 2/2025, Czech Republic, 2025 I-J-A4-12

KRKA

Diagnostika a léčba infekční endokarditidy

Ondřej Ludka¹, Miroslava Bendová²

¹Všeobecná interní klinika Fakultní nemocnice Brno a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity Brno

²Nemocniční lékárna Fakultní nemocnice Brno

Evropská kardiologická společnost vydala v roce 2023 aktualizovaný doporučený postup pro diagnostiku a léčbu infekční endokarditidy (1), který byl následně přejat i Českou kardiologickou společností (2). Doporučení v oblasti antibiotické profylaxe a léčby bohužel obsahují mnohé nedostatky a chyby (3), proto tři české odborné společnosti vytvořily vlastní doporučení (4). Následující text je tedy kompilací těchto textů určený zejména pro internisty.

Klíčová slova: antibiotika, echokardiografie, endokarditida, chlopenní protéza, chlopenní vada, implantabilní přístroj, infekce, kardiochirurgie, komplikace, prevence, prognóza, vrozená srdeční vada.

Diagnosis and treatment of infective endocarditis

The European Society of Cardiology published an updated guideline for the diagnosis and treatment of infective endocarditis in 2023 (1), which was subsequently adopted by the Czech Society of Cardiology (2). Unfortunately, the recommendations in the areas of antibiotic prophylaxis and treatment contain many shortcomings and errors (3), which is why three Czech professional societies have developed their own recommendations (4). The following text is a compilation of these documents, primarily intended for internists.

Key words: antibiotics, cardiac implantable electronic device, cardiac surgery, complications, congenital heart disease, diagnosis, echocardiography, endocarditis, infection, prevention, prognosis, prosthetic heart valve, valve disease.

Úvod

Infekční endokarditida (IE) je závažné onemocnění s odhadovanou incidencí 13,8 případů na 100 000 obyvatel za rok (v roce 2018), které představuje akutní i chronickou hrozbu zejména pro pacienty s umělými srdečními chlopněmi, implantáty nebo jinými predisponujícími faktory. IE je stále i přes veškeré dostupné diagnosticko-terapeutické možnosti spojena s vysokou morbiditou a mortalitou. Od vydání posledních doporučení pro léčbu IE v roce 2015 došlo k nárůstu počtu nemocných a nových klinických situací spojených s touto chorobou. Do praxe se zavádí nové preventivně profylaktické postupy, častěji se v diagnostice využívá jícnová echokardiografie a další zobrazovací metody (CT, nukleární zobrazení), což vede k vyššímu počtu potvrzených případů IE, zejména u pacientů s chlopenními protézami a srdečními implantáty. Na druhou stranu dochází u některých pacientů s IE po úvodní parenterální antibiotické léčbě za hospitalizace k možnosti posunu této léčby do ambulantní sféry (2).

Prevence/profylaxe IE

Vznik IE vyžaduje přítomnost rizikových faktorů (povrchy a struktury, které mohou být kolonizovány bakteriemi), patogenů v krvi a sníženou účinnost imunitní odpovědi. Vysoké riziko bakteriemie mají v běžném životě především chirurgické výkony v dutině ústní, včetně extrakcí zubů, periodontálních zákroků a manipulací s dásněmi. Úspěšná antibiotická profylaxe může snížit riziko IE tím, že redukuje bakteriemii během těchto výkonů. Na základě analýzy studií po roce 2015 byla aktualizována doporučení pro rizikové kategorie pro vznik IE a posílena doporučení antibiotické profylaxe, zejména u pacientů s katetrizačními intervencemi na chlopních (2).

U populace s **vysokým rizikem IE** je antibiotická profylaxe jednoznačně doporučována. Nejvyšší riziko vzniku IE mají pacienti s anamnézou této nemoci, zejména pak ti, kteří mají v těle cizorodý materiál, prodělali stafylokokovou endokarditidu nebo jsou intravenózními narkomany. Pacienti s chirurgicky nebo katetrizačně implantovanými chlopenními protézami či s cizorodým materiálem použitým při plas-

tice chlopně mají riziko vzniku protézové endokarditidy (PVE). PVE je spojena s dvojnásobně vyšší nemocniční mortalitou než endokarditida na nativní chlopni (NVE), přičemž časté komplikace zahrnují srdeční selhání a převodní poruchy. Mitrální a aortální bioprotézy nesou vyšší riziko IE než mechanické protézy. Profylaxe IE je indikována i u katetrizačně implantovaných aortálních a pulmonálních chlopní. Data o riziku IE u katetrizačních výkonů na mitrální a trikuspidální chlopni jsou omezená. Okludéry umístěné na síňovém a komorovém septu, uzávěry ouška levé síně, cévní stentgrafty a kavální filtry jsou rizikové pro vznik IE v prvních šesti měsících po implantaci. Pacienti s vrozenými srdečními vadami (VSV) mají zvýšené riziko IE (kromě izolovaných chlopních abnormalit), přičemž celková incidence je u dospělých s VSV 27–44krát vyšší než v běžné dospělé populaci. Zvýšené riziko IE u těchto pacientů představují především neřešené cyanotické vady a vady, kde byl použit cizorodý materiál, například konduity s chlopni nebo některé spojkové operace. Další skupinou pacientů, u kterých je profylaxe IE doporučena, jsou pacienti s mechanickou srdeční podporou jako destinační léčbou (2).

U populace se **středním rizikem IE** není antibiotická profylaxe doporučována rutinně, ale může být podána individuálně. Jedná se o pacienty s revmatickým postižením srdce, s nereumatickými degenerativními změnami na chlopních, s vrozenými abnormalitami chlopni, včetně bikuspidální aortální chlopně, se srdečními implantabilními elektronickými zařízeními (CIED) a s hypertrofickou kardiomyopatií. Dále se jedná o příjemce transplantovaných orgánů, kdy je většina případů IE nozokomiálního původu a často se objevuje v prvním roce po transplantaci. Nejčastějšími patogeny jsou *Staphylococcus aureus* a *Aspergillus fumigatus*, zatímco viridující streptokoky jsou vzácné. IE v této skupině je spojena s vysokou mortalitou (2).

Pacienti s vysokým a středním rizikem IE by měli dodržovat **obecná preventivní opatření**. Měli by si čistit zuby dvakrát denně. Vysoce riziková nemocní by měli vyhledat profesionální dentální hygienu alespoň dvakrát ročně, u ostatních stačí jednou ročně. Důležitá je přísná kožní hygiena a adekvátní léčba chronických kožních infekcí. Při poranění je vždy nutná řádná dezinfekce. Každá fokální bakteriální infekce by měla být přeléčena antibiotiky. Při horečce nejasného původu by měli pacienti informovat lékaře o zvýšeném riziku IE a měl by být proveden screening na IE, včetně odběru hemokultur před nasazením antibiotik. Při jakékoliv rizikové proceduře je třeba dodržovat přísná opatření pro kontrolu infekce. Piercing a tetování jsou pro tyto dvě skupiny pacientů zakázány. Pokud to není nezbytné, je třeba omezit používání žilních katétrů. Je nutné striktně dodržovat pokyny pro péči o centrální i periferní žilní katétr (2). Česká kardiologická společnost vytvořila specifické kartičky pro prevenci a profylaxi IE pro pacienty, které jsou pro lékaře dostupné na vyžádání na sekretariátu společnosti.

Antibiotická profylaxe je doporučena u pacientů s vysokým rizikem IE, kteří podstupují rizikové **stomatologické výkony**, jako jsou zubní extrakce, chirurgické zákroky v ústní dutině (periodontální a implantační chirurgie, biopsie), manipulace s dásněmi, odstraňování zubního kamene a ošetření zubních kanálků. U zubních implantátů, které sice představují cizorodý materiál, existují jen omezená data, proto je u nich podání antibiotik individuální. U těchto pacientů je do-

poručena profesionální dentální hygiena dvakrát ročně. Hlavním cílem antibiotické profylaxe jsou viridující streptokoky. Dospělým pacientům, kteří nejsou alergičtí na penicilin nebo ampicilin, podáváme 30–60 min před výkonem amoxicilin 2 g p. o. nebo ampicilin 2 g i. m. Alternativně můžeme použít cefalosporiny první generace, a to perorální cefadroxil nebo parenterální cefazolin v dávce 1 g i. m. nebo i. v. Pacientům s alergií jsou doporučovány cefalosporiny první nebo druhé generace v ekvivalentních dávkách. Cefalosporiny by ale neměly být podávány pacientům s anamnézou anafylaxe, angioedému nebo kožních projevů (urtika, kopřivka) po podání penicilinu nebo ampicilinu. U alergických pacientů můžeme dle evropských doporučení dále využít azitromycin nebo claritromycin 500 mg p. o. nebo doxycylin 100 mg p. o. nebo cefazolin či ceftriaxon 1 g i. m. nebo i. v. (1, 2). Makrolidová antibiotika mají ale nižší účinnost než amoxicilin (5–7) a doxycylin je při léčbě streptokokových infekcí nespolehlivý a běžně není lékem volby (8, 9). Mezi doporučenými antibiotiky naopak chybí clindamycin, který byl v dřívějších doporučeních vždy uváděn (10, 11). Tento přístup je zdůvodněn obavami z klostridiové kolitidy. Obavy z jednorázového podání clindamycinu nejsou ale sdíleny dalšími odborníky, clindamycin je tedy nadále doporučován k profylaxi IE jako alternativa aminopenicilinů (12, 13).

I když důkazy nejsou zcela přesvědčivé, observační studie naznačují, že některé **nestomatologické výkony**, jako kardiovaskulární intervence, kožní výkony, ošetření ran, transfuze, dialýza, punkce kostní dřeně a endoskopické výkony, mohou být spojeny se zvýšeným rizikem IE. Aseptické prostředí při těchto výkonech by mělo toto riziko minimalizovat. Současná doporučení změnila třídu doporučení pro antibiotickou profylaxi u vysoce rizikových pacientů, kteří podstupují nestomatologické výkony, z třídy III na třídu IIb (1, 2).

U pacientů podstupujících implantaci chlopní protézy jakéhokoli typu, cévní protézy, okludéry nebo CIED je doporučena antibiotická profylaxe kvůli zvýšenému riziku infekce a nepříznivým výsledkům při jejím vzniku. Nejčastějšími mikroorganismy způsobujícími časnou chirurgickou PVE jsou koaguláza-negativní stafylokoky a *Staphylococcus aureus*. Před elektivní kardiovaskulární operací nebo katetrizační implantací chlopně je doporučen screening nosičství *S. aureus* s cílem provést lokální léčbu nosičů mupirocinem a chlorhexidinem. Systematická lokální léčba bez předchozího screeningu není doporučena. Potenciální zdroje dentální sepse by měly být eliminovány nejméně dva týdny před implantací chlopní protézy nebo jiného cizorodého materiálu, pokud se nejedná o urgentní kardiovaskulární výkon (2).

Diagnóza IE

Diagnóza IE je založena na klinickém podezření, podpořeném mikrobiologickými daty a průkazem srdečních lézí souvisejících s IE pomocí zobrazovacích metod. Klíčovým diagnostickým kritériem je průkaz postižení srdečních chlopni (nativních nebo protetických) či protetického nitrosrdečního materiálu. Echokardiografie je diagnostickou metodou první volby, zatímco další zobrazovací metody jsou součástí diagnostického procesu, protože poskytují klíčové informace pro potvrzení diagnózy, zhodnocení lokálních a distálních komplikací a identifikaci primárního zdroje bakteriémie u sekundární IE. Kromě dia-

gnostických přínosů nám zobrazovací metody také poskytují prognostické informace (2).

Diagnóza IE zůstává stále obtížná kvůli variabilní **klinické prezentaci**. Měla by být zvažována u všech pacientů v septickém stavu nebo s horečkami nejasného původu, kteří mají rizikové faktory. IE se může projevit jako akutní, rychle progredující infekce, ale také jako subakutní nebo chronické onemocnění s mírnými nebo žádnými febriliemi a nespecifickými symptomy. První projev IE může být její komplikace, která imituje jiná onemocnění, jako jsou revmatologická, neurologická, autoimunitní nebo maligní. Vysoké podezření na IE vzniká zejména u pacientů s horečkami a pozitivními hemokulturami, pokud není nalezen jiný zdroj infekce, zvláště u pacientů s rizikovými faktory. Klinické hodnocení by mělo zahrnovat posouzení kardiálních a extrakardiálních rizikových faktorů (viz výše), klinický kontext a fyzikální vyšetření, včetně identifikace možných vstupních bran infekce. Fyzikální vyšetření může ukázat klinické známky, ale jejich absence nemůže IE vyloučit. Mezi nejčastější klinické projevy IE patří horečka (77,7 %), srdeční šelest (65,5 %), městnavé srdeční selhání (27,2 %), embolické komplikace (25,3 %) a převodní poruchy (11,5 %). Periferní stigmata, jako jsou Janewayovy léze či Oslerovy nodozity, se vyskytují méně často, ale mohou být přítomna u těžkých infekcí způsobených *S. aureus* nebo u subakutní endokarditidy, zejména způsobené streptokoky. Vaskulární a imunologické jevy, jako třískové hemoragie, Rothovy skvrny a glomerulonefritida, jsou stále běžné. Atypická prezentace je častá u starších nebo imunokompromitovaných pacientů (2).

Laboratorní vyšetření

Laboratorní vyšetření a stanovení biomarkerů obvykle poskytují jen nespecifické výsledky. Žádný biomarker bohužel nemá dostatečnou přesnost pro diagnostiku sepse nebo specifitu pro IE. Hlavní úlohou biomarkerů je tak riziková stratifikace a monitorování odpovědi na antibiotickou léčbu. Anémie, leukocytóza/leukopenie, nezralé formy leukocytů, C-reaktivní protein, prokalcitonin, sedimentace erytrocytů, a markery dysfunkce orgánů (laktát, kreatinin, bilirubin, trombocytopenie, srdeční troponin a natriuretické peptidy) mohou být použity k posouzení závažnosti septického stavu, ale nejsou diagnostické pro IE (2).

Mikrobiologická diagnostika

Nejčastějším původcem IE je *Staphylococcus aureus*. V dlouhodobém trendu klesá výskyt endokarditid vyvolaných viridujícími streptokoky, naopak stoupá počet případů způsobených enterokoky a koagulaza-negativními stafylokoky, což souvisí s vyšší prevalencí IE u starších a polymorbidních pacientů. Základní metodou pro stanovení etiologie stále zůstává hemokultivace. Při podezření na IE by měly být odebrány alespoň tři sady hemokultur (aerobní + anaerobní nádoba) z různých periferních žil v intervalech ≥ 30 minut. Bakteriemiie při IE je obvykle trvalá, takže není nutné čekat na vzestup teploty před odběrem. Odběr by měl být proveden sterilně, po zaschnutí jódové dezinfekce, a mikrobiologická laboratoř by měla být informována o klinickém podezření na IE. Jakmile hemokultivační systém detekuje růst bakterií, provádí se mikroskopické vyšetření, které orientačně určí typ bakterií (např. gram-pozitivní koky, gramnegativní bakterie). To pomáhá nasměrovat iniciální

antibiotickou léčbu. Přesná identifikace mikrobu je často možná pomocí hmotnostní spektrometrie, která poskytne výsledky během několika hodin. Údaje o citlivosti izolovaného kmene jsou obvykle dostupné do 24 hodin od zjištění positivity hemokultury. Využitím moderních metod lze tuto dobu zkrátit na méně než polovinu. Citlivost vůči antibiotikům by měla být určena kvantitativně, pomocí minimální inhibiční koncentrace (MIC). Negativní výsledek hemokultivace může být způsoben předchozím podáváním antibiotik, i když nebyly klinicky účinné. V takovém případě lze zkusit opakovanou kultivaci s odstupem 1–2 dnů po ukončení započaté antibiotické terapie, ale jen u hemodynamicky stabilních pacientů, kteří dostávali antibiotika pouze krátce a nemají známky komplikací. V případě neúspěchu je možné využít genetické metody k průkazu patogenů, avšak tento přístup má riziko falešně pozitivních výsledků a neumožňuje stanovit citlivost na antibiotika. V některých případech může být IE způsobena patogeny, které rostou špatně nebo jsou nekultivovatelné běžnými metodami (např. *Bartonella*, *Brucella*, *Coxiella*, *Legionella*, *Mycobacterium*, *Mycoplasma*, *Tropheryma*, případně houbami). Diagnostika těchto infekcí bývá sérologická, tedy stanovení specifických protilátek v krvi. U komunitních endokarditid jsou v našich podmínkách nejvýznamnějšími původci *Bartonella spp.* Pokud je u pacienta s IE indikována kardiokirurgická operace s excízi infikované tkáně, je vhodné potvrdit etiologii histopatologickým vyšetřením, které zahrnuje mikroskopii pro detekci bakterií nebo hub ve vegetaci. Část tkáně by měla být odeslána k mikrobiologické kultivaci, která může odhalit neúspěšnost antibiotické terapie. Pokud etiologie není známa, může mikrobiologická laboratoř provést detekci bakterií pomocí genetických metod. Excidovaná tkáň se odesílá ve sterilní nádobě, bez fixačních roztoků, a transport by měl být co nejrychlejší (2).

Zobrazovací metody

Hlavním diagnostickým kritériem pro IE je průkaz charakteristických lézí. Echokardiografie je první volbou pro diagnostiku IE a hodnocení poškození srdečních struktur, přičemž její nálezy mají prognostický význam a pomáhají při rozhodování o léčbě, stejně jako v perioperačním a pooperačním období. V některých případech mohou být k potvrzení nebo vyloučení diagnózy IE a k hodnocení rozsahu poškození nezbytné další zobrazovací metody, jako je CT, nukleární zobrazování a MR, které rovněž poskytují užitečné informace pro management pacienta. Každá z těchto metod má své výhody a nevýhody. Optimální zobrazovací strategie závisí na dostupnosti a odbornosti jednotlivých technik, přičemž multimodální přístup by měl být v indikovaných případech podporován týmem pro léčbu endokarditidy (2).

Transtorakální echokardiografie (TTE) a transezofageální echokardiografie (TEE) jsou klíčové diagnostické metody pro IE. Pro diagnostiku IE a jejich komplikací mohou být užitečné i trojrozměrná TEE a intrakardiální echokardiografie. Hlavní echokardiografické nálezy pro diagnostiku a hodnocení komplikací zahrnují velikost a charakteristiku vegetace, perivalvulární komplikace (absces, pseudoaneuryzma, nová dehiscence protetické chlopně), intrakardiální píštěl a perforace cípu. Velikost vegetace, definovaná jako maximální délka, je klíčovým ukazatelem pro rozhodování o léčbě, včetně indikace k operaci. TTE má u nativních i protetických chlopní nižší senzitivitu než TEE, ale

dobrou specificitu. TEE je nezbytná zejména při diagnostice perivalvulárních komplikací, malých vegetací, PVE a vegetací spojených s CIED. Doporučuje se u pacientů s negativním TTE a vysokým podezřením na IE, stejně jako u pacientů s pozitivním TTE k dokumentaci komplikací. Echokardiografie by měla být provedena při vzniku podezření na IE. Pokud podezření přetrvává, měla by být opakována 5–7 dní po prvním normálním nebo neprůkazném vyšetření. U pacientů s vysokým rizikem komplikací (např. agresivní mikroorganismy, protetické chlopně) je doporučeno opakované vyšetření. Není jednoznačné, zda by měla být echokardiografie systematicky prováděna u pacientů s infekcemi krevního řečiště způsobenými různými mikroorganismy. Kombinace mikrobiologických parametrů (typ mikroorganismu a počet pozitivních hemokultur) a rizikových faktorů souvisejících se srdcem (onemocnění nativní chlopně, předchozí IE, protetické chlopně, srdeční přístroje) může identifikovat pacienty, kteří by měli podstoupit echokardiografii (TTE + TEE). Skórovací systémy, jako je VIRSTA, PREDICT, POSITIVE, DENOVA či HANDCOC, nám mohou pomoci při indikaci echokardiografie u pacientů s bakteriemi v krvi (2).

CT srdce je přesnější než TEE pro diagnostiku perivalvulárních a periprotetických komplikací (abscesy, pseudoaneuryzmata, píštěle) a doporučuje se u NVE i PVE, pokud TEE není průkazná nebo proveditelná. CT může mít rovněž význam pro rozhodování o chirurgickém výkonu. I přesto je echokardiografie vhodnější pro detekci chlopněných lézí, zejména malých vegetací (< 10 mm), které mohou být při CT vyšetření nedostatečně diagnostikovány. Také je účinnější při detekci perforace cípů a píštělí. **Celotělové CT a CT mozku** jsou užitečné pro hodnocení systémových komplikací IE, včetně septických embolů. Detekce vzdálených lézí přidává diagnostické kritérium, které může být relevantní pro další rozhodování. CT angiografie může detekovat mykotické arteriální aneuryzma v jakékoliv oblasti cévního řečiště, včetně centrálního nervového systému (CNS). I když je MR pro diagnostiku neurologických komplikací lepší než CT, v akutních situacích je CT přijatelnou alternativou se senzitivitou 90 % a specificitou 86 % při detekci ischemických a hemoragických lézí. CT také dokáže odhalit extrakardiální zdroje bakteriémie, včetně časných neoplastických lézí. Nahradit pomocí CT specifický test pro diagnózu extrakardiálního zdroje bakteriémie (např. kolonoskopie u novotvarů tlustého střeva) však není možné. **CT srdce (CT koronarografie)** je cennou neinvazivní alternativou pro hodnocení ischemické choroby srdeční (IČS) před kardiochirurgickým výkonem u pacientů s IE. U pacientů, u nichž byla IE vyloučena, nebo u pacientů s podezřením na IE, může CT stanovit alternativní diagnózu identifikací jiného infekčního ložiska. V těchto případech je však preferovanou technikou ¹⁸F-fluorodeoxyglukózová (¹⁸F-FDG) pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie (PET/CT) (2).

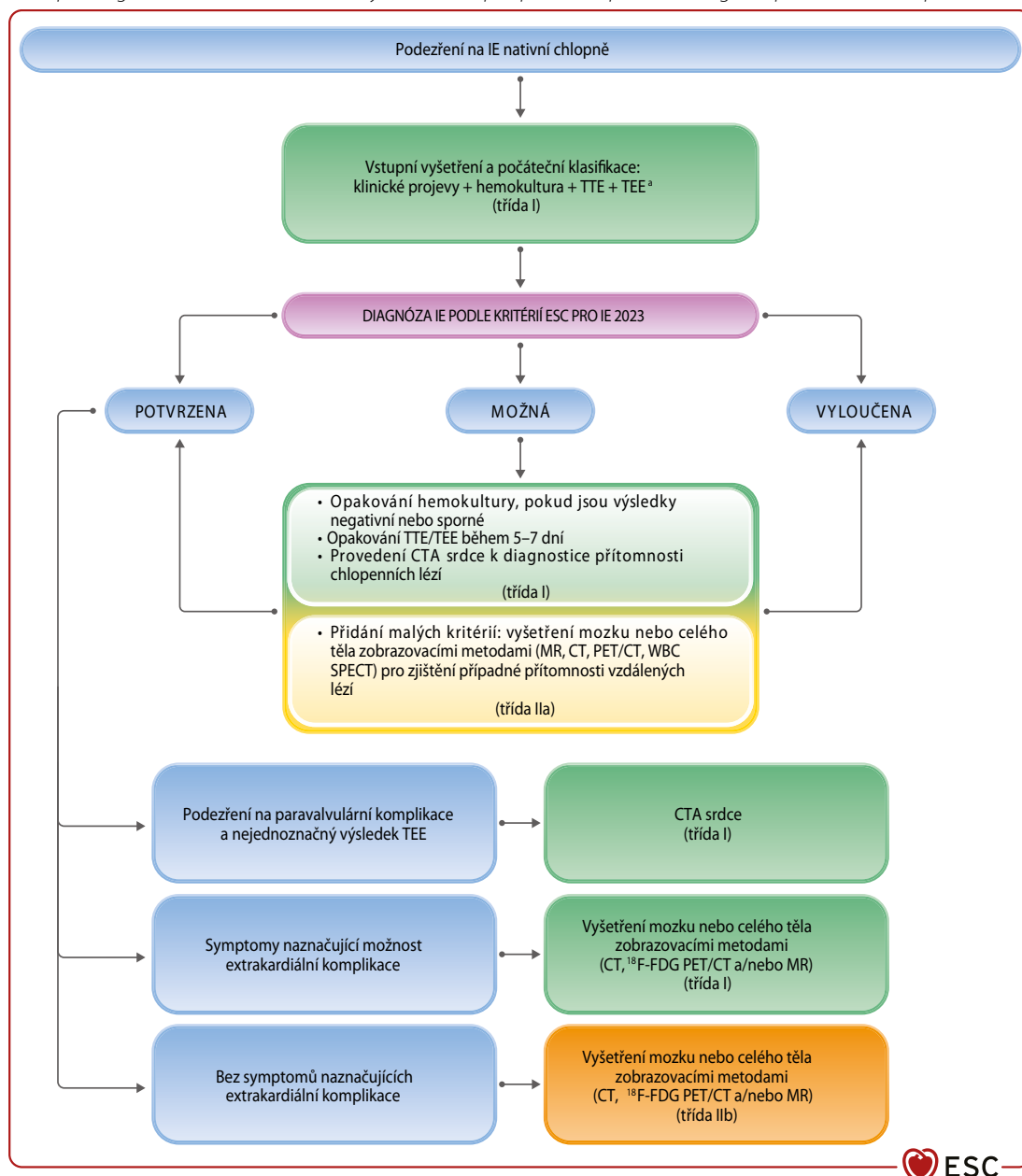
Role **magnetické rezonance** (MR) při diagnostice IE je omezena nízkým prostorovým rozlišením (v porovnání s CT) a ztrátou signálu generovanou některými chlopněnými náhradami, což ztěžuje hodnocení jejich anatomie a funkce. MR má vyšší senzitivitu než CT při diagnostice neurologických lézí, což zvyšuje pravděpodobnost detekce neurologických komplikací u pacientů s IE. Až 60–80 % pacientů s IE může mít léze CNS, přičemž většina z nich jsou léze ischemické (50–80 %), malé a asymptomatické, a nemají vliv na rozhodovací proces. Závažnější

léze, jako parenchymální a subarachnoidální krvácení, abscesy nebo mykotická aneuryzmata, jsou přítomny u méně než 10 % pacientů. Systematické provádění MR mozku může zlepšit diagnostiku IE tím, že přidá malé diagnostické kritérium u pacientů bez neurologických symptomů, u nichž dosud nebyla stanovena definitivní diagnóza. MR mozku může u 25 % pacientů přetříditi iniciálně neprůkaznou diagnózu na konkluzivní, což umožňuje rychlejší stanovení diagnózy. Mikrokrvácení do mozku postihuje 50–60 % pacientů s IE a nemělo by být považováno za malé kritérium, protože není v souladu s ischemickými lézemi. MR je zlatým standardem pro diagnostiku spondylodiscitidy a vertebrální osteomyelitidy, s diagnostickou přesností 89–94 %. MR nálezy zahrnují edém obratle a disku, paravertebrální/epidurální zánět nebo abscesy a kostní eroze. Je však důležité zdůraznit, že příliš časně provedení MR může zvýšit počet falešně negativních nálezů (2).

¹⁸F-FDG **PET/CT a SPECT/CT** s využitím značených leukocytů jsou doporučeny u pacientů s podezřením na PVE, pokud echokardiografické nálezy nejsou jednoznačné. Metaanalýza ukázala 86% senzitivitu a 84% specificitu ¹⁸F-FDG PET/CT při diagnostice PVE. SPECT/CT s označenými leukocyty představuje alternativu k PET/CT, zejména v centrech s omezenou dostupností nebo zkušenostmi. Senzitivita SPECT/CT se pohybuje mezi 64–90 %, specificita mezi 36–100 %. Diagnostická schopnost je vyšší u periprotetických abscesů. U NVE je senzitivita PET/CT a SPECT/CT nízká (31 %), ale specificita vysoká (98 %). Absence abnormální akumulace ¹⁸F-FDG u NVE neznamená vyloučení diagnózy IE, protože menší zánětlivá odpověď vede k nižší akumulaci ¹⁸F-FDG a bílých krvinek. PET/CT a SPECT/CT jsou však užitečné pro detekci septických embolizací, přičemž EKG-gatované PET může zvýšit diagnostickou přesnost. Kombinace PET/CT s CT angiografií (PET/CTA) umožňuje detekci metabolických a anatomických nálezů v jedné proceduře, což zlepšuje diagnostiku a mění klinický přístup, zejména u pacientů s vrozenými srdečními vadami nebo aortálními grafty. Celotělové ¹⁸F-FDG PET/CT je užitečné pro identifikaci distálních lézí, mykotických aneuryzmat a vstupní brány infekce. Septické emboly se často nacházejí ve slezině, plicích (pravostranná IE), ledvinách, intervertebrálních discích, obratlových tělech, svalech, kloubech a játrech. ¹⁸F-FDG PET/CT není vhodné pro detekci septických embolií do mozku a mykotických aneuryzmat intracerebrálních arterií kvůli vysokému fyziologickému vychytávání ¹⁸F-FDG v mozku. ¹⁸F-FDG PET/CT umožňuje sledování efektivity léčby u pacientů s prokázanou IE, kteří jsou dlouhodobě léčeni antibiotiky a nemohou být operováni z důvodu vysokého rizika (2).

Modifikovaná diagnostická kritéria IE dle ESC 2023

Diagnóza IE je založena na klinickém podezření, hemokulturách a zobrazovacích metodách. Echokardiografie je obvykle první volbou pro diagnostiku IE, avšak použití dalších zobrazovacích technik je silně doporučováno, zejména u pacientů se srdečními implantáty, jako jsou protetické chlopně nebo elektronické přístroje. Tyto techniky slouží k dokumentaci srdečního postižení (např. CT srdce, ¹⁸F-FDG PET/CT, WBC SPECT/CT) nebo k diagnostice vzdálených lézí (např. MR mozku, celotělové CT a/nebo PET/CT). Upravené diagnostické algoritmy pro podezření na IE u NVE, PVE a CIED jsou zobrazeny na obrázcích 1–3 (2).

Obr. 1. Algoritmus pro diagnostiku infekční endokarditidy nativní chlopně podle Evropské kardiologické společnosti (2023); převzato z (2)

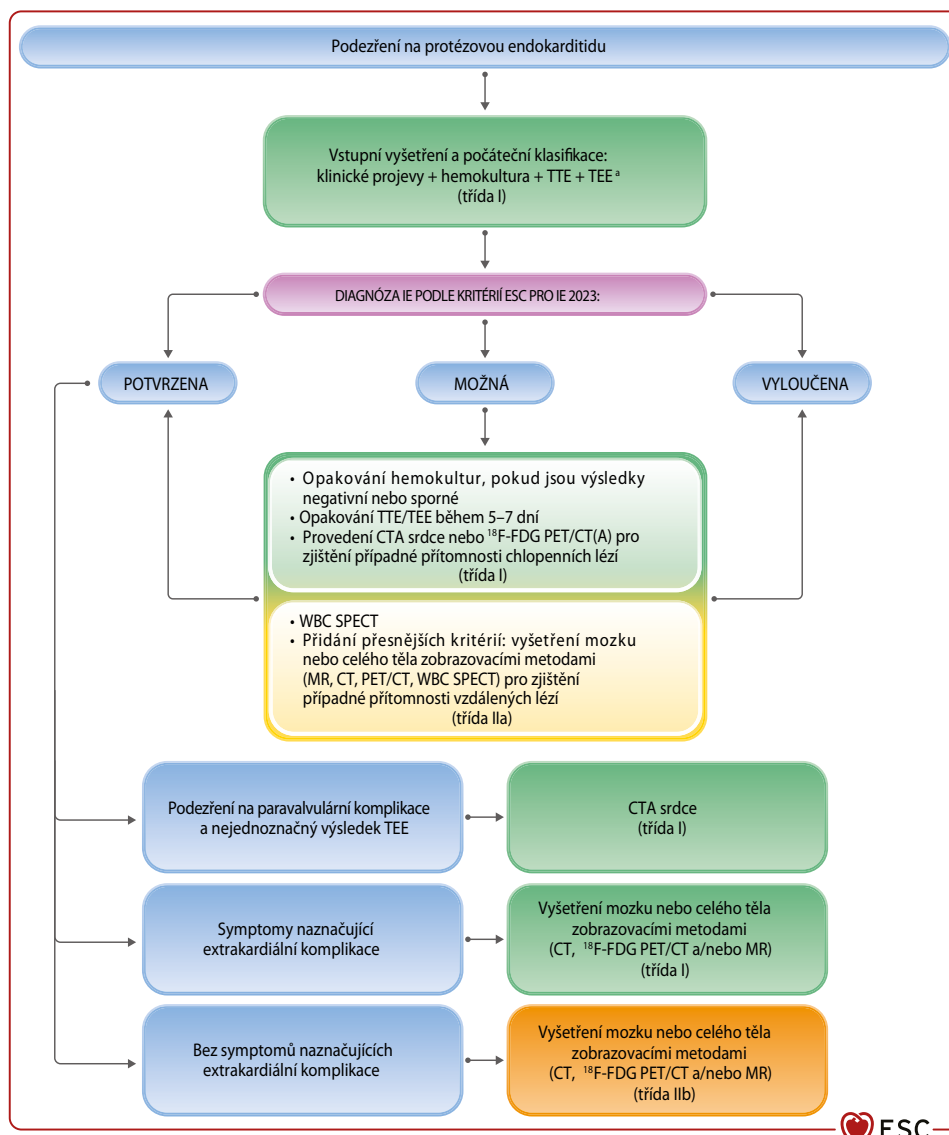
¹⁸F-FDG – ¹⁸F-fl urodeoxyglukóza; CT – výpočetní tomografie; CTA – CT angiografie; ESC – Evropská kardiologická společnost; IE – infekční endokarditida; MR – magnetická rezonance; NVE – endokarditida nativní chlopně; PET – pozitronová emisní tomografie; TEE – transezofageální echokardiografie; TTE – transtorakální echokardiografie; WBC SPECT – jednofotonová emisní tomografie značenými leukocyty; ^aTEE pro stanovení diagnózy a pro detekci perivalvulárních komplikací ve všech případech (kromě IE na pravostranné nativní chlopní, a to při kvalitním zobrazení TTE a jejím jednoznačném výsledku)

IE je považována za **definitivní** při splnění 2 velkých kritérií nebo 1 velkého a aspoň 3 malých kritérií nebo 5 malých kritérií. Diagnóza IE je **možná** při splnění 1 velkého a 1 nebo 2 malých kritérií nebo při splnění 3–4 malých kritérií. Diagnóza IE je **zamítnuta**, pokud nesplňuje kritéria definitivní nebo možné IE při přijetí s jasnou alternativní diagnózou nebo bez ní.

Mezi **velká kritéria** patří **pozitivní hemokultury** způsobené **typickými mikroorganismy konzistentními s IE**, které jsou zjištěné ve 2 separátních hemokulturách a zahrnují viridující streptokoky, *Streptococcus gallolyticus* (dříve *S. bovis*), skupina HACEK, *S. aureus* a *E. faecalis* nebo **mikroorganismy konzistentními s IE**, které jsou opakovaně izolovány z hemokultury a zahrnují ≥ 2 pozitivní hemokultury odebrané v intervalu > 12 hodin nebo všechny 3 nebo většina

z ≥ 4 separátních hemokultur (s intervalem ≥ 1 hodiny mezi prvním a posledním odběrem) nebo **1 pozitivní hemokultura pro C. burnetii** nebo **fáze I titru protilátek třídy IgG > 1 : 800**. Dalším velkým kritériem je **pozitivní nález IE na zobrazovacích metodách**. Jedná se o anatomické a metabolické léze na chlopních, perivalvulárně/periproteticky a na cizím implantovaném materiálu, charakteristické pro IE, detekované některou z následujících zobrazovacích metod: echokardiografie (TTE a TEE), srdeční CT, ¹⁸F-FDG PET/CT(A) a SPECT/CT vyšetření pomocí značených leukocytů (2).

Mezi **malá kritéria** patří **predisponující stavy** s vysokým nebo středním rizikem IE nebo injekční uživatelé drog, dále **horečka** definovaná teplotou > 38 °C, **cévní embolizace** (včetně asymptomatických, detekovaných pomocí zobrazovacích metod): velké systémové a plicní

Obr. 2. Algoritmus pro diagnostiku protézové infekční endokarditidy podle Evropské kardiologické společnosti (2023); převzato z (2)

18F-FDG – 18F-fl uoro-deoxyglukóza; CT – výpočetní tomografie; CTA – CT angiografie; ESC – Evropská kardiologická společnost; IE – infekční endokarditida; MR – magnetická rezonance; PET – pozitronová emisní tomografie; TEE – transezofageální echokardiografie; TTE – transtorakální echokardiografie; WBC SPECT – jednofotonová emisní tomografie značenými leukocyty; ^aTEE pro stanovení diagnózy a pro detekci perivaskulárních komplikací ve všech případech (v nepřítomnosti IE na nativní pravostranné chlopni při kvalitním zobrazení TTE a jejím jednoznačném výsledku).

embolie/infarkty a abscesy, hematogenní septické osteoartikulární komplikace (např. spondylodiscitida), mykotická aneurysmata, intrakraniální ischemické/hemoragické léze, krvácení do spojivek a Janewayovy léze, **imunologické fenomény** jako je glomerulonefritida, Oslerovy nodosity a Rothovy skvrny a revmatoidní faktor či **mikrobiologická evidence**, která je dána pozitivní hemokulturou nesplňující podmínky velkého kritéria (viz výše) nebo sérologický průkaz aktivní infekce organismem konzistentním s IE (2).

Stanovení prognózy při přijetí

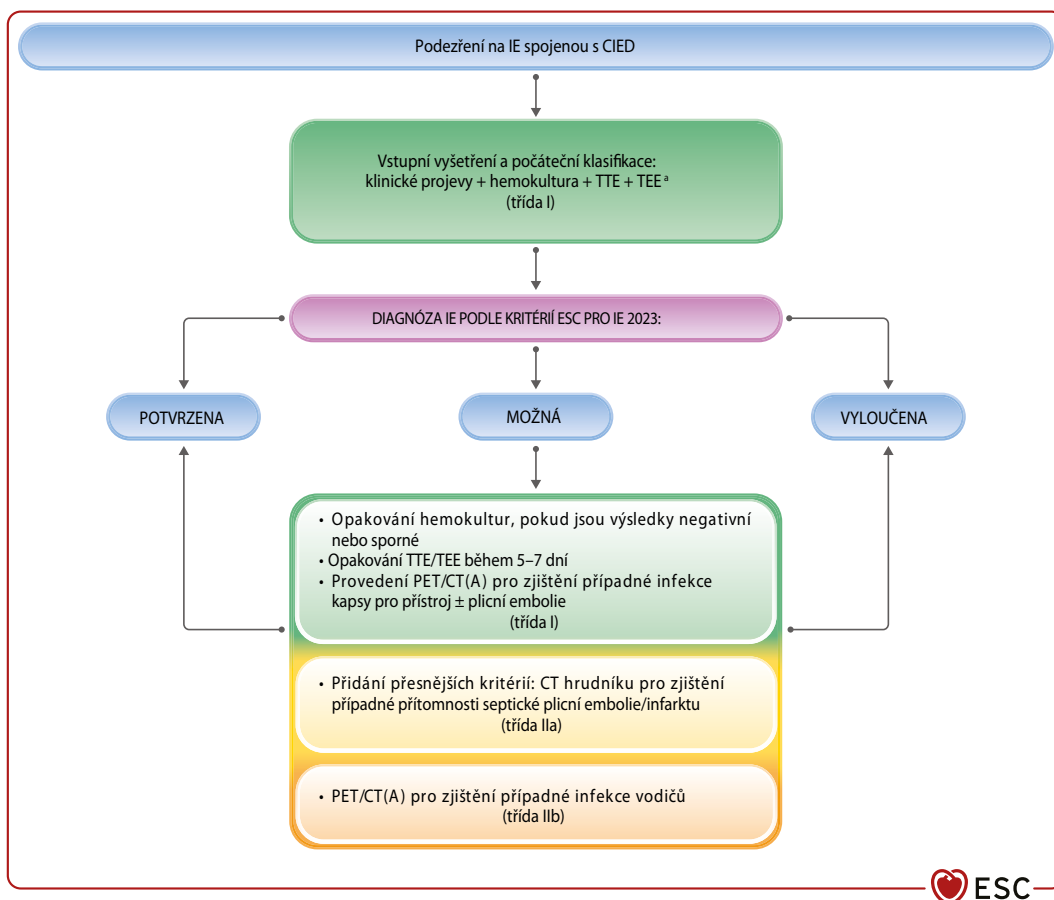
Hospitalizační mortalita u pacientů s IE zůstává v posledních dvaceti letech stabilní, v rozmezí 15 % až 30 %. Včasná identifikace pacientů s vysokým rizikem umožňuje intervence, které mohou ovlivnit průběh onemocnění, například urgentní či emergentní chirurgický výkon, a tím zlepšit prognózu. Mezi prediktory špatné prognózy pacientů s IE při přijetí do nemocnice patří vyšší věk, křehkost pacienta, PVE,

hemodialýza, nevhodnost chirurgického zákroku, diabetes mellitus či vysoký Charlsonův komorbiditní index, dále jsou to klinické komplikace IE, jako je srdeční selhání, mozkové komplikace, septický šok nebo selhání ledvin, mikrobiologické nálezy *S. aureus*, mykotická etiologie, non-HACEK gram-negativní bacily a perzistentní bakteriémie. Nesmíme zapomenout ani na echokardiografické nálezy, jako jsou perianulární komplikace, levostranná infekční endokarditida, vegetace > 10 mm, těžká regurgitace na levostranné chlopni, snížená ejekční frakce levé komory, plicní hypertenze, dysfunkce chlopní náhrady nebo těžká diastolická dysfunkce nebo známky zvýšených diastolických tlaků levé komory (2).

Léčba infekční endokarditidy

Přístupy v léčbě IE se neustále vyvíjí. Nejenom včasná a správná diagnostika, ale i optimálně vedená cílená antibiotická terapie a chirurgická intervence hrají zásadní roli k dosažení maximálního léčebného cíle.

Obr. 3. Algoritmus pro diagnostiku infekční endokarditidy spojené se srdečním implantovaným elektronickým přístrojem podle Evropské kardiologické společnosti (2023); převzato z (2)



CIED – srdeční implantovaný elektronický přístroj; CT – výpočetní tomografie; CTA – CT angiografie; ESC – Evropská kardiologická společnost; IE – infekční endokarditida; PET – pozitronová emisní tomografie; TEE – transezofageální echokardiografie; TTE – transtorakální echokardiografie; WBC SPECT – jednofotonová emisní tomografie značenými leukocyty

V posledních letech je v léčbě IE kladen důraz na mezioborovou spolupráci, pro správný management terapie IE je důležitá role týmu pro IE ve zdravotnickém zařízení. Tým pro IE koordinuje specializovaný tým odborníků, pravidelně se setkává a řeší zejména vysoce rizikové a specifické pacienty. Přispívá k časnější diagnóze IE, individualizovanému přístupu a efektivnější terapii (2).

V následujícím textu bude uvedena antimikrobiální terapie IE dle současných platných doporučení, její iniciální, cílená léčba, kulturačně negativní léčba. Zmíněny budou i novinky a nové trendy v léčbě IE. Antibiotická profylaxe a chirurgická léčba nejsou obsahem sdělení.

Antimikrobiální terapie IE

Primárním cílem léčby IE je eradikovat infekci. Lze toho dosáhnout včasným podáním baktericidních antibiotik, správnou volbou antibiotik v dostatečném dávkování a správným způsobem podání. Důvodem pro podání baktericidních antibiotik u IE jsou selhávající faktory obranyschopnosti hostitele, vysoká nálož bakterií ve vegetaci, pomalý růst a množení bakteriální populace. Antibiotika se musí podávat ve vysokých dávkách, v dostatečné intenzitě a délece podávání (4).

Zcela zásadním krokem v managementu IE je odebrání hemokultur ještě před zahájením terapie IE, následně stanovení citlivosti k antibiotikům (1, 2, 4) a získání hodnoty MIC.

Iniciální léčba IE

Dle platných doporučení pro IE (4) se v úvodní fázi léčby podávají antibiotika pokrývající grampozitivní bakterie (stafylokoky, streptokoky, enterokoky), které patří k nejčastějším původcům IE (> 90 %).

