

# Klinická farmakologie a farmacie

2025

2

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1803-5353 | Ročník 39 | 2025

## PŮVODNÍ PRÁCE

Metformin a deficit vitamínu B<sub>12</sub> – vlastní pozorování z klinické praxe

## HLAVNÍ TÉMA – NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY IMUNOSUPRESIVNÍ LÉČBY

Bezpečnost biologické a cílené léčby v revmatologii

Nežádoucí účinky systémové léčby psoriázy

Primum non nocere: Jak bezpečná je moderní terapie roztroušené sklerózy?

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Stručný přehled farmakoterapie v paliativní medicíně – část první

Antidepresiva v léčbě depresivní poruchy v těhotenství: Léčit, nebo neléčit?

Postavení glukokortikoidů v revmatologii

Konzervativní léčba endometriózy

Retatrutid: Nový přístup v léčbě obezity, diabetu mellitu a MASLD  
(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)

# Obsah

## SLOVO ÚVODEM

- 71** David Suchý  
**Slovo úvodem**

## PŮVODNÍ PRÁCE

- 72** Dana Weberová, Pavel Weber, Hana Meluzínová  
**Metformin a deficit vitamínu B<sub>12</sub> – vlastní pozorování z klinické praxe**

## HLAVNÍ TÉMA – NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY IMUNOSUPRESIVNÍ LÉČBY

- 77** Marta Olejárová  
**Bezpečnost biologické a cílené léčby v revmatologii**
- 84** David Suchý, Petra Cetkovská  
**Nežádoucí účinky systémové léčby psoriázy**
- 89** Dominika Šťastná, Dana Horáková  
**Primum non nocere: Jak bezpečná je moderní terapie roztroušené sklerózy?**

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 96** Miroslav Žiaran  
**Stručný přehled farmakoterapie v paliativní medicíně – část první**
- 103** Lenka Sušilová  
**Antidepresiva v léčbě depresivní poruchy v těhotenství: Léčit, nebo neléčit?**
- 111** Tomáš Lederer, Tomáš Soukup  
**Postavení glukokortikoidů v revmatologii**
- 117** Martin Trhlík  
**Konzervativní léčba endometriózy**
- 122** Robert Prosecký, Klaudia Hálová Karoliová  
**Retatrutid: Nový přístup v léčbě obezity, diabetu mellitu a MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)**

Vážené kolegyně a kolegové, milí čtenáři  
Klinické farmakologie a farmacie,

mám možnost několika slovy komentovat v úvodu obsah tohoto čísla, které redakce Klinické farmakologie a farmacie věnovala imunosupresivní a biologické léčbě autoimunitních onemocnění, a to zejména s ohledem na nežádoucí účinky těchto léků. Uvedená problematika je zpracována z pohledu revmatologie, dermatologie a neurologie a články pocházejí z předních pracovišť dlouholetými zkušenostmi s terapií a zapojením do registrů BL. Biologická a cílená léčba přinesla opravdovou revoluci do léčby revmatoidní artritidy, spondyloartritid, systémového lupus erythematoses a dalších revmatologických onemocnění a podobně i do léčby dalších autoimunit, jako psoriázy a roztroušené sklerózy. Časné nasazení vysoce účinné biologické nebo cílené choroby-modifikující terapie zásadně proměnilo prognózu pacientů a umožnilo efektivní potlačení zánětlivé aktivity a zpomalení progresu onemocnění. Biologická a cílená syntetická terapie však není prostá rizik. Spektrum a charakter nežádoucích

účinků se v mnoha ohledech liší od tradičních imunosupresiv a vyžadují specifický přístup v rámci monitorace a komplexní strategie léčby. Nejčastějšími nežádoucími účinky napříč třídami zůstávají infekce, zejména horních cest dýchacích, kandidózy a herpes zoster. Závažné infekce, malignity a kardiovaskulární komplikace se vyskytují vzácně, zejména u starších pacientů a osob s komorbiditami. Znalost potenciálních nežádoucích účinků a jejich včasná identifikace a řešení představují základní předpoklad úspěšné, bezpečné a dlouhodobě udržitelné biologické léčby v klinické praxi. Autoři jednotlivých textů komplexně hodnotí bezpečnost aktuálně dostupných terapií, shrnují hlavní bezpečnostní rizika spojená s jednotlivými přípravky, možnosti jejich prevence, včetně vakcinace.

Biologická léčba uvedených onemocnění je v ČR soustředěna do Center pro biologickou léčbu a sledována v klinické praxi formou zadávání dat do registrů BL – například registr ATTRA spravuje Česká revmatologická společnost ČSL JEP, Česká dermatovenerologická společnost ČSL JEP spravuje registr pacientů s lupénkou – BIOREP).

Data z reálné praxe představují nejen zdroj informací o účinnosti terapie, perzistenci na léčbě, ale zejména možnost zhodnotit bezpečnost biologické a cílené léčby v dlouhodobém kontextu. Nepřehlédnutelným zdrojem dat ze všech odborných RS center je registr ReMUS, který spravuje a provozuje nadační fond IMPULS a který od r. 2024 zajišťuje systematický sběr bezpečnostních dat.

Co říci na závěr? Biologické a cílené terapie významně měnily a mění terapeutické postupy v léčbě autoimunitních onemocnění. Nejsou prosty nežádoucích účinků, ale jak poznamenává autorka jednoho z předkládaných textů, paní doktorka Dominika Šťastná, „Primum non nocere“ dnes neznámá léčbu omezovat, ale aktivně a individualizovaně řídit rizika v kontextu moderní imunologické péče.

Přeji Vám zajímavé čtení a také krásné letní dny.

MUDr. David Suchý, Ph.D.

Primář Oddělení klinické farmakologie  
Fakultní nemocnice v Plzni

## KLINICKÁ FARMAKOLOGIE A FARMACIE ROČNÍK 39, 2025, ČÍSLO 2

TIRÁŽ

**Šéfredaktor:** doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

**Zástupkyně šéfredaktora:** PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D.

**Redakční rada:** prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc., Olomouc, doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D., Brno, PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Milan Grundmann, CSc., Ostrava, MUDr. Helena Glasová, Ph.D., Bratislava, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc, doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D., Hradec Králové, doc. MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D., Ostrava, prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., Olomouc, prof. MUDr. Jan Krejssek, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Milan Křiška, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc., Olomouc, prof. Momir Mikov, MD, Ph.D., Novi Sad, prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc., Olomouc, MUDr. David Suchý, Ph.D., Plzeň, doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D., Olomouc, doc. MUDr. Jitka Patočková, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Martin Wawruch, Ph.D., Bratislava, PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D., Brno

**Poradní sbor:** prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., Plzeň, prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc., Bratislava, doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc., Praha, doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc., Praha, prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc., Olomouc, PharmDr. Blanka Kořistková, Ph.D., Ostrava, doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc., Brno, doc. MUDr. Karel Němeček, CSc., Praha, doc. MUDr. Zoltán Paluch, Ph.D., MBA, Praha, doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D., České Budějovice, doc. MUDr. Jan Příborský, CSc., Praha, doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc., Brno, MUDr. Jan Strojil, Ph.D., Praha, MUDr. Klára Soboňová, Ph.D., Nové Zámky, MUDr. Josef Šedivý, CSc., Praha, prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., Praha, prof. MUDr. Tomáš Trnovec, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., Brno, prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Pavel Weber, CSc., Brno

### Vydavatel:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

### Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc  
tel: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

### Redaktorka:

Mgr. Hedvika Šlanhofová, slanhofova@solen.cz  
tel.: +420 778 437 996

### Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Aneta Děrešová

### Obchodní oddělení:

Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz,  
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: +420 734 567 854

### Citační zkratka:

Klin. farmakol. farm.

### Registrace MK ČR pod číslem E 7223

ISSN 1803-5353 (online)

### Časopis je indexován v:

Embase, Scopus, Bibliographia Medica Českoslovac.  
Články prochází dvojitou recenzí.

Vydavatel nese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

Redakce si vyhrazuje právo příspěvků krátit či stylisticky upravovat. Na otištění rukopisu není právní nárok.

 SOLEN  
let s vámi

# Metformin a deficit vitamínu B<sub>12</sub> – vlastní pozorování z klinické praxe

Dana Weberová<sup>2,3</sup>, Pavel Weber<sup>1,2</sup>, Hana Meluzínová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Všeobecná interní klinika LF MU a FN, Brno

<sup>2</sup>DIASTOP, diabetologická a interní ambulance, Brno

<sup>3</sup>Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN, Brno

**Úvod:** Dlouhodobé užívání metforminu může vést vedle zažívacích potíží, ke vzniku laktátové acidózy, zhoršení renálních funkcí i k deficitu vitamínu B<sub>12</sub> (VB<sub>12</sub>). Cílem naší práce bylo poukázat na rizikovost dlouhodobého užití metforminu zejména ve vyšších dávkách na konkrétním souboru námi léčených diabetiků 2. typu.

**Pacienti a metodika:** V roce 2024 bylo celkem v diabetologické ambulanci Diastop, s. r. o., (NZZ – nestátní zdravotnické zařízení) dlouhodobě léčeno 2 136 diabetiků 2. typu (T2DM), a to 1 111 mužů a 1 025 žen. Jejich věk byl 72,7 ± 12,5 roků. Z nich 70 % bylo ≥ 65 roků a 12,6 % ≥ 80 roků. Z nich bylo v roce 2024 pouze diabetickou dietou léčeno 12 % (věku 74,5 ± 10,6 roků). Preparáty PAD, inkretinovými mimetiky nebo inzulinem v roce 2024 bylo léčeno celkem 1 880 diabetiků 2. typu (88 %) průměrného věku 72,3 ± 10,7 roků. Šlo o retrospektivní studii.

**Výsledky:** Sledovanými parametry byly věk, trvání diabetu, hodnocení polyneuropatie, základní biochemické a hematologické vyšetření (krevní obraz), VB<sub>12</sub>, folát a homocystein (u nemocných s metforminem). Metforminem bylo dlouhodobě léčeno (ve studii nejméně posledních 6 měsíců) 522 osob – 250 žen a 272 mužů věku 68,8 ± 10,4 roků. Z nich 24 % bylo ≥ 65 roků a 5 % ≥ 80 roků. Výrazný pokles hladiny VB<sub>12</sub> pod 148 pmol/l jsme našli 81krát (15,5 %); hraniční výsledek v pásmu 148–221 pmol/l u 157 jedinců (30,1 %).

**Závěr:** Naše sdělení ve shodě s literaturou na souboru našich pacientů poukazuje na riziko rozvoje deficitu VB<sub>12</sub> ve vztahu k denní dávce metforminu. Podobně i věk by měl vždy být brán v úvahu jako další potencionálně rizikový faktor s respektováním všech kontraindikací a možných lékových interakcí. U diabetiků s deficitem VB<sub>12</sub> jsme nenalezli závažné klinické projevy (anémie atp.).

**Klíčová slova:** diabetes 2. typu, metformin, doba a dávka užití metforminu, deficit vitamínu B<sub>12</sub>.

## Metformin and vitamin B<sub>12</sub> deficiency – own observations from clinical practice

**Introduction:** Long-term use of metformin can lead to digestive problems, lactic acidosis, and deterioration of renal function, as well as vitamin B<sub>12</sub> deficiency. The aim of our work was to point out the risk of long-term use of metformin, especially in higher doses, in a specific group of patients with type 2 diabetes treated by us.

**Patients and methodology:** In 2024, a total of 2,136 patients with type 2 diabetes (T2DM) were treated in the diabetes outpatient clinic Diastop, l. t. d. (non-state health-care facility) a long time – 1,111 men and 1,025 women. Of these, 70 % were ≥ 65 years old and 12.6 % were ≥ 80 years old. Their age was 72.7 ± 12.5 years. Of these, 12 % (age 74.5 ± 10.6 years) were treated with a diabetic diet alone in 2024. A total of 1,880 patients with T2DM (88 %) with an average age of 72.3 ± 10.7 years were treated with OAD preparations, incretin mimetics or insulin in 2024. It was a retrospective study.

### DECLARATIONS:

#### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

#### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

#### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

#### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(2):72-76

<https://doi.org/10.36290/far.2025.033>

Článek přijat redakcí: 17. 3. 2025

Článek přijat k tisku: 9. 6. 2025

prof. MUDr. Pavel Weber, CSc.

[weber.pavel@fnbrno.cz](mailto:weber.pavel@fnbrno.cz)

**Results:** The monitored parameters were age, duration of diabetes, assessment of polyneuropathy, basic biochemical and hematological examination (blood count), VB<sub>12</sub>, folate and homocysteine (in patients with metformin). Metformin was treated long-term (in the study for at least the last 6 months) by 522 people – 250 women and 272 men aged 68.8 ± 10.4 years. Of these, 24 % were ≥ 65 years old and 5 % were ≥ 80 years old. A significant decrease in VB<sub>12</sub> levels below 148 pmol/l was found in 81 cases (15.5 %); a borderline result in the range of 148–221 pmol/l in 157 individuals (30.1 %).

**Conclusion:** Our report, in agreement with the literature, on our patient population points to the risk of developing VB<sub>12</sub> deficiency in relation to the daily dose of metformin. Similarly, age should always be taken into account as another potential risk factor, respecting all contraindications and possible drug interactions. We did not find any serious clinical manifestations (anemia, etc.) in T2DM patients with VB<sub>12</sub> deficiency.

**Key words:** type 2 diabetes, metformin, duration and dose of metformin use, vitamin B<sub>12</sub> deficiency.

## Úvod

Diabetes mellitus (DM) je chronické a pozvolna progredující onemocnění. Možnosti jeho kompenzace se během let postupně zhoršují přes všechnu snahu lékařů používajících moderní diagnostické i terapeutické postupy (1, 2). Jeho medicínský i celospolečenský význam v posledních desetiletích stoupá jak díky rostoucí prevalenci DM, tak i díky četnosti a závažnosti pozdních komplikací, jejichž výskyt také roste s prodlužující se střední délkou života (3, 4).

V současnosti jsme svědky permanentního prodlužování střední délky života spojeného s masivní geriatrizací medicíny a seniorizací populace, a to nejen v průmyslově vyspělých zemích, ale doslova na celé planetě (3, 5). Vedle této zásadní demografické skutečnosti pozorujeme celosvětově pandemii obezity a diabetu mellitu, zejména 2. typu (T2DM) (6, 7). V posledních 3 dekádách se jejich počet více než zdvojnásobil u T2DM (8) a ztrojnásobil u obezity (9). Pochopitelně velmi výraznou část budou tvořit především diabetici vyššího věku (3, 4, 10, 11).

Pestrá škála metabolických, smyslových, makro – i mikrovaskulárních změn doprovází výskyt DM ve stáří a přispívá ke zkrácení šance dalšího aktivního života. Celkový vliv komorbidit na průběh onemocnění starších diabetiků je zcela zásadní. Stoupající věk u DM bývá navíc spojen s častější hospitalizací a delším pobytem na lůžku obecně.

Metformin stále představuje antidiabetikum 1. volby u nemocných s T2DM, přestože od jeho objevu uplynulo již více než 100 let (12). V léčbě je v této indikaci úspěšně používán více než 60 roků (13). Snižuje hladinu glukózy snížením jaterní glukoneogeneze, poklesem střevní absorpce glukózy a jako inzulínový senzitivizér zvyšuje její vychytávání ve svalch (14).

Dlouhodobé užívání metforminu může vést vedle zažívacích potíží, ke vzniku laktátové acidózy, zhoršení renálních funkcí i k deficitu vitamínu B<sub>12</sub> (15, 16). Možný nedostatek vitamínu B<sub>12</sub> (VB<sub>12</sub>) při léčbě metforminem nabývá celosvětově na významu, zejména ve světle stále rostoucí populace jedinců s T2DM, prediabetu, inzulínové rezistence a syndromu polycystických ovarií (17, 18).

Cílem naší práce bylo poukázat na rizikovitost dlouhodobého užití metforminu, zejména ve vyšších dávkách na konkrétním souboru námi dlouhodobě léčených diabetiků 2. typu.

## Pacienti a metodika

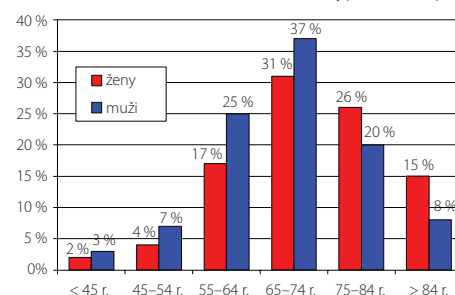
Od roku 2011 do prosince 2024 bylo v naší ambulanci dlouhodobě sledováno a léčeno v tomto časovém období okolo 2 000 diabetiků. V roce 2024 to bylo celkem 2 562 nemocných s diabetem, případně metabolickým syndromem s poruchou glukózové tolerance, kteří pocházeli z přílehlé spádové oblasti města Brna, kde žije cca 25 000 obyvatel. Epidemiologicky poukazuje toto číslo na 10% prevalenci DM v této spádové oblasti. Z tohoto počtu bylo s T2DM 2 136 (1 111 mužů a 1 025 žen). Jejich věk byl 72,7 ± 12,5 roků. Z nich bylo v roce 2024 pouze diabetickou dietou léčeno 12 % (věku 74,5 ± 10,6 r.). Preparáty PAD, inkretinovými mimitiky nebo inzulínem v roce 2024 bylo léčeno celkem 1 880 diabetiků 2. typu (88 %) průměrného věku 72,3 ± 10,7 r. Byli mladší oproti diabetikům léčeným pouze dietou (t = 3,174; p < 0,01). Věkové složení všech T2DM v procentech zachycuje graf 1. Ze všech dispenzarizovaných diabetiků bylo ve věku ≥ 65 r. 70 % a nad 80 r. 12,6 %.

Graf 2 zachycuje základní přehled užití léčby T2DM v 2024.

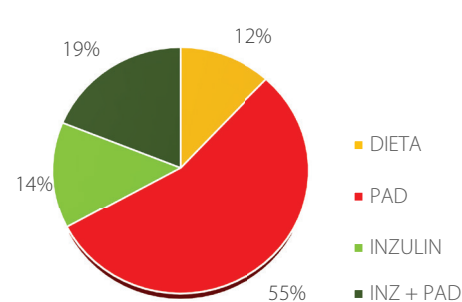
Z nich bylo 65 % léčeno perorálními antidiabetiky nebo inkretinovými mimitiky. Struktura jejich užití u T2DM mimo inzulínu zobrazuje graf 3. Metformin byl mezi nimi zastoupen u 52 % léčených, z toho v monoterapii u 58 %; kde byl použit metformin, a u zbytku (42 %) byl užit v kombinaci s dalším antidiabetikem.

Trvání T2DM od zjištění bylo 13,2 ± 11,7 r. Počet dlouhodobě užívaných léků byl 5,9 ± 2,9. Z pozdních komplikací v roce 2024 byla přítomna chronická renální insuficience (CHRI) v různé formě (od mikroalbuminurie až po těžkou chronickou renální insuficienci, včetně dialýzy) u 35 %; diabetická retinopatie u 17,4 % a syndrom diabetické nohy (včetně diabetické

**Graf 1.** Věkové složení diabetiků 2. typu, Diastop



**Graf 2.** Základní přehled užití léčby u 2 136 – T2DM – v 2024



DIETA – jen diabetická dieta; PAD – perorální antidiabetika; INZ – inzulín (KIL – klasická inzulínová léčba a IIL – intenzifikovaná inzulínová léčba); inzulín + PAD

polyneuropatie, diabetické angiopatie a různých defektů, vředů a amputací v anamnéze na dolních končetinách) u 20,5 %.

Obézní s BMI ≥ 30 byly častěji ženy než muži (57,0 % vs. 55,2 % – bez statistické významnosti rozdílu), morbidní obezita (BMI ≥ 40) byla v poměru 10,9 % vs. 6,7 % (opět vyšší u žen,  $\chi^2 = 9,760$ ;  $p < 0,005$ ).

Všechny výpočty jsme prováděli na PC, kde je celý soubor uložen v záznamové databázi. Ke statistickému zhodnocení základních statistických dat (průměry a směrodatné odchylky) výsledků všech analýz byly použity: Studentův t-test a chi-kvadrát.

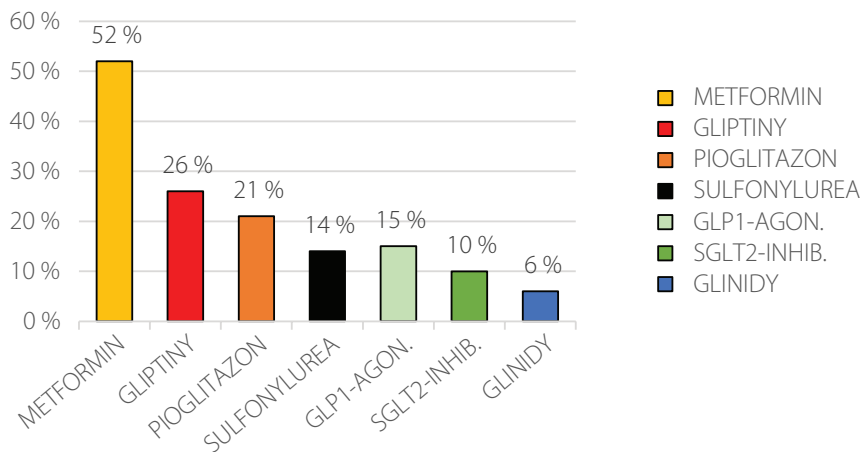
### Výsledky

Průřezová kohortní studie byla zaměřena na vyhodnocení rizika poklesu hladin VB<sub>12</sub> při léčbě metforminem během roku 2024. Sledovanými parametry byly věk, trvání diabetu, hodnocení polyneuropatie, základní biochemické a hematologické vyšetření (krevní obraz). Tab. 1 zachycuje základní charakteristiku a výsledky všech T2DM s a bez metforminu: věk (se zohledněním jedinců nad 65 a 80 roků), BMI, prevalence obezity III. st., obvod pasu, věk zjištění T2DM, trvání T2DM, přítomnost polyneuropatie, HbA<sub>1c</sub>, počet aktuálně užívaných léků, hemoglobin (a to včetně statistické významnosti rozdílu obou souborů).

Metforminem bylo dlouhodobě léčeno (ve studii nejméně posledních 6 měsíců) 522 osob (Tab. 2) – 250 žen a 272 mužů věku 68,8 ± 10,4 r. Z nich bylo ≥ 65 roků 24 % a ≥ 80 r. 5 %. Pacienti s anamnézou gastrektomie, kolektomie, IBD nebo perniciózní anémie byli vyloučeni.

Průměrná hladina VB<sub>12</sub> v souboru všech 522 diabetiků na metforminu je zachycena v Tab. 2. Výrazný pokles hladiny VB<sub>12</sub> pod 148 pmol/l jsme našli u 81 jedinců (15,5 %;  $p < 0,01$ ); hraniční výsledek v pásmu 148–221 pmol/l u 157 jedinců (30,1 %;  $p < 0,01$  proti normálu). Velmi významný pokles VB<sub>12</sub> pod 100 pmol/l jsme zjistili 26krát (75,5 ± 19,3 pmol/l). V optimálním pásmu mělo hladinu VB<sub>12</sub> na dlouhodobé terapii metforminem 54,4 %. Tyto hladiny mají statisticky významný rozdíl u 81 diabetiků s poklesem VB<sub>12</sub>. Dále Tab. 2 zachycuje snížený folát a zvýšený homocystein. Zvýšený homocystein může přesněji předpovídat deficit VB<sub>12</sub> ve tkáních. Jeho zvýšení souvisí se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních chorob, kognitivních

**Graf 3.** Struktura užití neinzulinové antidiabetické léčby v monoterapii nebo kombinacích u 1 385 pacientů – T2DM mimo inzulinu, Diastop 2024



**Tab. 1.** Základní charakteristika pacientů a výsledky bez a s léčbou metforminem: věk, zjištění T2DM, vznik, trvání (vše roky), HbA<sub>1c</sub> (IFCC – mmol/mol), užívané léky BMI, obvod pasu a další

	Met. -	Met. +	T-test
Počet	1020 (48 %)	1116 (52 %)	
Věk průměr (roky)	74,3 ± 10,7	72,3 ± 11,1	
Σ T2DM ≥ 65 r.	76 %	24 %	
Σ T2DM ≥ 80 r.	18,5 %	5 %	
BMI	30 ± 9,7	32,7 ± 5,8	P < 0,01
Obezita III. st.	6,8 %	13,6 %	
Obvod pasu (cm)	101,1 ± 16,1	108 ± 19,0	P < 0,01
Zjištění T2DM	55,8 ± 11	52,6 ± 11,6	P < 0,01
Trvání T2DM (roky)	11,9 ± 11,6	15,0 ± 8,7	P < 0,01
Polyneurop.	15,6 %	20 %	
HbA <sub>1c</sub>	57,6 ± 14,5	51,9 ± 13,0	P < 0,01
Σ léky	5,5 ± 3,0	6,2 ± 2,9	P < 0,01
Hemoglobin (g/l)	145 ± 16,9	139 ± 24,2	P = NS

**Tab. 2.** Diabetici dlouhodobě na metforminu podle hladiny vitamínu B<sub>12</sub>: normální, hraniční a snížená hladina (\*\* p < 0,01), absolutní a relativní počet, snížený folát a zvýšený homocystein

	Vit. B <sub>12</sub> v normě (> 221 pmol/l)	Vit. B <sub>12</sub> hraniční 148–221 pmol/l	Vit. B <sub>12</sub> snížený < 148 pmol/l
Absolutní počet diabetiků	284	157	81
Relativní počet diabetiků	54,4 %	30,1 %	15,5 %
Vitamin B <sub>12</sub>	361,0 ± 159,1 **	185,6 ± 20,7	110,6 ± 29 **
Folát snížený	5 %	8 %	37,5 %
Homocystein zvýšený	20 %	35 %	75 %

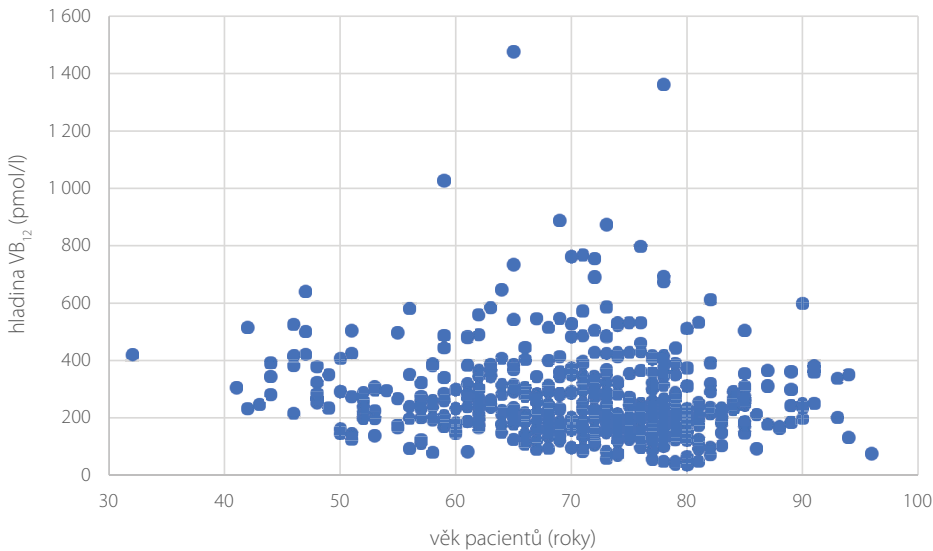
poruch, chronických nemocí ledvin i rakoviny. Byl zvýšený u 75 % diabetiků (s metforminem) s nízkým VB<sub>12</sub> v séru oproti 20 %, kde byl VB<sub>12</sub> v pásmu normy. Folát byl snížený u 5 % s normální hladinou VB<sub>12</sub>, zatímco u snížené hladiny VB<sub>12</sub> byl snížený u 37,5 %.

Graf 4 formou XY bodového grafu zachycuje u jedinců s T2DM na metforminu rozložení vztahu věku v souboru (osa x) a hladiny VB<sub>12</sub> (osa y) – koeficient korelace neprokazuje jejich vztah ve smyslu regresního vztahu ( $r = -0,123$ ). Roky dlouhodobého užívání metforminu neměly u našich nemocných vliv na pokles VB<sub>12</sub>,

u skupiny s poklesem VB<sub>12</sub> (81 osob), zatímco denní dávka ano ( $p < 0,05$ ), jak ukazuje Tab. 3.

