

Vnitřní lékařství

6

2026
ROČNÍK 72

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



HLAVNÍ TÉMA: KARDIO-RENO-METABOLICKÉ KONTINUUM

SGLT2 inhibitory v kardiologii, nefrologii a diabetologii: kdo je „must-have“, jak je nasazovat a kdy vysazovat

Role inhibitorů SGLT2 v ambulanci kardiologa

Agonisté receptoru GLP-1 v léčbě obezity, kde jsme dnes a co nás čeká?

Dyslipidemie u kardio-reno-metabolického syndromu

Sekvenování a kombinace terapií při kardio-reno-metabolickém syndromu: GLP-1 RA, SGLT2 inhibitory, hypolipidemika a antagonisté mineralokortikoidních receptorů

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Moderní léčba hereditárního angioedému s deficitem C1 inhibitoru: od kontroly atak k úplné kontrole onemocnění

Cushingův syndrom: současný pohled

KAZUISTIKY

Syndromy deficiencie thiaminu – kazuistika a přehled

Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou



We are **Always Ahead** | We **Grow as One** | We **Care**



www.medisonpharma.com

Medison Pharma s. r. o., Plynární 1617/10, 170 00 Praha 7, office.prague@medisonpharma.com
Datum přípravy: únor 2026, CZ-MEDI-001-02/2026-R01

Může to být akutní jaterní porfýrie?

Silná difúzní bolest břicha¹⁻³

+ 1 nebo více z následujících příznaků



**Úzkost, deprese, nespavost
nebo zmatenost¹⁻³**

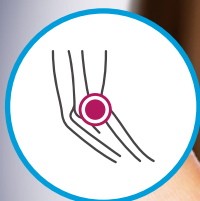


**Nauzea
nebo zvracení¹⁻³**



**Hypertenze
a tachykardie¹⁻³**

**Slabost nebo bolest
končetin¹⁻³**



**Věnujte
pozornost
kombinaci
těchto
5 příznaků**

Věděli jste, že: 25 – 35 % pacientů s AJP trpí hyponaterémií³ ~90 % pacientů s příznaky jsou ženy ve věku 15 – 50 let¹

Při podezření na AJP jednejte okamžitě:

1 odeberte vzorek moči

2 chraňte před světlem

3 odešlete vzorek k otestování

AJP, Akutní jaterní porfýrie

Reference: 1. Wang B, Bonkovsky HL, Lim JK, Balwani M. *Gastroenterology*. 2023;164(3):484–491. 2. Gouya L, Ventura P, Balwani M, et al. *Hepatology*. 2020;71(5):1546–1558. 3. Ventura P, Cappellini MD, Biolcati G, et al. *Eur J Intern Med*. 2014;25(6):497–505.

Určeno pouze pro zdravotnické odborníky.

Podpořeno a financováno společností Alnylam Pharmaceuticals, Inc a Medison Pharma s.r.o.

Medison Pharma s.r.o., Plynární 1617/10, 170 00 Praha 7, email: office.czech@medisonpharma.com

Všechna práva vyhrazena.

Datum přípravy: 06/2026, CZ-ALN-048-06/2026

MEDISON

 **Alnylam®**

Kardio-reno-metabolické kontinuum: návrat k integrující roli vnitřního lékařství

Současná medicína je charakterizována stále hlubší specializací. Diabetolog se soustředí na diabetes, kardiolog na srdce, nefrolog na ledviny, obezitolog na nadměrnou tělesnou hmotnost a lipidolog na poruchy metabolismu lipidů. Biologie našich pacientů však hranice jednotlivých odborností nerespektuje. Obezita, inzulinová rezistence, diabetes 2. typu, dyslipidemie, chronické onemocnění ledvin, aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění a srdeční selhání představují různé manifestace vzájemně propojených patofyziologických procesů. Právě jejich společné vnímání stojí za konceptem kardio-reno-metabolického (KRM) syndromu, který se v posledních letech dostává do centra pozornosti.

Téma tohoto čísla Vnitřního lékařství je proto mimořádně aktuální. Současně dobře připomíná jednu ze základních rolí interní medicíny – schopnost nahlížet na nemocného jako na celek a integrovat poznatky jednotlivých subspecializací.

Koncept KRM je shrnutím poznání, že dysfunkční tuková tkáň, inzulinová rezistence, chronický subklinický zánět, endoteliální dysfunkce a neurohumorální aktivace vytvářejí prostředí, ve kterém se metabolická porucha postupně promítá do postižení cév, myokardu i ledvin. Rozvoj renální dysfunkce následně dále potencuje kardiovaskulární riziko a vzniká začarovaný kruh, který nelze účinně ovlivnit léčbou zaměřenou pouze na jediný rizikový faktor.

Zásadní změnou posledních let je skutečnost, že jsme získali farmakologické nástroje schopné zasahovat současně několik částí tohoto kontinua. Snad nejvýraznějším příkladem jsou inhibitory SGLT2. Jak ukazuje ve svém příspěvku Jan Škrha, léková skupina původně uvedená do klinické praxe jako perorální antidiabetika dnes výrazně překročila hranice diabetologie. Glifloziny se staly jedním ze základních pilířů léčby srdečního selhání a chronického onemocnění ledvin, a to také u nemocných bez diabetu. Jejich příběh je současně pozoruhodným příkladem toho, jak výsledky klinických studií mohou během relativně krátké doby zcela změnit naše chápání určité farmakologické skupiny. Tyto úvahy a praktická doporučení zaměřená na časnou identifikaci kandidátů gliflozinů z kardiologické perspektivy předkládá ve svém článku také Petra Buděšinská.

Druhým mimořádně dynamickým terapeutickým směrem je inkretinová léčba. Dita Pichlerová ve svém článku dokumentuje, jak významně

se změnil náš pohled na agonisty receptoru GLP-1 z pohledu obezitologa. Výsledky studií LEADER, SUSTAIN-6, SELECT či FLOW postupně rozšířily diskusi od kontroly glykemie a tělesné hmotnosti ke kardiovaskulární a renální protekci. Současně přibývají data o ovlivnění jaterního postižení, zánětu, spánkové apnoe a dalších komplikací obezity.

Významnou součástí KRM syndromu zůstává aterogenní dyslipidemie, které se věnuje David Karásek. U nemocných s inzulinovou rezistencí a diabetem nemusí samotná koncentrace LDL-cholesterolu plně vystihovat jejich aterogenní lipoproteinovou zátěž. Hypertriglyceridemie, remnantní lipoproteiny, malé denzní LDL částice a zvýšený počet aterogenních částic představují další komponenty reziduálního rizika. I zde se proto uplatňuje princip komplexního hodnocení nemocného a individualizace léčby.

Michal Dubský pak ve svém příspěvku spojuje jednotlivé komponenty KRM syndromu do praktické terapeutické strategie. Právě zde se možná odehrává nejvýznamnější změna našeho současného uvažování. Již se neptáme pouze, který lék použít na diabetes, hypertenzi, dyslipidemii nebo renální insuficienci. Stále častěji se ptáme, jak u konkrétního nemocného vhodně kombinovat intervence, které současně snižují metabolické, aterosklerotické, renální a kardiovaskulární riziko.

S tím přichází i nový problém – jak rychle máme účinnou léčbu zavádět. Tradiční postupné přidávání jednotlivých léčiv v dlouhých časových intervalech může u vysoce rizikového pacienta znamenat zbytečnou ztrátu času. Současná evidence stále více podporuje časnou implementaci léčebných postupů s prokázaným prognostickým benefitem a u vhodných nemocných také jejich kombinaci.

Kardio-reno-metabolická medicína není vznikem další subspecializace. Je spíše návratem k integrujícímu principu interny. Pacient s obezitou, diabetem, albuminurií, dyslipidemií a počínajícím srdečním selháním nepotřebuje pět různých pohledů na pět diagnóz. Potřebuje jednu promyšlenou strategii vycházející z jeho celkového rizika a směřující k ochraně orgánů a zlepšení dlouhodobé prognózy.

S díky autorům, kteří do aktuálního čísla Vnitřního lékařství přispěli a přáním příjemného čtení

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu

1. LF UK a VFN, Praha

Obsah



EDITORIAL / EDITORIAL

Kardio-reno-metabolické kontinuum: návrat k integrující roli vnitřního lékařství

Michal Vrablík - - - - - 356

HLAVNÍ TÉMA / MAIN TOPIC

SGLT2 inhibitory v kardiologii, nefrologii a diabetologii: kdo je „must-have“, jak je nasazovat a kdy vysazovat

SGLT2 inhibitors in cardiology, nephrology, and diabetes care: who should take them, how to start treatment, and when to discontinue
Jan Škrha - - - - - 360

Role inhibitorů SGLT2 v ambulanci kardiologa

The role of SGLT2 inhibitors in outpatient cardiology practice
Petra Buděšínská - - - - - 364

Agonisté receptoru GLP-1 v léčbě obezity, kde jsme dnes a co nás čeká?

GLP-1 Receptor Agonists in Obesity Treatment: where we are today and what can we expect?
Dita Pichlerová - - - - - 374

Dyslipidemie u kardio-reno-metabolického syndromu

Dyslipidemia in cardio-reno-metabolic syndrome
David Karásek - - - - - 382

Uperold®

kalcifediol 255 µg

O KROK NAPŘED

V LÉČBĚ I PREVENCI¹ NEDOSTATKU VITAMINU D

JEDNA TOBOLKA JEDNOU MĚSÍČNĚ
ŘEŠENÍ PRO MNOHO PACIENTŮ^{1,3}



JEDNODUCHÉ DÁVKOVÁNÍ¹



RYCHLEJŠÍ EFEKT^{1,2}



ÚČINNÁ LÉČBA^{1,2}

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 hyperkalciurie, 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 větš 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 indukční enzymy; srdeční glykosidy; léky, které snižují absorpci kalcifediolu, jako je kolestyramin, kolestipol nebo olistat; 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 hyperkalciurie. **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, Brandi 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. 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 (Peréz et al., 2021): Design studie: Roční dvojité 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 cholekalciferolem. Pacienti: Pacientky (n = 303) s výchozí sérovou hladinou 25(OH)D < 50 nmol/l byly randomizovány v poměru 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 cholekalciferolu 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 cholekalciferolem (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.

CZ-UPE-6-2025_MFLOW
Materiál schválen: červen 2025

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4 – Michle, tel.: 267 199 333, e-mail: office@berlin-chemie.cz

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

HLAVNÍ TÉMA / MAIN TOPIC

Sekvenování a kombinace terapií při kardio-reno-metabolickém syndromu: GLP-1 RA, SGLT2 inhibitory, hypolipidemika a antagonisté mineralokortikoidních receptorů

Sequencing and combination of therapies in the cardiovascular-kidney-metabolic syndrome: GLP-1 RA, SGLT2 inhibitors, lipid-lowering drugs and mineralocorticoid receptor antagonists

Michal Dubský - - - - - 388

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Changes in diabetes care assessed from the number of HbA1c assays performed during COVID pandemic in Slovakia

Zmeny v starostlivosti o diabetes hodnotené podľa počtu vyšetrení HbA1c vykonaných počas pandémie COVID-19 na Slovensku

Martin Jankovský, Jozef Lacka, Viktor Oliver Rácz, Petra Ištokovičová, Elena Tibenská, Peter Jackuliak

Skóre karotických plátov a riziko koronárnej choroby srdca u pacientov s artériovou hypertenziou

Carotid Plaque Score and the Risk of Coronary Artery Disease in Patients with Arterial Hypertension

Danko Škultétyová, Slavomíra Filipová, Ján Postulka

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Moderní léčba hereditárního angioedému s deficitem C1 inhibitoru: od kontroly atak k úplné kontrole onemocnění

Modern treatment of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: from attack control to complete disease control

Roman Hakl, Jan Baroš, Jiří Litzman - - - - - 396

Cushingův syndrom: současný pohled

Cushing's syndrome: current view

Michal Kršek - - - - - 402

Toxicita protinádorové léčby

Hemat oncology treatment toxicity

Simona Pavúkova, Roman Králik, Juraj Payer, Ľuboš Drgoňa

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Syndromy deficiencie thiaminu – kazuistika a přehled

Thiamine deficiency syndromes – case report and overview

Jiří Müller, Jaroslav Raděj, Lenka Valešová, Miroslav Kříž, Roman Pavlík, Alena Vondráková,

Martin Matějovič - - - - - 413

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL / PHARMACOLOGICAL PROFILE

Aprocitentan – duální inhibitor receptoru pro endotelin pro léčbu rezistentní arteriální hypertenze

Aprocitentan – a dual endothelin receptor antagonist for the treatment of resistant arterial hypertension

Jitka Mlíková Seidlerová

5. kongres **diabetologie pro praxi**

Olomouc

28. ledna 2027

Novinky ve farmakoterapii

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

Case-based learning – interaktivní kazuistiky z diabetologie

MUDr. Ondřej Krystyník, Ph.D.

Diabetes ve vyšším věku: geriatrie, frailty, sarkopenie a kognice

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Diabetes a onkologie: obousměrný vztah s dopadem na každodenní praxi

doc. MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D.

Zvýhodněný poplatek

Registrujte se do

30. 11. 2026

~~1300 Kč~~

900 Kč

40% SLEVA

pro účastníky
do 35 let

20% SLEVA

pro předplatitele

Pořadatel a kontakt

SOLEN, s. r. o., v odborné spolupráci se III. interní klinikou – nefrologickou,
revmatologickou a endokrinologickou FN Olomouc

Markéta Slezáková, slezakova@solen.cz, +420 721 135 146



SGLT2 inhibitory v kardiologii, nefrologii a diabetologii: kdo je „must-have“, jak je nasazovat a kdy vysazovat

Jan Škrha

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

SGLT2 inhibitory neboli glifloziny, původně vyvinuté jako perorální antidiabetika s mírným diuretickým a glykosurickým efektem, se postupně staly základním pilířem léčby srdečního selhání a chronického onemocnění ledvin, a to bez ohledu na přítomnost diabetu. Tento článek má za cíl shrnout aktuální postavení SGLT2i napříč obory vnitřního lékařství, definovat optimálního pacienta pro jejich nasazení a poskytnout praktický návod pro jejich bezpečný management, se zvláštním zřetelem na perioperační péči.

Klíčová slova: SGLT2 inhibitory, glifloziny, srdeční selhání, chronické onemocnění ledvin, euglykemická ketoacidóza.

SGLT2 inhibitors in cardiology, nephrology, and diabetes care: who should take them, how to start treatment, and when to discontinue

SGLT2 inhibitors, also known as gliflozins, were originally developed as oral antidiabetic agents with mild diuretic and glycosuric effects; they have gradually become a cornerstone of treatment for heart failure and chronic kidney disease, regardless of the presence of diabetes. This article aims to summarize the current status of SGLT2i across internal medicine specialties, define the optimal patient for their use, and provide practical guidance for their safe management, with particular emphasis on perioperative care.

Key words: SGLT2 inhibitors, gliflozins, heart failure, chronic kidney disease, euglycemic ketoacidosis.

Úvod

Poslední dekáda přinesla v diabetologii myšlenkový zlom. Léčba diabetu 2. typu (DM2) již není striktně glukocentrická a naopak ovlivňuje celou řadu významných komorbidit. SGLT2 inhibitory (SGLT2i, inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2) neboli glifloziny, původně vyvinuté jako perorální antidiabetika s mírným diuretickým a glykosurickým efektem, se postupně staly základním pilířem léčby srdečního selhání (HF) a chronického onemocnění ledvin (CKD), a to bez ohledu na přítomnost diabetu. Aktuální postavení SGLT2i napříč obory vnitřního lékařství tak ukazuje význam těchto léků v moderní farmakoterapii.

Proč mění SGLT2i guidelines

Historický milník představovala studie EMPA-REG OUTCOME, která jako první prokázala, že empagliflozin u pacientů s DM2

a preexistujícím kardiovaskulárním (KV) onemocněním snižuje KV mortalitu o 38 % a riziko hospitalizace pro srdeční selhání o 35 % (1). Tento benefit byl nezávislý na poklesu glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}). Následovaly studie, které definitivně etablovaly SGLT2i v kardiologii. DAPA-HF a EMPEROR-Reduced prokázaly signifikantní snížení KV mortality a hospitalizací pro HF, a to i u pacientů bez diabetu, u pacientů se srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí (HFrEF) (2, 3). Následně studie EMPEROR-Preserved a DELIVER jako první v historii prokázaly zásadní benefit (snížení kompozitního cíle KV úmrtí a hospitalizace pro HF) i u pacientů se srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF), pro které do té doby neexistovala efektivní léčba (4, 5).

Nefrologické studie CREDENCE, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY navíc jasně demonstrovaly zpomalení progresu renální insuficience a oddálení

nutnosti dialýzy u širokého spektra pacientů s chronickým onemocněním ledvin (opět i bez přítomnosti diabetu) (6, 7).

Kdo je „must-have“ pacient pro SGLT2 inhibitor?

Z pohledu běžné interní praxe je nezbytné aktivně vyhledávat pacienty, kteří z léčby profitují nejvíce. Lze je rozdělit do tří základních skupin:

1. Pacient s diabetem 2. typu a vysokým kardiovaskulárním rizikem: Pacient s DM2 a dokumentovaným aterosklerotickým KV onemocněním, po infarktu myokardu, s ischemickou chorobou dolních končetin nebo po CMP. Zde je vhodné nasadit SGLT2i (optimálně spolu s inkretinovou terapií) primárně pro redukcí MACE (Major Adverse Cardiovascular Events), samozřejmě i s výrazným efektem na zlepšení kompenzace diabetu.
2. Pacient se srdečním selháním (s jakoukoliv ejekční frakcí (EF), s diabetem i bez něj): Každý symptomatický pacient se srdečním selháním by měl mít v medikaci SGLT2i. V případě HFrEF tvoří jeden ze čtyř pilířů účinné farmakoterapie (spolu s ARNI/ACEi, beta-blokátory a MRA). U HFpEF jde o jedinou plně evidence-based terapii zlepšující hlavní KV endpointy.
3. Pacient s chronickým onemocněním ledvin (s diabetem i bez něj): Pacienti s eGFR (odhadovanou glomerulární filtrací) $> 0,33 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ ($> 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), případně přítomnou albuminurií, jsou optimální kandidáti k terapii SGLT2i, které dramaticky zpomalují pokles renálních funkcí. Přibývají rovněž data o nefroprotektivitě inkretinové léčby, její účinnost je však ve srovnání s SGLT2i nižší.

Praktické nasazení v ordinaci

Nasazení SGLT2i je z klinického hlediska velmi bezpečné a nevyžaduje složitou titraci dávky. Dávka je „one-size-fits-all“ (např. empagliflozin 10 mg 1x denně, dapagliflozin 10 mg 1x denně).

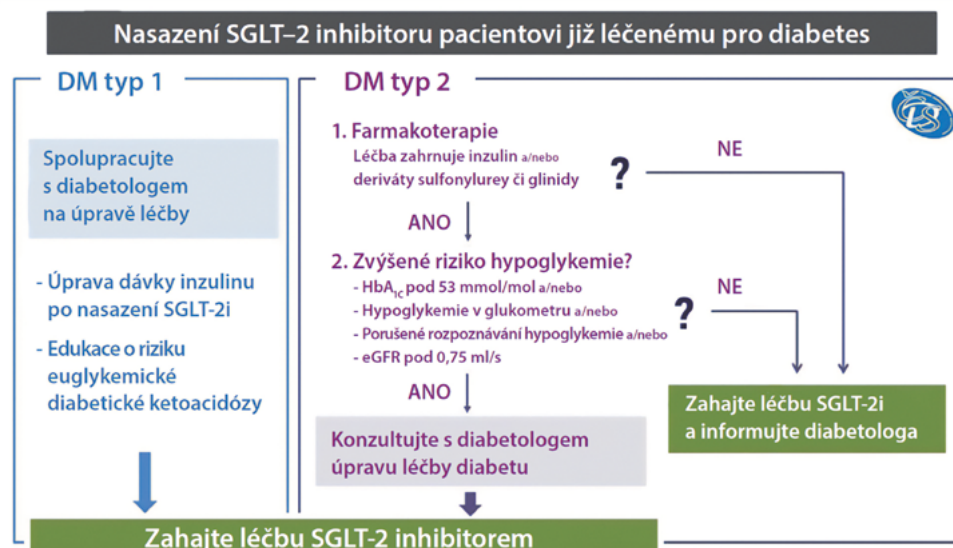
Pravidla a doporučení při iniciaci:

- **Diabetes v anamnéze:** SGLT2i by měl být základní součástí léčby diabetu 2. typu, obzvláště pokud spadá do jedné z výše

uvedených skupin. Ve vztahu k stávající antidiabetické medikaci konkrétního pacienta je vhodné posoudit riziko hypoglykemie. V roce 2023 vydala Česká diabetologická společnost „Doporučení pro mezioborovou spolupráci při zahájení léčby SGLT-2 inhibitory z jiných než diabetologických indikací“, které názorně ukazuje, u kterého pacienta s diabetem je vhodné nasazení SGLT2 inhibitoru předem s diabetologem konzultovat (Obr. 1) (8). Jedná se hlavně o osoby léčené hypoglykemizujícími antidiabetiky (inzuliny, deriváty sulfonylurey, glinidy) se zvýšeným rizikem rozvoje hypoglykemie ($\text{HbA}_{1c} < 53 \text{ mmol/mol}$, četné hypoglykemie dle selfmonitoringu, snížená glomerulární filtrace s $\text{eGFR} < 0,75 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ ($< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), popř. porušené rozpoznávání hypoglykemiemi). Léčba SGLT2 inhibitory u pacientů s diabetem 1. typu by měla být vždy předem konzultována s diabetologem, nejen pro riziko hypoglykemie, ale také euglykemické ketoacidózy (viz níže). SGLT2i by neměly být nově nasazovány (popř. by měly být raději dočasně vysazeny, pokud již jsou součástí chronické medikace) u osob s aktivní ulcerací v rámci syndromu diabetické nohy (10).

- **Renální funkce:** Lze iniciovat při $\text{eGFR} > 0,33 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ ($> 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Nelze očekávat významný hypoglykemizující efekt při $\text{eGFR} < 0,75 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ ($< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ale kardio-renální protekce je plně zachována. Po nasazení je běžný iniciální, reverzibilní pokles eGFR (tzv. „eGFR dip“ o cca 10–15 %), který není důvodem k vysazení léčby; naopak predikuje dlouhodobý renoprotektivní efekt.
- **Kombinace s inkretinovou léčbou:** jedná se o velmi potentní kombinaci nejen při dosahování optimální kompenzace diabetu (bez významného nárůstu rizika hypoglykemie), ale také při redukcí tělesné hmotnosti, KV rizika a progresu renální insuficience.
- **Kombinace s diuretiky:** SGLT2i mají mírný natriuretický/osmotický efekt. U euvolemických pacientů na vyšších dávkách kličkových diuretik je vhodné zvážit mírnou redukcí dávky furosemidu (cca o 25–50 %), aby se předešlo depleci volumu a hypotenzi.

Obr. 1. Nasazení SGLT2 inhibitoru pacientovi s již léčeným diabetem (8)



- **Kombinace s antihypertenzivy:** SGLT2i přispívají svým diuretickým efektem k mírnému poklesu krevního tlaku. Proto je vhodné zvážit částečnou redukci dávky antihypertenziv, popř. alespoň poučit pacienta o této možnosti v případě hypotenze.
- **Edukace pacienta:** Zásadní je edukace o genitální hygieně (prevence mykotických infekcí, které jsou nejčastějším, byť benigním nežádoucím účinkem) a varování před stavy spojenými s dehydratací. Zároveň je vhodné poučit pacienta o tzv. Sick-day rules a vhodném vysazování medikace před operací (Tab. 1).

Perioperační management a syndrom euglykemické diabetické ketoacidózy (euDKA)

Perioperační vysazování gliflozinů je vysoce aktuálním tématem, které v klinické praxi naráží na nedostatečnou informovanost. Chirurgický stres, lačnění a deplece tekutin u pacientů užívajících SGLT2i představují riziko rozvoje euglykemické diabetické ketoacidózy (euDKA) (9). SGLT2i snižují glykemii exkrecí glukózy, což vede k poklesu plazmatického inzulinu a vzestupu glukagonu. Tento posun v poměru inzulin/glukagon stimuluje lipolýzu a hepatální ketogenezi. Během chirurgického stresu se uvolňují další kontraregulační hormony (katecholaminy, kortizol). Nízká hladina plazmatické glukózy (díky glykosurii) může maskovat rozvíjející se ketoacidózu – pacienti mají těžkou metabolickou acidózu s ketonemií, ale glykemie je často < 14 mmol/l (proto „euglykemická“).

Dle stanoviska FDA, EMA a doporučení odborných společností (např. ADA, EASD) je nutné **včasně vysadit medikaci před elektivním chirurgickým výkonem spojeným s lačněním či narušením příjmu potravy** – optimálně **3 dny** před výkonem [dapagliflozin (Forxiga),

empagliflozin (Jardiance), kanagliflozin (Invokana)], resp. **4 dny** [ertugliflozin (Steglatro)].

U urgentních výkonů, kde nelze lék s předstihem vysadit, musí být pacient pečlivě monitorován – zásadní je měření acidobazické rovnováhy a **přímé měření hladiny ketolátů v krvi** (beta-hydroxybutyrát, pokud je měření k dispozici), nikoliv pouze ketonů v moči. Pokud se rozvine euDKA, lékem volby je masivní hydratace a kontinuální intravenózní infuze inzulinu (současně s glukózou, aby se zabránilo těžké hypoglykemii, jelikož glykemie není vysoká).

Léčbu SGLT2i lze po operaci znovu zahájit až v momentě, kdy je pacient plně stabilizovaný, normovolemický, schopen přijímat plnou perorální stravu a nemá žádné znaky probíhající infekce či akutního selhání ledvin.

Tab. 1. Perioperační protokol SGLT2i a „Sick-day rules“

Fáze péče	Klinický postup u pacientů na SGLT2i
Ambulantní příprava (3–4 dny před operací)	Vysazení SGLT2i (dapagliflozin/empagliflozin: 3 dny, ertugliflozin: 4 dny). Náhrada jiné antidiabetické medikace dle aktuální glykemie (zejm. u DM2 pacientů občas nutnost přechodu na inzulinový režim).
Den operace a hospitalizace	Monitoring acidobazické rovnováhy a ketonemie (při podezření na nauzeu, zvracení, tachykardii, tachypnoii). Udržování adekvátní hydratace.
Management emergentních stavů (euDKA)	Při diagnóze euDKA ihned zahájit i. v. podávání inzulinu v kombinaci s i. v. roztoky glukózy a agresivní hydrataci krystaloidy.
Pooperační obnova terapie	Re-iniciace SGLT2i až po obnovení plného p. o. příjmu a dosažení plné hemodynamické stability.
Běžná „Sick-day rules“ (pacient doma)	Dočasné přerušení medikace SGLT2i při akutních gastrointestinálních infekcích, průjmech, zvracení nebo akutních febrilitách k prevenci dehydratace a akutního renálního selhání.

Tab. 2. Úhradové podmínky SGLT2 inhibitorů, stav dle SÚKL k 1. 8. 2026

	empagliflozin (Jardiance)	dapagliflozin (Forxiga)	kanagliflozin (Invokana)	ertugliflozin (Steglatro)
DM	DM2, HbA _{1c} > 53 mmol/mol (+ metformin) n. > 60 mmol/mol (+ inzulin), za 6 měsíců: HbA _{1c} -7 %, hmotnost -2 % (specializace dle velikosti balení, viz níže) 30/90 tbl, 28/100 tbl	(DIA, END, INT, NEF, GER) 30/90 tbl	DM2, HbA _{1c} > 60 mmol/mol, metformin n. inzulin, za 6 měsíců: HbA _{1c} -7 %, hmotnost -2 % (DIA, END, INT, NEF) 30/100 tbl	(DIA, END, INT) 28/98 tbl
HF	HFrEF s EF ≤ 40 % a NYHA 2+, HF th, eGFR > 20 ml/min (> 0,33 ml/s) (specializace dle velikosti balení, viz níže) 30/90 tbl, 28/100 tbl HFpEF s EF > 40 % a NYHA 2+, NT-proBNP > 300 pg/ml (> 600 pg/ml u FiS), eGFR > 20 ml/min (> 0,33 ml/s) (DIA, END, INT, KAR, ANG, GER, NEU) 28/100 tbl	HFrEF s EF ≤ 40 % a NYHA 2+, HF th, eGFR > 25 ml/min (> 0,42 ml/s) (INT, KAR, ANG) 28/98 tbl HFpEF s EF > 40 % a NYHA 2+, NT-proBNP > 300 pg/ml (> 600 pg/ml u FiS), eGFR > 25 ml/min (> 0,42 ml/s) (INT, KAR, ANG) 28/98 tbl		
CKD	eGFR 0,33–0,75 ml/s (20–45 ml/min) DM2 a eGFR 0,75–1,25 ml/s (45–75 ml/min) eGFR 0,75–1,5 ml/s (45–90 ml/min) a UACR ≥ 22,6 mg/mmol (≥ 200 mg/g) /popř. UPCR ≥ 33,9 mg/mmol (≥ 300 mg/g)/ (DIA, END, INT, KAR, ANG, GER, NEF) 30/90 tbl	eGFR 0,33–0,75 ml/s (20–45 ml/min) DM2 a eGFR 0,33–1,25 ml/s (20–75 ml/min) eGFR 0,75–1,5 ml/s (45–90 ml/min) a UACR ≥ 22,6 mg/mmol (≥ 200 mg/g) (DIA, END, INT, NEF, GER) 30/90 tbl	DM2 a eGFR 0,5 (100 mg)/ 1 (300 mg)–1,25 ml/s (30/60–75 ml/min) DM2 a eGFR 1,25–1,5 ml/s (75–90 ml/min) a UACR ≥ 22,6 mg/mmol (≥ 200 mg/g) (DIA, END, INT, NEF) 30/100 tbl	

Na druhou stranu, pacienti bez diabetu mají riziko euDKA výrazně nižší a z vysazení SGLT2i před operací nemusí jen profitovat. Nedávná retrospektivní analýza sice prokázala u osob podstupujících chirurgický výkon statisticky významně vyšší riziko euDKA (OR 1,11), avšak také významný pokles 30denní mortality (OR 0,70) (11). Nelze tak vyloučit, že se budou v dohledné době předoperační doporučení dále upravovat.

Úhradová kritéria v roce 2026

Úhradové podmínky SGLT2 inhibitorů se postupně rozšiřují, přesto za indikačními kritérii zaostávají. Aktuální možnosti úhrady k 1. 8. 2026 ukazuje tabulka 2. Vždy je však důležité ověřit platnost dle aktuálních podmínek na stránkách SÚKL. Úhrada SGLT2 inhibitorů t. č. zahrnuje s určitými omezeními jak diabetologickou, tak kardiologickou a nefro-

logickou indikaci. Podmínky se liší nejen u jednotlivých preparátů, ale i konkrétní preparáty mají pro různé indikace odlišné velikosti balení.

Závěr

SGLT2 inhibitory přestaly být pouze antidiabetiky; staly se integrální součástí orgánově protektivní terapie, kterou by měl suverénně ovládat každý internista, kardiolog, diabetolog i nefrolog. Jejich benefit u středního selhání napříč celým spektrem ejekční frakce a u chronického onemocnění ledvin je z hlediska medicíny založené na důkazech nepochybnitelný. Klíčem k maximalizaci benefitu z této moderní léčby je včasná identifikace vhodných pacientů a pečlivý management možných rizik, zejména důsledné dodržování perioperačních protokolů a pravidel pro dny probíhajícího akutního onemocnění.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Přednášková a konzultační činnost s firmou AstraZeneca a Boehringer Ingelheim. **Financování:** Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128.
2. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008.
3. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-1424.
4. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-1461.
5. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1089-1098.
6. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-1446.
7. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117-127.
8. Šoupal J, Doležalová B, Flekáč M, et al. Doporučení pro mezioborovou spolupráci při zahájení léčby SGLT-2 inhibitory z jiné než diabetologické indikace. 2023. [Internet]. Available from: <https://www.diab.cz/dokumenty/doporučení_pro_mezioborovou_spolupraci.pdf>.
9. Thiruvengadarajan V, Meyer EJ, Nanjappa N, et al. Perioperative diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: a systematic review. *Br J Anaesth.* 2019;123(1):27-36.
10. Fitridge R, Chuter V, Mills J, et al. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on peripheral artery disease in people with diabetes mellitus and a foot ulcer. *Journal of Vascular Surgery.* 2023;78(5):1101-1131.
11. Tallarico RT, Jing B, Lu K, et al. Postoperative Outcomes Among Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitor Users. *JAMA Surg.* 2025;160(6):681-689.

22.

**interní medicína
pro praxi**

Olomouc

4.–5. března 2027

**SAVE
THE DATE**

www.kongresinterna.cz

SOLEN
Medical Education

Role inhibitorů SGLT2 v ambulanci kardiologa

Petra Buděšínská

Kardiocentrum, Nemocnice Karlovy Vary

Obsahem článku jsou pozitivní změny, kterými inhibitory SGLT2 (glifloziny) ovlivňují ledviny a srdce a zpomalují tak rozvoj patofyziologických procesů, které jsou podkladem srdečního selhání, chronické renální insuficience a ve výsledku směřují až do kardiorenálního syndromu. Rychlá diagnostika těchto procesů v součinnosti interních oborů zaměřená na biomarkery (ukazatele) srdečního selhání a renální insuficience s použitím NT-proBNP, eGFR a albuminurie umožňuje včasné nasazení těchto léků.

Klíčová slova: chronické onemocnění ledvin, srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí, inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2, kardiovaskulární prevence, NT-pro-BNP, albuminurie.

The role of SGLT2 inhibitors in outpatient cardiology practice

The article discusses the beneficial effects of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors (gliflozins) on the kidneys and the heart, thereby slowing the progression of pathophysiological processes underlying heart failure and chronic kidney disease, which may ultimately lead to cardiorenal syndrome. Early diagnosis of these processes through interdisciplinary co-operation among internal medicine specialties, with a focus on biomarkers of heart failure and renal impairment, including NT-proBNP, eGFR, and albuminuria, enables timely initiation of treatment with these drugs.

Keywords: chronic kidney disease, heart failure with preserved ejection fraction, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, cardiovascular prevention, NT-proBNP, albuminuria.

Mechanismus účinků inhibitorů SGLT2

Inhibitory SGLT2 blokují sodíko-glukózový kotransportér 2 v proximálním tubulu ledvin, čímž snižují zpětnou resorpci glukózy a sodíku (Obr. 1). Výsledkem je zvýšená glykosurie a natriuréza, vedoucí ke snížení glykemie, intravaskulárního objemu a krevního tlaku. Právě snížení glykemie a tím potenciální pozitivní efekt u diabetiků stál u jejich začátku a pozitivní kardiovaskulární efekty byly poznány později. Obnovení tubuloglomerulární zpětné vazby přispívá ke snížení intraglomerulárního tlaku a zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin. I když přesný a detailní mechanismus jejich kardiovaskulárního efektu znám není a zcela jednoznačně se nejedná o jeden mechanismus, jejich kardiovaskulární benefity jsou dále vysvětlovány snížením preloadu a afterloadu, zlepšením energetického metabolismu myokardu a příznivým ovlivněním remodelace levé komory.

Kardiorenální syndrom

Kardiorenální (či renokardiální) syndrom, podle primárního zdroje poruchy (srdce nebo ledviny), vzniká na podkladě vzájemně provázané

(dys)funkce obou orgánů. Nejde o izolované postižení, ale o dynamický proces, v němž porucha funkce jednoho orgánu vede k postupnému zhoršování funkce druhého. Na jeho rozvoji se podílí komplexní soubor mechanismů, včetně hemodynamických změn, neurohumorální aktivity (zejména systému renin–angiotenzin–aldosteron a sympatiku), zánětu a oxidačního stresu. Kardiorenální syndrom lze proto chápat jako trvalou vzájemnou interakci patofyziologických procesů probíhajících v srdci a ledvinách v případě dysfunkce těchto orgánů, které se navzájem potencují a vedou k progresi jak renálního, tak srdečního selhání.

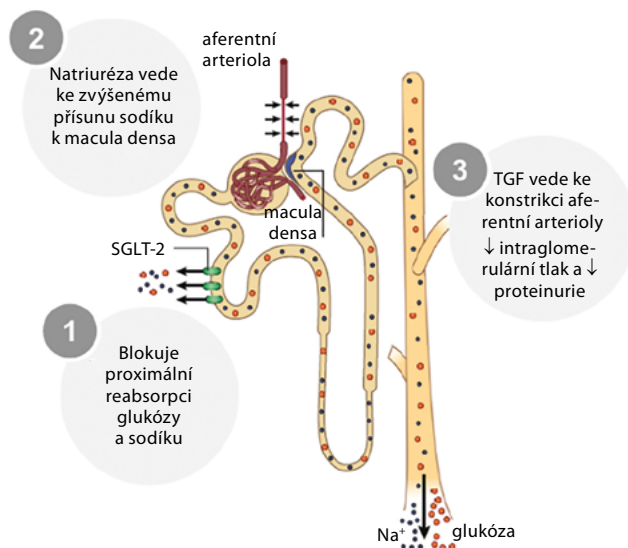
Ledviny a akutní srdeční selhání

Ledviny určují a dlouhodobě modulují podmínky srdeční práce, a to jak regulací intravaskulárního objemu, tak prostřednictvím neurohumorálních mechanismů (produkci vazoaktivních substancí) (1).

Pro akutní levostranné srdeční selhání je zásadní akutně vzniklá porucha funkce levé komory, která vede ke zvýšenému plicnímu tlaku levé komory. Zhoršení funkce ledvin s následnou hyperhydratací může navozenou plicní kongescí dále zvyšovat, spolu s vazokonstrikcí, která

Obr. 1. Mechanismus renoprotektivního účinku inhibitorů SGLT2 (4)

Mechanismus renoprotektivního účinku SGLT2i



SGLT2i částečně zablokují reabsorpci glukózy a sodíku (Na), zvýší se koncentrace glukózy a Na v primární moči.

Na zvýšenou koncentraci Na v primární moči zareaguje macula densa a navodí obnovení TGF, jejíž následkem dojde k vazokonstrikci dilatované přírodní tepénky a následně ke snížení intraglomerulárního tlaku a glomerulární filtrace se vrací do normálu, sníží se proteinurie.

zase vede ke zvýšení srdeční práce. Snížený průtok ledvinami aktivuje systém renin–angiotenzin–aldosteron (RAAS) i renální sympatikus, což dále podporuje vazokonstrikci, zejména na úrovni aferentních arterioli. Zvýšená sekrece reninu vede akutně ke zvýšené reabsorpci sodíku, snížení diurézy a omezení vylučování soli (2), což se projeví další retencí tekutin a zhoršením akutního srdečního selhání. Angiotenzin II současně navozuje vazokonstrikci eferentních arterioli. Zvýšená tvorba těchto vazokonstrikčně působících látek dále zvyšuje nároky na srdeční práci, čímž se prohlubuje „circulus vitiosus“ kardio-renálního selhání. Je známo, že většina nemocných s akutně dekompenzovaným srdečním selháním má současně určitý stupeň renální dysfunkce; více než 60 % z nich trpí chronickým onemocněním ledvin (CKD) (3).

Role ledviny v patogenezi chronického srdečního selhání

U 40 % pacientů v pokročilých fázích srdečního selhání nacházíme sníženou GF (glomerulární filtraci).

Změny přítomné u pacientů s chronickým srdečním selháním jsou velmi komplexní. Dochází k pozvolnému poklesu glomerulární filtrace a ke snížení schopnosti ledvin eliminovat katecholaminy. Současně dochází k aktivaci neurohumorálních systémů (renin–angiotenzin–aldosteron), aldosteron se podílí na fibrotizaci renálního parenchymu, což vede k endoteliální dysfunkci a poškození tubulárních buněk. Z důvodu nadprodukce aldosteronu dochází ke zvýšené reabsorpci sodíku v proximálním tubulu, která dále zhoršuje objemové přetížení.

Snížená renální funkce má kromě toho ale taktéž přímé dopady na strukturu a funkci srdce. Již v časných stádiích chronického onemocnění ledvin dochází k rozvoji hypertrofie levé komory jako adaptační odpovědi na chronické objemové a tlakové přetížení. Tento proces však postupně vede k poruše diastolické i systolické funkce. Hypertrofie levé komory je nezávislým prediktorem kardiovaskulární mortality.

V terminálním stadiu onemocnění ledvin (ESRD) se na poškození myokardu podílí i aktivace subklinického zánětu (jsou vyšší koncentrace interleukin-6 a dalších prozánětlivých cytokinů), dále je zvýšená aktivace T-lymfocytů a makrofágů, které podporují apoptózu kardiomyocytů a další fibrotickou přestavbu myokardu. To se odráží na dalších strukturálních změnách, jako např. další progresse hypertrofie myokardu, snížení kapilární denzity a tím porucha perfuze, kalcifikace cév a srdečních chlopní. Tyto změny jsou důvodem zhoršení systolické i diastolické funkce.

Inhibitory SGLT2

Jak již uvedeno výše, inhibitory SGLT2 (glifloziny) ovlivňují tubuloglomerulární zpětnou vazbu, vedou k vazokonstrikci aferentní arterioly a současně inhibují sodíko-protonový výměník v proximálním tubulu. Zvýšená koncentrace sodíku v oblasti makula densa přispívá ke snížení intraglomerulárního tlaku a k poklesu filtrace na úrovni jednotlivých nefronů, čímž dochází k ochraně před hyperfiltrací. Současně dochází k relativní dilataci eferentní arterioly a ke snížení glomerulární rezistence, což vede k redukcí metabolického stresu ledvinové tkáně (4).

Na úrovni myokardu ovlivňují tyto léky transport sodíku a vodíku a příznivě zasahují do buněčného metabolismu. Další účinky zahrnují systémové metabolické a hemodynamické změny, zmírnění mitochondriální dysfunkce a snížení oxidativního stresu.

Kardiovaskulární benefity SGLT2i

V poslední dekádě byla publikována řada velkých randomizovaných studií prokazujících pozitivní dopad gliflozinů na kardiovaskulární morbiditu, snížení hospitalizací pro srdeční selhání, ale taktéž ukazujících pozitivní dopad na renální funkce. Nejkomplexnější a klinicky nejrobusťnější evidence pro snížení kardiovaskulární morbiditu a mortality je v současnosti dostupná pro empagliflozin a dapagliflozin, zatímco u ostatních inhibitorů SGLT2 jsou data méně rozsáhlá.

Dapagliflozin a jeho efekt na kardiovaskulární a renální události

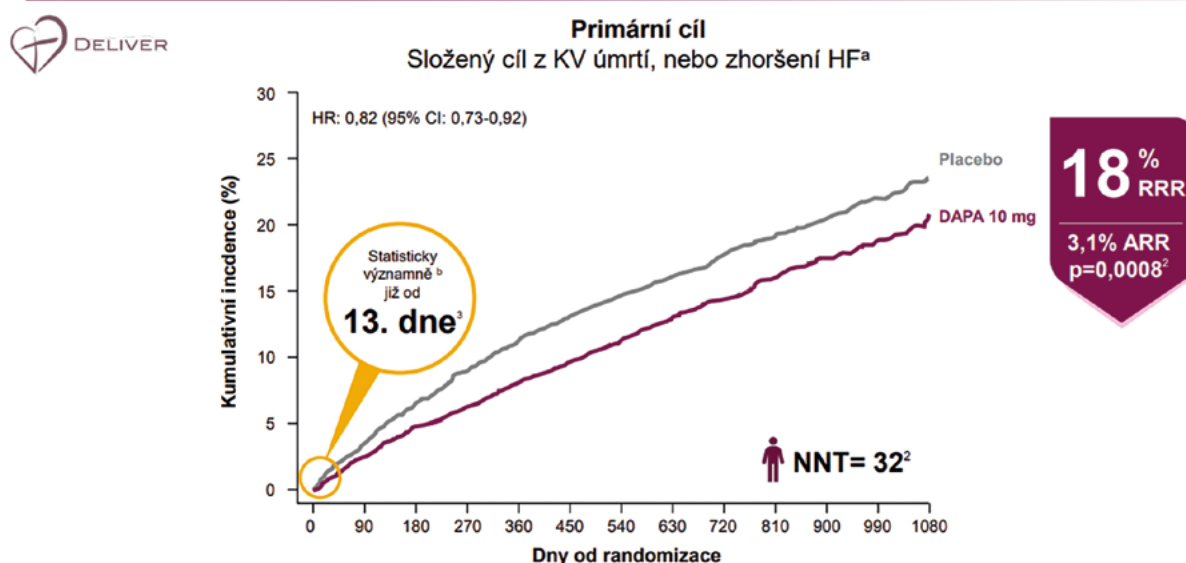
Dapagliflozin patří mezi nejlépe prostudované inhibitory SGLT2 s robustní evidencí z velkých randomizovaných klinických studií napříč kardiovaskulárními i renálními indikacemi. Studie DECLARE–TIMI 58 u pacientů s diabetem 2. typu prokázala snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání a příznivý vliv na renální parametry, i když nedošlo k signifikantní redukci major adverse cardiovascular events (MACE) (5). Ve studii DAPA-HF, která již byla cílena na populaci pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí levé komory, vedla léčba dapagliflozinem u těchto pacientů k významnému snížení kombinovaného cíle kardiovaskulárního úmrtí nebo zhoršení srdečního selhání, a to nezávisle na přítomnosti diabetu (6). Na to navázala studie DELIVER, která potvrdila přínos dapagliflozinu i u pacientů se srdečním selháním se zachovanou nebo mírně sníženou ejekční frakcí (Obr. 2), zejména ve smyslu redukce hospitalizací pro srdeční selhání (7). Nefroprotektivní efekt byl ukázán již v subanalýzách těchto studií, ale významný nefroprotektivní efekt dapagliflozinu byl pak zejména prokázán ve studii DAPA-CKD, kde dapagliflozin vedl k výraznému snížení rizika progresu chronického onemocnění ledvin, včetně poklesu glomerulární filtrace, rozvoje terminálního stadia onemocnění ledvin nebo úmrtí z renálních či kardiovaskulárních příčin (8). Tento efekt byl přítomen opět jak u diabetiků, tak u nediabetiků. Napříč studiemi byl dapagliflozin dobře tolerován a vykazoval konzistentní bezpečnostní profil. Celkově tedy dapagliflozin prokazatelně snižuje riziko hospitalizací pro srdeční selhání, zpomaluje progresi renálního onemocnění a přispívá ke snížení kardiovaskulární morbidita a mortality. Tyto výsledky vedly k jeho širokému zařazení do současných doporučených postupů pro léčbu srdečního selhání a chronického onemocnění ledvin.

Efekt empagliflozinu ve studiích sledujících KV a renální parametry

Podobně empagliflozin patří mezi klíčové inhibitory SGLT2 s rozsáhlými důkazy z velkých randomizovaných klinických studií v oblasti kardiologie i nefrologie. Studie EMPA-REG OUTCOME u pacientů s diabetem 2. typu a vysokým kardiovaskulárním rizikem prokázala významné snížení kardiovaskulární mortality, celkové mortality i hospitalizací pro srdeční selhání (9). Na ni následně navázala studie EMPEROR-Reduced, která u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí potvrdila snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání (10), a to podobně jako u dapagliflozinu nezávisle na přítomnosti diabetu. Studie EMPEROR-Preserved následně prokázala obdobný přínos i u pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí, především ve smyslu redukce hospitalizací (11). Významný nefroprotektivní efekt byl doložen ve studii EMPA-KIDNEY, kde empagliflozin vedl ke snížení rizika progresu chronického onemocnění ledvin a kardiovaskulárního úmrtí, a to u širokého spektra pacientů bez ohledu na přítomnost diabetu (12). Napříč studiemi byl empagliflozin dobře tolerován a vykazoval příznivý bezpečnostní profil. Celkově empagliflozin prokazatelně snižuje kardiovaskulární i celkovou mortalitu, redukuje riziko hospitalizací pro srdeční selhání a zpomaluje progresi renální dysfunkce (Obr. 3). Tyto výsledky vedly k jeho pevnému ukotvení v současných doporučeních pro léčbu srdečního selhání i chronického onemocnění ledvin. Po dlouhé době čekání od publikování studií s ACEl a BB tak byly publikovány pozitivní studie potvrzující redukci kardiovaskulární morbidita a mortality s novou lékovou skupinou.