U akutní či septické formy IE, kdy hrozí riziko z prodloužení, antibiotická terapie musí být zahájena včas. Akutní infekce komunitní IE s probíhající sepsi je typická pro stafylokokové infekce, terapii je možné zahájit podáním oxacilinu, flucloxacilinu, vankomycinu. V případě, že je podezření na nozokomiálního původce septicky probíhající infekce, léčba by měla pokrýt i meticillin rezistentní *Stafylococcus aureus* (MRSA), enterokoky a gramnegativní patogeny. Základem léčby v těchto případech jsou širokospektrá betalaktamová antibiotika spolu s vankomycinem a aminoglykosidy. Z širokospektrých betalaktamových antibiotik je možnost podání např. meropenemu, piperacilinu/tazobaktamu, cefepimu. Z aminoglykosidů jsou to amikacin a gentamicin.

Při probíhající sepsi je potřeba tato antibiotika v úvodu podávat při horní hranici dávkování. Meropenem v dávkování 2 g po 6–8 hod., piperacilin/tazobaktam 4,5 g po 4–6 hod., cefepim 2–3 g po 8 hod., vankomycin 25–30 mg/kg úvodní dávka, dále dle terapeutického monitorování hladin (TDM – therapeutic drug monitoring), gentamicin 5–7 mg/kg úvodní dávkování, amikacin 25–30 mg/kg úvodní dávkování.

Aminoglykosidy se v tomto dávkování podávají pouze krátce, 3–5 dní, po dobu probíhající sepse (14).

Subakutní léčbu IE komunitního původu zahajujeme kombinací ampicilinu a ceftriaxonu (léčba je účinná na streptokoky, *Enterococcus faecalis*, bakterie skupiny HACEK). Pokud není přítomna renální insuficience, je možná kombinace ampicilinu a gentamicinu. Přidáním oxacilinu do kombinace jsou léčbou pokryté i stafylokoky (4).

Při nozokomiální IE spojené s tvorbou biofilmu (protézové IE) se podává antibiotická kombinace vankomycinu s amikacinem, popř. daptomycinu s amikacinem. Amikacin v tomto případě neslouží do synergie, ale k pokrytí gramnegativních infekcí, proto se mění i dávkovací režim 20 mg/kg první den a dále dle hladin. K této kombinaci se s časovým odstupem 3–5 dnů přidává rifampicin, který má výborným průnik do biofilmu (4).

Patogen specifická léčba IE

Při znalosti původce nemoci se léčba IE stává cílenou. Délka podávání antibiotické terapie musí být vždy posuzována individuálně. Obecně platí, že u nativní chlopně je léčba 2–6týdenní. Zkrácený režim 2–3 týdny je možný u streptokokové IE, pokud je kombinace s gentamicinem. V monoterapii je léčba streptokokové IE většinou 4týdenní. Stafylokoková léčba IE je 4–6týdenní. Enterokoková léčba IE je několikátýdenní, vždy v kombinaci (1, 4).

Tabulka 1–4 uvádí doporučené režimy antibiotické léčby pro dospělé pacienty s očekávanou standardní farmakokinetikou, upraveno dle platných doporučení (4).

Kultivačně negativní léčba IE

Empirická léčba IE je taková, kde jsou kultivace negativní, původce infekce není znám. Antibiotická terapie by měla být vedena tak, aby pokryla všechny předpokládané patogeny (grampozitivní, gramnegativní). Kultivačně negativní IE může být v důsledku špatného odběru hemokultur, kdy antibiotická terapie byla zahájena ještě před odběrem hemokultur, nebo při nedostatečné mikrobiologické technice, nebo se může jednat o kultivačně náročného patogena (15). Taková léčba IE je zatížena značným rizikem selhání.

Novinky a nové trendy v léčbě IE

Již v doporučeních z roku 2015 ESC pro diagnostiku a léčbu IE (11) je při alergii na penicilin nebo při MRSA infekcích, které nedostatečně odpovídají na léčbu vankomycinem, je jako alternativa doporučen daptomycin. V současných guidelines (1) je daptomycin doporučen již v iniciální léčbě IE při nozokomiálních infekcích, dále při cílené léčbě meticillin citlivých stafylokoků, MRSA infekcích a při léčbě enteroko-

Tab. 1. Antibiotická léčba IE způsobené streptokoky

Patogen	Antibiotikum	Dávkování
Streptokoky dobře citlivé k penicilinu MIC ≤ 0,25 mg/l	penicilin G ^a	12–18 mil. j./den, rozděleně ve 4–6 dávkách
	ampicilin ^a	8–12 g/den, rozděleně ve 4–6 dávkách
	ceftriaxon ^b	2 g/den, 1x denně
	vankomycin ^c	25 mg/kg úvodní dávka, 15–20 mg/kg každých 8–12 hod. s nutností TDM
Streptokoky se sníženou citlivostí k penicilinu MIC 0,25–2,0 mg/l	penicilin G + gentamicin	30 mil. j./den, rozděleně ve 4–6 dávkách 3 mg/kg 1x denně s nutností TDM
	ampicilin + gentamicin	12–18 g/den, rozděleně ve 4–6 dávkách 3 mg/kg 1x denně s nutností TDM
	ceftriaxon + gentamicin	4 g/den, rozděleně ve 2 dávkách 3 mg/kg 1x denně s nutností TDM
	vankomycin ^c	25 mg/kg úvodní dávka, 15–20 mg/kg každých 8–12 hod. s nutností TDM

^apři zkráceném režimu se penicilin G a ampicilin podává spolu s gentamicinem 2 týdny

^bceftriaxon se podává při mírné alergii na peniciliny

^cvankomycin se podává při závažné alergii na peniciliny nebo při rezistenci penicilinu

Tab. 2. Antibiotická léčba IE způsobené stafylokoky

Patogen	Antibiotikum	Dávkování
Stafylokoky citlivé k oxacilinu	oxacilin	12–18 g/den, rozděleně ve 4–6 dávkách
	flucloxacilin	12 g/den, rozděleně ve 4–6 dávkách
	cefazolin	8–12 g/den, rozděleně ve 4 dávkách
	vankomycin	25 mg/kg úvodní dávka, 15–20 mg/kg každých 8–12 hod. s nutností TDM
	daptomycin + fosfomycin	10–12 mg/kg/den, 1x denně 16–24 g/den, rozděleně ve 3–4 dávkách
Stafylokoky rezistentní k oxacilinu	vankomycin	25 mg/kg úvodní dávka, 15–20 mg/kg každých 8–12 hod. s nutností TDM
	daptomycin + ceftarolin	10–12 mg/kg/den, 1x denně 1800 mg/den, rozděleně ve 3 dávkách
	daptomycin + fosfomycin	10–12 mg/kg/den, 1x denně 16–24 g/den, rozděleně ve 3–4 dávkách

Pozn.: při léčbě protézové IE je do kombinace k antibiotickým režimům přidáván rifampicin, v dávkování 900–1 200 mg/den, rozděleně ve 2–3 dávkách, vždy s 3–5denním odstupem od zahájení antibiotické terapie

Tab. 3. Antibiotická léčba IE způsobené *Enterococcus faecalis* (neplatí pro *E. faecium*)

Patogen	Antibiotikum	Dávkování
<i>Enterococcus faecalis</i>	ampicilin + gentamicin ^a	12–18 g/den, rozděleně ve 4–6 dávkách 3 mg/kg 1x denně s nutností TDM
	ampicilin + ceftriaxon	12–18 g/den, rozděleně ve 4–6 dávkách 4 g/den, rozděleně ve 2 dávkách
	ampicilin + daptomycin	12–18 g/den, rozděleně ve 4–6 dávkách 10–12 mg/kg/den, 1x denně
	vankomycin + gentamicin	25 mg/kg úvodní dávka, 15–20 mg/kg každých 8–12 hod. s nutností TDM 3 mg/kg 1x denně s nutností TDM
	daptomycin + fosfomycin	10–12 mg/kg/den, 1x denně 16–24 g/den, rozděleně ve 3–4 dávkách

^agentamicin je podáván po dobu 2 týdnů**Tab. 4.** Antibiotická léčba IE způsobené gramnegativními patogeny

Patogen	Antibiotikum	Dávkování
Bakterie skupiny HACEK	cefotaxim	12 g/den, rozděleně ve 4–6 dávkách
	ceftriaxon	4 g/den, rozděleně ve 2 dávkách
Enterobacteriaceae	cefotaxim ^a	12 g/den, rozděleně ve 4–6 dávkách
	ceftriaxon ^a	4 g/den, rozděleně ve 2 dávkách
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> a další nefermentující bakterie	antibiotická léčba je vedena individuálně, dle patogena a jeho citlivosti	

^akombinace s aminoglykosidem

kových infekcí. Daptomycin musí být podáván vždy v kombinaci. Je možné očekávat jeho častější podávání v léčbě IE.

Daptomycin je podáván v režimu once-daily, primárně je eliminován renálně, při snížených renálních funkcích je třeba dávkování individualizovat. Vzhledem k jeho těžce předvídatelným plazmatickým hladinám je možné využití TDM k optimalizaci dávkování (16, 17). Nejčastějšími nežádoucími účinky daptomycinu, které se objevují při jeho zvýšené systémové expozici, jsou mytoxická a eozinofilní pneumonie. Mytoxická se projevuje elevací kreatinfosfokinázy (CPK), která je při úpravě dávky reverzibilní. Méně často se rozvíjí myopatie, vzácně rhabdomyolýza (18). V úvodu léčby daptomycinem je potřeba každé 2–3 dny monitorovat CPK. Pravidelná monitorace CPK je také nutná u pacientů s renální insuficiencí a při podání rizikové medikace (statiny). Současné podání daptomycinu a statinů se nedoporučuje (19), vždy je nutné vyhodnotit risk/benefit podávané kombinované terapie. Daptomycin může falešně prodloužovat protrombinový čas (PT) a INR (10). V léčbě plicních infekcí se nedoporučuje, je inaktivován plicním surfaktantem, jeho použití v léčbě komplikovaných stafylokokových septických plicních embolií je kontroverzní (20, 21).

Flucloxacilin v léčbě IE se objevil již v doporučeních ESC v roce 2015 (11). Jeho podání však bylo limitované zejména tím, že na českém trhu nebyl dostupný. Tato situace se již změnila, flucloxacilin je dostupný jak v intravenózní, tak orální formě. Flucloxacilin je dle aktuálních doporučení (4) možné podat při empirickém zahájení léčby IE, v cílené léčbě IE u stafylokokových infekcí citlivých k oxacilinu. Flucloxacilin je antibiotikum závislé na čase, proto je jeho podávání rozděleno do 4–6 denních dávek. Z nežádoucích účinků flucloxacilinu je třeba myslet na riziko hepatopatie, elektrolytové abnormality (hypokalemie, hypernatremie), riziko nefrotoxicity a neurotoxicity. Neurotoxicita je koncentračně závislá (22). Flucloxacilin je slabým induktorem cytochromu 3A4 (CYP3A4). U léčiv metabolizovaných přes CYP3A4 s úzkým terapeutickým oknem

může terapie selhávat (23). Při současném podání flucloxacilinu a paracetamolu se může rozvinout metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou, proto se doporučuje sledovat stav acidobazické rovnováhy, zejména při jejich déletrvajícím podání a vyšším dávkování (24).

Z nových trendů v léčbě IE je ke zvážení využití TDM betalaktamových antibiotik. Ačkoliv betalaktamová antibiotika mají široké terapeutické okno, v průběhu terapie lze očekávat variabilitu plazmatických koncentrací. Na jedné straně subterapeutické koncentrace s rizikem selhání léčby IE, na druhé straně při zvýšených systémových expozicích, riziko toxicity. Účinek betalaktamů je závislý na čase, po který je volná frakce antibiotika v cílové tkáni nad hodnotou MIC. V léčbě IE se pro dosažení optimálního účinku betalaktamových antibiotik doporučuje udržení koncentrací antibiotik nad MIC pokud možno po celou dobu léčby (4). K dosažení těchto cílů je možné využít kontinuálního podávání antibiotik, popř. jejich prodloužených infuzí optimálně s využitím TDM. Při použití kontinuálních nebo prodloužených infuzí je třeba vždy kontrolovat stabilitu roztoku. Rutinní TDM betalaktamů není doporučeno, jak je tomu např. u vankomycinu (25) a aminoglykosidů (26, 27), ale může být zváženo individuálně u konkrétního pacienta, pokud jsou projevy toxicity typické pro betalaktamy (neurotoxicita závislá na koncentraci, hematotoxicita) s cílem zvládnout terapeutický management (28).

Ambulantní léčba IE

V evropských i českých guidelines (1, 2) jsou doporučení k ambulantní léčbě IE. Jsou zde uvedeny podmínky přechodu na tento způsob léčby. Při rozhodování o převedení pacienta na orální antibiotickou terapii se musí každý případ pacienta posuzovat individuálně. Ambulantní léčba IE jistě nebude vhodná pro každého pacienta s IE (4). Pacienti by měli být léčeni optimálně kombinací dvou baktericidních antibiotik. Z doporučení ESC je možné pro ambulantní léčbu použít následující antibiotika a jejich kombinace: amoxicilin, flucloxacilin, linezolid, rifam-

picin, moxifloxacin (1, 2), popř. i kotrimoxazol (4). Dávkování antibiotik a jejich kombinace by měly být řešeny ideálně v rámci týmu pro IE v daném zdravotnickém zařízení.

Indikace k operaci a řešení hlavních komplikací IE

Infekční endokarditida může vést ke komplikacím, které lze řešit pouze chirurgicky. Přestože chirurgický zákrok nese vysoké operační riziko, pacienti podstupující operaci mají v prvním roce až o 20 % vyšší šanci na přežití. Existují tři hlavní důvody pro chirurgický zásah u akutní IE: srdeční selhání, nekontrovaná infekce a prevence septické embolizace, zejména do CNS. Velká část chirurgických výkonů u IE je prováděna urgentně (do 3 až 5 dnů) nebo emergentně (do 24 hodin), nezávisle na délce předoperační antibiotické léčby. Třetí skupina pacientů vyžaduje operaci neurgentně během hospitalizace. Pokud lze infekční komponentu zcela vyléčit antibiotickou léčbou, načasování a indikace pro řešení reziduální dysfunkce chlopně se řídí standardními kritérii pro léčbu chlopních vad (2).

Riziko chirurgického zákroku během aktivní fáze IE může být významné, zejména u pacientů s komorbiditami. Existuje několik skórovacích systémů predikujících úmrtnost při kardiokirurgických operacích. Některé byly vyvinuty specificky pro IE, například skóre AEPEI, STS IE, PALSUSE, de Feo či skóre ANCLA. Tyto skórovací systémy se však zakládají na retrospektivních datech, jejich výsledky bývají nekonzistentní a nejsou běžně používány v klinické praxi. Mnoho pacientů s jasnými indikacemi pro operaci IE má také další rizikové faktory, které mohou vést k tomu, že operace nebude provedena. Tito pacienti mají nejhorší prognózu. Pečlivé zvážení týmu pro endokarditidu (v souladu s preferencemi pacienta a jeho rodiny) by mělo zajistit, že vysoce rizikovým, ale zachránitelným pacientům nebude operace odepřena (2).

Srdeční selhání (HF) je nejčastější komplikací IE, s prevalencí 19–73 %, a hlavní indikací pro urgentní a emergentní chirurgický zásah. Klinické příznaky se mohou pohybovat od mírné dušnosti až po těžkou, rychle se zhoršující dušnost, ortopnoi, plicní edém a kardiogenní šok. Faktory zvyšující riziko HF při IE zahrnují vyšší věk, přítomnost NVE s poškozením aortální chlopně a polymorbidita. Perforace a ruptura cípu nebo mitrální šlašinky vedou k těžké regurgitaci a následnému akutnímu srdečnímu selhání. Mezi méně časté příčiny srdečního selhání patří intrakardiální píštěle, interference vegetace s pohybem cípu nebo infarkt myokardu způsobený embolizací do koronárních tepen. U pacientů s pravostrannou IE komplikovanou srdečním selháním dominují symptomy kongesce pravého srdce. Kardiogenní šok může být prvním projevem až u 5 % pacientů, přičemž u poloviny z těchto pacientů se rozvine do 72 hodin od přijetí. Mezi nejčastější morfologické nálezy patří nižší ejekční frakce, větší velikost vegetace, perivalvulární abscesy, pseudoaneuryzmaty a chlopní regurgitace při perforaci nebo ruptuře cípu. Srdeční selhání je u většiny pacientů hlavní indikací pro urgentní chirurgický výkon při IE. Operace by měla být indikována emergentně v případech srdečního selhání třídy NYHA IV, plicního edému nebo kardiogenního šoku, pokud další léčba již není považována za účinnou. Urgentní chirurgický zákrok je doporučován i u pacientů s mírnějšími formami srdečního selhání (NYHA třída II–III) a těžkou chlopní regurgitací, echokardiografickými známkami hemodynamické kompromitace (zvýšený end-diastolický tlak

v levé komoře, vysoký tlak v levé síni, střední až těžká plicní hypertenze) nebo velkými vegetacemi. U pacientů bez hemodynamické kompromitace je možné provádět těsné klinické a echokardiografické sledování při probíhající intravenózní antibiotické terapii, přičemž operace může být dočasně odložena. Pokud je indikována operace a operační riziko je nízké, je chirurgický zákrok doporučen jako optimální volba. Srdeční selhání spojené s IE je nezávisle spojeno s horším hospitalizačním a jednoletým přežitím, přičemž chirurgická léčba je jedinou účinnou terapií, která vede k lepšímu přežití. Pokud po propuštění přetrvává mitrální nebo aortální regurgitace, rozvoj srdečního selhání v budoucnu je pravděpodobnější, a pacienti by měli být důkladně sledováni (2).

Nekontrovaná infekce je častou komplikací IE a druhou nejčastější indikací k operaci. Tento stav zahrnuje přetrvávající infekci nebo septický stav i přes adekvátní antibiotickou terapii, známky lokální infekce, která nereaguje na léčbu (např. absces), nebo infekce způsobené rezistentními nebo silně virulentními mikroorganismy (typicky *S. aureus*). Septický šok je závažnou komplikací nekontrovaná infekce a postihuje až 10 % pacientů. Rizikové faktory zahrnují infekce *S. aureus*, gramnegativní bakterie, rezistentní bakterie, nozokomiální infekce, akutní renální selhání, diabetes mellitus, embolizaci do CNS a/nebo velké vegetace. V těchto případech urgentní operace výrazně snižuje časnou i jednoletou mortalitu, a je proto indikována. Za přetrvávající infekci považujeme teploty a pozitivní hemokultury trvající déle než sedm dní od zahájení adekvátní antibiotické terapie. I perzistence pozitivních hemokultur déle než 48–72 hodin zhoršuje prognózu. Chirurgická intervence je indikována, pokud dojde k odstranění všech extrakardiálních ložisek infekce, která není pod kontrolou. Lokálně nekontrovaná infekce se vyskytuje až u 30 % NVE a ve velkém procentu PVE. Patří sem abscesy, progresivní velikosti vegetace, nepravé výdutě, píštěle nebo nově vzniklá atrioventrikulární blokáda. Pro diagnostiku je obvykle dostačující TEE s vysokou senzitivitou. U protézových infekcí může být užitečné i CT nebo PET-CT. Nekontrovaná infekce obvykle vyžaduje urgentní operaci, přičemž silnější indikace k operaci platí u lokalizované progresivní infekce (obvykle do tří až pěti dnů). U systémově nekontrovaná infekce nebo infekce rezistentními kmeny (*S. aureus*, zejména kmeny MRSA, vancomycin-rezistentní enterokoky, houby) je nutná diskuze IE týmu o vhodnosti chirurgického zásahu (2).

Prevence systémových embolizací

Embolizační příhody jsou časté a potenciálně život ohrožující komplikace IE. U levostranné IE jsou nejčastějšími cílovými orgány mozek a slezina, zatímco pravostranná IE a IE implantabilních systémů častěji vedou k plicní embolii. Cévní mozková příhoda (CMP) může být prvním klinickým projevem IE a je spojena s vysokou morbiditou a mortalitou. Až 50 % pacientů s IE může mít embolické příhody, které jsou klinicky němé. Celotělové CT (hrudník, břicho, pánev) se běžně provádí při přípravě na operaci. Embolické riziko u IE je vysoké, postihuje 20–50 % pacientů, přičemž nejvyšší výskyt embolických příhod nastává v prvních dnech po stanovení diagnózy IE. U některých pacientů jsou embolické příhody prvním projevem, který vede k diagnóze IE. Riziko embolizace je nejvyšší první den po zahájení léčby a poté klesá během prvních dvou týdnů antibiotické terapie.

Chirurgický zákrok může být neúčinnější v počátečních fázích léčby, kdy je riziko embolizace největší.

Predikce rizika embolizace je proto klíčová pro klinické rozhodování během epizod IE. Echokardiografie hraje zásadní roli při identifikaci vysoce rizikových embolických struktur v srdci. K riziku embolie přispívá několik faktorů, jako je velikost a pohyblivost vegetací, jejich umístění na mitrální chlopně, změny velikosti vegetací při antibiotické léčbě, specifické mikroorganismy (zejména *S. aureus*, *S. gallolyticus* a *Candida spp.*), předchozí embolie, vícečetné chlopně postižení, věk, diabetes, fibrilace síní a pozitivní biologické markery. Mezi těmito faktory jsou velikost a pohyblivost vegetací nejdůležitějšími nezávislými prediktory nových embolických příhod. Riziko neurologických komplikací je obzvláště vysoké u pacientů s vegetacemi délky > 30 mm (2).

Chirurgické odstranění potenciálně embolického intrakardiálního materiálu může zabránit novým nebo opakovaným embolickým příhodám. U pacientů s mobilními a velkými vegetacemi, kteří mají vysoké riziko embolizace, by měl být chirurgický zákrok zvažován urgentně (do tří až pěti dnů). K vyvážení rizika operace je nutné individuální rozhodování, které závisí také na předoperačních neurologických příhodách nebo dalších komorbiditách. Urgentní operace je doporučována u aortální nebo mitrální NVE nebo PVE s přetrvávajícími vegetacemi ≥ 10 mm po jedné nebo více embolických epizodách, které přetrvávají i přes vhodnou antibiotickou léčbu nebo u IE s vegetacemi ≥ 10 mm a dalšími důvody pro chirurgický zákrok (2).

Další komplikace IE

Možnost IE by měla být zvažována u pacientů, kteří prodělají CMP, meningitidu nebo mozkový absces. Symptomatické cerebrovaskulární komplikace postihují až 35 % pacientů s IE, zatímco tiché komplikace, včetně ischemie a mikrohemoragie, až 80 %. IE způsobená *S. aureus* je častěji spojena s **neurologickými komplikacemi** než IE způsobená jinými mikroorganismy. Zobrazení mozku je nezbytné při podezření na neurologické komplikace IE. Vyhodnocení by mělo zahrnovat MR s gadoliniem, případně bez něj, nebo CT s kontrastní látkou, pokud MR není možné provést. Při podezření na infekční aneurysma lze využít CT angiografii nebo angiografii magnetickou rezonancí (MRA). Katérová angiografie by měla být provedena u pacientů, u nichž bylo infekční aneurysma diagnostikováno pomocí CTA nebo MRA, u pacientů s akutním krvácením do mozku, pokud přetrvává podezření na aneurysma i přes negativní neinvazivní metody nebo pokud je zvažována mechanická trombektomie. Přítomnost mikrohemoragie na MR by neměla oddálit operaci, pokud je indikována. Při rozhodování o operaci v případě ischemické nebo hemoragické CMP je nezbytná velká obezřetnost a důsledné dodržování základních indikací. V případě oběhové nestability je operace u ischemické etiologie indikována neodkladně. U velkých vegetací s vysokým rizikem mozkové příhody je operace rovněž indikována co nejdříve. Situace po tranzitorní ischemické atace je obecně mírnější, ale i v případě CMP u akutních stavů obvykle převažuje prospěch nad rizikem. Riziko krvácení je u ischemické CMP po operaci do 7 %. U krvácivé CMP je klíčová intenzivní spolupráce s neurologem, přičemž na základě etiopatogeneze, prognózy a léčebných možností lze operaci indikovat

individuálně. Vždy je však nutné zvážit všechny okolnosti, jako jsou věk, komorbiditidy apod. (2).

Infekční (mykotická) aneurysmata jsou vzácnou, ale potenciálně závažnou komplikací IE. Mohou být asymptomatická, nebo se projevovat bolestmi hlavy, epileptickými záchvaty či fokálními příznaky, a mohou vést až k potenciálně smrtelné ruptuře. Jsou spojena se subarachnoidálním, intracerebrálním a intrakraniálním krvácením, zejména u pacientů na antikoagulační terapii (2).

Komplikace spojené s IE, které postihují slezinu, mohou zahrnovat asymptomatický infarkt, tvorbu abscesu nebo až rupturu sleziny. Přetrvávající nebo opakující se horečka, bolesti břicha a perzistentní bakteriemie mohou naznačovat přítomnost těchto komplikací. Pacienti s podezřením na tyto komplikace by měli být vyšetřeni ultrazvukem, CT břicha, MR nebo PET/CT. Léčba zahrnuje konzervativní antibiotickou terapii v případě infarktu sleziny nebo abscesů, které reagují na antibiotika. U rozsáhlého abscesu lze zvážit splenektomii, přičemž načasování operace vzhledem k operaci srdeční chlopně je třeba pečlivě zvážit. U pacientů s vysokým operačním rizikem mohou být alternativou otevřená splenektomie perkutánní drenáž a/nebo laparoskopická operace (2).

Myokarditida se obvykle projevuje akutním srdečním selháním a/nebo komorovou arytmii, což naznačuje zapojení myokardu do zánětlivého procesu, pravděpodobně zprostředkovaného imunitním mechanismem. Diferenciální diagnózu a vyloučení dalších komplikací je nejlepší posoudit pomocí echokardiografie a magnetické rezonance srdce. Patofyziologické mechanismy, které se nejčastěji podílejí na **perikarditidě** spojené s IE, zahrnují rozšíření zánětu z infekčního aneurysmatu kořene aorty nebo abscesu chlopněho prstence, embolii v extramurální koronární tepně nebo rupturu infekčního aneurysmatu (2).

Vzhledem k úzkému anatomickému vztahu mezi srdečními chlopněmi a převodním systémem může **AV blokáda** komplikovat klinický obraz IE. Atrioventrikulární uzel a Hisův svazek se nacházejí v těsné blízkosti septálního cípu trikuspidální chlopně, kořene aorty (pod nekoronárním a pravým koronárním cípem) a mitrálního anulu. Paravalvulární absces, zejména u aortální chlopně, může vést k AV blokádě, a nově vzniklé elektrokardiografické abnormality vedení AV uzlem naznačují paravalvulární šíření infekce (2).

Metastatické postižení kostí nebo kloubů související s IE je časté v důsledku šíření patogenu krevním oběhem a jeho usazení ve vzdálených tkáních. Výskyt **osteartikulárních infekcí** u pacientů s IE dosahuje 6–8 %. U pacientů s definitivní diagnózou pyogenní spondylodiscitidy a pozitivní hemokulturou na typické mikroorganismy se doporučuje TTE/TEE k vyloučení IE. Nejčastějším příznakem spondylodiscitidy je bolest zad. Antibiotická léčba podle citlivosti je účinná pro většinu případů spondylodiscitidy, přičemž čtyř až šestitýdenní léčba IE obvykle přináší příznivý výsledek. U pacientů s IE způsobenou obtížně léčitelnými mikroorganismy, jako jsou *S. aureus* nebo *Candida spp.*, nebo u pacientů s epidurálními či paravertebrálními abscesy je často nutný i chirurgický zákrok (2).

Pravděpodobnou imunologicko-zánětlivou etiologii **revmatologických komplikací** podporuje přítomnost protilátek a specifických laboratorních markerů, sterilita synoviální tekutiny a rychlé vyléčení bez

trvalých následků. Myalgie a bolesti zad se vyskytují u 12–15 % pacientů s IE. Artralgie postihují přibližně 10 % pacientů, přičemž někdy postupně zasahují několik kloubů. Revmatologické projevy a muskuloskeletální symptomy se rychle a úplně vytrácejí při antibiotické léčbě, přičemž jejich přítomnost nemá vliv na prognózu IE (2).

Akutní selhání ledvin je častou komplikací IE, která zvyšuje mortalitu a mortalitu, a také prodlužuje dobu hospitalizace a náklady na léčbu, s výskytem téměř 18 %. Navíc je selhání ledvin nezávislým prediktorem přežití po kardiologické operaci, přičemž by však nemělo být důvodem k odložení operace. Na vzniku nebo zhoršení renální dysfunkce se mohou podílet faktory jako: imunokomplexová a vaskulitická glomerulonefritida, infarkt nebo infekce ledviny způsobená septickou embolií, hemodynamická porucha u pacientů se srdečním selháním, toxicita antibiotik a jiných léků, a nefrotoxicita kontrastních látek použitých při diagnostických zobrazovacích metodách. Aby se snížila pravděpodobnost této komplikace, je nutné upravit dávky antibiotik podle clearance kreatininu a pečlivě monitorovat jejich sérové koncentrace (např. aminoglykosidů a vancomycinu). Také je důležité minimalizovat použití nesteroidních antiflogistik a kličkových diuretik. U pacientů se zhoršenou hemodynamikou nebo předchozí renální insuficiencí je doporučeno, pokud je to možné, vyhnout se použití nefrotoxických látek při zobrazování (2).

Sledování po propuštění a dlouhodobá prognóza

Po ukončení hospitalizace by měli být pacienti sledováni kvůli možným komplikacím po propuštění, jako jsou recidiva infekce, srdeční selhání, potřeba operace chlopně nebo dalšího zákroku, cévní mozková příhoda, nutnost dialýzy, psychologické komplikace a úmrtí.

Riziko **recidivy** (zahrnující relapsy a reinfekce) u pacientů, kteří přežili IE, se pohybuje v rozmezí 2 % až 9 %. Reinfekce jsou však ve srovnání s relapsy spojeny s horšími výsledky. **Relaps** znamená opakovanou epizodu IE způsobenou stejným mikroorganismem, což naznačuje selhání léčby, často kvůli nedostatečné délce počáteční léčby, neoptimálním antibiotikům nebo přetrvávajícímu ložisku infekce. **Reinfekce** souvisí s novou infekcí způsobenou jiným mikroorganismem, obvykle po více než šesti měsících od první epizody, a má horší prognózu. Je však třeba opatrně interpretovat rozdíl mezi těmito dvěma, protože dlouhá doba od původní infekce může naznačovat reinfekci i při přítomnosti stejného kmene. Současné údaje ukazují na nízkou míru relapsů, což pravděpodobně odráží zlepšení léčby. Relaps by měl být léčen intravenózními antibiotiky po dobu čtyř až šesti týdnů, v závislosti na vyvolávajícím mikroorganismu a jeho citlivosti na antibiotika, a měla by být zvážena srdeční operace. Je důležité mít na paměti, že může dojít k rezistenci na antibiotika. U chirurgicky řešené NVE není riziko recidivy IE odlišné mezi náhradou a plastikou chlopně, ani mezi různými typy implantovaných chlopní. Nejnovější dánský registr však ukazuje zvýšené riziko recidivy IE u biologických vs. mechanických protéz. Pokud jde o částečnou perorální vs. intravenózní antibiotickou léčbu IE, nebo o OPAT vs. nemocniční antibiotickou léčbu IE u stabilních pacientů, není tato léčba spojena se zvýšeným rizikem recidivy. Reziduální vegetace po léčbě IE nevedou k větší pravděpodobnosti recidivy, ale tento výsledek by měl být interpretován opatrně (2).

Pacienti propuštěni po první epizodě IE by měli zůstat pod pečlivým dohledem kvůli možným dlouhodobým komplikacím. Doporučuje se spolupráce mezi kardiology, infektology, kardiokirurgy, praktickými lékaři a zubními lékaři pro zlepšení péče a posílení profylaxe. U medikamentózně léčených pacientů může i po bakteriologickém vyléčení dojít k progresi dysfunkce chlopně nebo strukturálnímu poškození chlopně. Po ukončení antimikrobiální léčby by mělo být provedeno úvodní klinické hodnocení a základní TTE; v případě změny klinického stavu je třeba vyšetření opakovat. Klinická kontrola by měla probíhat v prvním roce minimálně jednou, poté ročně, podle individuálního rizikového profilu (2).

Vyšetření zánětlivých markerů (WBC, CRP, prokalcitonin) by mělo být provedeno brzy po ukončení antimikrobiální léčby a následně opakováno v případě klinické indikace. Vzhledem k vyššímu riziku recidivy u virulentních mikroorganismů se doporučuje odběr hemokultur během prvního týdne po ukončení léčby (2).

Po propuštění může být náročné fyzické a psychické zotavení, a proto je důležitá podpora pacientů a jejich rodin. Kardiální rehabilitace, která je bezpečná pro stabilní pacienty minimálně dva týdny po operaci levostranné IE, může pomoci obnovit svalovou hmotu a snížit křehkost (2).

Pacienti a jejich ošetřovatelé by měli být informováni o riziku recidivy IE a preventivních opatřeních. V případě nového výskytu horečky, zimnice nebo jiných příznaků infekce je nutné okamžité vyhodnocení, včetně odběru hemokultur před nasazením antibiotik. Při podezření na recidivu IE by měl být kontaktován infektolog nebo centrum pro chlopně vady (2).

Důležitá je správná hygiena ústní dutiny, preventivní stomatologická péče a opatření pro hygienu kůže (včetně edukace o nevhodnosti tetování a piercingu). Nedostatečná stomatologická péče přispívá k nárůstu výskytu IE, což podtrhuje potřebu opakovaně zdůrazňovat zásady prevence při každé kontrolní návštěvě. U intravenózních uživatelů drog by měla následná péče zahrnovat léčbu závislosti a zapojení specialistů.

Současná dlouhodobá míra přežití po ukončení léčby IE se odhaduje na přibližně 85–90 % po jednom roce a 70–80 % po pěti letech, přičemž je třeba zohlednit možný vliv zkrácení. Hlavními prediktory dlouhodobé mortality jsou věk, komorbidita, i. v. abúzus drog, infekce více chlopní, recidivy IE a srdeční selhání, zejména pokud není možná kardiologická intervence. Ve srovnání s obecnou populací mají pacienti, kteří přežili první epizodu IE, výrazně horší přežití při relapsech nebo reinfekcích. Nadměrná úmrtnost je vysoká zejména v prvních letech po propuštění z nemocnice, kdy se rovněž vyskytuje většina recidiv IE a pozdních kardiologických operací (2).

Infekční endokarditida u imunokompromitovaných pacientů

Incidence IE u pacientů po transplantaci se pohybuje mezi 1 % a 2 %. Nejčastější lokalizací IE je aortální, následovaná mitrální chlopní, zatímco pravostranné IE jsou u těchto pacientů méně obvyklé, podobně jako u pacientů bez transplantace. U transplantovaných pacientů je častější výskyt síňových nebo komorových vegetací bez postižení chlopně (nástěnná IE). Nemocniční IE a IE související se zdravotní péčí

jsou nejčastějšími příčinami, přičemž hlavními původci jsou *S. aureus* (34 %), *Enterococcus* spp. (17 %) a *Streptococcus* spp. (11 %). Úspěšnost léčby u těchto pacientů se neliší od netransplantovaných, horší prognózu však vykazuje IE vzniklá během hospitalizace po transplantaci, pravděpodobně v důsledku vysokodávkované imunosuprese. Pacienti po transplantaci srdce tvoří 10 % případů IE u pacientů po transplantacích. Mezi hlavní původce IE patří *S. aureus* (26 %), *A. fumigatus* (19 %) a *E. faecalis* (12 %). Nejčastější lokalizací je mitrální chlopeň, následovaná nástěnnou a trikuspidální IE. Mortalita je vysoká (45 %), přičemž mykotická IE je spojena s horšími výsledky (2).

Pacienti s HIV zůstávají zranitelnou skupinou pro IE, i když díky kombinované antiretrovirové léčbě došlo k poklesu incidence AIDS a IE. Nejčastějšími původci jsou *Staphylococcus* spp. (zejména *S. aureus*), dále streptokoky, gramnegativní tyčinky a enterokoky. V posledních dvaceti letech došlo k poklesu výskytu koaguláza-negativních stafylokoků a nárůstu streptokoků, gramnegativních tyčinek, enterokoků a hub. Výsledky léčby IE u pacientů s HIV se zlepšily a chirurgické indikace jsou shodné s těmi u pacientů bez HIV (2).

Neutropenie je častá u pacientů s hematologickými malignitami nebo při chemoterapii, ale u pacientů s IE je vzácná. Neutrofilij hrají klíčovou roli v patogenezi IE tím, že vytvářejí extracelulární pasti, které zachycují bakterie a krevní destičky, což vede k expanzi těchto agregátů, růstu vegetace a destrukci tkání. Diagnostika IE může být u pacientů s neutropenií obtížná, což zpožďuje zahájení vhodné léčby a zhoršuje výsledky. Diagnostika a léčba se však obvykle neodlišují od pacientů bez neutropenie. Je nutné vzít v úvahu možnost prohloubení neutropenie po podání např. flukloxacilinu (2).

Nebakteriální trombotická endokarditida

Je vzácné onemocnění s incidencí mezi 1,1 % a 1,6 % v pitevích studiích. Vyskytuje se u pacientů s predisponujícími faktory a/nebo hyperkoagulačními stavy, jako jsou systémový lupus erythematosus, Libmanova-Sacksova endokarditida, nádorová onemocnění (marantická endokarditida, především u plicního adenokarcinomu, karcinomu prsu a slinivky), diseminovaná intravaskulární koagulace nebo chronická one-

mocnění (tuberkulóza, autoimunitní choroby). Nejčastější klinickou manifestací je CMP, srdeční selhání a akutní koronární syndrom. Vegetace se častěji vyskytují na mitrální než na aortální chlopně. Diagnostika je obtížná a podezření by mělo vzniknout u predisponovaných pacientů se systémovou embolizací. Echokardiografická diagnostika by měla rozlišovat mezi nebakteriální trombotickou vegetací a jinými strukturami, jako jsou Lamblovy excrescence, fibroelastom nebo benigní intrakardiální nádory. Libmanovy-Sacksovy vegetace mají různé tvary (přisedlé, tubulární nebo spojené), různou echogenitu a mohou být nodulární nebo protuberantní. Obvykle jsou lokalizovány blízko okraje koaptace cípu a mohou se rozšiřovat do střední a bazální části cípu. Jsou zřídka spojeny s dysfunkcí chlopně a nikdy ne s perforací, což je důležité pro rozlišení od bakteriální IE. Užitečné může být 3D TEE. Léčba základního onemocnění je klíčová. U všech pacientů by měla být zvažena antikoagulační terapie. Role chirurgické léčby je diskutabilní, ale operace by měla být zvažena u pacientů s těžkou chlopní dysfunkcí nebo velkou vegetací (2).

Závěr

Prevence a léčba IE je komplexní proces, který vyžaduje pečlivý přístup a týmovou spolupráci. U pacientů s vysokým rizikem IE je nezbytné dodržovat hygienická opatření a provádět antibiotickou profylaxi při stomatologických výkonech. Diagnostika by měla být stanovena na základě jasně definovaných algoritmů a léčba by měla být přizpůsobena konkrétnímu typu infekce a jejím komplikacím. Léčba IE zahrnuje jak antibiotickou terapii, která může být kombinována s chirurgickým zákrokem, tak i pečlivé sledování pacienta v průběhu léčby a po propuštění. V případě komplikací, jako je cévní mozková příhoda nebo spondylodiscitida, je nezbytná včasná diagnostika a individuální přístup k terapii. Chirurgická intervence je indikována při závažných komplikacích, jako je srdeční selhání nebo nekontrolovaná infekce. V dlouhodobém horizontu je důležité monitorování pacientů pro relapsy či reinfekce a zajištění odpovídající rehabilitace a sledování po propuštění. Pro efektivní léčbu je kladeno důraz na multidisciplinární přístup a koordinaci mezi různými specialisty.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J.* 2023;44:3948-4042.
- Linkova H, Marek D, Mates M, et al. Doporučený postup Evropské kardiologické společnosti pro léčbu endokarditidy 2023. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. Překlad zkráceného dokumentu vypracovaný Pracovní skupinou pro chlopně a vrozené srdeční vady České kardiologické společnosti, Českou společností kardiovaskulární chirurgie ČLS JEP a Společností infekčního lékařství ČLS JEP. *Cor Vasa.* 2024;66:112-168.
- Beneš J. Kritický komentář k textu „2023 ESC Guidelines for the Management of Endocarditis“. *Cor Vasa.* 2024;66:455-465.
- Beneš J, Paterová P, Bauer L, et al. Antibiotická léčba infekční endokarditidy. Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP, Společnosti pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP a České odborné společnosti klinické farmacie ČLS JEP. *Cor Vasa.* 2024;66:632-643.
- Maeda K, Hirai Y, Nashi M, et al. Clinical features and antimicrobial susceptibility of oral bacteria isolated from the blood cultures of patients with infective endocarditis. *J Dent Sci.* 2022;17:870-875.
- Lafaurie GI, Noriega LA, Torres CC, et al. Impact of antibiotic prophylaxis on the incidence, nature, magnitude, and duration of bacteremia associated with dental procedures: A systematic review. *J Am Dent Assoc.* 2019;150:948.e4-959.e4.
- Rouse MS, Steckelberg JM, Brandt CM, et al. Efficacy of azithromycin or clarithromycin for prophylaxis of viridans group streptococcus experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:1673-1676.
- Glauser MP, Francioli P. Successful prophylaxis against experimental streptococcal endocarditis with bacteriostatic antibiotics. *J Infect Dis.* 1982;146:806-810.
- Beneš J. Antibiotika: systematika, vlastnosti, použití. Praha: Grada, 2018.
- Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis Executive Summary: The Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25:267-276.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2015;36:3075-3128.

12. Hoen B, Duval X, Durack DT. Prevention of Infective Endocarditis. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds.). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th ed. Elsevier, 2020:1141-1150.
13. Kaplan SL, Vallejo JG. Infective Endocarditis. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ (eds.). Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th ed. Elsevier, 2019:256-270.
14. Jindrák V, Hedlová D, Urbášková P, et al. Přístupy v používání antibiotik v klinické praxi. Antibiotická politika a prevence infekcí v nemocnici. Mladá fronta a. s.: Praha 2014. ISBN 978-80-204-2815-8.
15. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler VG Jr. Infective endocarditis. Nat Rev Dis Primers. 2016 Sep 1;2:16059. doi: 10.1038/nrdp.2016.59.
16. Linhartová K, Beneš J, Gregor P. ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. Summary document prepared by the Czech Society of Cardiology, Cor et Vasa. 2016;58:e107-e128.
17. Falcone M, Russo A, Cassetta MI, et al. Variability of pharmacokinetic parameters in patients receiving different dosages of daptomycin: is therapeutic drug monitoring necessary? J. Infect. Chemother. 2013;19:732-739.
18. Galar A, Munoz P, Valerio M, et al. Current use of daptomycin and systematic therapeutic drug monitoring: clinical experience in a tertiary care institution. Int. J. Antimicro. Agents. 2019;53:40-48.
19. Garreau R, Pham TT, Bourguignon L, et al. Daptomycin Exposure as a Risk Factor for Daptomycin-Induced Eosinophilic Pneumonia and Muscular Toxicity. Clin Infect Dis. 2023 Nov 17;77(10):1372-1380. doi: 10.1093/cid/ciad386.
20. SPC. Cubicin, Cubicin, Summary of Product Characteristics: https://prehledy.sukl.cz/prehled_liciv.html#.
21. Crass RL, Powell KL, Huang AM. Daptomycin for the treatment of Staphylococcus aureus infections complicated by septic pulmonary emboli. Diagn Microbiol Infect Dis. 2019 Feb;93(2):131-135. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.09.004
22. Zainah H, Zervos M, Stephane W, Chamas Alhelo S, Alkhoury G, Weinmann A. Daptomycin Failure for Treatment of Pulmonary Septic Emboli in Native Tricuspid and Mitral Valve Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Endocarditis. Case Rep Infect Dis. 2013;653582. doi: 10.1155/2013/653582.
23. Wallenburg E, Ter Heine R, de Lange DW, et al. High unbound flucloxacillin fraction in critically ill patients. J Antimicrob Chemother. 2021 Nov 12;76(12):3220-3228. doi: 10.1093/jac/dkab314.
24. Kubíčková V, Vojtová V, Urbánek K. Farmakokinetické vlastnosti flukloxacilinu. Klinická farmakologie a farmacie. 2023;37(1):34-38.
25. Rybak MJ, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists [published correction appears in Am J Health Syst Pharm. 2009;66(10):887]. Am J Health Syst Pharm. 2009;66(1):82-98. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19106348>
26. Hanberger H, Edlund C, Furebring M, et al. Rational use of aminoglycosides — review and recommendations by the Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA). Scandinavian journal of infectious diseases. 2013 Mar 1;45(3):161-75.
27. Jackson J, Chen C, Buising K. Aminoglycosides: how should we use them in the 21st century? Current opinion in infectious diseases. 2013 Dec 1;26(6):516-25.
28. Hong LT, Downes KJ, Fakhri Ravari A, et al. International consensus recommendations for the use of prolonged-infusion beta-lactam antibiotics: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Cystic Fibrosis Foundation, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Infectious Diseases Society of America, Society of Critical Care Medicine, and Society of Infectious Diseases Pharmacists. Pharmacotherapy. 2023 Aug;43(8):740-777. doi: 10.1002/phar.2842

42. dny mladých internistů



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST

5.–6. 6. 2025 / OLOMOUC

MÍSTO KONÁNÍ:
Teoretické ústavy LF UP Olomouc,
areál Fakultní nemocnice

TEMATICKÉ OKRUHY:
VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ VČETNĚ
DÍLČÍCH A NAVAŽUJÍCÍCH OBORŮ

Registrace: ■ on-line v registračním formuláři
na www.dnymladychinternistu.cz
■ e-mailem na registrace@solen.cz

Účastnický
poplatek:
1 500 Kč

Více informací
a možnost přihlášení on-line na
www.dnymladychinternistu.cz →



Co přináší nová doporučení ESC 2024 pro léčbu hypertenze a jak se liší od ESH 2023?