### Diskuze

Medikamentózní léčba T2DM je užitá tam, kde by dietní a režimová opatření byla nedostačující. Základním předpokladem možného použití neinzulinových preparátů je zachovaná inzulinová sekrece. Klíčovou roli při jejich výběru bude sehrávat vedle jejich efektu, kardiovaskulární (KV) a renální bezpečnost, komorbidity, věk, riziko hypoglykemie, obezita a v neposlední řadě i cena (1, 2, 19).

**Graf 4.** Bodový graf zachycující věk pacientů s T2DM (osa x) a hladinu VB<sub>12</sub> (osa y) v našem souboru**Tab. 3.** Roky užívání metforminu a denní dávka po dobu nejméně 6 měsíců podskupiny 81 osob se sníženou hladinou VB<sub>12</sub> (\**p* < 0,05)

Roky užití met.	< 10 roků	10–20 roků	> 20 roků
Počet v %	5,2%	6%	3,4%
Denní dávka met.	< 1 000 mg/d.	1 000–2 000 mg/d.	> 2 000 mg/d.
Počet v %	2%	4,5% *	7,8%

I u našeho souboru nemocných s T2DM v případě užití antidiabetické medikace šlo u 52 % z nich o metformin (Tab. 1).

Metformin si stále udržuje svoje dominantní postavení mezi antidiabetiky u T2DM, ve správné indikaci obstál ve zkoušce času a je stále používán v monoterapii nebo v kombinaci s jinými antidiabetiky či inzulinem. Metformin je devátým nejčastěji předepisovaným lékem na světě. Odhaduje se, že tento lék dostává nejméně 120 milionů diabetiků.

Jeho použití v klinické praxi stále stoupá s ohledem na jeho vysokou efektivitu, snadnou dostupnost a relativně nízkou cenu (20). Patří mezi léky 1. volby, které představují zlatý standard (zejména u obézních diabetiků). Metformin – působí extrapancreaticky snížením glukoneogeneze v játrech, zvýšením glykogeneze a glukózové utilizace v tukové i svalové tkáni, omezením střevní absorpce, zlepšením dyslipidemie. Naše výsledky (graf 3), kde jeho užití činilo 52 % nemocných, jsou v plné shodě s doporučeními jiných autorů (6, 7, 13). Metformin je vhodný u obézních diabetiků, neboť působí i mírně anorekticky (21). Hypoglykemii nevyvolává. Je možno jej kombinovat s DPP4 inhibitory, pioglitazonem, sulfonylureou (SU), metiglinidy i inzulinem. Mezi kontraindikace jeho použí-

tí bude patřit: závažné renální selhání (eGFR < 0,5 ml/s); akutní stavy vyvolávající potenciálně změnu renálních funkcí jako dehydratace, těžká infekce, šok; onemocnění, která mohou vyvolávat tkáňovou hypoxii (akutní nemoc nebo akutní zhoršení chronické) jako dekompenzované srdeční selhání, respirační selhání, prodělaný infarkt myokardu, šok, porucha funkce jater atp. Nezbytné jsou pravidelné kontroly renálních funkcí, aby byla včas odhalena případná preexistující renální insuficience. Dále je nezbytné důsledné sledování klinického stavu a dalších krevních odběrů.

Podobně jako jiní autoři (13, 15, 22, 23) ukazují naše výsledky (graf 1) na významné zastoupení jedinců vyšších věkových ročníků s diabetem. Ze všech dispenzarizovaných diabetiků bylo ve věku ≥ 65 r. 70% a nad 80 r. 12,6%.

I když u našich nemocných s T2DM představoval metformin zlatý standard a lék 1. volby, pokud nebyl kontraindikován, byl užit u 52 % T2DM. Tab.1 ukazuje, že nemocní s metforminem byli mladší, měli vyšší stupeň obezity, T2DM se u nich objevil dříve a jeho trvání bylo delší, častěji byla přítomna polyneuropatie a počet užívaných léků byl vyšší (Tab. 1). HbA<sub>1c</sub> byl ve srovnání s jedinci bez metforminu lepší. I naše výsledky ve shodě

s jinými autory (18, 20) potvrzují správnost jeho užití u vhodných nemocných.

Mechanismus, kterým metformin snižuje hladiny vitamínu B<sub>12</sub> v séru, nebyl plně objasněn, ale nejpravděpodobnější hypotézou je, že metformin antagonizuje kationt vápníku a ten interferuje s membránovým účinkem komplexu IF-vitamin B<sub>12</sub>, který se váže na cubilinový receptor v terminálním ileu (20, 24). Prevalence deficitu VB<sub>12</sub> u léčby metforminem kolísá podle literatury mezi 6–50%. Každý další rok užívání metforminu byl spojen s 5% zvýšením pravděpodobného nedostatku VB<sub>12</sub>. Přestože vztah mezi deficitem VB<sub>12</sub> a metforminem je dobře prokázán, zůstávají stále výsledky studií o přesném účinku dávky a doby užívání metforminu nekonzistentní (25). K této rozporuplnosti v odborné literatuře přispívá i fakt, že neexistuje jednoznačný konsenzus definice deficitu VB<sub>12</sub> (26).

Na riziko deficitu VB<sub>12</sub> upozorňuje řada studií. Diabetes Prevention Program (DPP) a DPP Outcomes Study (DPPOS) představuje jednu z nejdelších a největších studií léčby metforminem (27). De Jager (28) již dříve upozornil, že metformin během 4,3 roku užívání snížil koncentraci VB<sub>12</sub> o 19%, zvýšil koncentraci homocysteinu o 5% a byl spojen s 11násobným rizikem poklesu hladiny VB<sub>12</sub> ve srovnání s placebem.

Nezjistili jsme ani významný rozdíl v případném poklesu hladin VB<sub>12</sub> mezi muži a ženami na rozdíl od Al Zoubiho (20), který nalezl u mužů nižší hladiny ve srovnání se ženami. U dospělých s normální funkcí gastrointestinálního traktu je biologická dostupnost vitamínu B<sub>12</sub> od 4,5% do 83% v závislosti na zdroji potravy a nasycení trávicích bílkovin (25). Jeho suboptimální koncentrace vedou k makrocytóze, neurologickým změnám, hyperhomocysteinemii a zvýšeným koncentracím kyseliny methylmalonové (25).

Pro pokles hladiny VB<sub>12</sub> se stále více jeví jako zásadní dlouhodobé užívání metforminu (≥ 6 měsíců) a jeho vysoké denní dávky (≥ 2 000 mg) (17, 27, 29). Nicméně v současné době nejsou k dispozici žádné jednoznačné pokyny pro screening VB<sub>12</sub> u pacientů léčených metforminem. Hraniční hodnoty hladin VB<sub>12</sub> přitom mohou vést jak k jeho podceňování, tak i přeceňování. My jsme se řídili při hodnocení (Tab. 2) doporučeními Infanteho (17), který uvádí jako nízkou hladinu VB<sub>12</sub> < 148 pmol/l a hladiny 148–221 pmol/l jako „hraniční nebo mezní nedostatek“. Podobně

jako v literatuře (20, 22) jsme zjistili závažný pokles VB<sub>12</sub> u 15,5 % respondentů s metforminem a hraniční hladinu u 30,1 %, zatímco normální hladinu VB<sub>12</sub> jsme potvrdili u 54,4 % při jeho dlouhodobém užívání. U lidí s metforminem starších nad 65 let doporučuje Martin (30) screening VB<sub>12</sub>. Vztah k věku při správné indikaci, respektování všech kontraindikací a možných lékových interakcí jsme nepozorovali (graf 4;  $r = -0,123$ ). V Tab. 3 uvádíme denní dávku nad 2 000 mg spojenou s poklesem VB<sub>12</sub> u 7,8 % na rozdíl od denní dávky pod 1 000 mg, kde činí jen 2 %. Pokud jde o úvahu nad roky užití metforminu (Tab. 3), nejeví se u našich T2DM při adekvátní indikaci a respektování nežádoucích účinků a lékových interakcí ani po 20 letech jako rizikové (viz Tab. 3), kde na metforminu po 10–20 letech je pokles VB<sub>12</sub> u 6 % a po 20 letech dokonce jen 3,4 %.

Nedostatek VB<sub>12</sub> vede k vzestupu homocysteinu, poruše syntézy DNA a hematologickým

abnormalitám (megaloblastová anémie a hypersegmentace neutrofilů (29, 30). Vyšší homocystein a nižší folát jsme zjistili častěji u skupiny se sníženým VB<sub>12</sub>. Anémie jsme nenalezli častěji u metforminové skupiny. Periferní neuropatie jsme podobně jako jiní autoři (31, 32) zjistili častěji u metforminové skupiny (Tab. 1). Řada autorů uvádí vyšší výskyt pro neurokognitivní projevy, jako jsou špatná paměť, intelektové poruchy, demence, delirium a deprese (33, 34, 35). Thewjitcharoen (24) upozorňuje u seniorů vedle kognitivních poruch i na vyšší výskyt instability, pádů a syndrom frailty.

Langan (14) považuje screening VB<sub>12</sub> jako odůvodněný u jedinců po resekci žaludku, IBD střev, u užívání metforminu déle než 6 měsíců, abúzu PPI nebo H2 blokátorů, u veganů nebo přísných vegetariánů a seniorů nad 75 let (23). Na vhodnost suplementace VB<sub>12</sub> při zjištěném deficitu (perorálně nebo injekčně) a ústup klinických potíží upozorňuje řada au-

torů (14, 20, 36) a potvrzují to i naše zkušenosti z každodenní klinické praxe.

## Závěr

Riziko nedostatku VB<sub>12</sub> bude v budoucnu stále více aktuální s ohledem na rostoucí prevalenci T2DM, prediabetu, obezity, inzulínové rezistence i syndromu polycystických ovarii léčených celosvětově metforminem.

Doba užívání metforminu a denní dávka sehrávají zásadní roli v rozvoji možného deficitu vitamínu B<sub>12</sub> (37). Podobně i věk by měl vždy být brán v úvahu jako další potencionálně rizikový faktor s respektováním všech kontraindikací a možných lékových interakcí. Naše výsledky vedly ke změně zavedené klinické praxe v naší ambulanci. U výše zmíněných rizikových skupin léčených metforminem závěrem podtrhujeme potřebu zvýšeného povědomí a monitoring hladin VB<sub>12</sub> nejméně jednou ročně.

## LITERATURA

- Bhatt AS, Luo N, Solomon N, et al. TECOS Study Group. International variation in characteristics and clinical outcomes of patients with type 2 diabetes and heart failure: Insights from TECOS. *Am Heart J.* 2019;218:57-65.
- Pinto LC, Rados DV, Remonti LR, et al. Patient-centered Management of Type 2 Diabetes Mellitus Based on Specific Clinical Scenarios: Systematic Review, Meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(11):dgaa534.
- Krajčík Š a kol. Geriatria, 2. vydání, doplněné a přepracované. Bratislava: Herba, 2022.
- Walter L, Chang A (eds.). *Current Geriatric Diagnosis and Treatment 3rd Edition.* NY, Mc Graw Hill Education: 2020.
- Smailhodzic E, Hooijsma W, Boonstra A, et al. Social media use in healthcare: A systematic review of effects on patients and on their relationship with healthcare professionals. *BMC Health Services Research*; 16, Article number: 442 (2016); <https://doi.org/10.1186/s12913-016-1691-0>
- Khattab R, Albannawi M, Alhajj Mohammed D, et al. Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency among Type 2 Diabetes Mellitus' Patients: A Systematic Review. *Curr Diabetes Rev.* 2023;19(4):e180422203716.
- Pelikánová T, Bartoš V, eds. *Praktická diabetologie.* Praha, Maxdorf, 2018:814.
- Sayedali E, Yalin AE, Yalin S. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. *World J Diabetes.* 2023;14(5):585-593.
- Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(1):G1-G32.
- Balsa A, Diáz C. Social interactions in health behaviors and conditions. <https://doi.org/10.1093/acrefore/9780190625979.013.17> Published online: 26 March 2019.
- Fillit HM, Rockwood K, Young JB. *Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology.* Seventh ed. Philadelphia, Elsevier Health Sciences, 2016:1119.
- Chaudhary S, Kulkarni A. Metformin: Past, Present, and Future. *Curr Diab Rep.* 2024;24(6):119-130. Epub 2024 Apr 3.
- Chan JCN, Yang A, Chu N, et al. Current type 2 diabetes guidelines: Individualized treatment and how to make the most of metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(Suppl 3):55-74.
- Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: Recogni-

- tion and Management. *Am Fam Physician.* 2017;96(6):384-389.
- Yang W, Cai X, Wu H, Ji L. Associations between metformin use and vitamin B12 levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes.* 2019;11(9):729-743. Epub 2019 Mar.
- Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolism Review.* 2016;42(5):316-327.
- Infante M, Leoni M, Caprio M, et al. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind. *World J Diabetes.* 2021;12(7):916-931.
- Al Zoubi MS, Al Kreasha R, Aqel S, et al. Vitamin B12 deficiency in diabetic patients treated with metformin: A narrative review. *Diabetes Obes Metab.* 2024; Suppl 3:55-74. Epub 2024 Jul 11.
- Yandrapalli S, Jolly G, Horblitt A, et al. Cardiovascular Safety and Benefits of Noninsulin Antihyperglycemic Drugs for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus-Part 1. *Cardiol Rev.* 2020;28(4):177-189.
- Al Zoubi MS, Al Kreasha R, Aqel S, et al. Vitamin B12 deficiency in diabetic patients treated with metformin: A narrative review. *Ir J Med Sci.* 2024;193(4):1827-1835. Epub 2024 Feb.
- Haber R, Zarzour F, Ghezawi M, et al. The impact of metformin on weight and metabolic parameters in patients with obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(5):1850-1867.
- Huynh DT, Nguyen NT, Do MD. Vitamin B12 deficiency in diabetic patients treated with metformin: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2024;19(4):e0302500.
- Tiwari A, Kumar SR, Satone PD, et al. Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency in Patients With Type-2 Diabetes Mellitus. *Cureus.* 2023;15(10):e47771.
- Thewjitcharoen Y, Chongvoranond P, Nakasatien S, et al. Metformin-Associated Vitamin B12 Deficiency: An Underrecognized Complication. *JCEM Case Reports.* 2024;2:1-5.
- Fituri S, Akbar Z, Ganji V. Impact of metformin treatment on cobalamin status in persons with type 2 diabetes. *Nutr Rev.* 2023;82(4):553-560.
- Yadav A, Jyoti S, Mehta RK, et al. Vitamin B12 Deficiency

- among Metformin Treated Type 2 Diabetic Mellitus Patients Visiting the Department of Medicine of a Tertiary Care Centre. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2023;61(267):861-863.
- Aroda VR, Edelstein DL, Goldberg RB, et al. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(4):1754-1761.
- de Jager J, Kooy A, Leher P, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2010;340:c2181.
- Hurley-Kim K, Vu CH, Dao NM, et al. Effect of Metformin Use on Vitamin B12 Deficiency Over Time (EMBER): A Real-World Evidence Database Study. *Endocr Pract.* 2023;29(11):862-867.
- Martin D, Thaker T, Shreve M, et al. Assessment of vitamin B12 deficiency and B12 screening trends for patients on metformin: a retrospective cohort case review. *BMJ Nutr Prev Health.* 2021;4(1):30-35.
- Bell DS. Metformin-induced vitamin B12 deficiency presenting as a peripheral neuropathy. *South Med J.* 2010;103:265-267.
- Pratama S, Lauren BC, Wisnu W. The efficacy of vitamin B12 supplementation for treating vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in metformin-treated type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16(10):102634.
- Köbe T, Witte AV, Schnelle A, et al. Vitamin B-12 concentration, memory performance, and hippocampal structure in patients with mild cognitive impairment. *Am J Clin Nutr.* 2016;103:1045-1054.
- Campbell JM, Stephenson MD, de Courten B, et al. Metformin Use Associated with Reduced Risk of Dementia in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2018; 65(4):1225-1236.
- Liccini A, Malmstrom TK, Morley JE. Metformin use and cognitive dysfunction among patients with diabetes mellitus. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17:1063-1065.
- Silverii GA. Optimizing metformin therapy in practice: Tailoring therapy in specific patient groups to improve tolerability, efficacy and outcomes. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(Suppl 3):42-54.

# Bezpečnost biologické a cílené léčby v revmatologii

Marta Olejárová

Revmatologický ústav, Revmatologická klinika 1. LF UK Praha

Biologická a cílená léčba zásadně proměnila terapeutický přístup k pacientům se zánětlivými revmatickými onemocněními, mezi něž patří revmatoidní artritida (RA), axiální spondyloartritida (axSpA), psoriatická artritida (PsA) a nověji také systémový lupus erythematodes (SLE) či systémová sklerodermie (SSc). Díky cílené modulaci klíčových struktur imunitní odpovědi vykazují biologická léčiva ve srovnání s konvenčními syntetickými chorobu-modifikujícími antirevmatiky (csDMARDs) vyšší terapeutickou účinnost a často i příznivější bezpečnostní profil.

Biologická a cílená syntetická terapie však není prostá rizik. Spektrum a charakter nežádoucích účinků se v mnoha ohledech liší od tradičních imunosupresiv a vyžadují specifický přístup v rámci monitorace a komplexní strategie léčby. Tento přehledový článek se zaměřuje na bezpečnostní profil všech v současnosti dostupných biologických a cílených syntetických DMARDs (bDMARDs, tsDMARDs) používaných v terapii zánětlivých revmatických onemocnění, a to s důrazem na jejich praktické uplatnění. Mezi tyto léčivé přípravky patří inhibitory TNF $\alpha$ , inhibitory IL-6, blokátory kostimulačního signálu, anti-CD20 protilátky, inhibitory IL-17, IL-23, IL-12/23, inhibitory BLYS a léčiva cílená na interferony typu I.

Znalost potenciálních nežádoucích účinků a jejich včasná identifikace a řešení představují základní předpoklad úspěšné, bezpečné a dlouhodobě udržitelné biologické léčby v klinické praxi.

**Klíčová slova:** zánětlivá revmatická onemocnění, biologická léčba, cílené syntetické DMARDs, bezpečnost léčby, nežádoucí účinky, revmatoidní artritida, psoriatická artritida, axiální spondyloartritida, systémový lupus erythematodes, systémová sklerodermie, inhibitory TNF $\alpha$ , inhibitory IL-6, blokátory kostimulačního signálu, anti-CD20 protilátky, inhibitory IL-17, inhibitory IL-23, inhibitory IL-12/23, inhibitory BLYS, inhibitory interferonů typu I.

## The safety of biological and targeted therapies in rheumatology

Biological and targeted synthetic agents have fundamentally transformed the therapeutic approach to patients with inflammatory rheumatic diseases, including rheumatoid arthritis (RA), axial spondyloarthritis (axSpA), psoriatic arthritis (PsA), and more recently also systemic lupus erythematosus (SLE) and systemic sclerosis (SSc). By targeting key components of the immune response, biologic therapies demonstrate superior efficacy and often a more favorable safety profile compared to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs).

However, biologic and targeted synthetic therapies are not without risks. The spectrum and nature of adverse events differ substantially from those associated with traditional immunosuppressants and require specific strategies for monitoring and management. This review focuses on the safety profiles of all currently available biological and targeted synthetic DMARDs (bDMARDs, tsDMARDs) used in the treatment of inflammatory rheumatic diseases, with an emphasis on practical clinical application. These agents include TNF $\alpha$  inhibitors, IL-6 inhibitors, co-stimulation blockers, anti-CD20 monoclonal antibodies, IL-17, IL-23, and IL-12/23 inhibitors, as well as agents targeting B-lymphocyte stimulator (BLYS) and type I interferons.

### DECLARATIONS:

#### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

#### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

#### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

#### Funding/Support:

Podpořeno projektem MZ ČR koncepčního rozvoje výzkumné organizace 023728.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(2):77-83

<https://doi.org/10.36290/far.2025.034>

Článek přijat redakcí: 27. 5. 2025

Článek přijat k tisku: 11. 6. 2025

**MUDr. Marta Olejárová, CSc.**

olejarova@revma.cz

Awareness of potential adverse effects, along with timely identification and management, are essential prerequisites for the safe, effective, and sustainable use of biologic therapies in clinical practice.

**Key words:** inflammatory rheumatic diseases, biological therapy, targeted synthetic DMARDs, treatment safety, adverse effects, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, TNF $\alpha$  inhibitors, IL-6 inhibitors, costimulation signal blockers, anti-CD20 monoclonal antibodies, IL-17 inhibitors, IL-23 inhibitors, IL-12/23 inhibitors, BLYS inhibitors (also known as BAFF inhibitors), type I interferon inhibitors.

## Úvod

Biologická léčiva zásadně změnila terapeutický přístup k pacientům se zánětlivými revmatickými onemocněními, jako jsou revmatoidní artritida (RA), axiální spondyloartritidy (axSpA), psoriatická artritida (PsA) a v poslední době i systémový lupus erythematosus (SLE) či systémová sklerodermie (SSc). Díky své cílené účinnosti na klíčové molekuly autoimunitní reakce vykazují vyšší účinnost a často i lepší toleranci nežli konvenční syntetické chorobu-modifikující antirevmatické léky (csDMARDs). Nicméně každá farmakologická intervence imunitního systému je spojena s potenciálními riziky.

Tento článek poskytuje přehled nežádoucích účinků biologických DMARDs (bDMARDs) a cílených syntetických DMARDs (tsDMARDs) se zaměřením na jejich mechanismy, frekvenci a klinickou závažnost. Diskutovány jsou především infekční komplikace (včetně reaktive latentních infekcí), imunologické a alergické reakce, riziko malignit, hematologické abnormality i paradoxní imunologické jevy. V textu jsou dále reflektovány rozdíly mezi jednotlivými farmakologickými třídami – anti-TNF $\alpha$ , anti-IL-6, inhibitory JAK, anti-CD20, anti-IL-17, anti-IL-12/23 a další.

Přestože jsou tyto léky vysoce účinné, jejich podávání je spojeno s rizikem nežádoucích účinků, které je třeba znát a důsledně monitorovat.

## Inhibitory TNF $\alpha$

Inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF $\alpha$ ) představují základní pilíř biologické léčby řady autoimunitních a zánětlivých onemocnění, včetně RA, axSpA, PsA, psoriázy, Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy. Jedná se o historicky nejstarší a největší skupinu biologických léků, jež se v klinické medicíně užívají více než 20 let, proto je klinických poznatků týkajících se bezpečnosti této anti-TNF léčby nejvíce (1, 2).

Jedná se o monoklonální protilátky proti TNF $\alpha$  (**infliximab**, **adalimumab**, **golimumab**), pegylovaný fragment monoklonální protilátky proti TNF $\alpha$  (**certolizumab**) a fúzovaný protein složený z receptoru pro TNF $\alpha$  a Fc fragmentu humánního imunoglobulinu (**etanercept**), jež má mírně odlišný mechanismus účinku (1, 3). Klinické indikace i výskyt některých nežádoucích účinků se proto u monoklonálních protilátek a etanerceptu liší (3).

Obecně nejčastějším nežádoucím účinkem inhibitorů TNF $\alpha$  jsou infuzní a injekční reakce (až 10 %) (3). Infuzní reakce po infliximabu se projevují horečkou, třesavkou, bolestmi hlavy. Anafylaktické reakce jsou vzácné, avšak častější nežli u jiných inhibitorů TNF $\alpha$ . Injekční reakce v místě vpichu u subkutánních preparátů se projevují zarudnutím, citlivostí či svěděním. Lokální reakce nebývají závažné, k přerušení léčby zpravidla nevedou a časem mohou i vymizet (3).

Běžným průvodním projevem imunosupresivního působení inhibitorů TNF $\alpha$  jsou infekce – nejčastěji infekce horních cest dýchacích, ale i závažné a oportunní infekce jako histoplazmóza, listerióza, herpes zoster aj. Riziko infekcí je vyšší u indikace RA a v kombinaci s jinými imunosupresivy (1, 4).

Specifickým závažným problémem léčby inhibitory TNF $\alpha$  je riziko exacerbace latentní tuberkulózy; toto riziko je vyšší u monoklonálních protilátek, nejnižší je u etanerceptu (1, 4, 5). Před zahájením anti-TNF léčby je proto třeba provést screeningové vyšetření na přítomnost latentní tuberkulózy (RTG plic a test Quantiferon TB Gold) a v případě suspektních nálezů doplnit i klinické pneumologické vyšetření. Při potvrzení dg. latentní TBC je třeba před léčbou inhibitory TNF $\alpha$  zahájit profylaktické podávání antituberkulotik a v průběhu léčby pacienta pravidelně sledovat (6).

Inhibitory TNF $\alpha$  mohou indukovat různé autoimunitní reakce, nejsou časté (< 1 %),

ale mohou být klinicky závažné. Může dojít k indukci tvorby různých autoprotilátek (např. ANA, anti-dsDNA) až k rozvoji tzv. anti-TNF indukovaného lupusu (7, 8). Vzácně se mohou objevit demyelinizační onemocnění nebo indukce psoriázy či sarkoidózy, které paradoxně patří mezi indikace anti-TNF léčby (tzv. paradoxní nežádoucí účinky) (4, 9). Při podezření na některý z těchto autoimunitních syndromů je třeba léčbu přerušit.

Hematologické abnormality (leukopenie, neutropenie, aplastická anémie, pancytopenie) jsou vzácné, proto je třeba při jejich manifestaci vyloučit jiné příčiny (4).

V minulosti se diskutovalo i riziko zhoubných nádorů při léčbě inhibitory TNF $\alpha$ , avšak data z registrů a metaanalýz jednoznačně zvýšení rizika solidních nádorů neprokázala. Riziko lymfomů je u pacientů s RA zvýšeno primárně v důsledku samotného onemocnění, zejména u nemocných s vysokou aktivitou (1, 4, 10).

Nejčastější nežádoucí účinky a jejich výskyt u jednotlivých léků ze skupiny inhibitorů TNF $\alpha$  jsou shrnuty v tabulce 1.

Inhibitory TNF $\alpha$  jsou obecně dobře tolerovanou terapií s předvídatelným bezpečnostním profilem. Nejvýznamnější riziko představují infekce, zejména při kombinované imunosupresi, a indikace RA. Rozdíly v bezpečnostním profilu mezi indikacemi jsou dány nejen souběžnou léčbou, ale i charakterem základního onemocnění. Důsledný screening před zahájením terapie (zejména na TBC a virové hepatitidy), pravidelné monitorování a edukace pacienta jsou pro minimalizaci rizik klíčové.

## Inhibitory IL-6

Inhibitory interleukinu-6 (IL-6), jako jsou tocilizumab a sarilumab, představují účinnou biologickou léčbu zánětlivých revmatických onemocnění, zejména RA, obrovskobuněčné

Tab. 1. Přehled nežádoucích účinků podle jednotlivých inhibitorů TNF $\alpha$ 

Nežádoucí účinek	Infliximab (i. v.)	Adalimumab (s. c.)	Etanercept (s. c.)	Golimumab (s. c.)	Certolizumab (s. c.)
Infuzní/injekční reakce	Časté (10–20%) Časné i opožděné reakce po i. v. podání	Méně časté (< 10%) Mírné až střední lokální reakce	Časté (10–37%) Mírné lokální reakce	Méně časté Mírné lokální reakce	Méně časté Mírné lokální reakce
Závažné infekce	Zvýšené riziko, zvláště u RA a při kombinaci s MTX	Střední riziko	Mírně zvýšené riziko	Střední riziko	Střední riziko
Reaktivace latentní tuberkulózy	Zvýšené riziko – zejména v endemických oblastech	Zvýšené riziko	Nižší riziko	Zvýšené riziko	Zvýšené riziko
Tvorba protilátek proti léku	Častá bez MTX, zejména u RA (nutná kombinace s MTX)	Možná (doporučena kombinace s MTX)	Nízká imunogenita	Nízká imunogenita	Nízká imunogenita
Autoimunitní projevy	Tvorba ANA Anti-TNF indukovaný lupus AI hepatitida	Tvorba ANA Anti-TNF indukovaný lupus AI hepatitida	Méně časté	Raritní	Raritní
Riziko demyelinizačního onemocnění	Vzácné	Vzácné	Vzácné	Vzácné	Vzácné
Srdeční selhání	Kontraindikováno u středně těžkého a těžkého SS	Stejně jako infliximab	Méně dat, opatrnost nutná	Méně dat, opatrnost nutná	Méně dat, opatrnost nutná

arteritidy a revmatické polymyalgie. Jejich mechanismus účinku spočívá v blokádě IL-6 receptoru, čímž se tlumí prozánětlivé signály zprostředkované tímto cytokinem, ale současně též ovlivňují některé metabolické a hematologické parametry.