Obr. 2. Dapagliflozin významně snížil riziko kardiovaskulárního úmrtí nebo zhoršení srdečního selhání u pacientů s EF LK nad 40 %

Dapagliflozin významně snížil riziko KV úmrtí, nebo zhoršení HF^a u pacientů s LVEF >40 %¹



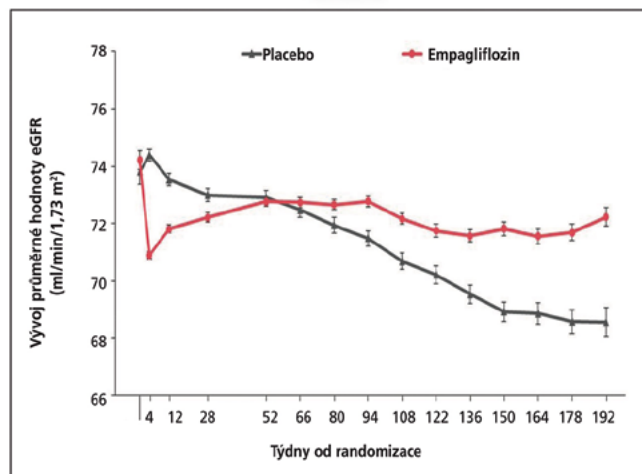
^a hospitalizace pro srdeční selhání nebo urgentní návštěva se srdečním selháním

KV = kardiovaskulární; HF = srdeční selhání; LVEF = ejekční frakce levé komory; NNT = number needed to treat; ARR = absolutní snížení rizika; RRR = relativní snížení rizika

¹Solomon SD et al. *N Engl J Med.* 2022; 387:1089–1098. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286

²Solomon SD. Presented at: ESC Congress; August 26–29, 2022; Barcelona, Spain.

³Vaduganathan M et al. *JAMA Cardiol.* 2022;7(12):1259–1263. doi:10.1001/jamacardio.2022.3750

Obr. 3. Vliv empagliflozinu na vývoj průměrné hodnoty eGFR

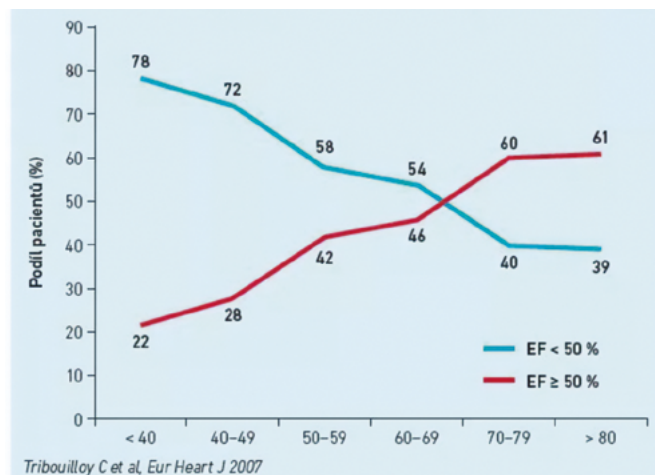
Sotagliflozin, kanagliflozin a ertugliflozin a jejich důkazy o pozitivním dopadu na KV události

U sotagliflozinu, kanagliflozinu a ertugliflozinu nejsou důkazy napříč kardiovaskulárními a renálními indikacemi tak rozsáhlé a konzistentní jako u empagliflozinu a dapagliflozinu. Sotagliflozin, duální inhibitor SGLT1/2, prokázal ve studiích SOLOIST-WHF a SCORED příznivý efekt zejména na snížení hospitalizací a urgentních návštěv pro srdeční selhání (13), respektive na kombinované kardiovaskulární cíle u pacientů s diabetem a CKD (14). Kanagliflozin má významnou evidenci zejména ze studií CANVAS a CREDENCE; prokázal snížení kardiovaskulárních a renálních příhod u pacientů s diabetem 2. typu a vysokým kardiovaskulárním nebo renálním rizikem (15). Ertugliflozin byl hodnocen především ve studii VERTIS CV, kde prokázal kardiovaskulární bezpečnost a konzistentní efekt na snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání, avšak bez jednoznačného průkazu redukce kardiovaskulární mortality (16). Celkově lze říci, že tyto molekuly podporují koncept „class“ efektu inhibitorů SGLT2, zejména ve vztahu ke snížení rizika progresu srdečního selhání a renální protekci, nicméně širší důkazy a síla klinických dat je u nich menší než u dapagliflozinu a empagliflozinu.

Možné mechanismy účinků gliflozinů u pacientů se srdečním selháním

Přesný mechanismus působení inhibitorů SGLT2 na myokard není dosud plně objasněn a zůstává předmětem intenzivního výzkumu. Navzdory minimální expresi SGLT2 v srdeční tkáni se předpokládá, že jejich účinek je zprostředkován nepřímo. Klíčovou roli zde hraje regulace intracelulárního sodíku, který zásadně ovlivňuje elektrickou stabilitu i kontraktilní funkci srdečních buněk (17).

U srdečního selhání dochází k narušení rovnováhy sodíkových a kalciových iontů, zejména v důsledku změn v aktivitě iontových přenašečů na úrovni sarkolemy i mitochondrií, včetně sodíko-kalciového výměníku. Zvýšené intracelulární koncentrace sodíku a kalcia vedou k poruše mitochondriální funkce, poklesu dostupnosti NADPH a oslabení antioxidační obrany buněk. Tyto změny přispívají k rozvoji

Graf 1. Vliv věku na zastoupení EF < 50 % a ≥ 50 % u pacientů se srdečním selháním

systolické i diastolické dysfunkce, podporují remodelaci myokardu a zvyšují arytmogenní potenciál.

Glifloziny pravděpodobně tyto procesy příznivě ovlivňují snížením intracelulární koncentrace sodíku a následnou úpravou kalciové homeostázy. K přetížení kardiomyocytů sodíkem může dále přispívat i zvýšená exprese SGLT1, která byla popsána u srdečního selhání.

Význam monitorace NT-pro-BNP pro monitoraci léčby pacientů se srdečním selháním

Natriuretické peptidy jsou za fyziologických podmínek produkovány především v srdečních síních (ANP). Při srdeční dysfunkci dochází k aktivaci neurohumorální odpovědi a ke zvýšení hladin natriuretických peptidů, zejména BNP, který je produkován převážně komorovými myocyty. Hlavním stimulem jeho sekrece je zvýšené napětí stěny a plicní tlaky srdečních oddílů, typicky u srdečního selhání nebo v okolí infarktu myokardu. NT-proBNP je neaktivní N-terminální fragment vznikající při štěpení prohormonu proBNP na aktivní formu. I když se nejedná o aktivní molekulu, je jej možno použít jako markeru dekompenzace srdečního selhání podobně jako BNP. BNP se podílí na regulaci objemu extracelulární tekutiny a krevního tlaku – zvyšuje natriurézu a diurézu, působí vazodilatačně a tlumí aktivitu systému renin–angiotenzin–aldosteron i sympatiku. Tím chrání myokard před objemovým a tlakovým přetížením a příznivě ovlivňuje jeho strukturu a funkci (18).

NT-proBNP je neaktivní fragment s delším poločasem a vyšší plazmatickou koncentrací a je proto pro monitoraci dokonce vhodnější než BNP. Jeho hladiny jsou ovlivněny řadou faktorů (nižší u obézních, vyšší např. u žen, při renálním selhání, plicní hypertenzi či anémii). Zvýšené koncentrace natriuretických peptidů úzce korelují se strukturou a funkcí srdce i s kardiovaskulární prognózou. NT-proBNP je citlivým a časným markerem srdeční dysfunkce, často předcházejícím změnám detekovatelným echokardiograficky či klinicky. Graf 1 znázorňuje vliv věku na zastoupení EF (HFrEF – HFpEF) u pacientů se srdečním selháním.

Prognostický význam NT-pro-BNP

NT-proBNP je klíčový biomarker v diagnostice i prognóze srdečního selhání; normální hodnoty mají vysokou negativní prediktivní

hodnotu (cca 95 %) pro jeho vyloučení. Dynamika jeho hladin v průběhu léčby akutní i chronické dekompenzace poskytuje významnou informaci o riziku mortality a rekurence srdečního selhání, přičemž koncentrace koreluje s dlouhodobou prognózou a je terapeuticky ovlivnitelná.

Stanovení NT-proBNP má dle současných doporučení zásadní význam pro diagnostiku i stratifikaci rizika (třída doporučení I, úroveň důkazů A). U pacientů s HFpEF bývají hladiny obvykle nižší než u HFrEF. Interpretaci je však nutné individualizovat – např. u obézních pacientů mohou být hodnoty relativně nízké i při přítomnosti srdečního selhání, zatímco komorbidit jako fibrilace síní či chronické onemocnění ledvin jsou spojeny s jejich zvýšením.

Hladiny natriuretických peptidů ve studiích s glifloziny

Ve studii DAPA-HF vedla léčba dapagliflozinem k poklesu hladiny NT-proBNP přibližně o 300 pg/ml (≈8 %) po 8 měsících. Tento efekt byl provázen snížením rizika zhoršení srdečního selhání, kardiovaskulární i celkové mortality a současně zlepšením symptomů. Byla rovněž potvrzena souvislost mezi vyššími hodnotami NT-proBNP a horší prognózou u pacientů s HFrEF.

Studie DELIVER zahrnuje pacienty s HFmrEF a HFpEF s hodnotami NT-proBNP >300 ng/l při sinusovém rytmu a >600 ng/l při fibrilaci síní. Vyšší hladiny NT-proBNP byly spojeny s vyšším rizikem kardiovaskulárních příhod. Dapagliflozin snížil relativní riziko kardiovaskulárních příhod napříč celým spektrem vstupních hodnot NT-proBNP, přičemž absolutní přínos byl nejvýraznější u pacientů s jeho vyššími koncentracemi (19).

Jelikož je známo, že hodnoty natriuretických peptidů přímo korelují s prognózou pacientů, pozitivní efekt gliflozinů na jejich koncentrace jen dokumentuje jejich pozitivní efekt na KV zdraví.

Benefit gliflozinů na renální funkci

Inhibitory SGLT2 příznivě ovlivňují renální funkci především obnovou tubuloglomerulární zpětné vazby, což vede ke snížení intraglomerulárního tlaku a ochraně před hyperfiltrací. Současně zvyšují vylučování glukózy, sodíku a kyseliny močové, čímž navozují osmotickou diurézu a natriurézu. Tím dochází ke snížení objemového přetížení a redukci stresu tubulárních buněk způsobeného glukotoxicitou. Glifloziny dále snižují albuminurii, tlumí aktivaci systému renin–angiotenzin–aldosteron a podporují tvorbu erythropoetinu.

Vedle renálních účinků mají i příznivý dopad na kardiovaskulární systém – snižují preload i afterload, zlepšují systolickou i diastolickou funkci a působí proti remodelaci myokardu. Na buněčné úrovni ovlivňují iontovou homeostázu kardiomyocytů, což vede ke zlepšení mitochondriální funkce a ke snížení arytmogenního potenciálu. Současně přispívají k redukci tělesné hmotnosti, snížení glukotoxicity a zánětlivé aktivity.

Klinické důkazy pozitivního efektu gliflozinů na renální parametry

Řada studií přinesla jednoznačné důkazy pozitivního efektu gliflozinů na renální funkci, především u diabetiků. Inhibitory SGLT2 prokazují

ve velkých randomizovaných studiích konzistentní nefroprotektivní účinek napříč různými populacemi pacientů. Ve studii CREDENCE vedl kanagliflozin u pacientů s diabetem 2. typu a CKD k významnému snížení rizika progresse onemocnění ledvin, včetně poklesu eGFR, rozvoje terminálního selhání ledvin (ESRD) a renální mortality (20). Studie DAPA-CKD potvrdila obdobný efekt dapagliflozinu u pacientů s CKD bez ohledu na přítomnost diabetu, včetně snížení rizika ESRD a kardiovaskulárního úmrtí. Významný přínos byl doložen i ve studii EMPA-KIDNEY, zahrnovala 6600 pacientů s CKD na léčbě empagliflozinem a potvrdila snížení KV rizika o 25 %, empagliflozin zpomalil progresi renální dysfunkce a snížil riziko renálních příhod u širokého spektra pacientů, výhody z léčby přetrvávaly i po dvou letech po ukončení studie u pacientů na aktivní léčbě.

Další studie zaměřené primárně na kardiovaskulární výsledky rovněž konzistentně prokázaly příznivý vliv na renální parametry. Ve studii EMPA-REG OUTCOME byl empagliflozin spojen se zpomalením poklesu eGFR a snížením incidence nově vzniklé nebo progredující nefropatie. Studie CANVAS Program ukázala podobný efekt kanagliflozinu na redukcii albuminurie a zpomalení renální progresse. Ve studii DECLARE-TIMI 58 byl dapagliflozin spojen se snížením rizika renálních příhod a stabilizací renální funkce.

U pacientů se srdečním selháním byl renální benefit potvrzen ve studiích DAPA-HF a EMPEROR-Reduced, kde inhibitory SGLT2 zpomalily pokles eGFR a snížily riziko renálních komplikací. Podobné výsledky přinesly i studie DELIVER a EMPEROR-Preserved u pacientů s HFpEF. Celkově tyto studie potvrzují, že glifloziny zpomalují progresi chronického onemocnění ledvin, snižují albuminurii a oddalují rozvoj terminálního stadia selhání ledvin, a to nezávisle na přítomnosti diabetu.

Efekt gliflozinů na albuminurii

Albuminurie je významným markerem renálního i kardiovaskulárního rizika (Tab. 1) a její přítomnost koreluje s vyšší morbiditou i mortalitou nezávisle na hodnotě eGFR. Odráží jak změny glomerulární hemodynamiky, tak strukturální poškození ledvin (21). Riziko kardiovaskulárních komplikací i progresse chronického onemocnění ledvin (CKD) se zvyšuje se stupněm albuminurie a poklesem renální funkce; klasifikace CKD dle doporučení KDIGO proto vychází z kombinace eGFR a albuminurie. Stanovení poměru albumin/kreatinin v moči (ACR) představuje jednoduchý a spolehlivý nástroj pro detekci a monitoraci renálního poškození.

U pacientů s diabetem 2. typu je albuminurie časným projevem diabetické nefropatie, která vzniká na podkladě hyperglykemie vedoucí ke glomerulární hyperfiltraci a postupnému strukturálnímu poškození. Vyšší hodnoty albuminurie a snížená eGFR představují nezávislé rizikové faktory kardiovaskulárních i renálních komplikací.

Inhibitory SGLT2 prokazatelně snižují albuminurii a zpomalují progresi renálního onemocnění. Tento efekt byl doložen ve studiích DAPA-CKD, EMPEROR-Reduced a EMPEROR-Preserved, kde léčba glifloziny vedla k významnému poklesu albuminurie ve srovnání s placebem. Redukce albuminurie je přitom spojena se snížením rizika progresse CKD i kardiovaskulárních příhod, což podporuje význam časného zahájení této léčby u rizikových pacientů.

Na čase záleží!

forxiga
(dapagliflozin)

DARUJTE svým pacientům čas

Za každým procentem stojí
skutečné zachráněné životy



DM2

SNÍŽENÍ
KV ÚMRTÍ¹

**45%
RRR**

Subanalýza studie
DECLARE u pacientů s HFrEF*

HR 0,55
(95% CI: 0,34-0,90)
p = 0,02

CKD

SNÍŽENÍ CELKOVÉ
MORTALITY vs placebo²

**31%
RRR**

Sekundární cíl
studie DAPA-CKD*

HR 0,69
(95% CI: 0,53-0,88)
p = 0,004

HF

SNÍŽENÍ
KV ÚMRTÍ³

**14%
RRR**

Metaanalýza studií
DAPA-HF a DELIVER*

HR 0,86
(95% CI: 0,76-0,97)
p < 0,01

Bezpečnost dapagliflozinu v uvedených studiích je srovnatelná s placebem. Celkový bezpečnostní profil dapagliflozinu u pacientů s HF a CKD odpovídal známému bezpečnostnímu profilu dapagliflozinu.

+ **Studie DECLARE:** multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrovaná studie fáze 3, hodnotící bezpečnost a účinnost dapagliflozinu 10 mg/1x denně oproti placebu u 17 160 pacientů s DM2 optimálně léčených farmakologickou léčbou. Medián sledování 4,2 roku. 40 % pacientů mělo při vstupu do studie KV onemocnění (sekundární prevence), 60 % pacientů mělo pouze KV rizikové faktory (primární prevence). Primárním bezpečnostním ukazatelem byl MACE (KV úmrtí, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální ischemická cévní mozková příhoda). Primárním účinnostním cílem byly MACE a složený výsledek KV úmrtí nebo hospitalizace pro HF. Studie DECLARE splnila primární bezpečnostní cíl – noninferiorita MACE [HR 0,93 (95% CI: 0,84-1,03), p < 0,001]. Kompozitní cíl snížení KV mortality a hospitalizace pro srdeční selhání byl snížen o 17 % (95% CI: 0,73-0,95; p = 0,005). Diabetická ketaacidóza byla častější u dapagliflozinu (0,3 % vs 0,1 %, p = 0,02), stejně jako výskyt genitálních infekcí (0,9 % vs 0,1 %, p < 0,001). Nebyl pozorován rozdíl ve výskytu amputací, fraktur či Fournierovy gangrény mezi sledovanými skupinami.

* **Studie DAPA-CKD:** multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrovaná studie, která hodnotila efekt léčby dapagliflozinem v dávce 1x 10 mg/den oproti placebu na snížení rizika renálních a KV příhod u 4 304 pacientů s chronickým onemocněním ledvin (s nebo bez DM2), s eGFR ≥ 25 až ≤ 75 ml/min/1,73m² a poměrem albumin/kreatininu v moči (UACR) ≥ 200 až ≤ 5000 mg/g, kteří byli na standardní léčbě (včetně maximálně tolerovaných dávek ACEi nebo ARB). Primární složený cíl studie: $\geq 50\%$ setrvalé snížení eGFR, onemocnění ledvin v konečném stádiu (ESKD) a renální nebo kardiovaskulární úmrtí. Sekundární cíle: složený renální cíl ($\geq 50\%$ setrvalé snížení eGFR, ESKD nebo renální úmrtí), složený cíl pro KV onemocnění (hospitalizace pro srdeční selhání nebo kardiovaskulární úmrtí) a úmrtí z jakékoliv příčiny. Dapagliflozin snížil riziko primárního složeného cíle o 39 % [HR 0,61 (95% CI: 0,51-0,72, p < 0,000000028)]. Četnost výskytu nežádoucích účinků a závažných nežádoucích účinků se mezi léčebnými skupinami nelišila.

Metaanalýza studií DAPA-HF a DELIVER: ve společné předem specifikované metaanalýze na úrovni pacienta (n=11007) pokrývající celý rozsah ejekčních frakcí u pacientů se srdečním selháním, která vycházela ze studií DAPA-HF a DELIVER, dapagliflozin významně snížil riziko úmrtí z KV příčin o 14 % (HR 0,86; 95% CI 0,76-0,97; p = 0,01), riziko celkové mortality o 10 % (HR 0,90; 95% CI 0,82-0,99; p = 0,03), riziko hospitalizací pro srdeční selhání o 29 % (rate ratio 0,71; 95% CI 0,65-0,78; p < 0,001) a MACE (složený cíl z KV úmrtí, infarktu myokardu nebo mozkové příhody) o 10 % (HR 0,90; 95% CI 0,81-1,00; p = 0,045). Dapagliflozin byl účinný napříč ejekční frakcí.

CI – konfidenční interval; CKD – chronické onemocnění ledvin; DM2 – diabetes mellitus 2. typu; HF – srdeční selhání; HFrEF – srdeční selhání s redukovanou ejekční frakcí; HR – Hazard Ratio; KV – kardiovaskulární; RRR – relativní redukce rizika.

Reference: 1. KATO, Eri T., Michael G. SILVERMAN, Ofri MOSENZON, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation [online]. 2019; 139(22): 2528-2536 [cit. 2019-09-30]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130. ISSN 0009-7322. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130>. 2. Heerspink HJL et al. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-1446. 3. Jhund PS et al. Nat Med. 2022;28(9):1956-1964.

Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA® 10 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: Dapagliflozinum propandiolum monohydratum odpovídající dapagliflozinum 10 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktosy. **Terapeutické indikace:** Diabetes mellitus 2. typu (DM2) – u dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších – jako přídavná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykemie – jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance; – jako přídavná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě DM2. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivu na kontrolu glykemie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Srdeční selhání (SS)** – k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním. **Chronické onemocnění ledvin (CKD)** – k léčbě dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovými sekretagogy, lze uvažovat o jejich snížení dávce, aby se snížilo riziko hypoglykemie. Přípravek se podává perorálně, jednou denně, kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo. Tablety se polykají celé.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Není nutná úprava dávky s ohledem na funkci ledvin. Nedoporučuje se zahájit léčbu dapagliflozinem u pacientů s eGFR < 25 ml/min. Účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy závisí na funkci ledvin, a je snížena u pacientů s eGFR < 45 ml/min a pravděpodobně chybí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a je třeba zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykemie. Dapagliflozin se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu. Nedoporučuje se upravovat dávku dle věku. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opaknost je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolat představování riziko. U pacientů léčených inhibitory společného transportu pro sodík a glukózu (SGLT2i), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketaacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni s ohledem na riziko DKA. Pokud se vyskytnou známky nebo symptomy ketaacidózy, mají být pacienti poučeni, aby si změňli hladiny ketonů. Byla pozorována prodloužená ketaacidóza a prodloužená glukosurie. Po ukončení léčby dapagliflozinem může ketaacidóza trvat déle, než je čas odvozený podle plazmatického poločasů eliminace.* Po uvedení přípravku SGLT2i na trh byly u pacientů hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perineu (Fournierova gangréna) – jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladnou léčbu a je třeba použít pacienta. Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest. Zkušenosti s dapagliflozinem u pacientů se SS ve třídě IV podle NYHA jsou omezené. Nejsou žádné zkušenosti s dapagliflozinem v léčbě CKD u pacientů bez diabetu, kteří nemají albuminurii. Pacienti s albuminurií mohou mít z léčby dapagliflozinem větší prospěch. Ve studiích pacientů s DM2 s SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. Starší pacienti (≥ 65 let) mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece. Pacienti léčení dapagliflozinem budou mít pozitivní výsledek testu na glukózu v moči, což je dáno mechanismem účinku léčivé látky. V průběhu léčby dapagliflozinem byly pozorovány zvýšené hodnoty hematokritu. Pacienti s výrazným zvýšením hodnoty hematokritu mají být sledováni a vyšetřeni pro vyloučení hematologického onemocnění. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Nedoporučuje se monitorovat glykemií metodou stanovení 1,5-AG, neboť měření není u pacientů užívajících SGLT2i spolehlivé. Dapagliflozin může zvyšovat renální exkreci lithia a hladina lithia v krvi se může snížit, koncentrace lithia v séru se má kontrolovat častěji. **Těhotenství a kojení:** Nejsou dostupné údaje o použití dapagliflozinu u těhotných žen. Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit. Není známo, zda se dapagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Forxiga nemá žádný vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykemie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulínem. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly infekce pohlavních orgánů, byly popsány případy fimózy, výskyt hypoglykemií byl srovnatelný s placebem, jejich frekvence se zvyšovala při kombinaci se SU či inzulínem. Dalšími častými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, závrata, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidemie a vyrážka. Méně časté jsou plísňové infekce, objemová deplece, žízeň, zácpa, sucho v ústech, nykturie, vulvovaginální pruritus, pruritus genitálu, zvýšený kreatinin či zvýšená močovina v krvi, snížená tělesná hmotnost, vzácně DKA (při použití DM2), velmi vzácně angioedém, tubulointersticiální nefritida. U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangrény. Celkový bezpečnostní profil dapagliflozinu u pacientů s SS a CKD odpovídal známému bezpečnostnímu profilu dapagliflozinu. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevychází se. **Druh obalu a velikost balení:** Al/Al blister, 28 a 98 potahovaných tablet v neperforovaných kalendářních blistrech; 30x1 a 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/112/795/007-008, EU/112/795/009-010. **Datum revize textu:** 12. 3. 2026.

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

© AstraZeneca 2026. Registrovaná ochranná známka FORXIGA je majetkem AstraZeneca plc. Přípravek Forxiga 10 mg je v ČR hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění a jeho výdej je vázán na lékařský předpis. Na trhu nemusí být aktuálně dostupná všechna balení. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, <http://www.astrazeneca.cz>.

CZ-8915 | Datum přípravy: 3/2026

AstraZeneca Czech Republic s.r.o. | U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice | tel.: +420 222 807 111 | www.astrazeneca.cz

AstraZeneca

Tab. 1. Vztah eGFR a albuminurie k riziku celkové a kardiovaskulární mortality**S rostoucí hodnotou ACR roste riziko úmrtí z jakýchkoliv příčin a riziko KV mortality**

Věk < 65	ACR, mg/g			
eGFRcr-cys	< 10	10–29	30–229	300+
	Úmrtí z jakékoli příčiny			
105+	0,99	1,2	1,5	2,4
90–104	ref	1,3	1,5	2,5
60–89	1,2	1,6	2,0	2,9
45–59	2,1	2,7	2,9	4,5
30–44	2,7	3,8	4,2	5,6
< 30	5,2	4,0	7,1	8,6

Věk < 65	ACR, mg/g			
eGFRcr-cys	< 10	10–29	30–229	300+
	Kardiovaskulární mortality			
105+	0,95	1,4	1,7	4,0
90–104	ref	1,6	1,8	3,5
60–89	1,3	1,7	2,3	3,9
45–59	2,5	4,0	4,6	6,0
30–44	3,1	6,6	5,3	7,1
< 30	6,0	5,5	9,4	12

Pozn. Hodnoty v tabulce představují upravené poměry rizik ve vztahu k referenční buňce, která je v tabulce vždy označena. Časové období není specifikováno, hodnoty tedy interpretujeme jako aktuální riziko ve srovnání s pacientem s referenčními hodnotami.

ACR – poměr albumin/kreatinin; CKD – chronické onemocnění ledvin; eGFR – odhadovaná míra glomerulární filtrace; eGFRcr-cys – odhadovaná rychlost glomerulární filtrace vypočítaná pomocí kreatininu (cr) a cystatinu C (cys)

Reference: Kidney International 2004; 105(Suppl 4S):S117–S314.

Nežádoucí účinky gliflozinů a management urogenitálních infekcí

Hlavní nežádoucí účinek gliflozinů souvisí s glykosurií, kterou navozují a která je příznivým terénem pro uroinfekce včetně mykotických infekcí.

Při zahájení terapie je třeba se zaměřit na jejich prevenci, případně na zvládnutí genitálních mykotických infekcí (GMI), na infekce močových cest (UTI) a LUTs (Lower urinary tract symptoms), protože trvalé vysazení gliflozinů představuje rychlou ztrátu výhod této léčby.

Při zahájení terapie je třeba věnovat pozornost zejména riziku genitálních mykotických infekcí, infekcí močových cest a symptomům dolních močových cest. Pokud z důvodu nežádoucích účinků dojde k přerušení léčby, léčba by měla být po odeznění infekce co nejdříve obnovena a dlouhodobé vysazení je indikováno pouze u závažných nebo recidivujících komplikací. Krátkodobé přerušení terapie může být nezbytné v určitých situacích, například při akutním onemocnění, plánovaném chirurgickém výkonu nebo při zvýšeném riziku diabetické ketoacidózy. Glifloziny mohou rovněž zvyšovat riziko hypovolémie a hypotenze, zejména u pacientů léčených diuretiky.

Management urogenitálních infekcí

Základem prevence urogenitálních infekcí je důkladná edukace pacienta, především v oblasti genitální hygieny. Doporučuje se adekvátní pitný režim, pravidelné močení bez zbytečného odkladu, vyhýbání se dráždivým hygienickým přípravkům a preferování sprchování před koupelí; u žen je vhodná i konzultace gynekologické péče. Studie ukazují, že cílená edukace významně snižuje riziko těchto infekcí. V případě jejich vzniku je většina genitálních infekcí mírná a dobře reaguje na standardní léčbu bez nutnosti přerušení terapie. U symptomatických infekcí močových cest je vhodné provést kultivační vyšetření a zahájit odpovídající léčbu; dočasné přerušení gliflozinů je indikováno individuálně podle závažnosti stavu. Asymptomatická kandidurie obvykle nevyžaduje léčbu. Zvýšená

opatrnost je vhodná zejména v prvních měsících terapie, kdy je výskyt infekcí nejčastější.

Ekonomický pohled na terapii glifloziny

Studie REVOLUTION realizovaná ve dvou největších regionech Švédska (pokrývajících přibližně třetinu populace) reflektovala rostoucí prevalenci srdečního selhání v souvislosti se stárnutím populace a s tím spojenou ekonomickou zátěž zdravotního systému (22). Zaměřila se na pacienty s nově vzniklým srdečním selháním, kteří se v ambulantní péči prezentovali dušností a otoky v kombinaci se zvýšenými hladinami NT-proBNP, a hodnotila jejich morbiditu, mortalitu i náklady na zdravotní péči.

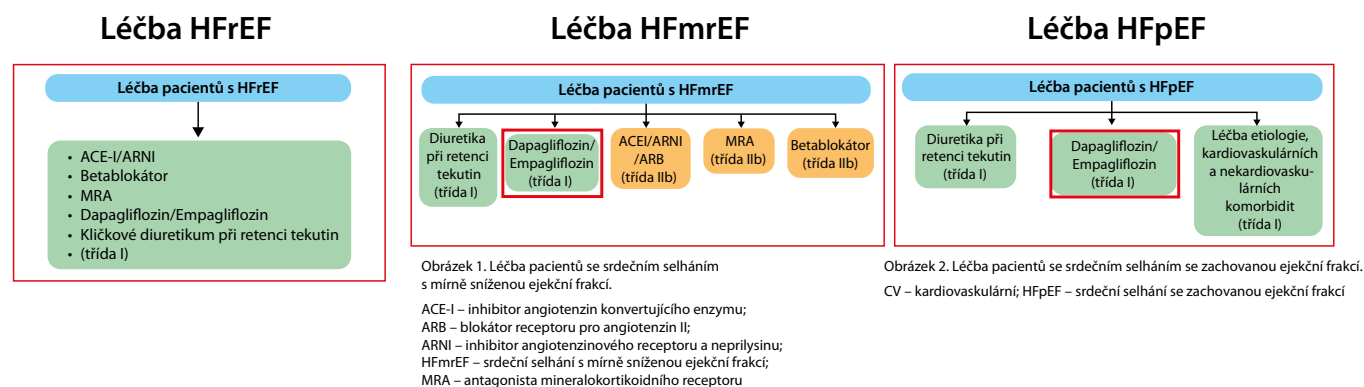
Výsledky ukázaly, že pacienti se suspektním de novo srdečním selháním mají vysoké riziko komplikací již v prvních týdnech od manifestace obtíží, což je spojeno s rychlým nárůstem nákladů na léčbu srdečního selhání i chronického onemocnění ledvin. Výrazný vzestup nákladů byl zaznamenán zejména u pacientů s hodnotami NT-proBNP > 1000 ng/l. Studie tak zdůrazňuje význam časně diagnostiky a včasného zahájení účinné léčby, která může snížit klinickou i ekonomickou zátěž tohoto onemocnění (23).

Doporučení pro terapii iSGLT2

Dle Evropské kardiologické společnosti (ESC) platí doporučení pro terapii inhibitory SGLT2 (empagliflozin, dapagliflozin) u pacientů s HFpEF ke snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání či úmrtí z KV příčin ve třídě IA.

Toto doporučení je založeno na průkazu snížení primárního složeného ukazatele ve studiích EMPEROR-Preserved a DELIVER a v metaanalýze.

Pro léčbu pacientů se symptomatickým srdečním selháním s mírně sníženou ejekční frakcí HFmrEF jsou inhibitory SGLT2 (dapagliflozin nebo empagliflozin) doporučeny ve třídě IA ke snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání (HF) či úmrtí z kardiovaskulárních (KV) příčin.

Obr. 4. Doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro léčbu inhibitory SGLT2

Reference

1. Mc Donagh et al. *European Heart Journal* (2021) 42, 3599–3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
2. Mc Donagh et al. *European Heart Journal* (2023) 00, 1–13. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195

Doporučení pro terapii inhibitory SGLT2

Podle současných doporučení European Society of Cardiology jsou inhibitory SGLT2 (empagliflozin, dapagliflozin) indikovány u pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF) ke snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání a kardiovaskulární mortality, a to s třídou doporučení I a úrovní důkazů A (Obr. 4). Toto doporučení vychází z výsledků studií EMPEROR-Preserved a DELIVER a jejich následných metaanalýz.

Obdobně jsou inhibitory SGLT2 doporučeny i u pacientů se srdečním selháním s mírně sníženou ejekční frakcí (HFmrEF) a se sníženou ejekční frakcí (HFrEF), rovněž s třídou doporučení I a úrovní důkazů A, ke snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání a kardiovaskulární mortality. Tyto léky tak představují základní součást farmakoterapie napříč spektrem srdečního selhání bez ohledu na ejekční frakci levé komory.

Závěr

Glifloziny prokazatelně přinášejí významný kardiovaskulární i renální benefit při zachování příznivého bezpečnostního profilu, a měly by proto být vnímány jako základní součást léčby napříč celým spektrem srdečního selhání, včetně pacientů s HFpEF. Vzhledem k časté polymorbiditě těchto nemocných, zejména v kombinaci srdečního selhání, chronického one-

mocnění ledvin a diabetu, je klíčová mezioborová spolupráce kardiologů, nefrologů, diabetologů i dalších specialistů. Lékař, který má možnost léčbu inhibitory SGLT2 zahájit, by neměl její nasazení zbytečně odkládat, případně by měl pacienta včas odeslat ke specialistovi s jasným doporučením. Navzdory přesvědčivým důkazům zůstává v České republice využití této léčby nedostatečné – glifloziny jsou indikovány pouze přibližně u 15 % pacientů s kardiorenálním syndromem.

Mimo akutní péči, kde je zahájení léčby inhibitory SGLT2 již standardem, může přetrvávat určitá zdrženlivost k jejich nasazení, často z důvodu nedostatečné znalosti jejich kardiorenálních benefitů. Glifloziny byly dlouhou dobu vnímány především jako hypoglykemická léčba, což může přispívat k jejich nedostatečnému využití v jiných indikacích.

Obavy z urogenitálních infekcí by neměly být důvodem k odkládání terapie, protože tyto nežádoucí účinky jsou většinou mírné a dobře léčitelné.

Na základě zkušeností z ambulantní i intenzivní péče o pacienty se srdečním selháním představují glifloziny zásadní terapeutický pokrok. Jejich včasné nasazení může významně ovlivnit kvalitu života pacientů i jejich dlouhodobou prognózu.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Pudi R. Srdeční selhání. 2. vyd. Praha: Maxdorf 2023: 168. ISBN 978-80-7345-756-3.
2. Malik J, et al. Echokardiografie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a úvod do kardionefrolgie. Maxdorf: Czech Republic 2018:35. ISBN 978-80-7345-566-8.
3. Hegarová M, et al. Kardiorenální syndrom v kontextu srdečního selhání a inhibitory SGLT2. *Acta medica*. 2025;14(1–2):27.
4. Heerspink HJL, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *The New England Journal of medicine*. 2020;383(15):1437.
5. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *The New England Journal of medicine*. 2019;380(4):350.
6. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *The New England Journal of medicine*. 2019;381(21):1995.
7. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *The New England Journal of medicine*. 2022; 387(12):1089.
8. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *The New England Journal of medicine*. 2020;383(15):1440.
9. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *The New England Journal of medicine*. 2015;373(22):2120.
10. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Empagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *The New England Journal of medicine*. 2020;383(15):1413.
11. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *The New England Journal of medicine*. 2021;385(16):1451.
12. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *The New England Journal of medicine*. 2023;388(2):117.
13. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *The New England Journal of medicine*. 2021;384(2):118.
14. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *The New England Journal of medicine*. 2021;384(2):129.
15. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *The New England Journal of medicine*. 2017;377(7):647.
16. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *The New England Journal of medicine*. 2020;383(15):1425.

17. Dyck JRB, et al. Cardiac mechanisms of the beneficial effects of SGLT2 inhibitors in heart failure: Evidence for potential off-target effects. *JMCC*. 2022;165:27.
18. Potter LR. Natriuretic Peptides: Their Structures, Receptors, Physiologic Functions and Therapeutic Applications. In: Schmidt HH, Stasch JP, Hofmann F (eds). *cGMP: Generators, Effectors and Therapeutic Implications*. Berlin: Springer 2009: 191,352.
19. Jhund PS, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nature Medicine*. 2022;28(9):1957.

20. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *The New England Journal of medicine*. 2019;380(24):2295.
21. Khan MS, et al. Albuminuria and Heart Failure: JACC State-of-the-Art review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023;81(3):270.
22. Anderson L, et al. Suspected de novo heart failure in outpatient care: The REVOLUTION HF study. *The European Heart Journal*. 2025;46(19):1502.
23. Lund LH, et al. Healthcare utilization and costs in patients with new-onset heart failure: the REVOLUTION study. *The European Heart Journal*. 2025;46(19):1493.

Pro věrné čtenáře

Součástí tohoto čísla *Vnitřního lékařství* je supplementum přinášející výběr aktuálních témat současné kardiologie, která zazněla na **XXXIV. výročním sjezdu**

České kardiologické společnosti v Brně, doplněný o recentní poznatky z evropského odborného fóra. Věnuje se mimo jiné metabolickým aspektům srdečního selhání, hypertrofické obstrukční kardiomyopatii, novinkám v oblasti biomarkerů i vztahu chronického žilního onemocnění ke kardiovaskulárnímu zdraví.



Odborné informace pro vaši praxi – také na Instagramu!

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

- 📷 **Zajímavosti z odborných akcí**
- 📷 **Odemčené články a podcasty**
- 📷 **Klinické kvízy napříč obory**
- 📷 **Soutěže o předplatné a registrace na kongresy**



Sledujte
@solen_cz

**Rychle
Přehledně
Pro lékaře**



**JÁ UŽ MÁM
PŘEDPLACENO.**

**A DOSTALA JSEM NAVÍC:
20% SLEVOU NA KONGRESY***

**8x ČASOPIS VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ
PŘÍSTUP K VYBRANÝM ČLÁNKŮM Z DALŠÍCH
ČASOPISŮ VYDAVATELSTVÍ SOLEN
TEMATICKÁ SUPPLEMENTA**

ČASOPIS **Vnitřní lékařství**

OBJEDNÁVEJTE:

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz
predplatne@solen.cz



**CENA PŘEDPLATNÉHO
(20% SLEVA) NA ROK 2027**

Pouze při objednání **do 15. 12. 2026**

~~1 950 Kč~~

1 560 Kč

* platí pro kongresy
uvedené v seznamu →



**ALE KDE
A JAK?**



SOLEN
Medical Education

Agonisté receptoru GLP-1 v léčbě obezity, kde jsme dnes a co nás čeká?

Dita Pichlerová

Interní klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Motol a Homolka, Praha

Agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid-1 (GLP-1 RA) představují zásadní průlom v léčbě obezity a diabetu 2. typu. Jejich schopnost snižovat tělesnou hmotnost je dobře dokumentována a výhled do blízké budoucnosti stran příchodu nových antiobezitik je více než pozitivní. Spolu s redukcí až 15–22 % výchozí hmotnosti u semaglutidu a tirzepatidu narůstají důkazy o širokém spektru metabolických, kardiovaskulárních, hepatálních, renálních a neurobiologických účinků nezávislých na samotném poklesu hmotnosti. Tento přehledový článek shrnuje aktuální klinické a preklinické poznatky o pleiotropních efektech GLP-1 RA, s důrazem na výsledky klíčových kardiovaskulárních studií (LEADER, SUSTAIN-6, SELECT, FLOW), dat o jaterní steatóze a steatohepatitidě (NASH/MASH), renální protekci, ovlivnění zánětu, spánkové apnoe, kognitivních funkcí a potenciálních onkoprotektivních účinků. Tyto mechanismy budou klíčové pro individualizovanou terapeutickou strategii u pacientů s obezitou a jejími komorbiditami.

Klíčová slova: GLP-1 receptor agonisté, semaglutid, liraglutid, tirzepatid, obezita, kardiovaskulární efekty, pleiotropní efekty.

GLP-1 receptor agonists in obesity treatment: where we are today and what can we expect?

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) represent a major breakthrough in the treatment of obesity and type 2 diabetes. Their ability to reduce body weight is well documented, and the outlook for new anti-obesity drugs in the near future is more than positive. Along with a reduction of up to 15–22% of baseline weight with semaglutide and tirzepatide, evidence is growing for a wide range of metabolic, cardiovascular, liver, kidney, and neurobiological effects that are independent of weight loss itself. This review article summarizes current clinical and preclinical knowledge about the pleiotropic effects of GLP-1 RAs, with a focus on the results of key cardiovascular studies (LEADER, SUSTAIN-6, SELECT, FLOW), data on liver steatosis and steatohepatitis (NASH/MASH), kidney protection, inflammation modulation, sleep apnea, cognitive function, and potential anti-cancer effects. These mechanisms will be key for personalized therapeutic strategies for patients with obesity and its comorbidities.

Key words: GLP-1 receptor agonists, semaglutide, liraglutide, tirzepatide, obesity, cardiovascular effects, pleiotropic effects.

Úvod

Obezita je chronické, recidivující onemocnění s multifaktoriální etiologií na významném genetickém základě, postihující celosvětově více než 650 milionů dospělých jedinců ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Představuje klíčový rizikový faktor pro rozvoj diabetu 2. typu, kardiovaskulárních onemocnění, jaterní steatózy, spánkové apnoe, řady malignit a dalších komorbidit, které závažně snižují kvalitu života a zkracují délku dožití.

Farmakoterapie obezity prošla v uplynulé dekádě zásadní transformací. Agonisté receptoru pro GLP-1 (GLP-1 RA – glucagon-like peptide-1

receptor agonists), původně vyvinutí pro léčbu diabetu 2. typu, prokázali mimořádnou účinnost ve snižování tělesné hmotnosti. Liraglutid (Saxenda®, 3 mg/den s. c.) byl jako první z této skupiny schválen pro indikaci obezity (2014 v USA, 2015 v EU). Semaglutid (Wegovy®, 2,4 mg/týden s. c.) pak posunul hranice dosažitelné redukce hmotnosti s průměrnou ztrátou 14,9–17,4 % v registračních studiích STEP 1–4 (1, 2).

Klíčovým vědeckým poznatkem posledních let je však zjištění, že terapeutické účinky GLP-1 RA dalece přesahují prostý pokles tělesné hmotnosti. Receptory pro GLP-1 jsou exprimovány v řadě orgánových

systémů – v kardiovaskulárním systému, játrech, ledvinách, centrálním nervovém systému, plicích, střevě i imunitních buňkách – a jejich aktivace přináší pleiotropní efekty s přímým klinickým dopadem. Pochopení těchto mechanismů je zásadní jak pro optimalizaci léčebné strategie, tak pro identifikaci pacientů, kteří z terapie GLP-1 RA nejvíce profitují (3, 4, 5).

Mechanismus účinku GLP-1 RA

Fyziologická role GLP-1

GLP-1 je inkretin secernovaný L-buňkami tenkého střeva a distálního kolon v odpovědi na příjem potravy. Biologický poločas nativního GLP-1 je velmi krátký (1–2 minuty), neboť je rychle degradován dipeptidylpeptidázou-4 (DPP-4). GLP-1 působí na specifické receptory v centrálním nervovém systému na neuronech, astrocytech i oligodendrocytech, v srdci na kardiomyocytech i endotelových buňkách a v ledvinách na hladkých svalových buňkách a buňkách proximálního tubulu. Primárně stimuluje glukózo-dependentní sekreci inzulínu z β -buňek pankreatu, inhibuje sekreci glukagonu, zpomaluje gastrointestinální motilitu a centrálně tlumí chuť k jídlu prostřednictvím receptorů v hypothalamu a kmeni mozku (4, 6).

Vývoj GLP-1 RA a jejich pleiotropní efekt

GLP-1 RA jsou strukturální analogy nativního GLP-1 modifikované tak, aby odolávaly enzymatické degradaci. Mají už dlouhou historii, která se píše od roku 2005 příchodem prvních krátkodobě působících preparátů (exenatid 2× denně s. c., Byetta®). V roce 2010 jsme začali v léčbě diabetu používat liraglutid (2× denně s. c., Victoza®). Následoval první dlouhodobě působící GLP-1 RA exenatid (1× týdně s. c., Bydureon®) a dulaglutid (1× týdně s. c., Trulicity®).

Průlom přinesl liraglutid (3 mg 1× denně s. c., Saxenda®) jako první GLP-1 RA schválený v roce 2014 specificky pro indikaci obezity (BMI ≥ 30 , nebo ≥ 27 s komorbiditou) na rozdíl od nižších dávek liraglutidu (1,2 a 1,8 mg), schválených dříve pro diabetes 2. typu. Skutečný převrat znamenala ovšem syntéza molekuly semaglutidu. V roce 2017 to byl nejprve semaglutid pro léčbu diabetu (1 mg 1× týdně s. c., Ozempic®) a konečně v roce 2021 ve vyšší dávce pro léčbu obezity (2,4 mg 1× týdně s. c., Wegovy®). Semaglutid je dále dostupný v perorální formě (Rybelsus®, 1,5–9 mg/den p. o.). Zatím poslední dostupný z této inkretinové řady v Česku je tirzepatid (15 mg 1× týdně s. c., Mounjaro®), který představuje již duální agonismus receptorů GLP-1 a GIP (glukózo-dependentní inzulínotropní peptid), čímž dosahuje výraznější redukce hmotnosti (průměrně 20–22 % ve studii SURMOUNT-1 při dávce 15 mg) (7, 8, 9).

Z hlediska pleiotropních efektů jsou klíčové přímé účinky na mimopankreatické tkáně. Aktivace GLP-1R v těchto tkáních vede k protizánětlivým, antiapoptotickým, antifibrotickým a vazoprotektivním účinkům, nezávislým na snižování hmotnosti, prokázaným jak v preklinických modelech, tak v klinických studiích s krátkodobou expozicí bez signifikantní změny hmotnosti.

Redukce tělesné hmotnosti

Mechanismus snižování hmotnosti zprostředkovaný GLP-1 RA je komplexní. Centrální efekty zahrnují snížení chuti k jídlu (aktivace receptorů GLP-1 v nucleus arcuatus a nucleus tractus solitarii), zvýšení pocitu sytosti, modifikaci potravinových preferencí (preferenci méně energeticky hutné stravy), ovlivnění systému odměny (redukce hedonického příjmu) a zpomalení gastrického vyprazdňování, které prodlužuje postprandiální sytost (2, 4).

Klíčová registrační studie STEP 1 (semaglutid 2,4 mg/týden s. c., n = 1961, 68 týdnů) prokázala průměrnou redukci hmotnosti 14,9 % oproti 2,4 % placebem. 86,4 % pacientů dosáhlo ≥ 5 % úbytku hmotnosti, 69,1 % ≥ 10 % a 50,5 % ≥ 15 %. Studie STEP 5 (104 týdnů) potvrdila udržení efektu s redukcí 15,2 %. Studie SURMOUNT-1 s tirzepatidem prokázala u dávky 15 mg ještě výraznější efekt: průměrný pokles o 20,9 % hmotnosti za 72 týdnů (1, 2, 8).

Tyto výsledky se blíží efektivitě bariatrické chirurgie (gastrický sleeve: 25–30 % za 1 rok), a to bez chirurgické invazivity. Nicméně, a to je pro obezitology klíčové, přerušení terapie vede k rychlému opětovnému zvýšení hmotnosti, což potvrzuje chronický charakter onemocnění a nutnost dlouhodobé léčby (12–16).

Kardiovaskulární efekty

Výsledky kardiovaskulárních studií

Nejvýznamnější pleiotropní efekty GLP-1 RA byly prokázány v oblasti kardiovaskulárního systému. Série rozsáhlých randomizovaných kontrolovaných studií (CVOT – Cardiovascular Outcome Trials) jednoznačně demonstrovala snížení kardiovaskulárního rizika: (12–16).

Přímé kardioprotektivní mechanismy

Kardiovaskulární benefit GLP-1 RA nelze plně vysvětlit redukcí hmotnosti ani zlepšením glykemie. Klinická data i preklinické experimenty ukazují na přímé kardioprotektivní mechanismy (3, 5).

GLP-1 RA zvyšují biologickou dostupnost NO (oxid dusnatý), snižují expresi adhezních molekul (VCAM-1, ICAM-1) a inhibují oxidační stres, čímž zlepšují endoteliální funkci nezávisle na poklesu hmotnosti.