Libor Jelínek^{1,2}, Zdeněk Ramík^{1,2,3,4}, Radek Adámek^{1,2}, Jan Václavík^{1,2,3,4}

¹Klinika tělovýchovného lékařství a kardiovaskulární rehabilitace, Fakultní nemocnice Olomouc

²Lékařská fakulta, Univerzita Palackého, Olomouc

³Interní a kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava

⁴Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

Prevalence arteriální hypertenze se sice celosvětově zvyšuje, roste ale i procento pacientů, kteří mají hypertenzi kontrolovanou. Při diagnostice a léčbě arteriální hypertenze se lékaři mohou opírat o doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2024 a Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) z roku 2023. Obě sady doporučených postupů zdůrazňují stávající a přidávají nová doporučení. Hodnoty v rozmezí 120–139/70–89 mm Hg jsou dle ESC nově považovány za zvýšený krevní tlak. V diagnostice hypertenze je shoda na důrazu na měření krevního tlaku mimo zdravotnické zařízení. Zahájení farmakoterapie je indikováno u všech pacientů s hypertenzí společně s nefarmakologickými opatřeními. U většiny pacientů s hypertenzí, s výjimkou starých a křehkých, se farmakoterapie zahajuje fixní dvojkombinací v nižších dávkách, druhým krokem je trojkombinace nižších dávek. U pacientů se zvýšeným krevním tlakem a vysokým kardiovaskulárním rizikem je nově rovněž doporučována farmakoterapie. Cílové hodnoty systolického tlaku jsou v rozmezí 120–129 mm Hg, diastolického < 80 mm Hg. Obě sady doporučených postupů dále nabízejí odpověď na mnohé konkrétní situace spojené se specifickými skupinami pacientů, jako jsou pacienti mladší, pacienti starší, těhotné ženy, pacienti s renální insuficiencí apod.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, doporučené postupy, Evropská společnost pro hypertenzi, Evropská kardiologická společnost.

What do the new ESC 2024 guidelines for the treatment of hypertension offer and how do they differ from ESH 2023?

Although the prevalence of arterial hypertension is increasing worldwide, the percentage of patients with controlled hypertension is also increasing. In diagnosing and treating arterial hypertension, doctors can rely on the European Society of Cardiology (ESC) 2024 and European Society of Hypertension (ESH) 2023 guidelines. Both sets of guidelines emphasize existing and add new recommendations. Values in the range of 120–139/70–89 mm Hg are now considered elevated blood pressure by ESC. In the diagnosis of hypertension, there is consensus on the emphasis on out-of-hospital blood pressure measurement. Initiation of pharmacotherapy is indicated in all patients with hypertension along with non-pharmacological measures. In most patients with hypertension, except for the old and frail, pharmacotherapy is initiated with a fixed two-combination at lower doses, the second step being a three-combination at lower doses. In patients with elevated blood pressure and high cardiovascular risk, pharmacotherapy is also newly recommended. Target values for systolic blood pressure are in the range 120–129 mm Hg, diastolic < 80 mm Hg. Furthermore, both sets of recommendations offer answers to many specific situations related to specific patient groups such as younger patients, older patients, pregnant women, patients with renal insufficiency, etc.

Key words: arterial hypertension, guidelines, European Society of Hypertension, European Society of Cardiology.

Úvod

Arteriální hypertenze je celosvětově nejrozšířenějším kardiovaskulárním onemocněním a zároveň je jedním z nejvýznamnějších a nejlépe ovlivnitelných rizikových faktorů aterosklerózy. Kardiovaskulární onemocnění jsou celosvětově hlavní příčinou mortality. Podílejí se na celkové úmrtnosti zhruba 32 %, z toho 85 % mají na svědomí primárně aterosklerotická onemocnění, ischemická choroba srdeční a cévní mozkové příhody (1). V České republice samotné nemoci srdce zodpovídaly v roce 2018 za 32 % všech úmrtí (z celkové mortality) a dalších 7 % úmrtí bylo na vrub cévní mozkové příhody (2).

Prevalence hypertenze se stále zvyšuje (3). Na druhou stranu se zvětšuje i procento pacientů, kteří mají arteriální hypertenzi kontrolovanou (3). V České republice, dle studie osob ve věku 25–64 let, mělo mezi roky 2015 a 2018 diagnostikovanou arteriální hypertenzi 48,6 % mužů a 32,4 % žen, kontrolovaná byla u 33,9 % pacientů (4). Tím se pohybujeme okolo evropského průměru, na západ od nás jsou trendy lepší, na východ horší (3).

Významný podíl na zvyšování počtu správně léčených pacientů mají doporučené postupy. Ty byly od roku 2003 až do loňského roku vytvářeny a publikovány jako společný projekt Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) a Evropské kardiologické společnosti (ESC) (5, 6). Nyní se tedy nacházíme v situaci, kdy zároveň „platí“ dvoje evropské doporučené postupy k léčbě jednoho onemocnění, jejichž publikace v odborných časopisech obou společností od sebe dělí jen lehce přes 12 měsíců a vycházejí tedy z prakticky stejných dat (7). Navzdory tomu se autoři v některých doporučeních od sebe liší.

Tento článek má za cíl shrnout nejvýznamnější změny v doporučených postupech ESC z roku 2024 oproti těm minulým (2018, společným) a zároveň upozornit na rozdíly oproti doporučeným postupům ESH z roku 2023.

Hranice hypertenze a zvýšeného krevního tlaku

Jednou z hlavních změn ESC 2024 a zároveň rozdílů oproti ESH 2023 je zdůraznění kategorie „zvýšeného krevního tlaku“, který je definován jako systolický tlak 120–139 mm Hg nebo diastolický krevní tlak 70–89 mm Hg. Nově se jedná o hladinu krevního tlaku, u které je třeba pacienty charakterizovat podle jejich individuálního kardiovaskulárního rizika a eventuálně zahájit terapii. Důvodem pro tuto změnu jsou data z především populačních studií, která ukazují, že vztah mezi rizikem kardiovaskulárních onemocnění (především aterosklerotických) a krevním tlakem je relativně přímo úměrný již od hodnot systolického tlaku nad 90–110/70 mm Hg (8, 9). Zároveň jsou ale pacienti příliš variabilní, aby bylo možné plošně doporučit farmakologickou antihypertenzní terapii v této skupině. Zároveň doporučené postupy ESC 2024 opouštějí pojmy „normální“ a „optimální“ krevní tlak a nahrazují jej pojmem „nezvýšený krevní tlak“ (< 120/70 mm Hg) právě kvůli důkazům o zvýšení relativního rizika aterosklerózy u pacientů i s takto nízkým krevním tlakem, obzvláště u žen (10). Cílem této změny je zdůraznit, že i pacienti s tlakem nižším, než je formální definice hypertenze, která zůstala na hodnotách 140/90 mm Hg, mohou mít zvýšené kardiovaskulární riziko a může mít smysl je léčit.

Doporučené postupy ESH 2023 naopak nechávají kategorie normálního a zvýšeného normálního tlaku beze změny, viz tabulka 1.

Měření krevního tlaku

U obou sad doporučených postupů je kladen velký důraz na měření krevního tlaku mimo ordinaci. Krevní tlak kolísá pravidelně v průběhu dne i mezi jednotlivými dny v závislosti na fyzické aktivitě, hladině stresu, zdravotním stavu a dalších faktorech. V praxi se velmi často setkáváme s dvěma klinickými situacemi, s hypertenzí bílého pláště (pacient má konzistentně vyšší tlak ve zdravotnickém zařízení) a s maskovanou hypertenzí (pacient má konzistentně vyšší krevní tlak v domácím prostředí). Obě situace mohou mít negativní důsledky pro pacienta. U maskované hypertenze nemusí být diagnóza včas provedena, a až hypertenzi zprostředkované orgánové poškození povede k potvrzení diagnózy. Naopak hypertenze bílého pláště může vést k přehnané léčbě a vzniku jejích nežádoucích účinků. Diagnóza hypertenze by tedy měla být vždy potvrzena domácím měřením (home blood pressure monitoring, HBPM) nebo ambulantním měřením krevního tlaku (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM). ABPM také umí odhalit chybějící pokles krevního tlaku v noci (fyziologicky alespoň o 10 %) tzv. non-dipping a případně i noční nárůst (reverzní dipping), což je obojí marker vyššího kardiovaskulárního rizika. HBPM by mělo být také u stejného pacienta prováděno podle určitého jednotného protokolu. ESC i ESH doporučují alespoň 3 dny měření 2x denně (ráno a večer) s minimálně 2 měřeními za sebou. Následně, pokud je průměrná hodnota z těchto měření blízka diagnostickému prahu, je vhodné pokračovat v měření alespoň po dobu celkově jednoho týdne (5, 6).

Krevní tlak v ordinaci však pro svou jednoduchost a všudypřítomnost zůstává metodou screeningu hypertenze. U každého dospělého by mělo dojít k jeho měření alespoň jednou za 3 roky a u osob nad 40 let každý rok (shoda v obou guidelines) (5, 6). Především ESH zdůrazňuje správný postup měření krevního tlaku a za použití validovaných pažních přístrojů (seznam dostupný např. na www.stridebp.org). Měření je třeba opakovat (první měření nadhodnocuje systolický krevní tlak o přibližně 10 mm Hg) a použít správnou manžetu (příliš úzká tlak významně nadhodnocuje, široká podhodnocuje).

Měření krevního tlaku mimo ordinaci neslouží jen k vyloučení maskované hypertenze a hypertenze bílého pláště, ale je i prostředkem monitorace odpovědi pacienta na léčbu. Klasifikace naměřených hodnot se liší podle zvolené metody, viz tabulka 2.

Cílový systolický krevní tlak je dle doporučených postupů ESC 120–129 mm Hg u většiny pacientů. Pokud nejsou tyto hodnoty tolerovány, pak je třeba se řídit principem ALARA („As Low As Reasonably Tolerated“, „Tak nízko, jak je rozumně tolerováno“). Obezřetnost je třeba především u starších osob (dle ESC nad 85 let) a u pacientů s ortosta-

Tab. 1. Kategorie krevního tlaku v ordinaci dle doporučených postupů ESH 2023 a ESC 2024 (5, 6)

Krevní tlak (mm Hg)	ESC 2024	ESH 2023
< 120/70	Nezvýšený krevní tlak	Optimální krevní tlak
< 120/70–79	Zvýšený krevní tlak	Optimální krevní tlak
120–129/80–84	Zvýšený krevní tlak	Normální krevní tlak
130–139/85–89	Zvýšený krevní tlak	Zvýšený normální krevní tlak
140–159/90–99	Arteriální hypertenze	Hypertenze 1. stupně
160–179/100–109	Arteriální hypertenze	Hypertenze 2. stupně
> 180/110	Arteriální hypertenze	Hypertenze 3. stupně

tickou hypotenzí. Cílový diastolický krevní tlak je 70–79 mm Hg. Pokud je nad touto hodnotou a systolický krevní tlak je již v cílovém rozmezí, lze zvážit i intenzifikaci terapie k dosažení diastolického cíle, pokud by to bylo pacientem tolerováno.

Modifikátory rizika a orgánové postižení u hypertenze

Po stanovení diagnózy arteriální hypertenze (ale i v případě zvýšeného krevního tlaku) je důležité provést komplexní posouzení zdravotního stavu pacienta. Obě odborné společnosti se na tomto kroku shodují, přistupují k němu však lehce odlišným způsobem.

V aktuálních guidelines ESC je kladen velký důraz k výpočtu kardiovaskulárního rizika pomocí SCORE2 a SCORE2-OP (11). Tento univerzální validovaný systém komplexně zhodnocuje 10leté riziko závažné kardiovaskulární příhody na základě věku, hladiny non-HDL cholesterolu, kuřáctví, pohlaví a systolického krevního tlaku (měřeného v ordinaci a před zahájením terapie). Existují i další modifikátory rizika, při kterých se SCORE2 nepočítá a pacient je automaticky ve vyšší rizikové kategorii. Zejména se jedná o diabetiky (mělo by být využito SCORE2-Diabetes (12)), pacienty s chronickou renální insuficiencí a pacienty s již diagnostikovanou aterosklerotickou lézí, klinicky, nebo i za využití zobrazovacích metod, jako je například CT koronarografie nebo USG karotid. Při výpočtu je potřeba v našich podmínkách zvolit také kategorii populačního rizika, která je v České republice „vysoká“. Pokud je pacientovo SCORE2 nad 10 %, je dle doporučených postupů ESC pacient natolik rizikový, že je ke zvážení zahájení farmakoterapie i u kategorie zvýšeného krevního tlaku.

Kromě tradičních rizikových faktorů shrnutých systémem SCORE2 existují i další méně časté, ale ne nutně méně závažné. Doporučené

Tab. 2. Odpovídající hodnoty krevního tlaku podle zvolené metody podle ESC 2024 (5)

	Nezvýšený krevní tlak	Zvýšený krevní tlak	Arteriální hypertenze
Krevní tlak v ordinaci	< 120/70 mm Hg	120–139/70–89 mm Hg	> 140/90 mm Hg
Ambulantní a domácí měření tlaku	< 120/70 mm Hg	120–134/70–84 mm Hg	> 135/85 mm Hg

Tab. 4. Testy a kritéria pro definování hypertenzí zprostředkované orgánové poškození (hypertension mediated organ damage, HMOD), upraveno dle ESC 2024 (5)

Orgánová soustava	Metoda	HMOD	Kritéria
Ledviny	Laboratorní parametry	Renální insuficience	< 60 ml/min/1,73 m ² Albuminurie ≥ 30 mg/g bez ohledu na eGFR
Srdce	EKG	Hypertrofie LK	Sokolowův – Lyonův index: SV1 + RV5 > 35 mm
	Echokardiografie	Hypertrofie LK	LV mass/BSA (g/m ²): > 115 (muži), > 95 (ženy)
	Laboratorní parametry	Diastolická dysfunkce	LAVI (ml/m ²): > 34, e' < 7cm; E/e' > 14
Tepny	Karotický nebo femorální ultrazvuk		hs-cTnT nebo I > 99. percentil referenční meze NT-proBNP > 125 pg/ml (< 75 let) nebo > 450 pg/ml (≥ 75 let)
	Rychlost pulzní vlny (PWV)		Index karotido-femorální > 10 m/s Index kotník-paže > 14 m/s
	CT		Koronární kalciové skóre > 100 Agatstonových jednotek

eGFR – estimated glomerular filtration rate (odhad glomerulární filtrace), BSA – body surface area (vypočtená plocha těla); LV mass – vypočtená hmotnost levé komory; LAVI – left atrium volume index (index objemu levé síně); PWV – pulse wave velocity (rychlost pulzní vlny); hs-cTnT – vysoce citlivý srdeční troponin T; NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického peptidu B

postupy je dále dělí na pohlavně-specifické a ostatní, viz tabulka 3. Při jejich přítomnosti je třeba zvážit zvýšení pacientovy rizikové kategorie a dřívější/intenzivnější zahájení léčby.

Dalším modifikátorem rizika jsou hypertenzí způsobená orgánová poškození (hypertension mediated organ damage, HMOD), viz tabulka 4. Jejich přítomnost přispívá k rozhodnutí o zahájení nebo zintenzivnění antihypertenzní terapie především u osob ve věku < 40 let se zvýšeným krevním tlakem, v nejjistých situacích (krevní tlak nebo KV riziko blízké prahovým hodnotám, maskovaná hypertenze nebo hypertenze bílého pláště, netradiční rizikové faktory KV onemocnění) a u osob se zvýšeným tlakem se SCORE2 5- < 10 %. Do HMOD je nově zařazena samotná hladina NT-proBNP (N-terminální fragment natriuretického peptidu B). Ukazuje se, že velmi dobře koreluje u pacientů s hypertenzí a diastolickou dysfunkcí levé komory (13).

Ještě více než ESC inklinují doporučené postupy ESH k postupnému posouzení pacienta v několika krocích. Cílem je diagnostikovat především HMOD. Základem je anamnéza a fyzikální vyšetření, dále laboratorní analýza se zaměřením na poměr albumin/kreatinin a odhad glomerulární filtrace a dále klidové EKG (screening hypertrofie LK). Součástí evaluace by (stejně jako v doporučených postupech ESC) mělo také být zhodnocení kardiovaskulárního rizika pomocí SCORE2. Podle klinického posouzení pacienta pak následují specifická rozšířená vyšetření k diagnostice HMOD, viz tabulka 5.

Tab. 3. Pohlavně-specifické a společné dodatečné rizikové faktory podle ESC 2024 (5)

Pohlavně-specifické rizikové faktory	Společné rizikové faktory
Gestační diabetes	S etnicitou spojené vyšší riziko (jihovýchodní Asie)
Gestační hypertenze	Rodinná anamnéza předčasného aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění
Preeklampsie/eklampsie	Socioekonomická deprivace
Předčasný porod	Autoimunní onemocnění (např. revmatoidní artritida)
Porod mrtvého dítěte	Závažné duševní onemocnění
Opakované potraty	Infekce HIV

Léčba hypertenze

Pokud má pacient diagnostikovanou arteriální hypertenzi nebo dle ESC zvýšený krevní tlak a dostatečně vysoké kardiovaskulární riziko, je třeba zahájit léčbu.

Nefarmakologická opatření

Na prvním místě jsou vždy nefarmakologická opatření, jejich přehled viz tabulka 6. Ta v případě dostatečné adherence a často komplexní změny životního stylu mohou být dostatečná k navrácení krevního tlaku do normálního/nezvýšeného rozmezí. Také je třeba, aby opatření trvala dostatečně dlouhou dobu. Déle než rok trvající změny životního stylu mohou dosáhnout redukce systolického krevního tlaku v rozmezí 4,5–12 mm Hg (14). Úspěšnost (ani adherence) ale není v běžné klinické praxi příliš vysoká, a proto je třeba neodkládat farmakoterapii v naději, že dojde ke změně životního stylu, obzvláště u vyššího kardiovaskulárního rizika a při přítomnosti orgánového poškození. ESH jako hranici zahájení farmakoterapie bez fáze vyzkoušení efektu nefarmakologických opatření uvádí 150/95 mm Hg.

Farmakoterapie

Oproti předchozím doporučením postupům zůstává základ farmakoterapie nezměněn. Lékové skupiny první volby jsou blokátory renin-angiotensin-aldosteronového systému (RAAS, ACE inhibitory a sartany), blokátory kalciového kanálu (Ca blokátory) a thiazidová a thiazidům podobná diuretika. V přístupu k betablokátorům se ESH a ESC poněkud liší.

Tab. 5. Rozšířená vyšetření k diagnostice hypertenzí způsobených orgánových poškození dle ESH 2023 (6)

Orgánová soustava	Vyšetření
HMOD srdce	Echokardiografie, MRI srdce, CT (kalciové skóre)
HMOD tepen	USG karotid, rychlost pulzové vlny, index kotník-paže
HMOD ledvin	Odhad glomerulární filtrace, poměr albumin-kreatinin, USG ledvin
HMOD mozku	MRI a CT mozku, kognitivní testy (Mini Mental State Exam, MMSE)
HMOD očí	Oftalmoskopie

HMOD – hypertension mediated organ damage

Tab. 6. Nefarmakologická opatření ke snížení krevního tlaku

Opatření ESC i ESH	Doporučení
Snížení příjmu soli	Omezit denní příjem soli na méně než 5 g (přibližně jedna čajová lžička), lze očekávat snížení systolického krevního tlaku o 4–5 mm Hg. Opatření zahrnuje omezení konzumace zpracovaných potravin bohatých na sůl a omezení dosolování připravovaných jídel.
Zdravá strava	Preferuje se dieta bohatá na ovoce, zeleninu, celozrnné produkty, nízkotučné mléčné výrobky a potraviny bohaté na draslík (např. banány, špenát, avokádo). Lze zvážit použití kuchyňské soli obohacené o draslík. Výživový systém shrnuje např. „DASH“ dieta (Dietary Approaches to Stop Hypertension, výživové přístupy k zastavení hypertenze) (15).
Redukce tělesné hmotnosti	U obézních pacientů je snížení hmotnosti klíčové, její pokles o 1 kg může snížit systolický tlak o 1 mm Hg. Doporučuje se dosáhnout zdravého BMI (18,5–24,9 kg/m ²) a obvodu pasu pod 94 cm u mužů a 80 cm u žen.
Fyzická aktivita	Doporučeno je za týden minimálně 150 minut středně intenzivního nebo 75 minut vysoce intenzivního pohybu. Vhodné je provádět i odporové (posilovací) cviky 2–3x týdně. Pravidelná středně intenzivní aerobní aktivita, jako je rychlá chůze, běh nebo plavání alespoň 30 minut denně po většinu dní v týdnu, může snížit krevní tlak o 4–8 mm Hg.
Omezení konzumace alkoholu	Doporučuje se omezit příjem alkoholu na maximálně 100 g čistého alkoholu týdně, což odpovídá přibližně 5 alkoholickým nápojům. Ideální (a jediná zdravá) je ale úplná abstinence.
Kouření	Kompletní ukončení kouření je zásadní ke snížení kardiovaskulárního rizika.
Navíc dle ESH	
Snížení stresu	Techniky ke zvládnání stresu, jako je meditace, relaxace nebo jóga, mohou přispět ke zlepšení kontroly krevního tlaku.
Vyhýbání se znečištění	Je vhodné se vyhýbat znečištění v ovzduší venku i uvnitř budov. Stejně tak je vhodné limitovat vystavení se intenzivnímu hluku.

ESH doporučuje zařadit betablokátory mezi antihypertenziva první volby u širší skupiny osob než dříve. Na rozdíl od předchozích pokynů autoři argumentují, že neexistuje dostatek důkazů pro odkládání betablokátorů vzhledem k jejich obecné účinnosti na snížení krevního tlaku a závažných kardiovaskulárních příhod (16). ESC oproti tomu pokračují v přístupu k betablokátorům jako léku specifických klinických situací, u kterých jsou vhodnou terapií hypertenze a i další komorbidity, např. srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí, chronický koronární syndrom nebo různé arytmie. Dále se jedná o antihypertenziva potenciálně vhodnější u žen fertilního věku a u gestační hypertenze.

Trvá doporučení dvojkombinace jako iniciální terapie s tím, že by se vždy mělo jednat o RAAS blokátor a buď thiazidové/thiazidům podobné diuretikum, nebo blokátor (Ca blokátor). V dalším kroku při nedostatečné terapii by měla být dána přednost trojkombinaci o nižších dávkách před navyšováním dávky. Dále, pokud nedochází ke kontrole krevního tlaku, by mělo dojít k ověření, že se jedná o pravou rezistentní hypertenzi. V klinické praxi se ukazuje, že až třetina pacientů se suspektní farmakorezistentní hypertenzí je non-adherentní k medikaci úplně a další třetina částečně (17). Obě odborné společnosti se shodují, že účinnými opatřeními ke zvýšení adherence jsou využití kombinační terapie v jedné tabletě, preferování jednou denně užívaných lékových skupin a užívání všech léků ve stejnou denní dobu.

Lékem čtvrté volby u pravé farmakorezistentní hypertenze by ve většině případů měly být antagonisté mineralokortikoidního receptoru. Ostatní antihypertenziva jsou specifická pro konkrétní klinické situace a u pacientů s vhodnými komorbiditami. Např. alfablokátory u hyperplazie prostaty nebo methylidopa v těhotenství.

Vybrané specifické populace a situace

Starší pacienti

Specifická doporučení pro kategorii starších pacientů nabízí ESC guidelines pro věk 85 let a výše. Stejná doporučení lze ale využít i pro pacienty nižšího věku splňující kritéria syndromu geriatrické křehkosti. Ve věku nad 50 let se prevalence geriatrické křehkosti pohybuje okolo 12 % (18). Obecně pro tyto pacienty existuje méně dat o benefitu anti-

hypertenzní terapie a je potřeba se rozhodovat individuálně na základě komorbidit a klinického stavu. U pacientů nad 85 let je doporučeno zvážit zahájení terapie až v kategorii hypertenze (140/90 mm Hg) pokud jsou křehcí, mají ortostatickou hypotenzi anebo předpokládané dožití méně než 3 roky. Pokud je medikace již nasazena dříve (pravděpodobně naprostá většina případů), pak je doporučeno pokračovat za pravidelné kontroly tolerance. Terapie by měla být tvořena RAAS blokátory anebo dlouhodobě působícími dihydropyridinovými Ca blokátory, eventuálně nízkou dávkou diuretika. Betablokátory jsou méně vhodné. Dále je v doporučení zdůrazněna potřeba kontrolovat přítomnost dalších léků s potenciálem redukce krevního tlaku, jako jsou například sedativa nebo alfablokátory u hyperplazie prostaty.

ESH kategorizuje starší pacienty s věkem 80 let a více. Dále uvádí dělení podle míry autonomie a křehkosti, což ovlivňuje iniciační práh léčby a cílové hodnoty, viz tabulka 7. Doporučeno je provádět testování syndromu geriatrické křehkosti a deprese pomocí skórovacích systémů.

Těhotenství

U těhotných pacientek s gestační i preexistující hypertenzí je indikováno nasazení terapie při krevním tlaku nad 140/90 mm Hg, není vhodné čekat na efekt nefarmakologických opatření. Léky volby jsou methyldopa, dlouhodobě působící dihydropyridinové Ca blokátory a betablokátory – nejvíce dat je pro labetalol (v České republice omezeně dostupný), dále jsou za bezpečné považovány bisoprolol a metoprolol. Kontraindikovány jsou RAAS blokátory. Cílový krevní tlak je pod 140/90 mm Hg. Součástí doporučení je ale i zmínka, že diastolický tlak by neměl klesnout pod 80 mm Hg. Při krevním tlaku nad 160/110 mm Hg se jedná o hypertenzní urgenci a pacient by měl být hospitalizován.

Renální insuficience

Jednou z nejperspektivnějších a nejvíce zkoumaných lékových skupin jsou v posledních letech inhibitory sodíko-glukózoového ko-transportéru 2 (SGLT2i). Podle ESC by u pacientů s hypertenzí a chronickou renální insuficiencí a odhadem glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration rate, eGFR) > 20 ml/min/1,73 m² měly být součástí terapie. Vzhledem k renoprotektivnímu efektu by měla být u pacientů s hypertenzí a albuminurií zvažena terapie především blokátory RAAS.

Farmakoterapie by měla být zahájena už od 130/80 mm Hg k prevenci dalšího zhoršení renální funkce.

Renální denervace

Na rozdíl od posledních doporučených postupů se ESC rozhodla vrátit katérovou renální denervaci mezi léčebné postupy, které je možné zvážit. Podmínkou je provedení výkonu v centru, které má dostatečné zkušenosti s metodou, a u pacienta, který s výkonem souhlasí, má farmakorezistentní hypertenzi a byl uznán za vhodného multidisciplinárním týmem. Podobně doporučuje provádět renální denervaci i ESH. Zmiňuje navíc jako podmínku odhad glomerulární filtrace nad 40 ml/min/1,73 m² a jako možnou indikaci závažné nežádoucí účinky antihypertenziv. Také zdůrazňuje zkušenosti centra a sdílené rozhodnutí o podstoupení výkonu mezi pacientem a lékařem po objektivním a kompletním zhodnocení klinické situace.

Sekundární hypertenze

Součástí diagnostického postupu pacienta s nově zjištěnou (nebo rychle progredující) hypertenzí by měla být úvaha nad možností sekundární etiologie hypertenze. Ta se vyskytuje u přibližně 10 % hypertoniků (19). Různé etiologie mají odlišnou prevalenci na základě věku pacienta. ESC doporučuje zvážit screening sekundární hypertenze u pacientů mladších 40 let, kteří nejsou obézní. U mladých obézních by mělo dojít k vyloučení syndromu obstrukční spánkové apnoe (5). Vzhledem k vysoké prevalenci by u každého hypertonika měl být dle ESC zvážen základní screening primárního hyperaldosteronismu (PHA) pomocí poměru aldosteron/renin. Dle ESH je ale plošný screening všech hypertoniků na různé etiologie sekundární hypertenze nákladově neefektivní, při podezření by měli být pacienti odesláni do specializovaného centra. Názorem autorů článku je, že vzhledem k odhadované vysoké prevalenci primárního hyperaldosteronismu, by bylo racionální, aby screening byl prováděn specialisty i praktickými lékaři u pacientů s těžšími a rezistentními formami hypertenze a u pacientů s hypertenzí a hypokalemií. PHA je nejčastější etiologií sekundární hypertenze, obzvláště mezi 19 a 65 roky věku (6).

Závěr

Doporučené postupy jsou jednou z hlavních součástí snahy odborných společností o rozšíření léčebných postupů, které jsou neaktuálně-

Tab. 7. Práh nasazení a strategie léčby u osob nad 80 let věku podle ESH. Krevním tlakem je myšlen systolický, pokud není zmíněno jinak (6)

	Samostatní pacienti	Pomalejší, ale autonomní	Vysoce závislí na okolí
Zahájení léčby	1. Při > 160 mm Hg 2. Ke zvážení při 140–159 mm Hg	1. Při > 160 mm Hg 2. Ke zvážení při 140–159 mm Hg	1. Podle komorbidit a ostatní medikace 2. Ke zvážení při > 160 mm Hg
Cílový krevní tlak	1. 140–150 mm Hg 2. Ke zvážení 130–139 mm Hg při dobré toleranci 3. Opatrnost při diastole < 70 mm Hg	1. 140–150 mm Hg 2. Ke zvážení 130–139 mm Hg při dobré toleranci 3. Opatrnost při diastole < 70 mm Hg	1. 140–150 mm Hg
Postup	1. Ke zvážení zahájení léčby monoterapií	1. Ke zvážení zahájení léčby monoterapií 2. Opatrná up-titrace 3. Snížení léčby při < 120 mm Hg a při ortostatické hypotenzii 4. Zvážit vyšetření soběstačnosti a syndromu geriatrické křehkosti (např. MMSE)	1. Opatrné zahájení léčby 2. Snížení léčby při < 120 mm Hg a při ortostatické hypotenzii 3. Kontrolovat přítomnost dalších faktorů a medikace potenciálně snižující tlak

MMSE – mini mental state exam

VÍM, PROČ MĚŘÍM KREVNI TLAK



- deník domácího měření krevního tlaku přímo v mobilním telefonu
- souhrnný výpis naměřených hodnot lze elektronicky sdílet s lékařem
- moderní, bezpečná aplikace bez reklam, dostupná pro vaše pacienty zdarma
- motivuje pacienty k pravidelnému a přesnému měření krevního tlaku



YLPIO®

telmisartanum 80 mg / indapamidum 2,5 mg

Zkrácené informace o léčivém přípravku: Ylpio 80 mg / 2,5 mg tablety

Složení: Telmisartanum 80 mg a indapamidum 2,5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Substituční terapie esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je kontrolován kombinací telmisartanu a indapamidu podávanými současně ve stejných dávkách, jako jsou v kombinaci. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, sulfonamidy nebo pomocné látky, těžká porucha funkce jater nebo jaterní encefalopatie, těžká porucha funkce ledvin, hypokalemie, obstrukční poruchy žlučových cest. Kontraindikace během druhého a třetího trimestru těhotenství. Léčba přípravkem se během kojení nedoporučuje. Současné užívání telmisartanu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). **Nežádoucí účinky:** *Související s telmisartanem:* Infekce močových cest nebo horních cest dýchacích, hyperkalemie, synkopa, vertigo, bradykardie, kašel, průjem, dyspepsie, zvracení, pruritus, zvýšené pocení, kožní vyrážka, myalgie, poškození ledvin včetně akutního renálního selhání, bolesti na hrudi, astenie, zvýšení hladiny kreatininu v krvi. *Související s indapamidem:* Hypokalemie, únava, závratě, bolest hlavy, parestezie, nauzea, zvracení, zácpa, sucho v ústech, hypersenzitivní reakce, makulopapulární vyrážky, purpura, fotosenzitivita. **Interakce:** Kombinace telmisartanu s digoxinem může zvýšit hladinu digoxinu. Telmisartan může vyvolat hyperkalemii. Riziko se zvyšuje při kombinaci s dalšími látkami vyvolávajícími hyperkalemii (např. kalium šetřící diuretika, ACE inhibitory, NSAID, heparin, cyklosporin, takrolimus a trimethoprim). **Kombinace, které nejsou doporučeny:** Podání s draslíky šetřícími diuretiky nebo přípravky obsahujícími draslík (např. spiroolakton, amilorid, triamteren, náhražky soli obsahující draslík). Při nezbytnosti současného podávání je nutno často kontrolovat kalemii, případně EKG. Přípravek může zvyšovat plazmatickou koncentraci lithia. **Kombinace vyžadující zvýšenou opatnost:** Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) a kyselina salicylová (≥ 3 g/den) mohou snižovat antihypertenzní účinek. Při oslabené funkci ledvin může kombinace telmisartanu a přípravků blokujiících cyklooxygenázu vést až k akutnímu selhání ledvin. U dehydratovaných pacientů hrozí riziko akutního renálního selhání. Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik vede k riziku hypotenze po zahájení léčby telmisartanem. Kombinace s léčivými vyvolávajícími *torsade de pointes* (např. antiarytmika, některá antipsychotika, bepridil, erythromycin iv, pentamidin, moxifloxacin, vinkamin iv.) zvyšuje riziko ventrikulárních arytmií, zvláště *torsade de pointes*. Je tedy třeba sledovat a korigovat hypokalemii a monitorovat elektrolyty a EKG. Doporučuje se používat látky, u kterých při hypokalemii nehrozí riziko *torsade de pointes*. Jiná léčiva způsobující pokles hladiny draslíku (např. iv. amfotericin B, kortikosteroidy, tetrakosaktid, stimulační laxativa) zvyšují riziko hypokalemie (kalemie se má sledovat a korigovat). Hypokalemie predisponuje k toxickým účinkům digitalisu a při současném léčbě se doporučuje monitorování kalemie a EKG. Zvýšené opatnosti je třeba rovněž dbát při kombinaci s ACE inhibitory (zejména v počáteční léčbě a při depleci sodíku nebo při městnavém srdečním selhání) a je třeba brát v úvahu, že se nedoporučuje duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu. Dále je třeba dbát zvýšené opatnosti při kombinaci s baklofenem a alopurinolem. **Kombinace, jež je nutno vzít v úvahu:** Jiné antihypertenzní léky, imipraminová antidepressiva, neuroleptika, baklofen a amifostin mohou zvýšit antihypertenzní účinek. Ortostatická hypotenze může být potencována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepressivy. Opatnosti je dále třeba při kombinaci s metforminem (riziko laktátové acidózy), jodovanými kontrastními látkami, vápníkem, cyklosporinem, takrolimem a kortikosteroidy. **Upozornění:** Léčba nesmí být zahájena během těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, musí být léčba přípravkem ihned ukončena. Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinou hrozí během léčby zvýšené riziko těžké hypotenze a renální nedostatečnosti. Thiazidům podobná diuretika jsou plně účinná pouze při normální nebo minimálně snížené funkci ledvin. U pacientů s poruchou renálních funkcí užívajících telmisartan se doporučuje sledování kalemie a kreatininemie. U pacientů s primárním aldosteronismem se léčba telmisartanem nedoporučuje. Je třeba věnovat zvýšenou pozornost pacientům trpícím stenózami aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií. Pravidelné sledování hladiny glukózy v krvi je důležité u diabetiků. U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě RAAS (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s průvodním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie), může být léčba spojena s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií nebo vzácněji i s akutním selháním ledvin. U pacientů s poklesem intravaskulárního objemu nebo koncentrace sodíku (např. v důsledku diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmů nebo zvracení) se zejména po první dávce telmisartanu/indapamidu může objevit symptomatická hypotenze. Natremií je nutno stanovit před zahájením léčby a pravidelně kontrolovat, častěji u starších pacientů a u pacientů s cirhózou jater. U rizikových pacientů z hlediska hyperkalemie se doporučuje kalemii monitorovat. Je třeba zabránit vzniku hypokalemie, zejména u vysoce rizikových skupin pacientů, tj. u starších pacientů, podvyživených pacientů a/nebo nemocných osob, užívajících řadu léků současně, u cirhotiků s otoky a ascitem, u pacientů s onemocněním koronárních tepen, pacientů se srdečním selháním a osob s dlouhým QT intervalem. V těchto případech je třeba častěji kontrolovat a korigovat kalemii, stejně jako u pacientů užívajících srdeční glykosidy nebo látky způsobující *torsade de pointes*. Přípravek může způsobit přechodné zvýšení hladiny vápníku v plazmě. Skutečná hyperkalcemie může být výsledkem nerozpoznané hyperparatyreózy. U nemocných se zvýšenou hladinou kyseliny močové hrozí záchvat dny. Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální eufuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Při nadměrném snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo s ischemickou chorobou srdeční může dojít k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je jedna tableta denně. Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min), u hemodialyzovaných pacientů a při těžké poruše funkce jater je přípravek kontraindikován. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je nutná úprava dávkování a dávka telmisartanu nemá překročit 40 mg telmisartanu denně. Tablety se užívají před jídlem, během jídla nebo po jídle s trochou tekutiny. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** 30 nebo 100 tablet po 80 mg (telmisartanum) / 2,5 mg (indapamidum). **Datum revize textu:** 30. 8. 2022. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznamte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

ší a nejvíce založené na důkazech mezi širokou odbornou společností. ESC a ESH se rozhodly nepokračovat v tradici společných doporučených postupů, ale vydaly své vlastní. Vzhledem k tomu, že vycházejí z podobné skupiny klinických studií a mají také částečný autorský překryv, by se dalo říct, že se doporučené postupy více shodují, než rozcházejí.

V diagnostice hypertenze je shoda na důrazu na měření krevního tlaku mimo zdravotnické zařízení. Dále jsou zdůrazněna nefarmakologická opatření jako základ léčby hypertenze (i obecně postup snížení kardiovaskulárního rizika). Obě společnosti se sice liší v klasifikaci hypertenze a zvýšeného krevního tlaku, lze ale konstatovat, že se shodují na hranici farmakologicky léčené hypertenze v naprosté většině případů na $\geq 140/90$ mm Hg (při opakovaném měření) a cílové hladině krevního tlaku směrem pod $130/80$ mm Hg. ESC více využívá aktuální systém

odhadu kardiovaskulárního rizika SCORE2 a rizikových modifikátorů ve skupině pacientů se zvýšeným krevním tlakem ($120-139/70-89$ mm Hg) k určení, na které pacienty se zaměřit s eventuální léčbou i před dosažením hranice arteriální hypertenze. Přetrvává klasifikace základních tříd antihypertenziv s výjimkou betablokátorů, které ESH mezi základní počítá a ESC silněji apeluje na přítomnost vhodných komorbidit. V neposlední řadě obě sady doporučených postupů nabízejí odpověď na mnohé konkrétní situace spojené se specifickými skupinami pacientů, jako jsou pacienti mladší, pacienti starší, těhotné ženy, pacienti s renální insuficiencí apod.

Oba tyto dokumenty jistě přispějí ke zlepšení péče o pacienty s hypertenzí a snad tato rozdělená zkušenost povede k budoucímu opětovnému sjednocení.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. WHO Cardiovascular diseases factsheet. [Internet] [cit 2024-12-07]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Zemřelí 2018. [Internet] [cit 2024-12-07]. Available from: <https://www.uzis.cz/res/f/008309/demozem2018.pdf>.
3. Zhou B, Bentham J, Di Cesare M, et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *The Lancet*. 2017;389(10064):37-55. doi:10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
4. Cífková R, Bruthans J, Wohlfahrt P, et al. Prevalence hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárního onemocnění v české populaci v letech 2015-2018. *Studie Czech post-MONICA. Cor Vasa*. 2020;62(1):6-16. doi:10.33678/cor.2020.010.
5. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912-4018. doi:10.1093/eurheartj/ehae178.
6. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
7. Viridis A, Muijsan ML, Grassi G. Juxtaposing Hypertension Guidelines: Are They Different? A Pragmatic Look to ESC and ESH Guidelines on (Arterial) Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev Off J Ital Soc Hypertens*. Published online November 19, 2024. doi:10.1007/s40292-024-00693-7.
8. Malik R, Georgakis MK, Vujkovic M, et al. Relationship Between Blood Pressure and Incident Cardiovascular Disease: Linear and Nonlinear Mendelian Randomization Analyses. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2021;77(6):2004-2013. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16534
9. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317(2):165-182. doi:10.1001/jama.2016.19043.
10. Ji H, Niiranen TJ, Rader F, et al. Sex Differences in Blood Pressure Associations With Cardiovascular Outcomes. *Circulation*. 2021;143(7):761-763. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049360.
11. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2439-2454. doi:10.1093/eurheartj/ehab309.
12. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J*. 2023;44(28):2544-2556. doi:10.1093/eurheartj/ehad260.
13. Andreasova T, Malek F, Jiraskova Zakostelska Z, Neuzil P, Vranova J. Association of biomarkers of cardiac remodeling, myocardial fibrosis and inflammation with parameters of heart function and structure in patients with arterial hypertension. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslov*. Published online November 6, 2024. doi:10.5507/bp.2024.036.
14. Ballut OM, Alzahrani AA, Alzahrani RA, et al. The Impact of Non-pharmacological Interventions on Blood Pressure Control in Patients With Hypertension: A Systematic Review. *Cureus*. 15(11):e48444. doi:10.7759/cureus.48444.
15. Filippou CD, Tsioufis CP, Thomopoulos CG, et al. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Blood Pressure Reduction in Adults with and without Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr Bethesda Md*. 2020;11(5):1150-1160. doi:10.1093/advances/nmaa041.
16. Mancia G, Brunström M, Burnier M, et al. Rationale for the Inclusion of β -Blockers Among Major Antihypertensive Drugs in the 2023 European Society of Hypertension Guidelines. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2024;81(5):1021-1030. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.22821.
17. Ceral J, Habrdova V, Vorisek V, Bima M, Pelouch R, Solar M. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertens Res*. 2011;34(1):87-90. doi:10.1038/hr.2010.183.
18. O'Caioimh R, Sezgin D, O'Donovan MR, et al. Prevalence of frailty in 62 countries across the world: a systematic review and meta-analysis of population-level studies. *Age Ageing*. 2021;50(1):96-104. doi:10.1093/ageing/afaa219.
19. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, et al. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(1):10-20. doi:10.7326/M20-0065.

Nové trendy v diagnostice a léčbě hypertrofické kardiomyopatie

Mária Bakošová^{1,2}, Hana Poloczková^{1,2}, Tomáš Honek^{1,2}, Anna Chaloupka^{1,2}, Jan Krejčí^{1,2}

¹Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, I. interní kardiologická klinika, Brno

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Hypertrofická kardiomyopatie (HKMP) je dědičné onemocnění srdce charakterizované zesílením svaloviny levé komory, které nelze vysvětlit hemodynamickým zatížením. Prevalence HKMP se odhaduje na 1 : 500, onemocnění má obecně dobrou prognózu, ale může vést k závažným komplikacím od dušnosti, arytmií, synkop přes srdeční selhání až k náhlé srdeční smrti. Dnešní pokrok v zobrazovacích metodách umožňuje identifikaci jednotlivých fenokopí HKMP ke správnému zacílení terapie. Toto sdělení se převážně zaměřuje na sarkomerickou HKMP, kde je nově průlomem v léčbě zařazení inhibitoru srdečního myozinu mavacamtenu do terapeutického algoritmu. Okrajově je prostor věnován diagnostice a terapii dalších fenokopí HKMP. Management těchto onemocnění vyžaduje multidisciplinární přístup ve specializovaných centrech k přesnému zacílení terapie.