**Tocilizumab** je humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru pro interleukin-6 (IL-6R), používaná v léčbě RA, systémové a polyartikulární formy juvenilní idiopatické artritidy (JIA) a obrovskobuněčné arteritidy. Je též jednou z alternativ léčby autoinflamatorních onemocnění či syndromu aktivovaných makrofágů (11). Mimo revmatologii se dále užívá v léčbě syndromu cytokinové bouře u těžkých forem covidu-19 nebo syndromu uvolnění cytokinů, což je komplikace CAR-T buněčné terapie (12, 13).

Jeho imunomodulační účinek však může být spojen s výskytem různých nežádoucích účinků, které vyžadují pečlivé monitorování (1, 14).

Velmi časté nežádoucí účinky zahrnují infekce horních cest dýchacích, bolesti hlavy, hypertenzi a zvýšení jaterních transamináz (ALT, AST). U řady pacientů dochází ke zvýšení sérových lipidů – celkového cholesterolu, LDL cholesterolu i triglyceridů (1, 14). Dále se mohou objevit hematologické nežádoucí účinky (leukopenie, neutropenie, trombocytopenie), gastrointestinální potíže (bolest břicha, nauzea, stomatitida), kožní reakce (lokální, v místě injekce i celkové) (14).

Vzácně se mohou vyskytnout i závažné infekce – bakteriální, virové i oportunní, včetně reaktivace herpes zoster či latentní tuberku-

lózy (1, 14). Vzácnou, avšak těžkou komplikací může být divertikulitida, která může vést až k perforaci střeva (15).

Tocilizumab může být v řadě situací život zachraňujícím lékem a při správném monitorování je obecně dobře tolerován. Vždy je však třeba zvážit poměr benefitu a rizika individuálně u každého pacienta.

**Sarilumab** je plně humánní monoklonální protilátka zaměřená proti receptoru pro interleukin-6 (IL-6R), schválená pro léčbu středně těžké až těžké formy RA. Lze jej, podobně jako tocilizumab, podávat jako monoterapii, nebo v kombinaci s csDMARDs.

Výskyt a spektrum nežádoucích účinků je obdobný jako u tocilizumabu. Nejčastěji se v průběhu léčby objevují infekce horních cest dýchacích a uroinfekce a reakce v místě injekce (erytém, pruritus). Z laboratorních anormalit je častá neutropenie a zvýšené hladiny aminotransferáz, nezdá se však, že by byla neutropenie spojena s vyšším výskytem infekčních komplikací (16, 17).

Závažné infekce (pneumonie, celulitidy aj.) byly zaznamenány častěji u populace nad 65 let věku a v kombinaci sarilumabu s MTX (18).

Před zahájením léčby inhibitory IL-6 je doporučeno vyšetření na latentní tuberkulózu a monitorování infekčních příznaků během terapie. Pravidelné sledování krevního obrazu a jaterních funkcí je nezbytné pro včasné odhalení potenciálních nežádoucích účinků. Zvláštní opatrnost je třeba u starších pacientů, u nichž může být vyšší riziko závažných infekcí.

## Abatacept

Abatacept je selektivní modulátor kostimulačního signálu T lymfocytů. Váže se na CD80/CD86 na antigen prezentujících buňkách a blokuje interakci s CD28 na T lymfocytech, čímž inhibuje jejich aktivaci. Používá se zejména v terapii RA a JIA, méně často u PsA. I přes svou relativně příznivou bezpečnostní charakteristiku může být spojen s výskytem nežádoucích účinků (19).

Nejčastěji se jedná o infekce horních cest dýchacích, bolesti hlavy nebo nauzeu, běžné jsou i závratě, hypertenze, průjem, vyrážka – lokální po injekci i celková (20).

Riziko reaktivace latentní tuberkulózy je oproti předchozím skupinám biologik nízké, stejně tak závažné infekce se vyskytují vzácně, popsány byly např. bronchopneumonie, pyelonefritida, infekce měkkých tkání, reaktivace herpes zoster (21).

Vzácné jsou i hypersenzitivní reakce – urtikarie, angioedém, anafylaktická reakce.

Dlouhodobé podávání abataceptu může vést k mírnému poklesu počtu lymfocytů. Neprokázano se zvýšené riziko malignit, ani významné kardiovaskulární nebo hematologické riziko (22).

Celkově je abatacept považován za dobře tolerovanou biologickou terapii s příznivým bezpečnostním profilem, zejména u pacientů s rizikem infekčních komplikací při léčbě jinými DMARDs.

## Rituximab

Rituximab je chimérická monoklonální protilátka proti povrchovému antigenu

CD20, exprimovanému na pre-B a zralých B lymfocytech. Používá se v léčbě hematologických malignit, např. ne Hodgkinsonských lymfomů, ale také v revmatologii – u RA, ANCA-asociovaných vaskulitid a závažných forem systémových autoimunitních onemocnění, jako je systémový lupus erythematoses (SLE), systémová sklerodermie (SScI) a autoimunní myozitidy.

Jeho účinnost je doprovázena specifickým profilem nežádoucích účinků, vyplývajících z B buněčné deplece. Výskyt a závažnost nežádoucích účinků zvyšuje i jeho dlouhodobý účinek (6 měsíců i déle) (23).

Rituximab se podává intravenózně, infuzní reakce jsou časté, objevují se zejména při první aplikaci. Projevují se horečkou, zimnicí, třesavkou, hypotenzí, bronchospasmem nebo vyrážkou. Jejich incidence a závažnost klesá při opakovaném podání a po premedikaci glukokortikoidy, antihistaminiky či antipyretiky (23).

Při léčbě rituximabem dochází k depleci B buněk, snížení počtu B lymfocytů a hypogamaglobulinemii, jež mohou přetrvávat dlouhodobě, proto jsou různá infekční onemocnění při léčbě rituximabem častá. Vyskytují se běžné infekce horních cest dýchacích, závažné infekce jsou méně časté (herpes zoster, pneumonie, sepse, reaktive hepatitidy B). Je zvýšené riziko tuberkulózy a oportunních infekcí. Velmi vzácnou avšak obávanou komplikací je progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), což je fatální demyelinizační onemocnění CNS způsobené reaktivací JC viru. K PML dochází typicky u imunokompromitovaných pacientů a nejčastěji byla popsána u pacientů s hematologickými malignitami, ale byla hlášena i u pacientů s RA či SLE. Riziko zvyšuje kombinace s jinými imunosupresivy a dlouhodobá B buněčná deplece (24).

Hematologické abnormality, jako neutropenie nebo trombocytopenie, se mohou vyskytnout s odstupem, proto je třeba sledovat krevní obraz i několik týdnů až měsíců po aplikaci. U pacientů s kardiálním onemocněním může infuzní reakce indukovat arytmiie nebo ischemické srdeční příhody, výjimečně i s fatálním průběhem.

Rituximab může rovněž způsobit reakce z přecitlivělosti – včetně anafylaxe, i když vzácně.

Před zahájením léčby je nutné vyloučit aktivní infekce a zkontrolovat stav sérologie HBV, HCV a TBC. U pacientů s hypogamaglobulinemií nebo rekurentními infekcemi může být indikována substituční terapie imunoglobuliny. Přestože má rituximab některá závažná rizika, při vhodné indikaci, premedikaci a monitorování je považován za účinnou a bezpečnou volbu v léčbě autoimunitních i onkologických onemocnění.

## Inhibitory IL-17

Inhibitory IL-17 představují cílenou biologickou léčbu zaměřenou na klíčový prozánětlivý cytokin IL-17A, nebo jeho receptor. Používají se především v terapii psoriázy, psoriatické artritidy a ankylozující spondylitidy. Do této skupiny patří např. **sekukinumab**, **ixekizumab**, **bimekizumab** a **brodalumab**. Jejich bezpečnostní profil je obecně příznivý. K častým nežádoucím účinkům patří infekce horních cest dýchacích (nazofaryngitida, sinusitida), většinou mírné až střední závažnosti, které zpravidla nevedou k přerušení léčby (25). IL-17 hraje důležitou roli v ochraně sliznic, a proto se při jeho inhibici mohou vyskytnout oportunní slizniční infekce, včetně kandidózy. Častější jsou u inhibitorů IL-17A a projevují se orofaryngeální kandidózou, nebo gastrointestinálními obtížemi (26). Závažné infekce jsou vzácné.

Specifickým nežádoucím účinkem inhibitorů IL-17 je možná exacerbace zánětlivého onemocnění střev (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida); léčba inhibitory IL-17 je proto u pacientů s aktivním nebo anamnestickým výskytem idiopatických střevních zánětů (ISZ) kontraindikována (27).

Dále se při léčbě mohou vyskytnout průjem, nauzea, únava, bolesti kloubů a injekční reakce (zarudnutí, svědění). U brodalumabu bylo pozorováno zvýšené riziko sebevražedného chování, jiné studie toto riziko neprokázaly, nicméně jeho použití je proto omezeno (v Evropě registrován pouze pro léčbu psoriázy) a vyžaduje zvláštní dohled (28).

Celkově jsou inhibitory IL-17 účinné a dobře snášené léky, avšak vyžadují pečlivý výběr pacientů, zejména s ohledem na gastrointestinální komorbidity a psychiatrickou anamnézu (v případě brodalumabu).

## Inhibitory IL-23

Inhibitory interleukinu-23 (IL-23) představují moderní biologickou léčbu zánětlivých onemocnění, zejména psoriázy, psoriatické artritidy a Crohnovy choroby. Do této skupiny v současné době patří **guselkumab**, **tildrakizumab** a **risankizumab**, které selektivně blokují podjednotku p19 IL-23, čímž tlumí Th17 zprostředkovanou imunitní odpověď. Ve srovnání s inhibitory TNF $\alpha$  nebo IL-17 však mají příznivější bezpečnostní profil (29).

Nejčastěji se vyskytují infekce horních cest dýchacích (např. nazofaryngitida), bolesti hlavy a reakce v místě vpichu, časté jsou dále průjem, závratě, exantém, artralgie a mírné zvýšení jaterních enzymů. Kandidóza se vyskytuje méně často než u inhibitorů IL-17, protože IL-23 má při ochraně proti mykotickým infekcím méně zásadní roli.

Závažné infekce a závažné hypersenzitivní reakce jsou vzácné. Riziko malignit či reaktive TBC nebo virové hepatitidy prokázáno nebylo, nicméně screening před zahájením léčby doporučen je.

Na rozdíl od inhibitorů IL-17 není léčba IL-23 inhibitory spojena s exacerbací ISZ, naopak, některé z těchto léčiv se v jejich léčbě úspěšně používají (např. risankizumab v léčbě Crohnovy choroby) (30).

Díky své vysoké specifitě a selektivnímu účinku mají inhibitory IL-23 velmi nízké riziko systémových imunologických komplikací. Představují tedy vhodnou volbu u pacientů, u nichž je třeba minimalizovat imunologická nebo infekční rizika biologické terapie.

## Inhibitory IL-12/23

**Ustekinumab** je humanizovaná monoklonální protilátka, která cílí na p40 podjednotku sdílenou cytokiny IL-12 a IL-23. Používá se v léčbě plakové psoriázy, PsA a Crohnovy choroby. Blokádou IL-12/23 zasahuje do Th1 a Th17 odpovědi a má velmi příznivý bezpečnostní profil (31).

Ustekinumab je obecně dobře snášen, mohou se vyskytnout běžné infekce horních cest dýchacích (nazofaryngitida apod.) a močové infekce, bolesti hlavy či únava. Mohou se vyskytnout reakce v místě injekce, avšak závažnější alergické reakce jsou vzácné (31). Reaktive latentní TBC nebo hepatitidy B možná je, ale výskyt je velmi nízký (32). V oje-

diněných případech byla zaznamenána demyelinizační onemocnění (33).

Ustekinumab není spojen s exacerbací ISZ a je schválen pro léčbu Crohnovy choroby. Nebyl zjištěn vyšší výskyt malignit, nebo kardiovaskulárních příhod. Laboratorní monitorování během léčby není standardně nutné, ale doporučuje se základní vstupní screening infekcí.

## Inhibice BlyS

**Belimumab** je plně humánní monoklonální protilátka třídy IgG1λ, která se váže na B lymfocyty stimulující faktor (BlyS, také známý jako BAFF), čímž inhibuje přežívání a diferenciaci autoreaktivních B lymfocytů. Je schválen k léčbě SLE, včetně lupusové nefritidy.

Léčba belimumabem je obecně dobře tolerována. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří infekce horních cest dýchacích, jako jsou nazofaryngitida, bronchitida a faryngitida, dále bolesti hlavy, únava a nauzea. Závažné infuzní reakce jsou vzácné; během čtyřletého sledování byla zaznamenána pouze jedna taková reakce (34).

Psychiatrické nežádoucí účinky, včetně deprese a suicidálních myšlenek, byly hlášeny, avšak metaanalýza zvýšené riziko těchto poruch u pacientů léčených belimumabem nezjistila (35).

Belimumab může vést ke snížení hladin imunoglobulinů, zejména IgM a IgG, a k leukopenii a lymfopenii, méně často k neutropenii. Tyto změny nejsou většinou klinicky významné. Po zahájení léčby může paradoxně dojít k přechodnému zvýšení hladin anti-dsDNA protilátek, což zpravidla nemá žádný klinický dopad (36).

Kombinace belimumabu s jinými biologickými léky zaměřenými na B buňky, jako je rituximab, se z důvodu nedostatečných bezpečnostních údajů nedoporučuje. Před léčbou se provádí standardní screening latentních infekcí, včetně tuberkulózy a hepatitidy B.

## Inhibice interferonů typu I

**Anifrolumab** je plně humanizovaná monoklonální protilátka třídy IgG1κ, která se váže na podjednotku 1 receptoru interferonu typu I (IFNAR1) a blokuje tuto signální dráhu, jež hraje klíčovou roli v patogenezi SLE. Anifrolumab byl schválen pro léčbu

středně těžkého až těžkého SLE u dospělých pacientů.

Klinické studie (např. TULIP-1 a TULIP-2) potvrdily jeho účinnost, zároveň však upozornily na specifické bezpečnostní aspekty této imunomodulační terapie (37).

Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s léčbou anifrolumabem jsou infekce, zejména horních cest dýchacích (nazofaryngitida, bronchitida) a herpetické infekce, včetně reaktivace herpes zoster. Infuzní reakce nejsou časté a nebývají závažné. Dosud nebylo pozorováno zvýšené riziko malignit, ani výrazné hematologické abnormality, ani při dlouhodobé léčbě (38).

Nicméně vzhledem k mechanismu účinku je třeba sledovat potenciální dlouhodobé důsledky chronické inhibice interferonů typu I, zejména u pacientů s preexistujícím imunodeficitem či současnou další imunosupresivní terapií.

Před zahájením léčby se doporučuje provést screening latentních infekcí a zvážit vakcinaci proti varicelle – zoster, pokud není pacient imunní.

## Inhibitory Janusových kináz (JAK)

Inhibitory JAK (**tofacitinib**, **baricitinib**, **upadacitinib**, **filgotinib**) představují významný pokrok v léčbě zánětlivých revmatických onemocnění jako jsou RA, PsA a ulcerózní kolitida. Jedná se o malé molekuly, které blokují intracelulární přenos signálu přes Janusovy kinázy (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2). Jsou vysoce účinné, ale vyžadují pečlivé sledování kvůli specifickým rizikům.

Mezi časté nežádoucí účinky patří infekce horních cest dýchacích, bolesti hlavy, nauzea, zvýšení jaterních enzymů, dyslipidemie a laboratorní změny, jako jsou lymfopenie a neutropenie. Reaktivace herpes zoster je pozorována zejména u starších pacientů (39).

Méně časté až vzácné účinky zahrnují závažné infekce (pneumonie, TBC, oportunní infekce), reaktivaci hepatitidy B, tromboembolické příhody, zvýšení kardiovaskulárního rizika a potenciálně vyšší výskyt malignit. Riziko těchto komplikací je rovněž vyšší u starších pacientů, kuřáků a osob s komorbiditami (39, 40).

Bezpečnostní upozornění (EMA, FDA) vedla k omezení indikace a důrazu na indi-

viduální posouzení přínosu a rizika, zejména při dlouhodobé terapii. Jejich použití doporučuje pouze v situaci, kdy nejsou dostupné jiné vhodnější a bezpečnější alternativy léčby.

Před zahájením léčby JAK inhibitory je doporučeno provést screening latentní tuberkulózy a hepatitidy B, zvážit vakcinaci proti herpes zoster a pravidelně monitorovat krevní obraz, jaterní testy a lipidový profil během léčby.

Inhibitory JAK jsou výhodné pro pohodlné perorální podání a rychlý nástup účinku, ale vyžadují důsledné klinické i laboratorní sledování.

## Závěr

Biologická a cílená syntetická léčba zásadně změnila prognózu řady zánětlivých revmatických onemocnění, přinesla vyšší účinnost, rychlejší nástup účinku a u části pacientů umožnila dosažení remise nebo nízké aktivity choroby. Zároveň však tyto terapie nesou specifická rizika, která vyplývají z jejich mechanismu účinku (Tab. 2).

Nejčastějšími nežádoucími účinky napříč třídami zůstávají infekce, zejména horních cest dýchacích a herpes zoster. Závažné infekce, malignity a kardiovaskulární komplikace se vyskytují vzácně, ale vyžadují pečlivé zvážení rizikových faktorů, zejména u starších pacientů a osob s komorbiditami. V posledních letech se pozornost zaměřila především na bezpečnost inhibitorů JAK, které jsou účinné a pohodlné pro perorální podání, ale jejich podávání je vázáno na individuální posouzení rizika.

Bezpečnostní profil jednotlivých léčiv se liší, a proto je zásadní volit terapii podle klinické situace, věku, komorbidit a preferencí pacienta. Pravidelné laboratorní sledování a důsledný vstupní screening (zejména latentních infekcí) zůstávají nezbytnou součástí bezpečné léčby.

Z dlouhodobého hlediska jsou data o bezpečnosti biologické a cílené léčby příznivá, a to zejména u pacientů sledovaných ve specializovaných centrech. Do budoucna bude důležité pokračovat v aktivním monitorování rizik, sdílení dat z registrů a individuálním přístupem ke každému pacientovi s ohledem na léčebný benefit i možná rizika.

Tab. 2. Přehled bezpečnostních rizik biologické a cílené léčby v revmatologii

Skupina léčiv	Přehled léčiv	Nejčastější nežádoucí účinky	Závažná rizika	Poznámky
<b>Inhibitory TNF<math>\alpha</math></b>	Infliximab Adalimumab Certolizumab Golimumab Etanercept	Infekce HCD Reakce v místě vpichu	Reaktivace TBC Opportunní infekce Demyelinizační onemocnění (vzácně)	Nutný screening latentní TBC Dobrá účinnost napříč indikacemi
<b>Inhibitory IL-6</b>	Tocilizumab Sarilumab	Infekce HCD Zvýšení jaterních enzymů Hyperlipidemie	Gastrointestinální perforace Závažné infekce	Nutná monitorace lipidů, jaterních enzymů a KO
<b>Anti-CD20</b>	Rituximab	Infuzní reakce Infekce HCD Hypogamaglobulinemie	Závažné infekce, Reaktivace HBV PML (vzácně)	Vysoká účinnost u SLE, RA a ANCA-vaskulitid Dlouhý biologický účinek
<b>Inhibitory kostimulačního signálu</b>	Abatacept	Infekce HCD Bolesti hlavy Nauzea Reakce v místě vpichu	Závažné infekce (vzácně) Reaktivace TBC (méně častá než u anti-TNF)	Nižší riziko infekcí než u anti-TNF Bezpečnější u starších pacientů a s komorbiditami
<b>Inhibitory IL-17</b>	Secukinumab Ixekizumab Bimekizumab Brodalumab	Kandidózy Infekce HCD Bolesti kloubů	Exacerpace ISZ	Nevhodné pro pacienty s ISZ
<b>Inhibitory IL-23</b>	Guselkumab Risankizumab Tildrakizumab	Infekce HCD Bolesti hlavy Exantém	Závažné infekce (vzácně)	Nízké riziko kandidóz Vhodné pro nemocné s ISZ
<b>Inhibitory IL-12/23</b>	Ustekinumab	Infekce HCD Reakce v místě vpichu Únava	Reaktivace TBC (vzácně) Demyelinizace (ojediněle)	Bezpečný u ISZ
<b>Anti-BLyS</b>	Belimumab	Infekce HCD, únava, poinjekční reakce	Deprese Snížení imunoglobulinů Závažné infekce (zřídka)	Nedoporučuje se kombinace s jinými anti B buněčnými terapiemi
<b>Anti-IFNAR1</b>	Anifrolumab	Herpetické infekce Infekce HCD Infuzní reakce	Riziko dlouhodobé imunodeficiency (teoretické)	Novější terapie, bezpečnostní data
<b>Inhibitory JAK</b>	Tofacitinib Baricitinib Upadacitinib Filgotinib	Infekce HCD Herpes zoster Zvýšení lipidů Zvýšení jaterních enzymů	Trombózy, malignity, kardiovaskulární příhody, závažné infekce (zejména tofacitinib)	Riziko vyšší u starších pacientů, kuřáků a komorbidit; nutné sledování

HCD – horní cesty dýchací, KO – krevní obraz, ISZ – idiopatické stěvné záněty, RA – revmatoidní artritida, SLE – systémový lupus erythematoses

LITERATURA

- Sepriano A, Kerschbaumer A, Bergstra SA, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):107-118.
- Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):3-18.
- Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2011. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(Suppl 2):i2-i45.
- Atzeni F, Nucera V, Gerrata E, et al. Concerns about the safety of anti-TNF agents when treating rheumatic diseases. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(6):695-705.
- Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum.* 2007;57(5):756-761.
- Solichová L, Džingozovová M, Losse S. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu latentní tuberkulózní infekce v ČR u dospělých pacientů, aktualizace 2024 [Internet]. Plicní lékařství; 2024 [cited-2025-05-27]. Available from: <https://www.plicnikarstvi.cz/upload/1719239370.9493.pdf>.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(5):847-861.
- Podrazilová L. Léky indukovaný lupus. *Čes Revmatol.* 2020;28(2):97-101.
- Wendling D, Prati C. Paradoxical effects of anti-TNF- $\alpha$  agents in inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(11):159-169.
- Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapies: Does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum.* 2009;60(11):3180-3189.
- Kawakami A, Endo Y, Koga T, et al. Autoinflammatory disease: clinical perspectives and therapeutic strategies. *Inflamm Regen.* 2022;42(1):37.
- RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397(10285):1637-1645.
- Le RQ, Li L, Yuan W, et al. FDA Approval Summary: Tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *Oncologist.* 2018;23(8):943-947.
- Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs* 2017;77(17):1865-1879.
- Strangfeld A, Richter A, Siegmund B, et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab compared to other biologic or conventional synthetic DMARDs. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):504-510.
- Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz A, et al. Efficacy and safety of sarilumab in combination with csDMARDs or as monotherapy in subpopulations of patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis in three phase III randomized, controlled studies. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):139.
- Burmester GR, Lin Y, Patel R, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(5):840-847.
- Tanaka Y, Takahashi T, van Hoogstraten H, et al. Efficacy and safety of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis stratified by age (<65 and  $\geq$ 65 years): A post hoc analysis of Japanese phase 3 clinical trials. *Mod Rheumatol.* 2024;35(1):34-41.
- Herrero-Beaumont G, Martínez Calatrava MJ, Castañeda S. Abatacept mechanism of action: concordance with its clinical profile. *Reumatol Clin.* 2012;8(2):78-83.
- Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R, et al. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. *J Rheumatol.* 2013;40(6):787-797.
- Simon TA, Dong L, Winthrop KL. Risk of opportunistic infections in patients with rheumatoid arthritis initiating abatacept: cumulative clinical trial data. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):17.
- Kunishita Y, Ichikawa K, Uzawa Y, et al. Efficacy and safety of abatacept in patients with rheumatoid arthritis with previous malignancy. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2023;15:1759720X231186874.
- Leandro MJ. Rituximab: Principles of use and adverse effects in rheumatologic disease. UpToDate. [Internet]. 2024 [cited-2025-05-27]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/rituximab-principles-of-use-and-adverse-effects-in-rheumatologic-disease>.

24. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):3043-3051.
25. Eshwar V, Kamath A. Assessment of safety profile of secukinumab in real-world scenario using United States food and drug administration adverse event reporting system database. *Sci Rep.* 2024;14(1):1222.
26. Davidson L, van den Reek JMPA, Bruno M, et al. Risk of candidiasis associated with interleukin-17 inhibitors: A real-world observational study of multiple independent sources. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;13:100266.
27. Alsakarneh S, Al Ta'ani O, Aburumman R, et al. Risk of de novo inflammatory bowel disease in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with IL-17A inhibitors: a population-based Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2025 Apr 7. doi: 10.1111/apt.70139. Epub ahead of print.
28. Leibold MG, Papp KA, Marangell LB, et al. Psychiatric adverse events during treatment with brodalumab: Analysis of psoriasis clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):81-89.e5.
29. Wu S, Xu Y, Yang L, Guo L, Jiang X. Short-term risk and long-term incidence rate of infection and malignancy with IL-17 and IL-23 inhibitors in adult patients with psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2023;14:1294416.
30. Huang PF, Huang TY, Cheng YC, et al. Clinical insights into IL-23 inhibition: risankizumab for Crohn's disease through a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Therap Adv Gastroenterol.* 2025;18:17562848251338743.
31. Long M, Danese S, Ott E, et al. Safety of ustekinumab across approved adult indications: pooled safety analysis in Crohn's disease, ulcerative colitis, psoriasis, and psoriatic arthritis through up to 5 years. Abstract. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(1):p S441.
32. Liu R, Li Z, Ye L, et al. Risk of tuberculosis and hepatitis B reactivation in patients with Crohn's disease on ustekinumab: a nationwide real-world study. *Inflamm Bowel Dis.* 2024;30(1):45-52.
33. Honap S, Irving PM, Samaan MA. Ustekinumab-induced inflammatory demyelinating polyneuropathy in a patient with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2023;17(1):144-145.
34. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, et al. LBSL02/99 Study Group. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):3364-3373.
35. Xie W, Huang H, Zhan S, et al. Risk of psychiatric disorders and all-cause mortality with belimumab therapy in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lupus Sci Med.* 2021;8(1):e000534.
36. Kim SS, Kiroo KA, Erkan D. Belimumab in systemic lupus erythematosus: an update for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis.* 2012;3(1):11-23.
37. Tummala R, Abreu G, Pineda L, et al. Safety profile of anifrolumab in patients with active SLE: an integrated analysis of phase II and III trials. *Lupus Sci Med.* 2021;8(1):e000464.
38. McHugh J. Long-term anifrolumab safe in SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2023;19(2):64.
39. Alves C, Penedones A, Mendes D, Marques FB. The Risk of Infections associated with JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Rheumatol.* 2022;28(2):e407-e414.
40. Szekanecz Z, Buch MH, Charles-Schoeman C, et al. Efficacy and safety of JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: update for the practising clinician. *Nat Rev Rheumatol.* 2024;20(2):101-115.

# Připravujeme do Klinické farmakologie a farmacie

2025  
3

## HLAVNÍ TÉMA – Betablokátory v kardiologii

### PŮVODNÍ PRÁCE

- Retrospektivní analýza krvácavých příhod a extrémních INR v populaci zosnulých pacientů

### PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- Léčba polymorbidních pacientů s roztroušenou sklerózou
- Současná farmakoterapie neuropatické bolesti
- Léčiva ze skupiny ARTA a jejich lékové interakce se zaměřením na antikoagulační

### KAZUISTIKA

- Farmakokinetické interakce klozapinu a olanzapinu: kazuistiky lékových změn při inhibici CYP1A2

...a spoustu dalších zajímavých témat...