Tab. 1. Výsledky kardiovaskulárních studií

Studie	Látka	Populace	Trvání	Klíčový výsledek
LEADER (2016)	Liraglutid 1,8 mg	T2DM, VKR	3,8 let	MACE –13 % (HR 0,87); KV mortalita –22 %
SUSTAIN-6 (2016)	Semaglutid s. c.	T2DM, VKR	2,1 let	MACE –26 % (HR 0,74); CMP –39 %
REWIND (2019)	Dulaglutid	T2DM, mix risk	5,4 let	MACE –12 % (HR 0,88)
SELECT (2023)	Semaglutid 2,4 mg	Obezita, bez T2DM	~5 let	MACE –20 % (HR 0,80); KV smrt –15 %
FLOW (2024)	Semaglutid s. c.	CKD + T2DM	3,8 let	Renální + KV composite –24 %

T2DM – diabetes mellitus 2. typu; VKR – vysoké kardiovaskulární riziko; MACE – závažné kardiovaskulární příhody; CMP – cévní mozková příhoda; CKD – chronické onemocnění ledvin

Aktivace GLP-1R v makrofázích inhibuje tvorbu pěnových buněk, snižuje zánětlivou aktivaci (pokles NF, IL-6, TNF- α) a zpomaluje progresi aterosklerotických plátů. Studie na apoE^{-/-} myších prokázaly signifikantní redukci plochy plátu.

GLP-1 RA snižují infarktovou zónu v modelech ischemie-reperfuze, zlepšují srdeční kontraktilitu u srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF) a příznivě ovlivňují srdeční remodelaci. Studie STEP-HFpEF prokázala u semaglutidu 2,4 mg signifikantní zlepšení symptomů a fyzické kapacity u pacientů s HFpEF a obezitou (HR pro primární kompozit 0,72).

Metaanalýzy dokumentují průměrný pokles systolického TK o 2–5 mm Hg, diastolického o 1–2 mm Hg, a to zčásti nezávisle na změně hmotnosti.

GLP-1 RA konzistentně zvyšují klidovou srdeční frekvenci o 2–4 tepy/min – mechanismus není plně objasněn, ale klinický význam u jinak zdravých pacientů se zdá minimální.

Efekty na játra: MASLD a MASH

Metabolicky asociovaná steatotická choroba jater (MASLD – Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease, dříve NAFLD) a metabolická steatohepatitida (MASH – Metabolic dysfunction-Associated Steatohepatitis, dříve NASH) představují nejčastější chronická jaterní onemocnění v rozvinutém světě, přičemž obezita je jejich hlavním rizikovým faktorem (17).

Studie LEAN (liraglutid vs. placebo, 52 týdnů) prokázala histologické zlepšení NASH (definováno jako rezoluce NASH bez zhoršení fibrózy) u 39 % pacientů vs. 9 % v placebové větvi ($p = 0,019$). Fáze II studie s semaglutidem 0,4 mg/den s. c. (48 týdnů) demonstrovala rezoluci NASH u 59 % pacientů na nejvyšší dávce vs. 17 % na placebo, bez signifikantního vlivu na fibrózu v tomto časovém horizontu.

Byla dokončena studie se semaglutidem a probíhá studie s tirzepatidem, (ESSENCE – semaglutid; SURMOUNT-NASH – tirzepatid) s primárními histologickými endpointy (17–19).

Mechanismy jaterní protekce

GLP-1R jsou exprimovány na hepatocytech. Jejich aktivace inhibuje de novo lipogenezi, snižuje import mastných kyselin, stimuluje β -oxidaci a omezuje oxidační stres (20).

Roli hraje zlepšení inzulinové rezistence a snížení systémového zánětu.

GLP-1 RA modifikují střevní mikrobiom a intestinální permeabilitu, čímž snižují portální přísun bakteriálních endotoxinů, které jsou klíčovým faktorem jaterního zánětu (21).

Renální efekty a nefroprotektce

Chronické onemocnění ledvin (CKD) postihuje přibližně 40 % pacientů s diabetem 2. typu a obezita sama o sobě je nezávislým rizikovým faktorem progresu CKD. Studie FLOW (2024) s semaglutidem s. c. vs. placebo u 3533 pacientů s T2DM a CKD (inkluzní kritéria: eGFR 50–75 ml/min/1,73 m² s UACR > 300 mg/g, nebo eGFR 25–50 ml/min/1,73 m² s UACR > 100 mg/g; střední hodnota eGFR při zařazení 47,0 ml/min/1,73 m²) prokázala 24% redukci primárního kompozitního renálního endpointu

(závažné nežádoucí renální příhody + KV smrt, HR 0,76) při mediánu sledování 3,8 let. Studie byla předčasně ukončena pro jasný přínos (16).

Mechanismy nefroprotektce

GLP-1 RA snižují glomerulární hyperfiltraci redukcí tonu aferentní arterioly a zvýšením sodíkové exkrece (tubuloglomerulární zpětná vazba – analogicky SGLT2 inhibitorům).

Mají vliv na redukci tubulointerstitiálního zánětu, inhibici makrofágové infiltrace a downregulaci profibrotických cytokinů.

Redukce albuminurie je konzistentním nálezem ve studiích s GLP-1 RA, zčásti nezávislá na poklesu krevního tlaku a hmotnosti. GLP-1R jsou exprimovány na podocytech; jejich aktivace omezuje apoptózu podocytů a destabilizaci cytoskeletu, což jsou klíčové procesy v patogenezi proteinurie.

Synergické působení GLP-1 RA s SGLT2 inhibitory (komplementární renální mechanismy) je aktivně studováno jako strategie komplexní kardiometabolické a renální ochrany (16, 22, 23).

Systémové protizánětlivé efekty

Obezita je chronický nízkostupňový zánětlivý stav charakterizovaný zvýšenými hladinami cirkulujících cytokinů (IL-6, TNF- α , IL-1 β , CRP) a aktivací inflamace v tukové tkáni. GLP-1 RA prokazují výrazné protizánětlivé účinky na více úrovních (3, 5).

Dochází ke snížení infiltrace M1 makrofágů (proinflatorní fenotyp) a polarizaci směrem k M2 (protizánětlivému) fenotypu; roli hraje redukce sekrece adipokinů (leptin ↓, adiponektin ↑) (24).

Další faktory jsou inhibice endoteliální aktivace, redukce oxidačního stresu (NADPH-oxidáza) a přímá inhibice aktivace inflamatoru v makrofázích a monocytech, vedoucí k poklesu maturace IL-1 β a IL-18 – klíčových mediátorů kardiovaskulárního a jaterního zánětu (25).

Metaanalýzy dokumentují redukci hsCRP o 26–33 %, IL-6 o 15–25 % a fibrinogenu. Část tohoto efektu přetrvává i po adjustaci na pokles hmotnosti (26).

Neurobiologické efekty a kognitivní funkce

Působení GLP-1R v CNS

GLP-1R jsou hojně exprimovány v CNS – v hypothalamu, hippocampu, frontálním kortexu, amygdale, nucleus accumbens, ventrálním tegmentálním areálu a mozgovém kmeni. GLP-1 RA překonávají hematoencefalickou bariéru a mají přímé neuromodulační efekty (3, 4).

Neuroprotektce a neurodegenerativní onemocnění

Observační data a epidemiologické studie naznačují asociaci mezi užíváním GLP-1 RA a sníženým rizikem Alzheimerovy choroby a Parkinsonovy nemoci. Studie in vitro a na zvířecích modelech (27, 28) prokázaly redukci tvorby amyloidních plaků a hyperfosforylace (Alzheimerova choroba), ochranu dopaminergních neuronů před toxicitou (Parkinsonova nemoc), protizánětlivé účinky v mikrogliích (redukce neuroinflamace) a zvýšení neurogeneze v hippocampu.

Studie EVOKE (liraglutid vs. placebo, 26 měsíců, $n = 204$, pacienti s mírnou Alzheimerovou chorobou) neprokázala signifikantní zpoma-

lení poklesu kognitivních funkcí, avšak trend byl v prospěch liraglutidu. Studie s semaglutidem (EVOKE+, ELAD) jsou větší a dlouhodobější. V těchto dvou velkých a důkladně navržených klinických studiích nebyl perorální semaglutid až do 14 mg jednou denně účinný při zpomalování klinického průběhu u účastníků s ranou Alzheimerovou chorobou v rámci řady globálních, kognitivních a funkčních ukazatelů (29).

Analýzy dat z databáze TriNetX (> 1 milion pacientů s T2DM) prokázaly u uživatelů GLP-1 RA o 18–40 % nižší výskyt demence, Alzheimerovy a Parkinsonovy nemoci oproti uživatelům jiných antidiabetik – tyto výsledky však pocházejí z observačních dat a na další studie teprve čekáme (27, 28).

Závislosti a addiktivní chování

Zajímavá jsou preklinická data o roli GLP-1 v dopaminergním systému odměny. GLP-1R v nucleus accumbens a ventrálním tegmentu modulují dopaminergní přenos. Zvířecí modely prokázaly, že GLP-1 RA snižují konzumaci alkoholu, opioidní závislost a kompulzivní jedení. Retrospektivní analýzy databází naznačují nižší výskyt závislosti na alkoholu a závislosti na opioidech u pacientů užívajících GLP-1 RA. Mechanisticky se předpokládá inhibice akutního dopaminergního vzestupu spojeného s pozitivním odměňujících substancí. I tato oblast vyžaduje potvrzení v prospektivních studiích (4 27).

Spánková apnoe

Obstrukční spánková apnoe (OSA) postihuje více než 70 % pacientů s těžkou obezitou. Fyzické zmenšení tukových depozit v oblasti faryngu a hrudníku vlivem GLP-1 RA je očekávaným mechanismem zlepšení OSA. Studie SURMOUNT-OSA (tirzepatid vs. placebo, n = 469, 52 týdnů) prokázala u pacientů nepoužívajících CPAP průměrný pokles apnea-hypopnea indexu (AHI) o 27,4 příhody/hodinu v tirzepatidem léčené skupině vs. 4,8 v placebové, přičemž 42 % dosáhlo remise OSA. U pacientů používajících CPAP byl pokles AHI podobný (29,3 příhody/hodinu) (30).

Součástí benefitu může být i přímý vliv GLP-1 RA na svalový tonus horních cest dýchacích a neurobiologické mechanismy, nicméně jejich podíl není dosud jasně kvantifikován. Zlepšení OSA má významné kardiovaskulární implikace, neboť OSA je nezávislým rizikovým faktorem fibrilace síní, arteriální hypertenze a srdečního selhání (30, 31).

Potenciální onkoprotektivní efekty

Obezita je etablovaným rizikovým faktorem pro více než 13 typů malignit, včetně kolorektálního karcinomu, karcinomu prsu, endometria, pankreatu, jater a ledvin. Mechanismy zahrnují hyperinzulinémii, chronický zánět, prozánětlivé adipokiny a zvýšené estrogény z tukové tkáně.

Redukce tělesné hmotnosti sama o sobě snižuje riziko řady nádorů. Avšak analýza dat z velké observační studie pacientů s diabetem 2. typu (Wang et al., 2024) ukázala, že uživatelé GLP-1 RA měli signifikantně nižší výskyt 10 z 13 obezitou asociovaných malignit oproti uživatelům inzulinu, přičemž největší relativní redukce byla pozorována u meningiomu, karcinomu endometria a kolorektálního karcinomu.

Mechanisticky jsou zvažovány: přímé antiproliferativní a proapoptické efekty (aktivace GLP-1R v nádorových buňkách u vybraných

nádorů), redukce hyperinzulinémie, protizánětlivé působení a úprava střevního mikrobiomu. Tyto poznatky jsou nicméně dosud převážně observační a vyžadují prospektivní potvrzení. Obava z karcinomu pankreatu, diskutovaná v počátcích GLP-1 RA terapie, nebyla v rozsáhlých studiích potvrzena (32).

Ovlivnění reprodukčního zdraví a PCOS

Syndrom polycystických ovarií (PCOS) je nejčastější endokrinopatie žen v reprodukčním věku, úzce spjatá s inzulinovou rezistencí a obezitou. Malé randomizované studie prokázaly, že GLP-1 RA u žen s PCOS a obezitou vedou k redukci hmotnosti, zlepšení menstruačního cyklu, poklesu volného testosteronu a hyperandrogenismu, zlepšení citlivosti na inzulin a potenciálně zvýšení pravděpodobnosti spontánního otěhotnění. GLP-1 RA nejsou schváleny pro indikaci PCOS, avšak klinická praxe při respektování kontraindikace v těhotenství (nutné vysadit minimálně 2 měsíce před plánovanou koncepcí) je reflektuje (1, 13, 22).

Bezpečnostní profil a klinicky relevantní nežádoucí účinky

GI nežádoucí účinky (nauzea, zvracení, průjem, zácpa) jsou nejčastějšími, typicky nejintenzivnějšími v počátku terapie a s titrací dávky se zmírňují. Vedou k přerušení léčby u 5–10 % pacientů, i když v praxi se ukazuje, že pečlivá a pomalá titrace pomáhá pacientům toto období překlenout bez nutnosti vysazení léku. Závažnými, ale vzácnými komplikacemi jsou akutní pankreatitida (absolutní riziko velmi nízké, kauzalita diskutována), cholelitiáza (zvýšené riziko ~2x při rychlé redukci hmotnosti, částečně nezávislé na GLP-1 RA) a potenciální riziko thyroidálního medulárního karcinomu (prokázáno u hlodavců, u lidí nedoloženo, nicméně GLP-1 RA jsou kontraindikovány u MEN 2 syndromu a anamnézy medulárního karcinomu štítné žlázy) (33).

Při užívání vyšších dávek semaglutidu jsou popsány ztráty svalové hmoty (sarkopenie), proto je u pacientů s GLP-1 RA klíčová optimalizace příjmu bílkovin ($\geq 1,2$ – $1,5$ g/kg ideální tělesné hmotnosti/den) a odporový trénink (10, 22).

Inovace v léčbě obezity: co nás čeká?

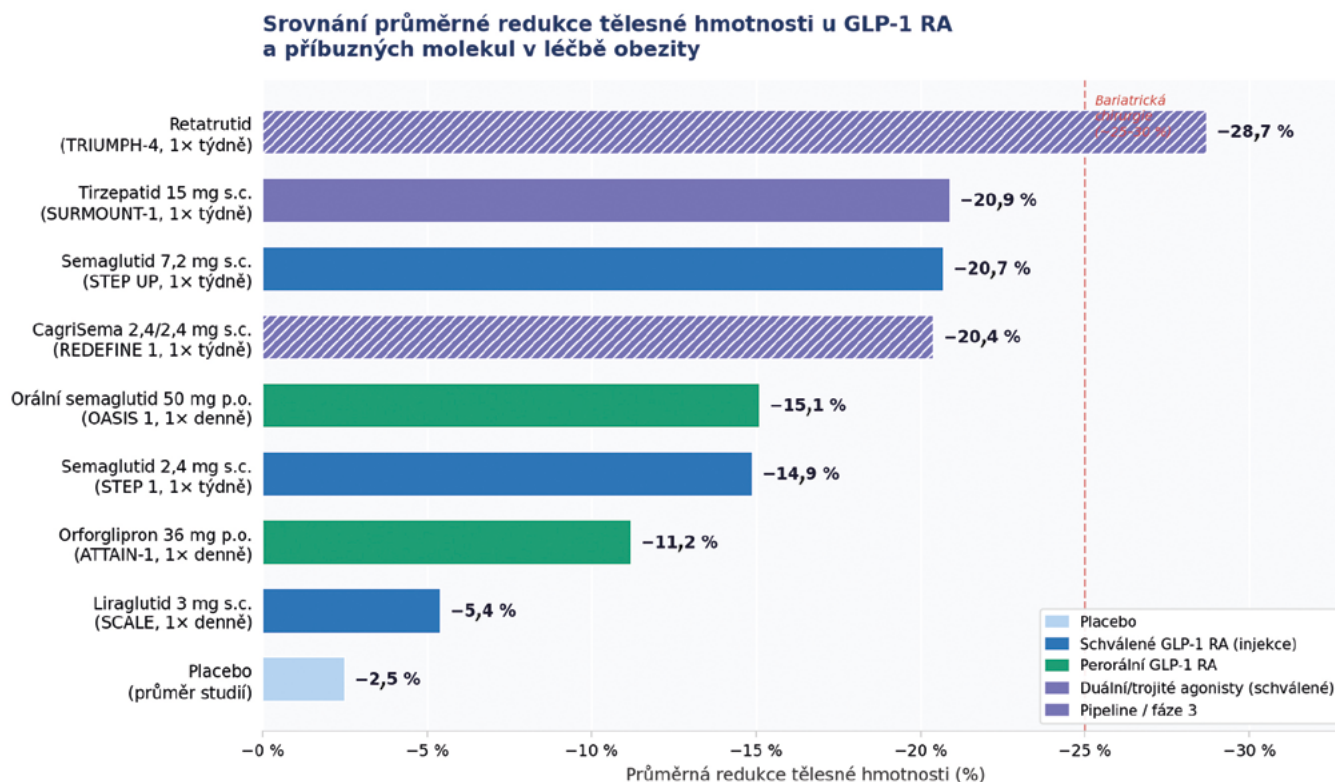
Farmakoterapie obezity prochází v letech 2024–2026 bezprecedentní inovací. Níže jsou shrnuty nejdůležitější molekuly v pokročilém klinickém vývoji nebo nedávno schválené, které zásadně mění terapeutický obzor.

Rozsah farmakologicky dosažitelné redukce tělesné hmotnosti se za posledních 5 let rozšířil ze ~5 % (liraglutid) na téměř 29 % (retatrutid). Trojitě agonisty a fixní kombinace peptidových hormonů (CagriSema) přinášejí výsledky blížící se bariatrické chirurgii. Zároveň nové perorální formy (orforglipron, orální semaglutid 50 mg) rozšiřují dostupnost léčby bez nutnosti injekční aplikace. Individualizovaná volba preparátu musí vždy zohledňovat nejen míru redukce hmotnosti, ale i přítomné komorbidity, bezpečnostní profil, formu podání a aktuální cenu preparátu.

Semaglutid 7,2 mg s. c. – vyšší dávka pro vyšší efekt

Studie STEP UP (fáze 3 b, n = 1407, 72 týdnů, publikováno v The Lancet Diabetes & Endocrinology 2025) hodnotila semaglutid

Obr. 1. Srovnání průměrné procentuální redukce tělesné hmotnosti u GLP-1 RA a příbuzných molekul schválených nebo ve fázi 3 klinického hodnocení. Hodnoty odpovídají průměrné redukci hmotnosti (ITT nebo treatment-regimen estimand) z registračních nebo klíčových fázových studií. Šrafované sloupce označují molekuly dosud neschválené regulačními orgány (pipeline). Přerušovaná červená čára znázorňuje průměrnou hranici dosahovanou bariatrickou chirurgií (gastriční sleeve). Přímé srovnání je limitováno odlišnými populacemi, délkou sledování a designem jednotlivých studií



Zdroje: SCALE, STEP 1, STEP UP, OASIS 1, ATTAIN-1, SURMOUNT-1, REDEFINE 1, TRIUMPH-4 (viz reference 2, 8, 31, 34–38).

7,2 mg/týden s. c. oproti stávající dávce 2,4 mg a placebo u pacientů s obezitou bez diabetu. Semaglutid 7,2 mg prokázal superioritu vůči oběma komparátorům: průměrná redukce hmotnosti dosáhla 20,7 % (u adherentních pacientů; treatment policy estimand: 18,7 %) oproti 15,6 % při 2,4 mg a 3,9 % u placebo. Podíl pacientů s poklesem ≥ 25 % byl 33,2 % vs. 16,7 % u nižší dávky. Bezpečnostní profil zůstal konzistentní se známým profilem GLP-1 RA. Evropská komise schválila dávku 7,2 mg v rámci rozšíření indikace Wegovy v roce 2025; i v Česku už můžeme od jara 2026 tuto dávku předepisovat, i když kompletní nová předplněná pera v této koncentraci budou na trhu až od podzimu (34).

Orální semaglutid 50 mg – první tabletová forma pro léčbu obezity

Studie OASIS 1 (fáze 3, Lancet 2023, Knop et al., n = 667, 68 týdnů) prokázala, že orální semaglutid 50 mg 1× denně dosáhl průměrné redukce hmotnosti 15,1 % (intent-to-treat estimand), resp. 17,4 % (trial product estimand – tj. u adherentních pacientů) oproti 2,4 % u placebo. 85 % pacientů dosáhlo ≥ 5 % poklesu hmotnosti, 54 % ≥ 15 %. Gastrointestinální nežádoucí účinky se vyskytly u 80 % pacientů oproti 46 % u placebo, byly převážně mírné až střední intenzity a přechodné. Klíčovým omezením orálního semaglutidu je nutnost užití nalačno s malým množstvím vody (≤ 120 ml), 30 minut před prvním jídlem. Perorální Wegovy byl schválen v EU v prosinci 2025, v Česku bude tabletová forma dostupná v roce 2027. Paralelně probíhá studie OASIS 4

(perorální semaglutid 25 mg, 64 týdnů, n = 307), která prokázala průměrnou redukci hmotnosti 13,6 % (35).

Orforglipron – první perorální nepeptidový GLP-1 RA bez potravinových omezení

Orforglipron (Eli Lilly, Foundayo®) je malá molekula – nepeptidový orální GLP-1 RA, který lze užívat kdykoli během dne. Tím zásadně překonává farmakokinetická omezení orálního semaglutidu. Studie ATTAIN-1 (fáze 3, NEJM 2025, n = 3127, 72 týdnů) prokázala u nejvyšší dávky 36 mg průměrný pokles hmotnosti 11,2 % (treatment-regimen estimand) oproti 2,0 % u placebo; 54,6 % pacientů dosáhlo ≥ 10 % poklesu. FDA schválil orforglipron pro léčbu obezity v dubnu 2026, v Česku očekáváme uvedení na trh v roce 2027. Studie ATTAIN-MAINTAIN (fáze 3) navíc prokázala, že přechod z injekčního semaglutidu nebo tirzepatidu na orforglipron zachovává dosažený pokles hmotnosti – klíčové zjištění pro strategie dlouhodobé udržovací léčby.

CagriSema – nová kombinace semaglutidu a kagrilintidu

CagriSema je fixní kombinace semaglutidu 2,4 mg a kagrilintidu 2,4 mg (duální agonista amylinových a kalcitoninových receptorů) podávaná 1× týdně s. c. Amylin je pankreatický hormon synergicky spolupůsobící s GLP-1 na sytost a gastrické vyprazdňování. Studie REDEFINE 1 (fáze 3a, NEJM 2025, n = 3417, 68 týdnů, bez diabetu) prokázala průměrný pokles hmotnosti 20,4 % u CagriSema oproti 14,9 % semaglutidu monoterapie a 3,0 % placebo; 60 % pacientů dosáhlo $\geq$

Pomozte lidem s nadváhou
a obezitou žít

a obezitou žít

LEHČÍ ŽIVOT¹

s Wegovy®

Wegovy® přináší kvalitní redukci tělesné hmotnosti a jako jediné antiobezitikum prokazatelně snižuje KV riziko u lidí s nadváhou a obezitou bez diabetu.^{1-4*}

ÚČINNOST²

-21%

průměrná redukce
tělesné hmotnosti^{2,†}



KVALITA*

Ze správných míst

84%

z tukové hmoty^{4§}



KV PŘÍNOSY

20%

snížení rizika KV příhod u pacientů s KVO^{#1,3}

Informace
o cenách Wegovy®
naleznete zde:



BMI - body mass index; KV - kardiovaskulární; KVO - kardiovaskulární onemocnění; Přípravek není hrazený z veřejného zdravotního pojištění; Pacient je modelový, nejedná se o reálného pacienta.

Přípravek Wegovy je schválen výhradně pro léčbu obezity a nadměrnou tělesnou hmotnost u lidí, kteří mají přidružené onemocnění není indikován. „Kvalitní redukce tělesné hmotnosti“ v kontextu tohoto dokumentu označuje úbytek tělesné hmotnosti, který vede ke zlepšení ve složení těla a zachováva svalovou funkci, což podporuje lepší fyzické fungování a lepší kvalitu života. U pacientů bez diabetu s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním a BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a léčebných standardů léčbou. Od výchozí hodnoty do 72 týdnů. STEP up režim dává širší, randomizovaný, dvojitě zaslepený, placebem a aktivní léčbou kontrolovaný, třífázový klinický studie s délkou léčby 72 týdnů a sledováním sledování po ukončení léčby. Studie zahrnovala 1 407 dospělých s BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ bez diabetu. Pacienti postupovali podle režimu postupného nasazování dávky. Ve 72 týdnů přišli na své úrovně dávky 2,4 mg, 2,4 mg nebo placebo. Kopírními číselné ukazatele byly procentuální změna tělesné hmotnosti a pacienti, kteří dosáhli snížení tělesné hmotnosti o 5 % při dávce Wegovy 7,2 mg ve srovnání s placebem. 2 Údaje prezentované zde ze studie STEP UP vycházejí z odhadu „trial product estimand“, který popisuje efekt léčby za předpokladu, že všichni pacienti léčbu dodržovali, naproti tomu primární „treatment policy estimand“ popisuje efekt léčby bez ohledu na adherence. Při použití treatment policy estimandu dosáhli pacienti léčení Wegovy 7,2 mg superiorního snížení hmotnosti o 18,7 % ve srovnání s placebem o 15,6 % při léčbě. 3 Úvedené výsledky pocházejí z analýzy souboru dat o přípravku Wegovy v dávkách 2,4 mg a 7,2 mg. Změna tělesné hmotnosti jako posílení redukce hmotnosti byla vypočtena jako: $\{[(\text{absolutní změna objemu}) \times (\text{tukové tkáně} \times 0,92)] / (\text{tukové tkáně} \times 0,92) + (\text{absolutní změna objemu}) \times (\text{tukové tkáně} \times 0,92) + (\text{absolutní změna objemu}) \times (\text{tukové tkáně} \times 1,1)] \times 100 = \{[(11,0 \times 0,92) / (11,0 \times 0,92) + (17,1 \times 1,1)] \times 100 = 84,4 \%$.

Zkrácená informace o léčivém přípravku Wegow® 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg, 2,4 mg FlexTouch®; Wegow® 7,2 mg injekční roztok v předplněném peru

▼ Tento liečivý prípravok podľehá ďalšiemu sledovaniu. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Žiadame zdravotníckych pracovníkov, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiadúce účinky. Podrobnosti o hlásení nežiadúcich účinkov viz SPC, bod 4.8

Složení: Wegovy® 0,25 mg obsahuje 1,0 mg semaglutidu v 1,5 ml roztoku. 1 ml obsahuje 0,68 mg semaglutidu. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 0,25 mg. Wegovy® 0,5 mg obsahuje 2,0 mg semaglutidu v 1,5 ml roztoku. 1 ml obsahuje 1,34 mg semaglutidu. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 0,5 mg. Wegovy® 1,0 mg obsahuje 4,0 mg semaglutidu v 3 ml roztoku. 1 ml obsahuje 1,34 mg semaglutidu. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 1 mg. Wegovy® 1,7 mg obsahuje 6,8 mg semaglutidu v 3 ml roztoku. 1 ml obsahuje 2,27 mg semaglutidu. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 1,7 mg. Wegovy® 2,4 mg obsahuje 9,6 mg semaglutidu v 3 ml roztoku. 1 ml obsahuje 3,2 mg semaglutidu. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 2,4 mg. Wegovy® 7,2 mg obsahuje 7,2 mg semaglutidu v 0,75 ml roztoku. 1 ml obsahuje 9,6 mg semaglutidu. **Indikace:** Wegovy®: doplňková léčba k dietě se sníženým obsahem kalorií a zvýšené fyzické aktivity k úpravě těl. hmotnosti, včetně úbytku a udržování těl. hmotnosti u dospělých s počátečním BMI ≥ 30 kg/m² (obezita) nebo ≥ 27 kg/m² až ≥ 30 kg/m² (nadřáva) za přítomnosti alespoň jedné komorbidity související s těl. hmotností. Výsledky studií týkající se snížení kardiovaskulárního rizika, středního selhání souvisejícího s obezitou a studované populace viz SPC, bod 5.1. Doprovádí se 12 let: doplňková léčba k dietě se sníženým obsahem kalorií a zvýšené fyzické aktivity za účelem úpravy těl. hmotnosti s obezitou a těl. hmotností nad 60 kg. Léčba má být přerušena a nahrazena, pokud se u těchto pacientů po 12 týdnech léčby dávku 2,4 mg nebo max. tolerovanou dávku nedosáhnou. 1 ml obsahuje 5 %. **Dávkování a způsob podání:** Wegovy®: udržiavací dávku semaglutidu 2,4 mg jednou týdně se dosahuje zahájením dávku 0,25 mg. Aby se snížila pravděpodobnost GI příznaků, má být dávka během 16týdenního období postupně zvyšována na udržiavací dávku 2,4 mg jednou týdně. V případě potřeby lze dávku zvýšit na 7,2 mg jednou týdně po minimálně 4 týdnech používání dávky 2,4 mg u dospělých s BMI ≥ 30 kg/m² na začátku léčby. Pokud při dávce 7,2 mg nedojde k dalšímu klinickému zlepšení těl. hmotnosti, snižte dávku na 2,4 mg jednou týdně. Pacienti léčení po. semaglutidum 2,5 mg jednou denně mohou být převedeni na s.c. semaglutidu 2,4 mg jednou týdně. Doprovádí se 12 let: je třeba použít stejný postup navýšování dávky jako u Wegovy®. Dávka má být zvyšována až do dosažení 2,4 mg (udržiavací dávka) nebo do dosažení maximální tolerované dávky. Týdenní dávky převyšující 2,4 mg se nedoporučují. Pacienti s DM2: riziko hypoglykemie lze snížit snížením dávky derivátu sulfonylurey nebo insulínu při zahájení léčby semaglutidem. Dojde-li k opomenutí dávky, je třeba ji podat co nejdříve, a to do 5 dnů po vynechání dávky. Způsob podání: s.c. jednou týdně v kteroukoli denní dobu, s jídlem nebo bez jídla. Aplikuje se s.c. injekcí do břicha, stehen nebo nadloktí. Místo vpichu lze změnit. Někdy se podává i.v. ani i.m. Dávku 7,2 mg lze podat jako jednu injekci o síle 7,2 mg nebo jako tři injekce 2,4 mg, dle typu inj. aplikátoru. Injekce lze podávat do stejné oblasti těla, ale je třeba, aby byly od sebe vzdálené alespoň 5 cm. **Zvláštní skupiny pacientů:** důvod věku není nutná žádná úprava dávování. Terapeutické zkušenosti u pacientů ≥ 85 let jsou omezené. Porucha funkce ledvin: u pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávování. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené. Nedoporučuje se používat u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. Porucha funkce jater: u pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater není doporučována žádná úprava dávování. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. Nedoporučuje se používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater má být používán s opatrností. **Pediatrická populace:** od 12 let není nutná žádná úprava dávky. Dávky převyšující 2,4 mg se nedoporučují. Bezpečnost a účinnost semaglutidu u dětí a dospívajících do 12 let nebyla dosud stanovena. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** u pacientů, kterým byl podáván agonista receptoru GLP-1 a kteří podstoupili celkovou anestezii nebo hlubokou sedaci, byli hlášeny příznaky plicní aspirace. Před provedením výkonu s celkovou anestezí nebo hlubokou sedací je proto zapotřebí zvlášť zvýšené riziko reziduálního obsahu látky v důsledku opožděného vyprázdnění žaludku. Použití agonistů GLP-1 může být spojeno s GI neúčinnými účinky. To je potřeba zohlednit při léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin, protože nauzea, zvracení a průjem mohou způsobit dehydrataci. Při použití agonistů receptoru GLP-1 byla pozorována aktivní pankreatitida. Je-li podezření na pankreatitidu, je třeba semaglutidu vysadit; pokud se pankreatitida potvrdí, nesmí být léčba semaglutidem znovu zahájena. **Výsledky epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko vzniku neortriekické přední oční ischémie neuropatie (NAION) během léčby semaglutidem. Nebyl stanoven časový interval, kdy se NAION po zahájení léčby může rozvinout. Pokud dojde k náhlé změně zraku, je třeba provést oftalmologické vyšetření a vyšetření, je-li NAION potvrzen, má být léčba semaglutidem ukončena. Semaglutid se nemá používat jako náhrada za inzulin u pacientů s DM2. Pacienti s časovým vyšetřením v kombinaci s deriváty sulfonylurey nebo insulínem mohou mít zvýšené riziko hypoglykemie. U pacientů s diabetickou retinopatií by pozorování zvýšené riziko rozvoje jakéhokoli komplikací, je třeba je pečlivě monitorovat. U pacientů s gastroparézou, kteří jsou léčeni semaglutidem, se mohou vyskytnout závažnější nebo těžší gastrointestinální neúčinné účinky. Semaglutid má být používán s opatrností u pacientů s diabetickou retinopatií a u případů těžké gastroparézy, ale jeho použití nedoporučuje. **Významné interakce:** semaglutidupoužívá vyprázdnění žaludku a měl by potenciálně ovlivnit absorpci současně podávaných po. léčivých přípravků. **Těhotenství a kojení:** semaglutid se nemá v těhotenství a při kojení používat. **Nežádoucí účinky:** velmi časté: GI poruchy včetně nauzey, průjmu, zácpy, bolesti břicha a zvracení, bolest hlavy, únavy, časté; hypoglykemie u pacientů s DM2, závrť, diabetická retinopatie, cholelitiáza, vyprázdnění žaludku, dyspezie, dyspezie; méně časté: zvýšená tepová frekvence, aktivní pankreatitida, opožděné vyprázdnění žaludku; není známo: intrinální obstrukce; velmi vzácné: „neortriekická přední oční ischémie neuropatie (NAION)“. **Pacienti s gastroparézou mohou při léčbě semaglutidem pociťovat závažnější než těl. GI účinky. Předavkování:** může být spojeno s GI poruchami, které mohou vést k dehydrataci. **Balení:** FlexTouch® 0,25 mg, 0,5 mg, 1 ml skleněná zavařovací láhev. FlexTouch® 1 mg, 1,7 mg, 2,4 mg: 3ml skleněná zavařovací láhev. 1 předplněné pero a 4 jednorázové jehly NovoFine® 31. Jednodávková předplněné pero 7,2 mg: 4 uchlápěvací pera. **Doba použitelnosti:** FlexTouch®: použít po použití: 3 roky. Po prvním použití: 6 týdnů. Uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 °C až 8 °C). Přípravek je předplněný distribuovaný při teplotě do 30 °C po dobu až 48 hodin. Předplněné pero, jednodávková: 2 roky. **Uchovávací podmínky:** uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Neuchovávejte v blízkosti kahaního zařízení. Chraňte před mrazem. Pokud nerozpuštěná, ponechte na něm úvaz, aby byl chráněn před světlem. **Způsob vydání:** výdej vázan na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 6. ledna 2022. **Datum revize textu:** 07/2026. **Dřítel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Baastrup, Dánsko. **Reg. číslo:** EU/1/21/1608/006-010, 025. **Další informace získáte z SPC.** **Příbalový informace** nebo na adrese firmi Novo Nordisk: Novo Nordisk s.r.o., Karolinská 706/3, 186 00, Praha 8.**

Reference: 1. SPC přípravku Wegovy®. 2. Wharton S, Freitas P, Hjelmæsæth J et al. Once-weekly semaglutide 7.2 mg in adults with obesity (STEP UP): a randomised, controlled, phase 3b trial *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2025; 13, 949-963. 3. Lincoff AM, Brown-Franden K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2221-2232. 4. Hjelmæsæth J, Bhat S, Garvey WT, et al. Effect of semaglutide on body composition and proximal muscle strength: the STEP UP trial. Presented at: The 61st European Association for the Study of Diabetes (EASD) Annual Meeting, September 15-19, 2025; Vienna, Austria.

20% poklesu a 23 % $\geq$ 30% — výsledky blížící se bariatrické chirurgii. Studie REDEFINE 2 (T2DM) prokázala pokles 13,7 % u CagriSema vs. 3,4 % placebo. Žádost o registraci v EU a USA se připravuje (37, 39).

Retatrutid – první trojitý agonista GLP-1/GIP/glukagonu

Retatrutid (Eli Lilly, LY3437943) je molekula aktivující současně receptory pro GLP-1, GIP i glukagon (tzv. triple agonist). Přidání glukagonové složky zvyšuje energetický výdej a jaterní lipolýzu, čímž synergicky potencuje efekt GLP-1/GIP na redukcii hmotnosti. Ve fázi 2 (NEJM 2023) dosáhl retatrutid průměrného poklesu hmotnosti 24,2 % za 48 týdnů – v té době nejvyšší hodnota kdy publikovaná pro farmakologickou léčbu. Fáze 3 (program TRIUMPH) zahrnuje studie léčby obezity, T2DM, MASLD, spánkové apnoe, osteoartrózy a kardiovaskulární výstupy. Výsledky studie TRIUMPH-4 (obezita + artróza kolene, prosinec 2025) prokázaly průměrný pokles tělesné hmotnosti 28,7 % za 68 týdnů, s předpokládaným regulatorním schválením v roce 2027. Nový nežádoucí účinek – dysestázie (abnormální kožní vjem) u ~21 % pacientů – bude sledován v probíhajících studiích.

Amykretin a další pipeline molekuly

Amykretin (Novo Nordisk) je unimolekulární duální agonista GLP-1 a amylinových receptorů v jedné molekule (na rozdíl od CagriSema, která je kombinací dvou látek). Fáze 2 prokázala pozoruhodnou redukcii hmotnosti již při nízké dávce; fáze 3 vstupuje v roce 2026. V pozdní fázi vývoje jsou dále: mazdutid (duální GLP-1/glukagon RA, Čína), pemvidutide (GLP-1/glukagon, předběžná data fáze 2 b s 15,6% poklesem

hmotnosti při zachování svalové hmoty – potenciálně výhodné u rizika sarkopenie), a lotiglipron (Pfizer, perorální nepeptidový GLP-1 RA, fáze 3).

Závěr

GLP-1 RA představují revoluční terapeutickou skupinu, jejíž klinický potenciál dalece přesahuje prostou redukcii tělesné hmotnosti. Solidní data z randomizovaných klinických studií prokazují kardiovaskulární protekci (SELECT, LEADER, SUSTAIN-6), renální ochranu (FLOW), příznivý vliv na MASLD/MASH, spánkovou apnoe a systémový zánět. Další efekty, neurobiologické, onkoprotektivní potenciál a ovlivnění závislosti jsou slibné, avšak vyžadují potvrzení v prospektivních studiích (3, 5, 13–16, 18, 19).

Pro obezitologa je zásadní vnímat léčbu GLP-1 RA jako komplexní kardiometabolickou intervenci – nikoliv jen prostředek redukce hmotnosti. Individualizovaná volba preparátu, dávky a délky léčby, s ohledem na přítomné komorbidity (KV onemocnění, CKD, MASLD, OSA), se stává základem moderní obezitologické praxe. Kombinační strategie (GLP-1 RA + SGLT2 inhibitory, GLP-1/GIP duální agonisté, fixní kombinace CagriSema nebo trojitý agonisty GLP-1/GIP/glukagon jako retatrutid) a nové perorální formy (semaglutid 50 mg, orforglipron) slibují ještě komplexnější metabolický přínos a rozšiřují dostupnost léčby (34–37, 39).

Zásadní výzvy přetrvávají: dostupnost a náklady na léčbu, nutnost dlouhodobé (celoživotní) medikace, management sarkopenie a nutrice, a nezbytnost komplexního přístupu zahrnujícího životosprávu, psychologickou podporu a multidisciplinární týmovou péči. GLP-1 RA jsou silný nástroj, jeho optimální využití vyžaduje fundované odborné znalosti.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Kushner RF, Calanna S, Davies M, et al. Semaglutide 2.4 mg for the treatment of obesity: key elements of the STEP trials 1 to 5. *Obesity* (Silver Spring). 2020;28(6):1050-1061.
- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;384(11):989-1002. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>.
- Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab* [Internet]. 2016;24(1):15-30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.009>.
- Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab* [Internet]. 2022;57:101351. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101351>.
- Sposito AC, Berwanger O, de Carvalho LSF, et al. GLP-1RAs in type 2 diabetes: mechanisms that underlie cardiovascular effects and overview of cardiovascular outcome data. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):157.
- Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab*. 2006;3(3):153-165.
- Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(9):841-851.
- Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* [Internet]. 2022;387(3):205-216. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>.
- Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1). *Lancet*. 2021;398(10295):143-155.
- Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. *N Engl J Med*. 2021;384(18):1719-1730.
- Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;327(2):138-150.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2019;394(10193):121-130. Available from: <https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3>.
- Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2023;389(24):2221-2232. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307563>.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844.
- Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2024;391(2):109-121. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403347>.
- Helmstaedter V, Hahne JM, Haase A, et al. GLP-1 receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease: the current evidence. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):8168.
- Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679-690.
- Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113-1124.
- Lv W, Wang X, Xu Q, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) pro léčbu nealkoholického tukového onemocnění jater (NAFLD): Systematický přehled. *Endokrinol Diabetes Metab* [Internet]. 2020;3(3):e00163. Available from: <https://doi.org/10.1002/edm2.163>.
- Rochon J, Kalinowski P, Szymanek-Majchrzak K, Grąt M. Role agonistů receptorů typu střevno-játra a glukagonu podobných peptidů-1 receptorů v léčbě metabolické dysfunkce spojeného tukového onemocnění jater. *World J Gastroenterol*. 21. června 2024; 30(23):2964-2980. DOI: 10.3748/WJG.v30.i23.2964. PMID: 38946874; PMCID: PMC11212696.
- Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Christofides EA, Galindo RJ, Hirsch IB, Isaacs SD, Izuora KE, Low Wang CC, Twining CL, Umpierrez GE, Valencia WM. Konsenzuální prohlášení Ame-

rické asociace klinické endokrinologie: Komplexní algoritmus pro řízení diabetu 2. typu - aktualizace 2023. *Endocr Pract.* květen 2023; 29(5):305-340. DOI: 10.1016/j.eprac.2023.02.001. Erratum in: *Endocr Pract.* září 2023; 29(9):746. DOI: 10.1016/j.eprac.2023.06.009. Erratum in: *Endocr Pract.* prosinec 2023; 29(12):1025. DOI: 10.1016/j.eprac.2023.09.008. PMID: 37150579.

23. Nadkarni GN, Avula S, Annappureddy N, et al. Incidence of kidney disease outcomes among patients prescribed glucagon-like peptide-1 receptor agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(4):e93-e101.

24. Agonista receptoru GLP-1 jako modulátor vrozené imunity. *Přední imunol.* 8. prosince 2022 13:997578. DOI: 10.3389/Fimmu.2022.997578. PMID: 36569936; PMCID: PMC9772276.

25. Yang W, et al. Vliv agonistů GLP-1 receptorů na cirkulující zánětlivé markery u pacientů s diabetem 2. typu: systematický přehled a metaanalýza. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2025;27(7):3607-3626. Available from: <https://doi.org/10.1111/dom.16366>.

26. Rizzo M, et al. Agonisté glukagonu podobných peptidů-1 receptorů zlepšují biomarkery zánětu a oxidačního stresu: Systematický přehled a metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2021;23(8):1806-1822. Available from: <https://doi.org/10.1111/dom.14399>.

27. Zhang P, Mao C, Sun A, et al. Reálná pozorování agonistů receptorů GLP-1 a inhibitorů SGLT-2 jako možných léčebných metod pro Alzheimerovu chorobu. *Alzheimerova porucha.* září 2025; 21(9):e70639. DOI: 10.1002/ALZ.70639. PMID: 40898408; PMCID: PMC12404899.

28. Nørgaard CH, Holt A, Zareini B, et al. Treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and incidence of dementia: Data from pooled double-blind randomized controlled trials and nationwide disease registries. *Alzheimers Dement (N Y)* [Internet]. 2022;8(1):e12268. Available from: <https://doi.org/10.1002/trc2.12268>.

29. Cummings JL, Atri A, Sano M, et al. Účinnost a bezpečnost perorálního semaglutidu 14 mg (flexibilní dávka) u raného stádia symptomatického Alzheimerovy choroby (evoke a evoke+): dvě studie fáze 3, randomizované, placebem kontrolované. *Lancet* [Internet]. 2026;407(10544):2167-2179. Available from: <https://doi.org/10.1016/S0140-6736(26)00459-9>. PMID: 41865758.

30. Blackman A, Foster GD, Zammit G, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes.* 2016;40(8):1310-1319.

31. Davies MJ, Aronne LJ, Caterson ID, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in adults with overweight or obesity: a post hoc analysis from SCALE randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):734-739.

32. Wang L, Xu R, Kaelber DC, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and 13 Obesity-Associated Cancers in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2024;7(7):e2421305. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.21305>.

33. Wharton S, Davies M, Dicker D, et al. Managing the gastrointestinal side effects of GLP-1 receptor agonists in obesity: recommendations for clinical practice. *Postgrad Med.* 2022;134(1):14-19.

34. Wharton S, Astrup A, Carraro R, et al.; Zkušební skupina STEP UP. Jednou týdně podávat semaglutid 7,2 mg u dospělých s obezitou (STEP UP): randomizovaná, kontrolovaná studie fáze 3b. *Lancetní diabetický endokrinol.* listopad 2025; 13(11):949-963. DOI: 10.1016/S2213-8587(25)00226-8. Epub 2025 14. září. PMID: 40961952.

35. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2023;402(10403):705-719. Available from: <https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01185-6>.

36. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, et al. Orforglipron, a Small-Molecule GLP-1 Receptor Agonist for Obesity Treatment. *N Engl J Med* [Internet]. 2025;393(12):1080-1091. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2511774>.

37. Knop FK, Dandona P, Dicker D, et al. Coadministered Cagrilintide and Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* [Internet]. 2025;393(1):1-14. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2502081>.

38. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, et al.; Výzkumníci studie obezity fáze 2 s Retatrutidem. Trojnásobný agonista hormonů receptorů Retatrutid pro obezitu – studie fáze 2. *N Engl J Med.* 2023 10. srpna; 389(6):514-526. doi: 10.1056/NEJMoa2301972. Epub 2023 26. června. PMID: 37366315.

39. Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, et al. Cagrilintide–Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2025;393(1):15-26. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2502082>.

ON-LINE KURZ

Medicína pro praxi 2026

OBSAH KURZU

- ▶ **Potřebujeme atypické anxiolytikum?** – doc. MUDr. Martin Anders, Ph.D.
- ▶ **Racionalizace antisekreční léčby v klinické praxi** – doc. MUDr. Vladimír Kojecský, Ph.D.
- ▶ **Výhody trojmocného železa v léčbě anémie a latentní sideropenie** – MUDr. RNDr. Michal Řiháček, Ph.D.
- ▶ **Bolest v krku a antibiotika. Racionální přístup k terapii** – MUDr. Jan Strojil
- ▶ **Očkování v různých skupinách populace** – prof. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.
- ▶ **Očkování v ordinaci praktického lékaře** – MUDr. Jakub Mitro

ODBORNÝ GARANT:

prof. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.

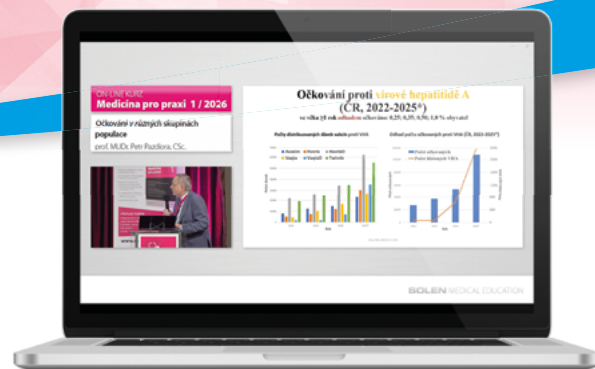
Oddělení epidemiologie, Fakultní nemocnice Plzeň

POŘADATEL:

Společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s Oddělením epidemiologie, Fakultní nemocnice Plzeň

POČET
KREDITŮ **2**Registrace
ZDARMATERMÍN
červen 2026
až květen 2027
dostupný na
online.solen.cz

PARTNEŘI



Dyslipidemie u kardio-reno-metabolického syndromu

David Karásek

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

Kardio-reno-metabolický (KRM) syndrom je komplexní onemocnění vznikající vzájemnou interakcí metabolických poruch, kardiovaskulárního postižení a chronického onemocnění ledvin. Základním patogenetickým mechanismem je dysfunkce tukové tkáně vedoucí k inzulinové rezistenci, chronickému zánětu a vaskulární dysfunkci. Typickým laboratorním projevem je aterogenní dyslipidemie charakterizovaná hypertriglyceridemií, sníženým HDL-cholesterolem a zvýšeným zastoupením malých denzních LDL částic, často při jen mírně zvýšeném LDL-cholesterolu. Významné KV riziko představují zejména postprandiální lipoproteiny a remnantní cholesterol. Základem léčby dyslipidemie u KRM syndromu jsou režimová opatření zaměřená na redukci hmotnosti a zlepšení citlivosti na inzulin. Důležitou roli hraje terapie inkretinovými analogy. Pokud není dosaženo cílových hodnot lipidů, je indikována hypolipidemická léčba.