Klíčová slova: hypertrofická kardiomyopatie, hypertrofie, obstrukce LVOT, mavacamten, náhlá srdeční smrt.

New trends in the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy

Hypertrophic cardiomyopathy (HCMP) is an inherited heart disease characterized by thickening of the left ventricular musculature that cannot be explained by hemodynamic load. The prevalence of HCMP is estimated to be 1:500, the disease has a good prognosis in general, but can lead to serious complications from dyspnea, arrhythmias, syncope to heart failure and sudden cardiac death. Today's progress in imaging techniques allows the identification of individual phenocopies of HCMP to target therapy properly. This paper mainly focuses on sarcomeric HCMP, where a recent breakthrough in treatment is the inclusion of the cardiac myosin inhibitor mavacamten in the therapeutic algorithm. Marginal attention is given to the diagnosis and therapy of other phenocopies of HCMP. Management of these diseases requires a multidisciplinary approach in specialized centers to target therapy precisely.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, hypertrophy, LVOT obstruction, mavacamten, sudden cardiac death.

Úvod

Hypertrofická kardiomyopatie (HKMP) je onemocnění charakterizované zesílením svaloviny v jakémkoli segmentu levé komory srdeční, které nelze vysvětlit pouze hemodynamickým zatížením, například vlivem arteriální hypertenze, chlopní vady nebo vrozené srdeční vady (1). Je nejčastějším dědičným onemocněním srdce s nejčastěji udávanou prevalencí v populaci kolem 1 : 500. Narozdíl od minulosti je dnes HKMP pokládána za onemocnění s obecně příznivou prognózou (2). Nicméně je nezbytné pečlivě identifikovat jedince se zvýšeným rizikem náhlé srdeční smrti. Nejčastěji je familiární HKMP způsobena

mutacemi genů pro proteiny srdeční sarkomery, vzácnější jsou nesarkomerické HKMP – většinou jde o klinické manifestace metabolických, neuromuskulárních, mitochondriálních poruch či genetických syndromů. Důležité místo patří infiltrativním onemocněním, především srdečním amyloidózám.

Za diagnostickou tloušťku stěny levé komory (LK) je považována hodnota ≥ 15 mm; v některých případech (např. pozitivní rodinné anamnézy, přítomnosti příčinné mutace) se za dolní hranici považuje 13–14 mm. Na základě lokalizace hypertrofie a tvaru dutiny levé komory rozlišujeme různé morfologické fenotypy HKMP.

V současnosti je dostupná široká škála diagnostických metod k podrobnému určení jednotlivých příčin HKMP, což významně rozšiřuje možnosti cílené terapie.

Etiologie a patogeneze

Sarkomerická HKMP

Familiární sarkomerická HKMP je geneticky heterogenní onemocnění, které se obvykle dědí autozomálně dominantně a postihuje geny kódující sarkomerické proteiny. Přítomnost příčinných mutací nejčastěji potvrdíme u mladších pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou, u starších je pravděpodobnost záchytu nižší.

Mikroskopicky se porucha manifestuje neuspořádaností, tzv. „disarray“ myocytů, což je dezorganizace a ztráta normálního paralelního uspořádání svalových buněk, přítomnost různých tvarů a velikosti myocytů. Charakteristická je také přítomnost intersticiální a perivaskulární fibrózy (3). Asi u 30 % pacientů s hypertrofií LK bývá postižena i pravá komora (PK), byť výraznější hypertrofie volné stěny PK je častější u střádavých a infiltrativních onemocnění myokardu (4).

Důsledkem septální hypertrofie, hyperkontraktility a abnormální konfigurace mitrální chlopně dochází asi ve 30 % případů ke klidové obstrukci výtokového traktu LK, u další třetiny pacientů lze tuto obstrukci vyvolat zátěží (5). Dále se vyskytuje abnormální ztluštění médié srdečních tepen, které se podílí na vzniku nepoměru mezi hypertrofickým myokardem a jeho výživou, což může vést k ischemizaci myokardu. Tu podporuje i útlak subendokardiálních oblastí myokardu daný vysokým intrakavitálním tlakem zejména u nemocných s obstrukční formou HKMP. Dalším projevem HKMP je zvýšený výskyt arytmií. HKMP je onemocněním charakterizovaným rozvojem diastolické a v terminálních stádiích i systolické dysfunkce levé komory. Existují také prognosticky nepříznivé případy, kde je terminální fáze HKMP spojena s těžkou diastolickou dysfunkcí levé komory ústící do obrazu restriktivní kardiomyopatie (6).

Nesarkomerické fenokopie HKMP

Nelze opomenout tzv. fenokopie HKMP – celou řadu geneticky podmíněných, ale i nefamiliárních onemocnění a syndromů, kde je často myokardiální manifestace jednou ze součástí konkrétního syndromu postihujícího i jiné systémy. Podkladem ztluštění stěny tady není hypertrofie myocytů, ale ukládání metabolických substrátů intracelulárně (glykogenózy, lysozomální choroby), abnormální počet a dysfunkce mitochondrií a fibróza (mitochondriopatie) či infiltrace do intersticia (amyloidózy). Podrobný popis syndromických a metabolických kardiomyopatií přesahuje rámec tohoto sdělení, proto zde zmíníme pouze základní informace.

Familiární fenokopie HKMP

Nejčastější familiární fenokopii HKMP je Anderson-Fabryho choroba (FCH), střádavé X-vázané onemocnění způsobené mutací v genu kódujícím α -galaktozidázu A (AGALA). Deficit AGALA způsobuje intralysozomální hromadění neutrálních glykosfingolipidů, zejména globotriaosylceramidu, v různých tkáních, což vede k jejich strukturálnímu a funkčnímu poškození. Tento stav se vyskytuje přibližně

v 1 : 40 000 případech. Postižení orgánů se rozvíjí s věkem, přičemž nejvíce jsou postiženy periferní a centrální nervový systém, kůže, oči, ledviny, gastrointestinální trakt a srdce.

RASopatie vznikají v důsledku mutací v genech RAS-MAPK kaskády, nejznámější je syndrom Noonanové. Mezi klinické příznaky patří hypertrofie levé komory již v dětství, stenóza pulmonální chlopně, zpždění v růstu, atypické rysy obličeje a hluchota. V léčbě se uplatňují betablokátory nebo kalciové blokátory a chirurgická plastika pulmonální chlopně.

Friedreichova ataxie je geneticky podmíněna autozomálně recesivními mutacemi FXN genu. Projevuje se progresivní ataxií (nekoordinovanými pohyby) končetin a je spojena s hypertrofickou kardiomyopatií s progresí do dilatace a srdečního selhání, diabetem mellitem, ortopedickými abnormalitami. Průlomem v terapii je nově schválen omaveloxolon, který zlepšuje funkci mitochondrií, čímž cílí přímo na mechanismus onemocnění.

Pompeho choroba je nejčastější glykogenózou, podkladem je mutace genu pro enzym α -glukosidázu (GAA), dochází k akumulaci glykogenu ve tkáních. Projevuje se svalovou slabostí, zhoršením jaterních funkcí a hepatomegalií, zkrácením PQ intervalu na EKG.

Danonova choroba je způsobena mutacemi genu LAMP2, což způsobuje dysfunkci lysozomů s narušením systému autofagie. Nejčastěji se projevuje již od raného dětství pod obrazem extrémní hypertrofie levé komory. Dalšími znaky jsou poruchy intelektu, svalová slabost, zvýšení sérové kreatininy, obraz preexcitace na EKG. Jde o X-vázané onemocnění, fenotyp je silně vyjádřen u mužů, kde onemocnění vede rychle k terminálnímu srdečnímu selhání, již během 2.–3. dekády života. U žen se projevy onemocnění manifestují méně výrazně a později. Vzhledem k rychlé progresi a vážné prognóze by měli být nemocní s touto diagnózou časně konzultováni v transplantačních centrech.

PRKAG2 syndrom je způsoben mutací genu pro podjednotku proteinkinázy aktivované AMP. Toto autozomálně dominantní onemocnění je provázeno komorovou preexcitací, supraventrikulárními arytmiemi, srdeční hypertrofií a svalovou slabostí. Často dochází ke chronotropní inkompetenci a pokročilým srdečním blokádam, onemocnění může vést k pokročilému srdečnímu selhání a maligním komorovým arytmiím (7).

Amyloidózy

Významné místo mezi fenokopii HKMP zastupují amyloidózy, převážně systémová infiltrativní onemocnění, kde dochází k ukládání amyloidních fibril extracelulárně v různých tkáních a orgánech. Téměř vždy se amyloid ukládá i v myokardu, přičemž dochází ke snížení poddajnosti stěn, restriktivnímu plnění a rozvoji obrazu hypertrofie na zobrazovacích metodách.

Tato onemocnění kdysi považovaná za vzácná se nyní díky pokrokům v neinvazivní diagnostice pokládají za relativně častá. Transthyretinovou amyloidózu lze identifikovat až u 15 % pacientů hospitalizovaných pro srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (8).

Podle prekursorového proteinu tvořícího amyloid rozlišujeme dva základní typy amyloidóz postihujících myokard. Při prvním z nich je amyloid tvořen lehkými řetězci imunoglobulinů (AL amyloidóza) a v druhém případě je prekursorovou bílkovinou transthyretin (TTR amyloidóza).

AL amyloidóza je primárně hematologické onemocnění, kde jsou nadbytečně produkována lehká řetězce imunoglobulinů k nebo λ

nadměrně proliferujícími plazmatickými buňkami, postižené mohou být jakékoliv orgány, nejčastěji srdce a ledviny.

TTR amyloidóza je způsobena ukládáním transthyretinu, proteinu pro transport thyroxinu a retinol vázacího proteinu. TTR amyloidóza má dvě formy – získanou a dědičnou. Nejčastějším typem je získaná, tzv. divoká forma „wild type“ (wtATTR), postihuje především muže starší 60 let. Méně častým typem je v našem regionu familiární neboli variantní forma (vATTR), kde je přítomna mutace v genu pro transthyretin. Tento podtyp je většinou doprovázen neurologickým postižením, které dokonce klinickému obrazu může dominovat.

Vzácnou je sekundární (AA) amyloidóza způsobená depozity sérového amyloidu A při chronických zánětlivých onemocněních, u této formy je myokard postižen zcela výjimečně (9).

Diagnostika

Klinický obraz

U HKMP se setkáváme jak s pacienty zcela asymptomatickými, tak s pacienty, kteří vykazují nejzávažnější projevy jako pokročilé srdeční selhání, synkopa či náhlá srdeční smrt (NSS). Podkladem synkop může být obstrukce výtokového traktu levé komory nebo maligní arytmie. Nejběžnějšími symptomy jsou námahová dušnost a nevykonnost jako projevy diastolické dysfunkce a často i nitrokomorové obstrukce, mnohdy jsou přítomné námahové bolesti na hrudi vznikající ischemií při mikrovaskulárním postižení, případně útlakem koronárních tepen hypertrofickým myokardem. Palpitace se vyskytují při často přítomné fibrilaci síní. U části pacientů dojde k progresi onemocnění s poklesem ejekční frakce levé komory a projevům systolického srdečního selhání (10).

Vzhledem k odlišné etiologii, patofyziologii, prognóze a možnostem specifické léčby je třeba od sarkomerické HKMP odlišovat její fenokopie. Symptomy často vyplývají z multiorganového postižení. Například časnými příznaky Anderson-Fabryho choroby jsou zejména neuropatické bolesti, angiokeratomy, opacity rohovky (*cornea verticillata*) a trávící potíže, později renální a srdeční selhání (11). U amyloidózy se příznaky liší dle typu – u AL amyloidózy dominuje kromě kardiálního postižení renální selhání s proteinurií, specifickým znakem bývá časté tvoření hematomů, a to i periorbitálně – tzv. „raccoon eyes“ a makroglosie (12). Na wtATTR je vhodné pomyslet při tzv. „vyléčené hypertenzi“, často ji předchází syndrom karpálního tunelu, ruptura šlachy bicepsu, stenóza páteřního kanálu. Pro oba typy amyloidózy je společná polyneuropatie a autonomní dysfunkce (13). U syndromických postižení se setkáváme s celou řadou neurologických příznaků, poruch intelektu, svalovými potížemi, poruchami zraku a kožními projevy.

Diferenciální diagnostika

HKMP a její fenokopie je nutno odlišit od hypertenzního postižení, atletického srdce, od hypertrofie při chlopenních vadách – například u aortální stenózy nebo hypertrofii při vrozených srdečních vadách.

Fyzikální vyšetření

Typickým poslechovým nálezem u obstrukční formy HKMP je „crescendo-decrescendový“ mid-systolický šelest parasternálně vlevo,

který vzniká na podkladě turbulentního toku v LVOT. Jeho intenzita se zvyšuje při snížení preloadu (při Valsalvově manévru, ve stoje) a snižuje při zvýšení preloadu (dřep). Nepropaguje se do karotid, což jej dobře odlišuje od šelestu u aortální stenózy. Můžeme pozorovat zvedavý úder hrotu, který je při hypertrofii posunutý laterálně.

Palpačně lze hmatat pulsus bisferiens, což je dvouvrcholová pulzová vlna s mid-systolickým poklesem mezi vrcholy. Časná složka je důsledkem rychlého vypuzování krve z levé komory a pozdní složka představuje zpětnou rázovou vlnu tepny.

V pozdějších fázích může docházet k běžným projevům srdečního selhání, jako jsou periferní otoky, zvýšená náplň krčních žil a snížení kapilární náplně.

EKG

Téměř u všech pacientů s HKMP nacházíme abnormální EKG. U sarkomerické HKMP je na EKG typický obraz voltážové hypertrofie levé komory, deviace osy doleva, vyskytují se patologické Q kmity imitující stav po infarktu myokardu a denivelace ST-T úseku – mnohdy hluboké negativní vlny T, deprese či elevace ST. Časté jsou poruchy vedení a fibrilace síní. V rámci prognostické stratifikace a managementu prevence NSS je vhodné provádět dlouhodobý monitoring EKG k odhalení výskytu paroxysmů fibrilace síní a zejména komorových arytmií pomocí opakované holterovské EKG monitorace.

U fenokopii se mohou objevit další typické projevy, například zkrácení PQ intervalu a preexcitace. U pacientů s amyloidózou je specifikem paradoxně nízká voltáž zejména v končetinových svodech, která nekorresponduje s nálezem hypertrofie na zobrazovacích metodách, velmi často se vyskytuje fibrilace síní.

Laboratorní testy

V určení závažnosti a prognózy HKMP nám pomůže určení markerů myokardiálního poškození – troponinu a kreatininkázy, a srdečního selhání – NT-proBNP, dále vyšetřujeme i stupeň renálního a hepatálního poškození, případně poškození kosterního svalstva. Při dalším pátrání po příčině hypertrofie používáme specifické testy. Při podezření na amyloidózu je nezbytné vyšetření volných lehkých řetězců imunoglobulinů kappa a lambda a imunofixace ze séra a moči k vyloučení přítomnosti paraproteinu. Pro amyloidózu je patognomická i diskrepance mezi výraznou elevací natriuretických peptidů, kdy často vysoké hodnoty NT-proBNP neodpovídají tíži srdečního selhání. Typická je rovněž trvalá pozitivita troponinů. Pro vyšetření Anderson-Fabryho choroby používáme jednoduchou metodu suché kapky k určení aktivity specifického enzymu alfa-galaktosidázy A, u žen je nezbytné doplnit molekulárně-genetické vyšetření. U Pompeho nemoci stanovujeme alfa-glukosidázu. Nedílnou součástí diagnostiky HKMP je genetické testování.

Zobrazovací metody

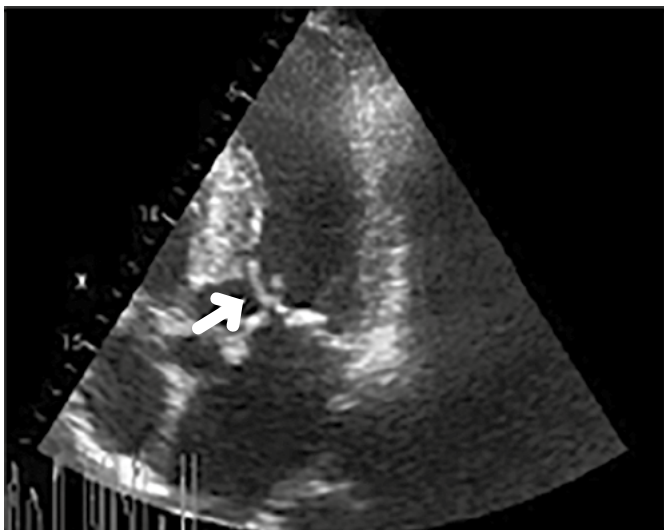
Echokardiografie

Pro diagnózu HKMP je základem echokardiografické vyšetření, které odhalí typický fenotyp s obrazem hypertrofie stěn levé komory (LK), méně často i pravé komory. Hypertrofie bývá charakteristicky nejvý-

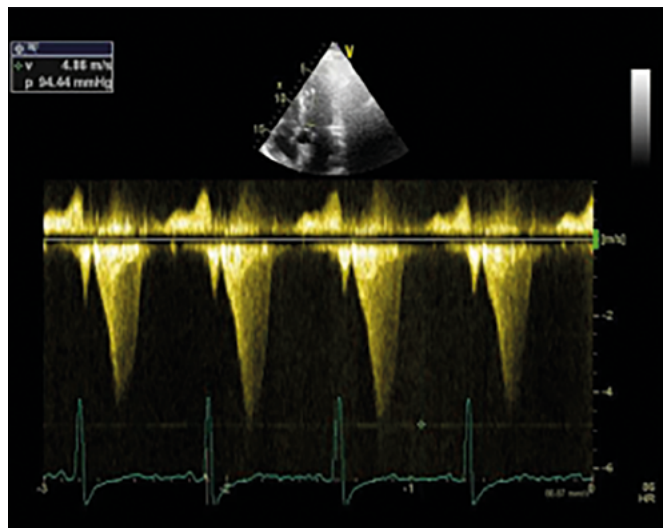
raznější na mezikomorovém septu (IVS), a to jak v bazální nebo střední části, hypertrofie může ale postihovat myokard také difuzně a vyskytují se i specifické typy s apikální hypertrofií. Typická je hyperkontraktilní LK, často se supranormální ejekční frakcí a malou dutinou, přítomny bývají vysoké plnicí tlaky v LK při diastolické dysfunkci. V pokročilých fázích onemocnění může být přítomna dilatace a systolická dysfunkce LK, za významnou dysfunkci je již považován pokles EF LK pod 50 %.

Echokardiograficky lze spolehlivě zhodnotit a kvantifikovat přítomnost obstrukce ve výtokovém traktu levé komory (LVOT). Pokud je gradient v LVOT nad 30 mm Hg, jedná se o obstrukční typ hypertrofické kardiomyopatie (HOKMP). Obstrukce vzniká na podkladě hypertrofie bazálního septa zužující LVOT, hypertrofie papilárních svalů a přítomnosti systolického dopředného pohybu předního cípu mitrální chlopně (SAM) (Obr. 1). Dopplerovské zobrazení této dynamické obstrukce odhaluje gradient s pozdně systolickým vrcholem a křivka má specifický tvar „šavle“ (Obr. 2). Za významnou obstrukci, která v přítomnosti symptomů vyžaduje terapeutické řešení, se považuje gradient nad 50 mm Hg,

Obr. 1. Echokardiografický obraz systolického dopředného pohybu předního cípu mitrální chlopně (systolic anterior motion – SAM) k hypertrofickému IVS



Obr. 2. Dopplerovské zobrazení dynamického gradientu ve výtokovém traktu levé komory při HOKMP typického tvaru „šavle“



u symptomatických pacientů s gradientem < 50 mm Hg se doporučuje provést zátěžové vyšetření. Gradient se zvyšuje při snížení preloadu nebo afterloadu (při Valsalvově manévru, ve stoje, při tachykardii, po nitrátech či pozitivně inotropních látkách). Vzhledem k SAM bývá přítomna excentrická mitrální regurgitace směřující pod zadní cíp mitrální chlopně. Dále může být nápomocné vyšetření globálního longitudinálního strainu levé komory (GLS). Jeho stanovení je prediktorem prognózy pacientů s HKMP, kde snížení longitudinální deformace myokardu je známkou vyššího rizika nežádoucích příhod (14). V současné době jsou některé echokardiografické parametry používány pro stratifikaci rizika náhlé srdeční smrti.

Z fenokopii HKMP má na echokardiografii poměrně specifický obraz srdeční amyloidóza. Často bývá zesílení stěn obou komor, chlopněho aparátu i interatriálního septa. U wtATTR může být přítomna low-flow low-gradient aortální stenóza. V důsledku diastolické dysfunkce dochází k dilataci síní. Často se vyskytuje perikardiální výpotek.

Typickým nálezem je také významně snížená longitudinální kontraktilita LK při vyšetření tkáňovým dopplerem či M-mode (MAPSE). Při vyšetření GLS nacházíme typický obraz „apical sparing“ – zachovalé longitudinální deformace apikálních segmentů levé komory oproti jejímu snížení v bazálních segmentech LK (Obr. 3).

Magnetická rezonance

Výsledek echokardiografického vyšetření je ve většině případů dostačující pro klinickou diagnózu HKMP, vždy by však mělo k upřesnění diagnózy následovat došetření pomocí magnetické rezonance (MRI). Určení tkáňové charakteristiky myokardu pomocí MRI je neocenitelným prostředkem k rozeznání jednotlivých fenokopii HKMP. Pozdní sycení gadolinem (LGE) zobrazí rozsah a rozložení fibrózy myokardu či expanze extracelulárního prostoru, která kromě odlišné distribuce u různých fenokopii predikuje i prognózu pacientů; rozsah fibrózy je v současnosti jedním z pomocných kritérií v algoritmu predikce náhlé srdeční smrti u pacientů s HKMP. U sarkomerické HKMP obraz LGE kopíruje rozložení hypertrofie, u Anderson-Fabryho choroby je LGE v bazální až střední části inferolaterální stěny a nacházíme snížení T1 časů pro akumulaci glykosfingolipidů. U amyloidózy dochází k difuznímu či subendokardiálnímu LGE, ke zvýšení T1 signálu a při postkontrastním T1 mapování jsou známky vysokého extracelulárního objemu. U Danonovy nemoci nacházíme extenzivní LGE mimo střední části septa (15).

Nukleární metody

Kostní scintigrafie má zásadní místo v diferenciaci diagnostice amyloidózy. V případě normálního poměru volných řetězců kappa a lambda v séru a fyziologického nálezu imunofixace séra a moči můžeme považovat za vyloučenou AL amyloidózu. V algoritmu pak následuje provedení DPD-scintigrafie. Při výrazné akumulaci techneciem značeného bisfosfonátu v srdci (skóre dle Peruginiové 2–3) můžeme mít jistotu v diagnóze TTR amyloidózy. V opačném případě jde o jiný typ hypertrofie nebo amyloidózy – pokud přetrvává nejistota, je na místě doplnění endomyokardiální (případně extrakardiální) biopsie.

2029-03-31

903™

LOT 7207821/W201

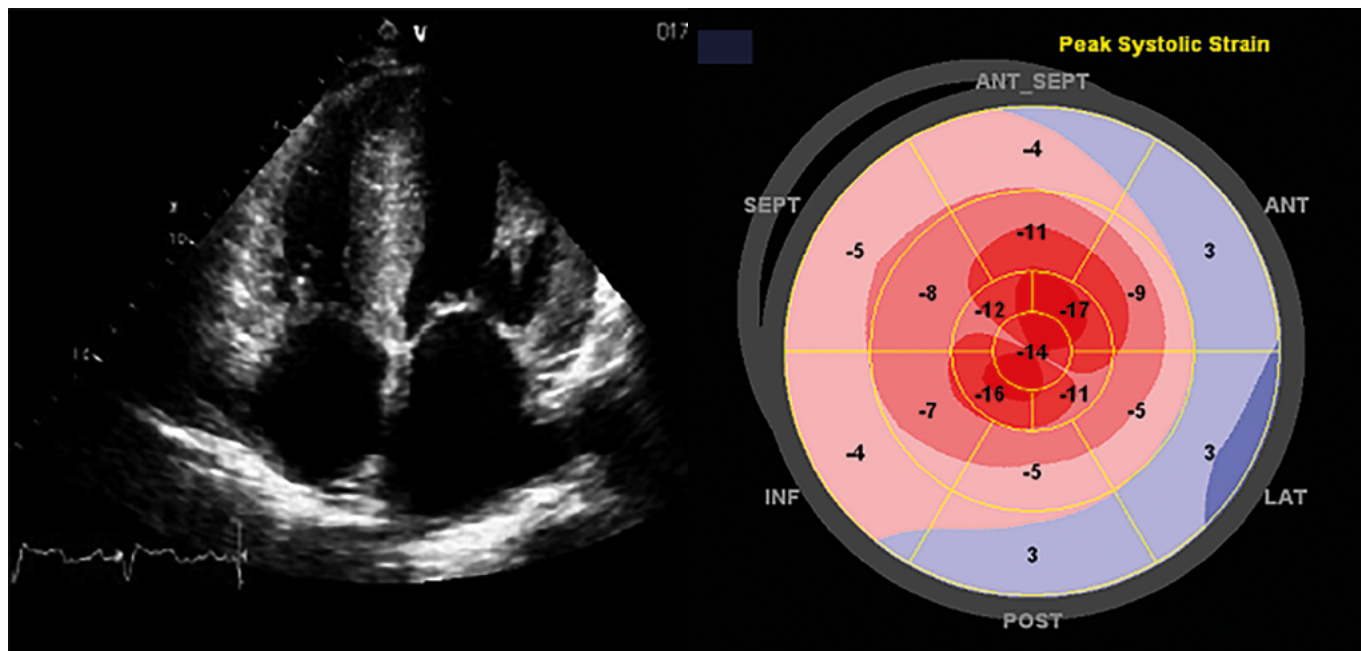


Objednejte si **ZDARMA**
diagnostický test suché krevní
kapky k vyloučení onemocnění



POMPE FABRY GAUCHER MPS

Obr. 3. Typický obraz kardiální amyloidózy. Hypertrofie obou komor a intraatriálního septa, dilatace síní. Při vyšetření globálního longitudinálního strainu obraz tzv. apical sparing



Endomyokardiální biopsie

U HKMP není v současné době endomyokardiální biopsie díky pokroku v neinvazivní diagnostice běžně indikovaná. Přesto má své místo v nejasných případech při diferenciální diagnostice fenokopií – pro průkaz a typizaci amyloidu, diagnostiku střádavých a zánětlivých onemocnění a v jiných specifických situacích.

Genetické testování

Genetické testování je nedílnou součástí diagnostiky HKMP, protože značná část tohoto onemocnění je dědičně podmíněná. Doporučuje se u všech pacientů s potvrzenou diagnózou a jejich prvostupňových příbuzných. Má význam zejména pro plánování péče o rodinné příslušníky nemocného, ale pomáhá i v diferenciální diagnostice a přispívá ke správnému zacílení terapie.

HKMP je typicky autozomálně dominantní onemocnění, tj. s 50% rizikem přenosu na potomky. Přenos onemocnění je však ovlivněn variabilní expresivitou a neúplnou, často věkově vázanou, penetrancí. Záchyt příčinné mutace se pohybuje kolem 30–40 % pacientů, u familiálních forem až 60 %.

Příčinné mutace se vyskytují v genech pro sarkomerické proteiny, nejčastěji v genech pro myosin (MYBPC3, MYH7), méně často pro aktin (TNNT2, ACTC1) a další. Dosud bylo u HKMP identifikováno přes 1500 různých mutací na více než třiceti genech (16, 17).

Genetické testování pomáhá odlišit HKMP od jejích fenokopií, mezi něž patří například výše uvedené familiární fenokopie HKMP, metabolická onemocnění, malformační syndromy či neuromuskulární onemocnění.

I v případech, že není u pacienta nalezena dosud známá mutace, je vzhledem k dědičnému charakteru onemocnění doporučen klinický screening prvostupňových rodinných příslušníků pacienta (především EKG a echokardiografie) ve dvou až pětiletých intervalech.

Terapie

V posledních letech se objevují nové možnosti cílené terapie pro některé specifické etiologické příčiny HKMP, což klade důraz na pečlivou diferenciální diagnostiku. V indikaci a volbě terapie zohledňujeme přítomnost obstrukce v LVOT, symptomy srdečního selhání nebo přítomnost arytmií. Velmi důležitá je riziková stratifikace a prevence NSS, která je založena na implantaci ICD.

Obstrukce v LVOT

K terapii symptomů u pacientů s obstrukcí v LVOT v prvním kroku nasazujeme léky s negativním inotropním účinkem, nejčastěji beta-blokátory, případně verapamil nebo diltiazem, v zahraničí je dostupný disopyramid. Pokud nedojde k dostatečnému efektu terapie, případně nemožnosti uptitrace pro špatnou toleranci (bradykardie u beta-blokátoru, městnání u verapamilu), je nově indikována cílená specifická terapie, kterou jsou inhibitory srdeční myozinové ATPázy (mavakamten), který je relativně nově v ČR registrován. Tyto léky snižují tvorbu vazeb mezi aktinem a myozinem, a tím snižují hyperkontraktilitu, zlepšují relaxaci myokardu a snižují energetické nároky myokardu. Přidáním mavakamtenu ke stávající terapii obstrukční formy HKMP u pacientů ve třídě NYHA II až III s ejekční frakcí LK $\geq 55\%$ dochází k významnému poklesu gradientu v LVOT, zlepšení ve funkční třídě NYHA, poklesu kardiomarkerů a méně často pacient dospěje k indikaci invazivního výkonu. Před zahájením terapie se vyšetřuje genotyp CYP2C19 a u pomalých metabolizérů se začíná s nižší dávkou (a i maximální dávka je nižší – 5 mg). Léčba se titruje za echokardiografických kontrol dle obstrukčního gradientu a EF LK, při jejím poklesu $< 50\%$ či poklesu gradientu v LVOT < 20 mm Hg je nutno léčbu přerušit či snížit dávku, po opětovném nárůstu lze znovu zahájit. Je potřeba mít na zřeteli lékové interakce s induktory nebo inhibitory CYP2C19 a CYP 3A4. Další podobnou molekulou ve třídě inhibitorů myozinové ATPázy je aficam-

Mavacamten prokázal ve 30. týdnu léčby zlepšení pacientů s obstrukční HCM ve fyzické kapacitě, LVOT obstrukci, NYHA funkční klasifikaci a dalších klíčových aspektech jejich zdravotního stavu

- ▶ **normalizuje kontraktilitu**
- ▶ **snižuje dynamickou obstrukci LVOT**
- ▶ **zlepšuje plicí tlaky srdce**

Výsledky této klinické studie jasně prokázaly benefit první farmakologické léčby zaměřené na inhibici srdečního myosinu u pacientů se symptomatickou obstrukční HCM

HCM – hypertrofická kardiomyopatie; LVOT – výtokový trakt levé komory; NYHA – New York Heart Association.

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

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

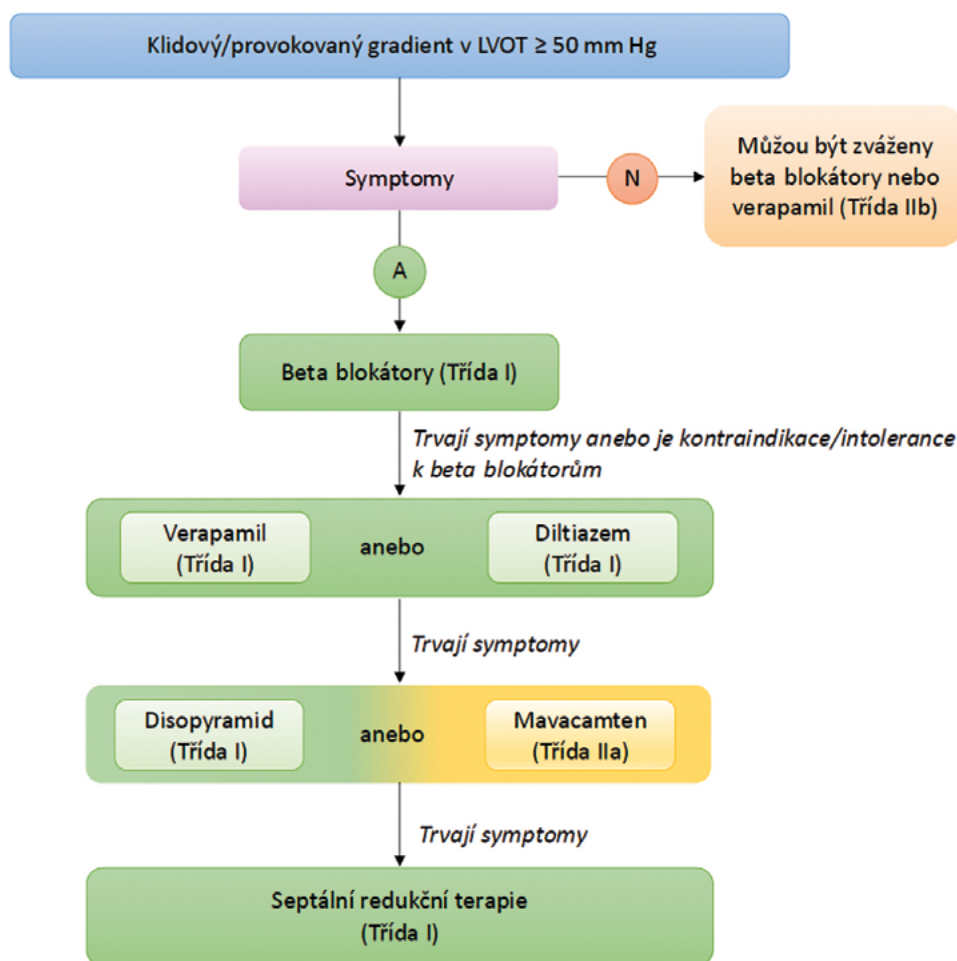
Název léčivého přípravku: Camzyos 2,5 mg tvrdé tablety, Camzyos 5 mg tvrdé tablety, Camzyos 10 mg tvrdé tablety, Camzyos 15 mg tvrdé tablety.

Složení: Jedna tvrdá tableta obsahuje mavacamten 2,5 mg nebo 5 mg nebo 10 mg nebo 15 mg. **Indikace:** Camzyos je indikován k léčbě symptomatické hypertrofické obstrukční kardiomyopatie (oHCM) (NYHA, třída II-III) u dospělých pacientů. **Dávkování a způsob podání:** Před zahájením léčby je třeba pomocí echokardiografie vyšetřit ejekční frakci levé komory (LVEF). Léčbu nelze zahájit, pokud je LVEF < 55 %. Ženy ve fertilním věku musí mít před zahájením léčby negativní těhotenský test. Přiměřená dávka se stanovuje na základě genotypizace na určení fenotypu cytochromu P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19). Pacienti s fenotypem pomalého metabolizátora CYP2C19 mají zvýšené expozice mavacamtenu (až 3násobně), což může vést ke zvýšenému riziku systolické dysfunkce v porovnání s normálními metabolizátory. Pokud k zahájení léčby dojde před určením fenotypu CYP2C19, mají pacienti dodržovat pokyny pro dávkování pro pomalé metabolizátory, dokud nebude určen fenotyp CYP2C19. Rozsah dávek je 2,5 mg až 15 mg. Podrobné informace o dávkování viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. Souběžná léčba silnými inhibitory CYP3A4 u pacientů s fenotypem pomalého metabolizátora CYP2C19 a s neurčeným fenotypem CYP2C19. Souběžná léčba kombinací silného inhibitoru CYP2C19 a silného inhibitoru CYP3A4. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Mavacamten snižuje LVEF a může způsobit srdeční selhání v důsledku systolické dysfunkce definované jako symptomatická LVEF < 50 %. U pacientů se závažným interkurentním onemocněním, jako je infekce nebo arytmie (včetně fibrilace síní nebo jiné nekontrolované tachyarytmie), nebo těch, kteří podstupují velkou operaci srdce, může být vyšší riziko systolické dysfunkce a progresse do srdečního selhání. Před zahájením léčby je třeba změřit LVEF a poté ji pečlivě sledovat. Přerušování léčby může být nezbytné k zajištění, že LVEF zůstane ≥ 50 %. Zahájení léčby nebo zvýšení dávky silného nebo středně silného inhibitoru CYP3A4 nebo jakéhokoli inhibitoru CYP2C19 může zvýšit riziko srdečního selhání v důsledku systolické dysfunkce. Podrobné informace viz SPC. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Je-li u pacienta užívajícího mavacamten zahájena léčba novým negativně inotropním léčivem, nebo je zvýšena dávka negativně inotropního léčiva, je třeba zajistit pečlivý lékařský dohled s monitorováním LVEF, dokud není dosaženo stabilního dávkování a klinické odpovědi. U středně rychlých, normálních, rychlých a ultrarychlých metabolizátorů CYP2C19 je mavacamten primárně metabolizován cytochromem CYP2C19 a v menší míře cytochromem CYP3A4. U pomalých metabolizátorů CYP2C19 je metabolizován především cytochromem CYP3A4. Inhibitory/induktory CYP2C19 a inhibitory/induktory CYP3A4 tak mohou ovlivnit clearance mavacamtenu a zvýšit/snížit jeho plazmatickou koncentraci v závislosti na fenotypu CYP2C19. Podrobné informace viz SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí mít před zahájením léčby negativní těhotenský test a musejí používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu 6 měsíců po jejím ukončení. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky jsou závratě, dušnost, systolická dysfunkce a synkopa. Pro další informace viz SPC. **Velikost balení:** 14, 28 nebo 98 tvrdých tobolek. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EELG, Dublin, Irsko. **Registrační čísla:** EU/1/23/1716/001-008. **Poslední revize textu:** 12/2024.

Před předepsáním si přečtěte úplný souhrn údajů o přípravku (SPC). Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <https://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz.

*Všimněte si prosím změn v Souhrnu údajů o přípravku.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku CAMZYOS. 2. Olivetto I, Oreziak A, Barriaes-Villa R, a kol. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORERHCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020;396(10253):759-769.

Tab. 1. Terapeutický algoritmus HOKMP dle Guidelines pro management kardiomyopatií z roku 2023. Upraveno dle (18)

ten, který má rovněž data z řady klinických studií. Jeho výhodou je nižší riziko snížení EF LK a méně lékových interakcí. Dle nejnovějších poznatků vykazuje příznivé výsledky i u pacientů s neobstruktivní HKMP (18).

U pacientů s obstrukcí v LVOT se nedoporučuje podávat digoxin, vazodilatační inhibitory kalciových kanálů, nitráty a inhibitory fosfodiesterázy.

Dalším krokem v případě nedostatečného efektu farmakoterapie je septální redukční terapie. V Evropě včetně ČR se nejčastěji provádí alkoholová septální ablace (ASA), kdy se aplikací 96% alkoholu do vhodné septální větve koronární tepny vytvoří nekróza a následně vznikající jizva bazální části IVS, čímž dojde ke zmenšení gradientu v LVOT. Chirurgická septální myektomie, která se provádí v našich podmínkách méně často než např. ve Spojených státech amerických, spočívá v odstranění části bazálního septa. V případě výrazné nitrokomorové obstrukce se rozšiřuje distálně k bázi papilárních svalů a bývá doplněna plastikou předního cípu mitrální chlopně. Obě metody mají velmi dobrý dlouhodobý přínos ve zlepšení symptomů i prognózy. Nejčastějšími komplikacemi je blokáda AV uzlu a blokáda Tawarova raménka, vzácně defekt komorového septa. Mortalita výkonů je ve specializovaných centrech pod 1 %.

Pokud je anatomie septálních větví nevhodná k ASA a ani jiná standardní léčba (inhibitory srdečního myosinu, chirurgická myektomie) není možná, experimentálním terapeutickým postupem může být endokardiální radiofrekvenční ablace hypertrofického septa (ERASH).

Od implantace dvoudutinového kardiostimulátoru s indukcí umělé apikální preexcitace, a tím zmenšením vyklenování IVS se v současnosti ustoupilo a zůstává vyhrazena pouze pro velmi specifické indikace, a to například u jedinců s indikací k implantaci dvoudutinového kardiostimulátoru z primární prevence náhlé srdeční smrti nebo k implantaci dvoudutinového kardiostimulátoru k léčbě bradykardie u pacienta se symptomatickou obstrukční HKMP.

Arytmie

Velmi častou arytmií u HKMP je fibrilace síní a tito pacienti by měli být antikoagulováni vždy bez ohledu na CHA₂DS₂-VASc skóre. Pokud lze, je vhodné upřednostnit kontrolu rytmu použitím amiodaronu, případně indikovat radiofrekvenční ablaci.

Dále jsou tito pacienti náchylní ke vzniku komorových arytmií, k jejich prevenci lze použít beta-blokátory, amiodaron nebo sotalol. Dopad této léčby na snížení rizika NSS však nebyl doložen.

Prevence náhlé srdeční smrti (NSS)

U všech pacientů s HKMP je nutno stanovit riziko NSS. Vyším rizikem NSS jsou zatížení především mladší pacienti s výraznou hypertrofií a obstrukcí LVOT. Kalkulátor dle doporučení Evropské kardiologické společnosti zohledňuje hodnoty jako věk, maximální tloušťka stěny LK,

Obr. 4. Echokardiografické zobrazení bazálního IVS před a po provedení alkoholové septální ablace

gradient v LVOT, anamnézu synkopy, výskyt komorové arytmie nebo náhlé úmrtí v rodině. Dle vypočteného skóre lze zvážit implantaci ICD v primární prevenci. Při rozhodování hrají roli další faktory jako pokles EF LK, přítomnost apikálního aneuryzmatu či rozsáhlé LGE na MRI. U pacientů po srdeční zástavě či setrvalé komorové tachykardii je ICD jasně indikováno v sekundární prevenci.

Srdeční selhání

U pacientů s diagnózou HKMP dochází vzhledem k diastolické dysfunkci k projevům srdečního selhání a léčba zapadá do běžných rámců terapie srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí. Recentně byl u pacientů s HKMP v retrospektivním pozorování doložen dobrý efekt inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2i), a to jak ve snížení celkové mortality, zlepšení výkonnosti, kvalitě života a snížení počtu hospitalizací. Bylo prokázáno, že podávání SGLT2i u těchto pacientů nezvyšuje riziko hypotenze či synkop (19).

Pokud dojde k progresi nemoci do terminálního srdečního selhání a pacient splňuje indikační kritéria, může být kandidátem srdeční transplantace.

Specifická léčba u vybraných fenokopii HKMP

V současnosti je k dispozici široká škála specifické léčby u jednotlivých fenokopii HKMP. U amyloidózy terapie závisí na typu amyloidu – v terapii ATTR kardiomyopatie je v posledních letech k dispozici tafamidis, stabilizér tetrameru transthyretinu, který zabraňuje jeho ukládání ve tkáních. Celá řada dalších preparátů je ve finální fázi testování či schvalování před jejich zavedením do klinické praxe. Pacienti s vATTR bývali kandidáty transplantace jater nebo kombinované transplantace jater a srdce. Moderní terapeutické přístupy tuto potřebu však výrazně redukuje. Léčba AL amyloidózy je primárně hematologická, nicméně limitujícím faktorem prognózy pacienta je kardiální postižení, a proto

terapie probíhá v úzké spolupráci s kardiologem v řešení srdečního selhání, arytmií a dalších komplikací.

U Anderson-Fabryho choroby je k dispozici jak přímá substituce enzymů intravenózně (enzymová substituční terapie), tak u specifických mutací chaperonová terapie, kde chaperon funguje jako stabilizátor správné konfigurace enzymu AGALA. Naděje jsou vkládány do genové terapie, což je vpravení genu zodpovědného za správnou tvorbu enzymu AGALA.

U Pompeho nemoci se taktéž uplatňuje enzymoterapie.

Prognóza

Prognóza pacientů s HKMP je relativně dobrá a mortalita se v zásadě neliší od běžné populace. Nedoporučuje se vrcholový sport, byť přístup k restrikci fyzické zátěže je méně striktní než tomu bylo v minulosti. V riziku nežádoucích příhod jsou pacienti s vysokým gradientem v LVOT, nejčastějším podkladem NSS jsou komorové arytmie. Tyto nemocné je proto potřeba pravidelně sledovat a přehodnocovat riziko NSS, přičemž skórovací systémy podléhají neustálému vývoji, stejně tak jako vyšetřovací a terapeutické metody. Prognóza u fenokopii HKMP je odlišná dle etiologie a závisí nejen na tíži kardiálního postižení, ale také na rozsahu postižení dalších orgánů.