▼  
VYCHÁZÍ  
V  
ŘÍJNU

 SOLEN  
let s vámi

# Nežádoucí účinky systémové léčby psoriázy

David Suchý<sup>1</sup>, Petra Cetkovská<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddělení klinické farmakologie FN v Plzni

<sup>2</sup>Dermatovenerologická klinika LF UK a FN v Plzni

Lupénka je chronické geneticky podmíněné imunologicky zprostředkované zánětlivé onemocnění spojené se systémovými komorbiditami. U mírné formy lupénky se obvykle doporučuje lokální terapie a fototerapie. Pokud tato léčba není účinná, není tolerována, nebo je kontraindikována, stejně jako u pacientů s těžkým onemocněním nebo výrazně sníženou kvalitou života, je předepsána systémová terapie. Klinicky je důležité zvážit potenciální rizika nežádoucích účinků spojená s dlouhodobým užíváním syntetických perorálních a biologických systémových terapií. Cílem této práce je shrnout profil nežádoucích účinků hlášených v souvislosti s léčbou lupénky.

**Klíčová slova:** lupénka, systémová terapie, biologická léčba, nežádoucí účinky.

## Adverse effects of systemic treatment for psoriasis

Psoriasis is a chronic genetically determined immunologically mediated inflammatory condition associated with systemic comorbidities. Local therapy and phototherapy is usually recommended for mild psoriasis. When this treatment is not effective, not tolerated or contraindicated, as well as in patients with severe disease or significantly decreased quality of life the systemic therapy is prescribed. It is clinically important to consider the potential adverse events risks associated with the long-term use of synthetic oral and biological systemic therapies. The aim of this paper is to summarize profile of adverse events reported in context of psoriasis treatment

**Key words:** psoriasis, systemic therapy, biological treatment, adverse effects.

## Úvod

Psoriáza (lupénka) je chronické systémové zánětlivé onemocnění, které má velký dopad na kvalitu života nemocných, jejich fyzickou funkci a pracovní produktivitu. Závažná psoriáza zkracuje pacientům délku života až o čtyři roky a sdružuje se s řadou dalších komorbidit. Psoriáza se vyskytuje stejně u obou pohlaví a nejčastěji postihuje bílou rasu, prevalence činí 2–3% populace evropských zemí. Jedná se o imunitně zprostředkované zánětlivé onemocnění s genetickou predispozicí a prokázanou účastí především regulačních a pomocných (Th1 a Th17) lymfocytů a s vysokou expresí prozánětlivých cytokinů jako TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-17 a IL-23. Spouštěcí faktory představují infekce, traumatizace, psychický stres, léky a klimatické vlivy (1, 2).

Nejčastějším typem je chronická ložisková psoriáza, zvláštní formou je pustulózní psoriáza, která se nejvíce vyskytuje na dlaních a ploskách (pustulosis palmoplantaris), vzácně jako generalizovaná.

Cílem léčby psoriázy je snaha o maximální snížení rozsahu a závažnosti projevů a zlepšení kvality života pacientů a v současnosti také snaha o prevenci vzniku a rozvoje komorbidit. Většina pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou potřebuje kontinuální systémovou léčbu k zajištění dlouhodobé kontroly nad onemocněním (1–3).

## Systémová léčba

Systémová léčba je vyhrazena pro středně těžkou až těžkou psoriázu nereagující na standardní lokální léčbu a fototerapii. Systémová

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(2):84-88

<https://doi.org/10.36290/far.2025.035>

Článek přijat redakcí: 28. 4. 2025

Článek přijat k tisku: 18. 6. 2025

**MUDr. David Suchý, Ph.D.**

[suchyd@fnplzen.cz](mailto:suchyd@fnplzen.cz)

léčba bývá nezbytná i u pacientů s život omezujícím postižením problematických partií (např. dlaně, plosky, kůže, genitál) a u nemocných s nestabilní psoriázou, kdy po ukončení léčby nastávají časně exacerbace. Klasická systémová léčba zahrnuje aromatické retinoidy (acitretin), metotrexát a cyklosporin A; od roku 2015 je k dispozici cílená malá molekula apremilast a od roku 2020 je registrován též methylester kyseliny fumarové. Před zahájením léčby je k zajištění účinnosti a bezpečnosti léčby zapotřebí edukovat pacienta, případně zkoordinovat postup dermatologa s praktickým lékařem či dalšími odborníky. Nezbytný je klinický a laboratorní screening před zahájením a v průběhu léčby (kromě apremilastu) a opakované zvažování poměru prospěchu k rizikům léčby (1, 2).

## Nežádoucí účinky systémové léčby psoriázy

### Acitretin

Acitretin je syntetický aromatický analog kyseliny retinové, jediný systémový retinoid pro léčbu psoriázy. Na rozdíl od ostatních systémových antipsoriatik nemá imunosupresivní účinky. Indikován je u nemocných s těžkou ložiskovou psoriázou, vhodný je i u erytrodermické nebo pustulózní psoriázy (1–4).

Působí imunomodulačně, antiproliferačně (omezení proliferace epidermálních keratinocytů), prodiferenciačně (normalizace keratinizace) a protizánětlivě (5).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky (NÚ) acitretinu patří projevy toxicity vitamínu A, vypadávání vlasů (reverzibilní), elevace jaterních testů či hyperlipidemie (především hypertriglyceridemie) (1, 4).

Při hypertriglyceridemii se doporučují nejprve režimová opatření (dieta), při hodnotách triglyceridů > 5 mmol/l hypolipidemika a závazit ukončení acitretinu. V léčbě acitretinem lze při hyperlipidemii pokračovat v případě krátkodobé terapie či nízkého individuálního kardiovaskulárního rizika (2, 5).

U dlouhodobé léčby může docházet k poruchám osifikace skeletu. Při bolestech kostí a snížené mobilitě je indikováno rentgenologické vyšetření, při svalových bolestech je nutné omezení nadměrné fyzické zátěže, popřípadě nesteroidní antiflogistika (1, 4). Acitretin má výrazný teratogenní potenci-

ál. Byly hlášeny závažné abnormality plodu spojené s podáváním acitretinu. Pacientky během užívání tohoto léku a nejméně 3 roky po ukončení léčby nesmí otěhotnět. Přípravek nesmí být podáván kojícím matkám (1).

### Metotrexát (MTX) (4-amino-10-methyl listová kyselina)

je derivát aminopterinu, analog a antimetabolit kyseliny listové. Jedná se o nejdříve užívaný lék v systémové terapii psoriázy (schválen již v roce 1971).

Mechanismem účinku je blokáda využití kyseliny listové – inhibicí dihydrofolátreduktázy – zasahuje do syntézy purinů, thymidinu a methioninu – narušuje syntézu DNA s následným zastavením buněčného dělení v S-fázi, nejvíce senzitivní jsou lymfocyty (2, 6).

Účinky metotrexátu jsou cytostatické i imunosupresivní (inhibice aktivace lymfocytů zvýšenou koncentrací adenosinu). Výskyt a závažnost NÚ jsou závislé na dávce, jejich incidence stoupá při hypoalbuminemii a renální insuficienci. K ochraně normálních buněk před toxickými účinky MTX je doporučeno současné podání kyseliny listové v dávce 1–5 mg (do 48 hodin po užití MTX), které snižuje NÚ bez vlivu na účinnost MTX (1, 2).

Nejčastějšími NÚ jsou nauzea, únava, vypadávání vlasů, elevace transamináz, změny v krevním obraze či gastrointestinální vředy (1).

Závažnými NÚ jsou hepatotoxicita, myelosuprese, popřípadě intersticiální pneumonie. V průběhu léčby je nutné proto sledovat symptomy postižení plic (suchý kašel, dušnost, horečka).

Riziko hepatotoxicity (jaterní fibrózy či cirhózy) je zvýšené především u osob s abúzem alkoholu, obezitou, jaterními nemocemi či diabetes mellitus, předchozím užíváním hepatotoxických léčivých přípravků a dlouhodobou léčbou MTX. Nicméně riziko závažného postižení jater u pečlivě sledovaných nemocných léčených nízkou dávkou MTX je malé, ale je třeba se vyhnout hepatotoxickým lékům a alkoholu (1–3).

Vzhledem k riziku pancytopenie při léčbě MTX je třeba pátrat po jejich časných známkách (suchý kašel, nauzea, horečka, dyspnoe, cyanóza, stomatitida, krvácení), kontrolovat stav sliznice dutiny ústní a krku (známkami toxického účinku může být průjem a ulcerativní stomatitida (1, 6).

Metotrexát má u člověka embryotoxické účinky, způsobuje potraty a defekty plodu. Před použitím přípravku je nutné vyloučit těhotenství. Pokud jsou léčeny ženy ve fertilním věku, musí být během léčby a minimálně šest měsíců poté používána účinná antikoncepce (7).

Kombinace s acitretinem (zvýšené riziko hepatotoxicity) je kontraindikována (1, 3).

Mezi kontraindikace podání MTX patří kromě hypersenzitivity na MTX také předcházející krevní dyskrázie a signifikantní porucha funkce ledvin a jater, těžká akutní nebo chronická infekce, syndrom imunodeficiency, stomatitida, těhotenství a kojení (1, 2).

### Cyklosporin A (CyA)

Jedná se o selektivní makrolidové imunosupresivum, cyklický oligopeptid složený z 11 aminokyselin, který je nejmladším ze systémových léků (pro psoriázu schválen FDA 1997).

Mechanismus účinku je dán především inhibicí kalcineurinového komplexu, což vede k inhibici exprese zánětlivých cytokinů, zejména IL-2, IFN- $\gamma$  a inhibici aktivace T-lymfocytů.

CyA působí poměrně selektivně imunosupresivně (např. neovlivňuje funkci fagocytů, tj. léčení pacienti jsou méně náchylní k infekcím než při použití jiných imunosupresiv) (1, 2).

CyA by se neměl užívat v těhotenství, protože může mít nepříznivý vliv na výsledky těhotenství (nižší porodní hmotnost plodu, předčasný porod), dle původní klasifikace FDA je proto řazen do kategorie C, rovněž se jeho použití nedoporučuje při kojení. Výskyt NÚ závisí na dávce cyklosporinu a většina NÚ odpovídá na snížení dávky (1, 2).

Nejčastějšími NÚ CyA jsou porucha funkce ledvin, elevace bilirubinu a transamináz, hypertenze, únava, třes, bolesti hlavy, gastrointestinální příznaky, parestzie, gingivální hyperplazie či hypertrichóza. I přes selektivní imunosupresivní účinek je s terapií spojeno zvýšené riziko výskytu nebo zhoršení infekcí, včetně oportunních (1, 2).

Při léčbě CyA prokazatelně roste riziko lymfoproliferativních onemocnění (T- a B-buněčné lymfomy) či jiných malignit, především spinocelulárních karcinomů, zejména u pacientů dříve dlouhodobě léčených fotochemoterapií (> 200 ošetření PUVA).

S ohledem na potenciální riziko malignit kůže by se proto pacienti léčení CyA neměli

vystavovat přímému slunečnímu záření a měli by používat vhodnou fotoprotekci (1).

### Apremilast

Inhibitory PDE (phosphodiesterase inhibitors) představují skupinu léků s širším spektrem antiinflamatorního účinku. Blokují jeden nebo více podtypů enzymu fosfodiesterázy (PDE), enzymu, který aktivuje intracelulární cyklický adenosinmonofosfát (cAMP) a cyklický guanosinmonofosfát (cGMP). Apremilast tedy zasahuje imunomodulačním způsobem, nemá imunosupresivní účinek (8).

Podávání apremilastu je kontraindikováno při známé hypersenzitivitě na léčivou nebo pomocnou látku a dále v těhotenství. Po dobu léčby musí ženy ve fertilním věku užívat účinnou metodu antikoncepce k zabránění otěhotnění. Bezpečnostní profil je přijatelný, apremilast je obecně dobře tolerován po dobu až 5 let u pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou a u pacientů s aktivní PsA (1, 9).

Nejčastější nežádoucí účinky spojené s léčbou apremilastem jsou nevolnost a průjem – obvykle v prvních 2 týdnech a do 4 týdnů vymizí, proto na začátku léčby se titruje dávka z důvodu snížení frekvence těchto obtíží – jedná se o sekreční průjem na podkladě zvýšení cAMP ve sliznici gastrointestinálního traktu. U pacientů s průjmy je doporučeno omezit či vyloučit ze stravy xantiny (např. kofein) v kávě, čaji, nealkoholických nápojích, mléčné výrobky, „sugar free“ výrobky (1, 2, 9).

**Časté** jsou zvracení, bolesti hlavy a infekce horních cest dýchacích, deprese a insomnie. Pakliže se u pacientů objeví nové psychiatrické symptomy či dojde ke zhoršení stávajících nebo jsou zjištěny sebevražedné myšlenky, je doporučeno terapii apremilastem ukončit.

Při terapii apremilastem nebylo zaznamenáno zvýšené riziko malignit či kardiálních příhod (major adverse cardiac event, MACE) (1, 2).

### Fumaráty (estery kyseliny fumarové, FAE)

Jsou tradičně používány v Německu a Rakousku, v ČR je využití fumarátů v běžné dermatologické praxi omezené. Dimethyl fumarát, ester kyseliny fumarové, a jeho metabolit monomethyl fumarát mají protizánětlivé a imunomodulační účinky. Typické nežádoucí

účinky se v klinických studiích vyskytovaly až u 83 % pacientů. Jedná se zejména o gastrointestinální nežádoucí účinky (průjem, abdominální bolest, nauzea a zvracení), změny krevního obrazu (leukopenie, lymfopenie) a návaly jsou časté a limitují praktické využití dimethyl fumarátu. Během léčby je nutno krevní obraz monitorovat. Mezi časté nežádoucí účinky patří též pruritus a elevace jaterních testů (10, 11). Údaje z německého registru psoriázy PsoBest týkající se 2444 pacientů léčených konvenčními nebo biologickými systémovými léky ukazují, že nezvýšily riziko infekcí (kromě několika ojedinělých případů oportunních infekcí hlášených u pacientů s prodlouženou a těžkou lymfopenií), závažných nežádoucích srdečních příhod nebo jiných závažných kardiiovaskulárních příhod nebo malignit ve srovnání s jinou systémovou léčbou psoriázy (12).

Při zahájení není potřeba screening na latentní tuberkulózu. Užívání dimethyl-fumarátu v těhotenství je kontraindikováno, při léčbě je doporučeno užívání vhodné antikoncepce.

### Ukončení systémové léčby a přechod z nebiologické na biologickou

Přechod na biologickou léčbu je obecně indikován u pacientů, kde byly vyčerpány možnosti klasické systémové léčby včetně fototerapie (nedostatečná účinnost / nesnášenlivost / kontraindikace). Zahájení biologické léčby se řídí indikačními kritérii pro jednotlivé přípravky.

U pacientů, kde se klasická systémová léčba ukončuje pro nedostatečný účinek, je možné zahájit biologickou terapii hned po ukončení nebiologické léčby nebo ještě před ní, kdy se obě léčby překrývají. Naopak u nemocných, u kterých se konvenční systémová léčba ukončuje pro špatnou toleranci, může být nutná přestávka v terapii do normalizace či stabilizace patologického stavu (2).

### Rizika biologické terapie

Biologické léky obecně zvyšují riziko infekcí. Z běžných infekcí jsou nejčastěji zaznamenávány infekce horních cest dýchacích, méně často infekce dolních cest dýchacích, infekce kůže (zejména herpes zoster a erysipel) nebo infekce močových cest. Vzácně může být biologická terapie komplikována výskytem závažných či oportunních infekcí. U infekcí

v průběhu léčby je vhodné biologickou léčbu přerušit a znovu zahájit po ústupu symptomů.

Klinicky významné je především riziko reaktivace hepatitidy B či C a tuberkulózy (TBC). Většina případů aktivní TBC je přitom způsobena reaktivací latentních infekcí. Infekce může být atypická, častěji bývá extrapulmonální a diseminovaná. Aby se zabránilo vzniku TBC, je nutné pátrat po latentní či aktivní TBC před zahájením biologické léčby, během léčby a ještě 6 měsíců po jejím ukončení. Velmi specifická je terapie pacientů s psoriázou a infekcí virem HIV, kdy případná biologická léčba psoriázy musí probíhat ve spolupráci s infektologem při současné antiretrovirové terapii.

U pacientů s psoriázou se během léčby biologie nezvyšuje riziko nádorových onemocnění, kromě vyššího výskytu NMSC (zejména spinocelulárního karcinomu), jedná se o pacienty, kteří dříve absolvovali fotochemoterapii PUVA a léčbu cyklosporinem A. Všichni nemocní by měli být zapojeni do screeningových programů nádorových onemocnění (1, 2).

### Léky cílené proti tumor nekrotizujícímu faktoru $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )

Tumor nekrotizující faktor alfa (TNF- $\alpha$ ) je klíčový prozánětlivý cytokin, který je uvolňován mnoha typy buněk, včetně keratinocytů a významně se podílí na vzniku různých zánětlivých chorob, včetně psoriázy. Tento poznatek vedl k vývoji látek cíleně blokujících aktivitu tohoto cytokinu. Zástupci skupiny anti-TNF- $\alpha$  (v současné době jsou ve skupině anti-TNF- $\alpha$  registrovány léky adalimumab, certolizumab, etanercept a infliximab (viz Tab. 1) jsou nejdelší používanými, ověřenými a účinnými léky v léčbě psoriázy i psoriatické artritidy (13). Mechanismus jejich působení je v porovnání s modernějšími molekulami relativně méně selektivní, z čehož plyne zvýšené riziko infekcí, a to zejména granulomatózních. Dalšími významnými nežádoucími účinky jsou infuzní reakce (infliximab), cytopenie, zhoršení nebo vznik srdečního selhání, lékově navozený lupus erythematosus či vzácné demyelinizační onemocnění. V porovnání s ostatními biologiky jsou proto inhibitory TNF- $\alpha$  kontraindikovány u pacientů se středně těžkým až těžkým srdečním selháváním (stupeň III–IV podle New York Heart Association – NYHA). Relativní kontraindikací je neléčená hepatitida B, anamnéza

Tab. 1. Přehled přípravků používaných v rámci systémové biologické léčby psoriázy

Třída	Lék	Molekul. váha	Typ	Původ	Podání	Dávkování
Anti-TNF- $\alpha$	<b>Infliximab</b>	149 kDa	MAB	Chimerická	i.v.	5 mg/kg WO, W2, W6, a pak každých 8 týdnů
Anti-TNF- $\alpha$	<b>Adalimumab</b>	148 kDa	MAB	Lidská	s.c.	80 mg WO, 40 mg W1, poté 40 mg ob týden
Anti-TNF- $\alpha$	<b>Etanercept</b>	150 kDa	Fúzní protein	Lidská	s.c.	50 mg 2x týdně 12 týdnů, poté 50 mg 2x týdně
Anti-TNF- $\alpha$	<b>Certolizumab</b>	47,75 kDa	MAB	Humanizovaná	s.c.	400 mg WO, W2, W4 a dále 200 mg každé 2 týdny
Anti-IL 12/23	<b>Ustekinumab</b>	148,6 kDa	MAB	Lidská	s.c.	45/90 mg ( $\leq 100$ kg / $> 100$ kg) WO, W4, a pak každých 12 týdnů
Anti-IL 17	<b>Secukinumab</b>	147,94 kDa	MAB	Lidská	s.c.	300 mg WO, 1, 2, 3, 4, a pak každé 4 týdny
Anti-IL 17	<b>Ixekizumab</b>	146,2 kDa	MAB	Humanizovaná	s.c.	160 mg WO, 80 mg W2, 4, 6, 8, 10, 12 a pak 80 mg každé 4 týdny
Anti-IL-17R	<b>Brodalumab</b>	144 kDa	MAB	Lidská	s.c.	210 mg WO, 1, 2, a pak každé 2 týdny
Anti-IL 23p19	<b>Guselkumab</b>	143,6 kDa	MAB	Lidská	s.c.	100 mg WO, W4, a pak každých 8 týdnů
Anti-IL 23p19	<b>Tildrakizumab</b>	144,4 kDa	MAB	Humanizovaná	s.c.	100 a 200 mg ( $\leq 90$ kg a $> 90$ kg) WO, W4, a pak každých 12 týdnů
Anti-IL 23p19	<b>Risankizumab</b>	145,6 kDa	MAB	Humanizovaná	s.c.	150 mg (2x 75 mg) WO, W4, W16 (každých 12 týdnů)

lymforetikulární malignity a preexistující roztroušená skleróza (14). V průběhu léčby anti-TNF- $\alpha$  preparáty může dojít k nárůstu tělesné hmotnosti (1, 2). Paradoxní kožní reakce jsou novou skupinou nežádoucích účinků, které se objevily v souvislosti s užíváním cílených biologických léků. Jsou definovány jako imunitně zprostředkované tkáňové reakce, které se objeví během biologické léčby, která je zároveň účinná v terapii daného nežádoucího účinku. Nejčastější kožní paradoxní reakcí je inhibitory TNF- $\alpha$  indukovaná psoriáza, většinou neodlišitelná od „klasické“ formy, někdy může přítomnost eosinofilů nebo plazmatických buněk naznačovat léky indukovaný původ. Klinicky se může jednat o jakýkoliv typ psoriázy (pustulózní, gutátní, inverzní atd.), přičemž nejčastěji se jedná o palmoplantární pustulózu (15, 25).

Ostatní paradoxní reakce jako lichen, ekzematózní projevy, hidradenitis suppurativa, pyoderma gangrenosum nebo granulomatózní kožní léze se vyskytují méně často. Ukončení podávání biologického přípravku a jeho záměna za jiný často vede k vymizení paradoxní kožní reakce. Biologická léčba, především terapie anti-TNF- $\alpha$  léky, je spojena s rizikem vzniku tuberkulózy (viz výše), většina případů aktivní TBC je přitom způsobena reaktivací latentní infekcí (LTBI). Infekce může být atypická, častěji bývá extrapulmonální a diseminovaná. Aby se zabránilo vzniku TBC, je nutné pátrat po latentní či aktivní TBC před zahájením biologické léčby, během léčby a ještě 6 měsíců po jejím ukončení (vzhledem k prodloužené eliminaci léků) (1, 2, 13). Biologická terapie v graviditě nutně nepředstavuje důvod k přerušování těhotenství, aplikace biologické léčby a její délka je na zvážení ošetřujícího lékaře dle závažnosti základního onemocnění. Protilátky IgG procházejí placentou v 1. trimestru pouze

v minimální koncentraci ve 2. a 3. trimestru jsou však aktivně transportovány z matčina oběhu přes placentu do cirkulace plodu. Menší pravděpodobnost přestupu je u etanerceptu a především u certolizumabu, který neobsahuje Fc fragment (tato část molekuly je zodpovědná za přestup IgG protilátek do krevního oběhu plodu). Je-li tedy nutné podávat biologickou terapii těhotným pacientkám s psoriázou, nejvhodnějším lékem je certolizumab, poté etanercept (1).

### Léky cílené proti IL-12 a IL-23

Interleukiny 12 a 23 (IL-12, IL-23) jsou dalšími cytokiny, které se významně uplatňují v patogenezi psoriázy. Sdílejí společnou proteinovou podjednotku p40 (IL-23 vedle společné podjednotky obsahuje také unikátní podjednotku p19). Registrovaným představitelem skupiny anti-IL-12/IL-23 je **ustekinumab** (1).

Jedná se o plně humánní monoklonální protilátku IgG1k, která se specificky váže na proteinovou podjednotku p40, čímž inhibuje aktivitu IL-12 a IL-23. Nejčastějším nežádoucím účinkem ustekinumabu jsou infekce, závažné infekce jsou vzácné. Byly popsány hypersenzitivní reakce, vzácně anafylaxe, angioedém, exfoliativní dermatitida a případy neinfekčních pneumonií. Relativní kontraindikací je neléčená hepatitida B a anamnéza lymforetikulární malignity (1, 2). Ustekinumab v těhotenství je považován za bezpečný, ale dostupné údaje jsou omezené (1).

### Léky cílené proti IL-17

#### Zástupci

**Secukinumab:** Humánní monoklonální protilátka IgG1k, která selektivně váže a neutralizuje IL-17A (16).

**Ixekizumab:** Humanizovaná monoklonální protilátka IgG4, která se s vysokou afinitou a specificitou váže na IL-17A a IL-17A/F (17).

**Brodalumab:** Humánní monoklonální protilátka IgG2, která se s vysokou afinitou váže k lidskému receptoru pro IL-17A a blokuje prozánětlivé cytokiny IL-17A, IL 17F, heterodimer IL-17A/F a IL-25 (1).

**Bimekizumab:** humanizovaná monoklonální protilátka IgG1, která selektivně a silně inhibuje IL-17A i IL-17F (18).

Dalším cytokinem, který se významně uplatňuje v patogenezi psoriázy je interleukin 17. Interleukiny 17 (IL-17A až F) představují skupinu výrazně prozánětlivě působících cytokinů (nejsilnější prozánětlivý účinek vykazuje IL-17A), které jsou ve zvýšených koncentracích nacházeny v psoriatických lézích i u řady dalších zánětlivých onemocnění. Uvolňovány jsou především Th17 lymfocyty, ale i mastocyty, neutrofilů, dendritickými buňkami či keratinocyty, a jejich fyziologickou funkcí je aktivace imunitní odpovědi proti bakteriálním či mykotickým patogenům. Blokáda IL-17A proto může vést k vyšší vnímavosti k recidivujícím stafylokokovým či kvasinkovým infekcím. Terapie inhibitory IL-17 je většinou dobře snášena, jejich podávání však může zvýšit riziko infekcí, zejména slizničních či kožních kandidóz (19, 20). Kandidóza se objevuje především v oblasti dutiny ústní a orofaryngu. Léčbu inhibitory IL-17 není v naprosté většině případů nutné ukončovat, u těžších případů je ale vhodné její krátké přerušování do vyléčení kandidózy. Slizniční kandidózy lze zpravidla dobře zvládnout lokální léčbou, u těžších forem případně systémovou léčbou (19, 20). Při léčbě bimekizumabem se v klinických studiích v prvním roce vyskytly případy orální

kandidózy u 15,4% pacientů (18). Při anti-IL-17 terapii, zejména při léčbě brodalumabem, byly zaznamenány případy exacerbace či nového vzniku Crohnovy choroby, vzácněji byla hlášena také většinou mírná, přechodná a reverzibilní neutropenie či hepatotoxicita (2). Secukinumeb v těhotenství je považován za bezpečný, ale dostupné údaje jsou omezené. O ixekizumabu, brodalumabu, bimekizumabu jsou k dispozici pouze minimální údaje (1).

## Léky cílené proti IL-23

### Zástupci

**Guselkumab:** humánní monoklonální protilátka IgG1 $\lambda$ , která se selektivně váže na IL-23 (podjednotku p19) (22).

**Risankizumab:** Humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 $\kappa$ , která se selektivně a s vysokou afinitou váže na podjednotku p19 IL-23 (23).

**Tildrakizumab:** Humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 $\kappa$ , která se specificky váže na proteinovou podjednotku p19 IL-23 (24).

Současné výsledky výzkumu patogenez psoriázy naznačují, že nejvýznamnějším cytokinem v patogenez psoriázy se zdá být cytokin IL-23. Zjistilo se, že za přítomnosti IL-23 se vyvíjí patogenní Th17-lymfocyty, jež produkují prozánětlivé efektorové cytokiny

jako IL-17, IL-22 a IFN- $\gamma$  a podporují zánět, zatímco bez přítomnosti IL-23 vznikají ne-patogenní Th17 lymfocyty, které produkují IL-17 zapojující se do slizniční ochrany a integrity bariérové tkáně (21). Dosud nebyla identifikována žádná specifická rizika spojená s touto léčbou, k dispozici jsou již data týkající se jejich dlouhodobé bezpečnosti (2). Nejčastějšími nežádoucími účinky léčby jsou, podobně jako u ostatních, běžné infekce horního dýchacího traktu a zvýšení hodnot aminotransferáz, které bylo mírně častější ve skupině léčené guselkumabem než placebem. Nebyly zjištěny žádné oportunní infekce ani tuberkulóza, časté jsou reakce v místě vpichu. Není zvýšené riziko vzniku idiopatických střevních zánětů (22–24). Pro guselkumab jsou v kategorii velmi časté nežádoucí účinky uváděny ještě gastroenteritida, infekce virem herpes simplex, kožní plísň, bolesti hlavy, průjem, kopřivka, artralgie, erytém v místě injekce, v případě risankizumabu tinea, pruritus, únava a bolest hlavy (22, 23). Pro tildrakizumab jsou jako časté nežádoucí účinky mj. uváděny opět gastroenteritida a bolest zad, výskyt reakcí v místě vpichu (1). Adekvátní údaje o podávání těhotným ženám nejsou k dispozici, ženy ve fertilním věku musí během a nejméně 21 týdnů po ukončení léčby užívat spolehlivou antikoncepci.