Klíčová slova: kardio-reno-metabolický syndrom, diabetes 2. typu, kardiovaskulární onemocnění, chronické onemocnění ledvin, hypolipidemika.

Dyslipidemia in cardio-reno-metabolic syndrome

Cardio-reno-metabolic (CRM) syndrome is a complex disease resulting from the interaction of metabolic disorders, cardiovascular impairment and chronic kidney disease. The basic pathogenetic mechanism is adipose tissue dysfunction leading to insulin resistance, chronic inflammation and vascular dysfunction. A typical laboratory manifestation is atherogenic dyslipidemia characterized by hypertriglyceridemia, reduced HDL-cholesterol and increased small dense LDL particles, often with only slightly increased LDL-cholesterol. Postprandial lipoproteins and residual cholesterol represent a significant cardiovascular risk. The basal therapy of dyslipidemia in CRM syndrome is focused on dietary measures aimed at weight loss and improvement of insulin sensitivity. Incretin analogue therapy plays an important role. If lipid target values are not achieved in this way, hypolipidemic drugs are indicated.

Key words: cardio-reno-metabolic syndrome, type 2 diabetes, cardiovascular disease, chronic kidney disease, hypolipidemic drugs.

Úvod

Kardio-reno-metabolický (KRM) syndrom představuje komplexní systémové poškození organismu vznikající na základě vzájemné interakce metabolických rizikových faktorů, chronického onemocnění ledvin a kardiovaskulárního (KV) postižení. Tyto procesy vedou k multiorgánové dysfunkci, která významně zvyšuje riziko závažných KV příhod a progresu renálního selhání (1). Kardio-reno-metabolické postižení se vyvíjí postupně, v průběhu řady let – od původně zdravého jedince vystaveného rizikovým faktorům až po pacienta s klinicky manifestními

onemocněními více orgánových systémů. Na základě přítomnosti rizikových faktorů a závažnosti klinických projevů lze rozlišit několik stadií KRM syndromu – viz tabulka 1.

Základním patogenetickým mechanismem vývoje KRM syndromu je nadměrná akumulace dysfunkční tukové tkáně, která spolu s ektopickým ukládáním tuku vede k rozvoji chronického zánětu, oxidativního stresu, inzulinové rezistence a vaskulární dysfunkce. Tyto změny jsou zpočátku asymptomatické a manifestují se převážně laboratorními odchylkami či nenápadnými klinickými příznaky, po nichž je nutné ak-

Tab. 1. Stádia a klinické projevy kardio-reno-metabolického syndromu (1)

Stadium 0: žádné rizikové faktory	Jedinci s normálním BMI a obvodem pasu, s normálním krevním tlakem, glykemií a normálním lipidovým profilem, bez CKD nebo KV postižení
Stadium 1: nadbytek dysfunkční tukové tkáně	Jedinci s nadváhou/obezitou, spojenou s břišní obezitou, nebo s přítomností dysfunkční tukové tkáně, bez dalších metabolických rizikových faktorů nebo CKD: BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (nebo $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ u jedinců asijského původu), obvod pasu $\geq 88/102 \text{ cm}$ u žen/u mužů (nebo $\geq 80/90 \text{ cm}$ u žen/u mužů asijského původu), popř. s glykemií nalačno $5,6\text{--}6,9 \text{ mmol/l}$ nebo HbA_{1c} mezi 39 a 46 mmol/mol
Stadium 2: metabolické rizikové faktory a CKD	Jedinci s dalšími metabolickými rizikovými faktory (hypertenze, hypertriglyceridemie $\geq 1,5 \text{ mmol/l}$), popř. kompletní metabolický syndrom, diabetes 2. typu) nebo CKD
Stadium 3: subklinické KV postižení	Subklinické aterosklerotické KV postižení nebo subklinické srdeční selhání u jedinců s nadměrnou/dysfunkční adipozitou, nebo s jinými metabolickými rizikovými faktory anebo CKD: Subklinické aterosklerotické KV postižení má být diagnostikováno průkazem kalcifikací koronárních tepen (koronární katetrizací/CT angiografií). Subklinické srdeční selhání má být diagnostikováno pomocí biomarkerů (NT-proBNP $\geq 125 \text{ pg/ml}$, hs-troponin T $\geq 14 \text{ ng/l}$ u žen a $\geq 22 \text{ ng/l}$ u mužů, hs-troponin I $\geq 10 \text{ ng/l}$ u žen a $\geq 12 \text{ ng/l}$ u mužů) nebo podle echokardiografických parametrů. Rizikovým ekvivalentem subklinického KV onemocnění je také velmi vysoké rizikové stadium CKD (4 nebo 5 podle klasifikace KDIGO), nebo vysoké předpokládané 10leté KV riziko.
Stadium 4: manifestní KV postižení (lze dále dělit na 4a: bez selhání ledvin a 4b: přítomno selhání ledvin)	Klinická manifestace KV onemocnění (ischemická choroba srdeční, srdeční selhání, cévní mozková příhoda, onemocnění periferních tepen, fibrilace síní) u jedinců s nadměrnou/dysfunkční adipozitou, nebo s jinými metabolickými rizikovými faktory anebo CKD

BMI – body mass index; CKD – chronické onemocnění ledvin; KV – kardiovaskulární; HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin A1C (stanovený podle IFCC); CT – výpočetní tomografie; NT-proBNP – N-terminální natriuretický propeptid typu B.

tivně pátrat. Klíčový je proto časný záchyt obezity, arteriální hypertenze, dyslipidemie a hyperglykemie, tedy základních komponent metabolického syndromu. Kumulace těchto rizikových faktorů akceleruje proces aterosklerózy, rozvoj myokardiální fibrózy a strukturální remodelaci srdce, což vede k manifestaci ischemické choroby srdeční a srdečního selhání. Současně dochází k rozvoji chronického onemocnění ledvin, které dále potencuje poškození srdce a cév v rámci kardio-renálního syndromu. Neurohumorální aktivace a vzájemné patogenetické interakce mezi srdcem a ledvinami následně urychlují progresi multiorgánového postižení.

V posledních letech se koncepce KRM syndromu rozšiřuje o významnou patogenetickou roli jater, což vedlo k formulaci konceptu kardio-reno-hepato-metabolického syndromu (2, 3). Játra jsou zpočátku postižena steatózou, označovanou jako metabolicky asociované steatotické onemocnění jater (MASLD; stadium 1), později dochází k rozvoji zánětlivé složky – metabolicky asociované steatohepatitidy (MASH) s nízkým stupněm fibrózy (F0–F1; stadium 2). Další progresi může vést k pokročilé jaterní fibróze (F2–F3; stadium 3) a až k rozvoji cirhózy (stadium 4), která může být komplikována vznikem hepatocelulárního karcinomu. Játra však v rámci tohoto procesu nehrají pouze pasivní roli orgánu s ektopickou akumulací tuku a zdroje chronického zánětu. Nadprodukci volných mastných kyselin vykazují významné lipotoxické účinky na další orgány, zejména myokard, pankreas, ledviny a kosterní svalstvo. Sekrecí signálních molekul (hepatokinů) se aktivně podílejí na regulaci metabolických dějů a zvýšenou syntézou lipoproteinů přispívají k rozvoji aterogenní dyslipidemie, která představuje klíčový rizikový faktor aterosklerózy.

Dyslipidemie u KRM syndromu (aterogenní dyslipidémie)

Dyslipidemie u KRM syndromu úzce souvisí s viscerální akumulací tukové tkáně a rozvojem inzulinové rezistence, a proto je někdy označována jako inzulinorezistentní či diabetická dyslipidemie (4).

Nedostatečný účinek inzulinu v tukové tkáni vede k aktivaci lipolýzy a ke zvýšenému uvolňování volných mastných kyselin (VMK). Ty nejsou dostatečně využívány ve svalové tkáni, a naopak se v nadbytku hromadí v játrech. Dalším významným zdrojem VMK jsou mastné kyseliny pocházející ze střeva, které se do jater dostávají prostřednictvím chylomikronů a jejich remnantů, stejně jako VMK vznikající de novo přímo v játrech. Volné mastné kyseliny slouží jako substrát pro syntézu triglyceridů (TG). Hyperinzulinémie navíc ovlivňuje expresi LDL receptorů v játrech. Zatímco normální fyziologické hladiny inzulinu mohou přechodně zvýšit aktivitu LDL receptorů, chronická hyperinzulinémie a inzulinová rezistence způsobují významnou dysfunkci receptorů (5, 6), což vede k jeho retenci v cévní řečišti a nedostatečnému potlačení endogenní syntézy v játrech. Kombinace zvýšené produkce TG a cholesterolu v hepatocytech vede k nadměrné syntéze lipoproteinů velmi nízké hustoty (VLDL). Tento proces, spolu se zpomaleným odstraňováním VLDL z cirkulace, způsobuje akumulaci velkých VLDL částic a manifestuje se hypertriglyceridemií (7, 8).

Zvýšené koncentrace TG jsou patrné zejména v postprandiálním období, kdy se k cirkulujícím VLDL přidávají chylomikrony a jejich remnanty. Remnantní lipoproteiny, které obsahují vysoký podíl cholesterolu, jsou na rozdíl od intaktních chylomikronů schopny pronikat do cévní stěny, kde indukují lokální zánětlivé reakce a poškození endotelu. Po uvolnění mastných kyselin a TG se cholesterol akumuluje v makrofázích a vede k tvorbě pěnových buněk. Z tohoto důvodu jsou remnantní lipoproteiny považovány za minimálně stejně aterogenní jako LDL částice (8, 9, 10, 11).

Postprandiální lipidemie je charakterizována zvýšením koncentrací TG a apolipoproteinu B-48 a úzce koreluje s inzulinovou rezistencí. Podle řady autorů představuje postprandiální hypertriglyceridemie – reflektující množství remnantních lipoproteinů (9, 10) – významnější KV rizikový faktor než elevace TG nalačno. K odhadu tohoto rizika lze využít stanovení tzv. remnantního cholesterolu, který se vypočítá jako: celkový cholesterol – (LDL-cholesterol + HDL-cholesterol). Remnantní

cholesterol představuje často opomíjený, avšak nezávislý rizikový faktor aterosklerózy a KV příhod (10, 11).

Zvýšená hepatální produkce TG-bohatých VLDL částic spolu s jejich sníženou periferní degradací vede ke vzniku malých denzních LDL (sdLDL), které se významně podílejí na iniciaci a progresi aterosklerózy. Důležitou roli hraje také cholesteryl-ester-transfer protein, jenž zprostředkovává přenos TG z VLDL na HDL a LDL. Tyto částice se tak obohacují TG a jsou následně vychytávány játry, kde se působením jaterní lipázy mění na menší, strukturálně a funkčně alterované HDL (přeměna HDL2 na HDL3) a sdLDL (6). Malé HDL částice (smHDL) podléhají rychlejšímu odbourávání z cirkulace, což narušuje reverzní transport cholesterolu. Navíc bývají často dysfunkční a vykazují prozánětlivé vlastnosti. Malé denzní LDL částice mají oproti běžným LDL výrazně vyšší aterogenní potenciál – jsou méně efektivně odstraňovány prostřednictvím LDL receptorů, jsou více náchylné k oxidaci a silněji aktivují zánětlivé procesy v cévní stěně. Současné studie poukazují i na význam dalších regulačních proteinů podílejících se na patofyziologii aterogenní dyslipidémie, zejména angiopoetin-like protein 3 (ANGPTL3) a apolipoprotein C-III (Apo C-III), které inhibují lipoproteinovou lipázu v játrech a tukové tkáni. Proteiny ANGPTL4 a ANGPTL8 jsou navíc pravděpodobně spojeny s rozvojem MASLD (4).

Výsledkem popsaných mechanismů je typický lipidový profil metabolického syndromu, charakterizovaný zvýšenými hladinami TG a sníženými koncentracemi HDL-cholesterolu (HDL-C). Celkový cholesterol bývá často jen mírně zvýšený, LDL-cholesterol (LDL-C) nemusí být zvýšen vůbec, avšak dochází ke kvalitativním změnám lipidového spektra, zejména ke zmnožení sdLDL částic. Základní triádu aterogenní dyslipidémie tak tvoří elevace TG, snížení HDL-C a zvýšený počet sdLDL. Tyto změny lze kvantifikovat zvýšením koncentrace apolipoproteinu B (apoB), který je hlavním strukturálním apolipoproteinem všech aterogenních lipoproteinů. Podobnou informaci poskytuje i non-HDL-cholesterol (non-HDL-C), definovaný jako rozdíl mezi celkovým cholesterolem a HDL-C, který reflektuje celkové množství cholesterolu obsaženého v aterogenních částicích. Stanovení apoB i výpočet non-HDL-C jsou jednoduché, rutinně dostupné metody umožňující přesnější hodnocení aterogenního rizika i u pacientů s normálními hladinami LDL-C (7, 12). Přehled dalších kvantitativních a kvalitativních změn lipidového spektra charakteristických pro aterogenní dyslipidémii je uveden v tabulce 2.

Léčba dyslipidemie u KRM syndromu

Léčba dyslipidemie u KRM syndromu by měla vycházet z jejích základních patogenetických mechanismů. Vzhledem k úzké vazbě na dysfunkční tukovou tkáň a inzulinovou rezistenci představují základ prevence i terapie především režimová opatření. Klíčovou roli hraje redukce tělesné hmotnosti, zvýšení fyzické aktivity, úprava stravovacích návyků a důsledné nekuřáctví. Z dietních opatření je u většiny pacientů s KRM syndromem vhodná kalorická restrikce. Při snaze o redukci hmotnosti se doporučuje dieta se zvýšeným obsahem bílkovin (přibližně 30 % celkového energetického příjmu). Z hlediska snížení KV rizika se jako nejvhodnější jeví středomořská dieta nebo převážně rostlinná strava doplněná potravinami s vysokým obsahem nenasycených mastných kyselin, jako je olivový a řepkový olej, ořechy a ryby (1, 13). Ze stravy

by měly být vyloučeny sladkosti a slazené nápoje, včetně ovocných džusů. Doporučuje se rovněž snížení příjmu soli a maximální možná restrikce alkoholu, který nejen slouží jako substrát pro syntézu TG, ale i v malých dávkách zvyšuje krevní tlak a představuje významný „skrytý“ zdroj energie.

Redukce tělesné hmotnosti do 10 % vede ke zlepšení hyperglykemie, arteriální hypertenze i dyslipidemie. Významné snížení výskytu KV příhod je však spojováno až s dlouhodobou redukcí hmotnosti přesahující 10 %, zatímco pokles KV mortality byl pozorován zejména při redukci hmotnosti nad 15 % (14–16). Kromě režimových opatření lze k dosažení těchto cílů s výhodou využít farmakoterapii, zejména podávání gliflozinů a inkretinových analogů, případně zvážit bariatrickou chirurgii. Do popředí farmakoterapie KRM syndromu se dostávají obě zmíněné lékové skupiny pro svůj pleiotropní účinek, tedy schopnost současně ovlivnit více metabolických faktorů i klinických projevů.

Glifloziny kromě zlepšení kompenzace hyperglykemie mírně snižují tělesnou hmotnost, krevní tlak a příznivě ovlivňují některé složky smíšené dyslipidémie. Jejich využití je zásadní především u pacientů se srdečním selháním a chronickým onemocněním ledvin, a to i při absenci diabetu. U některých zástupců této skupiny byl prokázán významný pokles výskytu velkých KV příhod, KV i celkové mortality (17–19).

Agonisté receptoru pro glucagon like peptide 1 (GLP-1) patří mezi neúčinnější neinzulinová antidiabetika, významně snižují hmotnost, působí příznivě na lipidové spektrum (omezí zejména tvorbu postprandiálních lipoproteinů) a vedou k poklesu krevního tlaku. Jejich příznivé anti-aterosklerotické působení zahrnuje i přímý účinek na cévní stěnu (zlepšují funkci endotelu, inhibují proliferaci buněk hladkého svalstva, potlačují lokální zánět a brání kumulaci lipidů) (17, 20–22). U některých GLP-1 agonistů a duálních agonistů receptorů pro GLP-1 a glukózo-dependentní inzulinotropní peptid (GIP) bylo prokázáno, že snižují výskyt hlavních KV příhod, KV i celkovou mortalitu, vedou k redukci renálních příhod a potlačují vývoj CKD (18, 22, 23). Jsou tedy vhodným lékem pro časná i pokročilá stadia KRM syndromu. Zdá se, že z hlediska ovlivnění dyslipidémie u KRM syndromu budou ještě účinnější duální agonisté receptorů GLP-1 a glukagonu (tzv. dutidy) (24–26), případně triple agonisté receptorů GLP-1, GIP a glukagonu (retatrutid) (27, 28).

Tab. 2. Laboratorní charakteristiky aterogenní dyslipidemie, potvrzeny jsou změny standardně vyšetřovaných parametrů lipidového spektra (5)

zvýšení koncentrace triglyceridů, zvýšení počtu VLDL částic, zejména zmnožení velkých VLDL a IDL
snížení koncentrace HDL-cholesterolu, pokles zejména velkých HDL částic (snížení poměru HDL2/HDL3), tvorba malých dysfunkčních HDL
pouze mírné zvýšení celkového, resp. LDL-cholesterolu, nárůst zejména malých denzních LDL (zvýšení počtu oxidovaných LDL částic), zvýšení koncentrace non-HDL-cholesterolu
zvýšení koncentrace apolipoproteinu B a snížení koncentrace apolipoproteinu A1 (zvýšení poměru apoB/apoA1)
zvýšená koncentrace volných mastných kyselin
zvýšená postprandiální lipidémie (nárůst apolipoproteinu B-48), zmnožení remnantních lipoproteinů
HDL = lipoproteiny o vysoké hustotě; IDL = lipoproteiny o střední hustotě; LDL = lipoproteiny o nízké hustotě; VLDL = lipoproteiny o velmi nízké hustotě

Hypolipidemická terapie

Pokud režimová opatření a výše uvedená farmakoterapie nevedou k dosažení cílových hodnot lipidů odpovídajících KV riziku nemocných (13, 29), jak je uvedeno v tabulce 3, je indikována hypolipidemická léčba. Lékem první volby jsou statiny. V případě, že ani maximálně tolerovaná dávka statinu neumožní dosažení cílových hodnot LDL-C, je doporučeno přidání ezetimibu jako léku druhé volby. Při prokázané intoleranci statinů lze zvážit léčbu kyselinou bempedoovou, případně v kombinaci s ezetimibem. U nemocných s velmi vysokým KV rizikem, kteří nedosáhnou cílových hodnot LDL-C při kombinované léčbě statinem a ezetimibem, popřípadě tuto terapii netolerují, je doporučena léčba inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK-9), přičemž alternativní možností je inkisiran. Fibráty a další terapeutické prostředky zaměřené na snížení hladiny TG mají v tomto kontextu omezené a specifické využití (4, 7, 17).

Statiny

Statiny představují léčbu první volby a základní pilíř terapie dyslipidemie u KRM syndromu. Jejich přínos v redukci KV příhod je jednoznačně prokázán a přímo závisí na míře snížení LDL-C. Metaanalýzy randomizovaných studií ukazují, že každé snížení LDL-C o 1 mmol/l vede k přibližně 20–25% poklesu výskytu hlavních KV příhod, a to i u nemocných s diabetem (30, 31). U pacientů s vysokým a velmi vysokým KV rizikem je proto doporučena terapie vysoce intenzivními statiny, zejména rosuvastatinem nebo atorvastatinem ve středních až vysokých dávkách, které umožňují dosažení relativního poklesu LDL-C o více než 50 % (7, 13).

Statiny jsou obecně bezpečné a dobře tolerované a jejich celkový klinický přínos výrazně převažuje nad potenciálními riziky, včetně rizika mírného zvýšení glykémie, které nemá klinický dopad na doporučení jejich podávání u rizikových osob. Z pohledu doporučených postupů je důraz kladen na maximální využití statinové léčby, včetně opakovaného pokusu o její zavedení při předchozí intoleranci. Lze zvolit jiný statin, alternativní dávkovací schéma nebo kombinovanou léčbu nižší tolerovanou dávkou s nestatinovými hypolipidemiky. Součástí strategie je také pečlivé hodnocení komorbidit, především hypotyreózy a deficitu vitamínu D, jejichž korekce může zlepšit toleranci statinů. Pokud při maximálně tolerované dávce statinu není dosaženo cílových hodnot LDL-C, je podle doporučení indikován přechod na kombinovanou léčbu přidáním ezetimibu (7, 13).

Ezetimib

Ezetimib inhibuje intestinální absorpci cholesterolu a v monoterapii snižuje LDL-C přibližně o 15–20 %, zatímco v kombinaci se statinem

umožňuje další významné snížení LDL-C nad rámec zvýšení dávky samotného statinu. Kombinace statinu s ezetimibem je dobře tolerována, nevede ke zvýšení rizika diabetu a u nemocných s diabetem prokazatelně snižuje výskyt KV příhod (studie IMPROVE-IT) (32, 33). Tato kombinace také účinně redukuje KV riziko u pacientů s metabolickým syndromem a chronickým onemocněním ledvin. Studie SHARP ukázala, že u pacientů s CKD léčba simvastatinem spolu s ezetimibem významně omezila výskyt závažných aterosklerotických KV příhod (34). Statiny a ezetimib tedy zůstávají léky první volby u pacientů s KRM syndromem, dyslipidemií a CKD, i když je jejich renoprotektivní účinek pouze mírný (35).

PCSK-9 inhibitory

U pacientů s velmi vysokým KV rizikem, u nichž není dosaženo cílových hodnot LDL-C ani při kombinaci maximálně tolerované dávky statinu a ezetimibu, nebo u nemocných se statinovou intolerancí, je indikována terapie inhibitory PCSK-9 (13). Monoklonální protilátky proti PCSK9, alirokumab a evolokumab, vedou k výraznému snížení LDL-C o 50–65 % a jejich účinnost v prevenci KV příhod byla prokázána i u diabetiků (36, 37). PCSK-9 inhibitory jsou bezpečnou a účinnou terapií při snižování hladin LDL-C i u pacientů s CKD. O jejich schopnosti zlepšit funkci ledvin nemáme dostatek informací (38). Inkisiran, který inhibuje syntézu PCSK-9 na úrovni RNA, poskytuje srovnatelný hypolipidemický efekt při výrazně jednodušším dávkovacím schématu. Redukce LDL-C je konzistentní bez ohledu na přítomnost diabetu či obezity (39). Stejný účinek byl prokázán také u nemocných s CKD, přičemž podávání inkisiranu nebylo provázáno žádnými novými bezpečnostními signály (40). PCSK-9 inhibitory nejsou spojeny s rizikem zvýšení glykémie a jsou obecně velmi dobře tolerovány (41, 42). Jejich využití u nemocných s KRM syndromem v primární prevenci je však v současné době limitováno úhradovými kritérii.

Kyselina bempedoová

Kyselina bempedoová představuje další možnost léčby u nemocných, kteří nedosahují cílových hodnot LDL-C a/nebo netolerují statiny. Mechanismem účinku doplňuje statiny i ezetimib, přičemž její aktivace probíhá výhradně v hepatocytech, což minimalizuje riziko svalových nežádoucích účinků. V monoterapii snižuje LDL-C přibližně o 20 % a v kombinaci s ezetimibem až o 40 %. Tato kombinace s vysoce intenzivním statinem dosáhne redukce hladin LDL-C až k 70 %, pokud se ještě přidá PCSK-9 inhibitor, může se blížit až k 90 % (29). U pacientů s intolerancí statinů byla léčba kyselinou bempedoovou spojena s nižším rizikem výskytu závažných KV příhod (43). V ČR jsou úhradová kritéria zatím nastavena tak, že se kyselina bempedoová indikuje hlavně u sta-

Tab. 3. Cílové hodnoty lipidových parametrů pro nemocné s různou mírou kardiovaskulárního rizika (9, 25)

Kategorie rizika	LDL-C	non-HDL-C	apoB
střední	< 2,6 mmol/l	< 3,4 mmol/l	< 1,0 g/l
vysoké	< 1,8 mmol/l a zároveň nejméně 50% redukce vstupních hodnot bez léčby	< 2,6 mmol/l	< 0,8 g/l
velmi vysoké	< 1,4 mmol/l a zároveň nejméně 50% redukce vstupních hodnot bez léčby	< 2,2 mmol/l	< 0,65 g/l
extrémní	< 1,0 mmol/l a zároveň nejméně 50% redukce vstupních hodnot bez léčby	< 1,8 mmol/l	< 0,55 g/l

LDL-C = LDL-cholesterol, non-HDL-C = non-HDL-cholesterol, apoB = apolipoprotein-B

tin-intolerantních pacientů s vysokým KV rizikem, kteří užívají a tolerují ezetimib. Její hypolipidemický účinek je konzistentní napříč jednotlivými glykemickými kategoriemi, tedy u osob s normoglykemií, prediabetem i diabetem, a ve srovnání s placebem není spojen se zvýšeným rizikem nově vzniklého diabetu (44). Někdy může být při podávání kyseliny bempedoové pozorováno mírné zvýšení hladiny urey a kreatininu, které je pravděpodobně důsledkem inhibice renálního transportéru OAT2.2, nikoli projevem skutečného zhoršení renálních funkcí, a je plně reverzibilní po vysazení léčby (45).

Léčba hypertriglyceridemie

Jak již bylo uvedeno výše, specifickou součástí dyslipidemie u nemocných se KRM syndromem je hypertriglyceridemie. Základním krokem léčby zůstávají nefarmakologická opatření, zejména úprava stravovacích návyků, redukce hmotnosti a důsledná abstinence alkoholu. Hladinu TG však může významně ovlivnit také farmakoterapie pomocí inkretinových analog (46). U zatím nejúčinnějších zástupců této skupiny, především u triple agonisty retarutidu, byla popsána průměrná redukce hladiny TG okolo 40 % (28). Fibráty mohou být zvažovány u nemocných se závažnou hypertriglyceridemií, kdy je cílem prevence akutní pankreatitidy. Jejich přínos v redukci KV příhod je nicméně omezený (13, 29). Mohou se však uplatnit u nemocných s diabetem v redukci mikrovaskulárních komplikací, především v ovlivnění diabetické retinopatie (47). U vybraných pacientů s přetrvávající mírnou až střední hypertriglyceridemií při statinové léčbě lze podle doporučení zvažovat

podání vysoce purifikovaného etylesteru kyseliny eikosapentaenové (13, 29), jehož účinnost v redukci KV příhod byla prokázána (48). Otázkou zůstává jeho dostupnost, cena a výskyt nežádoucích účinků. V randomizovaných klinických studiích jsou v současné době testovány nové léky zaměřené na snižování hladiny TG. Injekční terapie na bázi RNA, konkrétně antisense oligonukleotidy (ASO) nebo malé interferující RNA, cílené na apolipoprotein C-III či ANGPTL3, mohou vést k redukci koncentrací TG až o 80 % (29). V klinické praxi je již dostupný ASO volanesorsen. Potenciál těchto léčiv se však uplatní především u jedinců s geneticky podmíněnými závažnými formami hypertriglyceridemie, zatímco jejich význam u pacientů s KRM syndromem bude spíše omezený.

Závěr

Dyslipidemie provázející KRM syndrom představuje významný patogenetický faktor podílející se na rozvoji jeho klinických komplikací, zejména aterosklerotických KV onemocnění, která nadále zůstávají hlavní příčinou zvýšené mortality těchto nemocných. Dosažení cílových hodnot lipidových parametrů proto patří mezi základní principy léčby. Vedle komplexního ovlivnění samotného KRM syndromu, zaměřeného především na redukci tělesné hmotnosti a zlepšení inzulinové senzitivity, hraje klíčovou roli racionálně vedená hypolipidemická farmakoterapie. Farmakologická léčba má být individualizována podle celkového KV rizika a tolerance léčiv. Má vycházet z principu postupné intenzifikace, včetně využití kombinovaných léčebných režimů s cílem dosažení doporučených hodnot lipidů, které odpovídají KV riziku nemocného.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892). **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisi:** N/A.

LITERATURA

1. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al.; American Heart Association. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2023; 148:1606-1635.
2. Godoy-Matos AF, Valério CM, Júnior WSS, et al. CArdio-Renal-DIAbetes-Liver-Metabolic Syndrome: a new proposition for an integrated multisystem metabolic disease. *Diabetol Metab Syndr* 2025; 17:218.
3. Nzobokela J, Muchaili L, Mwambungu A, et al. Pathophysiology and emerging biomarkers of cardiovascular-renal-hepato-metabolic syndrome. *Front Cardiovasc Med* 2025; 12:1661563.
4. Rosolová H, Piřha J, Freiberg T, et al. Kardio-reno-metabolický syndrom: stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu – rok 2025. *AtheroRev* 2025; 10: 151-158.
5. Ramakrishnan G, Arjuman A, Suneja S, et al. The association between insulin and low-density lipoprotein receptors. *Diab Vasc Dis Res* 2012; 9:196-204.
6. Biddinger SB, Hernandez-Ono A, Rask-Madsen C, et al. Hepatic insulin resistance is sufficient to produce dyslipidemia and susceptibility to atherosclerosis. *Cell Metab* 2008; 7:125-134.
7. Karásek D. Diabetická dyslipidemie. Praha: Maxdorf, 2018. Jessenius. ISBN 978-80-7345-568-2.
8. Wadström BN, Pedersen KM, Wulff AB, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol, plasma triglycerides, and cardiovascular and non-cardiovascular mortality. *Eur Heart J* 2023; 44:1432-1445.
9. Masuda D, Yamashita S. Postprandial Hyperlipidemia and Remnant Lipoproteins. *J Atheroscler Thromb*. 2017; 24:95-109.
10. Dallinga-Thie GM, Kroon J, Borén J, et al. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Remnants: Targets for Therapy? *Curr Cardiol Rep*. 2016; 18:67.
11. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:427-36.
12. Johannesen CDL, Mortensen MB, Langsted A, et al. Apolipoprotein B and Non-HDL Cholesterol Better Reflect Residual Risk Than LDL Cholesterol in Statin-Treated Patients. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77:1439-1450.
13. Marx N, Federici M, Schütt K, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023; 44:4043-4140.
14. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, et al.; Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY COMPREHENSIVE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR MEDICAL CARE OF PATIENTS WITH OBESITY. *Endocr Pract* 2016; 22 Suppl 3:1-203.
15. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018; 391:541-551.
16. Look AHEAD Research Group; Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4:913-921.
17. Marassi M, Fadini GP. The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol* 2023; 22:195.
18. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025; 48(Supplement_1):S181-S206.
19. Tornyo D, Meuer M, Lukács R, et al. Cardiovascular outcomes in patients treated with sodium-glucose transport protein 2 inhibitors, a network meta-analysis of randomized trials. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9:1041200.
20. Sharma A, Verma S. Mechanisms by Which Glucagon-Like-Peptide-1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Reduce Cardiovascular Risk in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes* 2020; 44:93-102.
21. Skrobucha A, Pindlowski P, Krajewska N, et al. Anti-inflammatory effects of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in coronary artery disease: a comprehensive review. *Front Cardiovasc* 2024; 11:1446468.

22. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9:653-662.
23. Nicholls SJ, Pavo I, Bhatt DL, et al.; SURPASS-CVOT Investigators. Cardiovascular Outcomes with Tirzepatide versus Dulaglutide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2025; 393:2409-2420.
24. Nahra R, Wang T, Gadde KM, et al. Effects of Cotadutide on Metabolic and Hepatic Parameters in Adults With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes: A 54-Week Randomized Phase 2 b Study. *Diabetes Care* 2021; 44:1433-1442.
25. Ji L, Jiang H, Cheng Z, et al. A phase 2 randomised controlled trial of mazdutide in Chinese overweight adults or adults with obesity. *Nat Commun* 2023; 14:8289.
26. Briand F, Augustin R, Wesche F, et al. Survodutide Weight Loss Is Associated with Changes in Food Preference and Improvement of Dyslipidemia in the Free Choice Diet-Induced Obese Hamster Model. *Diabetes* 2024; 73 (Supplement_1): 1635-P.
27. Rosenstock J, Frias J, Jastreboff AM, et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA. *Lancet* 2023; 402:529-544.
28. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, et al.; Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. *N Engl J Med* 2023; 389:514-526.
29. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al.; ESC/EAS Scientific Document Group. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2025; 46:4359-4378.
30. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385:1397-1405.
31. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371:117-125.
32. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372:2387-2397.
33. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al.; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018; 137:1571-1582.
34. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al.; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377:2181-2192.
35. Singh A, Kesani H, Verma S, et al. Cardio-Renal Metabolic Syndrome: An Integrated Approach to Prevention and Management. *Cureus* 2025; 17:e94134.
36. Monami M, Sesti G, Mannucci E. PCSK9 inhibitor therapy: A systematic review and meta-analysis of metabolic and cardiovascular outcomes in patients with diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21:903-908.
37. Imbalzano E, Iardi F, Orlando L, et al. The efficacy of PCSK9 inhibitors on major cardiovascular events and lipid profile in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2023; 9:318-327.
38. Igweonu-Nwakile EO, Ali S, Paul S, et al. A Systematic Review on the Safety and Efficacy of PCSK9 Inhibitors in Lowering Cardiovascular Risks in Patients With Chronic Kidney Disease. *Cureus* 2022; 14:e29140.
39. Leiter LA, Raal FJ, Schwartz GG, et al. Inclisiran in individuals with diabetes or obesity: Post hoc pooled analyses of the ORION-9, ORION-10 and ORION-11 Phase 3 randomized trials. *Diabetes Obes Metab* 2024; 26:3223-3237.
40. Landmesser U, Ray KK, Raal FJ, et al.; ORION Investigators. Inclisiran in Patients with CKD: Post Hoc Pooled Analysis of Three Phase 3 Trials. *J Am Soc Nephrol* 2026; doi: 10.1681/ASN.0000001006.
41. Cao YX, Liu HH, Dong QT, et al. Effect of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) monoclonal antibodies on new-onset diabetes mellitus and glucose metabolism: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:1391-1398.
42. Li F, Ye H, Chen L, et al. Systemic evaluation of inclisiran on the risk of new-onset diabetes and hyperglycemia compared to evolocumab and atorvastatin. *Front Pharmacol* 2025; 16:1554631.
43. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al.; CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med* 2023; 388:1353-1364.
44. Leiter LA, Banach M, Catapano AL, et al. Bempedoic acid in patients with type 2 diabetes mellitus, prediabetes, and normoglycaemia: A post hoc analysis of efficacy and glycaemic control using pooled data from phase 3 clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24:868-880.
45. Ray KK, Bloedon L, Li N, Nissen SE; co-authors. Evaluating the effect of bempedoic acid on kidney function: call for cautious implementation - Authors' reply. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024; 12:228-229.
46. Stemmer K, Finan B, DiMarchi RD, et al. Insights into incretin-based therapies for treatment of diabetic dyslipidemia. *Adv Drug Deliv Rev* 2020; 159:34-53.
47. O'Brien RC, Abdallah K, Dong X, et al. Delphi Consensus on the Use of Fenofibrate as Systemic Therapy for the Prevention of Diabetic Retinopathy Progression. *J Diabetes* 2026; 18:e70193.
48. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3;380(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415628.



2. kongres diabetologie pro praxi

Praha

12. května 2027



www.diabetologiepraha.cz

SAVE
THE DATE



SOLEN
Medical Education

Sekvenování a kombinace terapií při kardio-reno-metabolickém syndromu: GLP-1 RA, SGLT2 inhibitory, hypolipidemika a antagonisté mineralokortikoidních receptorů

Michal Dubský

Centrum diabetologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Kardio-reno-metabolický (KRM) syndrom – v anglické literatuře označovaný jako CKM (cardiovascular-kidney-metabolic) – je koncept zavedený konsenzem Americké kardiologické asociace (AHA) v roce 2023. Popisuje propojený komplex obezity, diabetes mellitus 2. typu (DM2T), dyslipidemie, chronického onemocnění ledvin (CKD – chronic kidney disease) a kardiovaskulárního (KV) onemocnění včetně srdečního selhání (HF). Současná evidence z velkých randomizovaných studií podporuje časné sekvenování a u vhodně vybraných pacientů kombinaci několika terapeutických tříd – inhibitorů SGLT2, agonistů receptoru pro GLP-1 (GLP-1 RA), hypolipidemik (statiny, ezetimib, inhibitory PCSK9, inkisiran, kyselina bempedová) a nesteroidního antagonisty mineralokortikoidních receptorů finerenonu. Přínos těchto tříd je v řadě klinických scénářů komplementární, zatímco důkaz přímé aditivity všech kombinací zůstává omezený. Data ze studie CONFIDENCE podporují bezpečnost a albuminurický efekt současného zahájení finerenonu a empagliflozinu; dopad na tvrdé klinické endpointy však vyžaduje další data. Tento přehledový článek shrnuje patofyziologii KRM, evidenci pro jednotlivé léčkové třídy a praktický algoritmus jejich kombinace. Pozornost je věnována nově publikovaným americkým doporučením ACC/AHA 2026 pro léčbu dyslipidemie ve srovnání s evropským updatem ESC/EAS 2025 a draftu KDIGO 2026.

Klíčová slova: dyslipidemie, finerenon, GLP-1 receptorový agonisté, inkisiran, inhibitory PCSK9, kardio-reno-metabolický syndrom, SGLT2 inhibitory, sekvenování terapie.

Sequencing and combination of therapies in the cardiovascular-kidney-metabolic syndrome: GLP-1 RA, SGLT2 inhibitors, lipid-lowering drugs and mineralocorticoid receptor antagonists

Cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome is a concept introduced by the 2023 consensus statement of the American Heart Association (AHA). It describes an interconnected complex of obesity, type 2 diabetes mellitus (T2DM), dyslipidemia, chronic kidney disease (CKD), and cardiovascular (CV) disease, including heart failure (HF). Current evidence from large randomized trials supports early sequencing and, in appropriately selected patients, combination of several therapeutic classes: SGLT2 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs), lipid-lowering therapies (statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitors, inclisiran, bempedoic acid), and the nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone. The benefits of these drug classes are complementary in several clinical scenarios, whereas direct evidence for additive effects across all combinations remains limited. Data from the CONFIDENCE trial support the safety and albuminuria-lowering effect of the simultaneous initiation of finerenone and empagliflozin; however, its impact on hard clinical endpoints requires further data. This review summarizes the pathophysiology of CKM syndrome, the evidence for individual drug classes, and a practical algorithm for their combination. Particular attention is paid to the newly published 2026 ACC/AHA U.S. guidelines for the treatment of dyslipidemia in comparison with the 2025 ESC/EAS European update and the KDIGO 2026 draft.

Key words: cardio-renal-metabolic syndrome, dyslipidaemia, finerenone, GLP-1 receptor agonists, inclisiran, PCSK9 inhibitors, SGLT2 inhibitors, treatment sequencing.

Úvod

V ambulancích internistů, diabetologů, nefrologů a kardiologů se stále častěji setkáváme s pacienty, u nichž se kombinuje obezita, hyperglykemie, dyslipidemie, hypertenze, snížená glomerulární filtrace (eGFR – estimated glomerular filtration rate) a často také anamnéza proběhlé kardiovaskulární (KV) příhody. Americká kardiologická asociace (AHA) v Presidential Advisory v roce 2023 tento komplex formalizovala jako kardio-reno-metabolický (KRM) syndrom s pěti stadii (0–4) a doporučila integrovaný, multimodální přístup (1, 2). Postupné vyplnění mezer v důkazech díky studiím FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD, EMPA-KIDNEY, DAPA-CKD, FLOW, SELECT, FINEARTS-HF a v roce 2025 i CONFIDENCE – přesunulo terapeutické rozhodování z volby jedné třídy na sekvenování a kombinaci čtyř léčebných pilířů: inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2i), agonistů receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1 RA), hypolipidemik (statin, ezetimib, inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 [PCSK9i], inklisiran, kyselina bempedová) a nesteroidního antagonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA) finerenonu (3–10).

Cílem tohoto článku je přehledně shrnout patofyziologický rámec KRM, evidenci pro každou ze zmíněných tříd a praktický algoritmus jejich kombinace s důrazem na nedávno publikované studie a doporučení (KDIGO 2026 draft, ADA 2026, ESC/EAS 2025 focused update, ACC/AHA 2026 cholesterol) (14, 20, 21).

Kardio-reno-metabolický syndrom a jeho stadia

AHA rozlišuje pět stadií KRM (1). Stadium 0 představuje jedince bez metabolických rizikových faktorů. Stadium 1 zahrnuje pacienty s nadměrnou nebo dysfunkční tukovou tkání (nadváha, abdominální obezita, prediabetes). Stadium 2 přidává klasický metabolický rizikový faktor – diabetes mellitus 2. typu (DM2T), hypertenzi, hypertriglyceridemii, metabolický syndrom nebo CKD G1–G2 s albuminurií. Stadium 3 představuje subklinické KV poškození (koronární kalciové skóre, snížená eGFR, vysoká albuminurie, subklinické srdeční selhání [HF]) u pacienta s metabolickými rizikovými faktory. Stadium 4 (4a bez HF, 4b s HF) odpovídá manifestní aterosklerotické KV nemoci nebo HF u pacienta s metabolickými rizikovými faktory či CKD (1, 2).

V centru KRM leží inzulinová rezistence indukovaná dysfunkční tukovou tkání. Z ní pramení systémová lipotoxicita, glukotoxicita, neurohumorální aktivace (sympatikus, systém renin-angiotenzin-aldosteron, RAAS), endoteliální dysfunkce, chronický zánět a oxidační stres, které postupně mění strukturu a funkci kardiomyocytů, glomerulů a tubulů, vedou k mikro- a makrovaskulárnímu poškození a vyvolávají remodelaci s rozvojem HF, aterosklerotického KV onemocnění (ASCVD) a CKD (2, 11). Společné mechanismy vysvětlují, proč léky cílící primárně na metabolismus (SGLT2i a GLP-1 RA) přinášejí výhody i u pacientů bez diabetu a proč modulace MR a up-regulace/recyklace LDL receptoru přesahují původní rámec (Obr. 1).

SGLT2i: kardio-renální základ

SGLT2i (**empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin, ertugliflozin**) inhibují reabsorpci glukózy a sodíku v proximálním tubulu. Výsledkem je glykosurie, mírná natriuréza, snížení preloadu, obnovení tubulárně-glomerulární zpětné vazby, snížení intraglomerulárního tlaku a konečně i šetření ATP v kardiomyocytech a tubulech (12).

Ve velkých KV outcomových studiích (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, VERTIS CV) SGLT2i konzistentně snížily riziko hospitalizace pro srdeční selhání (HHF – hospitalisation for heart failure) až o 35 % a zpomalily progresi CKD; efekt na závažné kardiovaskulární endpointy (MACE) byl menší a závisel na vstupním ASCVD riziku, zatímco efekt na KV mortalitu nebyl ve všech studiích konzistentní (12). U pacientů s HF prokázaly DAPA-HF a EMPEROR-Reduced (HFpEF – HF se sníženou ejekční frakcí) a EMPEROR-Preserved s DELIVER (HFpEF – HF se zachovalou ejekční frakcí) konzistentní snížení kompozitu KV smrti nebo HHF napříč ejekční frakcí, u pacientů s DM2T i bez něj (12). V nefrologii pak glifloziny ve studiích DAPA-CKD a EMPA-KIDNEY snížily progresi CKD (definovanou jako trvalý pokles eGFR ≥ 40 %, terminální selhání ledvin (ESKD – end-stage kidney disease), renální nebo KV smrt) o 28–39 %, i u nediabetické CKD a do eGFR 20 ml/min/1,73 m² (5, 6).

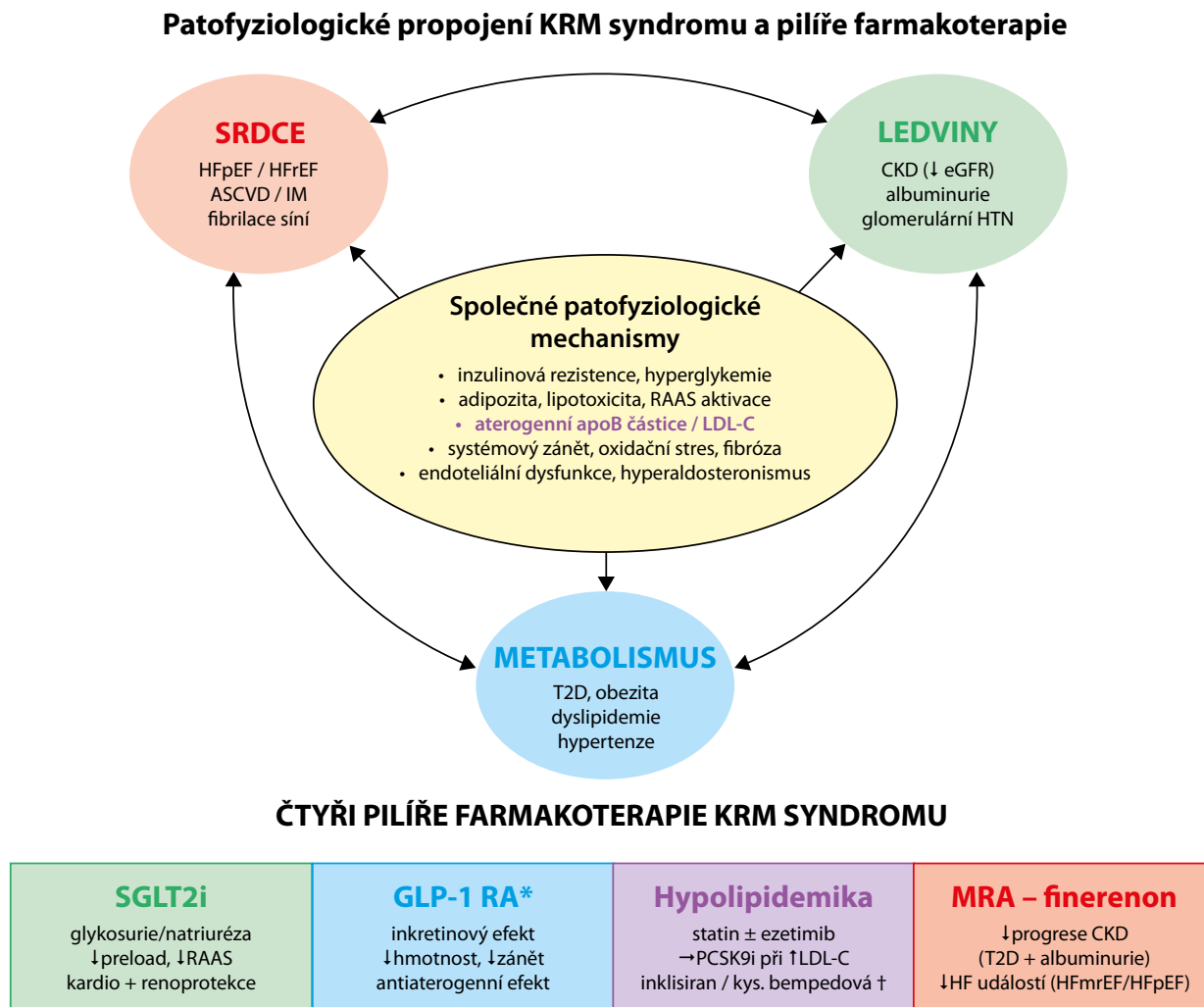
V praxi by tedy SGLT2i měl být prvním krokem u prakticky každého pacienta s KRM od stadia 2, pokud není kontraindikován. Iniclace je možná při eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² (dapagliflozin, empagliflozin); při zhoršení eGFR během léčby není dle KDIGO 2024 nutné lék vysazovat (13). Bezpečnostní rizika představují genitální mykotické infekce, vzácně euglykemická diabetická ketoacidóza (vysazení 3 dny před elektivní operací) a u kanagliflozinu mírně zvýšené riziko amputací. V monoterapii nezpůsobují SGLT2i hypoglykémii.