Závěr

HKMP je relativně častým onemocněním, se kterým se každodenně setkáváme v běžné klinické praxi. V posledních letech se objevily zásadní pokroky v diagnostice tohoto onemocnění. Naprosto nezbytnou se stala diferenciální diagnostika možných specifických příčin, která je předpokladem využití specifické cílené terapie. Jde o velmi komplexní a náročný proces, který si vyžádal vytvoření sítě kardiomyopatických center disponujících širokým spektrem diagnostických metod, přítomností erudovaného personálu a také oprávněním k preskripci specifické léčby.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79.
- Massera D, Sherrid MV, Maron MS, et al. How common is hypertrophic cardiomyopathy... really?: Disease prevalence revisited 27 years after CARDIA. *Int J Cardiol*. 01. júl 2023;382:64-7.
- Cui H, Schaff HV, Lentz Carvalho J, et al. Myocardial Histopathology in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(17):2159-70.
- Mahmod M, Raman B, Chan K, Sivalokanathan S, et al. Right ventricular function declines prior to left ventricular ejection fraction in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2022;24(1):36.
- Abbasi M, Ong KC, Newman DB, et al. Obstruction in Hypertrophic Cardiomyopathy: Many Faces. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2024;37(6):613-25.
- Krams R, Kofflard MJM, Duncker DJ, et al. Decreased Coronary Flow Reserve in Hypertrophic Cardiomyopathy Is Related to Remodeling of the Coronary Microcirculation. *Circulation*. 1998;97(3):230-3.
- Lopez-Sainz A, Dominguez F, Lopes LR, Ochoa JP, Barriales-Villa R, Climent V, et al. Clinical Features and Natural History of PRKAG2 Variant Cardiac Glycogenesis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(2):186-97.
- Porcari A, Fontana M, Gillmore JD. Transthyretin cardiac amyloidosis. *Cardiovascular Research*. 2022;118(18):3517-35.
- Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2020;27(4):217-22.
- Brignole M, Cecchi F, Anastasakis A, Crotti L, Deharo JC, Elliott PM, et al. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy (part II): An expert consensus statement on the diagnosis and management. *International Journal of Cardiology*. 2023;370:330-7.
- Arends M, Hollak CEM, Biegstraaten M. Quality of life in patients with Fabry disease: a systematic review of the literature. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015;10(1):77.
- Periorbital purpura of AL amyloidosis | *Rheumatology | Oxford Academic* [Internet]. [cit 13. január 2025]. Available at: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/60/3/1165/5908046>.
- Argiro' A, Zampieri M, Mazzoni C, Catalucci T, Biondo B, Tomberli A, et al. Red flags for the diagnosis of cardiac amyloidosis: simple suggestions to raise suspicion and achieve earlier diagnosis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2022;23(8):493-504.
- Yang Y, Wu D, Wang H, Wang Y. Prognostic value of global longitudinal strain in hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2022;45(12):1184-91.
- Fadl SA, Revels JW, Rezai Gharai L, Hanneman K, Dana F, Proffitt EK, et al. Cardiac MRI of Hereditary Cardiomyopathy. *RadioGraphics*. 2022;42(3):625-43.
- Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, et al. Evaluating the Clinical Validity of Hypertrophic Cardiomyopathy Genes. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. február 2019;12(2):e002460.
- Wijnker PJM, van der Velden J. Mutation-specific pathology and treatment of hypertrophic cardiomyopathy in patients, mouse models and human engineered heart tissue. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. 2020;1866(8):165774.
- Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2023;44(37):3503-626.
- Aglan A, Fath AR, Eldaly AS, et al. Impact of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Mortality in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC: Advances*. 2024;3(3):100843.

Oznámení o dostupnosti elektronické verze monografie V. Ščudla, P. Horák, D. Karásek a kol. „Základy diferenciální diagnostiky ve vnitřním lékařství“

Vzhledem k rozebrání 1. vydání a dotisku kmenové učebnice interní medicíny V. Ščudla, P. Horák, D. Karásek a kol. „Základy diferenciální diagnostiky ve vnitřním lékařství“ přistoupilo nakladatelství Univerzity Palackého v Olomouci k převodu této monografie do elektronické podoby.

Cílem publikace je poskytnutí důležitých informací studentům medicíny pro státní rigorózní zkoušku z vnitřního lékařství, lékařům před i po absolvování společného kmene a/nebo v předatestační přípravě ke zkoušce z vnitřního lékařství, zejména ale všem lékařům v oboru interní medicíny včetně jejich dílčích podoborů i v oboru praktického lékařství. V 50 kapitolách je zpracována diferenciální diagnostika nejčastějších subjektivních symptomů, objektivních a biochemických nálezů v klinické praxi. Zpracování odborného textu by rádo přispělo k prohloubení diferenciálně-diagnostického principu a způsobu „klinického myšlení“ v každodenní medicínské praxi. Monografie obdržela Cenu děkana LF UP, Cenu rektora UP a 1. místo České internistické společnosti ČLS JEP za rok 2022.

Elektronická verze knihy je dostupná na adrese e-shopu <https://vupshop.cz/cs/> v ceně 399 Kč.



Diabetes mellitus a chronická renální insuficience

Peter Girman

Centrum diabetologie, IKEM, Praha

Se zvyšujícím se počtem diabetiků v populaci dochází také ke zvýšení mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací. Poškození ledvin představuje jednu z hlavních příčin mortality u pacientů s diabetem. Klasifikace diabetické nefropatie je založena na hodnotě glomerulární filtrace a stupni albuminurie a rozděluje pacienty do tříd podle mortalitního rizika. Léčba pacientů je založena na datech z velkých multicentrických studií, které prokázaly kardiovaskulární benefit zejména při používání gliflozinů. Proto glifloziny a statiny společně s metforminem patří mezi léky první volby u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a renálním postižením. Komplexní péče o tyto nemocné by současně měla zahrnovat pravidelné dietologické konzultace, fyzickou aktivitu a psychologickou podporu. Odlišná situace je zatím u pacientů s diabetem mellitem 1. typu. Glifloziny se u těchto nemocných nedoporučují používat. Zde základem farmakoterapie zůstávají ACEi nebo sartany a současně dostatečná kompenzace diabetu. V pokročilých stádiích je důležité odesílat pacienty včas ke specialistům k posouzení transplantační léčby.

Klíčová slova: diabetes, nefropatie, glifloziny, klasifikace.

Diabetes mellitus and chronic renal insufficiency

With the increasing number of diabetics in the population, there is also a rise in both microvascular and macrovascular complications. Kidney damage represents one of the leading causes of mortality in patients with diabetes. The classification of diabetic nephropathy is based on the glomerular filtration rate and the degree of albuminuria, categorizing patients into risk groups according to their mortality risk.

The treatment of these patients is based on data from large multicenter studies, which have demonstrated cardiovascular benefits, particularly with the use of gliflozins. Therefore, gliflozins and statins, together with metformin, are among the first-line treatment options for patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. Comprehensive care for these patients should also include regular dietary consultations, physical activity, and psychological support.

The situation is different for patients with type 1 diabetes mellitus, where the use of gliflozins is not recommended. In this group, the cornerstone of pharmacotherapy remains ACE inhibitors or sartans, along with adequate diabetes management. In advanced stages of the disease, it is crucial to refer patients to specialists in a timely manner for the evaluation of transplantation therapy.

Key words: diabetes, nephropathy, gliflozins, classification.

Epidemiologie a terminologie

Diabetes je chronické onemocnění, které celosvětově vede ke zvýšené mortalitě a nemocnosti a postihuje pacienty bez ohledu na věk, pohlaví, rasu či zemi. Počet nemocných každoročně stoupá, v roce 2021 byl diabetes diagnostikován přibližně 537 milionům lidem (1). Se zvyšujícím se počtem diabetiků stoupá i výskyt mikro- a makrovaskulárních komplikací. Z pohledu mortality se obecně za nejdůležitější považují

postižení kardiovaskulárního systému a diabetická nefropatie. Pojmem diabetická nefropatie se v užším smyslu chápe albuminurie či proteinurie doprovázená typickými histopatologickými změnami v ledvinách. Ve své čisté formě ji pozorujeme u pacientů s diabetem mellitem 1. typu. Tato terminologie se v čase měnila a diabetickou nefropatií nejdříve nahradil termín diabetické onemocnění ledvin, zahrnující i pacienty s diabetem bez typické albuminurie a s poklesem glomerulární filtrace.

V roce 2020 KDIGO zavedla termín diabetes u chronického onemocnění ledvin, který je ještě širší a určuje jakékoliv pacienty s jakýmkoliv typem diabetu a chronickou renální insuficiencí. Označuje skupinu pacientů, kteří mají významně vyšší úmrtnost v porovnání s ostatními skupinami pacientů. Podle studie NHANES prevalence chronického onemocnění ledvin u pacientů s diabetem dosahuje 40 %, celková 10letá mortalita v této skupině je 30 % a stoupá se stupněm poškození ledvin. Diabetici s albuminurií a sníženou glomerulární filtrací mají úmrtnost až 41 % v desetiletém sledování (2). Podle veřejně dostupných dat z českého registru dialyzovaných pacientů je diabetes diagnostikován u 60 % dialyzovaných pacientů. Ročně jich umírá přibližně jedna pětina, a to nejčastěji z kardiovaskulárních příčin.

Diagnóza, klasifikace a klinický průběh

Diagnóza diabetické nefropatie je klinická a opírá se o přítomnost albuminurie, hodnotu glomerulární filtrace a přítomnost dalších mikrovaskulárních komplikací diabetu. Typický průběh lze sledovat u pacientů s diabetem mellitem 1. typu, kde většinou lze přesně stanovit datum diagnózy. U pacientů s neuspokojivou kompenzací dochází nejdříve ke zvýšení albuminurie nad fyziologické hodnoty, která postupně přechází do proteinurie. S významnou proteinurií dochází také k poklesu glomerulární filtrace a zvýšení krevního tlaku. Pokročilé poškození ledvin se může manifestovat též nefrotickým syndromem. Pacienti se zvýšenou albuminurií mají již známky mikrovaskulárního poškození na dalších orgánech, z nichž se nejlépe diagnostikuje oční poškození. Počáteční změny na očním pozadí nezhoršují vizus pacienta a dají se poznat jenom při pravidelné kontrole očního pozadí. Odlišně může probíhat poškození ledvin u pacientů s diabetem mellitem 2. typu. U těchto nemocných často neumíme určit datum vzniku diabetu, nelze se tedy vyjádřit k jeho trvání, současně mohou mít často dobře vyrovnaný glukózový metabolismus. Diabetická retinopatie nemusí být přítomná a k poklesu filtrace dochází i bez prokazatelného zvýšení sekrece albuminu (3). Až ve 20 % může být příčinou selhání jiná nemoc než diabetes.

Americká diabetologická asociace a KDIGO pak rozděluje pacienty podle tíže albuminurie a hodnoty glomerulární filtrace do 18 podskupin (4). Tato klasifikace vznikla na základě shody expertů a odráží stupně rizika kardiovaskulárních komplikací a mortalitu pacientů (5). Současně určuje frekvenci ambulantních kontrol, skupiny pacientů, které je nutno léčit a které je nutné referovat k nefrologům či transplantacním specialistům. Z tohoto pohledu se za nejméně rizikovou skupinu považují pacienti bez albuminurie s normální či mírně sníženou glomerulární filtrací. Na druhou stranu albuminurie nad 30 mmol/mol při jakékoliv filtraci představuje významné zvýšení kardiovaskulárních komplikací, progresu do renálního selhání a celkové mortality. Tyto pacienty je nutné léčit a odeslat ke sledování k nefrologům či dalším specialistům.

Screening

Za nejjednodušší screening se považuje poměr koncentrace albuminu v moči a sérového kreatininu. Jde o rychlé a nenákladné vyšetření s dobrou výpovědní hodnotou. U zdravých lidí je hodnota nižší než 3 mg/mmol, hodnoty v rozpětí 3–30 mg/mmol se považují za střední stupeň a hodnoty vyšší než 30 mg/mmol označují pacienty s těžkým

stupněm albuminurie. Měření albuminu v průběhu nočního či 24hodinového sběru moče je časově náročnější a nemá žádný přínos ke screeningu. Poměr albuminu a kreatininu se může v průběhu dne měnit a ovlivňují ho také horečnaté stavy, fyzická aktivita, infekce, měštnavé srdeční selhání, hyperglykemie a nekorigovaná hypertenze. K potvrzení diagnózy jsou nutné dva odběry v odstupu 3–6 měsíců. Se screenin- gem se doporučuje začít po pěti letech od diagnózy diabetu 1. typu a okamžitě u diagnózy diabetu 2. typu (6). Frekvenci kontrol pak určuje stupeň poškození ledviny, u nekomplikovaných pacientů stačí provádět vyšetření jednou za rok. Glomerulární filtrace se rutinně vypočte podle vzorce z hodnoty sérové koncentrace kreatininu navrženého pracovní skupinou CKD EPI v roce 2021 (7, 8).

Histopatologické změny

Morfologické změny v ledvinách u diabetické nefropatie jsou specifické, i když jednotlivé léze pozorujeme také u jiných nemocí. Predominantně jsou postižené glomeruly, ale významné změny vidíme na tubulech a arteriolách. Renal Pathology Society klasifikovala diabetickou nefropatii do 4 stadií (9). První změnou, která je dokumentovatelná již po roce a půl od diagnózy, je ztlustění glomerulární bazální membrány. Paralelně dochází ke ztlustění tubulární bazální membrány. Elektronovou mikroskopií lze detekovat ještě časnější postižení pedikel u podocytů a jejich postupný zánik. Mesangiální proliferace nastává později přibližně po 6–7 let trvání diabetu. Prakticky u všech pacientů s chronickým renálním selháním je přítomna ztlustělá bazální membrána glomerulů a expanze mesangia. Pokročilá stadia jsou charakterizována difúzní glomerulosklerózou a přítomností Kimmelstiel-Wilsonových nodulů. Další změny přispívající k progresi renálního selhání ale nejspíš v menší míře zahrnují atrofii tubulů a hyalinózu aferentní a eferentní arterioly. Variabilita histologických nálezů je ještě vyšší u pacientů s diabetem mellitem 2. typu, kde mimo normálních či minimálních změn ve smyslu diabetické nefropatie nebo typické diabetické nefropatie nacházíme i jiné nemoci. Koincidence jiných příčin onemocnění ledviny s diabetem závisí na vzorku populace, u které se provádí biopsie vlastních ledvin. Rozdíly v biopsických nálezech mohou částečně vysvětlovat, proč někteří pacienti neodpovídají na léčbu moderními léky.

Je diabetická nefropatie reverzibilní?

Reverzibilita diabetických změn je dlouho předmětem diskuzí. Odpovědi získáváme z biopsických studií provedených u transplantovaných pacientů. Fioretto et al. provedli biopsie vlastních ledvin u pacientů s diabetem mellitem 1. typu před transplantací a následně 5 a 10 let po transplantaci pankreatu. Transplantace slinivky navodila u všech příjemců normoglykémii. Z toho pohledu se jedná o unikátní soubor příjemců vyléčených z diabetu. Všichni pacienti měli histologicky potvrzenou diabetickou nefropatii a tento nález byl stejný i po 5 letech od transplantace. Kontrolní biopsické vyšetření provedená po 10 letech normoglykemie však ukázala zcela normální nálezy, a to i u pacientů, kteří měli před transplantací typickou Kimmelstiel-wilsonovou glomerulosklerózu. Jeví se tedy pravděpodobně, že k vymizení diabetických změn je nutná dlouhá doba normoglykemie (10). Histologické změny v ledvinách u pacientů s diabetem mellitem 2. typu jsou variabilnější

a odpověď na jejich reverzibilitu opět hledáme u nemocných po transplantaci ledvin. Přibližně 30 % dárců ledviny má diabetes a dokumentovatelné histologické známky diabetické nefropatie. Transplantace těchto ledvin nediabetickým příjemcům umožňuje sledovat vývoj histologických nálezů v čase při pravidelných biopsiích. V recentně publikovaných pracích roční normoglykemie nevedla k úpravě histologických nálezů, což je celkem očekávaný výsledek. I zde se zdá, že k normalizaci nálezu vede nejspíš delší doba normoglykemie (11, 12).

Prevence

Kontrola kompenzace diabetu s cílovou hodnotou HbA_{1c} do 53 mmol/mol a léčba hypertenze s cílovou hodnotou krevního tlaku pod 130/80 mm Hg se považují za jediné způsoby léčby v primární prevenci renálního onemocnění ledvin u diabetiků. Léčba blokátory renin-angiotensin-aldosteronového systému není efektivní a nedoporučuje se ji používat u normoalbuminurických a normotenzních pacientů.

Principy terapie

Principy terapie jsou detailně zpracované v doporučených postupech odborné společnosti KDIGO a Americké společnosti pro léčbu diabetu. Základem léčby jsou režimová opatření zahrnující racionální stravu, dostatek pohybu, omezení kouření a snížení nadváhy (4).

Diетní doporučení vycházejí z dat klinických studií a většinou berou v úvahu riziko kardiovaskulárních komplikací, a méně se ohlížejí na kvalitu života při dodržování jednotlivých dietních pravidel. Strava by měla být obecně bohatá na zeleninu, ovoce, vlákninu a luštěniny. Z bílkovinných produktů se upřednostňují výrobky z rostlin, dále ořechy a nenasycené mastné kyseliny. Omezení se týká zejména slazených nápojů, zpracovaných masných výrobků a rychlých sacharidů. Nejvíce klinických studií zkoumá vliv snížení příjmu bílkovin. Za rozumné se považuje příjem proteinů 0,8 g/kg denně. Větší redukce denního příjmu bílkovin nevede k lepším výsledkům a zejména ve spojení s redukcí denního příjmu sacharidů u diabetiků může způsobit podvýživu. Některé dietní režimy jsou založené na vyšším příjmu bílkovin (více než 0,8 g/kg), což umožňuje snížit příjem sacharidů a eventuálně snížit celkový energetický příjem u pacientů s nadváhou. Dlouhodobý vliv vysokoproteinové diety není prozkoumán a může vést k vyššímu vylučování aminokyselin a zhoršení metabolické acidózy. Situace je odlišná v případě potřeby dialyzační léčby, kdy se doporučuje zvýšit příjem bílkovin na 1–1,2 g/kg hmotnosti. Důležitým dietním opatřením se zdá být omezení příjmu sodíku na 2 g denně. Vyšší příjem je spojený s hypertenzí, zvyšuje riziko kardiovaskulárního onemocnění, cévní mozkové příhody a celkové mortality. Individuálně lze modifikovat příjem sodíku u pacientů s ortostatickou hypotenzí a v oblastech, kde sůl je zdrojem jodidu.

Cílové hodnoty kompenzace diabetu a vedení léčby je vhodné stanovit individuálně po zvážení rizika progresu komplikací, osobních preferencí pacientů, zhodnocení výskytu hypoglykemií, přítomnosti kardiovaskulárního onemocnění a odhadnuté délky života. Ke zhodnocení kompenzace se doporučuje používat glykovaný hemoglobin. U pacientů používajících senzory lze porovnávat i jiné parametry, a to zejména time in range a čas trávený v hypoglykemii. Hodnota glykovaného hemoglobinu by se měla pohybovat v rozmezí 48–64 mmol/mol.

Vztah hodnoty glykovaného hemoglobinu s výskytem nežádoucích účinků má tvar písmena U. To znamená, že příliš nízké hodnoty jsou spojené s vyšším výskytem hypoglykemií, ale mají pozitivní vliv na zpomalení mikrovaskulárních či makrovaskulárních komplikací. Naopak příliš vysoké hodnoty zvyšují výskyt kardiovaskulárních komplikací, ale snižují výskyt hypoglykemií. Léčba pacienta s diabetem a CKD má být vedena zkušeným diabetologem schopným posoudit tato rizika, určit individuálně cílovou hodnotu kompenzace a vybrat k jejímu dosažení vhodné léky. Pro pacienty s diabetem mellitem 2. typu jako první lék volíme metformin. V případě, že se rozhodneme dosáhnout vyšší kompenzace, vybíráme do kombinace léčiva bez hypoglykemického efektu (glitazony, glifloziny, GLP-1 analogy, akarbozu). Za nevhodnější volbu do kombinace se považuje gliflozin. U starších lidí s kardiálním postižením a nutností aplikace inzulínu volíme spíše vyšší cílové hodnoty glykovaného hemoglobinu. Pacienti s diabetem mellitem 1. typu mohou dlouhodobě dosahovat pomocí nových technologií téměř normálních hodnot glykemií. Pokud nemají těžké hypoglykemie, je to žádoucí výsledek, který zpomaluje progresi diabetických komplikací. Flexibilní přístup k léčbě tak umožňuje každému pacientovi optimalizovat rizika a výhody léčby s přihlédnutím na individualitu jednotlivce. Zatím chybí data k tomu, jak vést léčbu diabetika ve stadiu pokročilého renálního selhání nebo na dialýze.

Farmakologická léčba

Všichni pacienti s albuminurií, hypertenzí a diabetem by měli být léčeni ACEi nebo v případě intolerance ATII blokátory. Dávka léků by měla být maximální, kterou pacient toleruje a je schválena výrobcem. Doporučení se opírá o výsledky studií s irbesartanem a losartanem (IDNT, RENAAL, INNOVATION) (13, 14, 15). Do těchto studií byli zařazeni i normotenzní pacienti s albuminurií a léčba blokátory angiotensin reninového systému (ARB) vedla k redukcí sekrece albuminu. Proto i tito pacienti by měli být léčeni ACEi nebo sartany. Nedílnou součástí léčby je kontrola glomerulární filtrace a koncentrace draslíku. Vzestup sérového kreatininu nad 30 % původní hodnoty po 4 týdnech léčby je důvodem k redukcí dávky či vysazení ARB. Hyperkalemie je vhodné se pokusit zvládnout úpravou stravy, bikarbonátem či diuretiky. Snížení dávky či vysazení ARB je až druhým krokem.

Pacienti s diabetem mellitem 2. typu a CKD by měli být léčeni také SGLT2 inhibitory (SGLT2i). Důkazy pro toto doporučení vyplývají z výsledků velkých multicentrických randomizovaných studií a jejich metaanalýz. Léčba SGLT2i vede k významně nižší celkové i kardiovaskulární mortalitě, snižuje výskyt hospitalizací pro kardiální selhání, snižuje progresi albuminurie a nutnost dialyzační léčby. Preferují se léky s prokázanou nefroprotektivitou snižující kardiovaskulární mortalitu (dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin) (16–19). Léčbu je vhodné přerušovat pouze v případě akutní nemoci, dlouhodobějšího hladovění či většího chirurgického výkonu. Léčba SGLT2i přináší malé riziko vzniku euglykemické ketoacidózy. V případě hypotenzí a současné léčby diuretiky se preferuje nejdříve snížit dávku diuretik a ponechat léčbu glifloziny. Zatím není dostupný dostatek dat o použití těchto léků u pacientů s diabetem mellitem 1. typu a u pacientů po orgánových transplantacích. Pokud u pacientů léčených SGLT2 inhibitory dochází

k poklesu filtrace pod 20 ml/min, doporučuje se v léčbě empagliflozinem a kanyliflozinem pokračovat.

Další skupinou účinných léků jsou nesteroidní inhibitory mineralokortikoidních receptorů. Tyto léky se dělí na steroidní (spironolakton) a nesteroidní (finerenon a esaxerenon) (20).

Jsou indikovány u pacientů s filtrací vyšší než 25 ml/min a přítomnou albuminurií. Lze je přidávat také do kombinace s ARB a SGLT2 inhibitory. Výsledky velkých klinických studií naznačují možný aditivní efekt SGLT2i a finerenonu. Současně tato kombinace může snížit riziko hyperkalemie.

Transplantace ledviny, transplantace pankreatu a ledviny

Transplantační léčba je nedílnou součástí managementu pacienta s diabetem a onemocněním ledvin. Z praktického pohledu je důležité vědět, kdy pacienta odeslat ke specialistům. Pacienti s nefrotickým syndromem nebo filtrací nižší než 30 ml/min bez ohledu na typ diabetu by měli být již v péči nefrologa. Prakticky všem pacientům by měla být nabídnuta transplantace ledviny a v prvním kroku zejména transplantace ledviny od žijícího dárce. Za tento postup jsou již odpovědná jednotlivá transplantační centra, do kterých jsou tito pacienti referováni.

U pacientů s diabetem mellitem 1. typu je situace jiná. Jako nejvhodnější z pohledu přežívání se jeví provést kombinovanou transplantaci

pankreatu a ledviny od kadaverózního dárce. V případě, že je možné provést transplantaci ledviny od žijícího dárce, pak se tento postup upřednostní před kombinovanou transplantací od kadaverózního dárce. Je ovšem důležité vždy doplnit tento výkon o transplantaci inzulínu produkující tkáň. Starším pacientům lze nabídnout kombinovanou transplantaci ostrůvků a ledviny jako méně zatěžující operaci. Ke kombinované transplantaci pankreatu/ostrůvků a ledviny je důležité odeslat pacienta ještě v období před zahájením dialýzy, nejlépe při hodnotě filtrace 30 ml/min (21, 22).

Závěr

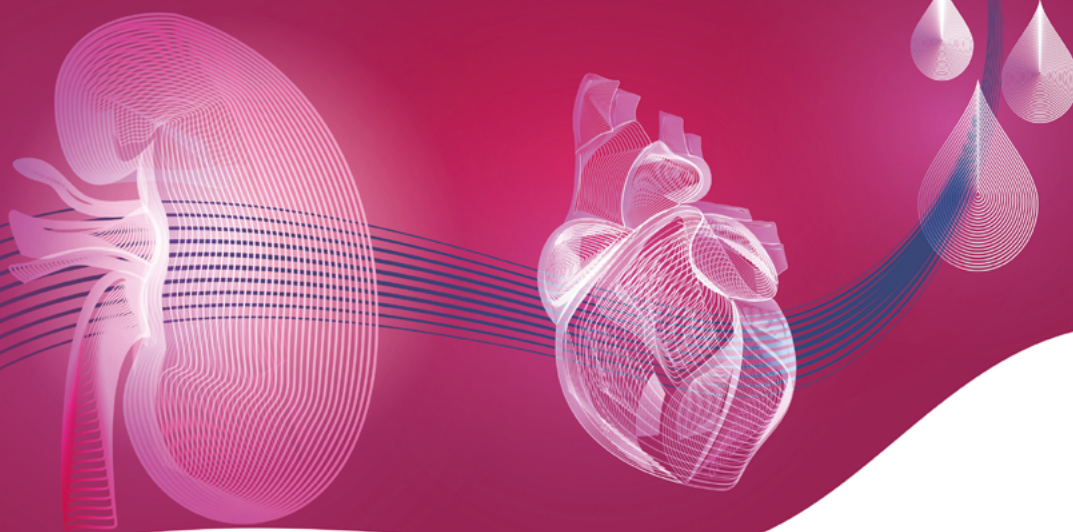
Léčba pacienta s diabetem a chronickým onemocněním ledvin je komplexní a vyžaduje multioborovou spolupráci. V ideálním případě je prováděna na specializovaném pracovišti a doplněna o pravidelnou individuální či skupinovou edukaci. Současně bude důležité do praxe implementovat výsledky výzkumu založeného na kvantitativním měření genetické informace na úrovni mRNA anebo proteinů (23). Podle nedávno prezentovaných výsledků se potvrzuje to, co pozorujeme v klinické praxi, a sice, že u části pacientů progreduje nefropatie rychleji. Tyto pacienty je možné identifikovat dříve, než u nich dojde k albuminurii či poklesu glomerulární filtrace. Zajímavé budou také výsledky bioptických studií, které by mohly přesněji definovat jednotlivé typy nefropatií (24).

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Supported by MH CZ – DRO („Institute for Clinical and Experimental Medicine – IKEM, IN 00023001“) Supported by the project CarDia (Programme EXCELES, ID Project No. LX22NPO5104) – Funded by the European Union – Next Generation EU. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119.
- Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(2):302-8.
- Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *Jama.* 2003;289(24):3273-7.
- Peter Rossing MLC, Juliana C N Chan, Hiddo J L Heerspink, et al. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(5 s.):S1-S127.
- Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet.* 2012;380(9854):1662-73.
- de Boer IH, Khunti K, Sadosky T, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care.* 2022;45(12):3075-90.
- Miller WG, Kaufman HW, Levey AS, et al. National Kidney Foundation Laboratory Engagement Working Group Recommendations for Implementing the CKD-EPI 2021 Race-Free Equations for Estimated Glomerular Filtration Rate: Practical Guidance for Clinical Laboratories. *Clin Chem.* 2022;68(4):511-20.
- Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med.* 2021;385(19):1737-49.
- Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(4):556-63.
- Fioletto P, Barzon I, Mauer M. Is diabetic nephropathy reversible? *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;104(3):323-8.
- Lee KW, Sim J, Park SSW, et al. Recoverability of Diabetic Nephropathy of Donor Kidney After Kidney Transplantation. *Transpl Int.* 2022;35:10714.
- Harada S, Ushigome H, Nishimura A, et al. Histological reversibility of diabetic nephropathy after kidney transplantation from diabetic donor to non-diabetic recipient. *Nephrology (Carlton).* 2015;20 Suppl 2:40-4.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. The losartan renal protection study--rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2000;1(4):328-35.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345(12):851-60.
- Makino H, Haneida M, Babazono T, et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(6):1577-8.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-306.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323-34.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46.
- Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117-27.
- Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022;43(6):474-84.
- Boggi U, Vistoli F, Andres A, et al. First World Consensus Conference on pancreas transplantation: Part II - recommendations. *Am J Transplant.* 2021;21 Suppl 3(Suppl 3):17-59.
- Boggi U, Vistoli F, Marchetti P, Kandaswamy R, Berney T. First world consensus conference on pancreas transplantation: Part I-Methods and results of literature search. *Am J Transplant.* 2021;21 Suppl 3(Suppl 3):1-16.
- Tofté N, Lindhardt M, Adamova K, et al. Early detection of diabetic kidney disease by urinary proteomics and subsequent intervention with spironolactone to delay progression (PRIORITY): a prospective observational study and embedded randomised placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(4):301-12.
- Palmer MB, Abedini A, Jackson C, et al. The Role of Glomerular Epithelial Injury in Kidney Function Decline in Patients With Diabetic Kidney Disease in the TRIDENT Cohort. *Kidney Int Rep.* 2021;6(4):1066-80.

Jediný gliflozin ve dvou silách na českém trhu¹



Určeno pouze odborníkům ve smyslu zákona 40/1995 Sb.

CZ-INV-2-2025_MFLOW
materiál schválen: únor 2025

Zkrácená informace o přípravku Invokana 100 mg resp. 300 mg potahované tablety **Složení:** Kanagliflozin 100 mg resp. 300 mg. **Indikace:** Léčba dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem typu 2. **Dávkování:** Počáteční dávka je 100 mg jednou denně. Pacientům tolerujícím tuto dávku, kteří mají eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² nebo ClCR ≥ 60 ml/min a je u nich třeba přísnější kontrola glykemie, lze zvýšit dávku na 300 mg jednou denně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na kteroukoli složku přípravku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Účinnost kanagliflozinu na kontrolu glykémie je závislá na funkci ledvin. Vzhledem k indukci osmotické diurézy se v případě situací, které mohou vést k objemové depleci, včetně vyššího věku, doporučuje pečlivé monitorování stavu objemu a sérových elektrolytů. U pacientů léčených inhibitory SGLT2, včetně kanagliflozinu, byly hlášeny vzácné případy diabetické ketoacidózy (DKA). U pacientů s podezřením na DKA nebo potvrzenou DKA je nutné léčbu kanagliflozinem okamžitě ukončit. Léčba má být přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni pro akutní závažná onemocnění nebo k velkému chirurgickému zákroku. DKA může být po vysazení kanagliflozinu u některých pacientů prodloužena. V dlouhodobých klinických studiích kanagliflozinu u pacientů s DM2 s prokázanou kardiovaskulární chorobou nebo s nejméně 2 rizikovými faktory kardiovaskulární choroby byl přípravek Invokana spojen se zvýšeným rizikem amputace v oblasti dolních končetin v porovnání s placebem (0,63, resp. 0,34 případů na 100 pacientoroků). V dlouhodobé klinické studii u pacientů s diabetem mellitem typu 2 a diabetickou nefropatií, kde byla použita preventivní opatření, nebyl zjištěn žádný rozdíl v riziku amputace v oblasti dolních končetin mezi pacienty léčenými kanagliflozinem 100 mg a pacienty, jimž bylo podáváno placebo. U pacientů, u kterých dojde k příhodám, které mohou předcházet amputacím, jako jsou kožní vředy, infekce, osteomyelitida nebo gangréna na dolních končetinách, je rovněž nutno zvážit ukončení léčby přípravkem Invokana. V postmarketingovém sledování byly hlášeny případy nekrotizující fasciitidy v oblasti perinea. Bylo pozorováno zvýšení hematokritu, komplikované infekce močových cest. V klinických studiích byly hlášeny u žen vulvovaginální kandidóza a u mužů balanitida a balanopostitida. **Interakce:** Kanagliflozin může zvýšit účinek diuretik a může zvýšit riziko dehydratace a hypotenze. Ke snížení rizika hypoglykemie způsobené inzulinem nebo inzulínovými sekretagogy může být vhodná jejich nižší dávka, pokud jsou používány v kombinaci s kanagliflozinem. Induktory UGT enzymů nebo cholestyramin mohou snížit expozici kanagliflozinu. Pacienti užívající digoxin, jiné srdeční glykosidy nebo dabigatran je nutno monitorovat. Současné užívání kanagliflozinu s lithiem může snížit lithémii. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: vulvovaginální kandidóza, hypoglykemie v kombinaci s inzulinem nebo derivátem sulfonylurey. Časté, méně časté a vzácné viz plné znění Souhrnu údajů o přípravku. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Velikost balení:** 30 a 100 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgie. **Registrační čísla:** EU/1/13/884/002, 004, 006 a 008. **Datum poslední revize SPC:** 5. 9. 2024. Přípravky jsou vydávány pouze na lékařský předpis a jsou hrazeny z veřejného zdravotního pojištění v souladu se stanovenými podmínkami úhrady. Před předepsáním si přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku. Odkaz na plné znění Souhrnu údajů o přípravku Invokana 100 mg resp. 300 mg potahované tablety https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_cs.pdf

Reference: 1 Databáze SÚKL, https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/ vyhledáno dne 11. 2. 2025.



Vitamin D a jeho klinické využití

Michal Kršek

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu

Lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

V článku je uveden přehled současných poznatků o vitaminu D z klinického hlediska. Jsou shrnuta základní fakta o jeho formách, fyziologických účincích a metabolismu. Z klinického hlediska se článek věnuje stavu zásobení vitaminem D, deficitu vitaminu D a jeho klinickým projevům a léčbě. V části věnované léčbě jsou shrnuty současné poznatky o používaných formách vitaminu D, jejich indikacích, strategiích léčby a doporučeném dávkování.

Klíčová slova: vitamin D, deficit, příznaky, diagnostika, léčba.

Vitamin D and its clinical applications

The article reviews current knowledge about vitamin D from the clinical point of view. The basic facts about its forms, physiological effects and metabolism are summarized. From clinical point of view the article deals with the state of supply of vitamin D, vitamin D deficiency and its clinical signs, symptoms and therapy. In paragraphs devoted to the treatment the current knowledge about forms of vitamin D, their indication, doses and dosage regimens are summarized.

Key words: vitamin D, deficiency, signs, symptoms, diagnosis, treatment.

Úvod a historie

Onemocnění křivici bylo poprvé popsáno v roce 1645 Whistlerem (1). V dalším průběhu s rozvojem průmyslu se křivice stala častějším onemocněním a zdravotnickým problémem zejména v oblastech s nedostatečnou expozicí obyvatel slunečnímu záření. Začátkem 20. století bylo prokázáno, že je možné křivici léčit tresčím olejem a McCollum poté prokázal, že tento olej obsahuje antirachitický faktor – vitamin D (2). Během dalších let pak pokračovaly experimenty s prevencí léčbou křivice rybím olejem, potravou ozařovanou UV zářením a také expozicí dětí slunečnímu záření. V roce 1931 a 1936 byla identifikována struktura vitaminu D₂ (cholecalciferolu) a vitaminu D₃ (ergocalciferolu) (3, 4). V dalších letech až do současnosti nastal rozvoj studia vitaminu D, jeho fyziologie, metabolismu a klinického využití.

Fyziologie a metabolismus

Jak cholecalciferol, tak ergocalciferol jsou biologicky neaktivní prekurzory, které musí být konvertovány na biologicky aktivní metabolity. Ke konverzi dochází jednak v játrech, kde účinkem jaterní 25-hydroxylázy vzniká 25-hydroxyvitamin D₃ (kalcidiol/kalcifediol) a 25-hydroxyvitamin

D₂ (erkalcidiol). 25-hydroxyvitamin D (suma 25-hydroxyvitaminu D₂ a 25-hydroxyvitaminu D₃) je prohormonem s dlouhým biologickým poločasem (2–3 týdny) a stanovení jeho hladin používáme k posuzování nutričního stavu, respektive saturace organismu vitaminem D. Další aktivní stupeň probíhá v ledvinách účinkem 1- α -hydroxylázy a dochází ke vzniku 1,25 (OH)₂ vitaminu D₃ (kalcitriolu/erkalcitriolu). Aktivita enzymu 1- α -hydroxylázy je regulována parathormonem (PTH). PTH stimuluje aktivitu 1- α -hydroxylázy a vznik kalcitriolu, který naopak vede k inhibici produkce PTH. Kalcitriol vykonává své účinky prostřednictvím receptoru pro vitamin D (VDR) (5). Schéma syntézy a metabolismu vitaminu D je uvedeno na obrázku 2.

Biologické účinky

Vitamin D má v lidském organismu mnohočetné biologické účinky a ovlivňuje většinu tkání. Vitamin D je znám od jeho objevu především pro své účinky na kostní tkáň a fosfokalciový metabolismus. Aktivace VDR vede ve stěvě ke stimulaci vstřebávání vápníku a fosfátů, v ledvinách ke stimulaci tubulární reabsorpce kalcia a v kostech k uvolňování kalcia. Svými účinky přispívá k mineralizaci kostní tkáně a udržování tzv.

kalciofosfátového součinu. Kalcitriol rovněž stimuluje expresi osteokalcinu, potlačuje produkci PTH a stimuluje produkci fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF-23). Vitamin D tak hraje klíčovou úlohu v udržování kalciofosfátové homeostázy a normálního růstu kostí a jejich mineralizace (6, 7). Kromě uvedených účinků vykazuje vitamin D řadu dalších, tzv. extraskeletálních účinků. Mezi hlavní patří účinky protinádorové, imunomodulační a účinky na kardiovaskulární systém.

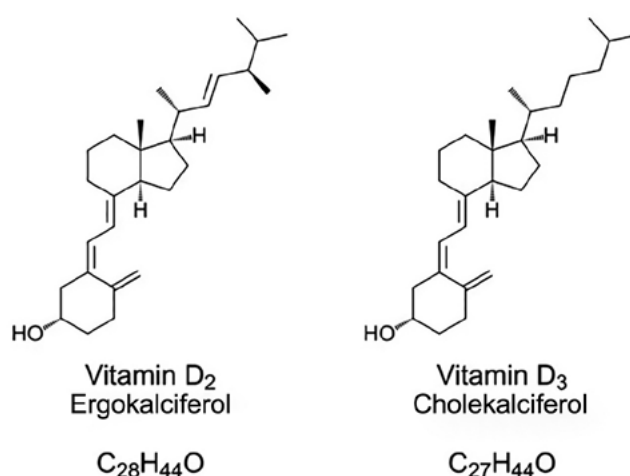
Protinádorové účinky byly prokázány v řadě in-vitro i in-vivo modelech. Deficit vitaminu D je spojený se zvýšeným rizikem vzniku maligních nádorů a podávání vitaminu D a jeho analog mělo preventivní účinky. In-vitro a v experimentech in-vivo bylo na různých nádorových tkáních prokázáno, že 1,25(OH)₂D inhibuje buněčnou proliferaci, angiogenezi a stimuluje diferenciaci buněk a apoptózu (8, 10). Klinické studie však neprokazují jednoznačně zvýšené riziko vzniku maligních nádorů u deficitu vitaminu D, ani vliv podávání vitaminu D na jejich incidenci. Většina těchto studií ale nebyla zaměřena na vliv vitaminu D na incidenci nádorů a doba sledování ve studiích byla krátká vzhledem k době karcinogeneze. Je také nutné vzít do úvahy rozdíly etnické, geografické, v životním stylu a úrovni, které velmi pravděpodobně ovlivňují riziko vzniku maligních nádorů (8). Některé recentní metaanalýzy však naznačují, že režimy suplementace vitaminu D s jeho denním podáváním pravděpodobně snižují riziko celkové mortality a mortality na nádory u jedinců s normální hmotností (9).

Imunomodulační účinky vitaminu D byly rovněž prokázány především na úrovni in-vitro a na zvířecích modelech. Vitamin D se účastní regulace vrozené imunity a zvyšuje účinnost obranného systému organismu proti patogenním organismům. Hlavní funkce vitaminu D zahrnují nábor imunitních buněk, aktivaci komplementové kaskády, identifikaci a odstraňování cizorodých látek imunitním systémem,

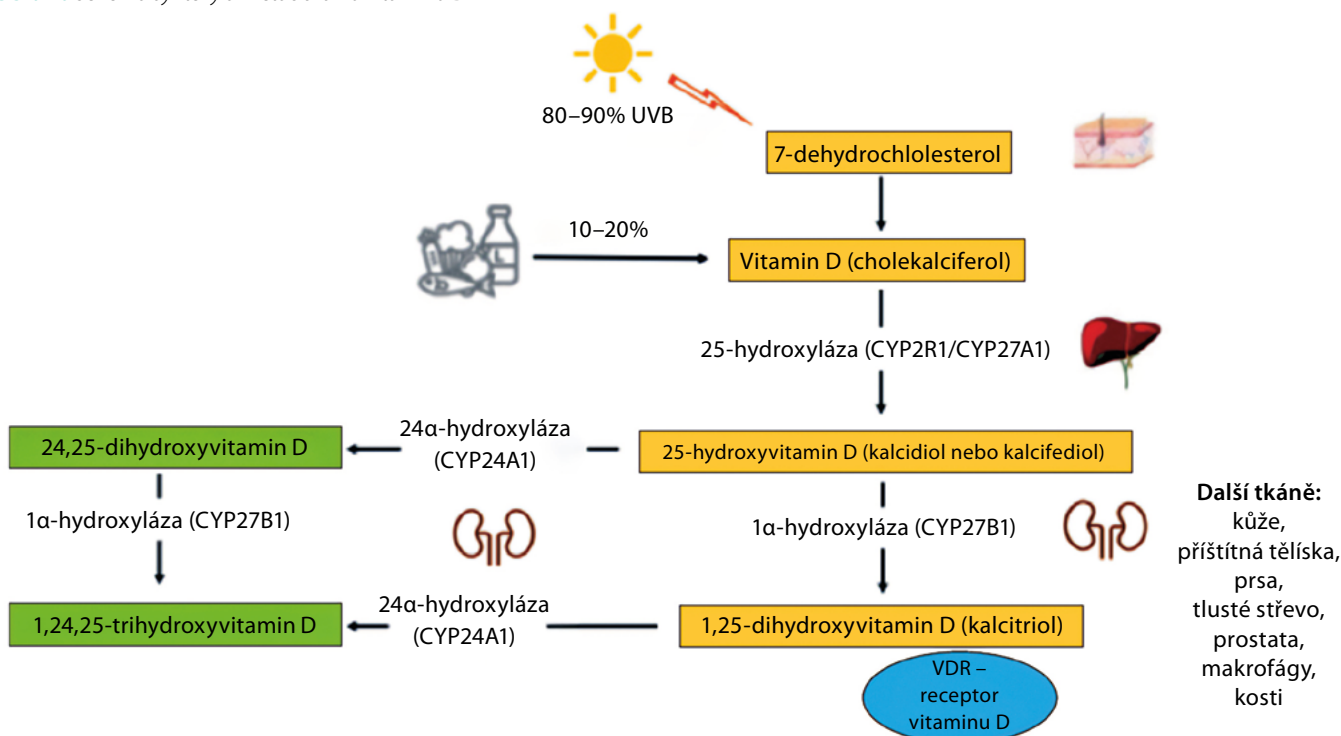
aktivaci adaptivní imunitní odpovědi a také zlepšení funkce fyzikálních a chemických bariér proti vstupu infekčních agens. Prostřednictvím aktivace T-lymfocytů a funkce antigen prezentujících buněk je také schopen modulovat adaptivní imunitní systém, a to jak humorální, tak buněčnou imunitní odpověď. Vitamin D je pravděpodobně také důležitý v patogenezi autoimunitních onemocnění. Vitamin D je dále důležitým faktorem v procesech navození imunologické tolerance a deficit vitaminu D je podle některých studií spojen se zvýšenou incidencí a také těžším průběhem autoimunitních onemocnění (11).