**Deucravacitinib:** Deucravacitinib je perorální selektivní alosterický inhibitor tyrosinkinázy 2 (TYK2) z rodiny Janusových kináz (JAK). TYK2 zprostředkovává signalizaci IL-23, IL-12 a interferonů typu I, což jsou přirozené se vyskytující cytokiny zapojené do zánětlivých a imunitních reakcí. Jedinečnou vlastností deucravacitinibu je jeho vysoce selektivní inhibice TYK2, což může vysvětlovat lepší bezpečnostní profil deucravacitinibu (oproti JAK inhibici) pozorovaný ve všech klinických hodnoceních. Nejčastějšími uváděnými nežádoucími účinky jsou infekce horních cest dýchacích (zejména nazofaryngitida), infekce herpes simplex, vředy v ústech, folikulitida, elevace kreatinkinázy, méně často herpes zoster (26, 27). Podávání v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

## Závěr

Bezpečnost systémové terapie psoriázy je vzhledem k množství komorbidit provázejících psoriázu stále aktuálním tématem. Dobrou zprávou je, že s každou novou třídou biologik se zdá být systémová terapie psoriázy bezpečnější. Inhibitory IL-23 jako třída jsou zatím bez specifických NÚ, trvá nutnost dalšího sledování v registrech. Příznivý je i bezpečnostní profil deucravacitinibu, malé molekuly ovlivňující intercelulární signalizaci cestou inhibice TYK.

## LITERATURA

- Cetkovská P, Kojanová M, Arenberger P, et al. Současný stav moderní léčby psoriázy-aktualizovaná doporučení ČDS JEP k cílené léčbě závažné chronické psoriázy. *Čes-slov Derm.* 2019;94(4):135-164.
- Benáková N. Moderní farmakoterapie v dermatologii. *Jessenius.* Praha: Maxdorf; 2023. ISBN 978-80-7345-766-2.
- Amatore F, Villani A, Tabuer M, et al. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(3):464-483 [epub ahead of print].
- Katz H, Waalen J, Leach E. Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:7-12.
- Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJ. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol.* 2010;162:952-963.
- Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJ. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol.* 2010;162:952-963.
- SÚKL. Rozhodnutí EK/dohoda CMDh k výsledkům PSUSA-2018 [Internet]. Státní ústav pro kontrolu léčiv; 2018 [cited 2025-4-28]. Available from: <http://www.sukl.cz/leciva/rozhodnuti-ek-dohoda-cmdh-k-vysledkum-psusa-2018?highlightwords=psusa+2018>.
- Salavec M, Krejssek J. Apremilastum nové terapeutikum v léčbě psoriázy. *Psoriasis News.* 2017;2:6-13.
- Crowley J, Diamant T, Joly P, et al. Long-Term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: pooled safety analysis for >156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(2):310-317.

- Reszke R, Szepietowski JC. A safety evaluation of dimethyl fumarate in moderate to severe psoriasis. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19:373-380.
- Dickel H, Bruckner T, Höxtermann S, et al. Fumaric acid ester-induced t-cell lymphopenia in the real-life treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:893-905.
- Reich K, Mrowietz U, Radtke MA, et al. Drug safety of systemic treatments for psoriasis: results from the german psoriasis registry psobest. *Arch Dermatol Res.* 2015;307:875-883.
- Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):1029-1072 [epub ahead of print].
- Abramson A, Menter A, Perrillo R. Psoriasis, hepatitis B, and the tumor necrosis factor-alpha inhibitory agents: a review and recommendations for management. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:1349-1361.
- Weisenseel P, Reich K. Paradoxical skin reactions under therapy with TNF- $\alpha$  antagonists. *Z Rheumatol.* 2013;72:423-428.
- Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371:326-338.
- Gordon KB, Leonardi CL, Lebwohl M, et al. A 52-week, open-label study of the efficacy and safety of ixekizumab, an anti-interleukin-17a monoclonal antibody, in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:176-1182.
- Gordon KB, Langley RG, Warren RB, et al. Bimekizumab safety in patients with moderate to severe plaque psoriasis:

- pooled results from phase 2 and phase 3 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol.* 2022;58:735-744.
- Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C. Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol.* 2017; 177:47-62.
- Conti HR, Gaffen EN, et al. IL-17-mediated immunity to the opportunistic fungal pathogen *Candida albicans*. *J Immunol.* 2015;195:780-788.
- Tato CM, Cua DJ. Reconciling id, ego, and superego within interleukin-23. *Immunol Rev.* 2008;226:103-111.
- Nogueira M, Torres T. Guselkumab for the treatment of psoriasis – evidence to date. *Drugs Context.* 2019;8:212594.
- Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, et al. Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2017;376:1551-1560.
- Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and 2): results from two randomized controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2017;390:276-288.
- Brown G, Wang E, Leon A, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor-induced psoriasis: systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:334-341.
- Deucravacitinib for moderate to severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Drugs Dermatol.* 2024;23(2):67-73.
- Bristol-Myers Squibb Company. SOTYKTU [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2022.

# Primum non nocere: Jak bezpečná je moderní terapie roztroušené sklerózy?

Dominika Šťastná<sup>1,2</sup>, Dana Horáková<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>Registr ReMuS, ReMuS, nadační fond, Praha

Roztroušená skleróza je chronické autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému, které bez léčby vede k významnému neurologickému postižení. Časně nasazení vysoce účinné choroby-modifikující terapie zásadně proměnilo prognózu pacientů a umožnilo efektivní potlačení zánětlivé aktivity a zpomalení progresu onemocnění. Vyšší účinnost je však spojena s vyšší mírou rizik, včetně závažných infekcí, autoimunitních komplikací a potenciálně i malignit. Nejčastějšími nežádoucími účinky zůstávají infekce, jejichž riziko je akcentováno zejména u anti-CD20 monoklonálních protilátek. Článek shrnuje hlavní bezpečnostní rizika spojená s jednotlivými přípravky a představuje dostupné strategie jejich prevence: vakcinaci, laboratorní a klinický screening, úpravy dávkování i imunoglobulinovou substituci. Významnou roli sehrávají data z reálné klinické praxe – v ČR byl v roce 2024 spuštěn systematický sběr bezpečnostních dat v rámci registru ReMuS, který během prvního roku zachytil přes 5 000 událostí. Pozornost je věnována i perspektivním přístupům s potenciálně příznivějším bezpečnostním profilem. Primum non nocere dnes neznamená léčbu omezovat, ale aktivně a individualizovaně řídit rizika v kontextu moderní neuroimunologické péče.

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza, chorobu-modifikující terapie, bezpečnost, nežádoucí události, komorbidita.

## Primum non nocere: How safe is modern therapy for multiple sclerosis?

Multiple sclerosis is a chronic autoimmune disease of the central nervous system which, if left untreated, leads to significant neurological disability. The early initiation of high-efficacy disease-modifying therapy has fundamentally improved patient prognosis, effectively suppressing inflammatory activity and slowing disease progression. However, higher efficacy comes with an increased risk of serious adverse events, including infections, autoimmune complications, and potentially malignancies. Infections remain the most frequent adverse event, with the risk particularly pronounced in therapies involving anti-CD20 monoclonal antibodies. This article summarises the key safety concerns associated with individual treatments and presents available preventive strategies, including vaccination, laboratory and clinical screening, dose adjustments, and immunoglobulin substitution. Real-world data play a crucial role in this context – systematic safety monitoring was launched in the Czech Republic in 2024 through the ReMuS registry, recording over 5,000 events in the first year. The article also highlights emerging therapeutic approaches with potentially more favourable safety profiles. Primum non nocere today does not mean limiting treatment but actively and individually managing risks within the framework of modern neuroimmunological care.

**Key words:** multiple sclerosis, disease-modifying therapy, safety, adverse events, comorbidities.

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

Práce byla podpořena grantem MZ ČR-RVO-VFN64165 a výzkumným programem Univerzity Karlovy Cooperation Neuroscience.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(2):89-95

<https://doi.org/10.36290/far.2025.036>

Článek přijat redakcí: 25. 5. 2025

Článek přijat k tisku: 27. 6. 2025

**MUDr. Dominika Šťastná, Ph.D.**

dominika.stastna@vfn.cz

## Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému (CNS), které v České republice (ČR) postihuje přibližně 22–25 000 osob (1). Bez léčby vede u téměř 90% pacientů do 20–25 let k významnému neurologickému postižení. To při časném začátku nemoci (často kolem 20. roku) znamená, že mnoho pacientů vykazuje těžkou invaliditu již ve středním věku (2, 3). Velký zlom v prognóze pacientů nastal v 90. letech minulého století, kdy se na trh dostaly první chorobu-modifikující léky (disease-modifying treatments, DMTs). Těch máme v současnosti k dispozici více než 15 (4). Ovlivňují však zejména zánětlivou složku nemoci, a to hlavně na periférii, kde probíhá prvotní aktivace autoimunitního procesu. K přesunu do CNS dochází až následně, důležitá je přitom vzájemná interakce mezi infiltrujícími (T i B lymfocyty) a rezidentními buňkami CNS (zejména mikroglie a astrocyty). Autoimunitně zprostředkovaná destrukce myelinových obalů nervových vláken je odpovědná za rozvoj akutní neurologické symptomatologie – relapsu. Postupem času však začíná dominovat progresse nezávislá na relapsech (progression independent of relapse

activity, PIRA) a zhoršování neurologické symptomatologie i v období mezi vzplanutími autoimunitního procesu. Jejím podkladem je ztráta nervových vláken, respektive neurodegenerace. Připisuje se doutnajícímu zánětu na okrajích stávajících lézí za uzavřenou hematoencefalickou bariérou (HEB) s velmi omezeným průnikem DMTs, akumulaci lézí s následnou retro i anterográdní neuronální degenerací, mitochondriálnímu poškození, oxidativnímu stresu, akumulaci železa, ektopickým meningeálním lymfoidním folikulům, věkem podmíněné neurodegeneraci a ztrátě funkčních rezerv (5, 6).

Možnosti ovlivnění neurodegenerativních procesů jsou v současnosti velmi omezené. Proto je kladen důraz na co nejefektivnější potlačení periferní zánětlivé složky v časně fázi nemoci a minimalizaci ztrát funkčních rezerv. Dle současných poznatků se RS začíná vyvíjet již preklinicky, tedy ještě před prvními pozorovatelnými projevy nemoci. Zvýšení sérové koncentrace lehkých řetězců neurofilament (NfL) klinickou manifestaci RS předchází v průměru šest let (7). První projevy jsou tedy opravdu nejzazším okamžikem zahájení terapie a trend pravděpodobně bude směřovat k zahajování léčby již v období tzv. radiologicky

izolovaného syndromu (RIS), tedy fázi s již patrnými změnami na magnetické rezonanci, ale stále bez klinických projevů (8). Navíc narozdíl od dříve využívané tzv. eskalační strategie, kdy jsou v první řadě využívány základní DMTs s obecně příznivějším bezpečnostním profilem (interferon beta, glatiramer acetát, teriflunomid, dimethyl fumarát a v ČR nedostupné příbuzné látky diroximel fumarát a monomethyl fumarát) a teprve v případě nedostatečného efektu dochází k eskalaci na vysoce účinnou DMT (high-efficacy DMT, HE-DMT), je trendem současnosti nasazování HE-DMTs (natalizumab, alemtuzumab, kladribin, S1P modulátory – fingolimod, ponesimod, ozanimod, siponimod, DMTs cílicí na molekulu CD20 – ocrelizumab, ofatumumab a v ČR nevyužívaný ublituximab) již od počátku nemoci. Důkazů o superiority efektivitě časného nasazení HET je mnoho (9–15) a stále přibývají. Pozitivem je také čím dál tím větší škála HE-DMTs, které jsou v ČR hrazeny za splnění určitých podmínek již od první ataky RS. S tím souvisí i stále se zvyšující podíl pacientů na této terapii (16). Na druhou stranu nesmíme zapomínat na nevýhody zmiňovaného přístupu, zejména obecně méně příznivý bezpečnostní profil HE-DMTs (Tab. 1).

**Tab. 1.** Chorobu-modifikující terapie v léčbě roztroušené sklerózy využívané v České republice – kontraindikace a vybrané nežádoucí účinky. Pro mechanismus účinku, dávkování a podrobnější informace viz (4, 17). Čerpáno z (18–20)

Účinná látka (název přípravku)	Kontraindikace	Vybrané nežádoucí účinky
<b>Interferon beta 1a</b> (Avonex, Plegridy, Rebif 22, Rebif 44) <b>Interferon beta 1b</b> (Betaferon, Extavia)	Závažná depresivní porucha a/nebo suicidální myšlenky	Chřipkové příznaky, možné zvýšení jaterních testů a změny v krevním obraze, kožní reakce, deprese; byly hlášeny případy tyreopatie, TTP a HUS
<b>Glatiramer acetát</b> (Copaxone)	Hypersensitivita na manitol	Reakce v místě vpichu, bezprostřední poinjekční reakce
<b>Teriflunomid</b> (Aubagio)	Hepatopatie (Child-Pugh třídy C), těhotenství a kojení, závažný imunodeficit, významně narušená funkce kostní dřeně, závažná aktivní infekce, renální selhání s hemodialýzou, závažná hypoproteinemie	Gastrointestinální obtíže, lymfopenie, hepatopatie, alopecie, arteriální hypertenze
<b>Dimethylfumarát</b> (Tecfidera)		Zarudnutí kůže a návaly horka, gastrointestinální obtíže, lymfopenie, hepatopatie, nález ketonů v moči
<b>Natalizumab</b> (Tysabri)	PML, vysoké riziko oportunních infekcí a narušení imunity předchozími terapiemi (např. mitoxantronem nebo cyklofosfamidem), aktivní malignita s výjimkou bazocelulárního karcinomu kůže	PML, imunorekonstituční zánětlivý syndrom po ukončení
<b>Alemtuzumab</b> (Lemtrada)	Infekce virem lidské imunodeficiency, závažná aktivní infekce, nekontrolovaná hypertenze, anamnéza cervikocelalické arteriální disekce, anamnéza CMP, anginy pectoris nebo IM, koagulopatie, léčba protidestičkovou nebo antikoagulační léčbou, souběžné další autoimunitní onemocnění	Infuzní reakce, herpetické a jiné infekce, autoimunitní komplikace (zejména tyreoiditida), lymfopenie, leukopenie, lymfadenopatie, arytmie, alopecie, dysmenorhea, reaktivace HBV/HCV, možný vyšší výskyt malignit (karcinom štítné žlázy, melanom, lymfoproliferativní poruchy), nefropatie, kardiovaskulární onemocnění
<b>Ocrelizumab</b> (Ocrevus) <b>Ofatumumab</b> (Kesimpta)	Hepatitida, maligní onemocnění, současná aktivní infekce	Infuzní reakce, infekce (např. až 9x vyšší riziko covidové pneumonie, reaktivace HSV1, VZV, HBV), malignity? (karcinom prsu?)
<b>Kladribin</b> (Mavenclad)	Infekce virem lidské imunodeficiency, aktivní chronická infekce (tuberkulóza nebo hepatitida), zahájení u imunokompromitovaných pacientů, těhotenství a kojení, aktivní malignita	Lymfopenie, neutropenie, hypoglobulinemie, infekce, malignity?, teratogenicita, hematotoxicita, graft vs. hostitel reakce na podání transfuze, hepatopatie, srdeční selhání, reaktivace HSV1, VZV
<b>Fingolimod</b> (Gilenya) <b>Siponimod</b> (Mayzent) <b>Ozanimod</b> (Zeposia) <b>Ponesimod</b> (Ponvory)	Syndrom imunodeficiency, vysoké riziko oportunních infekcí, závažné aktivní infekce (hepatitida, TBC), aktivní maligní onemocnění s výjimkou kožního bazocelulárního karcinomu, hepatopatie (Child-Pugh třída C); arytmie	Bradykardie až AV blok, makulární edém, relativní lymfopenie (koncentrace lymfocytů by měla být >0,2*10 <sup>9</sup> /l), hepatopatie, arteriální hypertenze, reaktivace HSV1, VZV, HPV, kožní malignity; zhoršení plicních funkcí (ponesimod)

TTP – trombotická trombocytopenická purpura, HUS – hemolyticko-uremický syndrom, PML – progresivní multifokální leukoencefalopatie, CMP – cévní mozková příhoda, IM – infarkt myokardu, HBV – hepatitida B, HCV – hepatitida C, HSV1 – virus Herpes simplex 1, VZV – virus Varicelly zoster, TBC – tuberkulóza, AV – atrio-ventrikulární, HPV – lidský papilomavirus

## Primum non nocere

Díky svému imunomodulačnímu či immunosupresivnímu působení jsou DMTs spojeny s řadou potenciálních nežádoucích účinků. Diskutovaným tématem posledních let je zejména zvýšené riziko infekcí, a to především u terapií cílících na molekulu CD20. Prvním anti-CD20 preparátem schváleným v našich podmínkách pro terapii RS, ocrelizumabem, jsou pacienti léčeni již více než dekádu. V originální studii OPERA I porovnávací pacienti léčené ocrelizumabem a interferonem, byl alespoň jeden nežádoucí účinek hlášen u 80% pacientů, ve studii OPERA II u 85% a ve studii ORATORIO u 95%. Mezi nejčastější patřily infekce horních cest dýchacích a močové infekce. Závažné infekce se u pacientů na této terapii ve studiích OPERA vyskytly u 1,3% a ve studii ORATORIO u 6,2% (21, 22). Dlouhodobá deplece B-lymfocytů může vést k poklesu hladin imunoglobulinů, zejména IgM a IgG, což je považováno za jeden z možných mechanismů zvýšeného rizika infekcí. *Post-hoc* analýza studií OPERA I, OPERA II a ORATORIO ukázala, že po 5,5 letech léčby ocrelizumabem došlo k průměrnému poklesu sérových hladin IgG o 17%, přičemž 5,7% pacientů dosáhlo hladiny IgG pod dolní hranici normy (lower limit of normal, LLN). Během období, kdy měli pacienti hladiny IgG < LLN, byla incidence závažných infekcí 6,50/100 pacientoroků, zatímco při hladinách IgG ≥ LLN činila 2,11/100 pacientoroků. Slabší asociace byla pozorována i u IgM, kde 29,2% pacientů dosáhlo hodnot pod LLN a výskyt závažných infekcí činil 3,66/100 pacientoroků oproti 1,88/100 při IgM ≥ LLN (23). Oportunní infekce se ve zmíněných studiích nevyskytly (21, 22).

Oportunní infekce John-Cunninghamovým virem (JCV) – progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), je naopak známým a velmi závažným potenciálním nežádoucím účinkem natalizumabu. Mezi hlavní rizikové faktory patří délka léčby přesahující dva roky, pozitivita protilátek proti JCV (zejména vyšší protilátkový index) a předchozí léčba immunosupresivy. K únoru 2024 bylo celosvětově hlášeno 924 potvrzených případů PML u 270 081 pacientů léčených natalizumabem (24). Problematice infekčních komplikací u pacientů s RS se věnovala i studie amerických autorů zahrnující kohortu 6 600 osob sledovaných v období 2008–2020. Celková incidence infekcí byla u pacientů s RS vyšší než v obecné populaci. Nejvyšší výskyt byl zazname-

nán u pacientů léčených anti-CD20 protilátkami a S1P modulátory, zatímco u natalizumabu bylo pozorováno ve srovnání s P-DMTs pouze mírné zvýšení rizika. U fingolimodu byla častěji přítomna herpetická onemocnění. Zvýšené riziko infekcí však nebylo dáno pouze typem podávané terapie, ale rovněž vyšším výskytem komorbidit a stupněm neurologického postižení (25). Tato zjištění potvrdila i rozsáhlá populační analýza dánského národního registru. V ní se mezi nezávislé prediktory infekcí vyžadujících hospitalizaci u pacientů léčených anti-CD20 DMTs řadil věk, délka trvání onemocnění, přítomnost komorbidit a pokročilé neurologické postižení (26).

Mezi potenciálně závažné nežádoucí účinky DMTs patří i rozvoj autoimunitních onemocnění. Typickým příkladem je alemtuzumab, u něž se přibližně u třetiny léčených pacientů rozvíjí Graves-Basedowova nemoc. Méně často byly popsány i případy autoimunitní trombocytopenie či Goodpastureova syndromu (27). Rovněž terapie ocrelizumabem byla ve spojitosti s rozvojem autoimunity předmětem pozornosti. Recentní přehledová práce shrnula 38 případů autoimunitní kolitidy vzniklé během léčby tímto přípravkem. Medián doby od zahájení terapie do manifestace příznaků činil přibližně osm měsíců (28).

Specifickým rizikem spojeným s vysazením některých DMTs je tzv. rebound fenomén – prudké vzplanutí aktivity RS po ukončení léčby, které často překračuje úroveň před zahájením terapie. Nejčastěji je popisován u natalizumabu a S1P modulátorů. Z tohoto důvodu je nutné při plánovaném ukončení terapie u těchto přípravků dodržovat specifické přechodové strategie, které minimalizují riziko reaktivace nemoci (29, 30).

U S1P modulátorů je popisován vznik makulárního edému. Ten se typicky objevuje během prvních měsíců léčby, a to zejména u pacientů s rizikovými faktory, jako je diabetes mellitus nebo předchozí oční onemocnění. Klinicky se projevuje zhoršením vizu, často symetrickým, a proto je důležité na tento jev aktivně myslet (31). Specifickým nežádoucím účinkem léčby ponesimodem, dalším zástupcem S1P modulátorů, jsou změny plicních funkcí. Ve studii OPTIMUM byl u pacientů léčených ponesimodem zaznamenán pokles hodnot FEV<sub>1</sub> a DLCO již během několika týdnů po zahájení léčby. Tyto změny byly převážně asymptomatické

a reverzibilní po vysazení terapie. U pacientů s preexistujícím plicním onemocněním však mohou vést k dekompenzaci, a proto je vhodné zvážit vstupní funkční vyšetření plic a pravidelné sledování během léčby (32).

K nejzávažnějším obavám spojeným s dlouhodobou terapií se řadí malignity. Data o jejich výskytu u pacientů s RS však zůstávají rozporuplná. Francouzská kohortová studie z let 2012–2021 identifikovala u pacientů s RS oproti obecné populaci mírně zvýšené celkové riziko malignit (o 6%), zejména u žen a osob mladších 55 let. Nejčastěji se jednalo o karcinomy močového měchýře, CNS, děložního čípku a ledvin, zatímco nižší výskyt byl zaznamenán u karcinomu prsu, prostaty a kolorekta (33). Kanadská a dánská data naopak nárůst incidence, ani mortality na nádorová onemocnění u RS populace nepotvrdila (34, 35). Variabilitu publikovaných výsledků a nutnost zavedení systematického robustního a dlouhodobého sběru dat dokládají i další analýzy (36–38). Podobně jako u infekčních a autoimunitních komplikací, i u malignit je největší pozornost zaměřená na HE-DMTs. Metaanalýza 19 studií zahrnujících přes 20 000 pacientů léčených S1P modulátorem fingolimodem identifikovala 141 případů kožního melanomu (39). Co se ocrelizumabu jako zástupce anti-CD20 terapie týče, originální studie vyšší výskyt malignit nezjistily. Některé práce nicméně na možný vyšší výskyt poukázaly – zejména ve vztahu ke karcinomu prsu. Novější analýzy s delší dobou sledování (7 až 11 let) však tuto obavu nepotvrdily, alespoň ne v porovnání se standardní RS populací (40–45). Za zmínku stojí i analýza 2 730 pacientů s RS, která odhalila zvýšené riziko nádorových onemocnění u těch, kteří vystřídali více než dvě různé DMTs (46). Jednoznačné závěry zatím vyvodit nelze. Vzhledem k mechanismu účinku některých HE-DMTs (zejména anti-CD20, S1P modulátorů, kladribinu a alemtuzumabu) je však důvodné tyto pacienty zařadit do frekventovanějšího onkologického screeningu, specifického příslušné terapii. Zvýšené opatrnosti zasluhují i ti, kteří v minulosti podstoupili léčbu nyní již méně užívanými immunosupresivy, jako jsou mitoxantron nebo cyklofosfamid.

## Šťěstí přeje připraveným

Jak vidno, nejen přínosy, ale bohužel i rizika HE-DMT nejsou zanedbatelná. Jak tedy převážit misku vah ve prospěch benefitů (Obr. 1)?

Výborným příkladem je natalizumab. Pomocí pečlivého sběru a vyhodnocení dat a zavedení preventivních opatření se podařilo rizika související s PML minimalizovat. Součástí řízení rizika je od roku 2016 pravidelné (třikrát ročně) testování anti-JCV protilátek a sledování jejich indexu: při indexu  $\leq 0,9$  je riziko velmi nízké (0,1–0,6/1 000), při hodnotách mezi 0,9 a 1,5 stoupá na 0,1–3/1 000 a při indexu  $> 1,5$  dosahuje až 10 případů na 1 000 pacientů. U pacientů s pozitivitou protilátek, kteří se rozhodnou na terapii zůstat, je pak doporučeno provádět MR mozku (FLAIR) každé tři měsíce. To vede vedle předcházení rozvoje PML i k časnějšímu záchytu, což zvyšuje pravděpodobnost příznivějšího outcome. Vedle rizikové stratifikace se jako účinné a bezpečné opatření osvědčilo také prodloužení dávkovacího intervalu natalizumabu ze čtyř na šest týdnů. Tato strategie, podpořená výsledky studií, včetně analýzy programu TOUCH i randomizované studie NOVA, je spojena s významným poklesem rizika PML (až o 88–94%) při zachování klinické účinnosti léčby (24, 47, 48). Prodloužení intervalu za účelem minimalizace nežádoucích účinků je pak recentně zkoušeno i u ocrelizumabu (49). Další variantou je redukce dávky DMTs, ať už podle body mass indexu (BMI) (50), nebo vedena vývojem laboratorních parametrů (koncentrace CD19 B-lymfocytů jako zástupného analytu u anti-CD20 terapie, koncentrace lymfocytů např. u S1P modulátorů (51, 52)).

Mezi další trendy zvyšující zejména komfort a efektivitu péče, ale potenciálně do jisté míry i bezpečnost, lze zařadit zavádění subkutánních

forem podání DMTs. Subkutánní aplikace je ve srovnání s intravenózní aplikací spojena s pomalejší absorpcí a nižšími maximálními plazmatickými koncentracemi léčiva, což může vést k příznivějšímu bezpečnostnímu profilu a snížení výskytu některých nežádoucích účinků (53, 54). Zároveň dochází při subkutánním podání k primární drenáži léčiva do lymfatického systému, což může vést k vyšší expozici v lymfatických uzlinách a podpořit cílený lokální účinek. V preklinických modelech byla navíc subkutánní aplikace anti-CD20 terapie (ofatumumabu) spojena s preferenční deplecí B buněk v lymfatických uzlinách, zatímco klíčové populace B-lymfocytů ve slezině – marginální zóna a folikulární buňky – byly zachovány. Tyto buňky se podílí na rychlé humorální odpovědi a tvorbě protilátek, a jejich zachování tak může přispívat k udržení imunitní kompetence během dlouhodobé léčby. Tento selektivní účinek však pravděpodobně nesouvisí pouze se subkutánním podáním. Roli zde pravděpodobně hraje z velké části specifický mechanismus účinku ofatumumabu, který – na rozdíl od jiných antiCD20 DMTs – silně aktivuje komplementovou kaskádu (komplement-dependentní cytotoxicita), jejíž aktivita je výrazně zastoupena právě v lymfatických uzlinách. Slezina je naopak chráněna expresí regulačních proteinů, které účinek komplementu tlumí (55).

Další metodou, jak snížit riziko infekčních komplikací při léčbě DMTs, je substituce intravenózních nebo subkutánních imunoglobulinů. Tato možnost přichází v úvahu především u pacientů s opakovanými závažnými infekcemi a poklesem hladiny IgG pod 4 g/l, zejména

v kombinaci s klinickými známkami imunodeficitu. Pravidelné sledování sérových hladin imunoglobulinů je doporučeno zejména u pacientů léčených anti-CD20 protilátkami, kde byla popsána tendence k poklesu především IgM a IgG. I když většina pacientů zůstává v pásmu fyziologických hodnot, menší podskupina může být ohrožena rizikem těžké hypogamaglobulinemie. Substituční terapie v těchto případech nejen snižuje riziko infekcí, ale může také umožnit pokračování v účinné terapii, která by jinak musela být přerušena (23, 56, 57).