Agonisté receptoru pro GLP-1

GLP-1 RA (**liraglutid, semaglutid, dulaglutid, exenatid** a duální GLP-1/GIP [glukózo-dependentní inzulinotropní polypeptid] agonista **tirzepatid**) stimulují glukózo-dependentně sekreci inzulinu, suprimují glukagon, zpomalují vyprazdňování žaludku, centrálně snižují chuť k jídlu a tělesnou hmotnost a mají antiaterogenní efekt na cévní stěnu (15).

KV outcomové studie LEADER (liraglutid), SUSTAIN-6 (semaglutid s. c.), REWIND (dulaglutid) a PIONEER 6 (semaglutid p. o.) prokázaly redukci 3-bodového MACE o 12–26 % u pacientů s DM2T (15). Ovšem ne všechny tyto studie byly na stejné úrovni. Nejsilnější důkaz redukce MACE u DM2T mají liraglutid, semaglutid s. c. a dulaglutid; u perorálního semaglutidu byla v PIONEER 6 prokázána kardiovaskulární bezpečnost s příznivým numerickým trendem. Studie SELECT (2023) prokázala redukci MACE o 20 % u pacientů bez diabetu, s nadváhou nebo obezitou a ASCVD (8). Studie FLOW (2024) u DM2T a CKD prokázala 24% snížení kompozitního renálního cíle se semaglutidem 1,0 mg s. c. (7). U pacientů s obezitou a HFpEF semaglutid ve studiích STEP-HFpEF a STEP-HFpEF DM zlepšil symptomy, kvalitu života, funkční kapacitu a snížil tělesnou hmotnost (16, 17). Tirzepatid ve studii SUMMIT u pacientů s HFpEF

Obr. 1. Patofyziologické propojení KRM syndromu a pilíře farmakoterapie. Tři orgánové domény (srdce, ledviny, metabolismus) sdílejí společné mechanismy (inzulinová rezistence, aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron [RAAS], lipotoxicita, zánět, fibróza). Čtyři léčebné třídy intervenují na různých úrovních a jejich efekty jsou převážně komplementární. Upraveno podle (1, 2)



a obezitou vedl kromě redukce hmotnosti a zlepšení zdravotního stavu také ke snížení rizika kompozitu KV smrti nebo zhoršení srdečního selhání (18).

V praxi indikujeme GLP-1 RA u pacientů s DM2T a vysokým KV rizikem, u pacientů s obezitou ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, resp. $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ s komorbiditou) a po studii SELECT i u pacientů s ASCVD a obezitou bez diabetu (semaglutid 2,4 mg s. c.). V kombinaci se SGLT2i jsou účinky pravděpodobně komplementární – meta-analýza Shokraviho et al., (2025) prokázala další snížení MACE i renálních endpointů přesahující efekt jednotlivých tříd (19). Limitací jsou gastrointestinální obtíže (pomalá titrace), zvýšené riziko cholelitiázy a kontraindikace u medulárního karcinomu štítné žlázy. Nekombinujeme různé GLP-1 RA navzájem ani s inhibitory dipeptidyl peptidázy-4 (DPP-4i).

Starší antidiabetika mají i v dnešní době v algoritmu KRM své místo. Metformin zůstává základem léčby DM2T pro účinnost, bezpečnost a nízkou cenu a ve studii UKPDS 34 prokázal u obézních pacientů s DM2T příznivý vliv na KV prognózu (32); nemá však doklad o kardio-renálním přínosu nezávislém na kontrole glykemie, a proto u manifestního KV či renálního onemocnění nenahrazuje SGLT2i ani GLP-1 RA. Pioglitazon snižuje inzulinovou rezistenci a ve studii PROactive snížil

hlavní sekundární kompozit (mortalita, nefatální IM a cévní mozková příhoda) u DM2T s makrovaskulárním onemocněním (33), zatímco u nediabetiků po cévní mozkové příhodě nebo tranzitorní ischemické atace s inzulinovou rezistencí snížil riziko cévní mozkové příhody nebo IM ve studii IRIS (34); jeho použití u KRM však limituje retence tekutin a riziko dekompenzace srdečního selhání, takže je u pacientů s HF kontraindikován. Obě léčiva tak mohou doplňovat moderní pilíře v indikaci glykemické kontroly, nepatří ale mezi orgánově protektivní třídy první volby.

Hypolipidemická léčba u KRM

Vysokointenzivní statinová terapie (atorvastatin 40–80 mg, rosuvastatin 20–40 mg), která snižuje LDL-C o 30–55 %, zůstává základním kamenem prevence ASCVD u KRM (20, 21). Přidání ezetimibu, který inhibuje transportér Niemann-Pick C1-like 1 a snižuje střevní absorpci cholesterolu, vede k dalšímu poklesu LDL-C o 15–22 % s odpovídajícím snížením výskytu MACE (ve studii IMPROVE-IT o 6,4 % po akutním koronárním syndromu) (22). Studie RACING a sekundární analýzy podporují fixní kombinaci statin + ezetimib v jedné tabletě jako jednu z možností časně kombinované léčby u nemocných s velmi vysokým KV rizikem

(23), přičemž ACC/AHA 2026 zdůrazňují návrat LDL-C cílů a použití non-statinů při nedosažení cílových hodnot (20).

PCSK9i zahrnují dvě skupiny s odlišným mechanismem účinku: monoklonální protilátky, které blokují funkci cirkulujícího PCSK9, a inkisiran, který prostřednictvím malé interferující RNA potlačuje jeho hepatální syntézu. Monoklonální protilátky (alirokumab, evolokumab) snižují LDL-C o dalších 50–60 %. Studie FOURIER (evolokumab) a ODYSSEY OUTCOMES (alirokumab) prokázaly redukci tvrdých KV endpointů u sekundární prevence, prodloužení FOURIER-OLE potvrdilo dlouhodobou bezpečnost a setrvání efektu (24–26). Inkisiran (dávkován dvakrát ročně) snižuje LDL-C o cca 50 % a nízká frekvence podání může zlepšit adherenci (27). Na rozdíl od monoklonálních protilátek proti PCSK9 však dosud nemá definitivně publikovanou randomizovanou outcomovou studii s průkazem redukce MACE; tyto otázky řeší probíhající studie VICTORION-2 PREVENT a ORION-4 (20, 21). Bempedová kyselina (inhibitor ATP-citrátlyázy) snižuje LDL-C o 17–25 %, v kombinaci s ezetimibem o 38 %, a ve studii CLEAR Outcomes (2023) redukovala 4-bodový MACE o 13 % u statin-intolerantních pacientů (28).

Tabulka 1 srovnává evropský update ESC/EAS 2019 publikovaný v aktualizované podobě v roce 2025 a americká doporučení ACC/AHA 2026. Obě konvergují k cíli LDL-C < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) a redukci ≥ 50 % u velmi vysokého KV rizika; americká doporučení nově preferují časnou kombinaci statin + ezetimib u velmi vysokého rizika, posouvají PCSK9i a inkisiran do dřívější linie podle klinického kontextu a formálně zařazují kyselinu bempedovou jako alternativu při statinové intoleranci (20, 21).

Antagonisté MR: finerenon a studie CONFIDENCE

Steroidní MRA (spironolakton, eplerenon) zůstávají standardem v léčbě HFrEF, ale jejich použití u CKD je limitováno hyperkalemií.

Nesteroidní finerenon má odlišný farmakologický profil než steroidní MRA, vyšší selektivitu k MR a vyrovnanější distribuci mezi srdcem a ledvinami; hyperkalemie však zůstává klinicky relevantním rizikem a vyžaduje pravidelné monitorování (3, 4). Postavení obou skupin v rámci KRM se přitom liší podle indikace a kvality dokladů. Spironolakton a eplerenon mají robustní randomizovanou evidenci o snížení mortality a hospitalizací u HFrEF (RALES, EPHEUS, EMPHASIS-HF), ale chybí jim průkaz orgánové protekce u diabetické CKD a jejich podávání u snížené eGFR limituje hyperkalemie. Finerenon naopak nemá doklad pro klasickou HFrEF, zato jako jediný MRA prokázal v dedikovaných studiích redukci renálních i KV příhod u DM2T s CKD (FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD, FIDELITY) a u HFmrEF/HFpEF (FINEARTS-HF). V KRM proto finerenon a steroidní MRA nejsou zaměnitelní; volba se tedy řídí převážně dominantním fenotypem, nejde jen o srovnání šíře KV evidence.

Studie FIDELIO-DKD (renální endpoint, 2020) a FIGARO-DKD (KV endpoint, 2021) u pacientů s DM2T a CKD prokázaly redukci progresu CKD o 18 % a kompozitního KV endpointu o 13 %; v pooled analýze FIDELITY snížil finerenon kompozit eGFR-related/ESKD/renální smrt o 23 % (3, 4). V roce 2024 studie FINEARTS-HF u HF se zachovalou nebo mírně sníženou ejekční frakcí prokázala redukci kompozitu KV smrt nebo HHF o 16 % (9). Klíčovou novinkou roku 2025 je studie CONFIDENCE (10), která prokázala, že iniciální kombinace finerenonu a empagliflozinu u DM2T s CKD (UACR – urinary albumin to creatinine ratio – 100–5000 mg/g, eGFR 30–90 ml/min/1,73 m²) snížila po 180 dnech UACR o 29 % více než samotný finerenon a o 32 % více než samotný empagliflozin. Symptomatická hypotenze, akutní poškození ledvin a hyperkalemie vedoucí k ukončení léčby byly vzácné (10). CONFIDENCE tak poprvé poskytuje randomizovanou evidenci, že současné zahájení finerenonu a empagliflozinu je u pacientů s DM2T a CKD proveditelné, bezpečné a vede k výraznější krátkodobé redukci albuminurie než každá z obou monoterapií. Studie však nebyla na-

Tab. 1. Porovnání evropského updatu ESC/EAS 2019 (focused update 2025) a amerických doporučení ACC/AHA 2026 pro léčbu dyslipidemie u pacientů s KRM syndromem (20, 21)

Parametr	ESC/EAS 2019 (focused update 2025)	ACC/AHA 2026
A. Cílové hodnoty		
Cíl LDL-C u velmi vysokého KV rizika	< 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) a ≥ 50% redukce	< 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl); po recidivě KV události lze zvážit < 1,0 mmol/l (< 40 mg/dl)
Cíl LDL-C u vysokého KV rizika	< 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) a ≥ 50% redukce	< 1,8 mmol/l; u DM2T s dalším rizikovým faktorem zvážit < 1,4 mmol/l
B. Strategie a sekvence léčby k dosažení cílů		
Iniciace léčby	Vysoceintenzivní statinová léčba; ezetimib přidat, pokud cíle není dosaženo do 4–6 týdnů	U velmi vysokého rizika doporučena časná kombinace statin + ezetimib, včetně fixní kombinace, podle vstupního LDL-C a rizika
PCSK9 inhibitor	3. linie po statinu + ezetimibu; prokázaná redukce KV příhod; silná redukce LDL-C	Mohou být přidány již ve 2. linii u velmi vysokého rizika při nedosažení cíle LDL-C
Inkisiran	3. linie po statinu + ezetimibu; silná redukce LDL-C, výhodné dávkování, outcome data probíhají	Může být přidán již ve 2. linii u velmi vysokého rizika a je preferován při problémech s adherencí; outcome data probíhají
Kyselina bempedová	Alternativa při statinové intoleranci nebo k dosažení cíle	Doporučena u statinové intolerance a jako přídatek k ezetimibu (CLEAR Outcomes)
Apo B, Lp(a)	apo B < 0,65 / 0,80 g/l; Lp(a) měřit ≥ 1x za život	apo B < 65 mg/dl u velmi vysokého rizika; Lp(a) měřit ≥ 1x za život; specifická léčba cílená na Lp(a), např. pelakarsen/olpasiran, je předmětem probíhajících klinických studií
Specifický komentář ke KRM	SGLT2i a GLP-1 RA jsou KV protektivní nezávisle na lipidovém cíli	Integrace se stagingem KRM dle AHA 2023; SGLT2i a GLP-1 RA jako KV/renální protektivní intervence

LDL-C – cholesterol s lipoproteiny o nízké hustotě; apo B – apolipoprotein B; Lp(a) – lipoprotein(a); KV – kardiovaskulární; KRM – kardio-reno-metabolický.

Tab. 2. Doporučení mezinárodních guidelines pro jednotlivé třídy léků v KRM (zjednodušený přehled)

Třída	Hlavní indikace v KRM	Doporučení (ESC/KDIGO/ADA/AHA)	Klíčové studie
SGLT2i	DM2T s KV/renálním rizikem; HFrEF, HFpEF, HFmrEF s/bez DM2T; CKD s eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m ² s/bez DM2T	Class I, level A pro HFmrEF/HFpEF dle ESC HF focused update 2023 (31); KDIGO 2024; ADA 2026; AHA 2023/aktuální doporučení	EMPA-REG, DAPA-HF, EMPEROR, DELIVER, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY
GLP-1 RA	DM2T s vysokým KV rizikem nebo ASCVD; obezita s ASCVD; CKD s DM2T (semaglutid); HFpEF s obezitou	Class I (KV redukce u DM2T); Class IIa (obezita + ASCVD podle indikace)	LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, STEP-HfPef DM, SUMMIT
Vysoceintenzivní statinová léčba	Primární i sekundární prevence ASCVD u KRM	Class I, level A (ESC/EAS 2019/2025, ACC/AHA 2026)	4S, HPS, JUPITER
Ezetimib	LDL-C nad cílem; statinová intolerance (s kys. bempedovou)	Class I; časná kombinace u velmi vysokého rizika podle LDL-C a rizika	IMPROVE-IT, RACING
PCSK9i	HeFH; sekundární prevence + LDL-C nad cílem navzdory statinu $\pm$ ezetimibu	Doporučeny při nedosažení LDL-C cíle; prokázaná redukce KV příhod	FOURIER, ODYSSEY OUTCOMES, FOURIER-OLE
Inklisiran	HeFH nebo ASCVD + LDL-C nad cílem, zejména při problémech s adherencí k častější injekční léčbě	Silná redukce LDL-C; outcome studie ORION-4 a VICTORION-2 PREVENT probíhají	ORION-10, ORION-11, ORION-4, VICTORION-2 PREVENT
Kys. bempedová	Statinová intolerance; přídatek k ezetimibu	Doporučena při statinové intoleranci nebo jako přídatek k dosažení LDL-C cíle	CLEAR Outcomes
Finerenon	DM2T + CKD, UACR ≥ 30 mg/g, eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m ² ; nová evidence u HFpEF/HFmrEF	DM2T + CKD s albuminurií: doporučeno v KDIGO/ADA; HFmrEF/HFpEF: evidence z FINEARTS-HF 2024, nikoli ESC HF focused update 2023	FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD, FIDELITY, FINEARTS-HF, CONFIDENCE

ASCVD – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; HFrEF/HFpEF/HFmrEF – srdeční selhání se sníženou/zachovalou/mírně sníženou ejekční frakcí; HeFH – heterozygotní familiární hypercholesterolemie; UACR – poměr albumin/kreatinin v moči.

vržena k průkazu superiority této strategie v tvrdých renálních nebo kardiovaskulárních endpointech; její výsledky proto podporují časnou kombinaci u vhodně vybraných pacientů.

V praxi je finerenon indikován u pacientů s DM2T a CKD s albuminurií při eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m² a normokalemii. U HFmrEF/HFpEF přinesla studie FINEARTS-HF novou pozitivní evidenci, která podporuje jeho zvážení u vhodně vybraných pacientů, zejména při současném renálním/metabolickém riziku (9). Iniciační dávka je 10 mg perorálně denně při eGFR 25–59 ml/min/1,73 m², 20 mg při eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m². Po 4 týdnech kontrolujeme kalemii a eGFR a titrujeme na 20 mg. Léčbu zahajujeme při K⁺ < 4,8 mmol/l. Konsenzus ABCD/UKKA 2024 doporučuje preferovat současné nasazení finerenonu a SGLT2 inhibitoru u DM2T s reziduální albuminurií navzdory optimální blokádě systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) (29).

Sekvenování a kombinace v praxi

Současné doporučení ESC, ADA, KDIGO i AHA (Tab. 2) konvergují ke schématu „čtyř pilířů“, kde se po stabilizaci základní léčby (blokádě RAAS, kontrola krevního tlaku, statin) postupně přidávají SGLT2i, GLP-1 RA, finerenon a podle lipidového profilu i ezetimib, PCSK9i, inklisiran nebo kyselina bempedová (1, 2, 13–15, 20, 21, 31). Klinicky se osvědčil přístup podle dominantního orgánového fenotypu (Obr. 2). U DM2T s obezitou (KRM 2) lze začít SGLT2i nebo GLP-1 RA a do 4–8 týdnů přidat druhou třídu. U CKD s albuminurií je SGLT2i první volbou a finerenon přidáváme do 2–3 měsíců, pokud ACR zůstává zvýšená; CONFIDENCE podporuje i jejich současné nasazení u vhodně vybraných pacientů (10). U HFrEF zůstává čtyřkombinace ARNI/ACEi + betablokátor + spironolakton/eplerenon + SGLT2i; u HFmrEF/HFpEF jsou základem SGLT2i; finerenon lze zvážit u vhodných pacientů na základě FINEARTS-HF a GLP-1 RA / duální inkretinovou léčbu u obezity podle indikace (9, 16–18, 31). U ASCVD s vysokým LDL-C je prioritou časná intenzifikace hypolipidemické léčby: vysokointenzivní statin,

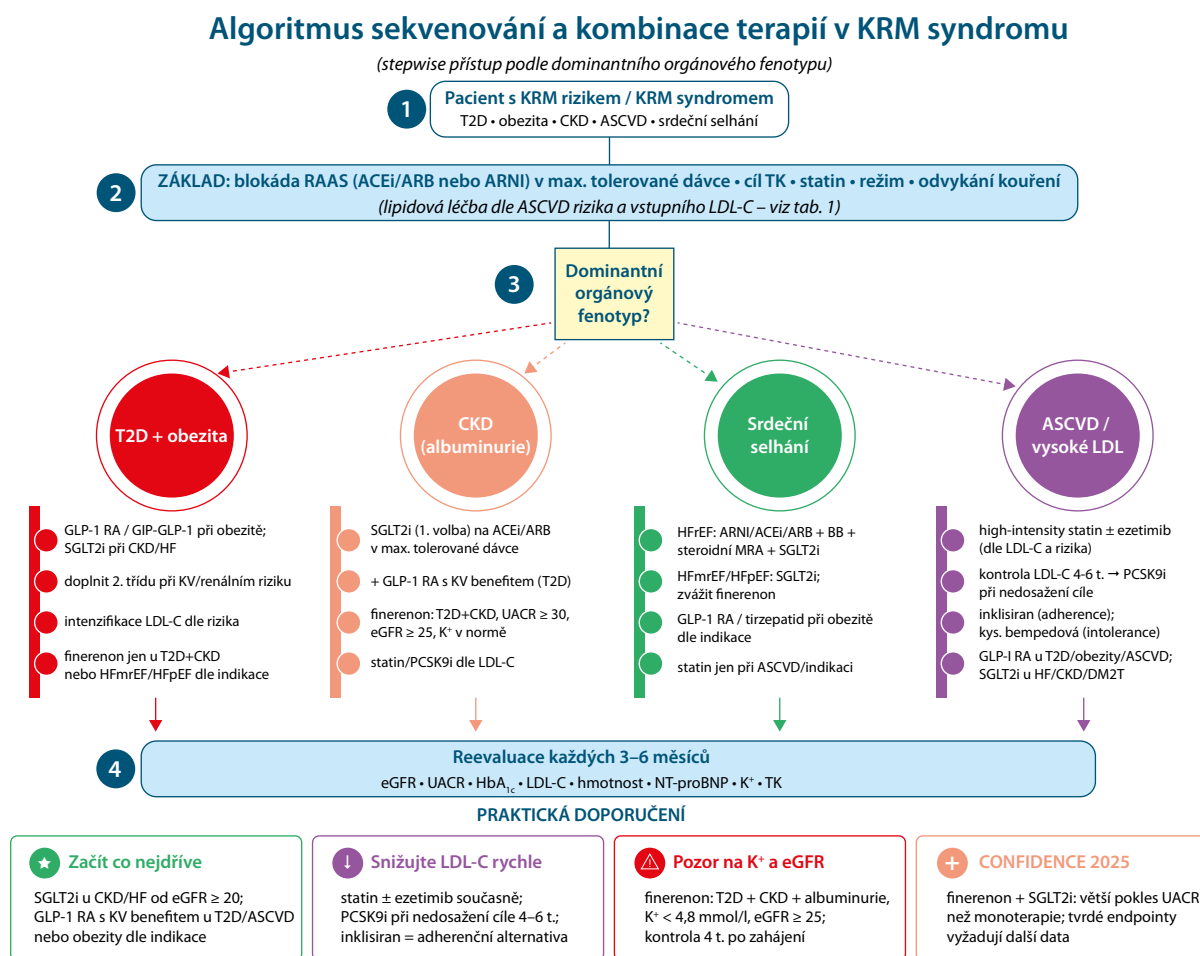
u velmi vysokého rizika často již iniciálně v kombinaci s ezetimibem; při nedosažení cíle LDL-C po 4–12 týdnech přidání PCSK9i, případně inklisiranu při problémech s adherencí nebo dostupností častější injekční léčby (20, 21, 24–27).

Modelová analýza Neuen et al. odhadla, že u 50letého pacienta s DM2T a albuminurií může kombinace SGLT2i, GLP-1 RA a nesteroidního MRA oproti konvenční léčbě založené na blokádě RAAS a kontrole tradičních rizikových faktorů prodloužit přežití bez MACE o 3,2 roku, bez HHF o 3,2 roku, bez progresu CKD o 5,5 roku a celkové přežití o 2,4 roku. Tyto údaje je však třeba interpretovat jako modelové odhady založené na nepřímé kombinaci dat z klinických studií, nejedná se o randomizované studie trojkombinace (30). Komplementarita efektů je dále podporována daty z randomizovaných studií a meta-analýz pro renální i KV endpointy (7, 10, 19, 30).

Bezpečnost a praktická opatření

V prvních 12 měsících jsou doporučeny kontroly à 4–8 týdnů (tolerance, eGFR, kalemie, glykemie, HbA_{1c}, LDL-C, tělesná hmotnost), poté à 3–6 měsíců. Vstupní pokles eGFR po zahájení SGLT2i, ACEi/ARB nebo finerenonu o 10–20 % je očekávaný a sám o sobě není důvodem k vysazení – přerušujeme pouze při akutním poklesu > 30 % nebo při klinických známkách prerenálního selhání. Hyperkalemii řešíme preventivně: zahájení finerenonu při K⁺ < 4,8 mmol/l, kontrola za 4 týdny, v hraničních hodnotách zvážit vazač draslíku (patiomer, natrium-zirconium-cyklosilikát). SGLT2i mají antikalemičtí efekt a v kombinaci s finerenonem snižují incidenci hyperkalemie, což podporují i data ze studie CONFIDENCE a konsenzu ABCD/UKKA (10, 29). Pro zlepšení adherence se doporučuje fixní kombinace (statin + ezetimib), nízkofrekvenční subkutánní léčba (inklisiran 2× ročně) a edukace pacienta. U KRM stadia 4 je nutná polyfarmakologie 8–12 léků; proto je o to důležitější deeskalace léků bez prokázané indikace (zejména DPP-4i po nasazení GLP-1 RA nebo sulfonylurea).

Obr. 2. Algoritmus sekvenování a kombinace terapií u pacienta s KRM. Po stabilizaci základní léčby postupujeme podle dominantního orgánového fenotypu. Pacienti s KRM stadiem ≥ 2 obvykle vyžadují kombinaci více tříd podle fenotypu a rizika. Je doporučeno reevaluovat eGFR, UACR, HbA_{1c}, LDL-C, hmotnost, NT-proBNP, kalemii a TK každé 3–6 měsíců. Upraveno podle (2, 10, 13, 20, 21, 31)



Závěr

KRM syndrom je klinicky operativní rámec, který pomáhá určit, jak a v jakém pořadí kombinovat čtyři moderní třídy: SGLT2i, GLP-1 RA, hypolipidemika a finerenon. Většina indikací přesahuje původní rámec diabetologie, kardiologie a nefrologie. Studie CONFIDENCE 2025 podpořila proveditelnost a krátkodobý albuminurický efekt současného zahájení empagliflozinu a finerenonu u DM2T s CKD;

dopad této strategie na tvrdé renální a KV endpointy však vyžaduje další data. Doporučení ACC/AHA 2026 a ESC/EAS 2025 konvergují k agresivnějšímu, časnému a kombinovanému přístupu v lipidové oblasti, který je s konceptem KRM plně kompatibilní. Pragmatický algoritmus „čtyři pilířů, čtyři týdnů“ s reevaluací každých 3–6 měsíců dnes umožňuje internistovi přiblížit pacienta k optimálnímu, evidenci podloženému schématu léčby.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(20):1606–1635.
2. Ndumele CE, Neeland JJ, Tuttle KR, et al. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(20):1636–1664.
3. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes (FIDELIO-DKD). *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219–2229.
4. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes (FIGARO-DKD). *N Engl J Med*. 2021;385(24):2252–2263.
5. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117–127.
6. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD). *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436–1446.
7. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes (FLOW). *N Engl J Med*. 2024;391(2):109–121.
8. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes (SELECT). *N Engl J Med*. 2023;389(24):2221–2232.
9. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, et al. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction (FINEARTS-HF). *N Engl J Med*. 2024;391(16):1475–1485.
10. Agarwal R, Green JB, Heerspink HJL, et al. Finerenone with Empagliflozin in Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes (CONFIDENCE). *N Engl J Med*. 2025;393(6):533–543.
11. Allahwala MA, Marathe CS, Nelson AJ, et al. Established and Emerging Therapies for Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome: Harnessing the Benefits of SGLT-2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and Beyond. *Heart Lung Circ*. 2025;34(11):995–1005.
12. Avogaro A, Gori M, Grandaliano G, et al. Implementing sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in cardiovascular-kidney-metabolic syndrome: a multidisciplinary expert perspective. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2026; in press.

13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117–S314.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2026 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Public Review Draft, March 2026. [Internet]. Available from: <<https://kdigo.org>>.
15. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023;44(39):4043–4140.
16. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity (STEP-HFpEF). *N Engl J Med.* 2023;389(12):1069–1084.
17. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, et al. Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes (STEP-HFpEF DM). *N Engl J Med.* 2024;390(15):1394–1407.
18. Packer M, Zile MR, Kramer CM, et al. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity (SUMMIT). *N Engl J Med.* 2025;392(5):427–437.
19. Shokravi A, Seth J, Mancini GBJ. Cardiovascular and renal outcomes of dual combination therapies with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose transport protein 2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2025;24(1):370.
20. Blumenthal RS, Morris PB, Gaudino M, et al. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2026; doi: 10.1016/j.jacc.2025. 11. 016.
21. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2025;46(42):4359–4378.
22. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes (IMPROVE-IT). *N Engl J Med.* 2015;372(25):2387–2397.
23. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with ASCVD (RACING). *Lancet.* 2022;400(10349):380–390.

24. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease (FOURIER). *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713–1722.
25. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome (ODYSSEY OUTCOMES). *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097–2107.
26. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Long-Term Evolocumab in Patients with Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease (FOURIER-OLE). *Circulation.* 2022;146(15):1109–1119.
27. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol (ORION-10 and ORION-11). *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507–1519.
28. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients (CLEAR Outcomes). *N Engl J Med.* 2023;388(15):1353–1364.
29. Khine MT, De P, Frankel AH, et al. Consensus Statement: Finerenone in the Management of Diabetes Kidney Disease (ABCD/UKKA). *Br J Diabetes.* 2024;24(2):1–14.
30. Neuen BL, Heerspink HJL, Vart P, Claggett BL, Fletcher RA, Arnett C, et al. Estimated Lifetime Cardiovascular, Kidney, and Mortality Benefits of Combination Treatment With SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and Nonsteroidal MRA Compared With Conventional Care in Patients With Type 2 Diabetes and Albuminuria. *Circulation.* 2024;149(6):450–462.
31. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3627–3639.
32. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352(9131):854–865.
33. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279–1289.
34. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack (IRIS). *N Engl J Med.* 2016;374(14):1321–1331.

ON-LINE KURZ

Závratě z pohledu ORL lékaře

ODBORNÝ PROGRAM

-  **Závratě z pohledu ORL lékaře**
MUDr. Vladimír Koucký, Ph.D.
-  **Algoritmy diagnostiky a léčby závrativých stavů**
doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
-  **Poruchy stability u pacientů s benigním paroxysmálním polohovým vertigem**
doc. PhDr. Ondřej Čákrť, Ph.D., doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
-  **Nevestibulárne závraty** — prof. MUDr. Egon Kurča, Ph.D.

ODBORNÝ GARANT:

MUDr. Pavel Rutar

Interní oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

POŘADATEL:

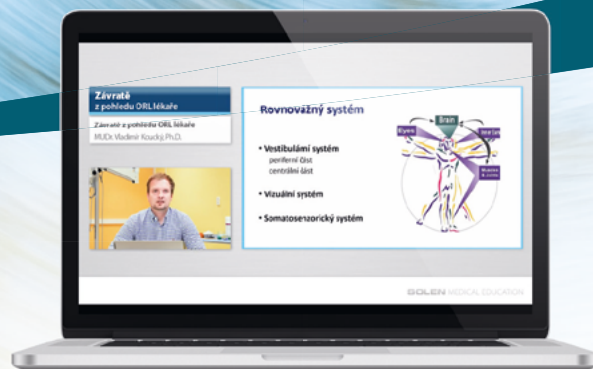
Společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci
s Interním oddělením, Nemocnice Na Homolce

**POČET
KREDITŮ 2**

**Registrace
ZDARMA**

TERMÍN
prosinec 2025
až listopad 2026
dostupný na
online.solen.cz

ZLATÝ
PARTNER



Changes in diabetes care assessed from the number of HbA_{1c} assays performed during COVID pandemic in Slovakia

Martin Jankovsky¹, Jozef Lacka², Viktor Oliver Rác^{3,4,5}, Petra Ištokovičová⁶, Elena Tibenská⁷, Peter Jackuliak¹

¹Faculty of Medicine, Comenius University Bratislava, Bratislava, Slovakia,

²JAL Ltd., Diabetologic Outpatient Clinic, Trnava, Slovakia

³Medical Faculty, Safarik University, Kosice, Slovakia

⁴Faculty of Health Sciences, Miskolc University, Miskolc, Hungary

⁵Cumulus Ltd., Biochemical Laboratory, Kosice, Slovakia

⁶Institute of Health Analyses, Health Ministry of Slovak Government, Bratislava, Slovakia

⁷Medirex Group Laboratories Inc., Pezinok, Slovakia

Introduction: Slovakia declared the first wave of COVID-19 epidemic in March 2020. The number of performed HbA_{1c} assays

PLNÁ VERZE ČLÁNKU → <https://doi.org/10.36290/vnl.2026.077>



Skóre karotických plátov a riziko koronárnej choroby srdca u pacientov s artériovou hypertenziou

Danka Škultétyová, Slavomíra Filipová, Ján Postulka

Oddelenie neinvazívnej kardiológie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, Bratislava

Úvod: Kardiovaskulárne ochorenia (KVO) sú najčastejšou príčinou úmrtia v Európe. Odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie (AH) Európskej hypertenziologickej spoločnosti z roku 2023 odporúčajú pátrať po hypertenzii navodenom orgánovom poškodení. Cieľ: Zistovali sme, či skóre karotických plátov (CPS) môže byť prínosom v diagnostike koronárnej choroby srdca (KCHS). Analyzovali sme vzájomný vzťah medzi CPS a koronárnym kalciovým skóre (CACS), ako aj medzi CPS a počítačovou tomografickou koronárnou angiografiou (CCTA).

Pacienti a metóda: Vyšetřili sme 50 vysoko rizikových pacientov s AH priemerného veku 67±8 rokov, so suspektnou alebo známou koronárnou chorobou srdca (KCHS). U pacientov boli realizované vyšetřenia srdca pomocou počítačovej tomografie (CT). Ukazovateľ CPS bol meraný podľa odporúčenia Americkej asociácie pre echokardiografiu na hodnotenie karotických plátov pomocou ultrasonografie (USG), (3). CACS bolo hodnotené podľa klasifikácie Agatstona. Stenózy koronárných artérií

PLNÁ VERZE ČLÁNKU → <https://doi.org/10.36290/vnl.2026.076>



Moderní léčba hereditárního angioedému s deficitem C1 inhibitoru: od kontroly atak k úplné kontrole onemocnění

Roman Hakl, Jan Baroš, Jiří Litzman

Ústav klinické imunologie a alergologie, FN u sv. Anny v Brně, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně

Hereditární angioedém s deficitem C1 inhibitoru (HAE-C1-INH) je vzácné, potenciálně život ohrožující onemocnění charakterizované rekurentními epizodami otoků zprostředkovaných bradykininem. V posledních letech došlo k zásadnímu posunu v diagnostice i terapii HAE-C1-INH, zejména díky rozvoji cílené biologické a molekulární léčby. Nová doporučení WAO z roku 2025 zdůrazňují individualizovaný přístup, dostupnost účinné akutní léčby pro všechny pacienty a léčebnou strategii zaměřenou na dosažení úplné kontroly onemocnění.

Tento přehledový článek shrnuje současné možnosti léčby HAE-C1-INH, včetně terapie akutních atak, krátkodobé a dlouhodobé profylaxe. Diskutovány jsou jak zavedené terapeutické přístupy (koncentráty C1 inhibitoru, antagonisty bradykininového receptoru a inhibitory kalikreinu), tak nové terapeutické možnosti, včetně perorálních inhibitorů kalikreinu, monoklonálních protilátek a antisense oligonukleotidů.

Klíčová slova: hereditární angioedém, C1 inhibitor, bradykinin, kalikrein, profylaxe, biologická léčba.

Modern treatment of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: from attack control to complete disease control

Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (HAE-C1-INH) is a rare, potentially life-threatening disorder characterized by recurrent episodes of bradykinin-mediated angioedema. In recent years, major advances have been achieved in both the diagnosis and treatment of HAE-C1-INH, particularly due to the development of targeted biological and molecular therapies. The updated 2025 WAO guidelines emphasize an individualized approach, the availability of effective on-demand therapy for all patients, and a treatment strategy aimed at achieving complete disease control.

This review article summarizes current therapeutic options for HAE-C1-INH, including on-demand treatment of acute attacks, short-term prophylaxis, and long-term prophylaxis. Both established therapeutic approaches (C1 inhibitor concentrates, bradykinin B2 receptor antagonists, and kallikrein inhibitors) and novel treatment strategies, including oral kallikrein inhibitors, monoclonal antibodies, and antisense oligonucleotides, are discussed.

Key words: hereditary angioedema, C1 inhibitor, bradykinin, kallikrein, prophylaxis, biological therapy.

Úvod

Hereditární angioedém s deficitem C1 inhibitoru (HAE-C1-INH) představuje vzácné geneticky podmíněné onemocnění charakterizované rekurentními epizodami nebolestivých, nesvědčivých otoků kůže a sliznic. V patogenezi onemocnění hraje dominantní roli bradykinin. Onemocnění se projevuje rekurentními otoky, které mohou postihovat

kůži, gastrointestinální trakt i horní cesty dýchací. Laryngeální ataka představuje nejzávažnější projev onemocnění a může vést k život ohrožující obstrukci dýchacích cest (1).

Prevalence HAE-C1-INH se odhaduje přibližně na 1 : 50 000–100 000 obyvatel. Onemocnění je spojeno s významnou morbiditou, sníženou kvalitou života a celoživotním rizikem fatálního průběhu při postižení

MUDr. Roman Hakl, Ph.D.

Ústav klinické imunologie a alergologie, FN u sv. Anny v Brně, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně
roman.hakl@fnusa.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2026;72(6):396-400

Článek přijat redakcí: 1. 6. 2026

Článek přijat po recenzích: 1. 7. 2026

dýchacích cest (2). V posledních dvou dekáдах došlo k zásadnímu posunu v pochopení patofyziologie HAE a k rozvoji cílené léčby. Tento vývoj vedl k transformaci terapeutického přístupu – od reaktivní léčby jednotlivých atak k proaktivní strategii zaměřené na prevenci a dosažení úplné kontroly onemocnění (2).

Patofyziologie a klasifikace HAE-C1-INH

HAE-C1-INH je v současnosti klasifikován na základě patofyziologického mechanismu. Tradiční dělení na typ 1 a typ 2 bylo v nových doporučeních sjednoceno do kategorie HAE s deficitem C1 inhibitoru (HAE-C1-INH), která sdílí společné patogenetické i terapeutické principy. Základním patofyziologickým mechanismem HAE-C1-INH je deficit nebo dysfunkce C1 inhibitoru, který vede k nekontrolované aktivaci kalikrein-kininového systému a zvýšené produkci bradykininu. Bradykinin následně zvyšuje vaskulární permeabilitu prostřednictvím receptoru B2, což vede k rozvoji edému (2).

Vedle HAE-C1-INH je v současnosti rozpoznávána heterogenní skupina HAE s normálním C1 inhibitorem (HAE-nC1-INH), která zahrnuje formy asociované s mutacemi genů F12, PLG, ANGPT1, KNG1, MYOF a dalších (3, 4). U většiny těchto forem se předpokládá role bradykininu, nicméně u některých endotypů mohou hrát roli i další mediátory, například vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) (1). Nová klasifikace HAE tak reflektuje posun směrem k endotypovému přístupu, který má potenciál vést k přesnější diagnostice a individualizované terapii (1).

Diagnostika HAE-C1-INH

Na HAE-C1-INH je třeba pomyslet u pacientů s recidivujícími angioedémy bez kopřivky, zejména při neúčinnosti antihistaminik, systémových kortikosteroidů a adrenalinu, při opakovaných břišních atakách nebo při pozitivní rodinné anamnéze. Součástí diferenciální diagnostiky je vyloučení získaného angioedému a angioedému navozeného léčivem, zejména inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE inhibitory), které představují nejčastější příčinu bradykininem zprostředkovaného lékového angioedému (2). Mezi další léčiva spojovaná s bradykininem zprostředkovaným angioedémem patří zejména inhibitory neprilysinu, inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (gliptiny), inhibitory mTOR a vzácně také sartany. Naproti tomu nesteroidní antiflogistika mohou u citlivých jedinců vyvolat angioedém inhibicí cyklooxygenázy s následnou nadprodukcí leukotrienů (5).

Podle současných doporučení je preferovaným laboratorním vyšetřením stanovení funkce C1 inhibitoru, které by mělo být doplněno vyšetřením koncentrace C1 inhibitoru a C4 složky komplementu. Diagnóza HAE-C1-INH je potvrzena průkazem snížené funkce C1 inhibitoru při současně snížené koncentraci C1 inhibitoru (typ I) nebo při normální či zvýšené koncentraci C1 inhibitoru (typ II) (2).

Strategie léčby HAE-C1-INH

Současná léčba HAE-C1-INH je založena na třech základních pilířích: léčba akutních atak (on-demand léčba), krátkodobá profylaxe (short-term prophylaxis, STP), dlouhodobá profylaxe (long-term prophylaxis, LTP). Moderní doporučení zdůrazňují, že každý pacient by měl mít vždy dostupnou účinnou akutní léčbu bez ohledu na frekvenci atak, vzhle-

dem k jejich nepředvídatelnosti a riziku život ohrožujících komplikací (2). Zásadním konceptem současného managementu léčby je přístup „treat-to-target“, jehož cílem je dosažení úplné kontroly onemocnění, tedy eliminace atak a normalizace kvality života. Tento přístup vyžaduje pravidelné přehodnocování léčby, individualizaci terapeutické strategie a aktivní zapojení pacienta do rozhodovacího procesu. Významnou roli hraje také časná podání léčby, edukace pacientů a možnost self-administrace, které vedou ke zkrácení trvání atak a snížení jejich závažnosti (2).

Léčba akutní ataky

Současná doporučení zdůrazňují význam včasného zahájení léčby, ideálně při prvních příznacích ataky, a podporují možnost samostatné aplikace léčby pacientem v domácím prostředí. Tento přístup významně přispívá ke zlepšení kvality života pacientů a snižuje potřebu hospitalizace (2). Základními léčivy pro terapii akutních atak HAE-C1-INH jsou plazmatický C1 inhibitor, rekombinantní C1 inhibitor, antagonist bradykininového receptoru B2 ikatibant a inhibitor plazmatického kalikreinu ekalantid, který je dostupný pouze ve Spojených státech amerických; nově se mezi tyto možnosti řadí také perorální inhibitor plazmatického kalikreinu sebetralstat (2).

Podání koncentráту C1 inhibitoru představuje substituční terapii, která doplňuje chybějící nebo nefunkční inhibitor a vede k rychlé kontrole aktivace kalikrein-kininového systému. Léčivo se podává intravenózně (6, 7). V Evropské unii je schválen pro léčbu akutních atak u dospělých i dětských pacientů.

Rekombinantní C1 inhibitor (rhC1-INH) představuje alternativní substituční léčbu získávanou rekombinantní technologií. Podává se rovněž intravenózně a vykazuje vysokou účinnost v léčbě akutních atak HAE-C1-INH (8). V Evropské unii je schválen pro pacienty od 2 let věku.

Ikatibant je selektivní antagonist bradykininového receptoru B2, který blokuje účinek bradykininu jako hlavního mediátoru edému. Výhodou je subkutánní aplikace (9). V Evropské unii je schválen k léčbě akutních atak u dospělých a dětí od 2 let věku.

Ekalantid působí jako inhibitor plazmatického kalikreinu, čímž snižuje tvorbu bradykininu. Podává se subkutánně a vzhledem k riziku hypersenzitivních reakcí je jeho použití omezeno na podání ve zdravotnickém zařízení (10). Ve Spojených státech je schválen pro pacienty od 12 let věku.

Nejvýznamnější novinkou v léčbě akutních atak je perorální inhibitor plazmatického kalikreinu sebetralstat, který představuje první možnost perorální léčby HAE (11). Je schválen pro dospělé a děti od 12 let věku. Další perorální léčiva, například antagonist bradykininového receptoru deukritibant, jsou v současnosti ve fázi klinického vývoje (12).

Současný vývoj tak ukazuje postupný posun od intravenózně podávané léčby k jednodušším formám aplikace, včetně subkutánního a perorálního podání.

Krátkodobá profylaktická terapie (STP)

Krátkodobá profylaktická léčba HAE je indikována před plánovanými zákroky, které mohou vést ke spuštění ataky, zejména při výkonech v oblasti horních cest dýchacích, dutiny ústní, při endoskopických výkonech, intubaci nebo chirurgických zákrocích. Ataka se typicky

rozvíjí do 48 hodin po expozici spouštěči a její incidence po invazivních výkonech může dosahovat až 30 % (13).

Podání profylaxe před plánovaným výkonem významně snižuje riziko vzniku ataky a mělo by být načasováno tak, aby účinek přetrvával po celou dobu výkonu. Lékem první volby pro krátkodobou profylaxi je plazmatický koncentrát C1 inhibitoru podávaný intravenózně, obvykle v dávce 1000 IU nebo 20 IU/kg, aplikovaný méně než 6 hodin před výkonem (2). Navzdory podání profylaxe může dojít k rozvoji ataky, a proto musí být vždy k dispozici léčba akutní ataky (2).

Pokud není koncentrát C1 inhibitoru dostupný, lze u pacientů s vysokým rizikem zvážit podání čerstvě zmrazené plazmy nebo krátkodobé podání atenuovaných androgenů (např. danazol®) (2).

Specifickou situací jsou pacienti léčení dlouhodobou profylaxi. U pacientů s dobrou kontrolou onemocnění nemusí být další krátkodobá profylaxe nutná, nicméně u vysoce rizikových výkonů je vhodné postup individuálně zvážit. Vždy však musí být bezprostředně dostupná účinná léčba akutní ataky (14).

Dlouhodobá profylaktická terapie (LTP)

Dlouhodobá profylaktická léčba hereditárního angioedému je indikována s cílem snížit frekvenci a závažnost atak a dosáhnout co nejlepší kontroly onemocnění. Současná doporučení zdůrazňují individualizovaný přístup, který zohledňuje frekvenci a tíži atak, jejich dopad na kvalitu života, komorbiditu i preference pacienta (2). Cílem léčby již není pouze redukce počtu atak, ale jejich úplná eliminace a dosažení plné kontroly onemocnění, což vyžaduje pravidelné přehodnocování účinnosti terapie a případnou úpravu léčebné strategie (2).

Z pohledu současných doporučení lze léčbu rozdělit na léčbu první a druhé volby (2). Mezi základní možnosti dlouhodobé profylaxe patří moderní cílená léčiva, zejména monoklonální protilátky a perorální inhibitory kalikreinu, dále substituční léčba koncentráty C1 inhibitoru, nově také léčba zaměřená proti faktoru XIIa a přístupy založené na ovlivnění genové exprese (2).

Léčba první volby zahrnuje moderní cílenou biologickou a molekulární terapii, která se vyznačuje vysokou účinností a příznivým bezpečnostním profilem. Naopak starší terapeutické přístupy, zejména atenuované androgeny a kyselina tranexamová, jsou v současnosti považovány za léčbu druhé volby. Jejich použití je omezeno nižší účinností a potenciálními nežádoucími účinky a mělo by být vyhrazeno

pro situace, kdy moderní léčba není dostupná nebo není vhodná (2). Vzhledem k dostupnosti účinné cílené léčby již v České republice nemají tyto léčebné postupy v rutinní péči významnější místo. Volba konkrétní léčby by měla být vždy individuální a měla by zohledňovat klinický obraz onemocnění, dostupnost léčiv a preference pacienta. V průběhu léčby je nezbytné pravidelné hodnocení její účinnosti a bezpečnosti s cílem dosažení optimální kontroly onemocnění (2).

Inhibitory plazmatického kalikreinu

Lanadelumab

Lanadelumab je plně humánní monoklonální protilátka zaměřená proti plazmatickému kalikreinu (15). Podává se subkutánně v dávce 300 mg v intervalu 2 týdny, přičemž u pacientů s dobrou kontrolou onemocnění lze interval prodloužit až na 4 týdny (16). Léčba vede k významnému snížení frekvence atak a díky své účinnosti a relativně jednoduchému dávkování patří mezi základní možnosti dlouhodobé profylaxe (17). Je schválen pro dospělé a děti od 2 let věku. V klinické praxi lze u pacientů s dlouhodobě stabilní kontrolou onemocnění využít individualizaci dávkovacího režimu podle tzv. Berlínského protokolu, který umožňuje postupné prodlužování intervalu mezi jednotlivými dávkami při zachování dostatečné kontroly onemocnění (18).

Berotrastat

Berotrastat je perorální inhibitor plazmatického kalikreinu určený k dlouhodobé profylaxi. Podává se v dávce 150 mg jednou denně s jídlem (19). Výhodou léčby je perorální podání, které rozšiřuje možnosti individualizace dlouhodobé profylaxe podle preferencí pacienta. Je schválen pro dospělé a děti od 12 let věku.

Koncentráty C1 inhibitoru

Substituční léčba plazmatickými koncentráty C1 inhibitoru představuje účinnou možnost dlouhodobé profylaxe. Léčivo lze podávat intravenózně nebo subkutánně v pravidelných intervalech, přičemž subkutánní forma je v současnosti preferována pro lepší komfort pacienta (2). V Evropské unii je schválena pro dlouhodobou profylaxi u dospělých a dětí od 6 let věku. V České republice je dostupný plazmatický koncentrát C1 inhibitoru Berinert®, který se liší schválenými indikacemi a dávkovacími režimy.

Tab. 1. Současně dostupná léčba HAE-C1-INH v ČR

Léčivo	Obchodní název	Mechanismus účinku	Způsob podání	Indikace
Plazmatický C1 inhibitor	Berinert®	Substituce C1 inhibitoru	i. v.	Léčba akutní ataky STP, LTP
Ikatibant	Firazyr®	Antagonista bradykininového receptoru B2	s. c.	Léčba akutní ataky
Lanadelumab	Takhzyro®	Monoklonální protilátka proti plazmatickému kalikreinu	s. c.	LTP
Berotrastat	Orladeyo®	Perorální inhibitor plazmatického kalikreinu	p. o.	LTP
Plazmatický C1 inhibitor (s. c.)	Berinert®	Substituce C1 inhibitoru	s. c.	LTP
Garadacimab	Andembry®	Monoklonální protilátka proti FXIIa	s. c.	LTP
Donidalorsen	Dawnzera®	Antisense oligonukleotid proti mRNA prekalikreinu	s. c.	LTP

Subkutánně podávaný plazmatický C1 inhibitor se obvykle aplikuje v dávce 60 IU/kg dvakrát týdně (20). Intravenózní podání je možné v dávce 1000–2000 IU dvakrát týdně, nicméně podle současných doporučení je intravenózní forma vnímána spíše jako léčba druhé volby v situacích, kdy moderní léčba není dostupná nebo vhodná. Její použití je limitováno nutností žilního přístupu, vyššími náklady a častější aplikací vzhledem ke kratšímu biologickému poločasu (2, 21).