Kardiovaskulární systém je dalším orgánovým systémem ovlivňovaným vitaminem D. Na zvířecím modelu bylo prokázáno, že deficit vitaminu D vede ke zvýšení aktivity systému renin-angiotensin s hypertenzí a hypertrofií srdce, snížením biologické dostupnosti vazodilatačně

Obr. 1. Vitamin D₂ a vitamin D₃ a jejich struktura



Obr. 2. Schéma syntézy a metabolismu vitaminu D



Upraveno dle: Casado E, Quesada JM, Naves M, Peris P, Jódar E, Giner M, Neyro JL, Del Pino J, Sosa M, De Paz HD, Blanch-Rubió J. SEIOMM recommendation on the prevention and treatment of vitamin D deficiency. *Re. Osteoporos Metab Miner* 2021;13:84-89.

působícího NO s následnou poruchou relaxace cév, endoteliální dysfunkcí, zvýšenou produkcí prozánětlivých cytokinů a zvýšením proliferace a migrace buněk hladké svaloviny cév (8, 12). Klinické observační a intervenční randomizované studie studující vliv suplementace vitamínu D na kardiovaskulární riziko však nepřinesly jednoznačné závěry a role saturace organismu vitamínem D v patogenezi kardiovaskulárního postižení nebyla dosud jednoznačně prokázána.

Deficit vitamínu D

Nedostatečné zásobení organismu vitamínem D se stává významným problémem a jeho incidence a prevalence má vzrůstající tendenci. Dle dostupných dat předpokládáme, že v Evropě je má 40 % obyvatel deficit a 13 % těžký deficit vitamínu D (13). Saturaci organismu vitamínem D posuzujeme podle sérových koncentrací 25(OH)vitamínu D. Jako deficit vitamínu D označujeme jeho koncentrace pod 75 nmol/l (30 ng/ml). Koncentrace pod 30 nmol/l (12 ng/ml) označujeme jako těžký deficit vitamínu D (14). Při rozhodování, zdali testovat koncentrace vitamínu D, bychom měli brát do úvahy klinické faktory zvyšující riziko vzniku deficitu vitamínu D. Tyto faktory jsou shrnuty formou tabulky 2 (15).

Těžký deficit vitamínu D se u rostoucího organismu projevuje jako křivice (rachitis) a u dospělých osob po dokončení růstu jako osteomalacie. Obě tyto jednotky jsou charakterizovány defektní mineralizací skeletu, zatímco osteoblasty produkují osteoid, který se v kostní tkáni akumuluje v nadbytku. Výsledkem tohoto procesu je snížení pevnosti kosti. Křivice z nedostatku vitamínu D je pouze jednou z forem křivice. Klinicky se může projevovat již u novorozenců a kojenců, u nichž dochází k opožděnému uzavěru fontanel a v některých případech k rozvoji tzv. caput quadratum. V oblasti hrudníku se vytváří specifické deformace, respektive rozšíření přechodu kostní a chrupavčité části žebér a vytváří se typický tzv. rachitický růženec. Distální část hrudníku bývá deformována do tzv. Harrisonovy

Tab. 1. Hlavní biologické účinky vitamínu D

Systém/skupina	Účinek
Kalciofosfátový metabolismus	Zvýšení absorpce kalcia ve střevě a syntézy intestinálního kalciového transportéru
	Zvýšení absorpce fosfátů ve střevě
	Zvýšení reabsorpce kalcia a fosfátů v ledvinných tubulech
	Indukce diferenciacie prekurzorových buněk v osteoblasty
	Stimulace kostní resorpce
Imunomodulační účinky	Zvýšení vrozené imunity
	Zvýšení adaptivní imunity
	Indukce diferenciacie monocytů na makrofágy
	Stimulace fagocytózy
	Zvýšení produkce lysozomálních enzymů
	Snížení produkce interleukinu-2
Zvýšení produkce interleukinu-10	
Protinádorové účinky	Indukce buněčné diferenciacie
	Zvýšení apoptózy nádorových buněk
Kardiovaskulární účinky	Snížení plazmatické reninové aktivity a koncentrací angiotenzinu-II

Upraveno dle: Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, et al. Vitamin D sources, metabolism, and deficiency: available compounds and guidelines for its treatment. *Metabolites*. 2021;11:255.

(šněrovací) rýhy. Deformují se obratle a u těžkých forem vzniká gibbus. Deformují se i dlouhé kosti, typickou deformitou jsou varózní deformity bérců. V rentgenovém obraze se obraz mění v závislosti na tíži a fázi onemocnění, kontury epifýzy a metafýzy mohou být nepravidelné, jsou špatně viditelná osifikační jádra, mohou být patrné deformity kostí a tzv. Looserovy zóny přestavby. Laboratorně je charakteristické zvýšení aktivity kostní frakce alkalické fosfatázy (ALP), sérové koncentrace Ca jsou sniženy, ale mohou být i v mezích normy, koncentrace fosfátů bývá snižena (16).

Osteomalacie je obdobným onemocněním vznikajícím u jedinců po dokončení longitudinálního růstu. Klinické příznaky opět záleží na tíži a délce onemocnění a mohou být modifikovány vyvolávajícím či konkomitantním onemocněním. Častými příznaky jsou bolesti pánve a kostí a svalová slabost. Bolesti jsou nespecifické a obtížně lokalizovatelné, bývají větší večer a při prudkých pohybech. Svalové slabosti se týkají především pletencového svalstva, pacienti špatně vstávají ze sedu, obtížně chodí do schodů, u těžších forem se může vyskytovat tzv. kachní chůze. Vzhledem k hypokalcemii se mohou vyskytovat tetanie, může být pozitivní Chvostkův a Trousseauův příznak. Rentgenologický obraz je variabilní, mohou se vyskytovat tzv. pseudofrakтуры (většinou symetrické linie zvýšené translucence 2–3 mm silné), často viditelné na žebrech, sedacích kostech, lopatkách, případně i dalších kostech. Laboratorně je přítomna hypokalcemie různého stupně a zvýšená aktivita kostního izoenzymu ALP (17).

Tab. 2. Skupiny obyvatel se zvýšeným rizikem vzniku deficitu vitamínu D

Skupina	Konkrétní případy
Lidé pobývající trvale doma	Hendikepovaní lidé Institucionalizovaní lidé (azylové domy, léčebny)
Lidé pracující dlouhodobě v interiérech	Kancelářské práce Zaměstnanci v obchodních domech Řidiči taxi Pracující na noční směny Lidé s pigmentovanou kůží Lidé s nízkou fyzickou aktivitou
Lidé s invalidizujícími a těžkými chronickými nemocemi	Diabetes Chronické onemocnění ledvin Malabsorpční syndromy Onemocnění příštítých tělísek Jaterní onemocnění
Obezita	Zejména viscerální / s vysokým obvodem pasu Stav po bariatrických operacích
Pacienti užívající léky zvyšující, katabolismus vitamínu D	Fenobarbital Carbamazepin Glukokortikoidy Rifampicin Nifedipin Spironolakton Ritonavir Cyproteron acetát
Děti matek s deficitem vitamínu D	

Upraveno dle: Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, et al. Consensus statement on vitamin D status assessment and supplementation: whys, whens, and hows. *Endocrine Reviews*. 2024;45:625–654.

Některé studie poukazují na nepříznivý vliv nedostatku vitamínu D na celkovou mortalitu. Gaksch a spolupracovníci publikovali v roce 2017 metaanalýzu zahrnující téměř 27 000 jedinců, která prokázala souvislost nízkých sérových koncentrací vitamínu D a zvýšeného rizika úmrtí ze všech příčin (18). Tyto výsledky podpořila i následující studie Aspelunda a spolupracovníků zahrnující více než 10 000 jedinců, avšak statistická síla těchto studií nebyla dostatečná k průkazu kauzality tohoto vztahu (19).

Dalším studovaným vztahem deficitu vitamínu D je vztah k plicním onemocněním, a to především z důvodu jeho známých imunomodulačních, protizánětlivých, protiinfekčních a také protinádorových vlastností. Přesto, že výsledky dosud publikovaných studií nepřinesly jednoznačné závěry, některé z nich poukázaly zejména na možné vyšší riziko plicních nádorů u deficitu vitamínu D a jeho snížení po jeho suplementaci. Rovněž některé studie prokázaly horší průběh plicních infekcí u pacientů s nedostatkem vitamínu D (20, 21).

Diabetes mellitus je rovněž onemocněním s popsáním vztahem k saturaci vitamínem D. Několik studií prokázalo vyšší výskyt deficitu vitamínu D u diabetes mellitus 1. typu (T1DM) v porovnání se zdravými jedinci a rovněž asociaci deficitu vitamínu D s vyšší prevalencí a časným začátkem T1DM (22). Několik prací také prokázalo, že expozice sníženým koncentracím vitamínu D v těhotenství je spojena se zvýšeným rizikem rozvoje T1DM a také, že suplementace vitamínem D v dětství vede ke snížení rizika vzniku T1DM (23, 24). Kauzální vztah deficitu vitamínu D a vzniku T1DM však nebyl dosud přesvědčivě prokázán. Pokud se týká diabetes mellitus 2. typu (T2DM) a inzulinové rezistence, bylo prokázáno, že deficit vitamínu D má negativní vliv na rozvoj inzulinové rezistence a je rovněž spojen s dysfunkcí β -buněk pankreatických ostrůvků (25). Kauzální vztah však ani zde není jednoznačně prokázán a studie s podáváním vitamínu D neprokázaly jeho vliv na snížení rizika T2DM (26).

Zhodnocení stavu zásobení vitamínem D, suplementace a prevence deficitu

Americká Endocrine Society vydala v roce 2024 nová doporučení, jak a kdy hodnotit stav a zásobení organismu vitamínem D a jak postupovat při jeho deficitu. Základní doporučení jsou následující:

V dostupných studiích klinických studiích u dětí a adolescentů ve věku 1–18 let byly podávány dávky 300–2 000 IU (7,5–50 μ g) s váženým denním průměrem přibližně 1 200 IU (30 μ g).

U dospělé populace do 75 let věku není doporučena empirická suplementace vitamínu D 25(OH)D.

Ve věkové skupině nad 75 let věku je doporučena suplementace vitamínem D z důvodu potenciálního snížení mortality. V klinických studiích byly podávány dávky 400–3 333 IU (10–83 μ g) denně s váženým průměrem přibližně 900 IU (23 μ g) denně.

V graviditě se doporučuje empirická suplementace vitamínu D, jehož dávky se v relevantních klinických studiích pohybovaly v rozmezí 600–5 000 IU (15–125 μ g) denně s váženým průměrem přibližně 2 500 IU (63 μ g) denně.

U dospělých jedinců s vysoce rizikovým prediabetem je kromě režimových opatření doporučena empirická suplementace vitamínem D se snahou snížit riziko progresu do diabetu. V relevantních klinických studiích se dávka pohybovala v rozmezí 842–7 543 IU (21–189 μ g) denně s váženým průměrem přibližně 3 500 IU (88 μ g) denně.

U dospělých jedinců nad 50 let věku, u kterých je indikována suplementace vitamínem D je doporučeno upřednostnit denní podávání nižších dávek cholekalciferolu, před podáváním vyšších dávek v delších intervalech (14).

Pokud se týká zhodnocení stavu zásobení vitamínem D, doporučeným parametrem je stanovení koncentrací 25(OH)D. Plošné rutinní stanovení hladin 25(OH)D v populaci není doporučováno. Je však vhodné u pacientů v riziku deficitu vitamínu D.

Doporučené dávky cholekalciferolu jsou uvedené v tabulce (Tab. 3). Doporučené dávky kalcifediolu jsou uvedené v tabulce 4 (5).

K uvedeným doporučeným denní dávkám je potřeba uvést, že denní dávka vitamínu D přijímaná běžnou stravou je variabilní a pohybuje se u dospělých lidí přibližně v rozmezí 100–1 000 IU denně.

K těmto doporučením, která vycházejí z předchozích studií je však nutno uvést, že se týkají pouze cholekalciferolu. Přičemž v současné době

Tab. 3. Doporučené dávky vitamínu D

Věk	Doporučená denní dávka (IU/den)	Bezpečný horní limit (IU/den)
0–12 měsíců	400–1 000	2 000
1–18 let	300–2 000	5 000
19–75 let	400–3 000 (není však doporučena rutinní suplementace)	10 000
> 75 let	400–3 000	10 000
Těhotenství	600–5 000	5 000

Upraveno dle: a) Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-1930. b) Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024; 109:1907-1947.

Tab. 4. Doporučené suplementační režimy kalcifediolu

Populace (požadovaná koncentrace 25(OH)D)	Tíže deficitu dle koncentrace 25(OH)D	Léčba kalcifediolem
Obecná populace (> 62,5 nmol/l, tj. < 25 ng/ml)	Těžký deficit (< 25 nmol/l, tj. < 10 ng/ml)	255 μ g 1x týdně po dobu 5 týdnů Poté pokračovat v režimu pro nedostatečnost
	Nedostatečnost (25–62,5 nmol/l, tj. < 10–25 ng/ml)	255 μ g 1x měsíčně
Pacienti s osteoporózou a další skupiny se zvýšeným rizikem nedostatku vitamínu D (> 75 nmol/l, tj. < 30 ng/ml)	Těžký deficit (< 25 nmol/l, tj. < 10 ng/ml)	255 μ g 1x týdně po dobu 5 týdnů Poté pokračovat v režimu pro nedostatečnost
	Nedostatečnost (25–62,5 nmol/l, tj. < 10–25 ng/ml)	255 μ g 1x za 3–4 týdny

Upraveno dle: Casado E, Quesada JM, Naves M, et al. SEIOMM recommendation on the prevention and treatment of vitamin D deficiency. *Re. Osteoporos Metab Miner.* 2021;13:84-89.

Tab. 5. Přehled klinicky používaných forem vitaminu D

Forma vitaminu D	Poločas v cirkulaci	Vlastnosti	Použití
Cholekalciferol (vitamin D ₃)	Přibližně 1 den (délka poločasu koreluje s uvolňováním z tukové tkáně)	Přirozená forma vitaminu D. Lipofilní, deponovaný v tukové tkáni a uvolňovaný v případě potřeby. Dobře využitelný v klinické praxi, umožňuje intermitentní režimy podávání.	U většiny klinických stavů, kdy je potřebné řešit deficit vitaminu D.
Ergokalciferol (vitamin D ₂)	Přibližně 2 dny	V porovnání s cholekalciferolem méně efektivní ve zvyšování sérových koncentrací 25(OH)D. Riziko špatného posouzení koncentrací 25(OH)D při přítomnosti významného množství 25(OH)D ₂ v cirkulaci s možným rizikem předávkování vitaminem D. Vysoké dávky ovlivňují metabolismus vitaminu D, zvyšují aktivitu 24 hydroxylázy.	Podávání by mělo být zvažováno ve zvláštních případech (vegetariánství, veganství). Nicméně jsou pro tyto případy k dispozici i formy vitaminu D ₃ připravené z lišejníku, které by v těchto případech byly vhodnější než přípravky D ₂ .
Kalcifediol (25(OH)D)	2–3 týdny	Je hydrofilní, a tedy více rozpustný v organických roztocích a je méně distribuován v tukové tkáni, má menší distribuční objem a kratší poločas v porovnání s cholekalciferolem. Rychleji vede ke zvýšení sérových koncentrací 25(OH)D a k potlačení sekrece parathormonu (PTH). Jednoduší řešení případného předávkování v porovnání s cholekalciferolem. Účinnější internalizace v buňkách exprimujících systém megalin-cubilin.	Malabsorpční syndrom, obezita, dysfunkce CYP2R1 a situace, kdy je potřebné rychlé nasycení/normalizace hladin vitaminu D.
Kalcitriol (1,25(OH) ₂ D)	5–8 hodin	Podporuje aktivní absorpci kalcia ve střevě a potlačuje sekreci PTH. Zvyšuje aktivitu CYP24A1, čímž stimuluje degradaci 25(OH)D. Riziko vzniku hyperkalcemie a hyperkalciurie. Podávání denně, případně v několika nižších denních dávkách.	Substituční léčba u pacientů s poruchou aktivity renální 1α-hydroxylázy, vitamin D rezistentní křivice, X-vázaná hypofosfatemická křivice, chronická hypoparathyreóza, středně těžká a těžká renální insuficience.

Upraveno dle: Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, et al. Consensus statement on vitamin D status assessment and supplementation: whys, whens, and hows. *Endocr Rev.* 2024;45(5):625–654.

době jsou i další možnosti, například kalcifediol, jehož specifika budou zmíněna v dalších oddílech.

Léčebné strategie deficitu vitaminu D

Obecně lze konstatovat, že neexistuje konsenzus ohledně režimů suplementace vitaminem D pokud se týká dávek, režimů podávání, délky léčby apod. Přibývá však dokladů o tom, že režimy podávání mohou ovlivňovat účinnost léčby (27, 28).

Denní podávání vs. intermitentní podávání

Z fyziologického pohledu se jeví jako nejpřirozenější denní režimy podávání cholekalciferolu a podle některých publikací se denní režimy jeví jako nejvíce účinné, a to jak z pohledu denní expozice 25(OH)D, tak i z hlediska některých extraskeletálních účinků (29, 30). Je však nutné provedení dalších studií, které by toto měly potvrdit, včetně studií za specifických podmínek a stavů, například u obezity. Při intermitentních režimech je obvykle nutné použití vyšších dávek vitaminu D než v režimech denního podávání. Intermitentní režimy však mají výhody u některých specifických skupin, jako například u dětí nebo u starších lidí žijících v azylových domech, léčebnách apod. Podle některých studií je u intermitentních režimů také lepší adherence k léčbě (31).

Kromě dosud uvedených perorálních režimů dávkování můžeme použít i režimy parenterální. Parenterální bolusové podávání vitaminu D může být indikované u pacientů s hypovitaminózou D, u kterých není vhodné

perorální podávání, u pacientů s malabsorpčními syndromy, idiopatickými střevními záněty, celiakií, insuficiencí zevně sekretorické části pankreatu, syndromu krátkého střeva a po bariatrických výkonech (32). Po podání vysokých dávek cholekalciferolu intramuskulárně je dosahováno vyšších koncentrací 25(OH)D a vzestup je rychlejší než po podání stejně vysokých dávek perorálně. Parenterální podávání je tedy vhodné zejména v těch situacích, kdy potřebujeme dosáhnout rychlé korekce hladin vitaminu D a také k jejich dlouhodobému udržení na dostatečných hodnotách. Dávka při bolusovém podávání by neměla přesahovat 100 000 IU.

Uvedené studie s porovnáváním denních a intermitentních režimů podávání se však opět týkají cholekalciferolu, nikoliv jiných perorálních forem vitaminu D. U již zmíněného kalcifediolu je základním režimem podávání režim měsíční.

Druhy vitaminu D užívané k léčbě

Hlavními formami vitaminu D užívanými k léčbě jsou cholekalciferol (D₃) a ergokalciferol (D₂). D₂ a D₃ nejsou ekvipotentní a dle současných doporučení je upřednostňováno podávání D₃ před podáváním D₂. Denní režimy podávání D₃ a D₂ jsou upřednostňovány před režimy intermitentními (33).

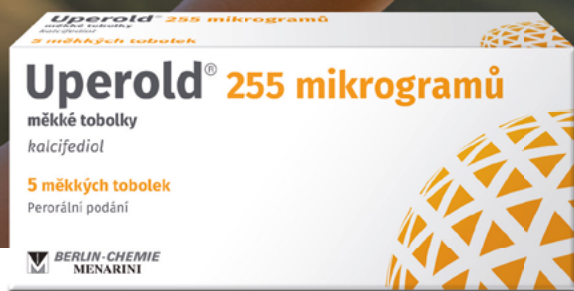
Kalcidiol (kalcifediol) je intermediárním metabolitem mezi cholekalciferolem a kalcitriolem. Jeho hydrofilní vlastnosti jsou důvodem k jeho vyšší rozpustnosti a menší sekvestraci v tukové tkáni, menšímu distribučnímu objemu a kratšímu poločasu ve srovnání s cholekalciferolem. Vzhledem k jeho hydrofilním vlastnostem je rychle absorbován

Uperold®

kalcifediol 255 µg

O KROK NAPŘED V LÉČBĚ I PREVENCI NEDOSTATKU VITAMINU D

JEDNA TOBOLKA JEDNOU MĚSÍČNĚ
ŘEŠENÍ PRO MNOHO PACIENTŮ^{1,4}



1 JEDNODUCHÉ
DÁVKOVÁNÍ¹

**RYCHLEJŠÍ
EFEKT²**

**ÚČINNÁ
LÉČBA^{1,2}**

**PREDIKOVATELNÉ
VÝSLEDKY³**

Indikace přípravku Uperold®:¹

- Léčba deficiencie vitamínu D (tj. hladina 25(OH)D < 25 nmol/l) u dospělých.
- Prevence deficiencie vitamínu D u dospělých s identifikovanými riziky, jako jsou pacienti s malabsorpčním syndromem, chronickým onemocněním ledvin, minerální a kostní poruchou (CKD-MBD) nebo jinými identifikovanými riziky.
- Jako adjuvans ke specifické léčbě osteoporózy u pacientů s deficiencí vitamínu D nebo s rizikem deficiencie vitamínu D.

Zkrácená informace o přípravku Uperold®

Složení: Kalcifediol 255 mikrogramů v 1 měkké tobolce. **Indikace:** Léčba deficiencie vitamínu D (tj. hladina 25(OH)D < 25 nmol/l) u dospělých. Prevence deficiencie vitamínu D u dospělých s identifikovanými riziky, jako jsou pacienti s malabsorpčním syndromem, chronickým onemocněním ledvin, minerální a kostní poruchou (CKD-MBD) nebo jinými identifikovanými riziky. Jako adjuvans ke specifické léčbě osteoporózy u pacientů s deficiencí vitamínu D nebo s rizikem deficiencie vitamínu D. **Dávkování:** Jedna tobolka jednou měsíčně. U některých pacientů mohou být nutné vyšší dávky, maximálně 1 tobolka týdně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na složky přípravku, hyperkalcemie (sérový vápník > 2,6 mmol/l) nebo hyperkalcie, kalciová litiáza, hypervitaminóza D. **Upozornění:** Je nutný odpovídající příjem vápníku v potravě. Pro kontrolu terapeutických účinků proto mají být kromě 25(OH)D monitorovány následující parametry: sérový vápník, fosfor a alkalická fosfatáza a také vápník a fosfor v moči za 24 hodin. U poruchy funkce ledvin, srdečního selhání, sarkoidózy, tuberkulózy nebo jiného granulomatózního onemocnění podávat s opatrností a monitorovat – viz plné znění Souhrnu údajů o přípravku (SPC). Kalcifediol může interferovat se stanovením cholesterolu a vést k falešnému zvýšení cholesterolu v séru. **Neužívat během těhotenství a při kojení.** Symptomy a léčba předávkování viz plné znění SPC. **Interakce:** Fenytoin, fenobarbital, primidon a další indukory enzymů; srdeční glykosidy; léky, které snižují absorpci kalcifediolu, jako je kolestýramin, kolestipol nebo orlistat; parafin a minerální olej; thiazidová diuretika; některá antibiotika, jako je penicilin, neomycin a chloramfenikol; látky vázající fosfáty, jako jsou soli hořčiku; verapamil, vitamin D; doplňky vápníku; kortikosteroidy. Viz plné znění SPC. **Nežádoucí účinky:** Neznámá frekvence: hypersenzitivní reakce (jako je anafylaxe, angioedém, dyspnoe, vyrážka, lokalizovaný edém / lokální otok a erytém); hyperkalcemie a hyperkalcie. **Balení:** 5 měkkých tobolek. **Držitel registrace:** Berlin-Chemie AG, Berlín, Německo. **Reg. číslo:** 86/035/22-C. **Datum poslední revize:** 17. 10. 2023. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis, není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním si přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku, kde najdete úplný seznam nežádoucích účinků, kontraindikací a opatření pro použití.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Uperold 255 mikrogramů měkké tobolky, poslední revize textu 17. 10. 2023. 2. Pérez-Castrillon JL, Duenas-Laita A, Brandí ML, et al. Calcifediol is superior to cholecalciferol in improving vitamin D status in postmenopausal women: a randomized trial. J Bone Miner Res. 2021;36(10):1967-1978. 3. Pérez-Castrillon JL, Usategui-Martin R, Pludowski P. Treatment of Vitamin D Deficiency with Calcifediol: Efficacy and Safety Profile and Predictability of Efficacy. Nutrients. 2022;14(9):1943. 4. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. Eur J Clin Nutr. 2020;74(11):1498-1513.

Popis studie ref. č. 2 (Pérez et al., 2021): Design studie: Roční dvojitě zaslepená randomizovaná kontrolovaná multicentrická mezinárodní klinická studie fáze III-IV pro posouzení superiority. Cíl studie: Vyhodnotit účinnost a bezpečnost kalcifediolu 255 µg ve formě měkkých tobolek u postmenopauzálních žen s nedostatkem vitamínu D ve srovnání s cholecalciferolem. Pacienti: Pacientky (n = 303) s výchozí sérovou hladinou 25(OH)D < 50 nmol/l byly randomizovány v poměru 1:1:1 k užívání kalcifediolu 255 µg/měsíc po dobu 12 měsíců (skupina A1), kalcifediolu 255 µg/měsíc po dobu 4 měsíců a placebo po dobu následujících 8 měsíců (skupina A2), nebo k užívání cholecalciferolu 25 000 IU/měsíc po dobu 12 měsíců (skupina B). Primární cílový parametr: Procentuální podíl pacientek se sérovými hladinami 25(OH)D > 75 nmol/l po 4 měsících. Výsledky: Ve 4. měsíci dosáhlo sérových hladin 25(OH)D > 75 nmol/l 35,0% postmenopauzálních žen léčených kalcifediolem a 8,2% žen léčených cholecalciferolem (p < 0,0001). V žádné ze studovaných skupin nebyly hlášeny relevantní bezpečnostní problémy související s léčbou.

Určeno pouze odborníkům ve smyslu zákona 40/1995 Sb.

Novinka

a transportován portálním žilním systémem a vede k rychlému vze-
stupu koncentrací 25(OH)D₃ a je rovnoměrněji distribuován v různých
tkáních organismu. Jeho podávání je proto vhodné zejména v urči-
tých specifických situacích, ke kterým patří: obezita, jaterní selhání,
malabsorpce, dysfunkce CYP2R1 a obecně situace, kdy je potřebné
rychlé dosažení dostatečné saturace vitaminem D (34). Jeho další
nezanedbatelnou výhodou je základní doporučený režim podávání
jedenkrát měsíčně.

Kalcitriol je aktivní formou vitaminu D a přirozeným ligandem
receptoru pro vitamin D, který zvyšuje střešní resorpci vitaminu D
a potlačuje sekreci PTH. Kalcitriol má krátký poločas (5–8 hodin), a proto
je vhodné ho podávat v denním režimu. Vzhledem k tomu, že není
formou vyskytující se přirozeně v potravě, je nutné těsné monitorová-
ní jeho účinnosti. Jeho podávání je zejména indikované u chronické
hypoparathyreózy a chronického selhání ledvin (35).

Srovnání jednotlivých forem vitaminu D je uvedeno v tabulce 5 (4).

Toxicita vitaminu D

Vitamin D má široké terapeutické rozmezí a je v tomto smyslu lékem
bezpečným, bez nutnosti těsného monitorování (s výjimkou kalcitriolu).
Podávání velmi vysokých dávek po dlouhou dobu však může vést
k hypervitaminóze D, která se projevuje zejména hyperkalcemií, která
přetrvává dlouhodobě, a dalšími komplikacemi kardiovaskulárními,
renálními, neurologickými a muskuloskeletálními. K monitorování
zásobení organismu vitaminem D používáme stanovení sérových

koncentrací 25(OH)D. Mezní dávky, jejichž dlouhodobé překračování
může k hypervitaminóze D, jsou uvedeny v tabulce 3.

Při předávkování vitaminem D je nutné ihned přerušit užívání vi-
taminu D a preparátů kalcia a dostatečná hydratace. Při hyperkalcemii
je nutné navíc řešit tuto podle příslušných pravidel, tedy i.v. podávání
roztoků krystaloidů bez obsahu kalcia ve velkém objemu (dle situace
přibližně 3–6 l) a podávání kličkových diuretik k forsírování diurézy.
V případě nedostatečného účinku léčby a/nebo potřebě rychlejší
úpravy kalcemie je indikované parenterální podávání bisfosfonátů. Při
kritickém stavu s nutností rychlého snížení kalcemie je nutné provedení
hemodialýzy.

Závěr

Vitamin D je vitaminem s řadou důležitých fyziologických funkcí
a jeho dostatečný přísun a dostatečné zásobení organismu je důležité
pro jeho normální fungování a zdravotní stav jednotlivců a celé popu-
lace. Prevalence deficitu vitaminu D je celosvětově vysoká. Je jí proto
věnována velká pozornost a také v odborné literatuře existuje řada
doporučení, která se od sebe mírně liší ve strategii podávání a podá-
vaných dávkách. Z praktického hlediska je potřebné zdůraznit, že základem
ve zlepšení stavu zásobení populace vitaminem D jsou režimová
opatření včetně dostatečného přísunu vitaminu D přirozenou stravou.
To spolu s doplněním podávání vitaminu D přípravky s jeho obsahem
dle dostupných doporučených postupů by mělo přispět ke zlepšení
zásobení populace vitaminem D a ke zlepšení jejího zdravotního stavu.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Whistler D. De morbo puerli anglorum, quem patrio ideiomate indigenae vocant „the rickets”. *Journal of History of Medicine*. 1645;5:397-415.
- McCullum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. An experimetal demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem*. 1922;53:293-298.
- Askew FA, Bourdillon RB, Bruce HM, Jenkins RGC, Webster TA. The distillation of vitamin D. *Proceedings of the Royal Society*. 1931;B107:76-90.
- Windaus A, Schenck F, von Werder F. Über das antirachitisch wirksame bestrahlungs-pro-
dukt aus 7-deoxycholesterin. *Hoppe-Seylers Z Physiological Chemistry*. 1936; 241100-103.
- Casado E, Quesada JM, Naves M, et al. SEIOMM recommendation on the prevention and
treatment of vitamin D deficiency. *Re. Osteoporos Metab Miner*. 2021;13:84-89.
- Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D and
FGF-23. *Annu Rev Med*. 2010;61:91-104.
- Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M. Vitamin D sources, metabo-
lism, and deficiency: available compounds and guidelines for its treatment. *Metabo-
lites*. 2021;11:255.
- Christakos S, Dhawan A, Verstuyf L, et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism
of action and pleiotropic effects. *Physiological Reviews*. 2016;96:365-408.
- Keum N, Chen Q-Y, Lee DH, et al. Vitamin D supplementation and total cancer inciden-
ce and mortality by daily vs. infrequent large bolus dosing strategies: a metaanalysis of
randomised controlled trials. *Br J Cancer*. 2022;127:872-878.
- Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. The nonskeletal affects of vitamin D: an endocrine
society scientific statement. 2012;33:456-492.
- Athanassiou L, Mavragani CP, Koutsilieris M. The immunomodulatory properties of vi-
tamin D. *Mediterr J Rheumatol*. 2022;33:7-13.
- Menzes AR, Lamb MC, Lavie CJ, et al. Vitamin D and atherosclerosis. *Current Opin-
ion in Cardiology*. 2014;29:571-577.
- Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pande-
mic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103:1033-1044.
- Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: an Endocri-
ne Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109:1907-1947.
- Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, et al. Consensus statement on vitamin D status asse-
ssment and supplementation: whys, whens, and hows. *Endocrine Reviews*. 2024;45:625-654.
- Biasucci G, Donini V, Cannalire G. Rickets types and treatment with vitamin D and ana-
logues. *Nutrients*. 2024;16:416.
- Arbolea L, Brana I, Pardo E, et al. Osteomalacia in adults: a practical insight for clini-
cians. *J Clin Med*. 2023;12:2714.
- Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, et al. Vitamin D and mortality: individual participant
data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a Eu-
ropean consortium. *PLOS One*. 2017;12:e0170791.
- Aspelund T, Gröbler MR, Smith AV et al. Effect of genetically low 25-hydroxyvitamin D
on mortality risk: mendelian randomization analysis in 3 large European cohorts. *Nutri-
ents*. 2019;11:74.
- Manson JE, Cook NR, Lee I-M, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer
and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019;380:33-44.
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RI, et al. Vitamin D supplementation to prevent acu-
te respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual partici-
pant data. *BMJ*. 2017;356:i:6583.
- Rasoul MA, Al-Mahdi M, Al-Kandari H, et al. Low serum vitamin D status is associated
with high prevalence and early onset of type-1 diabetes mellitus in Kuwait. *BMC Pedia-
tr*. 2016;16:95-95.
- Jacobsen R, Moldovan M, Vaag AA, et al. Vitamin D fortification and seasonality of birth
in type 1 diabetic cases.: D-tect study. *J Devel Orig Health Dis*. 2016;7:114-119.
- Dong J-Y, Zhang W, Chen JJ, et al. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a me-
ta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 2013;5:3551-3562.
- Kayaniyil S, Vieth R, Retnakaran R, et al. Association of vitamin D with insulin resis-
tance and β -cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;
33:1379-1381.
- Kahawara T, Suzuki G, Inazu T, et al. Rationale and design of diabetes prevention with
active vitamin D (DPVD): a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *BMJ
Open*. 2016;6:e011183.

Možné klinické vztahy mezi exokrinní a endokrinní pankreatickou funkcí

David Solil^{1,2}, Petr Dítě^{1,2,4}, Marie Přecechtělová¹, Arnošt Martínek^{3,4}, Magda Uvírová⁵, Bohuslav Kianička⁶

¹Interní gastroenterologická klinika, Fakultní nemocnice Masarykova univerzita, Brno

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

³Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Ostravské univerzity, Ostrava

⁴Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

⁵UCB-CGB Laboratoř Ostrava

⁶II. interní klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

Slinivka břišní je životně důležitý orgán plnící jak exokrinní, tak endokrinní funkci. Exokrinní část je zodpovědná za produkci trávicích enzymů, které se uvolňují do duodena, zatímco endokrinní část zahrnuje ostrůvky Langerhansových buněk, které produkují hormony, jako je inzulin, glukagon a somatostatin. Ačkoli jsou tyto dvě části funkčně odlišné, existuje mezi nimi neustálá vzájemná interakce. Narušení této dráhy může vést k onemocněním. Nádory či záněty slinivky, traumata a chirurgické zákroky mohou vést k sekundárnímu diabetu. Pokud inzult zároveň poškodí aciny i ostrůvky pankreatu, dojde k rozvoji exokrinní i endokrinní insuficience. U pacientů s diabetem je pankreatická exokrinní insuficience velmi častá, přesto je málo známo o souvislostech vzniku mezi nimi. Cílem tohoto přehledového článku je poskytnout čtenáři přehled o fyziologii pankreatu, shrnout patofyziologii a diagnostiku pankreatické exokrinní nedostatečnosti a zaměřit se na možné vztahy mezi exokrinní pankreatickou insuficiencí a diabetem.

Klíčová slova: diabetes mellitus, fyziologie pankreatu, interakce, chronická pankreatitida, pankreatická endokrinní insuficience, pankreatická exokrinní insuficience.

Possible clinical interactions between the exocrine and endocrine pancreas functions

Pancreas is a vital organ fulfilling both exocrine and endocrine functions. The exocrine part is responsible for the production of digestive enzymes that are released into duodenum, while the endocrine part includes islets of Langerhans cells that produce hormones such as insulin, glucagon and somatostatin. Although these two parts are functionally distinct, there is a constant interaction between them. Disruption of this pathway can lead to a development of various diseases. Tumors or inflammation of the pancreas, trauma and surgery can lead to a secondary diabetes. If the insult simultaneously damages the acini and pancreatic islets, both exocrine and endocrine insufficiency will develop. Pancreatic exocrine insufficiency is very common in patients with diabetes, yet little is known about the association between these two units. The aim of this review article is to provide an overview of a pancreatic physiology, to summarize the pathophysiology and diagnostics of pancreatic exocrine insufficiency, and to focus on a possible relationships between exocrine pancreatic insufficiency and diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, pancreas physiology, interactions, chronic pancreatitis, pancreatic exocrine insufficiency, pancreatic endocrine insufficiency.

MUDr. David Solil
Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno
david.solil@seznam.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2025;71(2):E1-E5
Článek přijat redakcí: 4. 12. 2024
Článek přijat po recenzích: 25. 2. 2025

www.casopisvnitřnilekarstvi.cz

Vnitř Lék. 2025;71(2):E1-E5 / VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ

PLNÁ VERZE ČLÁNKU → <https://doi.org/10.36290/vnl.2025.022>
POUZE PRO PŘEDPLATITELE VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ



Sekundární diabetes mellitus pri akromegálii

Ivana Ságová^{1,2}, Tomáš Bolek², Matej Samoš², Daniela Kantárová², Jakub Benko^{2,3}, Martin Jozef Pěč², Jakub Jurica², Ingrid Tonhajzerová⁴, Marián Mokáň²

¹Endokrinologické oddelenie, Národný endokrinologický a diabetologický ústav Ľubochňa

²1. interná klinika UN a JLF UK, Martin

³Kardiologická klinika, Fakultná nemocnica, Nitra

⁴Ústav fyziológie, JLF UK, Martin

Akromegália je raritné endokrinologické ochorenie charakterizované nadprodukciou rastového hormónu (RH), najčastejšie na podklade adenómu hypofýzy s následnou zvýšenou produkciou inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF-1) v pečeni. Účinky RH a IGF-1 na metabolizmus glukózy sú antagonistické; RH vyvoláva inzulínovú rezistenciu, zatiaľ čo IGF-1 zvyšuje inzulínovú citlivosť. Avšak inzulín-antagonizujúci účinok RH prevyšuje inzulín-senzitizujúci účinok IGF-1 v cieľových tkanivách, čo vedie k vzniku diabetes mellitus (DM) pri akromegálii. Sekundárny DM je častou komplikáciou u pacientov s akromegáliou. DM môže byť prvým prejavom ochorenia, pretože hyperglykémia spôsobená inzulínovou rezistenciou býva často významná. Diagnostika a liečba DM u pacientov s akromegáliou je komplexná a vyžaduje multidisciplinárny prístup, ktorý zahŕňa endokrinológov, diabetológov a ďalších špecialistov. Účinná kontrola akromegálie prostredníctvom chirurgického zákroku, farmakoterapie alebo rádioterapie môže zlepšiť glukózovú homeostázu a znížiť riziko komplikácií spojených s DM. Uvedený prehľadový článok sa zaoberá patofyziologickými a klinickými zvláštnosťami DM u pacientov s akromegáliou, ako aj potenciálnymi účinkami špecifickej liečby akromegálie na glukózovú homeostázu.

Kľúčové slová: akromegália, diabetes mellitus, inzulínová rezistencia, rastový hormón.

Secondary diabetes mellitus in acromegaly

Acromegaly is a rare endocrine disorder characterized by the overproduction of growth hormone (GH), most commonly due to a pituitary adenoma, leading to increased production of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in the liver. The effects of GH and IGF-1 on glucose metabolism are antagonistic; GH induces insulin resistance, while IGF-1 enhances insulin sensitivity. However, the insulin-antagonizing effect of GH outweighs the insulin-sensitizing effect of IGF-1 in target tissues, leading to the development of diabetes mellitus (DM) in acromegaly. Secondary DM is a frequent complication in patients with acromegaly. In fact, DM may be the first manifestation of the disease, because hyperglycemia caused by insulin resistance is often significant. The diagnosis and management of DM in patients with acromegaly are complex and require a multidisciplinary approach involving endocrinologists, diabetologists, and other specialists. Effective control of acromegaly through surgery, pharmacotherapy, or radiotherapy can improve glucose homeostasis and reduce the risk of complications associated with DM. This review article discusses the pathophysiological and clinical characteristics of DM in patients with acromegaly, as well as the potential effects of specific acromegaly treatments on glucose homeostasis.

Key words: acromegaly, diabetes mellitus, insulin resistance, growth hormone.

Úvod

Akromegália je raritné ochorenie s prevalenciou 34 – 137 prípadov na milión obyvateľov (1). Toto progresívne ochorenie je spôsobené

nadprodukciou rastového hormónu (RH) vznikajúcej v 99 % na podklade somatotropného adenómu hypofýzy s následnou nadmernou produkciou inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF-1) (2). Klinická

doc. MUDr. Ivana Ságová PhD., MPH
Endokrinologické oddelenie, Národný endokrinologický a diabetologický ústav Ľubochňa Kollárová
ivana.sagova1@gmail.com

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2025;71(2):E6-E12
Článek přijat redakci: 31. 12. 2024
Článek přijat po recenzích: 28. 2. 2025



Rychlost rozvoje diabetického onemocnění ledvin u pacientů s diabetes mellitus 1. typu

Lucia Bučková¹, Miroslava Horáčková¹, Petr Hoffmann¹, Michala Lustigová^{2,3}, Monika Tothová^{1,4},
Marika Koželuhová¹, Ondřej Pátek¹, Jan Brož¹

¹Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

¹Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

²Státní zdravotní ústav, Praha

³PřF UK, Praha

⁴Fresenius Medical Care – DS, Praha

Riziko rozvoje diabetické nefropatie je přímo úměrné době trvání diabetu 1. typu, zásadní roli hraje metabolická kompenzace onemocnění. Vrchol její incidence spadá do období 10–20 let po stanovení diagnózy základního onemocnění. Roční incidence rozvoje albuminurie je u pacientů s diabetes mellitus 1. typu 2–3 %. Roční incidence poklesu odhadované glomerulární filtrace pod 60 ml/min/1,73 m² činí 2–4 % bez ohledu na typ diabetu. Dle starších studií z konce 80. let má jednotlivec s diabetes mellitus 1. typu (DMT1) 40% riziko rozvoje proteinurie během 40 let trvání diabetu. Dle novějších průřezových studií z několika národních registrů rozvine mikroalbuminurii 8 % diabetiků 1. typu s délkou trvání diabetu méně než 20 let a téměř 25 % při délce trvání diabetu nad 40 let. I přes použití moderních terapeutických postupů v léčbě diabetu se u signifikantního podílu osob s DMT1 vyskytnou renální komplikace ve smyslu albuminurie či poruchy glomerulární filtrace po méně než 20 letech od stanovení diagnózy. Zachování funkce ledvin po manifestaci proteinurie, se také zlepšilo, ale zůstává mnohem horší než u osob s DMT1 a absencí albuminurie. Studií, které by se zabývaly rychlostí vzniku diabetického onemocnění ledvin od stanovení diagnózy diabetu, není v dostupné literatuře dostatek k detailnímu popisu oblasti.

Klíčová slova: diabetes mellitus, diabetické onemocnění ledvin, albuminurie, glykovaný hemoglobin.

The rate of progression of diabetic kidney disease in patients with type 1 diabetes mellitus

The risk of developing diabetic nephropathy is directly proportional to the duration of type 1 diabetes, with metabolic control of the disease playing a crucial role. The peak incidence of diabetic nephropathy occurs between 10 and 20 years after the diagnosis of the underlying disease. The annual incidence of albuminuria development in patients with type 1 diabetes mellitus is 2–3%. The annual incidence of a decline in estimated glomerular filtration rate below 60 ml/min/1.73 m² is 2–4 %, regardless of the type of diabetes. According to older studies from the late 1980s, an individual with type 1 diabetes mellitus (DMT1) has a 40% chance of developing proteinuria over 40 years of diabetes duration. More recent cross-sectional studies from several national registries indicate that 8 % of type 1 diabetics with a diabetes duration of less than 20 years develop microalbuminuria, and nearly 25 % do so after more than 40 years of diabetes. Despite the use of modern therapeutic approaches in diabetes treatment, a significant proportion of individuals with DMT1 develop renal complications in the form of albuminuria or impaired glomerular filtration within less than 20 years after diagnosis. Although the preservation of kidney function after the onset of proteinuria has also improved, it remains much worse compared to individuals with DMT1 without albuminuria. There is a lack of studies in the available literature that adequately describe the rate of development of diabetic kidney disease from the time of diabetes diagnosis.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic kidney disease, albuminuria, glycated hemoglobin.