Zlatým standardem v prevenci infekcí nejen u pacientů s RS je vakcinace. Očkování je i vzhledem k vyššímu riziku relapsu a komplikací plynoucích z infekčních onemocnění (58) zcela jistě indikováno i v této specifické populaci. Zároveň však nesmíme zapomínat na potenciální riziko exacerbace v souvislosti s vakcinací (59, 60). Absolutně kontraindikována je u RS vakcína proti žluté zimnici, velké opatrnosti je třeba dbát u živých vakcín. Naopak není pochyb o jasném benefitu a nutnosti vakcinace proti tetanu, při užívání některých DMTs také proti viru Varicelly zoster. Důležité je načasování, vakcinace by měla proběhnout vždy v době stabilizace nemoci a v případě některých DMTs s dostatečným odstupem od jejich podání: u ocrelizumabu pět měsíců po poslední infuzi, v případě terapie alemtuzumabem nebo kladribinem lze očkovat nejdříve za šest měsíců po posledním pulsu léčby, eventuálně dříve, ale vždy za předpokladu normalizace krevního obrazu, po podání vysokodávkovaného kortikosteroidu je vhodné odložit podání vakcíny alespoň o čtyři týdny (61). Obecně pak platí, že je u pacientů s RS vhodné vždy před indikací vakcíny zkontrolovat titr již existujících protilátek.

V rámci primární prevence malignit lze u pacientů s RS uvažovat o vakcinaci proti lidskému papilomaviru (HPV). Další preventivní onkologická opatření pak spočívají zejména v pravidelném screeningu (např. dermatologická vyšetření u pacientů léčených S1P modulátory). U fingolimodu a dalších S1P modulátorů je rovněž důležitá snaha o brzký záchyt případného makulárního edému, který bývá typicky spojen s časným obdobím po nasazení terapie, zejména u pacientů s diabetes mellitus nebo předchozím očním onemocněním. Standardní doporučení zahrnují vyšetření optickou koherenční tomografií (OCT) před zahájením léčby, a dále

**Obr. 1.** Potenciální bezpečnostní opatření u terapie chorobu-modifikujícími léky



KI – kontraindikace, RF – rizikové faktory, AEs – nežádoucí události, JCV – John-Cunningham virus, MR – magnetická rezonance, OCT – optická koherenční tomografie, Ig – imunoglobulin, ATB – antibiotika

v intervalu kolem čtyř měsíců po jejím nasazení, nebo dříve při vizuálních symptomech (31). Specifickým tématem je prevence autoimunitních komplikací, které jsou nejčastěji spojovány s terapií alemtuzumabem. Experimentálně byla testována kombinace této léčby s podáním nízké dávky rituximabu několik měsíců po ukončení alemtuzumabu, s cílem snížit riziko pozdního rozvoje autoimunitních onemocnění cestou modulace B-lymfocytární repopulace. Tento přístup však zatím není součástí standardních doporučení a je předmětem probíhajících studií (62).

Zejména s prodlužujícím se věkem dožití pacientů s RS pak bude v budoucnu zásadní i sledování přidružených onemocnění, pravidelné přehodnocování rizik a benefitů terapie a případná změna za DMT s příznivějším bezpečnostním profilem.

## Quo vadis: Budoucí terapeutické možnosti

Ruku v ruce s rostoucí účinností léčby přichází i zvýšené nároky na sledování bezpečnostních aspektů jednotlivých přípravků. Právě proto se bezpečnostní profil stává jedním z klíčových parametrů nejen u zavedených, ale i u nově vyvíjených DMTs. Cílem současného výzkumu je tedy nejen zvýšení účinnosti ve smyslu tlumení zánětu a zpomalení neurodegenerace, ale zároveň i zlepšení bezpečnostního profilu a snížení výskytu závažných nežádoucích účinků. V současnosti užívané DMTs primárně ovlivňují periferní zánětlivou aktivitu, nebo blokují migraci buněk do CNS (ať už jejich zadržováním v lymfatických uzlinách, nebo zabráněním přestupu přes HEB). U SIP modulátorů, zejména siponimodu, a parciálně také kladribinu, je pak popisováno působení i v CNS, ač toto je pravděpodobně velmi omezené (Obr. 2) (63). DMTs jsou velmi účinné v ovlivňování výskytu relapsů. Například desetiletá data z extenzních studií OPERA i ORATORIO s ocrelizumabem prokázala snížení ročního výskytu relapsů (annualised relapse rate, ARR) až k hodnotě 0,017, což odpovídá výskytu jednoho relapsu za 60 let (22). Na ovlivnění neurodegenerativních procesů jsou však bohužel nedostatečné. Cílem velké části v současnosti vyvíjených léků je proto ovlivnění zánětu doutnajícího za HEB, ale i ovlivnění míry remyelinace nebo neurodegenerace.

Skupina léků, které si kladou za cíl ovlivnit chronickou zánětlivou aktivitu v CNS, jsou

inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy (BTK), malé molekuly ovlivňující jak B-lymfocyty, tak mikroglie a makrofágy. Inhibiči BTK lze zmírnit jak periferně iniciovaný zánět, tak dosud jen velmi limitovaně ovlivnitelný kompartmentalizovaný zánět CNS, a to díky schopnosti přecházet přes uzavřenou HEB. BTK inhibitory mění polarizaci mikroglie (z prozánětlivé M1 na M2), vedou k poklesu produkce neurotoxických mediátorů, cytokinů, prezentace antigenů, redukci aktivace B-lymfocytů, a tím i migrace T- a B-lymfocytů do CNS, aktivace T-lymfocytů a meningeálního zánětu, potažmo tedy demyelinizace a axonální ztráty (64).

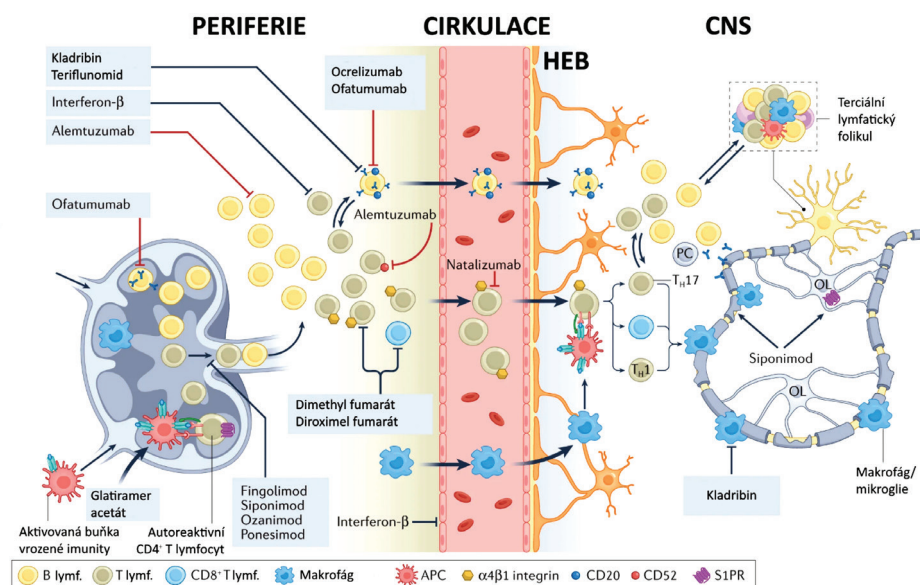
Další perspektivní směr výzkumu vychází z aktuálních poznatků o patogenezi RS a soustředí se na obnovení imunologické tolerance. Myšlenka indukce antigenně specifické tolerance předpokládá možnost zvrátit porušenou autotoleranci – klíčový mechanismus autoimunitního poškození – prostřednictvím cílené imunomodulace. Za zmínku stojí v České republice probíhající klinická studie RED4MS hodnotící účinnost, bezpečnost a toleranci inovativní terapie využívající autologní erytrocyty nesoucí imunogenní peptid CLS12311 u pacientů s relabující formou onemocnění (65).

K terapeutickým strategiím s potenciálem hluboké a dlouhodobé imunomodulace patří

autologní transplantace hematopoetických kmenových buněk (ASCT). Jejím cílem je eliminace patogenních paměťových lymfocytů a následná repopulace imunitního systému z naivního repertoáru. I tato strategie však dle publikovaných dat přináší největší efekt, je-li indikována v časných fázích nemoci. Ačkoli tato metoda vykazuje vysokou míru účinnosti (70–80 % pacientů bez relapsu či progresu po dobu alespoň 4–5 let), byla dříve vzhledem k mortalitě dosahující až 3,6 % vyhrazena pro extrémně těžké případy. Se zlepšováním podpurné péče však od roku 2005 mortalita poklesla pod 0,3 %, a ASCT tak získává na popularitě i u méně refrakterních forem. Přesto zůstává nutné důkladné individuální zvažování mezi přínosy a riziky (66).

Další terapie určená v rámci klinických studií pacientům s velmi aktivní, nebo léčebně refrakterní RS využívá metody chimérického antigenního receptoru T-lymfocytů (CAR T-cell) známé z hematologie. Při té se odeberou z nestimulované aferézy pacienti T-lymfocyty, které se molekulárně-biologickými metodami upraví tak, aby produkovaly receptor namířený proti CD19/CD20 proteinu B-lymfocytů a následně je zničily. I když se jedná o tělu vlastní buňky, samotná terapie, které předchází chemoterapii navozená lymfodeplece, má řadu rizik. Kromě infekcí je

**Obr. 2.** Mechanismus účinku chorobu-modifikujících terapií (DMTs) využívaných u roztroušené sklerózy (RS). Upraveno dle (63)



Zavedené DMTs mají různé mechanismy účinku (pleiotropní účinky, deplece imunitních buněk, snížení proliferace a blokáda migrace), modifikují, nebo inhibují různé fáze zánětlivého procesu u RS v periferním imunitním systému, hematoencefalické bariéře (HEB), nebo velmi omezeně v centrálním nervovém systému (CNS). Zobrazené DMTs jsou rozděleny na monoklonální protilátky (červené linie) a malé molekuly (černé linie). APC – antigen prezentující buňka; OL – oligodendrocyt; S1PR – sfingosin 1-fosfátový receptor; PC – plazmocyty

nutno zmínit zejména neurotoxicitu, syndrom cytokinové bouře, ale i neúčinnost terapie jako takové při nedostatečném namnožení lymfocytů, nebo jejich krátkém přežití. Využití této terapeutické možnosti, konkrétně preparátu KYV-101 cíleného proti CD19 B-lymfocytům, bylo prezentováno na letošním kongresu American Academy of Neurology (AAN). Studie zahrnovala čtyři pacientky se sekundárně progresivní, terapeuticky refrakterní RS, z nichž všechny byly dříve léčeny anti-CD20 monoklonální protilátkou ocrelizumabem. U všech došlo k výrazné expanzi CAR-T buněk v periferní krvi i v mozkomíšním moku, k eliminaci CD19+ B-lymfocytů a úbytku intratékálních oligoklonálních pásmů. Klinicky byl pozorován pokles únavy hodnocený pomocí škály Quality of Life in Neurological Disorders. Terapie byla velmi dobře tolerována – s výjimkou očekávané přechodné lymfopenie, neutropenie a hypogamaglobulinemie, nebyly zaznamenány závažné nežádoucí účinky (67).

Jedním z aktuálně zkoumaných přístupů, jehož vývoj cílí na vyvážení účinnosti a bezpečnosti imunomodulace, je foralumab – plně humánní monoklonální protilátka proti CD3 receptoru na T-lymfocytech, aplikovaná intranazálně. Tento způsob podání umožňuje cílené působení v lymfatické tkáni nosní sliznice, čímž se vyhýbá systémové imunosupresi. Foralumab nevede k depleci imunitních buněk,

ale podporuje vznik regulačních T-lymfocytů (Treg) a tlumí aktivaci prozánětlivých efektorových T-buněk. V současnosti probíhá randomizovaná dvojité zaslepená studie fáze 2a (NCT06292923), která hodnotí jeho účinnost u pacientů s neaktivní sekundárně progresivní RS – populace, pro kterou zatím chybí efektivní možnosti léčby. Primárním cílem studie je změna aktivity mikroglie sledovaná pomocí TSPO-PET. První data naznačují snížení únavy i známek mikrogliaálního zánětu bez neurologického zhoršení. Terapie byla navíc velmi dobře tolerována, což potvrzuje její potenciál jako bezpečné imunomodulační intervence (68).

Další nadějnou možností na poli bezpečnější imunomodulační léčby je frexalimab – monoklonální protilátka cílená proti ligandu CD40 (CD40L), jehož interakce s CD40 hraje klíčovou roli v aktivaci jak adaptivní, tak vrozené imunity. Tento mechanismus umožňuje ovlivnit funkci T- a B-lymfocytů, dendritických buněk i mikroglíí, aniž by docházelo k jejich depleci. Ve fázi 2 klinického hodnocení vedlo intravenózní podání 1 200 mg frexalimabu každé 4 týdny (s úvodní dávkou 1 800 mg) ke statisticky významnému snížení počtu nových gadolinium enhancujících MR T1 lézí ve 12. týdnu oproti placebo. Podobného efektu bylo dosaženo i při subkutánní aplikaci 300 mg každé 2 týdny. Díky ne-deplečnímu mechanismu účinku a příznivému

bezpečnostnímu profilu se frexalimab jeví jako perspektivní volba zejména pro pacienty se zvýšeným rizikem infekcí nebo pro starší populaci. Jeho dlouhodobá účinnost a bezpečnost budou dále ověřovány v navazujících studiích (69).

## Závěr

Moderní terapie RS přinášejí možnost účinně potlačit zánět a zpomalit progresi, zejména pokud jsou nasazeny časně. S vyšší efektivitou však přichází i vyšší riziko infekcí, autoimunitních komplikací či malignit. Léčba RS tak dnes nestojí jen na volbě účinného přípravku, ale i na schopnosti předcházet nežádoucím účinkům. Zásadní roli hraje aktivní řízení rizik: vakcinace, pravidelný laboratorní a klinický screening, úpravy dávkování i načasování léčby. Infekční komplikace zůstávají nejčastější závažnou událostí napříč HE-DMTs a právě jejich prevence je v centru pozornosti moderní péče. Data z reálné klinické praxe jsou v tomto ohledu nenahraditelná. V České republice byl v roce 2024 spuštěn systematický sběr bezpečnostních dat v rámci registru ReMuS (70). V prvním roce sběru bylo zaznamenáno přes 5 000 událostí, což podtrhuje význam této monitorace. Primum non nocere nepředstavuje pasivní vyhýbání se riziku, ale aktivní a informované řízení rizik v kontextu individualizované péče.

## LITERATURA

1. Stastna D, Drahota J, et al. The Czech National MS Registry (ReMuS): Data trends in multiple sclerosis patients whose first disease-modifying therapies were initiated from 2013 to 2021. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2023 Apr 28; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37114703/>.
2. Weinschenker BG, Bass B, Rice GPA, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain.* 1989;112 (Pt 6):1419-1428.
3. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain.* 2006;129(Pt 3):606-616.
4. Štastná D, Menkyová I, Horáková D. Vysoce účinná terapie již od první ataky – důležitý posun v léčbě roztroušené sklerózy? *Neurologie pro praxi.* 2023;24(1):40-44.
5. Macaron G, Ontaneda D. Diagnosis and Management of Progressive Multiple Sclerosis. *Biomedicines.* 2019;7(3):56.
6. Štastná D. Roztroušená skleróza – klinické a paraklinické markery pro sledování aktivity nemoci a faktory ovlivňující její průběh. 2023 Sep 11; Available from: <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/186274>.
7. Bjornevik K, Munger KL, Cortese M, et al. Serum Neurofilament Light Chain Levels in Patients With Presymptomatic Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2020;77(1):58-64.
8. Preziosa P, Rocca MA, Filippi M. Radiologically isolated syndromes: to treat or not to treat? *J Neurol.* 2024;271(5):2370-2378.
9. He A, Merkell B, Brown JW, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19(4):307-316.

10. Prosperini L, Mancinelli CR, Solaro CM, et al. Induction Versus Escalation in Multiple Sclerosis: A 10-Year Real World Study. *Neurotherapeutics.* 2020;17(3):994-1004.
11. Harding K, Williams O, Willis M, et al. Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2019;76(5):536-541.
12. Uher T, Krasensky J, Malpas C, et al. Evolution of Brain Volume Loss Rates in Early Stages of Multiple Sclerosis. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation.* 2021;8(3):979.
13. Brown JW, Coles A, Horakova D, et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA.* 2019;321(2):175-187.
14. Hrnčiarova T, Drahota J, Spelman T, et al. Does initial high efficacy therapy in multiple sclerosis surpass escalation treatment strategy? A comparison of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the Czech and Swedish national multiple sclerosis registries. *Mult Scler Relat Disord.* 2023 Aug;76.
15. Spelman T, Magyar M, Piehl F, et al. Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data From 2 Diferent National Strategies. *JAMA Neurol.* 2021;78(10):1197-1204.
16. Stastna D, Drahota J, Lauer M, et al. The Czech National MS Registry (ReMuS): Data trends in multiple sclerosis patients whose first disease-modifying therapies were initiated from 2013 to 2021. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2024;168(3):262-270.
17. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Available from: <https://www.sukl.cz/>.

18. Mirabella M, Annovazzi P, Brownlee W, et al. Treatment Challenges in Multiple Sclerosis – A Continued Role for Glatiramer Acetate? *Front Neurol.* 2022;13:618.
19. Prokeš M, Suchopár J. Přehled lékových interakcí a rizik specifických léků používaných u roztroušené sklerózy. *Med. praxi.* 2016;13(5):e1-e8.
20. Stastna D, Menkyova I, Drahota J, et al. Multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorder and COVID-19: A pandemic year in Czechia. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;54:103104.
21. Derfuss T, Weber M, Hughes R, et al. Serum Immunoglobulin Levels and Risk of Serious Infections in the Pivotal Phase III Trials of Ocrelizumab in Multiple Sclerosis and Their Open-Label Extensions [abstract 65]. *Mult Scler J.* 2023;25:20-21.
22. Weber M, Kappos L, Hauser S, et al. Poster P302: The Patient Impact of 10 Years of Ocrelizumab Treatment in Multiple Sclerosis: Long-Term Data from the Phase III OPERA and ORATORIO Studies. 9th JointECTRIMS ACTRIMS Meeting. 2023 Oct 11.
23. Derfuss T, Weber M, Hughes R, et al. P36 Serum immunoglobulin levels and risk of serious infections in the pivotal phase III trials of ocrelizumab in multiple sclerosis and their open-label extensions. *Clinical Neurophysiology.* 2020;131(4):e196.
24. T Reeder A. Natalizumab and PML in MS. *MedLink Neurology.* 2025; Available from: <https://www.medlink.com/articles/natalizumab-and-pml-in-ms>.
25. Langer-Gould A, Li BH, Smith JB, et al. Multiple Sclerosis, Rituximab, Hypogammaglobulinemia, and Risk of Infections. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation.* 2024;11(3):e200211.

26. Oksbjerg NR, Nielsen SD, Blinkenberg M, et al. Anti-CD20 antibody therapy and risk of infection in patients with demyelinating diseases. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;52.
27. Coles AJ, Jones JL, Vermersch P, et al. Autoimmunity and long-term safety and efficacy of alemtuzumab for multiple sclerosis: Benefit/risk following review of trial and post-marketing data. *Multiple Sclerosis Journal.* 2022;28(5):842-846.
28. Kim T, Brinker A, Croteau D, et al. Immune-mediated colitis associated with ocrelizumab: A new safety risk. *Multiple Sclerosis Journal.* 2023;29(10):1275-1281.
29. Maunula A, Atula S, Laakso SM, et al. Frequency and risk factors of rebound after fingolimod discontinuation – A retrospective study. *Mult Scler Relat Disord.* 2024;81:105-134.
30. Lee JD, Chen T. Natalizumab Rebound in Multiple Sclerosis. *Neurohospitalist.* 2021;12(1):197.
31. Goh LY, Kirthi V, Silber E, et al. Real-world incidence of fingolimod-associated macular oedema. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;42:102-125.
32. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2021;78(5):558-567.
33. Pierret C, Mulliez A, Le Bihan-Benjamin C, et al. Cancer Risk Among Patients With Multiple Sclerosis: A 10-Year Nationwide Retrospective Cohort Study. *Neurology.* 2024;103(9):e209885.
34. Kingwell E, Bajdik C, Phillips N, et al. Cancer risk in multiple sclerosis: Findings from British Columbia, Canada. *Brain.* 2012;135(10):2973-2979.
35. Nørgaard M, Veres K, Sellebjerg FT, et al. Incidence of malignancy in multiple sclerosis: A cohort study in the Danish Multiple Sclerosis Registry. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2021;7(4).
36. Liu Z, Fan T, Mo X, Kan J, Zhang B. Association between multiple sclerosis and cancer risk: A two-sample Mendelian randomization study. *PLoS One.* 2024;19:e.
37. Marrie RA, Cohen J, Stuve O, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: Overview. *Mult Scler.* 2015;21(3):263.
38. Grytten N, Myhr KM, Celius EG, et al. Risk of cancer among multiple sclerosis patients, siblings, and population controls: A prospective cohort study. *Multiple Sclerosis Journal.* 2020;26(12):1569-1580.
39. Jiang M, Lam L, Zhuang YZ, et al. Incidence and Characteristics of Melanoma in Multiple Sclerosis Patients Treated With Fingolimod: A Systematic Review. *Curr Dermatol Rep.* 2023;12(4):300-313.
40. Riederer F. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *Journal fur Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie.* 2017;18(1):30-31.
41. Nielsen NM, Rostgaard K, Rasmussen S, et al. Cancer risk among patients with multiple sclerosis: A population-based register study. *Int J Cancer.* 2006;118(4):979-984.
42. Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A phase 2, randomized, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet.* 2013;378(9805):1779-1787.
43. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine.* 2017;376(3):221-234.
44. Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, et al. Five years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: OPERA studies open-label extension. *Neurology.* 2020;95(13):E1854-1867.
45. Kappos L, Traboulsee A, Li DKB, et al. Ocrelizumab exposure in relapsing-remitting multiple sclerosis: 10-year analysis of the phase 2 randomized clinical trial and its extension. *J Neurol.* 2024;271(2):642-657.
46. D'Amico E, Chisari CG, Arena S, et al. Cancer risk and multiple sclerosis: Evidence from a large Italian cohort. *Front Neurol.* 2019;10(APR).
47. Ryerson LZ, Foley J, Kister I, et al. Reduced Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) with Natalizumab Extended Interval Dosing (EID) Compared with Every-4-week (Q4W) Dosing: Updated Analysis of the TOUCH® Prescribing Program Database (P10-6.005). *Neurology.* 2024;102(17\_supplement\_1).
48. Štourač P, Bednářová J, Pavelek Z. Etiopathogenesis and diagnostics of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie.* 2021;84(2):135-138.
49. Bou Rjely N, Fitzgerald KC, Mowry EM. Extended interval dosing of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis is not associated with meaningful differences in disease activity. *Multiple Sclerosis Journal.* 2024;30(2):257-260.
50. Serra López-Matencio JM, Pérez García Y, Meca-Lallana V, et al. Evaluation of Natalizumab Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Toward Individualized Doses. *Front Neurol.* 2021;12:416-548.
51. Tran TDQ, Hall L, Heal C, et al. Planned dose reduction of ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a single-centre observational study. *BMJ Neurol Open.* 2024;6(1):672.
52. Shirah BH, Algahtani H. Personalized Half-Dose Ocrelizumab in Selected Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2023;71:104349.
53. Scavone C, Anatriello A, Baccari I, et al. Comparison of injective related reactions following ofatumumab and ocrelizumab in patients with multiple sclerosis: data from the European spontaneous reporting system. *Frontiers in Neurology.* 2024;15:1383910.
54. Newsome SD, Krzystanek E, Selmaj KW, et al. Subcutaneous Ocrelizumab in Patients With Multiple Sclerosis: Results of the Phase 3 OCARINA II Study. *Neurology.* 2025;104(9):e213574.
55. Theil D, Smith P, Huck C, et al. Imaging mass cytometry and single-cell genomics reveal differential depletion and repletion of B-cell populations following ofatumumab treatment in cynomolgus monkeys. *Front Immunol.* 2019;10(JUN):453167.
56. Szepanowski F, Warnke C, Meyer zu Hörste G, et al. Secondary Immunodeficiency and Risk of Infection Following Immune Therapies in Neurology. *CNS Drugs.* 2021;35(11):1173-1188.
57. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVlg). 2021. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-4\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-4_en.pdf).
58. Buljavec D, Flach HZ, Hop WCJ, et al. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain.* 2002;125(5):952-960.
59. Stastna D, Menkyova I, Drahotka J, et al. To be or not to be vaccinated: The risk of MS or NMOSD relapse after COVID-19 vaccination and infection. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;65:104014.
60. Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol [Internet].* 2017;264(6):1035-1050.
61. Horakova D. Doporučení Výboru Sekce klinické neuroimmunologie a likvorologie ČNS ČLS JEP. 2021. Available from: [www.aktivnizivot.cz](http://www.aktivnizivot.cz).
62. Meltzer E, Campbell S, Ehrenfeld B, et al. Mitigating alemtuzumab-associated autoimmunity in MS: A 'whack-a-mole' B-cell depletion strategy. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation.* 2020;7(6):e868.
63. Bierhansl L, Hartung HP, Aktas O, et al. Thinking outside the box: non-canonical targets in multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21(8):578. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39169033/>.
64. Greenberg BM. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors for Multiple Sclerosis Treatment: A New Frontier. *Neurol Clin.* 2024;42(1):155-163.
65. Study Details | Peptide-coupled Red Blood Cells for the Treatment of Multiple Sclerosis | ClinicalTrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06430671>.
66. Rush CA, Atkins HL, Freedman MS. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019;9(3):a029082.
67. Gupta S, Seshadri M, Lincoln R, et al. An Investigator Initiated Study of KYV-101, a CD19 CAR T Cell Therapy, in Participants with Treatment Refractory Progressive Multiple Sclerosis (S3.002). *Blood.* 2024;144(1):3469.1.
68. Tiziana Life Sciences Announces Johns Hopkins University Commences Dosing Nasal Foralumab in Phase 2 Multiple Sclerosis Clinical Trial – Tiziana Life Sciences [Internet]. Tiziana Life Science. Available from: [https://www.tizianalifesciences.com/tiziana-life-sciences-announces-johns-hopkins-university-commences-dosing-nasal-foralumab-in-phase-2-multiple-sclerosis-clinical-trial/?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.tizianalifesciences.com/tiziana-life-sciences-announces-johns-hopkins-university-commences-dosing-nasal-foralumab-in-phase-2-multiple-sclerosis-clinical-trial/?utm_source=chatgpt.com).
69. Vermersch P, Granziera C, Mao-Draayer Y, et al. Inhibition of CD40L with Frexalimab in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine.* 2024;390(7):589-600.
70. ReMuS | Registr pacientů s roztroušenou sklerózou. Available from: <https://www.multiplesclerosis.cz/>.

# Stručný přehled farmakoterapie v paliativní medicíně – část první

**Miroslav Žiaran**

Komplexní onkologické centrum Pardubického kraje, Multiscan, s. r. o., Pardubická krajská nemocnice

Paliativní medicína se zaměřuje na zlepšení kvality života pacientů s nevléčitelnými onemocněními prostřednictvím komplexní péče, jejíž nedílnou součástí je farmakoterapie. Ta slouží k účinnému zvládnání symptomů a ke zmírnění utrpení v závěrečných fázích života. Článek se věnuje principům a specifikům podávání léčiv v kontextu paliativní péče, se zřetelem na potřebu individuálního přístupu, bezpečnost, etické souvislosti i spolupráci různých profesí. S ohledem na měnící se fyziologii pacienta v pokročilých stádiích onemocnění je zdůrazněna nutnost přizpůsobení farmakologických strategií aktuálnímu klinickému stavu. Text je určen lékařům všech specializací, kteří se podílejí na péči o pacienty s život limitujícími diagnózami, a usiluje o podporu racionální, účinné a bezpečné farmakoterapie v paliativní medicíně.