Garadacimab

Garadacimab je monoklonální protilátka zaměřená proti faktoru XIIa, která blokuje aktivaci kalikrein-kininového systému na jeho počátku. Jedná se o první léčivo zaměřené proti aktivovanému faktoru XII (FXIIa). Léčba se zahajuje úvodní dávkou 400 mg (2× 200 mg) subkutánně, následně se pokračuje udržovací dávkou 200 mg jednou měsíčně (22). Garadacimab vykazuje vysokou účinnost ve snížení frekvence atak a je obecně dobře tolerován (23). Je schválen pro dospělé a dospívající od 12 let věku.

Donidalorsen

Donidalorsen je antisense oligonukleotid cílený proti mRNA prekalikreinu, který snižuje produkci prekalikreinu v játrech, a tím omezuje tvorbu bradykininu (24). Podává se subkutánně v dávce 80 mg jednou měsíčně, přičemž lze interval prodloužit až na 8 týdnů. Léčba vykazuje vysokou účinnost, se snížením frekvence atak přibližně o 80 % při měsíčním podání. Při prodlouženém intervalu podání je účinnost nižší, avšak stále klinicky významná (25). Je schválen pro dospělé a dospívající od 12 let věku.

Atenuované androgeny

Atenuované androgeny byly v léčbě dlouhodobé profylaxe používány po mnoho let a při vyšších dávkách vykazují dobrou účinnost. V současnosti se vzhledem k jejich nežádoucím účinkům doporučuje dávkování nepřesahující 200 mg denně, což snižuje riziko toxicity, ale zároveň může vést k nižší účinnosti léčby (2).

Použití androgenů je spojeno s významnými nežádoucími účinky, zejména virilizací u žen, dyslipidemií a hepatotoxicitou, včetně zvýšeného rizika jaterních nádorů. Léčba je kontraindikována v těhotenství a není vhodná u dětí a dospívajících vzhledem k negativnímu vlivu na růst a vývoj (26, 27).

Při dlouhodobém podávání je nutné pravidelné sledování pacientů, včetně kontroly krevního tlaku, laboratorního hodnocení jaterních funkcí a metabolického profilu a periodického ultrazvukového vyšetření jater (2).

Kyselina tranexamová

Kyselina tranexamová vykazuje u HAE-C1-INH omezenou účinnost. V klinické praxi může být využita v situacích, kdy nejsou dostupné nebo vhodné jiné specifické terapeutické možnosti. Její podání lze zvážit také ve specifických situacích, například v těhotenství, pokud není dostupná léčba koncentrátem C1 inhibitoru. Její podání lze zvážit také u některých forem HAE-nC1-INH, zejména u pacientů s mutacemi

genů PLG a F12, kde byly publikovány nejpřesvědčivější zkušenosti s její účinností (2, 28, 29).

Ve srovnání s atenuovanými androgeny má příznivější bezpečnostní profil, může však být spojena s výskytem gastrointestinálních obtíží, očních komplikací a zvýšeným rizikem tromboembolických příhod (2).

Budoucí směřování léčby HAE-C1-INH

Významný posun v léčbě HAE-C1-INH představují nové přístupy založené na genové terapii. Technologie CRISPR/Cas9 umožňuje cílenou inaktivaci genu KLKB1 v hepatocytech, což vede k trvalému snížení produkce plazmatického kalikreinu a následně k omezení tvorby bradykininu (30). Experimentální léčivo NTLA-2002 je podáváno jednorázově formou intravenózní infuze a má potenciál zajistit dlouhodobou kontrolu onemocnění bez nutnosti opakované profylaktické léčby (30, 31).

V klinickém hodnocení fáze 1 vedla jednorázová aplikace NTLA-2002 k výraznému, dávkově závislému a dlouhodobému snížení hladiny plazmatického kalikreinu (až o 95 %) a ke snížení frekvence atak přibližně o 95 %. Léčba byla obecně dobře tolerována, bez výskytu závažných nežádoucích účinků (31).

Tyto výsledky naznačují možnost funkčního vyléčení HAE-C1-INH jednorázovým terapeutickým zásahem. Přestože jsou dosavadní data limitována malým počtem pacientů a délkou sledování, představuje genová terapie zásadní změnu paradigmatu – od dlouhodobé supresivní léčby k potenciálně kurativnímu přístupu.

Současná situace v České republice

Péče o pacienty s HAE je v České republice soustředěna do čtyř specializovaných center pro diagnostiku a léčbu hereditárního angioedému: Ústavu imunologie FN Motol a Homolka v Praze, Ústavu imunologie a alergologie FN Plzeň, Ústavu klinické imunologie a alergologie FN Hradec Králové a Ústavu klinické imunologie a alergologie FN u sv. Anny v Brně. Toto uspořádání umožňuje dostatečnou geografickou dostupnost péče při současném zachování vysoké odbornosti a zkušeností zdravotnického personálu. Vzhledem k nízké prevalenci onemocnění je centralizace péče považována za klíčový předpoklad správné diagnostiky, optimální volby léčby a dlouhodobého sledování pacientů.

V současné době jsou pacientům v České republice dostupné všechny základní moderní terapeutické přístupy doporučené mezinárodními guidelines, tedy léčba akutních atak, krátkodobá profylaxe i moderní dlouhodobá profylaktická léčba. V klinické praxi jsou nejčastěji využívány koncentráty C1 inhibitoru, lanadelumab, berotralstat a nově také garadacimab. Naopak atenuované androgeny a kyselina tranexamová mají v současnosti pouze okrajové postavení a jsou využívány výjimečně. Léčivé přípravky určené k léčbě akutních atak a ke krátkodobé profylaxi jsou pacientům poskytovány prostřednictvím specializovaných center.

Z pohledu úhrady léčby je lanadelumab hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění u pacientů od 12 let věku při splnění indikačních a úhradových kritérií. U dětských pacientů mladších 12 let jsou lanadelumab, berotralstat a plazmatické koncentráty C1 inhibitoru v indikaci

dlouhodobé profylaxe dostupné v režimu individuální úhrady podle § 16 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění. U dětských pacientů je ikatibant rovněž dostupný cestou individuální úhrady podle § 16 uvedeného zákona. V době přípravy tohoto článku jsou garadacimab a donidalorsen dostupné na základě individuální úhrady podle § 16 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění.

Centralizace péče do omezeného počtu center umožňuje zachování vysoké odbornosti a zkušenosti s diagnostikou a léčbou tohoto vzácného onemocnění a současně zajišťuje pacientům přístup k moderní terapii.

Závěr

Léčba HAE-C1-INH prošla v posledních letech zásadním vývojem. Moderní cílená léčba umožňuje u většiny pacientů významně snížit frekvenci atak a v řadě případů dosáhnout jejich úplné eliminace. Současný trend směřuje k jednodušším formám podání, individualizované terapii a v budoucnu potenciálně i ke kurativním přístupům založeným na genové terapii. Cílem léčby již není pouze zvládnání jednotlivých atak, ale dosažení plné kontroly onemocnění a normalizace kvality života pacientů.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Reshef A, Buttgerit T, Betschel SD, et al. Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE): AAAAI, ACAAI, ACARE, and APAAACI DANCE consensus. *J Allergy Clin Immunol*. 2024;154(2):398-411.e1.
2. Vázquez DO, Giavina-Bianchi P, Josviack D, et al. The 2025 WAO Guidelines for the classification, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema, with consideration of worldwide disparities. *World Allergy Organ J*. 2026;19(5):101335.
3. Bork K, Wulff K, Witzke G, et al. Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations. *Allergy*. 2015;70(8):1004-1012.
4. Bork K, Machnig T, Wulff K, et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):289.
5. Baroš J, Hakl R, Pešák S, et al. Angioedém jako nežádoucí účinek léčby různými farmaky. *Vnitřní lékařství*. 2025;71(8):517-523.
6. Riedl MA, Bernstein JA, Li H, et al. Recombinant human C1-esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(2):163-169.e1.
7. Bork K. Pasteurized and nanofiltered, plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate for the treatment of hereditary angioedema. *Immunotherapy*. 2014;6(5):533-551.
8. Moldovan D, Bernstein JA, Cicardi M. Recombinant replacement therapy for hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Immunotherapy*. 2015;7(7):739-752.
9. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):532-541.
10. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):523-531.
11. Riedl MA, Farkas H, Aygören-Pürsün E, et al. Oral Sebetralstat for On-Demand Treatment of Hereditary Angioedema Attacks. *N Engl J Med*. 2024;391(1):32-43.
12. Maurer M, Stobiecki M, Valeriewa A, et al. Oral deucricitibant for on-demand treatment of hereditary angioedema attacks (RAPiDe-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2026;13(4):e200-e214.
13. Zanichelli A, Ghezzi M, Santicchia I, et al. Short-term prophylaxis in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency undergoing dental procedures: An observational study. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230128.
14. Longhurst HJ, Cancian M, Grivcheva-Panovska V, et al. Hereditary Angioedema Attacks in Patients Receiving Long-Term Prophylaxis: A Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2024;67(1-3):83-95.
15. Banerji A, Busse P, Shennak M, et al. Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis. *N Engl J Med*. 2017;376(8):717-728.
16. Riedl MA, Bernstein JA, Craig T, et al. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: design of the HELP study extension. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:36.
17. Valeriewa A, Senter R, Wu MA, et al. Lanadelumab for the prevention of attacks in hereditary angioedema. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(12):1239-1248.
18. Buttgerit T, Vera C, Weller K, et al. Lanadelumab Efficacy, Safety, and Injection Interval Extension in HAE: A Real-Life Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(10):3744-3751.
19. Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020.
20. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1131-1140.
21. Bernstein JA, Li HH, Craig TJ, et al. Indirect comparison of intravenous vs. subcutaneous C1-inhibitor placebo-controlled trials for routine prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:13.
22. Reshef A, Hsu C, Katelaris CH, et al. Long-term safety and efficacy of garadacimab for preventing hereditary angioedema attacks: Phase 3 open-label extension study. *Allergy*. 2025;80(2):545-556.
23. Fung S. Garadacimab: First Approval. *Drugs*. 2025;85(6):827-832.
24. Riedl MA, Tachdjian R, Lumry WR, et al. Efficacy and Safety of Donidalorsen for Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2024;391(1):21-31.
25. Riedl MA, Bernstein JA, Jacobs JS, et al. Donidalorsen Treatment of Hereditary Angioedema in Patients Previously on Long-Term Prophylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025.
26. Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, et al. Long-term treatment of hereditary angioedema with attenuated androgens: a survey of a 13-year experience. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;87(4):768-773.
27. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, et al. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med*. 1976;295(26):1444-1448.
28. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*. 2018;73(2):442-450.
29. Bork K, Wulff K, Witzke G, et al. Treatment of patients with hereditary angioedema with the c.988 A>G (p.Lys330Glu) variant in the plasminogen gene. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):52.
30. Longhurst HJ, Lindsay K, Petersen RS, et al. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing of KLKB1 for Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2024;390(5):432-41.
31. Cohn DM, Gurugama P, Magerl M, et al. CRISPR-Based Therapy for Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2025;392(5):458-467.
32. Buttgerit T, Aulenbacher F, Adatia A, et al. Unmet needs in hereditary angioedema: an international survey of physicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2025;20(1):383.

ANDEMBRY®:

NOVÁ CESTA

K VYSOCE ÚČINNÉ

PROFYLAXI ATAK HAE*^{1,2}

ANDEMBRY®
garadacimab

ANDEMBRY® je první a jediná
měsíční léčba **inhibující FXIIa**
určená k prevenci atak HAE^{1,2}

Přípravek ANDEMBRY® je indikován pro rutinní
prevenci rekurentních atak hereditárního angioedému (HAE)
u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších.^{1,2}

*V randomizované studii fáze 3 (Vanguard) byl medián snížení míry atak v rameni
s garadacimabem 100 % oproti období před zahájením léčby.
Zcela bez atak po celou dobu sledování (6 měsíců) zůstalo 62 % pacientů v rameni s garadacimabem
ve srovnání se skupinou s placebem.²

Reference: 1. SPC ANDEMBRY®. 2. Craig TJ, Reshef A, Li HH, et al. Efficacy and safety of garadacimab, a factor XIIa inhibitor for hereditary angioedema prevention (VANGUARD):
a global, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023 Apr 1;401(10382):1079-1090.

HAE, hereditární angioedém

Zkrácená 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 přípravku: Andembry 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. Andembry 200 mg injekční roztok v předplněném peru. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna předplněná injekční stříkačka/předplněné pero obsahuje 200 mg garadacimabu v 1,2 ml roztoku. Garadacimab je plně humánní IgG4 monoklonální protilátka produkovaná v ovariálních buňkách křečička čínského (CHO) s použitím technologie rekombinantní DNA. **Léková forma:** Injekční roztok. **Terapeutické indikace:** Přípravek ANDEMBRY je indikován pro rutinní prevenci rekurentních atak hereditárního angioedému (HAE) u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších. **Dávkování a způsob podání:** Andembry se má začít podávat pod dohledem rekombinantní pracovníka, který má zkušenosti s léčbou pacientů s HAE. **Dávkování:** Doporučená dávka přípravku ANDEMBRY u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších je počáteční nasycovací dávka 400 mg podaná subkutánně jako dvě 200mg injekce v první den léčby, a následně dávka 200 mg jednou měsíčně. Je potřeba zvážit ukončení léčby u pacientů s normálními hladinami C1-INH HAE (nC-1-INH), u kterých se po 3 měsících léčby neprokázalo dostatečné snížení počtu atak. Přípravek ANDEMBRY není určen pro léčbu akutních atak HAE. **Způsob podání:** Přípravek ANDEMBRY je určen pouze k subkutánnímu podání. Předplněná injekční stříkačka a předplněné pero přípravku ANDEMBRY jsou určeny pouze k jednorázovému podání. Injekce je omezena na následující místa vpichu: břicho, stehna a vnější horní část paže. Doporučuje se střídání míst vpichu. Přípravek ANDEMBRY si mohou pacienti aplikovat sami nebo může být podán pečovatelem, pouze pokud je zdravotnický pracovník zaškolen na techniku podávání subkutánní injekce. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Sledovatelnost: Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. **Hypersenzitivita:** Byly pozorovány hypersenzitivní reakce. Pokud se vyskytnou závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe, musí se podávání garadacimabu okamžitě ukončit a zahájit vhodná terapie. **Obecně:** Přípravek ANDEMBRY není určen k léčbě akutních atak HAE. V případě průlomové ataky HAE má být zahájena individuální léčba schváleným záchranným léčivým

přípravkem. K dispozici jsou omezené údaje o použití garadacimabu u pacientů s HAE s nC1-INH. Některé podkategorie nC1-INH HAE nemusí reagovat na léčbu garadacimabem z důvodu alternativních kaskád, které nezahrnují aktivaci FXII. Je-li to možné, doporučuje se provést genetické testování podle aktuálních doporučení pro léčbu HAE a přerušit léčbu, pokud není pozorována klinická odpověď. **Interference s koagulačním testem:** Přípravek ANDEMBRY může prodloužit aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) v důsledku interakce garadacimabu s vyšetřením aPTT. Rozsah prodloužení aPTT se může lišit v závislosti na expozici léku a také na dalších parametrech, jako jsou přirozené varience hladin FXII a dalších koagulačních faktorů. Činidla použitá v laboratorním testu aPTT iniciují vlastní koagulaci aktivací FXII v kontaktním systému, tedy inhibice plazmatického FXIIa přípravkem ANDEMBRY může během tohoto vyšetření prodloužit aPTT. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. **Fertilita, těhotenství a kojení:** **Těhotenství:** K dispozici nejsou žádné nebo jsou pouze omezené údaje o podávání garadacimabu během těhotenství. Monoklonální protilátky, jako je garadacimab, jsou transportovány přes placentu hlavně během třetího trimestru těhotenství; proto je pravděpodobné, že potenciální účinky na plod budou větší během třetího trimestru těhotenství. Jako preventivní opatření je vhodné vyhnout se užívání garadacimabu během těhotenství. **Kojení:** Není známo, zda se garadacimab vylučuje do lidského mléka. O humánním IgG je známo, že je vylučován do mateřského mléka během prvních dnů po porodu, následně jeho koncentrace klesá na nízké hodnoty. V důsledku toho může v průběhu prvních dnů dojít k přenosu IgG protilátek na novorozence mlékem. Během tohoto krátkého období riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Poté může být garadacimab používán v období kojení, pokud je to klinicky potřebné. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek ANDEMBRY nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): reakce v místě vpichu (zahrnují erytém, modřiny, pruritus a kopřivku v místě vpichu), bolest hlavy, bolest břicha. **Není známo** (frekvence z dostupných údajů nelze určit): hypersenzitivita (pozorovány pouze v rámci postmarketingového sledování). **Předávkování:** Nejsou k dispozici žádné dostupné údaje týkající se po-

tenciálních známek a příznaků předávkování. **Doba použitelnosti:** 3 roky. Přípravek ANDEMBRY lze uchovávat při pokojové teplotě (do 25 °C) až po dobu 2 měsíců, ne však po uplynutí doby použitelnosti. **Uchovávání:** Uchovává se v chladničce (2 °C – 8 °C). Chránit před mrazem. **Druh obalu a obsah balení a zvláštní vyhlášení pro podání:** ANDEMBRY 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce: 1,2 ml roztoku v předplněné skleněné injekční stříkačce s brombutylovou zátkou, nasazenou speciální tenkostěnnou jehlou, sestavené s prodlouženým úchytem pro prsty a bezpečnostním krytem jehly. Přípravek ANDEMBRY je dostupný jako jednotlivé balení obsahující 1 sestavenou předplněnou injekční stříkačku a vícečetné balení obsahující 3 (3 balení po 1 stříkačce) sestavené předplněné injekční stříkačky. ANDEMBRY 200 mg injekční roztok v předplněném peru: 1,2 ml roztoku v předplněné skleněné injekční stříkačce s brombutylovou zátkou a nasazenou speciální tenkostěnnou jehlou. Jedna předplněná injekční stříkačka je spojena s perem. Přípravek ANDEMBRY je dostupný jako jednotlivé balení obsahující 1 sestavené předplněné pero a vícečetné balení obsahující 3 (3 po 1) sestavené předplněné pera. **Držitel rozhodnutí o registraci:** CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Strasse 76, 35041 Marburg, Německo. **Registrační čísla:** EU/1/24/1885/001, EU/1/24/1885/002, EU/1/24/1885/003, EU/1/24/1885/004. **Datum první registrace:** 10. února 2025. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci pro předepisování najdete v Souhrnu údajů o přípravku na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Více informací se dozvíte na adrese CSL Behring s.r.o., Vyskočilova 2a/1461, 140 00 Praha 4, tel. 241 416 441, www.cslbehring.cz

*Všimněte si změn v textu této zkrácené informace o přípravku.

ZIP-AND-v003

Cushingův syndrom: současný pohled

Michal Kršek

III. interní klinika–klinika endokrinologie a metabolismu,

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Cushingův syndrom je vzácné endokrinní onemocnění, které významně postihuje své nositele a je spojené s významně zvýšenou morbiditou a mortalitou, především v důsledku kardiovaskulárních poruch a komplikací. Zvýšená morbidita a mortalita přetrvávají dokonce řadu let po úspěšné léčbě. Včasné stanovení diagnózy a časná léčba mají proto velký význam. Je nezbytné zdůraznit, že diagnostika a diferenciální diagnostika Cushingova syndromu patří mezi nejobtížnější v klinické endokrinologii, především v důsledku variabilní etiologie a také nedostatečné senzitivity a specifity používaných testů. Toto rovněž platí pro léčbu, která musí být často komplexní a musí zahrnovat rovněž léčbu komorbidit.

Klíčová slova: Cushingův syndrom, klinický obraz, diagnostika, léčba.

Cushing's syndrome: current view

Cushing's syndrome is a rare endocrine disorder that significantly affects patients and is associated with significantly increased morbidity and mortality, mainly due to cardiovascular disorders and complications. Increased morbidity and mortality persist even many years after the successful cure. Therefore, early diagnosis and treatment are of eminent importance. It is necessary to state that diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome belong to the most difficult ones in clinical endocrinology mainly for variable aetiology and also not sufficiently good performance of diagnostic tests. That also pays for the treatment that often has to be complex and has to include also the treatment of comorbidities.

Key words: Cushing's syndrome, clinical presentation, diagnosis, treatment.

Definice a epidemiologie

Cushingův syndrom (CS) je pojmenován podle amerického neurochirurga Harvey W. Cushinga, který ho poprvé komplexně popsal v roce 1932 (1). Jedná se o soubor příznaků, který vzniká následkem dlouhodobé nadměrné autonomní produkce kortizolu a jeho působení na buňky, tkáně a orgány lidského těla a komplexně a závažně postihuje své nositele. **Exogenní či iatrogenní CS** je způsoben dlouhodobým působením glukokortikoidů podávaných systémově a podobá se klinicky endogennímu CS. **Endogenní CS** patří mezi vzácná onemocnění. Jeho prevalence a incidence se podle jednotlivých prací liší. Incidence se pohybuje mezi 0,7–3,0 případy na 1 000 000 obyvatel a 1 rok a prevalence mezi 22–55 případy na 1 000 000 obyvatel (2, 3, 4). K dalším stavům, které je v souvislosti s CS potřeba uvést, patří následující: **Cyklický (periodický) CS** je stavem, kdy se střídají období

aktivity onemocnění s obdobími neaktivními, ve kterých někdy může být přítomen i funkční hypokortikalismus. Tato forma je obtížná z hlediska diagnostiky, diferenciální diagnostiky i managementu. Může se vyskytovat u všech forem (centrální, periferní i ektopické – viz níže).

Pseudo-Cushingův syndrom je název pro hypersekreci kortizolu v důsledku aktivace osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny. Tato hypersekrece není zcela autonomní a vyskytuje se u různých stavů. Patří sem například etylismus, depresivní porucha, obezita, ale i například mentální anorexie. **Mírná autonomní nadprodukce kortizolu (mild autonomous cortisol secretion – MACS)**. Tento termín se nejčastěji používá v souvislosti s tzv. incidentalomy nadledvin, ve kterých dochází k autonomní nadprodukci kortizolu, která však nedostačuje k rozvoji manifestního CS. Je však pravděpodobné, že při dlouhodobém trvání své nositele poškozuje.

Etiologie a patogeneze endogenního Cushingova syndromu

CS je polyetiologický syndrom. Základní rozlišení je na endogenní CS, kterému se věnuje tento článek, a exogenní (iatrogenní) CS v důsledku podávání glukokortikoidních preparátů, v naprosté většině systémově.

Endogenní CS rozdělujeme podle sekrece adrenokortikotropního hormonu (ACTH) na ACTH-dependentní CS vznikající primárně nadprodukcí ACTH a sekundárně stimulací kůry nadledvin a ACTH-independentní CS vznikající primárně nadprodukcí kortizolu v kůře nadledvin.

ACTH-dependentní CS je častější a představuje přibližně 70–80 % všech případů endogenního CS. Nejčastější příčinou nadprodukce ACTH je ACTH produkující adenom hypofýzy (cca 80–90 % ACTH-dependentních forem), tuto situaci nazýváme Cushingovou nemocí. ACTH produkující karcinomy hypofýzy jsou raritní. Mezi adenomy převažují mikroadenomy (≤ 1 cm) nad makroadenomy (> 1 cm). Cushingova nemoc je častější u žen (3–8 : 1). Méně častá je ektopická nadprodukce ACTH jinými tumory (paraneoplastický/ektopický CS). Jde o heterogenní skupinu tumorů různých lokalizací s maximem výskytu ve 4.–5. deceniu a srovnatelným výskytem u mužů a u žen. V 80 % případů se tumory ektopicky produkující ACTH vyskytují v oblasti hrudníku a mediastinu a jedná se zde většinou o bronchiální karcinoid nebo malobuněčný plicní karcinom. K dalším relativně častějším tumorům s ektopickou nadprodukcí ACTH patří neuroendokrinní tumory thymu, gastrointestinálního traktu včetně pankreatu, medulární karcinom štítné žlázy, feochromocytom a paragangliom (5, 6).

ACTH-independentní CS je způsoben primární nadprodukcí kortizolu v kůře nadledvin a tvoří 20–30 % všech případů endogenního CS. Nejčastěji se jedná o adenom kůry nadledviny, který se obvykle vyskytuje unilaterálně a převažuje postižení žen nad muži v poměru 2 : 1. Karcinom kůry nadledviny je méně častý a vyskytuje se ve všech věkových skupinách a poměr postižení mužů a žen je srovnatelný. Vzácnou příčinou CS je bilaterální produkce kortizolu v nadledvinách (< 2 %). Častější je primární bilaterální makronodulární adrenální hyperplazie (PBMAH či BiMAH), dříve nazývaná ACTH-independentní makronodulární adrenální hyperplazie (AIMAH). Morfologicky je charakterizována přítomností makronodulů (obvykle > 1 cm), postižení nadledvin je většinou asymetrické, maximální výskyt je mezi 50.–65. rokem věku

a mírně vyšší incidence je u žen. Podkladem vzniku je stimulace sekrece kortizolu v kůře nadledvin, většinou v důsledku přítomnosti tzv. aberantních receptorů. Méně častá je primární pigmentovaná adrenální nodulární nemoc (PPNAD) morfologicky charakterizovaná malými pigmentovanými mikronoduly (< 1 cm). Nejčastěji se vyskytuje v rámci tzv. Carneyho komplexu. Maximum výskytu je v dětství a časně dospělosti (7). Přehled etiologie CS je uveden v tabulce 1.

Klinický obraz

Klinický obraz je komplexní, zahrnuje postižení prakticky celého organismu, a je také velmi variabilní (8).

U většiny pacientů je přítomen nárůst tělesné hmotnosti a obezita. Typicky se jedná o tzv. centripetální či trunkální obezitu. Dochází k hromadění tuku především na trupu, zejména se zvětšuje množství viscerálního tuku. S tím kontrastují relativně tenké končetiny. Patogeneze disproporcionální distribuce tuku není dosud přesně objasněna. Kromě uvedených typické centrální obezity nacházíme u velké části pacientů i další relativně typické lokalizace ukládání tuku, mezi které patří především hromadění tuku v obličeji (tzv. měsícovitý obličej, „moon face“), hromadění tuku dorzálně na šíji ve formě tukového hrbolu (tzv. býčí šíje, „buffalo hump“) a hromadění tuku v supraklavikulární oblasti. K patologické depozici tuku dochází i na dalších místech, například se zmožňuje tuk perikardiální, může docházet ke spinální lipomatóze, která může ojediněle vést i k projevům z útlaku míšního nebo útlaku nervových kořenů.

Kožní manifestace zahrnuje purpurové strie, které jsou v typických případech silné až kolem 1 cm a tmavě červeně až lividně zbarvené. Setkáváme se s nimi u přibližně poloviny případů, a pokud jsou přítomny, jsou diagnosticky velmi cenné. Kromě typické lokalizace na břicho mohou být přítomny v méně typických lokalizacích, jako například na hýždích, v axilách, na stehnech. Kůže je tenčí, fragilní, i při minimálním traumatu dochází k oděrkám a hematomům. Je přítomno zhoršené hojení kůže a časté jsou infekce kůže a podkoží. Zvýšená stimulace androgenních receptorů může zejména u žen vést k alopecii, akné, a u stavů s výraznou nadprodukcí androgenů i k hirsutismu či virilizaci.

Nadbytek glukokortikoidů vede k alteraci funkce ostatních hypofyzárních regulačních os. Klinicky se projevuje zejména útlum osy hypothalamus, hypofýza, gonády. U žen dochází k poruše menstruačního cyklu, k anovulaci, infertilitě, oligomenorhee až amenorhee. U mužů

Tab. 1. Rozdělení endogenního Cushingova syndromu dle etiologie

Skupiny podle nadprodukce ACTH (% endogenních forem Cushingova sy.)	Jednotlivé příčiny v rámci skupiny (% výskytu v konkrétní skupině)
ACTH-dependentní Cushingův syndrom (70–80)	Cushingova choroba (~80–90) Ektopický ACTH syndrom (~10–20) Ektopický CRH syndrom (vzácný)
ACTH-independentní Cushingův syndrom (20–30)	Adenom kůry nadledviny (70–80) Karcinom kůry nadledviny (20–30) ACTH-independentní makronodulární adrenální hyperplazie (AIMAH) (také primární bilaterální makronodulární adrenální hyperplazie-PBMAH) (vzácná) Primární pigmentovaná nodulární adrenální nemoc (PPNAD) (vzácná) Bilaterální adenomy nebo karcinomy (vzácné)

ACTH-adrenokortikotropní hormon; AIMAH-ACTH-independentní makronodulární adrenální hyperplazie; CRH-kortikoliberin (corticotropin releasing hormone); PBMAH-primární bilaterální makronodulární adrenální hyperplazie; PPNAD-primární pigmentovaná nodulární adrenální nemoc

Upraveno dle: Gadelha M, Gatto F, Wildemberg LE et al. Cushing's syndrome. Lancet 2023; 402: 2237-2252.

je typický pokles libida a erektilní dysfunkce. Spíše laboratorně nežli klinicky můžeme zjistit obraz ve smyslu centrální hypotyreózy. Defektní je i sekrece růstového hormonu a aktivita osy růstový hormon-IGF-I, které se klinicky projeví zejména u dětí zpomalením či zástavou růstu, u dospělých se pak může podílet na úbytku aktivní tělesné hmoty a nárůstu tukové tělesné hmoty, především viscerálního tuku.

Neuropsychiatrické projevy zjišťujeme u přibližně poloviny pacientů. Je popisována řada poruch, mezi nejčastější patří depresivní ladění, úzkost, ale výjimkou nejsou ani těžká depresivní porucha se sebevražedným jednáním, psychotické stavy s bludy, paranoia. Dochází k poruchám paměti, především krátkodobé a ke zhoršení kognitivních funkcí. Častá je agitovanost, podrážděnost, nespavost. Pacienti mají zhoršenou kvalitu života a po úspěšném vyléčení onemocnění nemusí docházet k její kompletní restituci.

Muskuloskeletální postižení je typické. Svalové postižení je charakterizované tzv. steroidní myopatií a svalovou atrofií. Výrazněji jsou postiženy proximální svalové skupiny, což se klinicky projeví obtížnou chůzí do schodů, obtížným vstáváním z dřepu či nízkého sedu, obtížnou prací horními končetinami nad horizontálou. Je přítomna nízká svalová síla a zvýšená únava, někdy i bolesti svalů při námaze. Kostní postižení je běžné a pokud po něm aktivně pátráme, je přítomné u naprosté většiny pacientů a patří k důležitým diferenciálně diagnostickým parametrům. Patogeneze kostního postižení je komplexní. Hlavním patogenetickým činitelem je zvýšená osteoresorpce, která je stimulována přímým působením glukokortikoidů na osteoklasty. Glukokortikoidy také inhibují osteoblastickou kostní novotvorbu. Dalšími faktory jsou porucha hydroxylace vitaminu D, snížené vstřebávání a zvýšené vylučování kalcia a následná stimulace sekrece parathormonu. Celý tento komplex dějů vede k úbytku kostní tkáně, osteopenii, osteoporóze a zvýšenému riziku fraktur. U pacientů s hyperkortizolismem se častěji vyskytují aseptické kostní nekrózy, především v oblasti hlavičky femuru a humeru.

Kardiovaskulární postižení je dominantně zodpovědné za zvýšenou morbiditu a mortalitu pacientů s CS. Typická je arteriální hypertenze. Etiopatogeneze hypertenze má komplexní charakter. Podílí se na ní aktivace mineralokortikoidního receptoru kortizolem, případně steroidními metabolity s mineralokortikoidní aktivitou, s následnou retencí sodíku a vody, dochází k aktivaci systému renin-angiotensin-aldosteron, kortikoidy potencují účinky vazopresoricky působících látek (katecholaminů, vazopresinu a angiotensinu II), naopak dochází ke snížení aktivity vasodilatačně působících látek (prostacyklinu, systému kalikrein-kinin), glukokortikoidy snižují aktivitu NO syntázy. Arteriální hypertenze spolu s dalšími kardiovaskulárními rizikovými faktory, obezitou, poruchou glukózové tolerance a diabetes mellitus, dyslipidemií a hyperkoagulačním stavem pak přispívají k významnému zvýšení kardiovaskulární morbidity a mortality. Zvýšení kardiovaskulární morbidity a mortality přetrvává řadu let po normalizaci hormonální aktivity (9).

Glukokortikoidy mají imunosupresivní účinky a jejich nadbytek vede ke zvýšení náchylnosti pacientů vůči infekčním onemocněním. Infekční onemocnění mají navíc u pacientů s CS atypický či mitigovalý průběh, což je dáno potlačením normální zánětlivé odpovědi. Laboratorní diagnostiku ztěžuje i leukocytóza, která je u hyperkortizolismu běžná a nemusí být známkou infekčního onemocnění, řídit se pak musíme

dalšími parametry, jako je C-reaktivní protein a prokalcitonin. Kromě běžných bakteriálních infekcí se u pacientů s CS setkáváme s reaktivací tuberkulózy, parazitárními infekcemi a také infekcemi způsobenými oportunními patogeny. Jsou popisovány například případy atypických pneumonií včetně pneumonií pneumocystových.

Metabolické změny provázející nadbytek glukokortikoidů jsou rovněž komplexní. Kromě výše uvedené obezity dochází zejména k poruše glukózové tolerance až diabetes mellitus, které se vyskytují u více než 50 % pacientů. Pokud bychom však po nich aktivně pátrali pomocí orálního glukózového tolerančního testu (oGTT), bylo by toto číslo pravděpodobně významně vyšší. Patogeneticky se uplatňují především přímé účinky kortizolu. Pankreatické β -buňky na svém povrchu exprimují glukokortikoidní receptory a bylo prokázáno, že glukokortikoidy vedou k jejich dysfunkci. Krátkodobé podávání glukokortikoidů vede rovněž ke snížení inzulinotropního účinku GLP-1 (glucagon-like peptide-1). Hlavním mechanismem rozvoje glukózové intolerance a DM u CS je glukokortikoidy indukovaná inzulinová rezistence periferních tkání, zejména pak v játrech, přičemž ruhoované svalové a tukové tkáni. Ve svalové a tukové tkáni kortizol vede postreceptorovým mechanismem k alteraci všech účinků inzulínu. V játrech dochází účinkem glukokortikoidů ke zvýšení glukoneogeneze a glykogenolýzy, ve svalové a tukové tkáni dochází ke snížení vychytávání a metabolismu glukózy, v tukové tkáni dochází navíc ke zvýšení lipolýzy a uvolňování volných mastných kyselin do oběhu. Kromě uvedených účinků kortizol moduluje expresi a aktivitu některých adipokínů, např. adiponektinu, leptinu, resistinu a apelinu a prostřednictvím nich rovněž ovlivňuje inzulinovou senzitivitu. Aminokyseliny uvolňované ve zvýšené míře díky akcentovanému katabolismu bílkovin jsou používány k rovněž zvýšené glukoneogenezi. Další významnou metabolickou poruchou je dyslipidemie. Popisované změny lipidového profilu však nejsou jednotné. Hypercholesterolemie je v publikacích udávána u 16–60 % pacientů, hypertriglycerolemie u 36–70 % pacientů. V pouze některých studiích se udává snížený poměr HDL-LDL cholesterolu (10).

Oční postižení není obvykle v popředí klinického obrazu. S nadbytkem glukokortikoidů jsou však spojené tři oční příznaky. Zvýšení nitroočního tlaku, přítomné až u jedné třetiny pacientů, které může vést u disponovaných jedinců k manifestaci glaukomu, vznik zadní kapsulární katarakty a vzácně popisovaný exoftalmus v důsledku retroorbitální depozice tuku.

Shrnutí klinických příznaků CS je uvedeno v tabulce 2.

Diagnostika a diferenciální diagnostika

Pokud na základě klinického obrazu vyslovíme podezření na přítomnost CS, musí následovat bezodkladná laboratorní diagnostika. Diagnostický postup můžeme rozdělit do dvou fází. První je průkaz autonomní nadprodukce kortizolu, tedy CS jako takového. V případě průkazu CS následuje druhá fáze, tedy jeho etiologická diferenciální diagnostika.

Průkaz autonomní nadprodukce kortizolu spočívá v základní triádě (případně tetradě) testů, z dexametazonového supresního testu s nízkou dávkou dexametazonu (LDDST), vyšetření nočního sérového či plazmatického kortizolu, a vyšetření vylučování volného močového

Tab. 2. Klinické příznaky Cushingova syndromu

Časté a nespecifické příznaky v %	Časté a specifické příznaky v %
Recentní vzestup hmotnosti, 70–95 Pletora, 70–90 Oligo- nebo amenorea, 70–80 Arteriální hypertenze, 60–90 Hirsutismus (ženy), 50–75 Poruchy spánku, cca 60 Dyslipidemie, 40–70 Snížené libido, 25–90 Kognitivní poruchy, prevalence neznámá	Měsícovitý obličej, ≤ 90 Osteopenie, osteoporóza, zlomeniny, ≤ 80 Svalová slabost, 60–80
Méně časté a nespecifické příznaky v %	Méně časté a specifické příznaky v %
Nefrolitiáza, ≤ 50 Diabetes mellitus, cca 30 Ateroskleróza, cca 30 Akné, < 50 Ztráta vlasů, cca 30	Býčí šíje, cca 50 Purpurové strie, < 50 Snadná tvorba modřin, cca 50 Ztenčení kůže, cca 40
Laboratorní abnormality	
Leukocytóza s poklesem lymfocytů, eosinofilů, monocytů a bazofilů Zvýšení glykemie a koncentrace inzulínu Hypokalemie Zvýšení koncentrací triacylglycerolů a celkového cholesterolu Zvýšení aktivity jaterních enzymů Změny některých parametrů koagulace (u části pacientů) Hyperkalciurie, vzácněji hypokalcemie, hypofosfatemie, zvýšení aktivity ALP	
<i>Upraveno dle: Reincke M. Fleseriu M. Cushing syndrome: a review. JAMA 2023; 330 (2): 170-180.</i>	

kortizolu za 24 hodin (UFC), nově je do uvedeného schématu zařazováno vyšetření noční koncentrace kortizolu ve slinách.

Dexametazonový supresní test s nízkou dávkou dexametazonu (LDDST), zkrácená (overnight) varianta. Zkrácený 1 mg LDDST provádíme tak, že pacientovi ve 23:00 hod. večer podáme p. o. 1 mg dexametazonu a druhý den ráno v 08:00 provedeme odběr krve na stanovení koncentrace kortizolu. Koncentrace pod 50 nmol/l s přibližně 95 % spolehlivostí vylučuje autonomní nadprodukcí kortizolu. Koncentrace nad 148 nmol/l svědčí pro pravděpodobný CS. Hodnoty 50–148 nmol/l patří do tzv. šedé zóny. LDDST, dvoudenní (dlouhá) varianta patří mezi testy druhé linie v diagnostice CS. Má mírně vyšší senzitivitu a specifitu oproti zkrácenému (overnight) testu. Pacientovi podáváme perorálně po dva dny 0,5 mg dexametazonu po 6 hodinách. 3. den testu v 08:00 hod. odebíráme krev na stanovení koncentrace kortizolu. Kritéria hodnocení jsou stejná jako pro krátký LDDST, ale senzitivita a specifita testu jsou mírně vyšší (11, 12, 13).

Vyšetření nočního kortizolu. U pacientů s CS je setřený cirkadiánní rytmus sekrece kortizolu a nedochází k poklesu jeho sekrece v noci. Vyšetření je nutné provádět za hospitalizace. Den před odběrem je pacientovi zavedena intravenózní kanyla a pacient by neměl být upozorněn na to, že mu bude v noci odebírána krev. Odběr krve má být proveden ve spánku ve 24:00 hod. z předem zavedené i. v. kanyly. Pokud dojde k probuzení, musí být odběr proveden maximálně do 5 minut po probuzení, jinak je test nespolehlivý (dochází již ke „stresovému“ zvýšení sekrece kortizolu). CS lze s vysokou spolehlivostí vyloučit při poklesu nočního kortizolu pod 148 nmol/l. Existují různé doporučené diskriminační hodnoty, se snižující se diskriminační hodnotou stoupá senzitivita vzhledem k vyloučení CS, ale klesá specifita (stoupá procento falešně pozitivních výsledků) (11, 12, 13).

Vyšetření vylučování volného močového kortizolu (UFC).

Vyšetření se provádí z moče sbírané pacientem po dobu 24 hodin a výsledek se uvádí v nmol/24 hodin. V diagnostice CS se doporučuje vycházet nejméně ze dvou nezávislých stanovení. U pacientů s CS je UFC zvýšený většinou více než čtyřnásobně. Mírnější zvýšení nacházíme u mírných forem CS a u tzv. pseudo-Cushingova syndromu (11, 12, 13).

Noční koncentrace kortizolu ve slinách. Koncentrace kortizolu ve slinách kopíruje cirkadiánní rytmus sekrece kortizolu, reflektuje koncentrace volného kortizolu, a její reakce na různé podněty jako např. stres je mírnější a opožděnější oproti koncentracím v krvi. Diskriminační hodnoty závisí na použité metodě, pro nejvíce validované enzymoimunoanalýzy a tandemovou hmotnostní spektrometrii platí, že noční koncentrace kortizolu ve slinách pod 4 nmol/l svědčí proti a hodnoty nad 9 nmol/l pro přítomnost CS (14).

Diferenciální diagnostika Cushingova syndromu

Po průkazu CS stanovujeme plazmatické koncentrace ACTH nejméně dvakrát ráno nalačno. Suprimované plazmatické koncentrace ACTH pod 5 pg/ml svědčí pro ACTH-independentní CS, koncentrace nad 10 pg/ml (normální nebo zvýšené) svědčí pro ACTH-dependentní CS, při koncentracích ACTH 5–10 pg/ml vyšetření opakujeme, ve sporných případech doplňujeme desmopressinový test, který u ACTH-dependentních forem prokáže oploštěnou reakci na stimulaci desmopressinem.

U ACTH-dependentního CS pomocí dalších testů rozlišujeme hypofyzární nadprodukcí ACTH od ektopické nadprodukce ACTH.

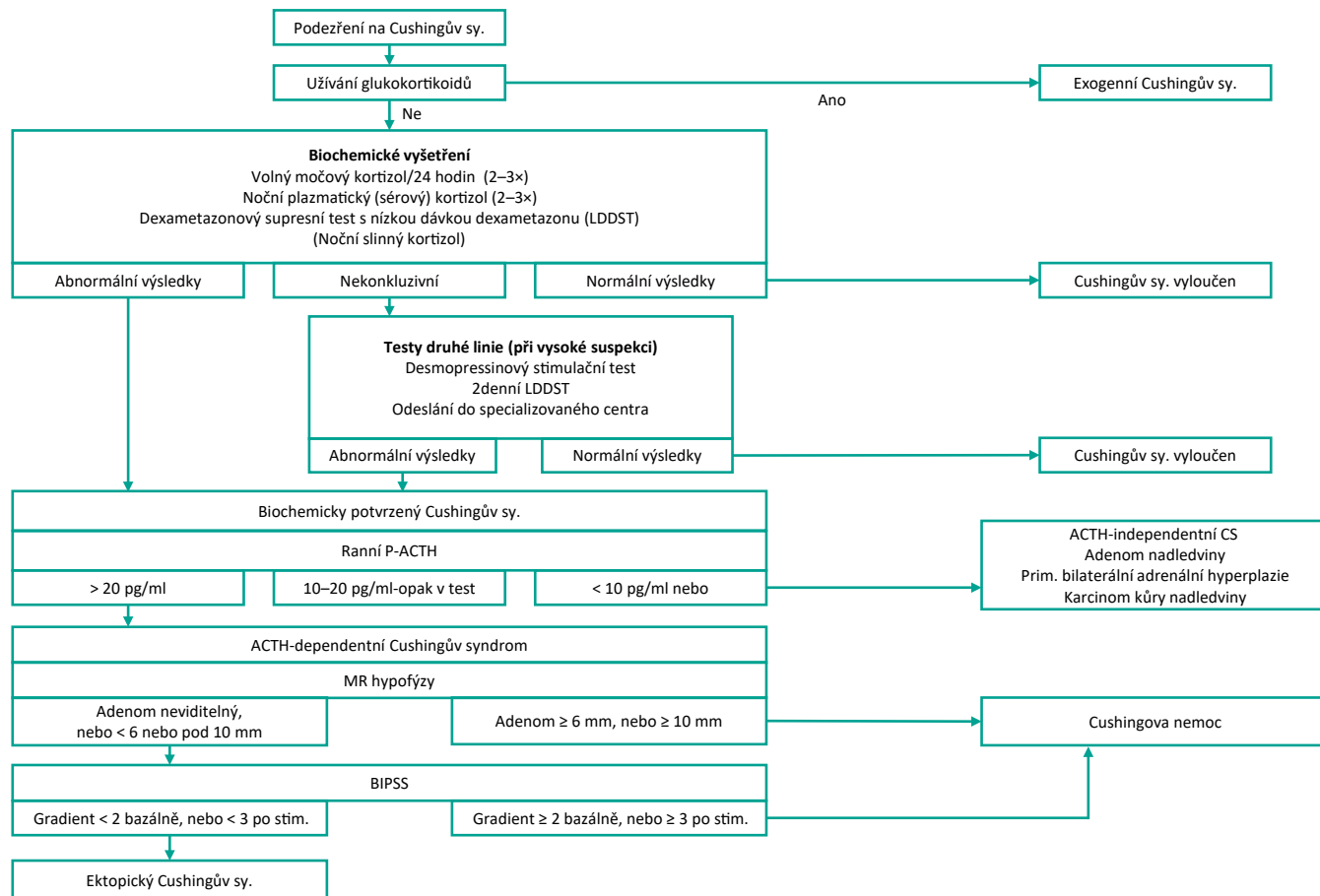
Magnetická rezonance hypofýzy je vyšetřením první volby při zobrazení hypofýzy a protokoly specifické na zobrazení mikroadenomů hypofýzy jsou dnes schopné zobrazit již malé mikroadenomy o velikosti přibližně od 2 mm.

Dexametazonový supresní test s vysokou dávkou dexametazonu (HDDST) provádíme obdobně, jako LDDST, ale podáváme vysokou dávku dexametazonu, nejčastěji 8 mg. U Cushingovy choroby obvykle dochází k supresi kortizolemie o více než 50 % výchozích hodnot, u paraneoplastických forem CS nikoliv. Nevýhodou testu je jeho nízká senzitivita i specifita a některými autory není proto doporučován (11).

Desmopressinový test je založen na skutečnosti, že desmopressin v kortikotrofních buňkách hypofýzy stimuluje sekreci ACTH pomocí aktivace V3 receptorů pro vazopresin, jejichž exprese je v buňkách kortikotrofních adenomů zvýšená. Po provedení bazálních odběrů krve na stanovení plazmatického ACTH a následné aplikaci 10 µg desmopressinu i. v. stanovujeme ACTH v krvi po 15 minutách po dobu 2 hodin po aplikaci. Pro Cushingovu chorobu svědčí stimulace koncentrací ACTH o více než 50 % výchozích hodnot po aplikaci desmopressinu. Pokud k této stimulaci nedojde, svědčí to pro paraneoplastický CS s vysokou senzitivitou a specifitou. Parenterální přípravek desmopressinu je u nás t. č. k dispozici pouze na tzv. mimořádný dovoz.

Kortikoliberinový (CRH) test je založen na faktu, že CRH stimuluje v kortikotrofních buňkách hypofýzy sekreci ACTH pomocí aktivace receptoru pro CRH. Při provádění testu po bazálních odběrech následuje aplikace 100 µg hrCRH i. v. a koncentrace ACTH stanovujeme po 15 minutách po dobu 2 hodin po aplikaci. Pro Cushingovu chorobu

Obr. 1. Diagnostika a diferenciální diagnostika Cushingova syndromu



Upraveno dle: Reincke M, Fleseriu M. Cushing syndrome: a review. *JAMA* 2023;330(2):170-180.

svědčí stimulace koncentrací ACTH o více než 35 % výchozích hodnot po aplikaci kortikoliberinu. Pokud k této stimulaci nedojde, svědčí to pro paraneoplastický CS s vysokou senzitivitou a specificitou. Test však v současné době pro nedostupnost CRH neprovádíme.