MUDr. Jan Brož, Ph.D.
Interní klinika FN Motol a 2. LF UK, Praha
jan.broz@fnmotol.cz

Cit. zkr.: Vnitř Lék. 2025;71(2):E13-E18
Článek přijat redakcí: 3. 10. 2024
Článek přijat po recenzích: 6. 3. 2025

www.casopisvnitrlkarsvi.cz

[/ Vnitř Lék. 2025;71\(2\):E13-E18 / VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ](https://doi.org/10.36290/vnl.2025.024)

PLNÁ VERZE ČLÁNKU → <https://doi.org/10.36290/vnl.2025.024>
POUZE PRO PŘEDPLATITELE VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ



Malnutrice u Whippleovy choroby

Veronika Janošcová

Interní a kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava
Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Whippleova choroba (WD) je vzácné multisystémové onemocnění způsobené aktinomycetou *Tropheryma whipplei* s variabilním klinickým průběhem. V prodromálním stadiu se typicky projevuje artralgiemi, v symptomatickém stadiu pacienti nejčastěji trpí gastrointestinálními projevy (chronický průjem, abdominalgie, váhový úbytek). Základem diagnostiky je endoskopická biopsie duodena. Definitivním potvrzením diagnózy je v současnosti PCR. Léčba je založena na dlouhodobé antibiotické terapii. Tato kazuistika pojednává o 65leté ženě s nově diagnostikovanou WD s těžkou malnutricí, u které se manifestovaly revmatologické a hematologické projevy, a popisuje naši terapeutickou a nutriční intervenci.

Klíčová slova: artralgie, malnutrice, *Tropheryma whipplei*, váhový úbytek, Whippleova choroba.

Malnutrition in Whipple's Disease: A Case Report

Whipple's Disease (WD) is a rare multisystem disorder caused by the actinomycete *Tropheryma whipplei*, characterized by a diverse clinical presentation. The prodromal stage is often characterized by arthralgia, while the symptomatic stage predominantly manifests with gastrointestinal symptoms such as chronic diarrhea, abdominal pain, and weight loss. Duodenal biopsy remains the cornerstone of diagnosis, with PCR analysis providing a definitive confirmation. Treatment involves long-term antibiotic therapy. This case report describes a 65-year-old woman newly diagnosed with WD, presenting with severe malnutrition and notable rheumatological and hematological symptoms, outlining our therapeutic and nutritional interventions.

Key words: arthralgia, malnutrition, *Tropheryma whipplei*, weight loss, Whipple's disease.

Úvod

Whippleova choroba (WD) je vzácné multisystémové infekční onemocnění způsobené aktinomycetou *Tropheryma whipplei*. Nemoc byla popsána americkým patologem Georgem H. Whippem roku 1907, který ve vakuolách makrofágů buněk tenkého střeva pozoroval mikroorganismy barvené stříbrem ve tvaru tyčiek (1). Obraz nahromadění tuku ve sliznici popsal jako intestinální lipodystrofii a za příčinu onemocnění považoval narušení metabolismu lipidů. S rozmachem antibiotik o téměř 50 let později se pojalo podezření na bakteriální původ nemoci. Po objevení polymerázové řetězové reakce (PCR) byla v 90. letech 20. století identifikována gram pozitivní aktinomyceta, která byla v roce 2001 oficiálně pojmenována *Tropheryma whipplei* (z řeckého trophe – výživa a eryma – bariéra) (1, 2, 3).

I když se dnes výskyt *T. whipplei* považuje v populaci a prostředí za běžný, samotný výskyt WD je velice vzácný s incidencí

0,5–1:1 000 000 (4). Ve větším zastoupení postihuje hlavně muže kavkazské rasy > 65 let (5). Předpokládá se, že samotná expozice patogenu pro vyvolání WD nestačí, a je tak potřebná genetická predispozice (asociace s geny HLA DRB1*13 a DQB1*06), což podporuje i popis rodinných výskytů (6). První kontakt s patogenem probíhá asymptomaticky nebo mírnou gastroenteritidou. U většiny se vytváří adaptivní imunitní odpověď. U minority ale dochází k dysregulaci imunity se zvýšenou Th2 odpovědí, sníženou produkcí IL-12 a alternativní aktivací makrofágů s nadprodukcí IL-10. Makrofágy nejsou schopny bakterii neutralizovat, výsledkem je chronická systémová infekce šířící se přes endotelovou bariéru prostřednictvím infikovaných monocytů (7–11). Prevalence u zdravých nosičů je přibližně 1,5 až 7 % (4). Asymptomatické nosičství *T. whipplei* bylo prokázáno ze vzorků slin a stolice, nicméně přítomnost patogenu je řádově nižší než u pacientů s WD (12).

MUDr. Bc. Veronika Janošcová
Interní a kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava
veronika.janoscova@gmail.com

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2025;71(2):E19-E24
Článek přijat redakcí: 28. 11. 2024
Článek přijat po recenzích: 11. 3. 2025

www.casopisvnitri.lekarstvi.cz

[/ Vnitř Lék. 2025;71\(2\):E19-E24 / VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ](https://doi.org/10.36290/vnl.2025.025)

PLNÁ VERZE ČLÁNKU → <https://doi.org/10.36290/vnl.2025.025>
POUZE PRO PŘEDPLATITELE VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ



Kyselina bempedoová – praktický pohled

Barbora Nussbaumerová

Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika LF a FN v Plzni, UK v Praze

Aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění (ASKVO) jsou i přes možnosti kardiovaskulární (KV) prevence a snahu ji implementovat nejčastější příčinou morbidit a mortality v rozvinutých zemích. Dyslipidemie, resp. hypercholesterolemie, patří spolu s arteriální hypertenzí, diabetem a nikotinismem k hlavním ovlivnitelným rizikovým faktorům v rámci primární a sekundární prevence ASKVO. I přes významný pokrok ve farmakoterapii těchto chorob, včetně hypercholesterolemie, není dosaženo doporučovaných cílových hladin sérových lipidů až u dvou třetin pacientů. Relativní novinkou mezi hypolipidemiky je kyselina bempedoová, inhibitor ATP-citrát lyázy. Omezuje endogenní syntézu cholesterolu, a tím snižuje hladinu LDL-cholesterolu, a následně incidenci KV příhod. Tato nová léčba získala příznivé výsledky v klinických studiích, zejm. ve studii CLEAR Outcomes. Kyselina bempedoová má perspektivu zejm. v kombinaci s ezetimibem u statinových intolerantů. Na závěr článku je uveden praktický návod současné možnosti indikace a kritérií úhrady.

Klíčová slova: kyselina bempedoová, účinnost, bezpečnost, studie CLEAR Outcomes, kritéria úhrady.

Bempedoic acid – a practical review

Atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD) remain the most common cause of morbidity and mortality in developed countries, despite the availability of cardiovascular (CV) prevention strategies and efforts to implement them. Dyslipidemia, particularly hypercholesterolemia, along with arterial hypertension, diabetes, and nicotine dependence, are among the main modifiable risk factors in both primary and secondary prevention of ASCVD. Despite significant progress in the pharmacotherapy of these conditions, including hypercholesterolemia, the recommended target serum lipid levels are not achieved in up to two-thirds of patients. A relatively new addition to the lipid-lowering medications is bempedoic acid, an ATP-citrate lyase inhibitor. It limits the endogenous synthesis of cholesterol, thereby reducing LDL-cholesterol levels and subsequently the incidence of CV events. This new treatment has shown favorable results in clinical trials, particularly in the CLEAR Outcomes study. Bempedoic acid holds promise, especially in combination with ezetimibe in statin-intolerant patients. The article concludes with a practical guide on current indications and reimbursement criteria.

Key words: bempedoic acid, efficacy, safety, CLEAR Outcomes study, reimbursement criteria.

Úvod

Snižování LDL-cholesterolu s cílem snížit morbiditu a mortalitu je paradigmatem preventivní kardiologie (1). Aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění jsou stále i přes možnosti KV prevence a snahu ji implementovat nejčastější příčinou morbidit a mortality v rozvinutých zemích (2). V současné době máme k dispozici kromě zdůraznění implementace režimových opatření, účinnou farmakoterapii jako statiny, ezetimib, monoklonální protilátky nebo inkisiran ovlivňující enzym PCSK9, méně užívané fibráty a nově také kyselinu bempedoovou. Kyselina bempedoová (bempedoic acid, do češtiny někdy přepisováno

i jako kyselina bempedová) je nová léčivá látka používaná především k léčbě dyslipidemie, zejm. hypercholesterolemie. Tato látka patří do skupiny inhibitorů ATP (adenozin trifosfát)-citrát lyázy, které působí na související metabolismus lipidů ovlivněním a snížením endogenní syntézy LDL-chol v játrech (3). Tento proces vede ke zvýšení exprese LDL receptorů na povrchu jaterních buněk a zvýšenému vychytávání LDL-cholesterolu z krve. Obě tyto cesty vedou ke snížení celkové hladiny LDL-cholesterolu v oběhu. To je klíčové pro prevenci KV onemocnění. Kyselina bempedoová i statiny účinkují v totožné kaskádě, ale statiny mají své místo působení až o dva kroky níže než kyselina bempedo-

vá. Klíčovou zprávou pro statinové (pseudo)intoleranty je, že kyselina bempedoová na rozdíl od statinů působí pouze v játrech, a ne ve svalu, a proto její užívání nevede u léčených pacientů k rozvoji myalgií. Kyselina bempedoová je podávána ve formě proléčiva. Proléčivo je aktivováno po navázání na koenzym A katalyzovaný jaterní acyl-CoA syntetázou 1 (ASCV1L). Tím vznikne účinná forma bempedoyl-CoA. Expozice aktivní látky v systémové cirkulaci je limitovaná díky významnému first-pass efektu v játrech (4). To je jedním z důvodů velmi dobré tolerance léčby s nízkým výskytem nežádoucích účinků (5).

Klinické studie s kyselinou bempedoovou

Standardní dávkou kyseliny bempedoové, která byla podávána v klinických studiích a je předepisována i v klinické praxi, je 180 mg ve formě tablety. Metaanalýza 10 menších klinických studií, které zahrnovaly celkem 3 788 pacientů, byla první vlaštovkou přinášející důležité informace a data o ovlivnění různých rizikových faktorů ASKVO při léčbě kyselinou bempedoovou (6). Ovlivnění lipidogramu ukazuje tabulka 1 (6). Další metaanalýza přinesla podobné výsledky (7). Statisticky významně též poklesla hladina hsCRP (C-reaktivního proteinu stanoveného ultrasenzitivní metodou). Byl přítomen i pokles incidence nově diagnostikovaného diabetu mellitu (DM) a zhoršení jeho kompenzace (OR 0,59; 95% CI 0,39–0,9; $p = 0,01$). Tato informace je velice přínosná v kontextu prokázání vzestupu incidence, resp. dřívější manifestace DM u rizikových osob léčených vysokými dávkami statinů, i když časnější rozvoj DM nepřevyšoval prospěch z terapie statinem (8). Ve studiích s kyselinou bempedoovou byl sledován výskyt nežádoucích účinků. Při léčbě kyselinou bempedoovou došlo ke statisticky významnému zvýšení hodnot jaterních transamináz ($p = 0,014$), hladiny kyseliny močové ($p = 0,045$) i kreatininy (CK) ($p = 0,04$). Svalové obtíže, které jsou uváděny v souvislosti s léčbou statiny, byly při sledování bezpečnosti léčby podobné u aktivně léčených pacientů i u osob v placebové větvi i přes vzestup hladiny CK v aktivně léčené větvi (léčebná 1,5/100 paciento-roků vs. placebová 2,0/100 paciento-roků) (9). Vyšší incidence dnových záchvatů v souvislosti s léčbou kyselinou bempedoovou se většinou objevuje u osob s anamnézou dny a jak příznaky, tak zvýšené koncentrace kyseliny močové jsou po ukončení léčby reverzibilní (9). Tento nežádoucí účinek je s největší pravděpodobností způsoben inhibicí transportéru OATC2 v ledvinách. Jedná se o plně reverzibilní efekt, nejde o toxický vliv léčby. Obecně se v pozorováních neliší výskyt dalších nežádoucích účinků u aktivně léčených pacientů a u placebo, terapie je bezpečná a velmi dobře tolerovaná. Pozorované vedlejší účinky jsou mírné a reverzibilní.

Klíčovou studií s kyselinou bempedoovou je studie CLEAR Outcomes. Tato třífázová, dvojitě zaslepená, multicentrická randomizovaná kontrolovaná studie srovnávala účinek 180 mg kyseliny bempedoové a placebo na incidenci KV příhod u statinových intolerantů, kteří měli vysoké KV riziko a měli zvýšený LDL-cholesterolu (9). Do studie bylo zařazeno celkem 13 970 pacientů. Z nich bylo 6 992 randomizováno k léčbě kyselinou bempedoovou a 6 978 k užívání placebo. Průměrný věk ve studii byl 65,5 let; 48,1 % z léčebné větve a 48,4 % z placebové větve tvořily ženy. Průzkumu se zúčastnilo více než 1 200 center ve 32 zemích. Studie měla pokračovat do naplnění primárního endpointu u 1 620

účastníků, z nichž minimálně 810 mělo splňovat kritéria ischemické příhody (úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda). Minimální doba léčby byla stanovena na 36 měsíců, medián léčby na 42 měsíců (10).

Již v prosinci 2022 sponzor studie oznámil dosažení primárního endpointu, tedy statisticky signifikantního poklesu rizika 4bodového MACE u léčebné větve. Medián sledování účastníků studie byl 40,6 měsíců. Průměrná počáteční koncentrace LDL-cholesterolu u všech zařazených pacientů byla 3,6 mmol/l. Po 6 měsících podávání studijní medikace/placeba bylo v terapeutické větvi dosaženo většího absolutního poklesu LDL-cholesterolu o 0,756 mmol/l, což je snížení koncentrace LDL-cholesterolu o 21,1 % ve srovnání s placebovou větví (10, 11). Incidence primárního cíle byla signifikantně nižší u jedinců užívajících kyselinu bempedoovou, a to o 13 % ve srovnání s pacienty užívajícími placebo: 819 příhod (11,7 %) vs. 927 příhod (13,3 %); HR 0,87; 95 % CI 0,79–0,96; $p = 0,004$. Absolutní rozdíl mezi větvemi v incidenci MACE byl 1,6 %, number needed to treat (NNT) bylo 62. Incidence složeného cíle (úmrtí z KV-příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda) byla také významně nižší při podávání kyseliny bempedoové, a to o 15 %: 575 (8,2 %) vs. 663 (9,5 %); HR 0,85; 95% CI, 0,76–0,96; $p = 0,006$. Výskyt fatálního i nefatálního infarktu myokardu byl snížen o 23 %: 261 (3,7 %) vs. 334 (4,8 %); HR 0,77; 95% CI 0,6–0,91; $p = 0,002$. Nutnost provedení koronární revaskularizace klesla o 19 %: 435 (6,2 %) vs. 529 (7,6 %); HR 0,81; 95% CI 0,72–0,92; $p = 0,001$. V terapeutické větvi nebyl pozorován žádný účinek na incidenci fatální či nefatální cévní mozkové příhody (HR 0,85; 0,67–1,07), úmrtí z KV příčin (HR 1,04; 0,88–1,24) a úmrtí z jakýchkoli příčin (HR 1,03; 0,90–1,18). Podávání kyseliny bempedoové vedlo k poklesu sekundárního endpointu, což byla hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris, a to o celých 34 % (HR 0,66; 0,50–0,86) (11, 12). Studie CLEAR Outcomes prokázala účinnost kyseliny bempedoové při snižování hladin LDL-cholesterolu u pacientů, kteří mají hypercholesterolemii a vysoké KV riziko a otevřela dveře tomuto léku zejm. pacientům, kteří nemohou užívat statiny pro jejich intolerance nebo kontraindikaci.

Praktický pohled – aktuální možnosti preskripce a úhrady

Stejně jako u dalších léků nejsou kritéria indikace totožná s kritériem úhrady (13, 14). Souhrnně lze říci, že indikací je hypercholesterolemie nebo smíšená dyslipidemie u pacientů v primární i sekundární prevenci ASKVO, kteří nedosahují cílových hladin LDL-cholesterolu. Kyselina bempedoová může být u těchto pacientů podána v kombinaci s dostupnými hypolipidemiky nebo bez nich.

Přípravek s preskripčním omezením je oprávněně předepsat k úhradě zdravotní pojišťovnou pouze lékař se specializovanou způsobilostí s označením odbornosti uvedené v preskripčním omezení, který má pro tuto specializovanou způsobilost uzavřenu se zdravotní pojišťovnou smlouvu o poskytování předmětné zdravotní služby, nebo jím písemně pověřený jiný lékař (delegovaná preskripce). Kyselinu bempedoovou může předepsat specializace vnitřní lékařství, kardiologie, angiologie, diabetologie a geriatric. Pacient musí adherovat k dietě a užívané farmakoterapii. O adherenci je žádoucí provést zápis do zdravotnické dokumentace. Pro úhradu léčby kyselinou bempedoovou je nutné

NILEMDO[®]
(kyselina bempedoová)

NUSTENDI[®]
(kyselina bempedoová a ezetimib)

JEĎTE SI PRO SNÍŽENÍ LDL-C, ABYSTE SNÍŽILI KV RIZIKO^{1,2}

Když statiny a ezetimib nestačí, přidejte jednou denně perorálně **NILEMDO**[®] / **NUSTENDI**[®], abyste pomohli svým pacientům jít ještě dále ve snižování KV rizika.^{1,2}



Při předepisování se prosím seznamte s SPC **NILEMDO**[®] a **NUSTENDI**[®].

S KYSELINOU BEMPEDOOVOU
MĚJTE CHOLESTEROL POD KONTROLOU

ZENTIVA

Daiichi-Sankyo

▼ Tyto léčivé přípravky podléhají dalšímu sledování. To umožní rychlou identifikaci nových bezpečnostních informací. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Jak hlásit nežádoucí účinky viz bod 4.8 souhrnu údajů o přípravku.

Zkratky:
ASKVO: aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění;
KV: kardiovaskulární; LDL-C: lipoproteinový cholesterol s nízkou hustotou

Reference:
1. SPC přípravku Nilemdo, datum revize textu 10. 5. 2024.
2. SPC přípravku Nustendi, datum revize textu 10. 5. 2024.
3. Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J.2024; 45, 3415–3537

Určeno pro odbornou veřejnost.
ID 693714/2024/10

nejdříve prokázat statinovou intoleranci. Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Měl by být testován atorvastatin- a rosuvastatin a testovány by měly být i nízké dávky. Intolerance obou statinů musí být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení totožného nebo jiného statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4násobek horních mezí bez klinické symptomatologie.

Kyselina bempedoová je hrazena jako add-on terapie k samotnému ezetimibu u nemocných, kteří mají intoleranci nebo kontraindikaci statinu a zároveň nesplňují úhradové podmínky pro užívání PCSK9 inhibitorů (PSCSK9i) ani inklisiranu nebo tyto přípravky nemohou užívat z důvodu jejich intolerance (vč. neschopnosti pacienta tolerovat injekční léčbu) či kontraindikace. Dávka ezetimibu není definována. V primární prevenci ASKVO uvažujeme o léčbě PCSK9i/inklisiranem v rámci kritéria úhrady pouze u pacientů s familiární hypercholesterolemí. S příchodem kyseliny bempedoové mohou nyní i statinová intoleranti v primární prevenci ASKVO s vysokým/velmi vysokým KV rizikem bez familiární hypercholesterolemie získat do léčby účinné hypolipidemikum ke snížení jejich KV rizika. Kyselina bempedoová je hrazena při stávající léčbě ezetimibem, která nevedla k poklesu hodnoty LDL-C alespoň na 2,6 mmol/l u pacientů ve vysokém KV riziku nebo alespoň na 1,8 mmol/l u pacientů ve velmi vysokém KV riziku. KV riziko stanovíme dle tabulek SCORE2, nebo pohodlně na webové stránce www.heartscore.org.

Účinek terapie je třeba zhodnotit v 16. týdnu (+/- 4 týdny) léčby, a pokud nedojde k alespoň 10% poklesu LDL-cholesterolu v porovnání s hodnotou před zahájením léčby kyselinou bempedoovou, léčba není dále hrazena. Zjištěná hodnota LDL-cholesterolu musí být zaznamenána v klinické dokumentaci. Úhrada kyseliny bempedoové je ukončena při prokazatelné nespůlupráci pacienta. V případě deklarované účinnosti a dobré tolerance léčby je možno pokračovat fixní kombinací kyseliny bempedoové s ezetimibem. Samotná kyselina bempedoová se jmenuje Nilemdo a fixní kombinace s 10 mg ezetimibu nese jméno Nustendi.

Jak je uvedeno výše, kyselina bempedoová nemá frekventní a závažné nežádoucí účinky. Nejčastěji nežádoucími účinky během pilotních studií hlášenými v souvislosti s kyselinou bempedoovou byly kromě zmíněné hyperurikemie (3,8 %) bolest v končetinách (3,1 %)

Tab. 1. Vliv monoterapie kyselinou bempedoovou na lipidogram (upraveno dle 6, 7)

Rizikový faktor	Účinek kyseliny bempedoové		p
	Mean deviation (%)	95% CI (%)	
Celkový cholesterol (mmol/l)	-14,94	-17,31; -12,57	< 0,001
LDL cholesterol	-22,94	-26,63; -19,25	< 0,001
HDL cholesterol (mmol/l)	-5,83	-6,14; -5,52	< 0,001
nonHDL cholesterol (mmol/l)	-18,17	-21,14; -15,19	< 0,001
Triglyceridy (mmol/l)	-1,51	-3,75; 0,74	0,189
Apo A	-1,83	-5,25; 1,56	0,29
Apo B	15,18	-17,41; -12,95	< 0,001

a anémie (2,5 %). Více pacientů užívajících kyselinu bempedoovou oproti těm užívajícím placebo ukončilo léčbu z důvodů svalových křečí (0,7 % oproti 0,3 %), průjmů (0,5 % oproti < 0,1 %), bolesti končetin (0,4 % oproti 0) a nevolnosti (0,3 % oproti 0,2 %), třebaže rozdíly mezi kyselinou bempedoovou a placebem nebyly významné (9–11).

Dávku kyseliny bempedoové není třeba upravovat u starších osob a u osob s lehkou až střední poruchou funkce ledvin. Co se týče pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (definovanou jako odhadovaná míra glomerulární filtrace (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m²), jsou k dispozici jen omezené údaje. U pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin na dialýze nebyla léčba zkoumána a nelze zde vyloučit vyšší frekvenci nežádoucích účinků. I tak není striktní kontraindikace podání. Přípravek nesmí být podán těhotným a kojícím. Ženy ve fertilním věku mají mít zabezpečenou účinnou antikoncepci. Při plánování mateřství je třeba nejdříve přerušit hypolipidemika, a teprve poté antikoncepci. Pokud dojde při léčbě kyselinou bempedoovou k dnavému záchvatu, je třeba léčbu ukončit. Před léčbou je doporučeno vyšetřit hodnoty jaterních aminotransferáz. Při přetrvávání hodnoty hladiny aminotransferáz > 3 × ULN v průběhu léčby by měla být léčba kyselinou bempedoovou též ukončena (13, 14).

Praktický pohled – jak velké snížení LDL-cholesterolu lze dosáhnout kyselinou bempedoovou/kombinacemi

Vzhledem k úhradovým podmínkám je kyselina bempedoová primárně určena do kombinace s ezetimibem pro pacienty s vysokým a velmi vysokým KV rizikem v primární prevenci ASKVO, kteří netolerují statin a nesplní úhradová kritéria PCSK9i/inklisiranu. V kombinaci s ostatními hypolipidemiky kromě ezetimibu kyselina bempedoová hrazena není. Existují pacienti, kteří jsou ochotni kyselinu bempedoovou hradit sami při nesplnění kritéria úhrady. Může se jednat o primární odmítače statinů nebo o pacienty se středním KV rizikem, kde je indikovaná hypolipidemická léčba, ale statin není tolerován, nebo o pacienty, kteří netolerují ezetimib nutný do kombinace. Existují pacienti, kteří netolerují statin a splní kritéria úhrady pro PCSK9i nebo inklisiran (familiární hypercholesterolemie nebo pacienti s ASKVO), ale současně nedosáhnou cílové hladiny LDL-cholesterolu. Při této nákladné léčbě PCSK9i nebo inklisira-

Tab. 2. Účinnost kyseliny bempedoové v kombinační léčbě (1, 12)

Léčba	Pokles LDL-cholesterolu v %
Kyselina bempedoová v monoterapii	17–27
Kyselina bempedoová + ezetimib	38
Kyselina bempedoová + nízká dávka statinu	40–45
Kyselina bempedoová + nízká dávka statinu + ezetimib	55–60
Kyselina bempedoová + střední dávka statinu	50–55
Kyselina bempedoová + střední dávka statinu + ezetimib	64
Kyselina bempedoová + vysoká dávka statinu	65
Kyselina bempedoová + vysoká dávka statinu + ezetimib	70–75
Kyselina bempedoová + ezetimib + PCSK9i	80–85
Kyselina bempedoová + vysoká dávka statinu + ezetimib + PCSK9i	> 85

PCSK9i – PCSK9 inhibitor; LDL-cholesterol – LDL-cholesterol

nem už do kombinace kyselina bempedoová nezávisle na užití ezetimibu hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění není. Tito pacienti si pak mohou kyselinu bempedoovou sami hradit, pokud je třeba, aby kombinací léčbou dosáhli cílové hladiny LDL-cholesterolu (konkrétně v naší lipidové poradně máme takové dva muže po srdečním infarktu, kteří jsou absolutními intoleranty statinů i ezetimibu a přidáním kyseliny bempedoové jako samoplátci k užívání PCSK9i dosáhli cílové hladiny LDL-cholesterolu pro velmi vysoké KV riziko). Tabulka 2 shrnuje potenciál kombinací léčby kyseliny bempedoové s dalšími hypolipidemiky.

Závěr

Snížení LDL-cholesterolu s cílem snížení KV rizika a s ním spojené snížení morbidity a mortality je paradigmatem preventivní kardiologie. Kyselina bempedoová je účinné hypolipidemikum s nízkým potenciálem nežádoucích účinků, ověřené zejm. v klinické studii CLEAR Outcomes. Ideální účinnost vykazuje v kombinací léčbě a z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena v kombinaci s ezetimibem u pacientů s velmi vysokým a vysokým KV rizikem a hypercholesterolemii, kteří netolerují nebo nemohou užívat statin.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno programem Cooperatio. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. [ESC Scientific Document Group]. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-188. Available from DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
2. P Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. [GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group]. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. J Am Coll Cardiol. 2020;76(25):2982-3021. Available from DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>.
3. Penson P, McGowan M, Banach M. Evaluating bempedoic acid for the treatment of hyperlipidaemia. Expert Opin Investig Drugs. 2017;26(2):251-259. Available from DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/13543784.2017.1280458>.
4. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. Nat Commun. 2016;7:13457. Available from DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms13457>.
5. Ballantyne CM, Davidson MH, Macdougall DE, et al. Efficacy and safety of a novel dual modulator of adenosine triphosphate-citrate lyase and adenosine monophosphate-activated protein kinase in patients with hypercholesterolemia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. J Am Coll Cardiol. 2013;62(13):1154-1162. Available from DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.050>.
6. Cicero AFG, Fogacci F, Hernandez AV, et al. Lipid, Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration G, the International Lipid Expert P. Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2020;17(7):e1003121. Available from DOI: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003121
7. Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr, et al. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. JAMA Cardiol. 2020;5(10):1124-1135. Available from DOI: <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2314>.
8. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. Lancet. 2012;11;380(9841):565-571. Available from DOI: <http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61190-8>.
9. Bays HE, Banach M, Catapano AL, et al. Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from four phase 3 clinical trials. J Clin Lipidol. 2020;14(5):649-659 e6. Available from DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2020.08.009>.
10. Nicholls S, Lincoff AM, Bays HE, et al. Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: Evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance. Am Heart J. 2021;235:104-112. Available from DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2020.10.060>.
11. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. N Engl J Med. 2023 388(15):1353-1364. Available from DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>.
12. Tůmová E, Vrablík M. Kyselina bempedoová v kontextu současných možností hypolipidemické léčby a výsledků studie CLEAR OUTCOMES. AtheroRev. 2023;8(2):85-94.
13. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200612148391/anx_148391_cs.pdf
14. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240510162509/anx_162509_cs.pdf



XXIII. PANKREATOLOGICKÝ DEN
12. června 2025
Clarion Congress Hotel Olomouc



International workshop
XX. OLOMOUC LIVE ENDOSCOPY 2025

12. – 13. června 2025
Clarion Congress Hotel Olomouc
ole.fnol.cz



Hiroyuki Aihara



Daryl Ramai



Registrace: ole.fnol.cz

Variabilita krevního tlaku u hypertenze a možnosti jejího farmakologického ovlivnění

Jan Filipovský

II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Krevní tlak (TK) je velmi variabilní parametr. Jeho variabilitu můžeme studovat pomocí ambulantního monitorování TK, standardizovaného domácího měření pacientem nebo vyhodnocením TK měřeného při opakovaných návštěvách ordinace. Všechny způsoby mají prognostickou hodnotu, tj. vysoká variabilita TK zvyšuje výskyt kardiovaskulárních příhod; variabilita měřená pomocí ambulantního monitorování má větší prognostický význam u mladších jedinců do 50 let. Variabilita TK v ordinaci může být vyjádřena pomocí procenta návštěv ordinace s dosaženým cílovým TK; ideální je alespoň 75 % návštěv. Antihypertenzní léky mají rozdílný vliv na variabilitu TK, snižují ji blokátory kalciového kanálu a thiazidová a thiazidům podobná diuretika. Proto tyto léky mají být zařazovány do kombinační léčby s ostatními antihypertenzivy, které variabilitu spíše zvyšují.

Klíčová slova: variabilita krevního tlaku, ambulantní monitorování krevního tlaku, domácí měření krevního tlaku, čas strávený s dosaženým krevním tlakem, antihypertenziva a variabilita krevního tlaku.

Blood pressure variability in hypertension and options for its pharmacological management

Blood pressure (BP) displays a large variability. It can be studied by ambulatory BP monitoring, standardized home BP self measurement or by evaluation of BP measured during repeated office visits. All types of measurement predict future cardiovascular events; variability measured by ambulatory BP monitoring has the strongest predictive power in subjects below 50 years of age. Variability of office BP can be expressed as percentage of visits with achieved target BP; it is ideal to have at least 75%. Antihypertensive drugs have different impact on BP variability; it is decreased by calcium channel blockers, thiazide and thiazide-like diuretics. Therefore, they should make part of combination therapy with other antihypertensives which have rather opposite effects.

Key words: blood pressure variability, ambulatory blood pressure monitoring, home blood pressure measurement, time to therapeutic range, antihypertensives and blood pressure variability.

Je známo, že krevní tlak (TK) je velmi variabilní parametr; přesto se tomuto jevu věnuje v klinické praxi poměrně málo pozornosti. Variabilita TK je velmi komplexní jev a existuje mnoho faktorů, které ovlivňují proměnlivost TK (1), viz tabulka 1.

Jak studovat variabilitu krevního tlaku

Variabilitu můžeme sledovat v různých časových horizontech. O velmi krátké variabilitě můžeme hovořit, jestliže ji sledujeme srovnáváním změn TK v jednotlivých srdečních cyklech, tzv. beat-to-beat. Jde o poměrně náročnou výzkumnou metodu, která má větší význam z hlediska patofyziologie nežli klinické medicíny. V praxi je velmi využívané měření krátkodobé variability, a to metodou 24hodinového ambulantního

monitorování TK (AMTK). Střednědobou variabilitu můžeme sledovat pomocí domácího měření TK, kdy typicky vyhodnocujeme pravidelná měření prováděná po dobu 3–7 po sobě jdoucích dnů. Konečně je tu dlouhodobá variabilita: můžeme vyhodnocovat TK měřený při různých klinických návštěvách („visit-to-visit“); jiným druhem dlouhodobé variability je proměnlivost TK v závislosti na ročním období.

Pokud se zaměříme na povšechnou variabilitu, pak jednoduchým a víceméně postačujícím statistickým parametrem je směrodatná odchylka (standard deviation, SD), která nám charakterizuje, jak doširoka jsou rozptýleny jednotlivé hodnoty od průměru. Druhým užitečným parametrem je variační koeficient (coefficient of variation, CV), což je poměr SD a průměrné hodnoty měření; tento parametr je nutně

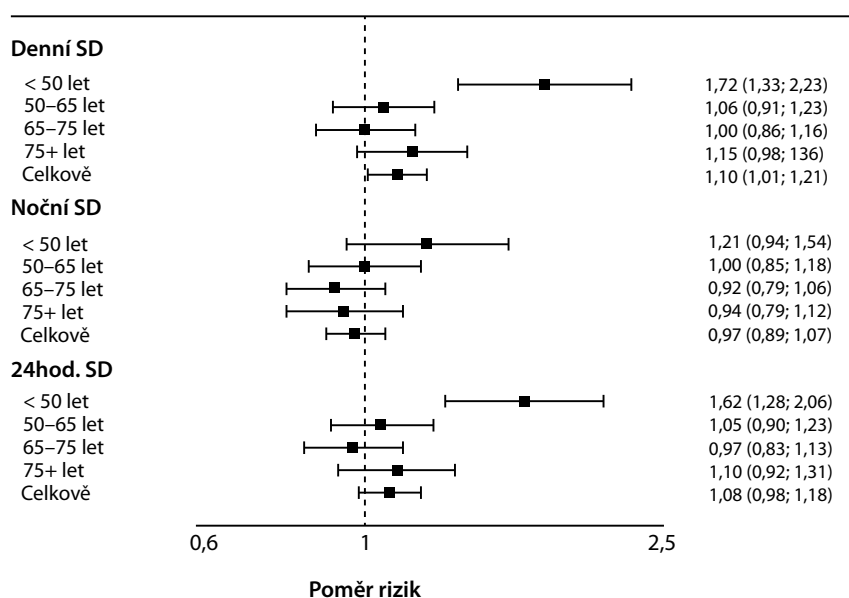
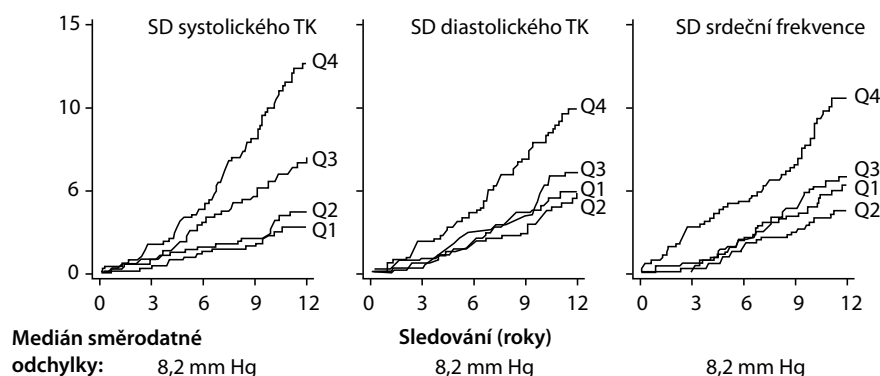
Tab. 1. Faktory ovlivňující variabilitu krevního tlaku

Vnitřní faktory
Centrální neurální mechanismy
Humorální mechanismy: kortizol, katecholaminy, systém renin-angiotenzin-aldosteron, oxid dusnatý a řada dalších hormonů a látek
Vaskulární vlivy: viskoelastické vlastnosti velkých tepen, modulační periferní vazokonstrikce
Respirační aktivita
Renální modulační: senzitivita na sůl, hypervolemie
Nemoci ovlivňující autonomní nervové funkce: neurodegenerativní nemoci (Parkinsonova choroba), poruchy spánku (obstrukční spánková apnoe), změny karotického řečiště ovlivňující fungování baroreflexu, chronické srdeční selhání, diabetes mellitus
Zevní faktory
Zevní prostředí: změny teploty, barometrického tlaku a vlhkosti, sluneční svit, znečištění ovzduší, hluk
Životní styl: náročnost zaměstnání, práce ve směnách, fyzická aktivita, kvalita a trvání spánku, jídelní návyky, kouření, konzumace alkoholu
Emoční stimuly: psychologický stres, deprese, úzkost
Spojitost s léčbou hypertenze a dalších nemocí: nepravidelné užívání antihypertenziv, antihypertenziva s krátkým poločasem, léky nepříznivě ovlivňující krevní tlak (kortikosteroidy, nesteroidní antirevmatika a další)

použit zejména tehdy, jestliže srovnáváme dva soubory s různou střední hodnotou sledované veličiny.

Jaký význam má zvýšená variabilita krevního tlaku

Existuje několik velkých studií, které jasně ukazují, že variabilita TK, zjištěná pomocí 24hodinového AMTK, predikuje výskyt kardiovaskulárních (KV) příhod, a to nezávisle na průměrném TK. Bylo to ukázáno např. v nedávno publikované irské studii (Dublin Outcome Study, citace 2), kam bylo zařazeno 9 154 neléčených jedinců, vyšetřených pro podezření na hypertenzi, průměrného věku 54 let; medián doby sledování byl 6,3 roku. Autoři rozdělili osoby podle věku; směrodatná odchylka systolického TK činila u jedinců do 50 let 10 mm Hg a u nejvyšší věkové skupiny byla 15 mm Hg. Tento výsledek dokumentuje dobře známý fakt, že variabilita TK roste s věkem. Obrázek 1 ukazuje riziko úmrtí z kardiovaskulární příčiny spojené se zvýšením o jednu standardní odchylku systolického TK, a to po komplexní adjustaci včetně průměrného systolického TK. Jak je patrné z obrázku, u osob do 50 let bylo zvýšení o jednu SD v denní době spojeno s 72% nárůstem rizika smrtelné KV příhody, zatímco u ostatních věkových skupin nebyla zjištěna významná asociace s KV mortalitou. SD diastolického TK byla rovněž ve významné, avšak slabší asociaci s rizikem, a to nezávisle na věku. Vysoké KV riziko spojené s velkou variabilitou u mladších jedinců bylo prokázáno rovněž v jiné studii (3).

Obr. 1. Komplexně adjustované riziko úmrtí z kardiovaskulární příčiny spojené se zvýšením o jednu standardní odchylku systolického TK měřeného pomocí ambulantního monitorování: Dublin Outcome Study. Podle (2)**Obr. 2.** Variabilita domácího krevního tlaku a kardiovaskulární úmrtnost: studie Ohasama. Nárůst o 1 SD systolického TK byl spojen se vzestupem KV mortality o 27 % v komplexně adjustovaném modelu. Podle (4)

Také variabilita domácího měření TK je spjata s vyšší KV mortalitou, a to i po adjustaci na průměrný TK. Svědčí pro to data starší japonské studie z Ohasamy (4). Bylo do ní zařazeno 2 455 jedinců ve věku 35–96 let; ti si měřili domácí TK každé ráno, a to v průměru 26 dní, a byli sledováni 11,3 roku. Za tu dobu se odehrálo 168 úmrtí z kardiovaskulární příčiny. Jak je patrné z obrázku 2, prediktorem KV úmrtí byla variabilita jak systolického, tak diastolického TK, ale i tepové frekvence.

Jak nahlížet na variabilitu hodnot krevního tlaku měřeného při klinických návštěvách

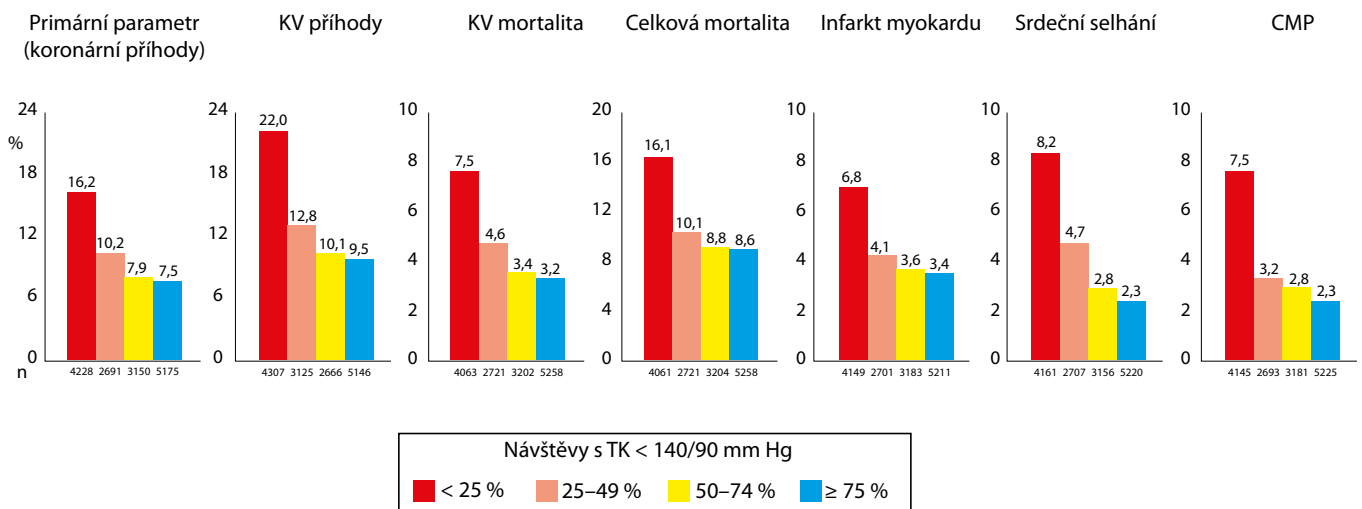
O variabilitě TK měřeného při různých klinických návštěvách máme mnoho důležitých dat, a proto je potenciálně významná pro klinickou praxi. Publikace o této problematice vycházejí většinou z prospektivních studií léčby hypertenze a ve většině případů byly analyzovány návštěvy vzdálené 6–12 měsíců. Variabilita klinického TK je buď vyjádřena klasicky směrodatnou odchylkou, nebo parametrem, který je srozumitelnější pro klinické lékaře, a to procentem návštěv, kdy bylo dosaženo předem definovaného cílového TK; parametr se rovněž nazývá termínem „time to therapeutic range“ zkracovaným jako TTR. Jednou z prvních studií, která byla takto analyzována, byla VALUE (5). Jednalo se o velkou studii se zařazením více než 15 000 jedinců průměrného věku 68 let, kteří měli hypertenzi a vysoké KV riziko dané dalšími přidruženými faktory. Klinické

návštěvy byly prováděny minimálně po šesti měsících a jedinci byli sledováni 4–6 let. Obrázek 3 ukazuje, že výskyt různých parametrů včetně celkové a KV mortality byl silně závislý na počtu návštěv s dosaženým cílovým TK, který byl stanoven jako TK <140/90 mm Hg při měření na konci dávkovacího intervalu. Je patrné, že pro nemocného je optimální, aby dosáhl cílového TK alespoň při 75 % návštěv.

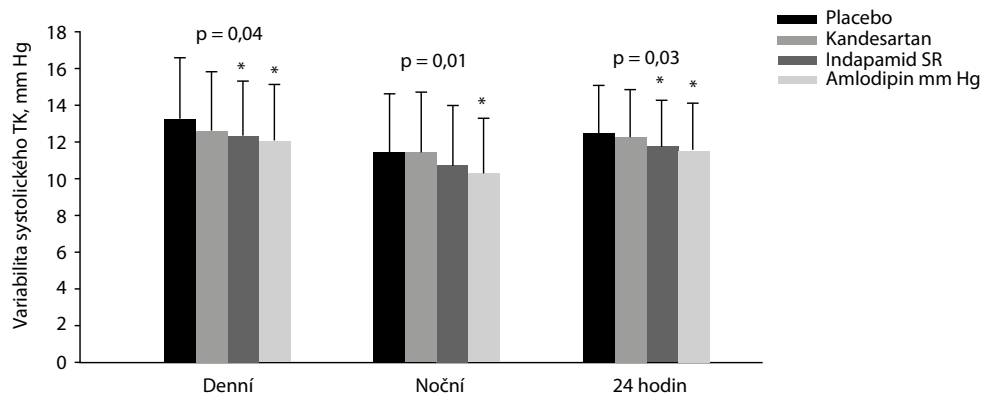
Jaký je vliv antihypertenzních léků na variabilitu krevního tlaku

Je důležité zamyslet se nad tím, zda existuje rozdíl mezi léky, resp. lékovými skupinami, v ovlivnění variability TK a zda tímto prostřednictvím může být prokazatelný dopad i na prognózu léčených jedinců. Doposud jedinou lékovou studií, kde snížení variability bylo primárním cílem, byla francouzská randomizovaná dvojitě slepá studie X-Cellent (6), v jejímž rámci bylo randomizováno 577 nemocných s nekomplikovanou hypertenzí, a to na placebo, kandesartan, indapamid nebo amlodipin. Jedinci měli provedeno AMTK na začátku a po 12 týdnech léčby. Jak ukazuje obrázek 4, nejlépe si vedl amlodipin, který významně snížil směrodatnou odchylku oproti placebo jak v denní, tak v noční periodě, zatímco indapamid ji snížil jen v denním období; SD při léčbě kandesartanem na konci studie se nelišila od SD při placebo.