**Klíčová slova:** paliativní medicína, farmakoterapie, léčba bolesti, opioidy.

## A brief overview of pharmacotherapy in palliative medicine – part one

Palliative medicine is dedicated to enhancing the quality of life in patients with incurable illnesses through comprehensive, interdisciplinary care, in which pharmacotherapy plays a central role. Pharmacological treatment in this context seeks to manage distressing symptoms and alleviate suffering during the final stages of life. This article outlines the principles and specific considerations of pharmacotherapy in palliative care, with emphasis on individualized treatment approaches, patient safety, ethical implications, and multidisciplinary collaboration. Considering the altered physiology commonly seen in advanced illness, the need to tailor pharmacological strategies to the patient's current clinical status is underscored. The text is intended for physicians across all specialties involved in the care of patients with life-limiting diagnoses and advocates for rational, effective, and safe use of pharmacotherapy in palliative medicine.

**Key words:** palliative medicine, pharmacotherapy, pain management, opioids.

## Úvod

Světová zdravotnická organizace (World Health Organization, WHO) v roce 2002 definovala paliativní péči jako přístup, který zlepšuje kvalitu života pacientů a jejich rodin čelících problémům spojeným s život ohrožujícím onemocněním, a to prostřednictvím prevence a zmírnění utrpení díky včasnému rozpoznání, bezchybné diagnostice a léčbě bolesti a dalších fyzických, psychosociálních a spirituálních obtíží (1). Článek se týká a je rámován tzv. paliativně relevantními diagnó-

zami – nevléčitelná nádorová onemocnění, neurodegenerativní onemocnění (roztroušená skleróza, Parkinsonova nemoc, demence, amyotrofická laterální skleróza), konečná stádia orgánových selhávání (srdeční, plicní, jaterní, ledvinné), polymorbidní geriatrickí pacienti se syndromem frailty. Článek se věnuje specifickému tématu paliativní péče u dětí s vrozenými nebo život limitujícími onemocněními.

Farmakoterapie je v paliativní medicíně zásadním nástrojem pro zmírnění symptomů

### DECLARATIONS:

#### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

#### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

#### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

#### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(2):96-102  
<https://doi.org/10.36290/far.2025.037>

Článek přijat redakcí: 25. 5. 2025

Článek přijat k tisku: 26. 6. 2025

**MUDr. Miroslav Žiaran**

ziaran.miroslav@gmail.com

doprovázejících nevléčitelné onemocnění a zlepšení či zachování kvality života pacientů. Zaměřuje se na kontrolu obtěžujících příznaků, které by bez adekvátní léčby zhoršily fyzickou i psychickou pohodu pacienta.

Vzhledem k rozsahu tématu poskytujeme článek v první části stručný přehled principů farmakoterapie v paliativní péči a farmakoterapii bolesti se zaměřením na zvládnutí střední a silné bolesti.

## Principy farmakoterapie v paliativní medicíně

V oblasti farmakoterapie se v paliativní medicíně uplatňují stejné principy jako v jiných specializacích. Precizní odběr farmakologické a alergické anamnézy je u pacientů s nevléčitelným nádorovým či nenádorovým onemocněním klíčový pro možnou sníženou adherenci k léčbě a non-compliance, z důvodu, že pacient nerozumí indikaci léku, předepsaná léčivá látka nemá u pacienta očekávaný efekt, nebo pacient léky neužívá pravidelně dle ordinace lékaře. Dalšími důvody pro sníženou adherenci k léčbě mohou být nežádoucí účinky léčby, poruchy polykání, poruchy vědomí apod.

V paliativní péči se často setkáváme se změnami na úrovni farmakokinetiky léčiv. Absorpce léčiv může být ovlivněna zpomalením gastrointestinální motility, snížením produkce žaludečních šťáv a změnám pH, s následnou horší rozpustností a vstřebávaním perorálně podávaných léků. Zároveň bývá snížen průtok krve trávicím traktem, zejména u dehydratovaných a kachektických pacientů, což dále snižuje účinnost vstřebávání (3–6). Z těchto důvodů se často upřednostňuje alternativní podání léčiv, například subkutánní, transdermální nebo intravenózní (7).

Distribuce léčiv je u pacientů v pokročilých stádiích onemocnění rovněž výrazně narušena, kdy dochází ke změnám v tělesném složení – zejména ke ztrátě svalové hmoty, poklesu plazmatických bílkovin (zejm. albuminu) a zvýšení poměru tělesného tuku. V paliativní péči jsou také časté přesuny tekutin do třetích prostor ve formě otoků, ascitu, fluidothoraxu apod. Tyto faktory ovlivňují distribuci lipofilních a hydrofilních léčiv (8).

Třetí fáze, metabolismus léčiv, bývá výrazně narušen zejména při selhávání jater,

**Tab. 1.** Hlavní cíle paliativní péče (2)

1. Zvládnání bolesti a jiných tělesných symptomů	Např. dušnost, nevolnost, nechutenství, slabost, delirium
2. Psychologická a sociální podpora	Pomoc při zvládnání úzkosti, deprese, osamění
3. Spirituální péče	Respekt k víře, hodnotám, podpora v existenciální krizi
4. Podpora rodiny	Pomoc pečujícím, poradenství, doprovázení v období nemoci o po úmrtí (pozůstalostní péče)
5. Zachování důstojnosti a autonomie pacienta	Sdílené rozhodování, plán a cíle péče, respekt k hodnotám, přáním a preferencím pacienta, komunikace prognózy
6. Koordinace péče	Multidisciplinární spolupráce lékařská i nelékařská

**Tab. 2.** Přehled principů farmakoterapie v paliativní péči

Princip	Popis
1. Úleva od symptomů	Prioritou je zmírnění bolesti, dušnosti, nevolnosti, úzkosti aj., nikoli kurativní léčba.
2. Individualizace péče	Léčba přizpůsobená cílům, přáním a zdravotnímu stavu pacienta.
3. Nejméně invazivní forma	Preferovaný je perorální způsob podání; při nemožnosti volit alternativní – subkutánní, transdermální, slizniční (nasální, bukalní, rektální)
4. Začít nízko, zvyšovat pomalu (Start Low, Go Slow)	Zejména u seniorů a křehkých pacientů je vhodné začít s nízkými dávkami.
5. Pravidelné přehodnocení léčby	Ukončit zbytečné či neúčinné léky, sledovat interakce a nežádoucí účinky.
6. Předvídatelé předepisování (tzv. SOS medikace)	Příprava léků pro očekávané symptomy (např. opioidy, antiemetika) v průběhu celé paliativní péče (časné i pozdní)
7. Multidisciplinární přístup	Kombinace farmakologické a nefarmakologické léčby, spolupráce více odborností.
8. Etické a právní aspekty	Důraz na autonomii, informovaný souhlas, respekt k hodnotám, preferencím a přáním pacienta, dodržování právních norem
9. Prevence a léčba nežádoucích účinků	Např. u opioidů vždy současně předepisovat projímadla; edukace pacienta a pečujících.

**Tab. 3.** Změny distribuce vybraných léčiv u paliativních pacientů (3, 7, 8)

Léčivo	Typ léčiva	Mechanismus změny distribuce	Klinické důsledky
Diazepam	Benzodiazepin	Vysoce lipofilní, zvýšená distribuce do tukové tkáně	Prodloužený účinek, riziko sedace
Fentanyl	Opioid	Lipofilní; zvýšená distribuce u kachexie a změněném poměru tuku	Riziko hromadění v tukové tkáni, opožděný nástup/útlum
Fenytoin	Antiepileptikum	Silně vázán na albumin, hypoalbuminémie zvyšuje volnou frakci	Zvýšené riziko toxicity při normální celkové hladině
Propranolol	Betablokátor	Vysoká vazba na plazmatické bílkoviny	Potenciálně vyšší biologická dostupnost
Morfin	Opioid	Vliv hypoalbuminémie a snížené perfuze	Zvýšená účinnost a riziko sedace
Verapamil	Kalciový blokátor	Metabolismus a distribuce závislé na játrech a plazmatických proteinech	Možná akumulace a hypotenze
Midazolam	Benzodiazepin	Vysoce lipofilní, rychlá distribuce, závislost na jaterním metabolismu	Prodloužený účinek, potřeba úpravy dávky
Haloperidol	Antipsychotikum	Vysoká vazba na bílkoviny, změněná distribuce v CNS	Možnost zvýšeného výskytu extrapyramidových účinků
Metoklopramid	Antiemetikum	Nízká vazba na bílkoviny, rychlá distribuce	Relativně stabilní účinek i při pokročilé nemoci
Dexametazon	Kortikosteroid	Vysoká vazba na bílkoviny, ovlivněná hypoalbuminemií	Možnost vyšší volné frakce, zvýšený efekt

kdy klesá enzymatická aktivita cytochromu P450, což zpomaluje biotransformaci léčiv, jakými jsou opioidy, benzodiazepiny nebo některá antidepresiva. Důsledkem je prodloužený biologický poločas léčiv a zvýšené riziko akumulace léčiv. V praxi to znamená opatrné dávkování (start low, go slow), někdy i volbu

alternativní léčivé látky s odlišným metabolickým profilem (9).

Poslední fází je exkrece, která bývá ovlivněna renálním selháváním typickým pro pokročilá onemocnění. Při poklesu renálních funkcí dochází k akumulaci aktivních metabolitů, které mohou být toxické. Je proto

vhodné pravidelně vyhodnocovat renální funkce a upravovat dávky léčiv podle clearance kreatininu. V některých případech je vhodné přejít na léčiva, která nejsou primárně vylučována ledvinami (3).

## Léčba bolesti

Bolest je jedním z nečastějších symptomů v paliativní medicíně. Zásadně ovlivňuje kvalitu života pacientů i jejich blízkých, a to nejen fyzicky, ale i psychicky, sociálně a spirituálně. Bolestí trpí 60 % pacientů s pokročilým onemocněním (10). Efektivní management bolesti je proto základním pilířem nejen paliativní medicíny, kdy efektivní léčba bolesti je také doménou obecné paliativní péče, kterou by měl poskytnout každý lékař bez ohledu na specializaci. Obtížně zvladatelná či refrakterní bolest je pak doménou specializované paliativní péče. Farmakoterapie bolesti není pouze technickým úkonem, jedná se holistický pohled na trpícího člověka. Z toho plyne nezbytnost multidisciplinárního přístupu k managementu pacienta s nutností zapojení lékaře, sestry, psychologa, sociálního pracovníka, duchovního dle aktuální potřeby pacienta. Zcela nepostradatelnou součástí týmu je klinický farmaceut.

## Patofyziologie bolesti

Tradičně je bolest klasifikována jako nociceptivní, neuropatická a smíšená. Každá forma bolesti má odlišný mechanismus vzniku a vyžaduje specifický přístup k léčbě. Nociceptivní bolest vzniká stimulací periferních nociceptorů při zánětu, ischemii nebo mechanickém poškození tkání. Dělí se na somatickou (např. bolest z kostních metastáz) a viscerální (např. při nádorové obstrukci). Neuropatická bolest vzniká v důsledku poškození centrálního či periferního nervového systému, např. jako následek protinádorové léčby (radioterapie, chemoterapie) či invazivního růstu nádorů do nervových struktur (11).

V kontextu paliativní medicíny je nutné bolest vnímat nejen jako patofyziologický jev, ale jako součást širšího konceptu tzv. „totální bolesti“ („total pain“), který zavedla zakladatelka hospicového hnutí Cicely Saundersová. Bolest má dle tohoto konceptu složku (pato)fyziologickou, psychologickou, sociální a spirituální (12). Všechny tyto složky se vzájemně

Tab. 4. Léčiva ovlivněna selháváním jater (7)

Léčivo	Dopad jaterní dysfunkce	Doporučení k dávkování
Midazolam	Snižovaný metabolismus, prodloužený účinek	Snížit dávku, prodloužit interval
Morfin	Zvýšený poměr aktivních metabolitů	Zvážit alternativy (např. fentanyl), snížit dávku
Haloperidol	Může dojít k akumulaci	Snížit dávku a monitorovat nežádoucí účinky
Fentanyl	Metabolizován v játrech, méně ovlivněn	Není vždy nutná úprava, vhodný při jaterním selhání
Dexamethason	Mírná změna metabolismu	Obvykle není nutná úprava, sledovat klinický efekt

Tab. 5. Léčiva ovlivněná selháváním ledvin (7)

Léčivo	Dopad renální dysfunkce	Doporučení k dávkování
Morfin	Akumulace aktivních metabolitů	Vyhnout se, nahradit fentanylem nebo oxykodonem
Buprenorfin	Bez dopadu na metabolismus	Vhodný při renální insuficienci bez omezení
Metadon	Snížena renální clearance	Vhodný, ale nutná opatrnost u nestabilní clearance
Haloperidol	Mírný vliv, minimální renální eliminace	Obvykle není nutná úprava
Gabapentin	Vylučován ledvinami, vysoké riziko akumulace	Snížit dávku, prodloužit interval
Midazolam	Metabolity se mohou akumulovat	Snížit dávku, prodloužit interval

Tab. 6. Typy bolesti (upraveno dle 7, 8, 11, 12)

Typ bolesti	Mechanismus	Příklady v paliativní péči	Preferovaná léčba
Nociceptivní somatická	Aktivace nociceptorů ve svalch, kostech, kůži	Kostní metastázy, pooperační bolest	NSAID, opioidy, radioterapie
Nociceptivní viscerální	Podráždění nebo distenze vnitřních orgánů	Bolest při hepatomegalii, střevní obstrukci	Opioidy, anticholinergika, kortikosteroidy
Neuropatická	Poškození periferních nebo centrálních nervů	Postadiační plexopatie, chemoterapie, invaze nádorů	Antikonvulziva (gabapentin, pregabalin), TCA, opioidy
Smíšená bolest	Kombinace nociceptivní a neuropatické bolesti	Pokročilý karcinom pankreatu, lumbosakrální metastázy	Multimodální léčba – opioidy + adjuvans

NSAID – nesteroidní antiflogistika, TCA – tricyklická antidepresiva

ovlivňují. Pacient například může vnímat somatickou bolest výrazněji v případě současné deprese či osamění, nebo naopak dlouhotrvající neléčená bolest může způsobit rozvoj úzkosti, či deprese.

## Farmakologická léčba bolesti

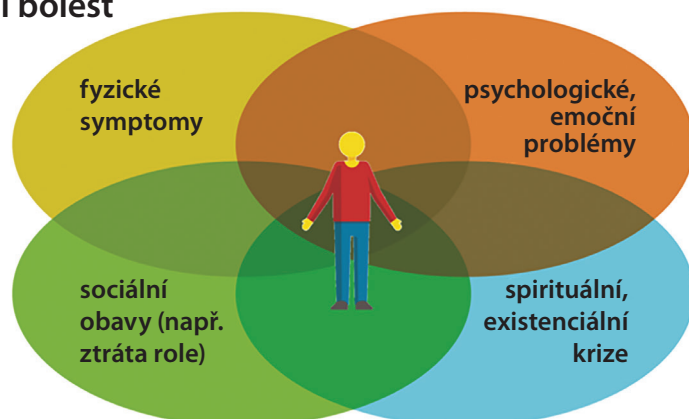
Základní rámec pro farmakoterapii bolesti nejen v paliativní medicíně představuje WHO analgetický žebříček (13). V současnosti je pro jeho neúplnost doplňován individuálním pří-

stupem k pacientovi a multimodálním přístupem (viz výše). V některých případech (např. v pediatrii, nebo u pacientů trpících silnou bolestí) může být druhý stupeň přeskočen. V klinické praxi lze aplikovat 3 přístupy (14):

1. By the clock – podávání léků v pravidelných intervalech, nikoliv podle potřeby.
2. By the ladder – eskalace analgetické léčby podle intenzity bolesti.
3. By the individual – přizpůsobení léčby pacientovi, typu bolesti a reakci na léčbu.

Obr. 1. Koncept totální bolesti

## Totální bolest



Vzhledem k omezenému rozsahu tohoto článku a zaměření na klíčové aspekty léčby bolesti v paliativní medicíně je obsah věnován především opioidním analgetikům. Možnosti léčby neopiooidními analgetiky, byť široké a významné v širším kontextu, jsou uvedeny pouze v přehledné tabulce.

## Opioidní analgetika

Rozlišujeme slabé opioidy (druhý stupeň WHO žebříčku, dihydrokodein, tramadol) a silné opioidy (třetí stupeň WHO žebříčku, morfin, oxykodon, fentanyl, hydromorfon, buprenorfin, metadon, tapentadol).

Slabé opioidy jsou indikovány při středně silné a silné bolesti. Vhodné je podání v kombinaci s neopiooidním analgetikem (např. dihydrokodein s paracetamolem, tramadol s paracetamolem) pro potenciaci analgetického účinku. Slabé opioidy mají stropovou dávku, která je pro tramadol 400 mg za den, pro dihydrokodein 240 mg za den. V případě nedostatečného účinku při maximální dávce je vhodné nasazení silného opioidu. U paliativně relevantních diagnóz (viz tabulka 8) v případě silné bolesti není důvod k zahájení léčby bolesti slabým opioidem, je možné druhý stupeň žebříčku zcela vynechat a zahájit titraci léčby bolesti silným opioidem.

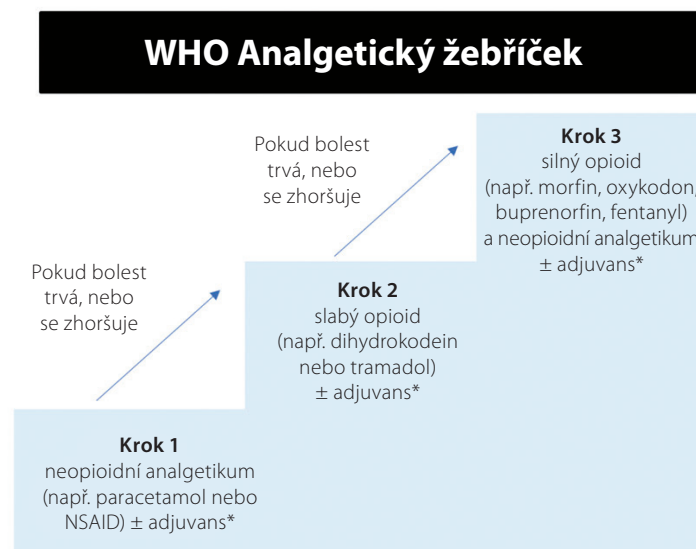
Silné opioidy jsou indikovány v kontextu paliativní medicíny při silné bolesti, nejen nádorové, ale i nenádorové, bez ohledu na prognózu pacientů (tedy nejenom v terminální fázi nevléčitelného onemocnění). Bolest je zcela subjektivní, multidimenzionální prožitek, často s multimodální etiologií. Je tedy zcela zásadní pacientův subjektivní prožitek bolesti nijak nekomentovat (např. „Nevypadáte, že vás to až tak bolí.“). Znevažování subjektivního vnímání bolesti, která nemusí mít patofyziologický poklad *per se*, ale může být způsobena či potencionována psychogenně (úzkost, deprese), existenciálně (vědomí smrtelnosti, otázky smyslu života a naděje), sociálně (ztráta role živitele rodiny, role matky apod.), může narušit důvěru v lékaře s následnou suboptimální kontrolou bolesti a compliance. Naopak je vhodné v úvodu léčby na vizuální analogové škále (viz příloha Deník bolesti) pacientem udávanou intenzitu bolesti zapsat do dokumentace pro účely hodnocení

Tab. 7. Přehled neopiooidních analgetik

Léčivý přípravek	Skupina	Indikace	Příklady
Paracetamol	Analgetikum – antipyretikum	Bolest, horečka, nepůsobí antiflogisticky	Paralen, Panadol
Metamizol	Bazický pyrazolon, analgetický, antipyretický a spasmolytický účinek	Bolest, horečka	Metamizol, Novalgin, Algifen Neo (kombinace metamizolu se spasmolytikem pitofenonem)
Diklofenak	Nesteroidní antiflogistikum – COX2 neselektivní, NSAID	Artritida, artróza, bolesti zad	Voltaren, Diclofenac, Veral, Flector, Dolmina, Almíral
Ibuprofen, ketoprofen	Nesteroidní antiflogistikum – COX2 neselektivní, NSAID	Artritida, artróza, bolesti zad, horečka	Ibalgin, Ibuprofen, Nurofen; Ketonal, Fastum
Indometacin	Nesteroidní antiflogistikum – COX2 neselektivní, NSAID	Artritida, artróza, bolesti zad, zánět	Indometacin
Nimesulid	Nesteroidní antiflogistikum – COX2 preferenční, NSAID	Akutní bolest, zánět	Aulin, Nimesil, Coxtral
Celecoxib	Nesteroidní antiflogistikum – COX2 selektivní, NSAID	Artróza, revmatoidní artritida	Celebrex

COX2 – cyklooxygenáza 2, NSAID – nesteroidní protizánětlivé léky, non-steroidal anti-inflammatory drugs

Obr. 2. WHO analgetický žebříček



\*Adjuvans mohou být použity v každém stupni analgetického žebříčku, např. antidepresiva, antikonvulziva, kortikosteroidy, anxiolytika, léčebné konopí, anestetika (např. lidokain v náplasti, trimekain při obstrukci, ketamin v infuzi); třetí stupeň žebříčku nemusí být vždy prováděn kombinací s adjuvans nebo neopiooidními analgetiky.

GEEKY MEDICS

Tab. 8. Paliativně relevantní diagnózy

Nevléčitelná nádorová onemocnění
Neurodegenerativní onemocnění (roztroušená skleróza, Parkinsonova nemoc, demence, ALS)
Konečná stádia orgánových selhávání srdečních, plicních, jaterních, ledvinných
Polymorbidní geriatřičtí pacienti se syndromem frailty
Děťští pacienti s vrozenými nebo život limitujícími onemocněními

efektivity titrace léčby bolesti v čase a léčit bolest dle obecných doporučení s využitím všech dostupných modalit léčby (viz Principy farmakoterapie v paliativní medicíně). V případě, že pacient není schopen vyjádřit bolest na vizuální analogové škále, ani na numerické škále, lze využít škálu PAINAD (Pain Assessment in Advanced Dementia Scale, Stupnice měření bolesti u pokročilé demence).

Nezbytnou součástí zahájení léčby silnými opioidy je poučení pacienta stran žádoucích i nežádoucích účinků, rychlosti nástupu účinku zvoleného léku a managementu nežádoucích účinků v zájmu zvýšení adherence k léčbě a compliance (viz příloha Poučení pacienta v úvodu léčby perorálními a transdermálními opioidy). Také je nutné nepovažovat pacienta léčeného slabým opioidem (tramadol, dihydrokodein) za opioid-

-naivního a počáteční dávku silného opioidu upravit dle ekvianalgetické tabulky a efektu dosavadní léčby.

Preskripce silných opioidů není vázána na specializaci lékaře, tj. všechny běžně užívané silné opioidy mohou být preskribovány všemi lékaři s ukončeným magisterským studiem v oboru všeobecného lékařství. Léčba bolesti i mimo kontext paliativní medicíny patří do nepodkročitelného minima každého lékaře.

## Obecné principy léčby silnými opioidy

- U opioid-naivních pacientů zahajujeme léčbu rychle působícími formami (immediate release, IR), např. morfin 10 mg p. o. či s. c. (např. Sevredol p. o., Morphin Biotika, s. c. Morfin sulfát Ardez 8 kapek p. o.), oxykodon 5 mg p. o. (Oxykodon Stada) a léčbu titrujeme do nástupu účinku.
- U opioid-naivních pacientů volíme nejnížší možnou dávku ER formy, např. fentanyl (Fentanyl, Adolor, Durogesic), transdermální náplast 12 mcg/hod à 72 hod, buprenorfin transdermální náplast 5 mcg/hod à 7 dní (Buprenorfin Stada).
- IR formy je dle SPC možné podávat à 4 hodiny, dle SPC je současně maximální plazmatická koncentrace (C<sub>max</sub>) běžně preskribovaných IR forem dosažena (pro jednoduché zapamatování) za cca 15 minut po i. v. podání, 30 minut po s. c. podání a za 1 hodinu po p. o. podání; je tedy otázkou, zda je nutné při nedostatečné kontrole bolesti a současně absenci nežádoucích účinků v kontextu paliativní medicíny u paliativně relevantních diagnóz čekat s další dávkou léku dle doporučení SPC (tzv. patient-controlled analgesia) (17).
- Sublingvální či transnazální formy opioidů (např. Lunaldin, Fenroo, Effentora, Instanyl) nelze vzhledem k odlišné technologii převést na ekvianalgetické dávky, nejsou tedy vhodné pro úvodní titraci léčby bolesti.
- U pacientů již dříve léčených slabým či silným opioidem vychází počáteční dávka z ekvianalgetické tabulky opioidů, přičemž rotaci opioidů zvažujeme při nedostatečné účinnosti, dosažení maxi-

mální dávky (buprenorfin), nepřijatelných nežádoucích účincích či změně klinického stavu (jaterní či renální selhávání) (18).

- Při rotaci opiátů je nutné přepočtenou ekvianalgetickou dávku snížit o 25–50% pro kompenzaci neúplně zkřížené tolerance mezi opioidy a tedy snížení rizika předávkování (rotace na metadon, i když se jedná o téma zajímavé a potřebné, přesahuje rozsah tohoto textu) (18).
- V léčbě silnými opioidy je vhodná koanalgezie v kombinaci se neopioidním analgetikem, méně vhodná je kombinace se slabým opioidem (19).
- Je nutné pravidelné hodnocení a dokumentace efektu léčby a současně nežádoucích účinků zdravotníkem či pacientem nebo rodinou.
- Je nezbytné zdůraznit racionální a opatrné zacházení s opioidy, které jsou určeny pro léčbu silné bolesti, přičemž zvláštní opatrnost je potřeba věnovat stále větší skupině křehkých geriatrických pacientů.

## Mýty a fakta o opiátech

### „Nasazení opiátů znamená konec života“

Ve skutečnosti může být včasná a přiměřená léčba opioidními analgetiky klíčem k obnovení kvality života, umožnění pohybu, komunikace, a dokonce zlepšení spánku a duševní pohody. Opioidy nejsou rezervovány výhradně pro terminální stavy, ale patří do širšího spektra léčby bolesti pokročilých a nevyléčitelných onemocnění.

### „Opiáty se nemohou podávat pacientům s onemocněním plic“

Další obava se týká použití opioidů u pacientů s chronickým plicním onemocněním, například CHOPN či plicní fibrózou, kdy panuje mylný názor, že podání opioidů vede nevyhnutelně k respiračnímu útlumu. Při správné indikaci a titraci však opioidy, zejména nízké dávky morfinu, velmi účinně tlumí pocit dušnosti a zlepšují komfort pacienta bez signifikantního negativního ovlivnění dechového centra. Tento efekt byl potvrzen v několika studiích i systematických přehledech (22–25).

### „Opiáty způsobují závislost“

Tento rozšířený mýtus často vede k iracionálním obavám ze zahájení léčby opioidy, a to i u pacientů se silnou bolestí. Je nezbytné rozlišovat mezi fyziologickou závislostí, která je očekávaným důsledkem dlouhodobého užívání opioidů (projevující se například abstinenčním syndromem při náhlém vysazení), a psychickou závislostí ve smyslu narušení sebekontroly a kompulzivního vyhledávání látky. U pacientů v paliativní péči, kteří užívají opioidy z indikace silné bolesti a jsou adekvátně monitorováni, je riziko vzniku závažné psychické závislosti extrémně nízké. V této souvislosti nelze zaměňovat nutnost pravidelného dávkování za závislost. Obavy z návykového potenciálu by neměly být překážkou racionálního použití opioidů, zejména pokud je cílem úleva od utrpení a zachování důstojnosti. Naopak poddávkování nebo zbytečně odkládání léčby silné bolesti z obavy ze závislosti může vést k fyzickému i psychickému strádání pacienta (26, 27).

## Nežádoucí účinky opioidů a jejich management

Přestože jsou opioidy v léčbě bolesti účinné, jejich užívání je spojeno s řadou nežádoucích účinků, které mohou negativně ovlivnit kvalitu života pacientů, adherenci k léčbě a compliance. Nežádoucí účinky se liší dle konkrétního typu opioidu, dávky, způsobu podání a individuálních charakteristik pacienta.