Katetrizace obou sinus petrosi inferiores (BIPSS) se simultánními odběry krve ze sinus petrosus inferior (SPI) je nejspolehlivější metodou v dif. dg. ACTH-dependentních forem CS. Po zavedení katétrů do obou SPI cestou vv. femorales a zavedení periferní žilní kanyly následují odběry krve na stanovení koncentrací ACTH, které se provádí bazálně (před) a dále 2,5, 5 a 10 minut po i. v. aplikaci 10 µg desmopresinu. Poté se kalkuluje poměr koncentrací ACTH z SPI a z periferní krve a hodnoty nad 2 bazálně a nad 3 po stimulaci svědčí pro centrální CS, menší poměr pro paraneoplastický CS.

Hodnocení testů a rozhodovací proces. Součástí diferenciální diagnostického postupu je i provedení magnetické rezonance hypofýzy (MR). Nejvíce doporučovaný postup je následující: a) pokud zjistíme na MR hypofýzy jasný adenom o velikosti 6 mm a více, klinický obraz je kompatibilní s Cushingovou chorobou a nejméně jeden z diagnostických dynamických testů podporuje její diagnózu, je indikováno neurochirurgické řešení hypofyzárního adenomu, b) pokud na MR hypofýzy není zobrazitelný adenom hypofýzy a/nebo pro Cushingovu chorobu nesvědčí výsledky dynamických testů, nebo když klinický obraz či jiné vyšetřovací metody svědčí pro pravděpodobný paraneoplastický CS, je indikováno provedení BIPSS k určení etiologie nadprodukce ACTH.

Pokud výsledek BIPSS svědčí pro hypofyzární nadprodukcí ACTH, je indikován neurochirurgický výkon na hypofýze i při nepřítomnosti adenomu na MR. Pokud výsledek BIPSS svědčí pro ektopický CS, je indikováno pátrání po ektopickém zdroji nadprodukce ACTH.

Po zjištění **ACTH-independentního CS** následuje CT či MR vyšetření nadledvin, které může prokázat následující situace: **a) tumor nadledviny na jedné straně a atrofická nadledvina kontralaterálně**, kdy tumor na jedné straně je kortizol produkujícím adenomem nebo karcinomem a kontralaterální zdravá nadledvina je většinou menší díky zpětnovazebnému útlumu osy HPA, **b) bilaterální zvětšení nadledvin** nalézáme u ACTH-independentního CS zřídka a může k němu dojít při následujících situacích: AIMAH (BiMAH), bilaterální kortizol produkující tumory (adenomy, raritně karcinomy), na jedné straně kortizol produkující tumor (adenom nebo karcinom), na druhé straně afunkční tumor (většinou adenom; incidentalom), **c) bilaterálně malé nebo normálně velké nadledviny**, pokud vyloučíme exogenní přívod glukokortikoidů, jedná se o raritní PPNAD.

Zjednodušený algoritmus diagnostiky a diferenciální diagnostiky CS je uveden na obrázku 1.

Léčba

Vzhledem k povaze CS, komplexnímu postižení organismu a významně zvýšené morbiditě a mortalitě, je indikována časná a pokud možno etiologicky cílená léčba. Obecné cíle léčby CS jsou následující:

normalizace hormonální aktivity, resp. produkce kortizolu, snížení morbidita a mortality pacientů, odstranění etiologické příčiny, normalizace funkce osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny a zabránění či minimalizace rizika recidivy CS.

Léčba Cushingovy choroby

Metodou první volby v léčbě Cushingovy choroby je neurochirurgické odstranění tumoru (téměř vždy adenomu) hypofýzy. V dnešní době se v naprosté většině případů provádí transsfenoidálním přístupem a mělo by být prováděno na specializovaném pracovišti neurochirurgem specializovaným na tuto problematiku. V případě mikroadenomů je kurativita primoooperací ve specializovaných centrech udávána na 80–90 %, u makroadenomů je to přibližně pouze 50 % (15). U reoperací jejich úspěšnost ve smyslu kurability výkonu výrazně klesá s počtem operací. Pro posouzení úspěšnosti výkonu je doporučováno a používáno několik postupů. Nejvíce používaným postupem je stanovení ranní kortizolémie po 24 hod. vynechání substituce hydrokortisonem, provedené několik dnů po operaci (obvykle 3.–5. den). Velmi nízké koncentrace kortizolu, obvykle pod 30 nmol/l svědčí pro kurativní výkon (16).

Po neúspěšné primoooperaci je možné přistoupit k reoperaci nebo k léčbě radiační. V současné době preferujeme stereotaktickou radiochirurgickou léčbu za použití Leksellova gamanože, případně cyberkníže. V ojedinělých případech můžeme stereotaktickou radiochirurgickou léčbu použít i jako primární terapii u pacientů, kteří neurochirurgický výkon odmítnou nebo je pro ně vysoce rizikový. V tom případě je ale nutné počítat s tím, že do doby normalizace (medián 2–3 roky) bude nutné hormonální aktivitu kontrolovat medikamentózní léčbou (17). Pokud není možné použití radiochirurgické léčby, je alternativou použití konformní frakcionované radioterapie a v indikovaných případech i protonové léčby.

Léčba nadledvinových forem Cushingova syndromu

V léčbě nadledvinových příčin CS je metodou první volby léčba chirurgická, provedení adrenalectomie. U **adenomů kůry** nadledvin se jedná prakticky ve 100 % o kurativní výkon. V současné době se tyto operace provádějí v naprosté většině laparoskopickou, respektive minimálně invazivní technikou, která výrazně snižila perioperační morbiditu a mortalitu a zkrátila dobu rekonvalescence.

Terapie **karcinomu nadledviny** se řídí především stadiem onemocnění. V I. a II. stadiu onemocnění je indikována chirurgická léčba, tedy optimálně odstranění či tzv. debulking tumoru, případně odstranění resekabilních metastáz. Medikamentózní léčba karcinomu kůry nadledviny je dnes doménou onkologie. Základním lékem je mitotan (o, p, DDD), který se používá v monoterapii, nebo je součástí kombinační protinádorové terapie. Mitotan kromě svého cytotoxického efektu na buňky kůry nadledviny je též inhibitorem steroidogeneze, a přispívá tak ke snížení nadprodukce kortizolu. Nejvíce používanými kombinacemi jsou mitotan + streptozotocin, mitotan + cisplatina + etoposid + doxorubicin, nebo gemcitabin + paclitaxel. Jako perspektivní se jeví použití inhibitorů angiogeneze (anti-VEGF; bevacizumab), blokátorů

EGF receptoru (cetuximab), inhibitorů tyrozínkinázové aktivity EGF receptoru (erlotinib) (18, 19).

PBMAH by bylo v případě úspěšné identifikace aberantních receptorů možno léčit medikamentózně příslušným blokátorem/inhibitorem. Pokud příslušný typ receptoru neidentifikujeme, tak je ve většině případů indikována bilaterální adrenalectomie s nutností následné doživotní substituce hypokortikalismu. Její alternativou by byla dlouhodobá medikamentózní léčba inhibitory steroidogeneze, která je ale dlouhodobě obtížná.

PPNAD je indikací k provedení bilaterální adrenalectomie s nutností doživotní substituce hypokortikalismu.

Léčba ektopického ACTH syndromu

Strategie a léčba ektopického ACTH syndromu je specifická podle toho, který konkrétní tumor je za nadprodukcí ACTH zodpovědný. U naprosté většiny takových tumorů je metodou první volby chirurgická léčba, snaha o jejich odstranění. Při reziduálním onemocnění může být indikována specifická protinádorová chemoterapie, radioterapie, u neuroendokrinních ACTH produkujících tumorů je indikována léčba somatostatinovými analogy nebo cílená terapie radioaktivně značenými analogy somatostatinu (20, 21). V případě trvání hormonální aktivity procesu je nutná současná medikamentózní léčba ke snížení produkce ACTH, respektive kortizolu. Management CS je schematicky uveden na obrázku 2.

Medikamentózní léčba Cushingova syndromu

Medikamentózní léčbu používáme ve všech situacích, kdy je nutné normalizovat, respektive snižovat hormonální aktivitu onemocnění a dělíme ji podle místa, na kterém zasahuje, na léčbu neuromodulační, adrenolytickou a léčbu antagonisty glukokortikoidních receptorů.

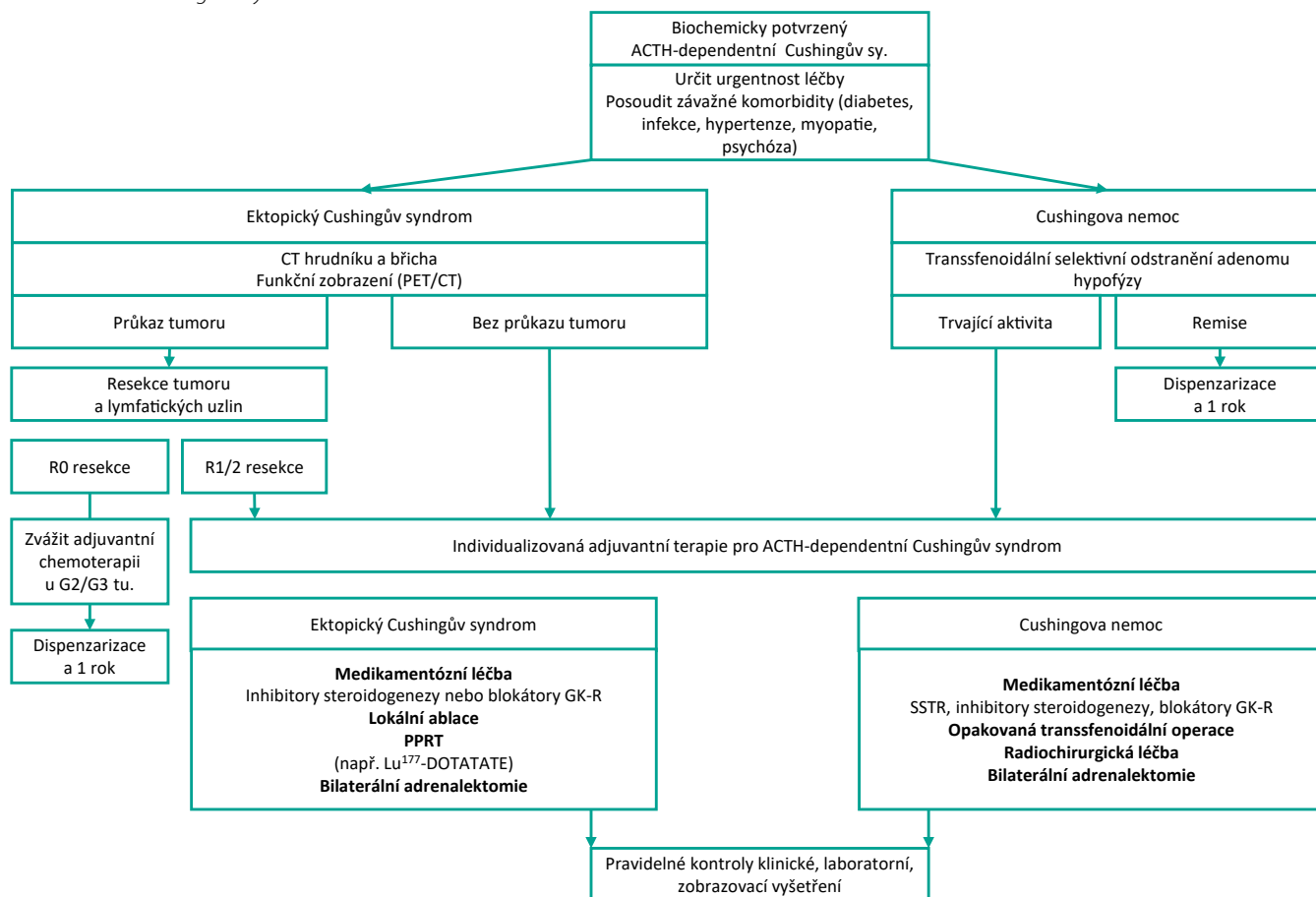
Neuromodulační léčba

Pomocí neuromodulační léčby ovlivňujeme různými mechanismy na neuroendokrinní (hypotalamo-hypofyzární) úrovni sekreci ACTH.

Agonisté dopaminu. V současnosti v indikaci léčby Cushingovy nemoci preferenčně používáme kabergolin, který je účinnější než ostatní agonisté dopaminu a je provázen menším výskytem nežádoucích účinků. Podle některých recentních studií je kabergolin schopen normalizovat vylučování volného močového kortizolu (UFC) až u 36 % pacientů s Cushingovou nemocí, snížit až u 75 % pacientů. Rozmezí používaných dávek je 1–6 mg týdně. K nežádoucím účinkům patří: nauzea, ortostatická hypotenze, bolesti hlavy, kongesce nosní sliznice, halucinace či vzácně i kompulzivní jednání. Je nutno zmínit teoretickou možnost poškození chlopenního aparátu při dlouhodobém použití vysokých dávek kabergolinu (22).

Analoga somatostatinu. ACTH produkující adenomy hypofýzy však exprimují preferenčně 5. podtyp somatostatinového receptoru, proto léčba lanreotidem a oktreotidem u naprosté většiny pacientů s Cushingovou nemocí selhává a je potřebné použití multiligandového analogu somatostatinu pasireotidu, který má nejvyšší afinitu právě k 5. podtypu. Při léčbě se vyskytovaly nežádoucí účinky společné pro somatostatinová analoga (cholecystolithiasa, bolesti břicha, průjem, nauzea, zvracení, slabost,

Obr. 2. Léčba Cushingova syndromu



Upraveno dle: Reincke M, Fleseriu M. Cushing syndrome: a review. JAMA 2023;330(2):170-180.

únavnost, hypotenze, vertigo, bolesti hlavy, elevace jaterních testů) a navíc specificky výskyt hyperglykemie, poruchy glukózové tolerance a ke vzniku nebo zhoršení diabetes mellitus (23). I přes uvedené nežádoucí účinky je nejúčinnějším neuromodulačním lékem v léčbě Cushingovy nemoci. Používáme lékovou formu s prodlouženým uvolňováním ve stoupající dávce 10–40 mg aplikované ve 4týdenních intervalech. Je schopen v monoterapii normalizovat hormonální aktivitu u více než 40 % pacientů.

Adrenolytická léčba

Adrenolytická léčba je primárně zaměřená na buňky kůry nadledvin a inhibici adrenální steroidogeneze. I přes některé pokroky v poslední době stále zůstává základem medikamentózní léčby CS různých etiologie.

Ketokonazol je antimykotikum, které rovněž inhibuje v kůře nadledvin syntézu sexuálních steroidů a kortizolu mechanismem inhibice 17 α -hydroxylázy, C17-20 lyázy a syntézy cholesterolu. Má pomalý nástup účinku. Začínáme dávkou 400 mg denně, účinné dávky se pohybují v rozmezí 600–1200 mg denně, podávaných rozděleně ve 2–3 dávkách. V takto vysokých dávkách má řadu nežádoucích účinků, zejména gastrointestinálních (nauzea, zvracení), kožních (raš, alopecie). Nejzávažnější je hepatotoxicita, vzácně může docházet i k závažnému poškození jater charakteru hepatodystrofie s akutním jaterním selháním (24). Jsou nutné laboratorní kontroly jaterních parametrů. Inhibici syntézy androgenů lze využít u žen, naopak u mužů může podávání ketokonazolu vést k poklesu libida a ke vzniku gynekomastie. Pro optimální vstřebávání je

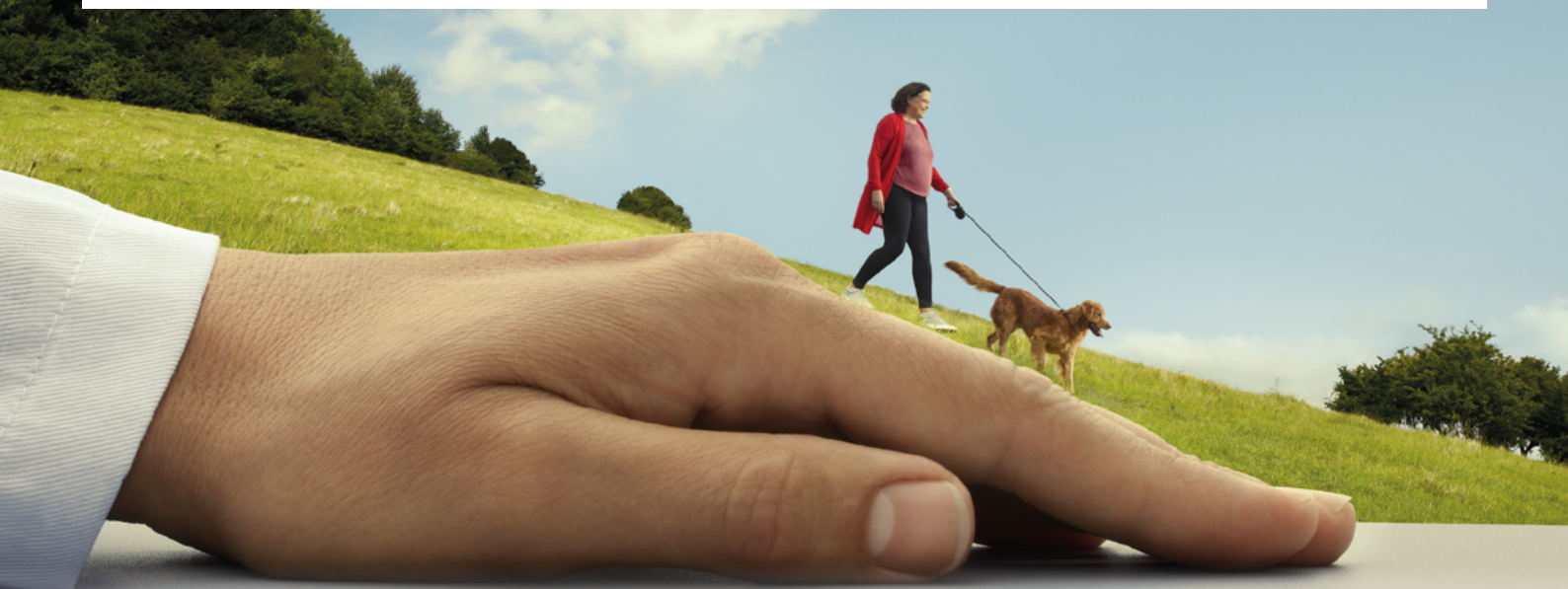
nutná přítomnost kyselého prostředí v žaludku, účinnost ketokonazolu je proto významně snížena u pacientů s achlorhydrií. Nástup účinku ketokonazolu trvá několik týdnů. Nyní je ve 3. fázi klinického zkoušení **non-racemická forma ketokonazolu (COR-003)**, u které je předpokládána vyšší inhibice steroidogenezy a snížená hepatotoxicita (25).

Metyrapon je inhibitor 11 β -hydroxylázy s rychlým nástupem účinku. Léčbu zahajujeme dávkou 750 mg denně a podle účinnosti ji titrujeme až do dávky 3–8 g denně rozděleně do 4 denních dávek (26). Nežádoucí účinky nejsou časté, nicméně zejména při podávání vysokých dávek se může objevit nechutenství, nauzea, zvracení, bolesti břicha, elevace jaterních enzymů, u žen se v důsledku vzestupu koncentrací androgenů může objevit hirsutismus a akné.

Osilodrostat je novým inhibitorem 11 β -hydroxylázy, který má v porovnání s metyraponem vyšší účinnost a delší poločas. Používáme ho v dávkách 2–60 mg denně p. o., v 1–2 denních dávkách. Je schopen normalizovat sekreci kortizolu v 77–83 % případů. Osilodrostat je obecně dobře tolerovaný. Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky byly adrenální insuficience, únava, nauzea, bolest hlavy a zvracení. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je adrenální insuficience (27, 28).

Mitotan (o, p, DDD; orto, para, dichloro, difenyl, dichloro etan) snižuje syntézu kortizolu mechanismem blokady SCC (side-chain cleavage), 3 β -hydroxysteroidní dehydrogenázy, 11 β -hydroxylázy a aldosteronu mechanismem blokady aldosteronsyntázy. Nástup účinku je pomalý, ale působení je protrahované se supresí funkce kůry nadledvin až

Hladinu kortizolu pomůže snížit Isturisa®¹



Isturisa® (osilodrostat) je indikována pro léčbu endogenního Cushingova syndromu u dospělých pacientů.¹



Účinná kontrola kortizolu^{1,2*}



Příznivý bezpečnostní profil, který je v souladu s mechanismem účinku^{1,2*}



Pohodlné dávkování dvakrát denně¹

*Prokázáno ve fázi III klinické studie hodnotící účinnost a bezpečnost přípravku Isturisa® u pacientů s Cushingovou chorobou.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název léčivého přípravku: ISTURISA 1 mg, 5 mg, 10 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna tableta obsahuje 1 mg osilodrostatu (jako osilodrostatu phosphas), 5 mg osilodrostatu (jako osilodrostatu phosphas) nebo 10 mg osilodrostatu (jako osilodrostatu phosphas). **Indikace:** Přípravek Isturisa je indikován k léčbě endogenního Cushingova syndromu u dospělých pacientů. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená zahajovací dávka je 2 mg osilodrostatu dvakrát denně. Pacientům asijského původu je doporučeno užívat sníženou zahajovací dávku 1 mg dvakrát denně. Dávka může být postupně titrována na základě individuální odpovědi a snášenlivosti, s cílem dosažení normálních hladin kortizolu. Hladiny kortizolu je doporučeno monitorovat jednou za 1-2 týdny. Obvyklá udržovací dávka se v klinických studiích pohybovala mezi 2 až 7 mg dvakrát denně. Maximální doporučená dávka je 30 mg dvakrát denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je doporučena zahajovací dávka 1 mg jednou denně večer s postupnou titrací na 1 mg dvakrát denně. U pacientů s poruchou funkce jater může být v průběhu titrace dávky zapotřebí častější sledování funkce nadledvin. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Přípravek Isturisa musí být používán s opatrností u pacientů ve věku 65 let a starších. **Hypokortikalismus:** Osilodrostat inhibuje syntézu kortizolu, čímž může vést k příhodám souvisejícím s hypokortikalismem, jako je syndrom z vysazení kortizolu a adrenální insuficience. Mohou se objevit kdykoliv během léčby nebo po jejím přerušení, proto mají být hladiny kortizolu pravidelně monitorovány. Pacienti mají být upozorněni na příznaky spojené s hypokortikalismem, jako jsou nauzea, zvracení, únava, bolest břicha, ztráta chuti k jídlu a závrať. Symptomatictí pacienti mají být sledováni pro možný výskyt hypotenze, hyponatremie, hyperkalemie a/nebo hypoglykemie. Při podezření na hypokortikalismus je nutné zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby. Suprese kortizolu může přetrvávat i několik měsíců po přerušení léčby bez ohledu na podávanou dávku osilodrostatu a může vyžadovat další

sledování. V případě potřeby má být zahájena substituční léčba kortikosteroidy. Po odeznění všech příznaků může být léčba přípravkem Isturisa znovu zahájena v nižší dávce a za předpokladu, že hladiny kortizolu jsou nad dolní hranici normálních hodnot a pacient nedostává substituční léčbu glukokortikoidy. **Prodávání QTc intervalu:** Osilodrostat byl spojen s prodloužením QT intervalu závislým na dávce, což může vést k srdeční arytmii. EKG vyšetření má být provedeno před zahájením léčby, další do jednoho týdne od zahájení léčby, a dále dle klinické potřeby. Při QTc nad 480 ms před nebo v průběhu léčby je doporučena kardiologická konzultace a může být nutné dočasně snížit dávku nebo přerušit léčbu. Před zahájením léčby má být vyřešena hypokalemie, hypokalcemie nebo hypomagnesemie. V průběhu léčby mají být pravidelně sledovány hladiny elektrolytů. Přípravek Isturisa se má používat s opatrností a po pečlivém zvážení poměru prospěchu/rizika u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu. **Rostoucí kortikotropní nádor:** Nutné zvážit přerušení léčby osilodrostatem. **Současné použití se silnými inhibitory a induktory enzymů:** Doporučuje se opatrnost a pečlivější sledování. **Ženy ve fertilním věku:** Přípravek Isturisa může způsobit poškození plodu. Před zahájením léčby je nutné vyloučit těhotenství. Pacientky mají být poučeny o potencionálním riziku pro plod a o nutnosti používat účinnou formu antikoncepce v průběhu léčby a alespoň 1 týden po ukončení léčby. **Interakce:** Současné podávání osilodrostatu s léčivými přípravky, které ovlivňují QT interval, může vést k prodloužení QT intervalu u pacientů se známými poruchami srdečního rytmu. Při přechodu z přípravků, které ovlivňují QT interval, jako je pasireotid nebo ketokonazol, má být zváženo washout období. Potenciál interakcí osilodrostatu s léčivými přípravky, které inhibují transportéry, CYP enzymy nebo UGT enzymy, je nízký, ale je nutná opatrnost při zavádění nebo vysazování silných inhibitorů a induktorů enzymů. Osilodrostat a jeho hlavní metabolit M34.5 mohou inhibovat a/nebo indukovat více enzymů a transportérů, proto se doporučuje opatrnost při podávání osilodrostatu s citlivými enzymovými substráty nebo transportéry

s úzkým terapeutickým indexem. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek Isturisa se nemá používat v těhotenství a u žen ve fertilním věku. Kojení má být během léčby a alespoň 1 týden po ukončení léčby přípravkem Isturisa přerušeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Isturisa má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko vzniku závratě a únavy. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou adrenální insuficience, únava, edém, zvracení, nauzea, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, závrať, hypotenze, artralgie, myalgie, tachykardie a zvýšení hladiny testosteronu v krvi, která může být spojena s hirsutismem nebo akné. **Předávkování:** Předávkování může způsobit závažný hypokortikalismus. V případě podezření na předávkování má být léčba přípravkem Isturisa přerušena a zkontrolovány hladiny kortizolu, a v případě potřeby zahájena suplementace kortikosteroidy. Může být nutné pečlivě sledování pacienta včetně monitorování QT intervalu, krevního tlaku, hladiny glukózy a rovnováhy tekutin a elektrolytů, dokud se stav pacienta nestabilizuje. **Obsah balení:** Balení obsahuje 60 tablet. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Recordati Rare Diseases, Tour Hekla, 52 avenue du Général de Gaulle, 92800 Puteaux, Francie. **Registrační číslo:** EU/1/19/1407/001, EU/1/19/1407/002, EU/1/19/1407/003. **Poslední revize textu:** 12.12.2024. **Před předepsáním si přečtěte úplný souhrn údajů o přípravku (SPC). Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu> nebo u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Herbacos Recordati s.r.o., Dolnoměcholupská 1418/12, 102 00 Praha 15, <https://www.recordati.cz/>. CZ-IST-0013

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Isturisa®. 2. Pivonello R et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8(9):748-761.



Přípravek je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

CZ-IST-0014

RECORDATI RARE DISEASES
Focused on the Few

www.recordatirarediseases.com

Tab. 3. Přehled medikamentózní léčby Cushingova syndromu

Lék	Mechanismus působení	Doporučená dávka	Účinnost
Ketokonazol	Inhibice CYP11A1, CYP17A1, CYP11B1, CYP11B2	1000–1200 mg denně p. o.	Normalizace UFC v 50–66 %
Levoketokonazol	Inhibice steroidogeneze	300–1200 mg denně p. o.	Normalizace UFC v 50–81 %
Metypalon	Inhibice CYP11B1 a CYP11B2	600–6000 mg denně p. o.	Normalizace UFC ve 42–47 %
Osilodrostat	Inhibice CYP11B1 a CYP11B2	2–60 mg denně p. o.	Normalizace UFC v 77–83 %
Etomidát	Inhibice CYP11A1, CYP17A1, CYP11B1	0,1 mg/kg/hod. (i. v.), nedostatek dat	
Mitotan	Inhibice steroidogeneze	500–4000 mg denně p. o.	Normalizace UFC v 72 %
Pasireotid	Antagonista SSTR (s afinitou k SSTR5)	1,2–1,8 mg denně s. c.	Normalizace UFC v 15–26 %
Pasireotid (LAR)	Antagonista SSTR (s afinitou k SSTR5)	10–40 mg po 4 týdnech i. m.	Normalizace UFC ve 41–42 %
Kabergolin	Agonista D2 receptoru pro dopamin	0,1–7 mg týdně p. o.	Normalizace UFC ve 40 %
Mifepriston	Kompetitivní antagonist glukokortikoidního receptoru	300–1200 mg denně	Zlepšení glykemie v 60 % Zlepšení celkové klinické odpovědi v 88 %
Relakorilant			

Upraveno dle: Araujo-Castro M, Lamas C, Nowak E, et al. Update and practical recommendations for the use of medical treatment for Cushing syndrome. *Endocr Rev.* 2026;47:301–328.

několik měsíců po vysazení léčby. Léčbu v případě karcinomu kůry nadledvin obvykle začínáme dávkami 1–1,5 g denně a dávku postupně zvyšujeme podle efektu na steroidogenezu a nežádoucích účinků, respektive tolerance, až do dávky 6–10 g denně. Nutné je monitorovat koncentraci mitotanu v krvi, za terapeutické rozmezí jsou považovány koncentrace 14–20 mg/l. Při léčbě mitotaniem je třeba počítat s četnými nežádoucími účinky, především s nechutenstvím, nauzeou, zvracením, rašem, vertigem, apatií, ataxií, poruchami artikulace a koncentrace (29). Laboratorně může docházet k elevaci jaterních enzymů, hypercholesterolemii, prodloužení krvácivosti. V indikaci inhibice steroidogeneze mitotan používáme zřídka a pokud jsme nuceni ho použít, pak podáváme obvykle nižší dávky než při léčbě adenokortikálního karcinomu.

Etomidat je celkové anestetikum, chemicky derivát imidazolu, který inhibuje steroidogenezu mechanismem inhibice 11 β -hydroxylázy, 17-hydroxylázy a v menší míře C 17-20 lyázy a SCC. V indikaci inhibice steroidogeneze je podáván v „neanestetických“ dávkách 1,6–4,2 mg/hod. i. v. V těchto dávkách je účinným inhibitelem steroidogeneze, s rychlým nástupem účinku, jehož nevýhodou je nutnost parenterální aplikace. Vhodné je jeho použití u těžkých případů v podmínkách jednotky intenzivní péče (30).

Další adrenolytický působící léky, které nejsou běžně používány pro nízkou účinnost, jsou například aminoglutethimid a trilostan.

Blokátory glukokortikoidního receptoru

V klinické praxi byl zkoušen a v některých zemích je k léčbě CS registrován antagonist glukokortikoidních a progesteronových receptorů **mifepriston**. Jeho podání vede k zablokování glukokortikoidního receptoru a zvýšení produkce CRH, ACTH a kortizolu. Nevýhodou léčby mifepristonem je nemožnost jejího spolehlivého laboratorního monitorování. Nově je zkoušen selektivní antagonist glukokortikoidního receptoru **relakorilant**. Nevýhodou je opět nemožnost spolehlivého laboratorního monitorování léčby.

Kombinační léčba

V medikamentózní léčbě často používáme kombinaci několika látek. Kombinační léčba nám v řadě případů umožní snížení dávek jednotlivých

léků a tím snížení frekvence nežádoucích účinků za současného zvýšení účinnosti léčby (31).

Možnosti medikamentózní léčby CS jsou uvedeny v tabulce 3.

Bilaterální adrenalectomie

U pacientů s CS a s trvalou hormonální aktivitou neřešitelnou výše uvedenými způsoby máme k dispozici provedení bilaterální adrenalectomie jako definitivního řešení hyperkortizolismu. Bilaterální adrenalectomii jsme dnes nuceni indikovat jen výjimečně. Její výhodou je rychlé a definitivní řešení hyperkortizolismu (ne však etiologické), nevýhodami jsou nutnost doživotní substituce hypokortikalismu a v případě Cushingovy choroby nebezpečí rozvoje Nelsonova syndromu. Jako Nelsonův syndrom označujeme rychlý a často agresivní růst ACTH produkujícího tumoru hypofýzy po provedení bilaterální adrenalectomie.

Léčba komorbidit

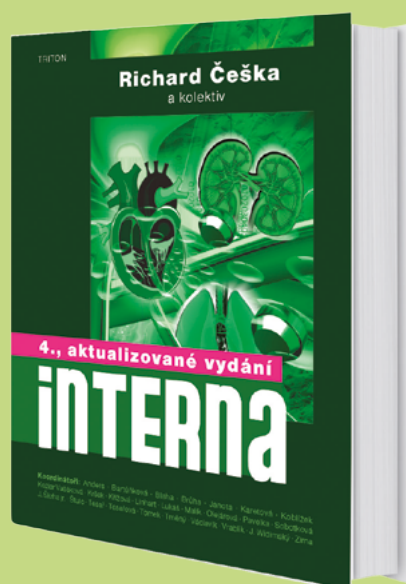
Vzhledem k závažnosti postižení je nutné kromě léčby CS samotného rovněž aktivně vyhledávat, aktivně léčit a těsná kontrola všech komorbidit a doprovodných poruch, zejména arteriální hypertenze, diabetes mellitus, dyslipidemie a rovněž léčba glukokortikoidy indukovaného kostního postižení. O pacienty s aktivním CS, i po jeho vyléčení, je nutné pečovat jako o pacienty ve vysokém kardiovaskulárním riziku a snažit se o dosažení příslušných cílových hodnot sérových lipoproteinů (celkový cholesterol < 5 mmol/l, LDL cholesterol < 2,5 mmol/l, triacylglyceroly pod 1,7 mmol/l), normalizaci arteriálního krevního tlaku a těsnou kontrolu diabetes mellitus, pokud je přítomen. Z hlediska kostního postižení podáváme standardně preparáty vitamínu D a kalcia, u těžších a komplikovaných forem příslušné další léčebné modality.

Důležitá a v současné době extenzivně diskutovaná je prevence tromboembolických komplikací u pacientů s aktivním CS, perioperačně a pooperačně. Konkrétní doporučení ohledně dávky a doby pooperačního podávání antikoagulancií zatím nejsou zcela konsenzuální.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Cushing HW. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). Bull Johns Hopkins Hosp. 1932;50:137-195.
- Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:117-123.
- Extabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. Clin Endocrinol (Oxf). 1994;40:479-484.
- Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. Clin Epidemiol. 2015;7:281-293.
- Reincke M, Fliseriu M. Cushing syndrome: A review. JAMA. 2023;330(2):170-181.
- Gadelha M, Gatto F, Wildemberg LE, et al. Cushing's syndrome. Lancet. 2023;402:2237-2252.
- Araujo-Castro M, Marazuela M. Cushing's syndrome due to bilateral adrenal cortical disease: Bilateral macronodular adrenal cortical disease and bilateral micronodular adrenal cortical disease. Frontiers in Endocrinology. 2022;13:913253.
- Nieman LK, Castinetti F, Newell-Price J, et al. Cushing syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2025;11(1):4.
- Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, et al. Cushing's syndrome: aftermath of cure. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007;51:1381-1391.
- Ferrau F, Korbonits M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol. 2015;173:M133-M157.
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(5):1526-1540.
- Fliseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(12):847-875.
- Hinojosa-Amaya JM, Varlamov EV, McCartney S, et al. Hypercortisolemia recurrence in Cushing's disease: a diagnostic challenge. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:740.
- Petersenn S. Biochemical diagnosis of Cushing's disease: Screening and confirmatory testing. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2021;35(1):101519.
- Utz AL, Swearingen B, Biller BM. Pituitary surgery and postoperative management in Cushing's disease. Endocrinol Metab North Am. 2005;34:459-478.
- McCance DR, Besser M, Atkinson AB. Assessment of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. Clin Endocrinol. 1996;44:1-6.
- Marek J, Ježková J, Hána V, et al. Gamma knife radiosurgery for Cushing's disease and Nelson's syndrome. Pituitary. 2015;18:376-384.
- Fassnacht M, Libe R, Kroiss M, et al. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. Nature Rev Endocrinol. 2011;7:323-335.
- Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:4551-4564.
- de Bruin C, Feelders RA, Lamberts SW, et al. Somatostatin and dopamine receptors as targets for medical treatment of Cushing's syndrome. Rev Endocr Metab Disord. 2009;10:91-102.
- Kam BL, Teunissen JJ, Krenning EP, et al. Lutetium-labelled peptides for therapy of neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012;39(Suppl 1):103-112.
- Godboud A, Manavela M, Danilowicz K, et al. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease. Eur J Endocrinol. 2010;165:709-716.
- Cuevas-Ramos D, Lim DST, Fliseriu M. Update on medical treatment of Cushing's disease. Clin Diabetes Endocrinol. 2016;2:16.
- Knight TE, Shikuma CY, Knight J. Ketoconazole-induced fulminant hepatitis necessitating liver transplantation. J Am Acad Dermatol. 1991;25:398-400.
- Fliseriu M, Castinetti F. Updates on the role of adrenal steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome: a focus on novel therapies. Pituitary. 2016;19:643-653.
- Verhelst JA, Trainer PJ, Howlett TA, et al. Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 1991;35:169-178.
- Fliseriu M, Newell-Price J, Pivonello R, et al. Long-term outcomes of osilodrostat in Cushing's disease: LINC 3 study extension. Eur J Endocrinol. 2022;187:531-541.
- Gadelha M, Bex M, Feelders RA, et al. Randomized Trial of Osilodrostat for the Treatment of Cushing Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107:e2882-e2895.
- Haak HR, Hermans J, van de Velde CJ, et al. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in consecutive series of 96 patients. Br J Cancer. 1994;69:947-951.
- Drake WM, Perry LA, Hinds CJ, et al. Emergency and prolonged use of intravenous etomidate to control hypercortisolemia in a patient with Cushing's syndrome and peritonitis. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:3542-3544.
- Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM, et al. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. N Engl J Med. 2010;362:1846-1848.



Interna ve třech
brožovaných
svazcích



Interna
v pevné vazbě



INTERNA

4., aktualizované vydání

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM a kolektiv

Čtvrté, podstatně přepracované vydání Interny reflektuje dynamický vývoj diagnostiky a léčby ve vnitřním lékařství i proměny pregraduálního a postgraduálního vzdělávání. Publikace představuje systematický a ucelený studijní podklad především pro studenty medicíny a lékaře v interním kmeni.

Kniha je koncipována převážně prakticky a přináší aktuální, klinicky orientované informace o etiologii, klinickém obrazu, diagnostice a léčbě interních onemocnění. Pokrývá celé spektrum interních oborů, se zvláštním důrazem na častá onemocnění, akutní stavy a praktické problémy přesahující hranice jednotlivých specializací.

Na novém vydání se podílel rozšířený kolektiv odborníků z fakultních, specializovaných i terénních pracovišť. Autoři zohlednili také připomínky odborných oponentů, mladých lékařů, studentů a čtenářů předchozích vydání.

První vydání získalo ocenění České lékařské společnosti J. E. Purkyně za nejlepší knižní publikaci roku 2010, druhé vydání Cenu České internistické společnosti ČLS JEP za rok 2015.

1056 str., vázaná, 2290 Kč, 2026, ISBN 978-80-7684-424-7



Nakladatelství TRITON, s.r.o.

www.tridistri.cz

Toxicita protinádorové léčby

Simona Pavúková^{1,2}, Roman Králik¹, Juraj Payer¹, Ľuboš Drgoňa²

¹V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

²Klinika onkohematológie LF UK, Národný onkologický ústav, Bratislava

Moderná protinádorová terapia, vrátane konvenčnej chemoterapie, cielenej biologickej liečby a imunoterapie, priniesla zásadný pokrok v prežívaní pacientov s hematologickými a onkologickými ochoreniami. Popri vysokej terapeutickú účinnosti však tieto modality predstavujú pre organizmus výraznú záťaž a sú spojené so širokým spektrom nežiaducich účinkov. Medzi najčastejšie a klinicky najvýznamnejšie komplikácie patria hematotoxicita, orgánová toxicita – najmä kardiotoxicita, pneumotoxicita a nefrotoxicita – a špecifické imunitne podmienené reakcie. Pochopenie mechanizmov vzniku týchto komplikácií, ich včasná diagnostika, efektívny manažment a sledovanie dlhodobých následkov u vyliečených pacientov sú kľúčové pre minimalizáciu morbidity a zachovanie kvality ich života počas liečby i po nej. Prezentovaný prehľad kladie dôraz na potreby internistu s cieľom poskytnúť praktickú orientáciu v danej problematike.

Kľúčové slová: kardiotoxicita, hematotoxicita, hematoonkológia, interná medicína.

Hematoncology treatment toxicity

Modern anticancer therapy, including conventional chemotherapy, targeted biological treatment, and immunotherapy, has significantly improved survival rates for patients with hematological and oncological malignancies. However, despite their high therapeutic efficacy, these modalities impose a substantial burden on the organism and are associated with a wide spectrum of adverse effects. Among the most frequent and clinically significant complications are hematotoxicity, organ toxicities – particularly cardiotoxicity, pneumotoxicity, and nephrotoxicity – and specific immune-related adverse events. Understanding the underlying mechanisms of these complications, ensuring their early diagnosis, implementing effective management, and monitoring long-term late effects in survivors are crucial to minimizing morbidity and preserving quality of life both during and after treatment. This review is tailored for general internists, facilitating clinical orientation in this patient population.

Key words: cardiotoxicity, hematotoxicity, hematooncology, internal medicine.

Úvod

Liečba hematologických malignít zaznamenala v posledných desaťročiach významný pokrok, čo viedlo k výraznému zlepšeniu prežívania pacientov (1). Napriek týmto úspechom zostáva toxicita protinádorovej liečby významným klinickým problémom, ktorý ovplyvňuje kvalitu života pacientov a môže limitovať intenzitu terapie (2, 3). Moderná hematoonkologická liečba zahŕňa širokú škálu terapeutických modalít – od konvenčnej chemoterapie cez ciele liečbu až po imunoterapiu a bunkovú terapiu (1, 2). Každá z tejto modalít je spojená so špecifickým profilom toxicity, ktorý si vyžaduje dôkladné poznanie a adekvátny manažment (1–3).

Tento prehľadový článok poskytuje komplexný pohľad na aktuálne poznatky o toxicite hematoonkologickej liečby so zameraním na hema-

tologické, kardiovaskulárne, pľúcne, renálne a iné orgánové toxicity, ako aj na špecifické toxicity spojené s novými terapeutickými modalitami, so špecifickým zreteľom na klinickú prax internistu.

Hematologická toxicita a chemoterapiou indukovaná myelosupresia

Hematologická toxicita predstavuje najčastejší a často dávku limitujúci nežiaduci účinok chemoterapie. Myelosupresia postihuje proliferujúce prekursor neutrofilov, trombocytov a erytrocytov v približne rovnakej miere, pričom neutropénia je zvyčajne najzávažnejšia a dávku limitujúca (3, 4).

Výskyt hematotoxicity počas chemoterapie je limitujúcim faktorom v prognóze liečby. Dôsledky priameho alebo nepriameho poškodenia

MUDr. Simona Pavúková
V. interná klinika LF UK a UNB Ružinov, Bratislava
simona.pavukova@fmed.uniba.sk

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2026;72(6):E11-E15
Článek přijat redakcí: 5. 6. 2026
Článek přijat po recenzích: 16. 7. 2026

www.casopisvnitřilekarstvi.cz

/ Vnitř Lék. 2026;72(6):E11-E15 / VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ



Syndromy deficiencie thiaminu – kazuistika a přehled

Jiří Müller^{1,2}, Jaroslav Raděj¹, Lenka Valešová¹, Miroslav Kříž¹, Roman Pavlík¹, Alena Vondráková³, Martin Matějovič^{1,2}

¹Jednotka intenzivní péče, I. interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Plzeň

²Lékařská fakulta a Biomedicínské centrum, Univerzita Karlova, Plzeň

³Klinika zobrazovacích metod, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Plzeň

Thiamin (vitamin B₁) je ve vodě rozpustný vitamin hrající klíčovou roli kofaktoru enzymů energetického metabolismu. Jeho nedostatek vede k rozvoji heterogenních a komplexních syndromů projevujících se zejména poškozením nervového a kardiovaskulárního systému. Včasnou diagnostiku a léčbu těchto potenciálně život ohrožujících stavů často komplikuje neúplný či netypický klinický obraz a absence dostupného a spolehlivého stanovení hladin vitamínu B₁. Cílem našeho kazuistického sdělení, které popisuje kriticky nemocnou pacientku s pokročilým postižením centrální nervové soustavy při hluboké karenci thiaminu, je poukázat na syndromy thiaminové deficiencie jako na závažnou a preventabilní komplikaci neadekvátní výživy některých specifických rizikových populací.

Klíčová slova: thiamin, vitamin B₁, Beri-beri, Wernickeho encefalopatie, malnutrice, vitaminové deficiencie, mikronutrienty, kriticky nemocný pacient.

Thiamine deficiency syndromes – case report and overview

Thiamine (vitamin B1) is a water-soluble vitamin that plays a pivotal role as a cofactor for enzymes involved in energy metabolism. Its deficiency can result in the development of heterogeneous and complex syndromes, primarily characterised by impaired nervous and cardiovascular system. Timely diagnosis and treatment of these potentially life-threatening conditions are often delayed due to the incomplete or atypical clinical presentation and the lack of accessible and reliable methods for determining vitamin B1 levels. The objective of this case report, which details a critically ill female patient with advanced central nervous system involvement, is to emphasise thiamine deficiency syndromes as a serious yet preventable complication in specific high-risk population groups.

Key words: thiamine, vitamin B1, Beriberi, Wernicke encephalopathy, malnutrition, vitamin deficiencies, micronutrients, critically-ill patient.

Úvod

Thiamin (vitamin B₁) hraje zásadní roli v energetickém metabolismu lidského organismu. K pokrytí běžných potřeb je nezbytných asi 1,1–1,2 mg vitamínu denně, přičemž jeho příjem je v západní stravě zpravidla dostatečný, a to i díky fortifikaci některých průmyslově zpracovaných potravin (1). I v naší populaci ale může docházet ke vzniku jeho těžkého nedostatku, a to zejména u některých rizikových skupin. Kromě jedinců

s chronickým abúzem alkoholu se jedná například o malnutriční pacienty vyžadující některou z forem umělé výživy, u kterých potřeba vitamínu B₁ dramaticky roste. Rozpoznání a adekvátní léčbu syndromů thiaminové deficiencie může komplikovat komplexní a často ne zcela typická klinická symptomatologie. Cílem tohoto kazuistického sdělení a krátkého přehledu je poukázat na důležitost této potenciálně život ohrožující vitaminové deficiencie a definovat klinické syndromy s ní spojené.