Obr. 3. Kontrola krevního tlaku během klinických návštěv: studie VALUE. Prognóza podle procenta návštěv s dosaženým cílovým krevním tlakem. Podle (5)



Obr. 4. Účinek léčby na snížení variability krevního tlaku: studie X-Cellent. Pokles STK oproti placebo byl cca o 10 mm Hg ve všech skupinách s aktivní léčbou. Podle (6)



PRESTANCE®

perindopril arginin / amlodipin

DRŽÍ HYPERTENZI POD KONTROLOU

ORIGINÁLNÍ
PRESTANCE
120 TBL

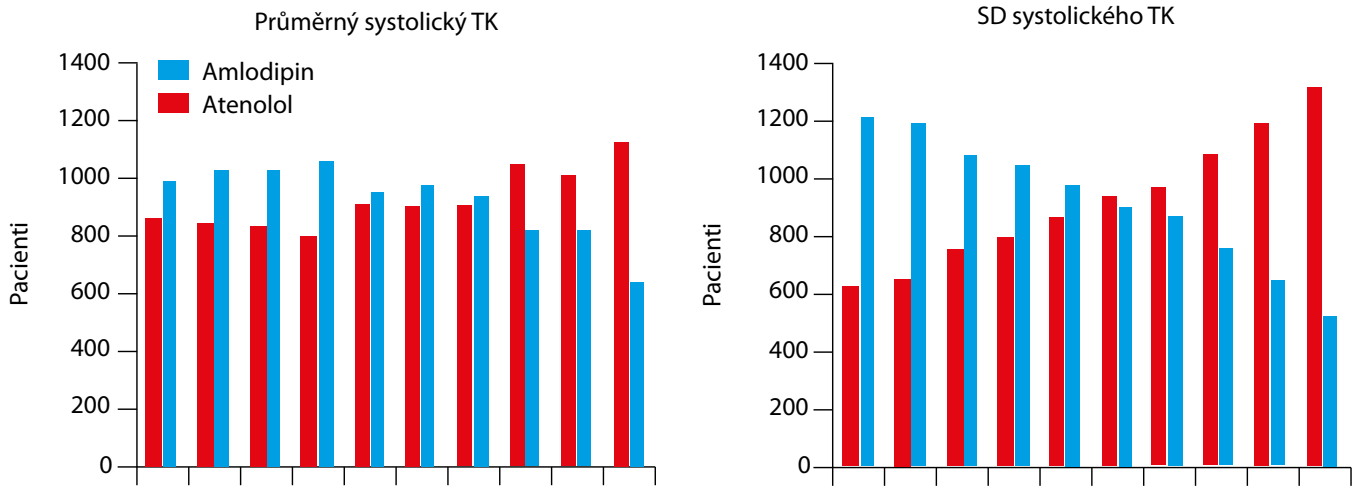
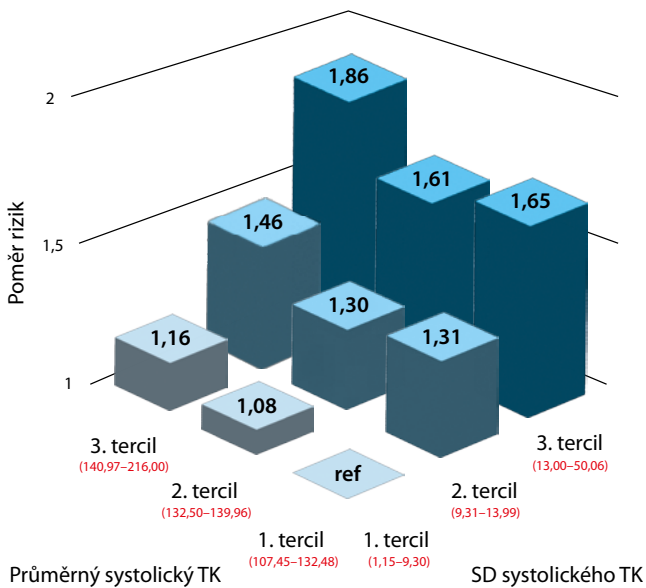


Zkrácená informace o přípravku PRESTANCE®: SLOŽENÍ*: Tablety Prestance 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg obsahují 5 mg perindoprilu argininu (per)/5 mg amlodipinu (amlo), 5 mg per/10 mg amlo, 10 mg per/5 mg amlo; 10 mg per/10 mg amlo. Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy. **INDIKACE****: Substituční terapie k léčbě esenciální hypertenze a/nebo k léčbě stabilní ischemické choroby srdeční u pacientů, kteří jsou již kontrolováni perindoprilem a amlodipinem, podávaným současně v téže dávce. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ****: Jedna tableta denně v jedné dávce, ráno před jídlem. Prestance není vhodná pro iniciační léčbu. Je-li nutná změna dávkování, může být dávka přípravku upravena nebo lze zvážit individuální titraci s kombinací obou látek samostatně. **Porucha funkce ledvin a starší pacienti**: časté monitorování kreatininu a draslíku. Přípravek není vhodný pro pacienty s clearancí kreatininu < 60 ml/min. **Porucha funkce jater**: individuální titrace volně kombinace amlodipinu a perindoprilu. **Pediatrická populace**: použití u dětí a dospívajících se nedoporučuje. **KONTRAINDIKACE****: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na jiný inhibitor ACE či dihydropridonové deriváty, nebo na kteroukoli pomocnou látku, anamnéza angioedému související s předchozí terapií inhibitory ACE, dědičný nebo idiopatický angioedém, 2. a 3. trimestr těhotenství (viz body Upozornění*, Těhotenství a kojení*), současné užívání přípravku Prestance s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GRF < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body Interakce* a Farmakodynamické vlastnosti*), závažná hypotenze, šok včetně kardiogenního šoku, obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty), hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu, současné užívání se sakubitrilem/valsartanem, přípravek Prestance nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body Interakce* a Zvláštní upozornění*), mimolehňá léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod Interakce*), signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné funkční ledviny (viz bod Zvláštní upozornění*). **UPOZORNĚNÍ****: **Zvláštní upozornění**: **Hypersenzitivita/angioedém/intestinální angioedém**: vysadit a zahájit monitorování až do úplného vymizení symptomů. Angioedém související s otokem hrtanu může být smrtelný. 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 rasekadotrilem, 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 rasekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin). **Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace**: dočasné vysadit léčbu před vyšetřeními. Tyto reakce se znovu objevily po náhodném opětovném vystavení. **Souběžné užívání inhibitorů mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus)**: zvýšené riziko angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka s poruchou dýchání nebo bez ní). **Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anemie**: extrémní opatrnost u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, s imunosupresivní léčbou, léčbou alopurinolem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů. **Renovaskulární hypertenze**: Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné funkční ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání. Léčba diuretiky může být přispívajícím faktorem. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)**: zvýšené riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátory receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se nedoporučuje. Pokud je léčba duální blokádou považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. **Těhotenství**: zastavit léčbu. V případě nutnosti zahájit alternativní léčbu. **Primární hyperaldosteronismus**: Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. **Opatření pro použití**: **Hypotenze**: u pacientů se zvýšeným rizikem symptomatické hypotenze sledovat krevní tlak, renální funkce a hladinu draslíku (se sníženým objemem nebo se závažnou renin-dependentní hypertenzí) nebo s ischemickou chorobou srdeční nebo s cerebrovaskulárním onemocněním. Přechodná hypotenze odpovídá není kontraindikací pro podávání dalších dávek, jakmile krevní tlak stoupne po zvýšení objemu. **Aortální a mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie**: podávat s opatrností. **Srdeční selhání**: používat s opatrností u pacientů s měštným srdečním selháním. **Renální posklazení**: monitorování draslíku a kreatininu; individuální titrace dávků jednotlivých složek přípravku, pokud Qcr < 60 ml/min). U pacientů se stenózou renální arterie může dojít ke zvýšení urey v krvi a kreatininu; v případě renovaskulární hypertenze existuje riziko závažné hypotenze a renálního selhání. **Renální selhání**: amlodipin není dialyzovatelný. **Hepatické selhání**: včasné, podání inhibitorů ACE mělo včasné souvislost se syndromem počínající cholestatičkou žloutenkou a progresujícím až v náhlou hepatickou nekrózu a (někdy) úmrtí; ukončit léčbu v případě rozvoje žloutenky nebo výrazného zvýšení jaterních enzymů. **Porucha funkce jater**: při závažném poškození jater pomalu titrovat dávku a pečlivě monitorovat hodnoty pacienta. **Černáská populace**: perindopril může být méně účinný a způsobit vyšší procento angioedému ve srovnání s jinými rasami. **Neproductivní kašel**. **Operace/anestezie**: vysadit léčbu den před základem. **Hyperkalemie**: časté monitorování koncentrace draslíku v krvi v případě renálního selhání, zhoršení renálních funkcí, věk > 70 let, diabetes mellitus, dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidoza a současné užívání kalium-šetřících diuretik a solí obsahujících draslík a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotenzinu. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotenzinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. **Diabetici**: během prvního měsíce monitorovat glykemii. **Hypertenzní krize**: bezpečnost a účinnost nebyla stanovena. **Starší pacienti**: dávku zvyšovat s opatrností. **Intolerance galaktózy/malabsorpce glukózy/galaktózy/vrozenný deficit laktázy**: lék nemá být užíván. **INTERAKCE****: **Kontraindikace**: aliskiren u diabetiků nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin, mimolehňá léčba, sakubitril/valsartan. **Současné užívání se nedoporučuje**: např. triamteren, amilorid), doplňky draslíku nebo doplňky obsahující soli draslíku, lithium, estramstán, dantrolen (inúze), grapefruit nebo grapefruitový džus, blokátory receptorů pro angiotenzin II nebo aliskiren (u jiných pacientů, než diabetiků nebo s poruchou funkce ledvin). **Současné užívání, které vyžaduje zvláštní opatrnost**: nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den, anti-diabetika (inzulín, perorální anti-diabetika), draslík nešetřící diuretika, draslík šetřící diuretika (eplerenon, spironolaktón), rasekadotril, inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus), gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), induktory CYP3A4 (rifampicin, třezalka tečkovaná), inhibitory CYP3A4, baklofen. **Současné užívání, které vyžaduje určitou opatrnost**: sympatomimetika, zlato, takrolimus, antihypertenziva, vazodilatancia, kortikosteroidy, tetraokosaktid, alfa-blokátory (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin), amifostin, tricyklická antidepresiva, antipsychotika, anestetika, cyklosporin, simvastatin, další léky s antihypertenzními vlastnostmi. **Léky vyvolávající hyperkalemii**: aliskiren, soli draslíku, draslík šetřící diuretika (např. spironolaktón, triamteren nebo amilorid), inhibitory ACE, antagonisté receptorů pro angiotenzin II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol). Proto není kombinace přípravku Prestance s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současně podáváno indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ****: Podávání není doporučeno v prvním trimestru těhotenství a během kojení. Podávání je kontraindikováno ve 2. a 3. trimestru těhotenství. **FERTILITA****: U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů zaznamenaný reverzibilní biochemické změny v hlavice spermie. **ÚČINNOST NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE****: Může být zhoršena v případě závratí, bolesti hlavy, únavy, malátnosti nebo nevolnosti. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY****: **Velmi časté**: otok. **Časté**: somnolence, závratě, bolest hlavy, dysgeuzie, parestezie, vertigo, postižení zraku, diplopie, tinitus, palpatace, zčervenání, hypotenze, dyspnoe, kašel, bolest břicha, nauzea, zvracení, dyspepsie, změna způsobu vyprazdňování stolice, průjem, zácpa, svědění, vyrážka, exantém, otoky kloubů (otoky kotníků), svalové křeče, únava, astenie. **Méně časté**: ezoinfilité, tachykardie, vaskulitida, hypersenzitivita, hypoglykemie, hyperkalemie, hypnatemie, nespavost, poruchy nálady (včetně úzkosti), deprese, porucha spánku, kůže, hyperstezie, synkopa, ninitida, bronchospasmus, kašel, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a atrální fibrilace), sucho v ústech, angioedém tváře, končetin, rty, slznice, jazyka, glottis a/nebo hrtanu, alopécie, purpura, zbarvení kůže, hyperhidróza, kopřivka, fotosenzitivní reakce, perifosfálie, artralgie, myalgie, bolest v zádech, poruchy močení, noční močení, polakisurie, renální selhání, erektilní dysfunkce, gynekostomie, periferní otok, bolest na hrudi, bolest, malátnost, pyrexie, zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti, zvýšení hladiny urey a kreatininu v krvi, pád. **Vzácné**: stav zmatenosti, zhoršení psonázy, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zvýšení hladin jaterních enzymů, syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)***, akutní renální selhání**, anurie/diurie**, **Velmi vzácné**: leukopenie/neutropenie, agranulocytóza nebo pancytopenie, trombocytopenie, hemolytická anemie z defektu enzymů u pacientů s vrozenou nedostatečností G-6PDH, snížení hemoglobinu a hematokritu, hyperglykemie, hypertonie, periferní neuropatie, angina pectoris, infarkt myokardu, arytmie, cévní mozková příhoda - pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoké rizikových pacientů, ezoinfilité pneumonie, gingivální hyperplazie, pankreatitida, gastritida, hepatitida, žloutenka, hepatitida buď cytolytická nebo cholestatická, zvýšení jaterních enzymů (v souvislosti s cholestázou), Quinkeho edém, erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida. **Není známo**: Raynaudův fenomén, extrapyramidová porucha (extrapyramidový syndrom), toxická epidermální nekrolýza. **PŘEDÁVKOVÁNÍ****: Nekardiogenní plnění edém byl včasné hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24–48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilátorní podporu. Včasné resuscitační opatření (včetně hyperventilace) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštěcí faktory**. **VLASTNOSTI****: Perindopril je inhibitor enzymu, který konvertuje angiotenzin I na angiotenzin II (angiotenzin konvertující enzym – ACE). Amlodipin je inhibitorem transportu kalciových iontů patřící do skupiny dihydropridonů (blokátory pomalých kanálů nebo antagonistů kalciových iontů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladké svalstva cévních stěn. **BALENÍ****: Balení 30, 90 a 120 tablet Prestance v sáčcích 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg. **Uchovávání**: Uchovávejte v dobře uzavřené tubě, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci: LES LABORATOIRES SERVIER**, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, France. Registrační číslo: 58/203-206/08-C. Datum poslední revize textu: 5. 7. 2022. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravek je k dispozici v lékárnách a je na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a údajů léčivých přípravků: <https://sulk.gov.cz/prehledy-cen-a-uhrad-levic/seznam-levic-a-pzl-uhrazeny-ch-ze-zdravotniho-pojisteni>. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

*pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku ** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Prestance

SERVIER
moved by you

Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

Obr. 5. Variabilita TK při srovnání klinických návštěv: studie ASCOT BPLA. Decily systolického TK a směrodatné odchylky v závislosti na léčbě. Podle (8)**Obr. 6.** Vliv systolického TK měřeného během klinických návštěv a jeho variability ve studii ASCOT: 21leté sledování. Podle (9)

Zásadní poznatky přinesla studie ASCOT, kam bylo zařazeno bezmála 20 000 jedinců s hypertenzí a nejméně třemi dalšími KV rizikovými faktory; byli randomizováni na prvotní léčbu amlodipinem (s možným

přidáním perindoprilu) nebo atenololem (a případně bendroflumethiazidem). Dvojitě slepá fáze studie trvala v průměru 5,5 roku; jedinci randomizovaní na amlodipin měli lepší výsledky v několika cílových parametrech (7). Následná analýza ukázala, že skupiny se zásadně lišily v ovlivnění variability TK měřeného při klinických návštěvách (8): obrázek 5 ukazuje, že zatímco rozložení průměrného systolického TK se příliš nelišilo mezi oběma skupinami (levý graf), byl zjištěn zásadní rozdíl v ovlivnění variability systolického TK (pravý graf): vysoké modré sloupce v nižších decilech směrodatné odchylky a opačný trend červených sloupců ukazují, že amlodipin oproti atenololu výrazně snížil variabilitu TK.

V roce 2024 byla publikována nová analýza studie ASCOT, která ukazuje společný vliv průměrného systolického TK, měřeného během klinických návštěv, a jeho variability na 21letý výskyt KV příhod a KV intervencí (9). Na obrázku 6 je zřetelné, že oba parametry určují prognózu synergicky a že stále působí, a to i přes dlouhou dobu, která uplynula od skončení dvojitě slepé fáze studie; poté byli probandi již léčeni volně bez vazby na proběhlou studii podle uvážení ošetřujícího lékaře. Nejlepší prognózu měli jedinci, kteří měli jak průměrný systolický TK měřený během návštěv ve dvojitě slepé fázi studie, tak jeho směrodatnou odchylku v 1. tercilu rozložení, tj. systolický TK < 132 mm Hg a SD < 9,3 mm Hg; naproti tomu pokud oba parametry byly ve třetím tercilu,

Obr. 7. Účinek antihypertenziv na variabilitu systolického TK: metaanalýza randomizovaných studií. Podle (10)

Léková skupina oproti všem ostatním skupinám	Pacienti	Studie	Změna CV (95% CI)	p
CCB	106 697	94	-15,50% (-17,60--13,40)	< 0,0001
CCBND	2753	39	-10,59% (-18,52--2,65)	0,0074
DD	81 772	69	-10,32% (-14,06--6,58)	< 0,0001
ARB	39 447	47	10,28% (7,73--12,83)	< 0,0001
ACEI	76 064	125	11,52% (8,99--14,04)	< 0,0001
BB	39 392	78	7,69% (4,23--11,15)	< 0,0001

CV – variační koeficient; CCB – blokátory kalciových kanálů; CCBND – nondihydropyridinové blokátory kalciových kanálů; DD – diuretika; ARB – blokátory receptorů pro angiotenzin II; ACEI – ACE inhibitory; BB – betablokátor

tj. STK > 141 mm Hg a SD > 13 mm Hg, pak prognóza byla nejhorší. Stojí za zmínku, že rozdíl v průměrném systolickém TK mezi výše uvedenými skupinami se může jevit jako nepříliš velký.

Vztah konkrétní léčby hypertenze k variabilitě TK byl zkoumán již dříve. R. 2010 byla publikována metaanalýza 293 farmakologických studií s použitím antihypertenziv; tyto studie zahrnují celkem přes 150 000 jedinců (10). Obr. 7 ukazuje srovnání variačního koeficientu (CV) systolického TK v ordinaci, měřeného na konci a na začátku zahrnutých studií. Je zde patrné, že CV je nejvíce snížen dihydropyridiny (o 15,5 %), z nichž nejčastěji byl použit amlodipin; dalšími léky, které snižovaly CV, jsou nondihydropyridinové kalciové blokátory (o 10,6 %) a thiazidová a thiazidům podobná diuretika (o 10,3 %). Ostatní léky variabilitu spíše zvyšují.

Závěry

Máme velké množství dat ukazujících, že variabilita TK má vztah k prognóze nemocných, a to ať už ji měříme pomocí AMTK, domácího měření nebo srovnáním TK při klinických návštěvách; proto bychom měli měření variability věnovat více pozornosti v klinické praxi. Analýzy rozsáhlých dat ukázaly, že variabilita TK je farmakologickou léčbou ovlivňována rozdílně: nejvíce ji snižují dihydropyridiny a dlouhodobě působící

diuretika. Je pravděpodobné, že vliv na variabilitu TK souvisí s eliminačním poločasem jednotlivých léků, tedy farmakokinetickým parametrem; ten je velmi dlouhý právě např. u amlodipinu nebo chlortalidonu. Na druhou stranu i jiné léky mohou příznivě ovlivnit variabilitu TK, protože nejdůležitější je farmakodynamický účinek, který nemusí být přímo úměrný farmakokinetice, tj. jde o to, jak dlouho příslušný lék způsobuje snížení TK.

Nepochybně správným trendem v léčbě hypertenze je kombinační léčba; v jejím rámci samozřejmě můžeme kombinovat léky, které sice variabilitu TK nesnižují, ale mají jiné prospěšné účinky. Dříve zmíněná studie ASCOT ukázala, že kombinace amlodipinu s perindopilem podávaná vysokorizikovým hypertonikům vedla oproti nejstarší podávané kombinaci betablokátoru s thiazidem k významnému snížení cévních mozkových příhod, KV příhod a KV procedur, incidence diabetu a dokonce celkové mortality (5). Jiná velká studie, PROGRESS, ukázala, že kombinace perindoprilu a diuretika indapamidu významně snížila pravděpodobnost recidivy cévní mozkové příhody (11).

Z uvedeného vyplývá, že v kombinační léčbě je prospěšné kromě léků snižujících variabilitu TK používat blokátory renin-angiotenzinového systému, a to především ACE inhibitory, které mají nejvíce dat o snížení rizika rozvoje orgánových komplikací hypertenze, jmenovitě hypertrofie levé srdeční komory a vysoké tepenné tuhosti.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Parati G, Bilo G, Kollias A, et al. Blood pressure variability: methodological aspects, clinical relevance and practical indications for management - a European Society of management - a position paper. *J Hypertens.* 2023; 41:527-544.
2. Bilo G, Dolan E, O'Brien E, et al. The impact of systolic and diastolic blood pressure variability on mortality is age dependent: Data from the Dublin Outcome Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27:355-364.
3. Palatini P, Saladini F, Mos L, et al. Short-term blood pressure variability outweighs average 24-h blood pressure in the prediction of cardiovascular events in hypertension of the young. *J Hypertens.* 2019;37:1419-1426.
4. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension.* 2008;52:1045-1050.
5. Mancia G, Kjeldsen SE, Zappe DH, et al. Cardiovascular outcomes at different on-treatment blood pressures in the hypertensive patients of the VALUE trial. *Eur Heart J.* 2016;37:955-964.
6. Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, et al. Effect of Antihypertensive Agents on Blood Pressure Variability. The Natrilix SR Versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients (X-CELLENT) Study. *Hypertension.* 2011;58:155-160.
7. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an anti-hypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:895-906.
8. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet.* 2010;375:895-905.
9. Gupta A, Whiteley WN, Godec T. Legacy benefits of blood pressure treatment on cardiovascular events are primarily mediated by improved blood pressure variability: the ASCOT trial. *European Heart Journal.* 2024;45:1159-1169.
10. Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010;375:906-15.
11. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358:1033-41.

Hyponatremie a její úskalí v ko(č/st)ce

Rozdělení časové posloupnosti:

- Akutní: vzniklá maximálně do 48 hodin.
 - Předhospitalizačně špatně zjistitelný údaj, proto ke všem neznámým hyponatremiím přistupovat, jako by byly chronicky vzniklé.
- Chronická: Další postup závisí na symptomech.
 - Nutno korigovat opatrně, denní vzestup natremie nemá převýšit 8–10 mmol/l/den, jinak hrozí osmotický demyelinizační syndrom (kdy již adaptované buňky, zejména neuroglie, zmenšují svůj objem a dochází k poškození myelinových pochev a narušení mezibuněčných spojů).
 - Při vyjádřených symptomech je doporučovaná rychlost korekce stejná, tzn. 8–10 mmol/24 hod., avšak u chronické hyponatremie se doporučuje i nižší 6–8 mmol/l/den.

Symptomaticnost:

- Asymptomatická či mírné symptomy – bolesti hlavy, nauzea, vertigo, únava...
 - Substituce fyziologickým roztokem, při hyperhydrataci furosemid
- Závažné symptomy – porucha vědomí (somnia/sopor), zvracení, křeče, epileptické záchvaty
 - Používat (s opatrností) koncentrované roztoky 3% NaCl

Osmolalita moči:

- Hodnota nižší než 100 mmol/kg
 - Příčiny: přísun čisté vody nebo alkoholu (pivo) – nutná podrobná anamnéza
- Hodnota vyšší než 100 mmol/kg
 - Nutno vyšetřit koncentraci natria v moči

Natrium v moči:

- Nižší hodnota než 30 mmol/l – snížený intravaskulární objem
 - ECT zvýšená – jaterní selhání, kardiální selhání, nefrotický syndrom
 - ECT snižená – průjem, zvracení, ztráty do 3. prostoru
 - ECT normální: snížený příjem sodíku
- Vyšší hodnota než 30 mmol/l
 - Anamnéza onemocnění ledvin nebo užívání diuretické léčby? Pokud ne tak ↓
- ECT snižené – hypoaldosteronismus, renální ztráty, zvracení, CSWS

- ECT v normě – SIADH, insuficience nadledvin, hypothyreóza

Zásadní pro léčbu hyponatremie je **rychlost jejího vzniku**. Velmi často se setkáme s tím, že nebudeme schopni tuto informaci zjistit, a proto je třeba pracovat s takto neznámou hyponatremií, jako by byla chronická. Na rychlosti vzniku závisí strategie léčby a rychlost její korekce. Akutně vzniklou hyponatremií, tzn. vzniklou do 48 hodin (např. při přípravě na kolonoskopii), můžeme substituovat agresivněji, protože se ještě nestihly ustálit nové poměry mezi ICT a ECT v mozku. Jiná situace je u chronické hyponatremie, kde další postup závisí na symptomech. Těžká (Na < 120 mmol/l) symptomatická hyponatremie patří na JIP, kde je nutná pravidelná monitorace životních funkcí a vnitřního prostředí s úpravou terapie ad hoc. Zde je nutno řídit se pravidlem korekce o 8–10 mmol/l/denně. Pokud by se tato mez překročila, hrozí pacientovi osmotický demyelinizační syndrom, kdy velmi zjednodušeně řečeno již adaptované buňky (hlavně neuroglie) zmenšují svůj objem, dochází k poškození myelinových pochev a narušení mezibuněčných spojů. Další možností stran chronicky vzniklé hyponatremie je nízký příjem solutů a bílkovin, toto je časté u pacientů, kteří mají nějakou poruchu příjmu potravy. Není radno zapomínat ani na stavy při chronickém etylabúzu.

Pacient s hyponatremií může mít **symptomy** závažné, mírné nebo nemusí udávat žádné potíže.

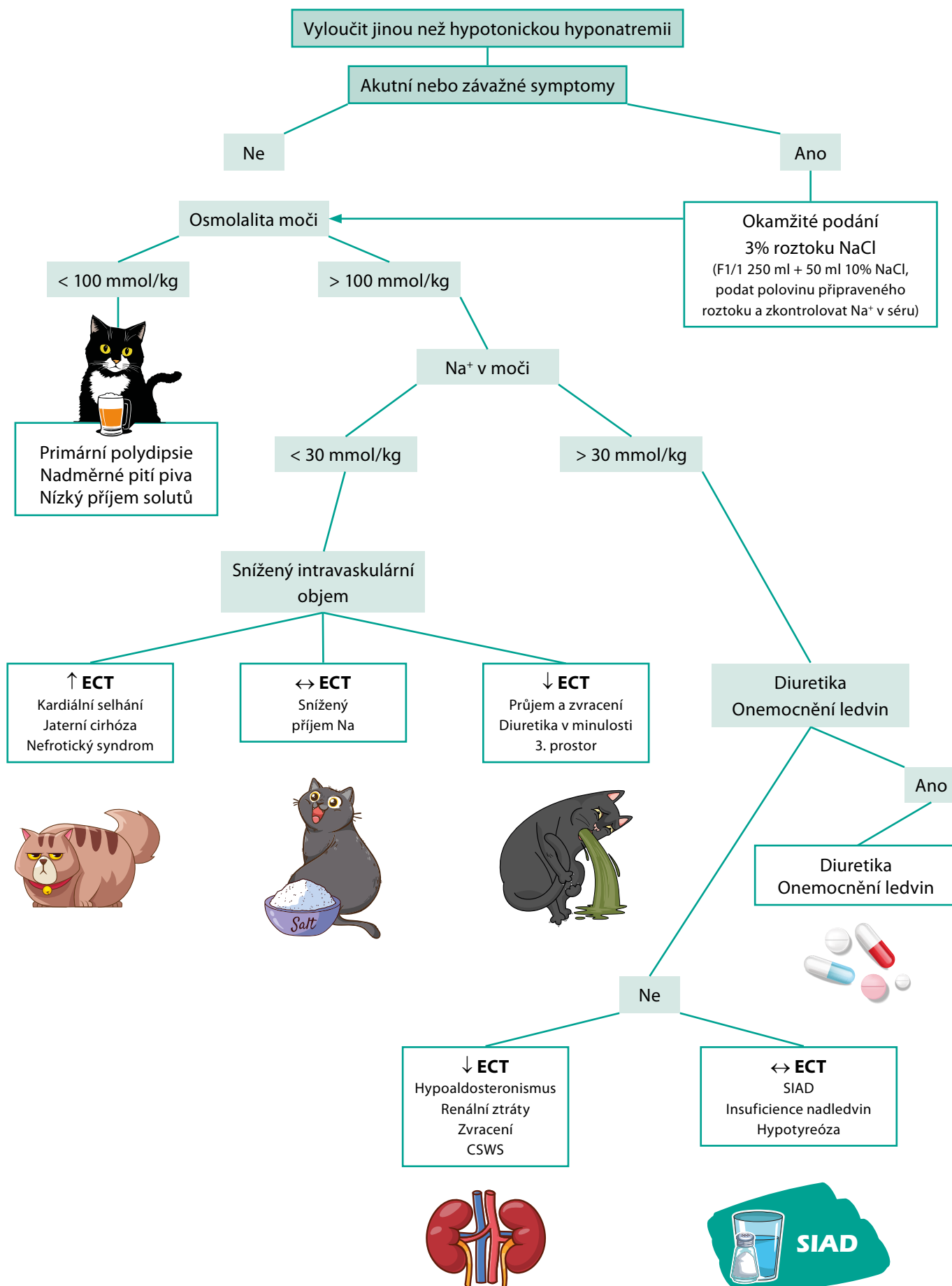
V případě, že má nemocný závažné symptomy, měli bychom použít 3% roztok NaCl. Ten se dá připravit např. smícháním 5 ampulí (10 ml) 10% NaCl s 250 ml 0,9% NaCl, ale s opatrností, aby nedošlo k překročení denní meze pro vzestup natremie při substituci, což je již zmiňovaných 8–10 mmol/l... Po vymizení symptomů můžeme pacienta dále substituovat fyziologickým roztokem, nebo preferenčně krystaloidy.

V rámci rozlišení dalších stavů nezapomínejme na vyšetření **osmolality moči**. Pokud nacházíme hodnotu nižší než 100 mmol/kg, může se jednat o nadměrný přísun čisté vody (polydipsie), nebo např. piva. Zde se musíme jednoznačně opřít o anamnestická data pacienta.

Pokud nám však hodnota vyjde vyšší než 100 mmol/kg, je třeba vyšetřit přímo koncentraci **natria v moči**.

Zde opět přicházíme na rozcestí, které představuje **Na v moči < 30 mmol/l**, při nízkém intravaskulárním objemu je nutno posoudit množství extracelulární tekutiny.

K rychlému a snadnému **posouzení množství extracelulární tekutiny** (ECT) může sloužit klinické vyšetření nebo bedside



ultrazvukové vyšetření dolní duté žíly, její velikosti a kolapsibility (u některých stavů, např. srdečního selhání, je validita nižší), případně doplnění rtg hrudníku (známky městnání v malém oběhu nebo dilatace srdečního stínu).

Zde je třeba poté dle klinického nálezu vyloučit stavy s vyšším ECT (srdeční selhání, jaterní cirhóza atd...). V opačném případě je třeba pátrat po například gastroenteritidách s opakovaným zvracením či průjmy nebo ztrátách volemů do třetích prostor. Samostatným anamnestickým dotazem by měla být otázka na užívání diuretik.

V našem „kočičím pavouku“ se přesouváme k situaci, kde je koncentrace **sodíku v moči > 30 mmol/l**, a i zde je třeba dále rozlišovat a pátrat. Anamnestický dotaz na užívání diuretik může výrazně ulehčit situaci a totéž platí o chronickém onemocnění ledvin. Pokud však odpověď na otázku onemocnění ledvin nebo diuretik zní ne, posouváme se opět k hodnocení množství ECT. Při snížené ECT musíme pomyslet na hypoadosteronismus, ztráty ledvinami nebo například CSWS. V pří-

padě euvolemie se mimo jiné nabízí SIADH, vždy je ale nutné vyloučit hypothyreózu a hypokortikalismus.

SIADH je velmi variabilní onemocnění a také přístup k léčbě SIADH je odlišný. Substituovat pacienta sodíkem nemá smysl, naopak je zapotřebí zvolit restriktci tekutin s event. přidáním tablet NaCl. Otázkou je možnost malé dávky furosemidu, která by však pacienta neměla dehydratovat, cílit by se mělo na stabilizaci vnitřního prostředí.

Problematika hyponatremie a její diagnostiky je komplexní interní záležitost, kde je nutno dívat se na pacienta jako na celek, a to včetně užívané medikace. Věříme, že i s přispěním našeho „kočičího obrázku“ bude váš pohled na hyponatremii o něco příjemnější než doposud.

Použité zkratky:

ECT – extracelulární tekutina

SIADH – syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu

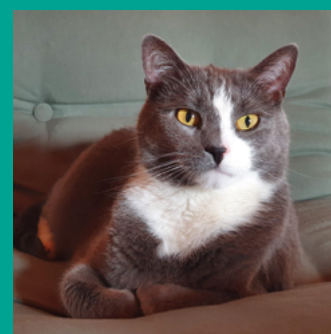
CSWS – syndrom cerebrálně podmíněné ztráty vody

Jste-li předplatiteli časopisu **Vnitřní lékařství**, můžete si tento materiál v kompaktnější podobě stáhnout jako PDF po přihlášení (a ověření předplatného) v sekci **TABULKY PRO PŘEDPLATITELE**.



**Líbí se vám tato nová rubrika?
Máte tip, co dále podobně zpracovat?
Nebo do ní chcete rovnou přispět?**

Napište redaktorce Mgr. Kateřině Dostálové na adresu dostalova@solen.cz.
Na výběr a zpracování textů dohlíží neoficiální maskot redakce kocour Pátek.



Vnitřní lékařství

na rok 2025

Už máte předplaceno?

PŘEDPLATNÝM ČASOPISU NA ROK 2025 ZÍSKÁTE:

20% slevu
na **kongresy*** pořádané společností SOLEN

Přístup do archivu praktických tabulek pro internisty

Tematická suplementa

Cena předplatného na rok 2025

1 950 Kč

(8 čísel/rok)

Objednávejte

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz
předplatne@solen.cz



* platí pro kongresy uvedené v seznamu →



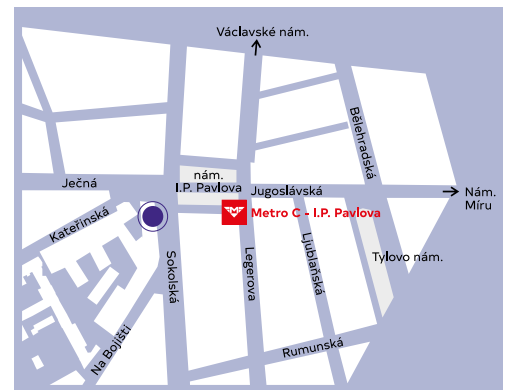
KONFERENČNÍ PROSTORY V CENTRU PRAHY



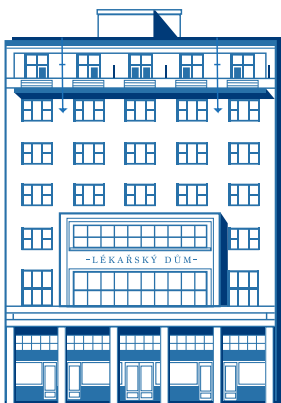
LÉKAŘSKÝ DŮM
VELKÝ PŘEDNÁŠKOVÝ SÁL
PRO 110 OSOB
A DALŠÍ PROSTORY



OBČERSTVENÍ ZAJIŠŤUJE
CAFÉ PURKYNĚ



PŘÍMO NA STANICI METRA C
I. P. PAVLOVA



Pro více informací nás neváhejte kontaktovat:



Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, z.s.

Sokolská 490/31, 120 00 Praha 2
Tel.: +420 224 266 217, Mobil: +420 606 624 165
E-mail: hs@cls.cz



www.cls.cz

Vnitřní lékařství

Ročník 71, 2025, číslo 2

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Výkonní šéfredaktoři:

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

Užší redakční rada:

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D., MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.,
MUDr. Hana Šarapatková, Ph.D., MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.,
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D.,
prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Širší redakční rada:

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM, prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.,
prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., prof. MUDr. Petr Husa, CSc., doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH,
doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc., prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.,
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, prof. MUDr. Michal Kršek, CSc.,
MUDr. Jana Lacinová, prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc, FRCP,
prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc, FRCP, MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.,
MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D., prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA,
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., prof. MUDr. Jindřich Špínar, CSc.,
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.,
doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.



Vydavatel:

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o. s.
Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359

Adresa redakce:

SOLEN, s. r. o., Lazecká 297.51, 779 00 Olomouc
tel: +420 582 397 407, www.solen.cz

Redaktorka:

Mgr. Kateřina Dostálová, dostalova@solen.cz
tel: +420 725 003 510

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

Obchodní oddělení:

Mgr. Martin Jíša, jisa@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6
tel: +420 734 567 855

**Vydavatel nese odpovědnost za údaje
a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.**

**Reprodukce obsahu je povolena pouze
s přímým souhlasem redakce.**

**Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit
či stylisticky upravovat.**

Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2025
je 1 950 Kč.

Časopis můžete objednat na www.solen.cz,
e-mailem: predplatne@solen.cz,
telefonem: +420 734 254 064

Předplatné v SR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2025 je 116 €.

Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s.
Oddelenie inej formy predaja
P. O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3
tel: 0800 188 826
e-mail: predplatne@mpkapa.eu
www.ipredplatne.sk

Registrace MK ČR pod číslem E 1202

ISSN 0042-773X (print), ISSN 1801-7592 (on-line)

Citační zkratka: Vnitř Lék.

Časopis je indexován v:

EMBASE: Excerpta Medica, SCOPUS, MEDLINE, Index Medicus,
Bibliographia medica Českoslovac, Bibliographia medica Slovaca,
Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex





Novinka

Dávky šité na míru v silách:

40/1,5 mg a 80/1,5 mg telmisartanu / indapamidu
v tabletách s řízeným uvolňováním¹

Tedenomo[®]

telmisartanum / indapamidum

Tablety s řízeným uvolňováním 40 mg/1,5 mg; 80mg/1,5 mg

TEDENOMO

Zkrácená informace o přípravku

Název přípravku: Tedenomo 40 mg/1,5 mg, Tedenomo 80 mg/1,5 mg tablety s řízeným uvolňováním. **Složení:** Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje: 40 mg telmisartanu a 1,5 mg indapamidu nebo 80 mg telmisartanu a 1,5 mg indapamidu. **Indikace:** Přípravek Tedenomo je indikován k substituční terapii esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je adekvátně kontrolován kombinací telmisartanu a indapamidu podávanými současně ve stejných dávkách jako jsou v kombinaci, ale jako samostatné tablety. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku Tedenomo je jedna tableta denně. Fixní kombinace není vhodná pro iniciační terapii. Pacienti mají mít před převedením na přípravek Tedenomo krevní tlak kontrolován stabilními dávkami monokomponent užívaných současně. Dávka přípravku Tedenomo má být založena na dávkách jednotlivých složek kombinace v době přechodu. Pokud je nutná změna dávkování, má být provedena individuální titrací jednotlivých složek kombinace. Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min) je přípravek Tedenomo kontraindikován. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávkování nutná, ale thiazidy a příbuzná diuretika jsou plně účinná pouze tehdy, když je funkce ledvin normální nebo jen minimálně snižena. Přípravek Tedenomo je při těžké poruše funkce jater kontraindikován. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nemá dávka přípravku Tedenomo překročit 40 mg/1,5 mg. U starších pacientů není úprava dávky nutná, ale hladina kreatininu v plazmě musí být upravena s ohledem na věk, tělesnou hmotnost a pohlaví. Starší pacienti mohou být léčení přípravkem Tedenomo, pokud je funkce ledvin normální nebo jen minimálně narušená. Přípravek Tedenomo není doporučen u dětí a dospívajících ve věku do 18 let. Perorální podání jednou denně, nejlépe ráno, tablety mají být spolknuty vcelku s tekutinou, s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, na sulfonamidy nebo na kteroukoliv pomocnou látku. 2. a 3. trimestr těhotenství. Těžká porucha funkce jater nebo jaterní encefalopatie. Těžká porucha funkce ledvin. Hypokalemie. Obstrukční poruchy žlučových cest. Současné podávání telmisartanu s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²). **Zvláštní upozornění:** Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být zahájena během těhotenství. Přípravek nesmí být podáván pacientům s cholestázou, obstrukcí žlučovýchodů nebo těžkou poruchou funkce jater. Pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater se má přípravek podávat se zvýšenou opatrností, v případě vzniku jaterní encefalopatie je nutno podávání okamžitě zastavit. Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu hrozí zvýšené riziko závažné hypotenze a renální nedostatečnosti. Snižování intravaskulárního objemu a/nebo deplece sodíku se má před podáním přípravku korigovat. U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje pravidelné sledování hladiny draslíku a kreatininu. Druhá blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se nedoporučuje. Léčba přípravkem Tolvacem se nedoporučuje u pacientů s primárním aldosteronismem. Zvýšená opatrnost je nutná u pacientů se stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo s hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií. U pacientů s diabetem je vhodné pravidelné sledování hladiny glukózy v krvi, s případnou úpravou dávky inzulinu nebo antidiabetik, protože se může objevit hypoglykémie. Jestliže se během léčby objeví fotosenzitivní reakce, je doporučeno léčbu přerušit. Hladinu sodíku je nutno sledovat ještě před zahájením léčby a pak jí v pravidelných intervalech kontrolovat. U rizikových pacientů se doporučuje pečlivě monitorovat hladinu draslíku v séru. Telmisartan a další antagonisté receptoru angiotenzinu II zjevně navozují u černošské populace méně výrazné snížení krevního tlaku než u jiných lidských ras. Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální eufazii s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Primární léčbou je co nejrychlejší přerušování užívání léků. Při nadměrném snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou chorobou srdeční může dojít k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě. Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. **Interakce:** Dioxin, draslík setřící diuretika nebo doplňky obsahující draslík, lithium, nesteroidní protizánětlivé léky (NSA), diuretika, jiná antihypertenziva, kortikosteroidy, antiarytmika třídy Ia a III, některá antipsychotika (např. fenothiaziny, benzamidy, butyrofenony, pimozid),



DOBRÁ SNÁŠENLIVOST²



MINIMÁLNÍ VÝKYVY TLAKU²



24 HODINOVÁ KONTROLA TLAKU¹

inhibitory ACE, amfotericin B (i.v.), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podání), tetrakosaktid, stimuluji laxativa, baklofen, alopurinol, metformin, jodované kontrastní látky, imipraminová antidepresiva, neuroleptika, soli vápníku, cyklosporin, takrolimus, tetrakosaktid. **Těhotenství a kojení:** Přípravek je kontraindikován v průběhu 2. a 3. trimestru těhotenství a není doporučen v průběhu 1. trimestru těhotenství. Podávání přípravku během kojení se nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek může individuálně vyvolat různé reakce související s poklesem krevního tlaku, zejména na začátku léčby. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že se mohou objevit závratě nebo ospalost. **Nežádoucí účinky:** Časté a velmi časté: Hypokalemie, makulopapulární vyrážky, hypersenzitivní reakce. **Balení:** 30 tablet s řízeným uvolňováním. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem. Tento léčivý přípravek nevyžaduje zvláštní podmínky uchovávání.

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

Datum registrace: 22. 10. 2024. Držitel rozhodnutí o registraci: Krka, d.d., Novo mesto, Slovinsko. Reg. č.: 40 mg/1,5 mg: 58/360/23-C, 80 mg/1,5 mg: 58/361/23-C. Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Nepřetřžitá veřejná informace služba: tel: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz, www.krka.cz.

Literatura:

1. SPC Tedenomo

2. European Patent Office (EPO) [internet]. 2024. [cited Oct 2024].

Available from: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/082846360/publication/WO2023001880A1?q=pn%3DWO2023001880A1>

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

Sil. Med. 4/2025, Czech Republic, 2025 I-JU-A4-20