MUDr. Jiří Müller

Jednotka intenzivní péče, I. interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Plzeň
mullerji@fnplzen.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2026;72(6):413-419

Článek přijat redakcí: 15. 6. 2026

Článek přijat po recenzích: 25. 8. 2026

Kazuistika

59letá obézní pacientka s celiakií a depresivním syndromem, léčená pro nově diagnostikovaný difúzní velkobuněčný lymfom (po třetím cyklu kombinace rituximabu, cyklofosfamid, doxorubicinu, vinkristinu a prednisonu), byla přijata do oblastní nemocnice pro slabost a neschopnost chůze. Admisi předcházela asi půl roku trvající anamnéza progredujícího váhového úbytku (celkem 40 kg) při minimálním perorálním příjmu výlučně batátové kaše a opakovaném zvracení při zahájené chemoterapii. Vstupní laboratorní vyšetření neodhalilo zásadní patologii, byla zahájena rehydratační léčba a pro intoleranci perorálního příjmu také parenterální výživa bez substituce mikronutrientů (včetně thiaminu). V průběhu hospitalizace se prohlubovala imobilizace, kdy pacientka nebyla schopna vertikalizace z lůžka, současně se objevil neostý visus, zmatenost a neklid. Bylo provedeno nativní CT mozku s normálním nálezem, EEG neodhalilo epileptickou aktivitu. Lumbální punkce ukazovala mírnou proteino-cytologickou disociaci (celková bílkovina v likvoru 0,68 g/l) s významnou elevací laktátu (hladina v likvoru 6 mmol/l, hladina v krvi nestanovena). Flowcytometrie likvoru nepotvrdila možnou infiltraci hematologickou malignitou, stejně tak kultivace likvoru, virologické vyšetření, intratékální syntéza protilátek, průkaz klíšťové encefalitidy, lymeské boreliózy a tuberkulózy byly negativní. Pacientka byla zajištěna empiricky antibiotiky a antiviroty. Při progresi poruchy vědomí do kómatu byla nutná orotracheální intubace a překlad na terciární jednotku intenzivní péče. Zde byla přítomna nápadná hyperlaktatemie (10,2 mmol/l) bez hemodynamické nestability, hypotermie (35,7 °C) a nově okohybná porucha ve smyslu divergentního strabismu a horizontálního nystagmu. Magnetická rezonance mozku

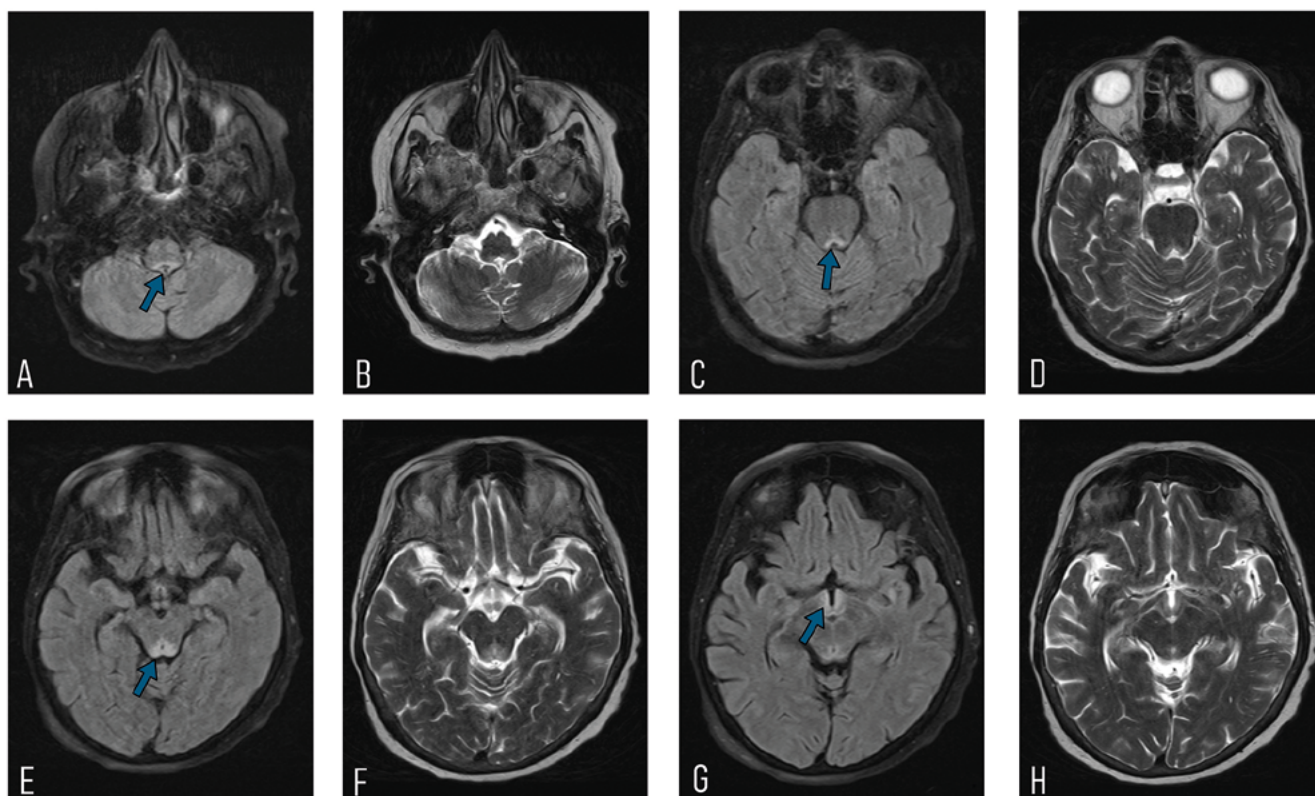
ozřejmila stranově symetrické hyperintenzity v T2 vážených obrazech v oblasti dorzální části mozku kmene, periakveduktální šedi mesencefala, thalamu a hypothalamu (Obr. 1). Anamnéza, radiologický nález a zejména klinická symptomatologie dohromady složily typický obraz těžké thiaminové deficiencie. Již od úvodu hospitalizace na našem pracovišti byla pacientka zajištěna thiaminem ve vyšší profylaktické dávce (100 mg intravenózně dvakrát denně). V kontextu uvedených nálezů pak byla denní dávka navýšena do terapeutického rozmezí (500 mg intravenózně třikrát denně po dobu 3 dnů s následnou deeskalací). Po substituci vitamínu B₁ a hořčičku došlo bez dalších intervencí k rychlé normalizaci laktatemie a pozvolnému změlčování poruchy vědomí umožňujícímu extubaci. S přetrvávající fluktuující encefalopatií a jen velmi pomalu ustupující svalovou slabostí byla pacientka bez další neurologické symptomatologie přeložena zpět na lůžka intenzivní a následné ošetrovatelské péče mateřského pracoviště.

Diskuze

Thiamin a jeho role v organismu

Thiamin je ve vodě rozpustný vitamin obsažený zejména v luštěninách, ořechách, vepřovém masu a neloupaných obilovinách. V rozvinutých zemích jsou navíc vitamínem B₁ fortifikovány také některé průmyslově zpracované potraviny, jako jsou chléb, cereálie a mléčné produkty, protože se vitamin pro svou termolabilitu a nízkou odolnost vůči změnám pH v průběhu jejich výroby ztrácí. Kromě toho se ve stravě přirozeně vyskytují antagonisté thiaminu (polyfenoly tanin v čaji nebo kofein v kávě) a enzymy přímo štěpící jeho molekulu (thiaminázy

Obr. 1. Magnetická rezonance mozku 59leté pacientky FLAIR sekvence (A, C, E, G) s T2 váženými obrazy (B, D, F, H)



A, B – hyperintenzity v oblasti dorzálního okraje medulla oblongata. C, D, E, F – hyperintenzity v průběhu periakveduktální šedi mesencefala. G, H – hyperintenzity v oblasti mamilárních tělísek

v některých syrových mořských plodech) (2). Ke vstřebávání přijatého vitamínu dochází zejména v duodenu a proximálním jejunu, kde se thiamin do krve dostává aktivním transportem a částečně i pasivní difuzí (3). Thiaminové transportéry jsou specializované proteiny, jejichž mutace mohou vést k některým vzácným dědičným onemocněním responzivním na parenterální substituci thiaminu. Díky krátkému biologickému poločasu a hydrofilní povaze nemáme významné zásoby tohoto vitamínu. Klinicky se tak případný deficit při náhlém nedostatku rozvíjí již asi za 2–3 týdny a u populací se zvýšenými nároky na metabolický obrát pak podstatně dříve (4). K eliminaci dochází téměř výhradně renálně, dominantně glomerulární filtrací, přičemž část vitamínu se pak aktivně vstřebává z tubulů identickými proteiny jako ve střevní stěně (5). Expresi transportních proteinů pro thiamin snižují diabetes mellitus, chronické onemocnění ledvin i chronický abúzus alkoholu a všechny tyto jednotky tak mohou vést k nižšímu vstřebávání, renální reabsorpci a vstupu vitamínu do buněk (6–8). Dosud nebyl popsán žádný projev intoxikace a vyšší dávky zřejmě vedou jen k vyšší exkreci močí. Podobně jako jiné vitamíny i thiamin je v lidském organismu přítomný jako více biochemicky příbuzných molekul s rozdílnou strukturou a funkcí. Thiamin pyrofosfát (TPP), označovaný také jako thiamin difosfát (TDP), je jeho biologicky aktivní, a tedy nejvýznamnější formou. Pro enzymatickou syntézu tohoto vitamínu je nezbytná adekvátní dostupnost hořčíku (9). TPP je klíčovým kofaktorem enzymů energetického metabolismu, zejména metabolismu sacharidů, kde figuruje jako prostetická skupina erytrocytární transketolázy pentózo-fosfátové dráhy a mitochondriální pyruvátdehydrogenázy (10). Její nedostatečná aktivita způsobuje

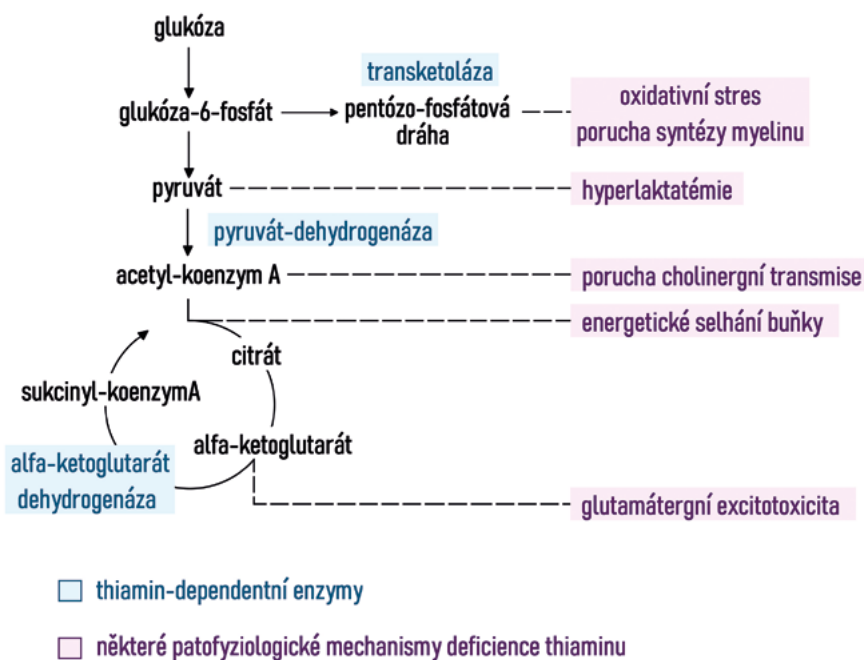
zpomalení buněčného metabolismu a zvýšený obrát laktátu. Právě hyperlaktatémie je pak jedním ze zásadních diagnostických vodítek thiaminové deficeince. Některé vybrané patofyziologické mechanismy deficitu thiaminu zobrazuje obrázek 2.

Rizikové faktory thiaminové deficeince

K adekvátní funkci vyžaduje lidský organismus kontinuální přívod thiaminu, a to v dávkách, které korelují s aktivitou (zejména sacharidového) metabolismu. Fyziologicky je vyšší potřeba tohoto vitamínu v těhotenství a při laktaci (11). Patologicky může k deficienci thiaminu vést jeho snížený příjem, porucha aktivace (pro)vitaminu, zvýšená potřeba nebo nadměrné ztráty (Tab. 1).

V naší populaci zůstává i nadále dominantní příčinou vzniku klinicky manifestních syndromů deficeince thiaminu chronický abúzus alkoholu. Důvodem je kombinace hned několika faktorů – nutrice bohaté na sacharidy a chudé na thiamin, inhibice střevní resorpce a nedostatečná aktivace vitamínu při zpravidla přítomné hypomagnezémii. Stále častěji se ale setkáváme s deficiencí nezávislou na příjmu alkoholu. Dříve uváděné kazuistiky pacientů po bariatrických výkonech dnes překvapivě nahrazují obézní pacienti bez bariatrického výkonu, ale s nevyhovující hyperkalorickou dietou, nadměrným zastoupením rychlých sacharidů a absencí adekvátního příjmu mikro-nutrientů, zejména v kombinaci s diabetem (8, 21). Na druhou stranu i hladovění s rychlým úbytkem hmotnosti, jako je tomu například u nádorové kachektizace, představuje významný predisponující faktor (19). To pak může být potencováno aktivací metabolismu při zahájení

Obr. 2. Role thiaminu v intermediárním metabolismu buňky (thiamin-dependentní enzymy vyznačeny modře) a vybrané potenciální důsledky deficeince thiaminu (vyznačeny růžově)



Dysfunkce erytrocytární transketolázy vede k poruše funkce pentózo-fosfátové dráhy s nedostatečnou tvorbou nikotinamadenindinukleotidfosfátu, poruchou regenerace glutationu a následným oxidativním stresem. Stejně tak je postižena syntéza některých komponent myelinové pochvy, což tvoří podklad pro rozvoj periferní neuropatie. Snížená funkce pyruvát-dehydrogenázy je spojena se zpomalením buněčného metabolismu až energetickým selháním buňky. Navíc dochází k nedostatečné genezi acetyl-koenzymu A, což způsobuje poruchu syntézy acetylcholinu a tím i poruchy cholinergní neurotransmise. Zvýšená tvorba laktátu cestou laktát-dehydrogenázy představuje nepřímý, ale cenný diagnostický ukazatel thiaminové deficeince. Thiamin-dependentním enzymem citrátového cyklu je alfa-ketoglutarátdekarboxyláza, která přeměňuje alfa-ketoglutarát na sukcinylkoenzym A. Její inhibice vede k hromadění glutamátu a glutamatergní excitotoxicitě a zvýšenému riziku epileptických paroxysmů.

Tab. 1. Příčiny deficecie thiaminu dle patofyziologických mechanismů

Příčina deficitu	Mechanismus vzniku	Příklady
Snížený příjem či vstřebávání	komplexní malabsorpční syndromy	pacienti po bariatrických či resekčních (12) výkonech, Crohnova choroba (13), syndrom krátkého střeva a obecně malabsorpční syndromy postihující duodenum a jejunum
	selektivní poruchy vstřebávání thiaminu v tenkém střevě	chronický alkoholismus (6), chronické onemocnění ledvin (7), působení některých léků (metformin, trimetoprim, antipsychotika, posakonazol) (14, 15), deficit kyseliny listové (16, 17) a některé vzácné dědičné jednotky (některé formy Leighova syndromu, TRMA)
	snížený příjem thiaminu	chronický alkoholismus, dietní faktory (efekt thiaminázy a polyfenolů), parenterální nutrice bez adekvátní substituce mikronutrientů (18)
	snížený celkový příjem	hladovění, zejména s rychlým váhovým úbytkem (socioekonomické faktory, nádorová kachektizace, anorexia nervosa) (19), opakované průjmy či zvracení, zejména u gravidních a v jiných stavech zvýšených nároků na dodávku vitamínu B1, seniorní populace
Porucha aktivace (pro)vitaminu	porucha vzniku thiamin-pyrofosfátu a dalších aktivních forem	hypomagnezémie (9), efekt některých léků (metronidazol) (20)
Zvýšená spotřeba vitamínu	na thiamin chudá dieta s nadměrným příjmem sacharidů	obezita (21), malnutrice při chronickém alkoholismu
	hypermetabolismus a zvýšený obrát thiaminu	kritické onemocnění a pobyt na jednotce intenzivní péče (22), sepse (23), hypertyreóza (24), efekt některých léků (5-fluorouracil) (25), refeeding syndrom a aktivní malignita
Nadměrné ztráty	diabetes mellitus (8), kontinuální náhrada funkce ledvin (26), dlouhodobá léčba kličkovým diuretikem (27) a obecně zvýšená glomerulární filtrace	

TRMA – thiamin-responzivní megaloblastická anémie

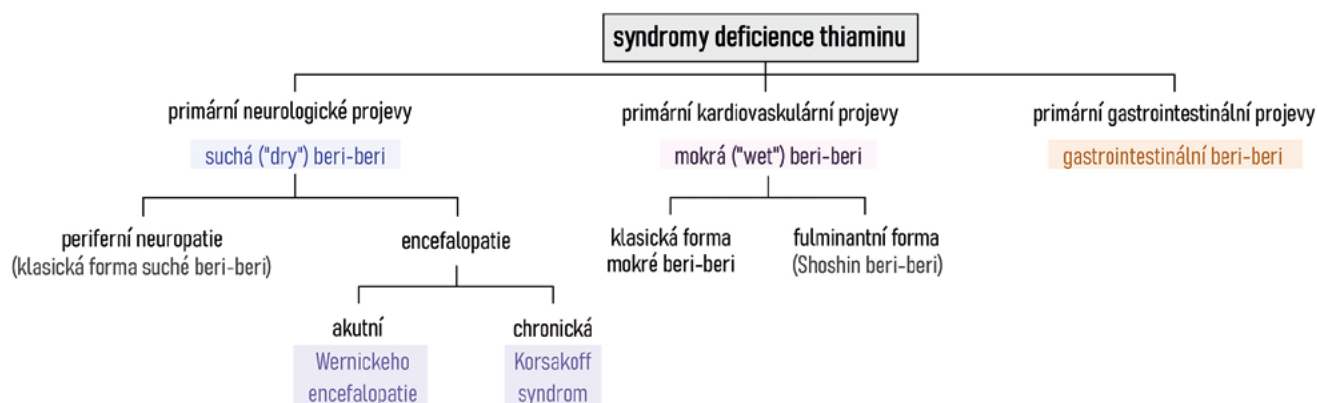
realimentace s rozvojem refeeding syndromu. Obecně platí, že u hospitalizovaných pacientů, a zejména těch na jednotce intenzivní péče, je frekvence výskytu významného deficitu thiaminu vysoká. Podílí se na tom nejen kritické stonání a zvýšené metabolické nároky, ale také některé léky, včetně antibiotik a diuretik, ztráty mikronutrientů dialyzačním okruhem kontinuální náhrady funkce ledvin nebo potřeba umělé výživy. Preparáty enterální nutrice (při které jsou doporučeny dávky thiaminu 1,2–10 mg denně, respektive 1,5–3 mg na 1500 kcal přijaté výživy) mikronutrienty včetně thiaminu obsahují. Konkrétní množství vitamínu B₁ závisí na typu enterální výživy, ale obecně je přítomen v uvedených minimálních doporučených dávkách. Přesto řada pacientů, zejména jinak rizikových, vyžaduje i u této formy nutriční intervence aditivní parenterální substituci. Odlišně je tomu u parenterální výživy, kdy se potřeba thiaminu navyšuje na 2–5 mg denně. Vaky parenterální nutrice samy o sobě dostatek vitaminů (včetně thiaminu) a stopových prvků neobsahují a před jejich podáním je nezbytné jejich doplnění (28). Je třeba dodat, že vůči deficienci thiaminu existuje významná interindividuální senzitivita. To je mimo jiné patrné i na tom, že přestože až 80 % chronických alkoholiků má

laboratorní deficit vitamínu B₁, jen zlomek z nich rozvine manifestní klinický syndrom jeho nedostatku.

Klinické syndromy deficecie thiaminu

Deficit thiaminu vede k poruše enzymatických procesů všech buněk. Výsledkem je heterogenní paleta prolínajících se klinických projevů, které lze dle dominujících symptomatologie rozdělit do tří hlavních syndromů (Obr. 3). Stále používaný termín „beri-beri“ zastřešuje tři velké nozologické jednotky. Forma primárně postihující periferní nervovou soustavu se označuje také jako „suchá“ a její projevy tvoří zejména symetrická motorická, sensitivní i autonomní polyneuropatie. Klinicky u těchto pacientů dominují parestezie a postupně progredující chabá paréza zejména dolních končetin (4). Díky tomu může napodobovat akutní idiopatickou demyelinizační polyneuropatii (Guillain-Barré syndrom). Označení „beri-beri“, z původního srílanského jazyka, je odvozeno právě od extrémní slabosti, která suchou formu doprovází (29).

Klasická varianta „mokré“ beri-beri probíhá pod obrazem srdečního selhání s vysokým srdečním výdejem, nízkou vaskulární rezistencí, tachykardií a systémovou kongescí. Dlouhodobý deficit může vést k rozvoji dilatační kardiomyopatie. Fulminantní forma (Shoshin

Obr. 3. Dělení syndromů deficecie thiaminu dle dominujících klinických projevů

Obr. 4. Klinické pivoty thiaminové deficece

beri-beri) pak vzniká při selhávání kompenzačních mechanismů hyperdynamické cirkulace s následným život ohrožujícím kardiogenním šokem (29).

Relativně novou jednotkou je gastrointestinální varianta beri-beri, která se projevuje anorexií, nauzeou, konstipací a obecně dyspeptickými syndromy (30). Ačkoliv se často jedná o symptomatologii doprovázející neurologické postižení, některé kazuistiky ukazují, že mírný chronický deficit thiaminu může mít pouze gastrointestinální projev se zcela normálním neurologickým nálezem. Kombinace břišní symptomatologie s elevací laktátu pak může být mylně interpretována jako mezenterální ischemie (31).

Wernickeho encefalopatie (WE) je potenciálně život ohrožující forma akutní encefalopatie spojená s hlubokým deficitem thiaminu. Pokud není adekvátně léčena, může vést k ireverzibilnímu poškození mozku nebo smrti (32). Jejím neuroanatomickým podkladem je fokální poškození některých částí mozku s vysokým nárokem na dodávku thiaminu, kam patří zejména oblast kolem třetí a čtvrté komory mozkové, mamilární tělíska, thalamus, hypothalamus, periaquedukální šedá a mozeček (33). Typickou klinickou triádu očních příznaků (zejména horizontálního nystagmu, konjugovaných obrtného pohledu a sníženého vizu), ataxie (kombinace polyneuropatie, vestibulární a cerebelární dysfunkce) a deliria nacházíme plně vyjádřenou jen u menšiny pacientů. Častější je tento klasický obraz u chronických alkoholiků, zatímco u pacientů bez chronického abúzu alkoholu se onemocnění zdaleka nejčastěji prezentuje jako nespecifické delirium (34). Méně typickými projevy jsou poruchy sluchu, epileptické paroxysmy nebo hypotermie při postižení hypothalamických termoregulačních center. Asi u 80 % pacientů se jako chronický projev deficitu vyvíjí Korsakovova psychóza charakterizovaná poruchou recentní paměti s anterográdní amnézií a tendencí ke konfabulacím. Jejím podkladem je zejména ireverzibilní poškození mamilárních tělísek.

Diagnostika

Diagnóza vychází z anamnestického kontextu, klinického obrazu, některých pomocných laboratorních markerů a nálezů na zobrazovacích metodách. Klinické pivoty, jejichž přítomnost nutí pomýšlet na syndromy thiaminové deficece, ukazuje obrázek 4.

Laboratorně lze deficit thiaminu ověřit přímým měřením hladiny thiamin pyrofosfátu v krvi či erytrocytech. Stanovení má ale řadu limitací, od náročné pre-analytické fáze (thiamin je vysoce termolabilní a fotolabilní) až po nejasnou senzitivitu a specifitu. Navíc hodnoty nemusí nutně korelovat s intracerebrálními koncentracemi a tíží encefalopatie (35). Funkční měření využívá stanovení aktivity erytrocytární transketolázy před a po podání thiamin-pyrofosfátu. Ani jeden z těchto testů není zcela rutinně dostupný, jejich výsledek je často opožděný a není podmínkou diagnózy ani léčby.

Nepřímým ale cenným ukazatelem je hyperlaktatemie, která perzistuje i přes úvodní tekutinovou optimalizaci a nemá jiné jasné vysvětlení. Tento laboratorní fenomén odráží typ B laktátové acidózy způsobený nikoliv hypoxií či šokovým stavem, ale inhibicí pyruvát-dehydrogenázy. Výše hladiny laktátu může být až extrémní, zejména u chronických alkoholiků, kde se na její genezi podílí také samotný metabolismus ethanolu. Podobně jako v jiných klinických situacích je ale i nadále nezbytné hyperlaktatemii vnímat jako signál závažného buněčného stresu a vyloučit její jiné potenciálně život ohrožující příčiny.

Důležité diagnostické vodítko může poskytnout magnetická rezonance mozku. Typickým nálezem jsou symetrické hyperintenzity v T2 váženém obraze v oblastech periaquedukální šedi, mozečku, thalamu a hypothalamu. Tento relativně specifický (93 %), i když málo senzitivní (53 %) nález má prognostický význam, kdy extenze zachycených změn a jejich rozložení koreluje s dalším vývojem onemocnění (36). Analogický obraz na zobrazovacích metodách ale mohou vyvolávat také jiné příčiny, zejména toxicko-metabolické etiologie, jako je osmotický demyelinizační

Tab. 2. Orientační dávkování thiaminu v profylaxi a léčbě syndromů deficencie

profylaxe	pacienti v nízkém riziku bez malabsorpce	50 mg jednou denně perorálně po dobu trvání rizika
	pacienti ve vysokém riziku nebo s malabsorpcí	50 až 100 mg dvakrát denně intravenózně po dobu trvání rizika
	pacienti s očekávaným rozvojem refeeding syndromu	300 mg intravenózně před zahájením výživy, dále 100 mg dvakrát denně intravenózně minimálně po dobu 3–5 dnů
	udržovací léčba po zaléčení deficitu bez malabsorpce	50 mg dvakrát denně perorálně dlouhodobě
léčba	klinická suspekce na deficit thiaminu bez jasně vyjádřeného syndromu defice nc ie	200 mg intravenózně dvakrát až třikrát denně intravenózně s postupnou de-eskalací
	Wernickeho encefalopatie či jiný syndrom deficitu thiaminu	500 mg intravenózně třikrát denně po dobu 3 dnů a následně 200 mg intravenózně dvakrát až třikrát denně s postupnou de-eskalací

Upraveno dle ESPEN Micronutrient Guidelines (35).

ní syndrom nebo toxické působení některých léků (typické je postižení struktur mesencefala například pro metronidazolem indukovanou encefalopatii) (34). Méně často pak mohou podobné nálezy vyvolávat infekce typu herpetické encefalopatie, některé neinfekční encefalitidy nebo nádorová onemocnění včetně lymfomů. V těchto případech je ale častější asymetrické rozložení.

U pacientů s těžkou formou WE a poruchou vědomí je zpravidla indikována také elektroencefalografie (EEG) a provedení lumbální punkce. EEG nejčastěji ukazuje difuzní zpomalení pozadí s nízkovoltážní theta a delta aktivitou, vzácně mohou být přítomny epileptiformní grafoelementy či přímo epileptický status. Likvorologie může být zcela normální nebo vykazovat známky poškození hemato-encefalické bariéry či elevace laktátu a částečně tak napodobovat bakteriální infekci.

Léčba a profylaxe

Optimálním přístupem je prevence rozvoje vitaminové karence u rizikových pacientů. Zatímco u nízké rizikových bez podezření na malabsorpci lze v profylaxi volit perorální formu, u vysoce rizikových a všech symptomatických jedinců je preferováno parenterální podání. Doporučené dávky u hospitalizovaných pacientů v jednotlivých indikacích shrnuje tabulka 2.

U všech pacientů s rizikem deficitu vitamínu B₁ je nezbytné postupovat opatrně při zahájení výživy či podávání infuzních roztoků glukózy. Obojí významně navyšuje nároky na dostupnost thiaminu a při jeho subklinickém nedostatku se mohou bez adekvátní substituce rozvíjet popsané syndromy těžké deficencie. Vždy je indikována dostatečná suplementace případné hypomagnezenemie. Hořčík je nezbytný pro aktivaci thiaminu na jeho účinné formy a jeho nedostatek může vést k refrakternímu deficitu thiaminu nereagujícímu na substituci. Tento fakt

podtrhují data ukazující rychlejší normalizaci laktatémie u chronických alkoholiků při kombinovaném podání thiaminu s hořčíkem v porovnání s izolovanou suplementací thiaminu (38). U těžkých forem onemocnění zpravidla nevede substituce vitamínu k úpravě ad integrum. U řady pacientů perzistuje okohybná porucha, nejistá chůze a pomalá týdny trvající regrese encefalopatie, která přechází v různé vyjádřeny Korsakovský syndrom.

Závěr

Obtížnou a často opožděnou diagnózu syndromů deficencie thiaminu podtrhuje námi popsané kazuistické sdělení. I přes absenci chronického alkoholismu byl přítomen typický anamnestický kontext (obezita s potravou bohatou na sacharidy a chudou na vitamin B₁, významný váhový úbytek, opakované zvracení při chemoterapeutické léčbě, zahájení parenterální výživy bez adice mikronutrientů), klinický obraz (ataxie stoje a chůze, encefalopatie, okohybné poruchy, porucha zrakové ostrosti, hypotermie při postižení hypotalamu) a nález na zobrazovacích metodách ukazující symetrické poškození ve zcela typických lokalitách. Vzhledem k již zahájené substituci thiaminu při překladau pacientky, a tedy i vysokému riziku zkrsení, jsme hladiny thiaminu přímo nestanovovali. Správnost diagnózy těžké formy Wernickeho encefalopatie ale potvrzuje klinická responze po adekvátní substituci thiaminu při současném vyloučení všech ostatních diferenciálně diagnostických příčin poruchy vědomí. Naše sdělení má za cíl poukázat na syndromy deficencie thiaminu (a dalších mikronutrientů) jako na stále opomíjenou součást optimální nutriční strategie nejen hospitalizovaných pacientů. Na jejich profylaxi a eventuální léčbu je třeba myslet u chronických alkoholiků, ale také u jiných, méně známých rizikových populací, zejména při zahajování parenterální výživy.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Amrein K, de Man AME, Dizdar OS, et al. LLL 44 - 2 - Micronutrients in clinical nutrition: Vitamins. Clin Nutr ESPEN [Internet]. 2024;61(44):427-36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2024. 04. 012>.

2. Whitfield KC, Bourassa MW, Adamolekun B, et al. Thiamine deficiency disorders: diagnosis, prevalence, and a roadmap for global control programs. Ann N Y Acad Sci [Internet]. 2018;1430(1):3-43. Available from: <https://doi.org/10.1111/nyas.13919>.

3. Said HM. Recent advances in transport of water-soluble vitamins in organs of the digestive system: a focus on the colon and the pancreas. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol [Internet]. 2013;305(9):G601-10. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00231.2013>.

4. Leite HP, de Lima LFP. Thiamine (vitamin B1) deficiency in intensive care: Physiology, risk factors, diagnosis, and treatment. In: Diet and Nutrition in Critical Care. Springer New York, New York, NY 2014: 1-16. ISBN 978-1-4614-7836-2.

5. Gastaldi G, Cova E, Verri A, et al. Transport of thiamin in rat renal brush border membrane vesicles. Kidney Int [Internet]. 2000;57(5):2043-54. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00053.x>.

6. Subramanya SB, Subramanian VS, Said HM. Chronic alcohol consumption and intestinal thiamin absorption: effects on physiological and molecular parameters of the uptake process. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol [Internet]. 2010;299(1):G23-31. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00132.2010>.

7. Bukhari FJ, Moradi H, Gollapudi P, et al. Effect of chronic kidney disease on the expression of thiamin and folic acid transporters. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2011;26(7):2137-44. Available from: <<https://doi.org/10.1093/ndt/gfq675>>.
8. Larkin JR, Zhang F, Godfrey L, et al. Glucose-induced down regulation of thiamine transporters in the kidney proximal tubular epithelium produces thiamine insufficiency in diabetes. *PLoS One* [Internet]. 2012;7(12):e53175. Available from: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053175>>.
9. Lonsdale D. Thiamine and magnesium deficiencies: keys to disease. *Med Hypotheses* [Internet]. 2015;84(2):129-34. Available from: <<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.12.004>>.
10. Strandler HS, Strand TA. Thiamin (Vitamin B1) - A scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food Nutr Res* [Internet]. 2023;67:e10290. Available from: <<https://doi.org/10.29219/fnr.v67.10290>>.
11. Kareem O, Nisar S, Tanvir M, et al. Thiamine deficiency in pregnancy and lactation: implications and present perspectives. *Front Nutr* [Internet]. 2023;10:e1080611. Available from: <<https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1080611>>.
12. Serra A, Sechi G, Singh S, et al. Wernicke encephalopathy after obesity surgery: a systematic review. *Neurology* [Internet]. 2007;69(6):615; author reply 615-6. Available from: <<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000278895.59835.68>>.
13. Filippi J, Al-Jaouni R, Wiroth J-B, et al. Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2006;12(3):185-91. Available from: <<https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000206541.15963.c3>>.
14. Liang X, Chien H-C, Yee SW, et al. Metformin is a substrate and inhibitor of the human thiamine transporter, THTR-2 (SLC19A3). *Mol Pharm* [Internet]. 2015;12(12):4301-10. Available from: <<https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00501>>.
15. Vora B, Green EAE, Khuri N, et al. Drug-nutrient interactions: discovering prescription drug inhibitors of the thiamine transporter ThTR-2 (SLC19A3). *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2020;111(1):110-21. Available from: <<https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz255>>.
16. Howard L, Wagner C, Schenker S. Malabsorption of thiamin in folate-deficient rats. *J Nutr* [Internet]. 1974;104(8):1024-32. Available from: <<https://doi.org/10.1093/jn/104.8.1024>>.
17. Huertas-González N, Hernando-Requejo V, Luciano-García Z, et al. Wernicke's encephalopathy, wet beriberi, and polyneuropathy in a patient with folate and thiamine deficiency related to gastric phytobezoar. *Case Rep Neurol Med* [Internet]. 2015;2015:624807. Available from: <<https://doi.org/10.1155/2015/624807>>.
18. Oh CA. Development of Wernicke's encephalopathy during total parenteral nutrition therapy without additional multivitamin supplementation in a patient with intestinal obstruction: A case report. *Ann Clin Nutr Metab* [Internet]. 2022;14(2):93-6. Available from: <<https://doi.org/10.15747/acnm.2022.14.2.93>>.
19. Sato R, Ishida M, Uchida N, et al. Thiamine deficiency in cancer patients at initial admission to a palliative care unit: a single-centre cross-sectional study. *BMJ Support Palliat Care* [Internet]. 2026;spcare-2026-006245. Available from: <<https://doi.org/10.1136/spcare-2026-006245>>.
20. Senthilkumaran S, Shah S, Balamurugan N, et al. Metronidazole encephalopathy: Uncommon reaction to a common drug. *Int J Crit Illn Inj Sci* [Internet]. 2015;5(2):123-4. Available from: <<https://doi.org/10.4103/2229-5151.158422>>.
21. Kerns JC, Arundel C, Chawla LS. Thiamin deficiency in people with obesity. *Adv Nutr* [Internet]. 2015;6(2):147-53. Available from: <<https://doi.org/10.3945/an.114.007526>>.
22. Corcoran TB, O'Neill MP, Webb SAR, et al. Inflammation, vitamin deficiencies and organ failure in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* [Internet]. 2009;37(5):740-7. Available from: <<https://doi.org/10.1177/0310057X0903700510>>.
23. Donnino MW, Carney E, Cocchi MN, et al. Thiamine deficiency in critically ill patients with sepsis. *J Crit Care* [Internet]. 2010;25(4):576-81. Available from: <<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.03.003>>.
24. Bonucchi J, Hassan I, Policeni B, et al. Thyrotoxicosis associated Wernicke's encephalopathy. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2008;23(1):106-9. Available from: <<https://doi.org/10.1007/s11606-007-0438-3>>.
25. Heier MS, Dornish JM. Effect of the fluoropyrimidines 5-fluorouracil and doxifluridine on cellular uptake of thiamin. *Anticancer Res*. 1989;9(4):1073-7.
26. Berger MM, Shenkin A, Revelly J-P, et al. Copper, selenium, zinc, and thiamine balances during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2004;80(2):410-6. Available from: <<https://doi.org/10.1093/ajcn/80.2.410>>.
27. Sica DA. Loop diuretic therapy, thiamine balance, and heart failure. *Congest Heart Fail* [Internet]. 2007;13(4):244-7. Available from: <<https://doi.org/10.1111/j.1527-5299.2007.06260.x>>.
28. Sriram K, Manzanares W, Joseph K. Thiamine in nutrition therapy. *Nutr Clin Pract* [Internet]. 2012;27(1):41-50. Available from: <<https://doi.org/10.1177/0884533611426149>>.
29. Pereira AG, Cunha LN de P, Paiva SAR, et al. An overview of Beriberi. *Med Princ Pract* [Internet]. 2026;35(1):18-24. Available from: <<https://doi.org/10.1159/000547719>>.
30. Donnino M. Gastrointestinal beriberi: a previously unrecognized syndrome. *Ann Intern Med* [Internet]. 2004;141(11):898-9. Available from: <<https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00035>>.
31. Vu TND, Junker MS, Kurjatko A, et al. Gastrointestinal beriberi mimicking a surgical emergency in a well-nourished patient: A case report. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* [Internet]. 2019;3(4):506-9. Available from: <<https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2019.08.005>>.
32. Ota Y, Capizzano AA, Moritani T, et al. Comprehensive review of Wernicke encephalopathy: pathophysiology, clinical symptoms and imaging findings. *Jpn J Radiol* [Internet]. 2020;38(9):809-20. Available from: <<https://doi.org/10.1007/s11604-020-00989-3>>.
33. Zuccoli G, Pipitone N. Neuroimaging findings in acute Wernicke's encephalopathy: review of the literature. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2009;192(2):501-8. Available from: <<https://doi.org/10.2214/AJR.07.3959>>.
34. Fei G-Q, Zhong C, Jin L, et al. Clinical characteristics and MR imaging features of nonalcoholic Wernicke encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2008;29(1):164-9. Available from: <<https://doi.org/10.3174/ajnr.A0827>>.
35. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clin Nutr* [Internet]. 2022;41(6):1357-424. Available from: <<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.02.015>>.
36. Kitaguchi T, Ota Y, Liao E, et al. The role of MRI in the prognosis of Wernicke's encephalopathy. *J Neuroimaging* [Internet]. 2023;33(6):917-25. Available from: <<https://doi.org/10.1111/jon.13143>>.
37. Kim E, Na DG, Kim EY, et al. MR imaging of metronidazole-induced encephalopathy: lesion distribution and diffusion-weighted imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2007;28(9):1652-8. Available from: <<https://doi.org/10.3174/ajnr.A0655>>.
38. Maguire D, Burns A, Talwar D, et al. Randomised trial of intravenous thiamine and/or magnesium sulphate administration on erythrocyte transketolase activity, lactate concentrations and alcohol withdrawal scores. *Sci Rep* [Internet]. 2022;12(1):6941. Available from: <<https://doi.org/10.1038/s41598-022-10970-x>>.

Aprocitentan – duální inhibitor receptoru pro endotelin pro léčbu rezistentní arteriální hypertenze

Jitka Mlíková Seidlerová

II. interní klinika LF a FN v Plzni

Duální inhibitor receptoru pro endotelin aprocitentan je novým v USA i v Evropě schváleným lékem pro léčbu rezistentní hypertenze. Je unikátní v tom, že cílí na patofyziologický mechanismus, který není ovlivňován žádným ze současně užívaných antihypertenziv. Na rozdíl od blokátorů endotelinových receptorů 1. generace není eliminován enzymem CYP450 ani BcRP, což znamená menší riziko lékových interakcí. Současné důkazy dokazují signifikantní snížení krevního tlaku, jak klinického, tak 24hodinového, včetně zachovaného poklesu i během nočních hodin. Ve studii PRECISION byl rozdíl v poklesu TK u pacientů léčených aprocitentanem dávkou 12,5 a 25 mg vs. placebo pro 24hodinový systolický TK -4,2 mm Hg (95% CI -6,2 až -2,1) a -5,9 mm Hg (-7,9 až 3,8). Nicméně dosud chybí dlouhodobější data o jeho bezpečnosti, a především důkazy o jeho vlivu na snížení kardiovaskulárních komplikací. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou retence tekutin a vznik otoků a rozvoj mírné anémie.

Klíčová slova: aprocitentan, duální inhibitor receptoru pro endotelin, arteriální hypertenze, rezistentní hypertenze.

Aprocitentan – a dual endothelin receptor antagonist for the treatment of resistant arterial hypertension

Aprocitentan is a dual endothelin receptor inhibitor and a new drug approved in both the U.S. and Europe for the treatment of resistant hypertension. It is distinctive in that it targets a pathophysiological mechanism that is not affected by any existing antihypertensive medications. Unlike first-generation endothelin receptor blockers, it is not metabolized by CYP450 or BcRP, which means a lower risk of drug interactions. Current evidence demonstrates a significant reduction in blood pressure, both clinical and 24-hour, including sustained reductions during the night. In the PRECISION study, the difference in blood pressure reduction in patients treated with aprocitentan at doses of 12.5 and 25 mg compared with placebo was -4.2 mm Hg (95% CI -6.2 to -2.1) and -5.9 mm Hg (-7.9 to 3.8) for 24-hour systolic blood pressure. However, long-term data on its safety are still lacking, and, above all, evidence of its effect on reducing cardiovascular complications is missing. The most common adverse effects are fluid retention, the development of edema, and the onset of mild anemia.

Key words: aprocitentan, dual endothelin receptor inhibitor, arterial hypertension, resistant hypertension.

Úvod

Rezistentní hypertenze (RH) představuje významný medicínský problém. RH je definována jako stav, kdy se nedaří dosáhnout cílových hodnot TK ani při léčbě minimálně 3 antihypertenzivy včetně diuretika v maximálně tolerovaných dávkách (1). Pacienti s rezistentní hypertenzí tvoří asi 10 % léčených hypertoniků. Oproti pacientům

s méně závažnou hypertenzí mají častější výskyt hypertenzí podmíněné orgánové dysfunkce a kardiovaskulárních komplikací. Je proto dobře, že se stále testují nové látky, které dovedou snížit krevní tlak, a jednou z nich je aprocitentan. Aprocitentan je v armamentáriu antihypertenziv zcela unikátní, protože blokuje endotelinový systém, který není současnými možnostmi léčby ovlivněn. Endotelin

prof. MUDr. Jitka Mlíková Seidlerová, Ph.D.
II. interní klinika LF a FN v Plzni
seidlerovaj@fnplzen.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2026;72(6):E16-E20
Článek přijat redakcí: 8. 6. 2026
Článek přijat po recenzích: 20. 7. 2026





**Z OSTATNÍCH ČASOPISŮ
VYDAVATELSTVÍ SOLEN**

VÍCE ODBORNÉHO ČTENÍ PRO PŘEDPLATITELE

Medicína se stále méně vejde do hranic jednotlivých specializací. Proto vám s každým číslem Vnitřního lékařství nabídneme také výběr zajímavých článků z dalších odborných časopisů vydavatelství Solen – mezioborové texty a aktuální témata, s nimiž se internista setkává i mimo užší rámec své vlastní specializace. Vybrané články jsou předplatitelům dostupné ve formátu PDF po přihlášení na webu časopisu.

Protože někdy stojí za to podívat se i za hranice vlastního oboru.

Farmakokinetické změny a přístup k dávkování léčiv u pacientů s obezitou a po bariatrických výkonech

PharmDr. Alena Pilková, Ph.D.

Úvod: Obezita je chronické onemocnění spojené s řadou komorbidit a může ovlivnit farmakokinetiku léčiv. Správné dávkování u obézních pacientů je klíčové pro zajištění účinnosti a bezpečnosti terapie.

Cíl: Shrnutí vlivu obezity a bariatrické chirurgie na farmakokinetiku léčiv a doporučení pro individualizaci dávkování.

Metodika: Analýza dostupné literatury a klinických doporučení týkajících se změn absorpce, distribuce, metabolismu a exkrece léčiv u obézních pacientů a po bariatrických výkonech.

Výsledky: Obezita je spojena s nelineárními změnami distribučního objemu a heterogenními změnami clearance: popsána je modifikace aktivity některých CYP enzymů (zejména CYP3A4, CYP2C19, CYP2E1) a alterace renálních funkcí. V důsledku anatomicko-funkčních změn gastrointestinálního traktu (GIT) po bariatrických výkonech dochází v různé míře ke změně absorpční plochy, pH, motility GIT a k regresi metabolických komorbidit. Úpravy dávek jsou důležité zejména u léčiv s úzkým terapeutickým rozmezím, u dávkovacích režimů založených na hmotnosti a u vysoce lipofilních látek. V praxi uplatňujeme individuální přístup a využíváme terapeutického monitorování léčiv.

Závěr: Univerzální dávkovací schémata pro obézní pacienty nebo pacienty po bariatrické operaci nejsou pro většinu léčiv k dispozici. Je vhodné zohlednit jak tělesné parametry a další individuální charakteristiky pacienta, tak farmakokinetické vlastnosti léčiva. Klinický farmaceut může přispět k optimalizaci farmakoterapie u této heterogenní populace.

Česká a slovenská
FARMACIE

Stabilizátory nálady

**doc. PharmDr. Jana Hroudová, Ph.D., PharmDr. Alena Pilková, Ph.D.,
doc. MUDr. Lucie Kališová, Ph.D.**

Článek přináší ucelený souhrn informací o stabilizátorech nálady, které jsou v současnosti léčebně indikovány v běžné klinické psychiatrické praxi v České republice. Stabilizátory nálady se používají ke snížení rizika nástupu depresivní nebo manické fáze v rámci bipolární nebo schizoaфекtivní poruchy. Pozornost je věnována lithiu, jeho farmakologickému profilu, ověřené účinnosti a nežádoucím účinkům spojeným s jeho podáváním. Dále jsou podrobně z farmakologického i psychiatrického pohledu popsány i thymostabilizačně působící antiepileptika valproát sodný, karbamazepin a lamotrigin. Sdělení zahrnuje souhrn doporučení pro klinickou praxi.

**Psychiatrie
pro praxi**

Možnosti genetické terapie transthyretinové amyloidózy

prof. MUDr. Eva Vlčková, Ph.D.

Transthyretinová amyloidóza (ATTR) je závažné progresivní multisystémové onemocnění způsobené ukládáním amyloidních fibril z patologicky nestabilního transthyretinu v různých tkáních. Klinicky se nejčastěji projevuje rychle progredující axonální senzitivně-motorickou polyneuropatií s časným postižením autonomního nervového systému a/nebo kardiomyopatií. Vývoj disease-modifying terapií, zejména genových "silencerů" (tedy molekul tlumících expresi specifického genu na úrovni mRNA) na bázi malých interferujících RNA (patisiran, vutrisiran) a antisense oligonukleotidů (inotersen, eplontersen) zásadně změnil prognózu pacientů. Tyto léky snižují syntézu transthyretinu v játrech, zpomalují progresi neuropatie či kardiomyopatie a zlepšují kvalitu života. Článek shrnuje současné možnosti genetické terapie ATTR v ČR a perspektivy nových léčebných možností.

**Neurologie
pro praxi**

Diabetes mellitus a nádorová onemocnění

MUDr. Andrea Křivanová, Ph.D.

Onkologie

Diabetes mellitus a nádorová onemocnění jsou 4., respektive 2. nejčastější příčinou úmrtí ve vyspělých zemích. Jejich incidence i prevalence v poslední dekádě narostla a dále roste. V současnosti je odhadováno, že 8–18 % nemocných s nádorovým onemocněním trpí rovněž cukrovkou. Na četných studiích bylo prokázáno, že diabetes mellitus 2. typu je spojen se zvýšeným rizikem některých nádorových onemocnění. V článku je rozebrána asociace mezi diabetem a nádorovými onemocněními, rizikové faktory, které mají společné, možné biologické mechanismy tohoto vztahu a konečně možného vlivu antidiabetické terapie na nádorová onemocnění a opačně - vliv protinádorové léčby na ovlivnění glykoregulace. Zvláštní pozornost je věnována karcinomu pankreatu a s ním spojenému diabetu mellitu 3. typu. Nový obor diabetoonkologie zastřešuje péči o pacienty s oběma onemocněními a slibuje zlepšení kvality jak medicínské péče, tak kvality života těchto nemocných, a především přispívá svým novým pojetím celostního přístupu.

Připravujeme do Vnitřního lékařství

2026

7

HLAVNÍ TÉMA

- Sport a diabetes mellitus
- Léčba dyslipidemie při chronickém onemocnění ledvin – zaměřeno na nové možnosti
- CKD u seniorů: renální dávkování běžných interních léků bez zbytečných strachů
- Kazuistika cystického karcinomu přštítného tělíska považovaného za papilární karcinom štítné žlázy – kazuistika
- Operační zákroky u jedinců s myeloproliferativním onemocněním
- Ethyl-ikosapent v redukci reziduálního kardiovaskulárního rizika: od biologických mechanismů ke klinické praxi

... a mnoho dalšího



VYJDE
V LISTOPADU

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 Špíňar, CSc.,
 prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.,
 prof. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

**Vydavatel:**

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, z. 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

Tisk:

Trifox, s. r. o., Šumperk

Obchodní oddělení:

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

**Vydavatel nenese 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 2026
 je 1 950 Kč.

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

Předplatné v SR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2026 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: předplatne@mpkapa.eu

www.ipředplatne.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 Československa, Bibliographia medica Slovaca,
 Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex



**ONKOLOGIE****KARDIOVASKULÁRNÍ
ONEMOCNĚNÍ****ŽILNÍ ONEMOCNĚNÍ****NEUROPSYCHIATRIE****EduServier.cz**

Odborný portál pro zdravotníky

- podpora vaší odborné praxe
- odborné vzdělávání
- novinky z kongresů
- sdílení zkušeností z klinické praxe
- vše na jednom místě

Cílem portálu **EduServier.cz**
je **podpořit péči o pacienty**