Zácpa je nejčastější nežádoucí účinek postihující většinu pacientů léčených opioidy. Na rozdíl od jiných vedlejších účinků se na ni tolerance nevyvíjí, proto je doporučeno preventivní nasazení laxativ současně se zahájením terapie opioidy, kdy možnosti léčby významně přesahují široce užívanou laktulózu (viz Tab. 9).

Nauzea a zvracení se mohou objevit v úvodních 7 dnech léčby opioidy se spontánním ústupem, resp. rozvojem tolerance u většiny pacientů. Opioidy stimulují area postrema v prodloužené míše (chemoreceptor trigger zone, CTZ, dopaminergní receptory, D2) a zpomalují gastrointestinální motilitu. Lékem první volby je proto metoklopramid (Degan, Cerucal), itoprid (Itoprid) či haloperidol (Haloperidol). Naopak vzhledem k mechanismu vzniku nevolnosti a zvracení nelze očekávat účinek setronů (20).

Sedace a kognitivní poruchy jsou dalšími významnými nežádoucími účinky, zejména u starších a polymorbidních pacientů. Tyto projevy se mohou časem zmírnit, ale v některých případech je nutné redukovat dávku, nebo přistoupit k rotaci opioidů (21).

Navzdory obecné a všudypřítomné obavě z útlumu dechového centra je tento nežádoucí účinek u všech pacientů, tedy i mimo paliativní medicínu, udáván s frekvencí 0,5–1 % (15), přičemž riziko je možno snížit postupnou titrací léčby, sledováním a dokumentací nežádoucích účinků. Riziko je vyšší při současně užívaných benzodiazepinech (16). Léčbou je poté kromě vysazení opiátu naloxon, jakožto antagonistu opioidních receptorů.

Dlouhodobé užívání opioidů může vést k rozvoji hyperalgie indukované opioidy, kdy dochází k paradoxnímu zhoršení bolesti. Tento fenomén je častější při vysokých dávkách opioidů, nebo u pacientů s neuropatickou bolestí. Mezi další možné komplikace léčby opioidy patří xerostomie, retence moči, snížené libido, mióza, delirium (zejm. u starších pacientů), pruritus, závislost (v paliativní medicíně nejde o limitující nežádoucí účinek), syndrom z vysazení (7, 8). Management výše uvedených komplikací spočívá na prvním místě v prevenci postupnou titrací, nebo v úpravě dávky, rotaci opiátu, či symptomové léčbě.

## Závěr

Farmakoterapie v paliativní medicíně je základním nástrojem k symptomové kontrole, bez ambice prodloužení celkového přežití, ale s cílem zachování kvality života při co možná nejmenší zátěži nežádoucími účinky u specifické skupiny pacientů zatížené jak medicínskými, tak paramedicínskými obtížemi. To od lékaře a dalších členů multidisciplinárního týmu vyžaduje individualizovaný přístup, znalost farmakokinetiky podávaných léčivých přípravků, specifík u pacientů se selhávajícími orgány, správnou volbu lékové formy a v neposlední radě komunikační dovednosti. Paliativní farmakoterapie není jen souborem technických rozhodnutí, ale především prostředkem, jak nevyléčitelně nemocnému pacientovi zmírnit utrpení, zachovat důstojnost, pocit bezpečí s respektem k přáním, hodnotám a preferencím pacienta v koneční fázi života.

**Tab. 9.** Přehled slabých a silných opioidů (upraveno podle 7, 8)

Léčivo	Podání	Typická počáteční dávka*	Příklady
Tramadol – slabý opioid	p. o., p. r., i. v., i. m., s. c.	50–100 mg každých 6–8 h, maximálně 400 mg	Tramal, Tralgit; kombinace s paracetamolem Zaldiar; kombinace s dexketoprofenem Skudexa
Dihydrokodein – slabý opioid	p. o.	30–60 mg každých 4–6 h, maximálně 240 mg	DHC Continus
Morfin IR – silný opioid	p. o., p. r., i. v., i. m., s. c.	10 mg každé 4 h	Sevredol, Morphin Biotika, Morfin sulfát Ardez
Morfin ER – silný opioid	p. o.	30 mg každých 12 h	Vendal Retard
Oxykodon IR – silný opioid	p. o.	5 mg každých 6 h	Oxykodon Stada
Oxykodon ER – silný opioid	p. o.	10 mg à 12 h	Oxycontin, Oxycodone; kombinace s naloxonem Targin a Oxycamp
Hydromorfon ER – silný opioid	p. o.	4–6 mg každých 12 h	Palladone SR
Fentanyl (transdermální) – silný opioid	náplast	12 µg/h každých 72 h	Fentanyl, Adolor, Durogesic, Dolforin
Buprenorfin (transdermální) – silný opioid	náplast	20 µg/h každých 7 dní, maximálně 140 µg/h	Transec, Buprenorfin Stada
Tapentadol – silný opioid	p. o.	50 mg každých 12 h, maximálně 400 mg/d	Palexia Retard

\*pokud není uvedeno jinak, maximální dávka není stanovena, IR – immediate release, s rychlým uvolňováním, ER – extended release – s postupným uvolňováním, někdy také SR – slow release

**Tab. 10.** Cesty podání opioidů a jejich převodní poměry

p. o. / p. r.	i. v. / s. c. / i. m.	epidurální	intratékální
3	1	0,1	0,01

**Tab. 11.** Ekvianalgetické dávky nejčastěji používaných opioidů

Morfin s. c. (mg)	Morfin p. o. (mg)	Fentanyl TTS (µg/h)	Oxykodon p. o. (mg)	Buprenorfin TTS (µg/h)	Hydromorfon p. o. (mg)	Tramadol p. o. / i. v. (mg)	DHC p. o. (mg)
10	30	≈ 12,5	20	≈ 17,5	4	150/100	120
20	60	≈ 25	40	≈ 35	8	300/200	240
30	90		60	≈ 52,5	12	450/300	320
40	120	≈ 50	80	≈ 70	16	600/400	
50	150		100	≈ 87,5	20		
60	180	≈ 75	120	≈ 105	24		
70	210		140	≈ 140	28		
80	240	≈ 100	160		32		
90	270		180		36		
100	300	≈ 125	200		40		

**Tab. 12.** Přehled laxativ v léčbě opiátu-indukované zácpy (upraveno podle 7, 8)

Skupina	Příklady	Mechanismus účinku	Poznámky / použití
1. Osmotická laxativa (1. volba)	Makrogol (Forlax)	Zvyšuje obsah vody ve stolici, nefermentuje	Dobrá tolerance
	Laktulóza (Lactulosa, Duphalac)	Rozkládána v tlustém střevě na nízkomolekulární organické kyseliny → osmotický účinek	Možné nadýmání a plynatost
2. Stimulační laxativa (2. volba)	Senna, pikosulfát (Guttalax, Laxygal)	Stimuluje motilitu střev	Senna dostupná ve formě čaje
	Bisakodyl (Bisacodyl, Dulcolax)	Stimuluje motilitu střev	Možno použít i rektálně (čípek)
3. PAMORA	Methylnaltrexon (Relistor)	Blokuje opioidní receptory ve střevě, bez vlivu na analgezií	S. c. aplikace, vhodné v paliativní péči
	Naloxegol (Moxentig)	Pegovaný derivát naloxonu	Pro ambulantní pacienty, při selhání běžných laxativ
4. Rektální přípravky	Glycerinové čípky	Lokální změkčení stolice, podráždění rektální sliznice	Krátkodobý efekt

PAMORA – periferně působící antagonisté  $\mu$ -opioidových receptorů

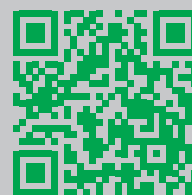
## LITERATURA

- Sepúlveda C, Marlin A, Yoshida T, et al. Palliative care: the World Health Organization's global perspective. *J Pain Symptom Manag.* 2002;24(2):91-96.
- Stone MJ. Goals of care at the end of life. In: *Baylor Univ Med Cent Proc.* 2001;14(2):134-137.
- Wilcock A, Twycross R. *Palliative Care Formulary.* 8<sup>th</sup> ed. London: Pharm Press. 2024.
- Franken LG, de Winter BC, van Gelder T, et al. Pharmacokinetic considerations and recommendations in palliative care, with focus on morphine, midazolam and haloperidol. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(6):669-680.
- Jansen K, Haugen DF, Pontoppidan C, et al. Safety and effectiveness of palliative drug treatment in the last days of life – a systematic literature review. *J Pain Symptom Manag.* 2018;55(2):508-521.e3.
- Chillistone S, Hardman JG. Factors affecting drug absorption and distribution. *Anaesth Intensive Care Med.* 2017;18(7):335-339.
- Twycross R, Wilcock A, eds. *Introducing Palliative Care.* 5<sup>th</sup> ed. London: Pharm Press. 2016.
- Cherny NI, Fallon M, Kaasa S, et al. *Oxford Textbook of Palliative Medicine.* 6<sup>th</sup> ed. Oxford: Oxford Univ Press. 2021.
- Bruera E, Higginson IJ, von Gunten CF, et al. *Textbook of Palliative Medicine and Supportive Care.* 3<sup>rd</sup> ed. Boca Raton: CRC Press. 2021.
- Van den Beuken-van MHJ, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, et al. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manag.* 2016;51(6):1070-1090.e9.
- Doth AH, Hansson PT, Jensen MP, et al. The burden of neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of health utilities. *Pain.* 2010;149(2):338-344.
- Saunders CM. *The management of terminal illness.* 1967.
- World Health Organization. *Cancer Pain Relief.* Geneva: WHO. 1986.
- Anekar AA, Hendrix JM, Cascella M. WHO analgesic ladder. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024-5-29]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/.*
- Baldo BA. Opioid-induced respiratory depression: clinical aspects and pathophysiology of the respiratory network effects. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2025;328(2):L267-L289.
- Karlic KJ, Frohlich T, Haas J, et al. Use of opioids for refractory dyspnoea in hospitalised patients with serious illness: a narrative review. *Postgrad Med J.* 2023;99(1169):139-144.
- Hicks CM, Dyck MA, Martin L, et al. Patient-Controlled Analgesia for Managing Pain in Adults Receiving Palliative Care: A Scoping Review. *Pain Manag Nurs.* 2025;25(2):101-204.
- Fine PG, Portenoy RK, Adair D, et al. Establishing "best practices" for opioid rotation: conclusions of an expert panel. *J Pain Symptom Manag.* 2009;38(3):418-425.
- Mercadante S. Opioid combination: rationale and possible clinical applications. *Ann Palliat Med.* 2013;2(4):189-196.
- Zhong W, He Y, Wang X, et al. Mechanisms of nausea and vomiting: current knowledge and recent advances in intracellular emetic signaling systems. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5797.
- Wojtasik-Bakalarz K, Woroń J, Siwek M. Adverse effects of opioid analgesics from the central nervous system. *Palliat Med Pract.* 2021;15(3):241-247.
- Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2008;26(14):2396-2404.
- Yamaguchi T, Kizawa Y, Maeda I, et al. Treatment Recommendation for Dyspnea in Patients with Advanced Disease: Revised Clinical Guidelines from the Japanese Society for Palliative Medicine. *J Palliat Med.* 2024;27(10):1404-1414.
- Luo N, Liu J, Huang L, et al. Efficacy and safety of opioids in treating cancer-related dyspnea: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *J Pain Symptom Manag.* 2021;61(1):198-210.e1.
- Ekström M, Bajwah S, Bland JM, et al. Effects of opioids on breathlessness and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(7):1079-1092.
- Cragg A, Hau JP, Woo SA, et al. Risk factors for misuse of prescribed opioids: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2019;74(5):634-646.
- Dalal S, Bruera E. Pain management for patients with advanced cancer in the opioid epidemic era. In: *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019;39:24-35.

## PŘÍLOHY K ČLÁNKU

- 1 Deník bolesti
- 2 Poučení pro pacienty užívající transdermální opioidy
- 3 Poučení pro pacienty užívající perorální opioidy

ke stažení ZDE:



# Antidepressiva v léčbě depresivní poruchy v těhotenství: Léčit, nebo neléčit?

Lenka Sušilová

BENU Lékárna, Brno

Antidepressiva, stejně jako neléčená depresivní porucha v těhotenství, představují rizikové faktory pro průběh těhotenství, vývoj plodu a poporodní adaptaci novorozence. Tento přehled shrnuje aktuálně publikované údaje o vlivu neléčené depresivní poruchy a rizicích spojených s léčbou antidepressivy na průběh těhotenství, vývoj plodu a časnou poporodní adaptaci. Dostupné studie nenaznačují, že by většina antidepressiv měla teratogenní potenciál nebo klinicky významně zvyšovala riziko těhotenských komplikací či narušení vývoje plodu. Po expozici antidepressivům však může dojít ke zvýšení rizika poruchy poporodní adaptace novorozence, která komplikuje časnou adaptaci dítěte. Těžká neléčená depresivní porucha však představuje pro plod závažnější riziko než samotná léčba antidepressivy během těhotenství.

**Klíčová slova:** léčba antidepressivy, deprese v těhotenství, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, in utero expozice antidepressivy, vrozené vývojové vady.

## Antidepressants in the treatment of depressive disorder during pregnancy: to treat or not to treat?

Antidepressants, as well as untreated depressive disorder during pregnancy, represent risk factors for the course of pregnancy, fetal development, and neonatal adaptation after birth. This review summarizes currently published data on the impact of untreated depressive disorder and the risks associated with antidepressant treatment on the course of pregnancy, fetal development, and early neonatal adaptation. Available studies do not indicate that most antidepressants have teratogenic potential or clinically significantly increase the risk of pregnancy complications or impaired fetal development. However, exposure to antidepressants may increase the risk of neonatal adaptation disorders, which complicate the early adaptation of the child. Severe untreated depressive disorder, however, poses a greater risk to the fetus than antidepressant treatment during pregnancy.

**Key words:** antidepressants treatment, depression in pregnancy, selective serotonin reuptake inhibitor, in utero exposure to antidepressants, congenital malformations.

## Úvod

Deprese během těhotenství představuje závažný klinický problém, který může ovlivnit jak zdraví matky, tak vývoj plodu. Deprese může mít podobu přechodného poklesu nálady, nebo závažnější klinické poruchy definované v DSM-5 (Diagnostický a statistický manuál duševních poruch, 5. vydání) a ICD-11 (Mezinárodní klasifikace nemocí, 11. revize) jako depresivní porucha vyžadující léčbu.

Termín prenatální depresivní porucha označuje období během těhotenství, tedy čas před narozením dítěte. Termín peripartální (někdy perinatální) depresivní porucha zahrnuje širší časový rámec, který pokrývá těhotenství, porod a několik týdnů po něm. Tento termín lépe odpovídá klinické praxi, protože depresivní epizody mohou začít nejen během těhotenství, ale i v časném poporodním období.

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(2):103-110

<https://doi.org/10.36290/far.2025.038>

Článek přijat redakcí: 8. 4. 2025

Článek přijat k tisku: 26. 6. 2025

**PharmDr. Lenka Sušilová, Ph.D.**

Lenka.susilova@seznam.cz

Článek se zabývá zejména léčbou depresivní poruchy během těhotenství, příležitostně zmiňuje i depresivní poruchu v postpartum období.

## Diagnostika

Peripartální depresivní porucha je v diagnostických manuálech DSM-5 a ICD-11 klasifikována jako epizoda depresivní poruchy spojená s těhotenstvím, nebo obdobím po porodu. DSM-5 používá specifikátor „s peripartálním začátkem,“ který zahrnuje období od těhotenství až do 4 týdnů po porodu. DSM-5 neuvádí peripartální depresi jako samostatnou diagnózu, ale jako specifikátor u velké depresivní epizody (1). ICD-11 umožňuje přesnější postkoordinaci s označením „perinatální období“ (kdykoli během těhotenství a delší období po porodu), což lépe odpovídá klinické praxi a poskytuje širší časové vymezení (2). Moderní přístup zdůrazňuje význam aktivního screeningu a individuálního posouzení rizik v celém peripartálním období pomocí validovaných screeningových nástrojů, například PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9) - standardizovaného dotazníku používaného k hodnocení závažnosti depresivních symptomů. Správná diagnostika je zásadní pro volbu účinné terapie a prevenci dlouhodobých negativních dopadů na dítě i rodinu (3, 4).

## Epidemiologie prenatální depresivní poruchy

Celosvětová prevalence depresivní poruchy v těhotenství dosahuje přibližně 20,7% a je častější v zemích s nízkými a nižšími středními příjmy (30,3%, resp. 30,8%) než v zemích s vyššími středními a vysokými příjmy (24,2%, resp. 18,1%). Riziko rozvoje depresivních symptomů během těhotenství zvyšují faktory, jako jsou nezaměstnanost, nízké vzdělání, neplánované těhotenství, pozitivní psychiatrická anamnéza, nepříznivé sociální prostředí, nedostatečná sociální podpora a kouření. Prevalence depresivní poruchy v jednotlivých trimestrech se pohybuje přibližně na úrovni 21,2% v prvním, 15,8% ve druhém a 18,9% ve třetím trimestru (5). Některé studie (6, 7, 8) dále ukázaly, že prenatální depresivní symptomy nejsou během těhotenství konstantní a že různé trajektorie těchto symptomů souvisejí s různou mírou rizika předčasného porodu (PTB) (9).

## Léčebné přístupy v těhotenství

V léčbě depresivní poruchy se uplatňují nefarmakologické i farmakologické přístupy. Mezi nefarmakologické metody patří psychoterapie, kognitivně-behaviorální terapie, elektrokonvulzivní léčba, repetitivní transkraniální magnetická stimulace, relaxační techniky, úprava životosprávy, léčba jasným světlem. Tyto metody jsou vhodné zejména pro ženy s dosud neléčenou depresí, nebo s lehkou až středně těžkou depresí. Zatímco nefarmakologické metody jsou preferovány u lehčích forem depresivní poruchy, farmakologická léčba antidepresivy je indikována u těžkých depresivních poruch, při opakovaných relapsech onemocnění či při suicidálních tendencích.

Farmakoterapie depresivní poruchy v těhotenství vyžaduje pečlivé zvážení rizik a přínosů pro matku i plod plynoucích z medikace, oproti rizikům neléčené deprese. Rozhodnutí o léčbě by mělo být individualizované a vycházet z komplexního posouzení zdravotního stavu, anamnézy, závažnosti depresivní poruchy, preferencí pacientky a pečlivého zvážení bezpečnostního profilu jednotlivých léčiv. Pro akutní i udržovací terapii se používají antidepresiva. Jedná se o psychofarmaka ovlivňující centrální nervový systém, která procházejí placentární bariérou a mohou ovlivnit vývoj plodu (10, 11). Preferují se léčiva s příznivým bezpečnostním profilem: nízkou kategorií rizika, vysokou vazbou na plazmatické proteiny, krátkým poločasem eliminace, nízkým počtem aktivních metabolitů, minimem nežádoucích účinků a podávaná v monoterapii. Při výběru léčiva se zohledňuje trimestr těhotenství, potenciální rizika pro plod, účinnost léku a předchozí odpověď pacientky. Léky s nejdelšími klinickými zkušenostmi a relativně příznivým bezpečnostním profilem, například některá SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) a SNRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu), jsou obvykle volbou první linie. Při výběru medikace je důležité se vyhybat léčivům s prokázaným teratogenním potenciálem (například paroxetin v 1. trimestru) (12). Během léčby je třeba monitorovat matku i plod, zejména při expozici v 3. trimestru. Supraterapeutické

dávky SSRI lze zvážit u rezistentních případů, vždy s pečlivým dohledem. V rámci farmakoterapie depresivní poruchy může být ve specifických případech indikováno také použití antipsychotik, anxiolytik, hypnotik (13, 14, 15).

Augmentace antipsychotiky je vyhrazena pro rezistentní nebo psychotické deprese, a to až po selhání monoterapie a individuálním posouzení (15, 16, 17).

Jako adjuvantní medikaci při úzkostných příznacích či nespavosti lze podávat benzodiazepiny s krátkým poločasem eliminace. Ty by měly být v těhotenství užívány pouze krátkodobě a v nejnižší účinné dávce, jejich podávání v prvním trimestru je spojováno s rizikem rozštěpových vad (14). Dlouhodobé užívání ve druhém a třetím trimestru zvyšuje riziko neonatálního abstinčního syndromu (sedace, hypotonie, respirační deprese). Proto je vhodné je postupně vysadit před porodem (14, 18, 19).

Hypnotika (zopiclon, zolpidem) nesou podobná rizika, a proto by měla být omezena na krátkodobé a nezbytné případy, s preferencí zopiclonu v těhotenství a zolpidemu během laktace (14, 15).

Užívání stabilizátorů nálady je spojeno s významným rizikem pro plod i matku. Nejvyšší riziko je spojeno s valproátem a karbamazepinem (20). Lithium je účinné v prevenci relapsu bipolární poruchy během těhotenství a po porodu. Je možné ho použít při pečlivém monitorování a zvážení rizik. Užívání lithia v prvním trimestru je spojeno se zvýšeným rizikem vrozených vad, zejména srdečních. Pokud je léčba lithiem nezbytná, doporučuje se udržovat co nejnižší terapeutickou hladinu a provádět detailní ultrazvukové vyšetření srdce plodu. V třetím trimestru může lithium vést k neonatální toxicitě (hypotonie, letargie, poruchy sání, strumy), proto je nutné monitorovat hladiny lithia u matky i novorozence i po porodu. Důležité je vždy individuálně zvážit přínosy a rizika a volit nejnižší účinnou dávku v monoterapii (15, 20, 21).

Novější léky jako ketamin, esketamin, brexanolon a zuranolon se nedoporučují z důvodu nedostatku bezpečnostních dat nebo jsou schváleny pouze pro léčbu poporodní deprese (22). Brexanolon a zuranolon v ČR nejsou registrovány. Jedná se ale o záji-

mavé látky vzhledem k indikacím u postpartum deprese v USA (23).

### Kategorizace bezpečnosti rizika léčiv v těhotenství

Americká Food and Drug Administration (FDA) používala od 70. let 20. století písmenovou kategorizaci bezpečnosti léčiv v těhotenství, která pomáhala lékařům při předepisování. Systém zahrnoval pět kategorií: A – kontrolované studie u těhotných nepotvrdily riziko; B – studie na zvířatech bez rizika, u lidí chybí data; C – riziko u zvířat, nedostatek dat u lidí; D – prokázané riziko pro plod, ale lék může být v naléhavých případech použit; X – riziko převažuje nad přínosem, kontraindikace v těhotenství. Většina antidepresiv používaných v těhotenství byla podle této starší klasifikace zařazena do kategorie C (střední riziko), zatímco paroxetin spadl do kategorie D kvůli zvýšenému riziku vrozených srdečních vad. V roce 2015 FDA nahradila písmenové kategorie novým systémem Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR), který poskytuje podrobné textové informace o rizicích a účincích léčiv během těhotenství, porodu a kojení, včetně doporučení pro klinickou praxi. Tento přístup umožňuje lékařům lépe zvážit přínosy a rizika léčby těhotných a kojících žen, i když je méně přehledný pro rychlou orientaci.

Evropská léková agentura (EMA) klade důraz na individuální posouzení rizik s ohledem na teratogenitu, fetotoxicitu, farmakokinetiku a riziko neonatálního abstinčního syndromu, například u SSRI ve třetím trimestru. Při farmakoterapii v těhotenství je vždy zásadní pečlivě zvážit bezpečnost léčiv a poměr přínosů a rizik pro matku i plod.

### Vliv neléčené depresivní poruchy

Perinatální depresivní porucha (období od dokončeného 22. týdne těhotenství až do 7. dne po porodu) je spojena s vysokým rizikem morbidity a mortality dítěte a může mít dlouhodobé negativní dopady na jeho vývoj. Depresivní porucha v těhotenství je zároveň prediktorem vzniku poporodní deprese. Neléčená depresivní porucha během těhotenství zvyšuje riziko PTB, narušení vývoje plodu, nízké porodní hmotnosti (LBW),

poporodní deprese (24, 25, 26) a celkově vyšší pravděpodobnosti závažnější depresivní poruchy oproti ženám bez depresivní poruchy. Se zvyšující se závažností depresivní epizody roste i riziko PTB. Zvýšené riziko PTB je rovněž spojováno s trajektorií vývoje depresivních symptomů během těhotenství (27). Některé studie uvádějí významnou souvislost mezi prenatální depresí a PTB (24, 28–31), jiné však poskytují omezené důkazy (32) nebo žádnou souvislost neprokázaly (33).

U žen s neléčenou depresivní poruchou bylo zaznamenáno také vyšší riziko spontánního potratu a porodních komplikací ve srovnání s ženami bez depresivní poruchy (26, 34, 35). Studie dále prokázaly riziko nižšího gestačního věku oproti kalendářnímu věku (průměrný rozdíl = -0,13 týdne; 95% CI, -0,22 až -0,04), zvýšenou pravděpodobnost růstové restrikce plodu (OR = 1,48; 95% CI, 1,26 až 1,74), menší obvod hlavy novorozence (průměrný rozdíl = -0,25 cm; 95% CI, -0,45 až -0,06), nižší porodní hmotnost ( $p < 0,03$ ) (36).

Předčasně narozené děti jsou více ohroženy neurovývojovými a kardiometabolickými poruchami a mají vyšší riziko předčasné úmrtnosti. Neléčená peripartální depresivní porucha může ovlivnit vývoj plodu a novorozence i jinými způsoby – například hyperaktivitou, zvýšenou hladinou kortizolu a noradrenalinu, sníženou hladinou dopaminu, nepravidelnou srdeční frekvencí plodu, změnami EEG vzorců, sníženým vagálním tonem. Dále může vést ke zvýšenému stresu či depresivnímu chování novorozence a zvýšenému riziku úmrtí nebo potřeby intenzivní péče (37).

Stres a zánětlivé procesy spojené s depresivní poruchou mohou rovněž negativně ovlivnit vývoj mozku plodu. Některé studie naznačují, že neléčená depresivní porucha může mít na dítě horší dopad než farmakoterapie (37). Prenatální depresivní porucha (vznikající během těhotenství) byla rovněž spojena s poruchami budoucího emočního a behaviorálního vývoje dítěte a s narušením interakce matka – kojenec (38). Existují také důkazy o asociaci mezi symptomy mateřské prenatální depresivní poruchy a vyšší pravděpodobností kriminálního chování u potomků v dospívání (37, 39).

Je tedy nutné pečlivě zvážit rizika spojená s neléčenou perinatální depresí v porovnání s riziky farmakologické léčby.

### Vliv antidepresivní terapie

Farmakoterapie depresivní poruchy během těhotenství vyžaduje individuální přístup a pečlivé zvážení možných rizik a přínosů pro matku, plod i novorozence. Expozice antidepresivům nebo anxiolytikům v těhotenství může být spojena s určitými riziky pro vyvíjející se plod, přičemž nežádoucí účinky mohou být důsledkem jak samotné depresivní poruchy, tak užívané medikace. Pro optimální léčbu perinatální depresivní poruchy je klíčové pravidelné sledování symptomů a případná úprava medikace s cílem udržet remisi (35).

Nejčastěji používanými antidepresivy během těhotenství jsou SSRI, která jsou zároveň nejčastěji zkoumána. Většina studií nezjistila zvýšené riziko závažných malformací při užívání SSRI v prvním trimestru, ačkoli některé studie naznačují mírné zvýšení rizika kardiovaskulárních malformací, především defektů komorového a síňového septa (40, 41). FDA doporučuje zvýšenou opatrnost při užívání některých SSRI, zejména paroxetinu (kategorie D), kvůli jeho potenciálnímu riziku vrozených vad (12, 42).

Užívání antidepresiv v těhotenství bylo spojeno se zvýšeným rizikem spontánního potratu, PTB, LBW, perzistentní plicní hypertenze novorozence (PPHN), poruch časné poporodní adaptace, vyššího výskytu respirační tísně a častější nutností překlada novorozence na jednotku intenzivní péče (JIP) (43–47).

Další studie zjistila, že prenatální expozice SSRI a mateřská depresivní symptomatika byly spojeny se změnami methylace DNA (CYP2E1) u novorozenců, přičemž tato změna byla dále asociována s porodní hmotností. To naznačuje možný epigenetický mechanismus vlivu prenatální expozice na vývoj dítěte (48).

Některé studie zmiňují možnou souvislost mezi prenatální expozicí antidepresivům a dlouhodobými neurobehaviorálními poruchami, jako je opožděný motorický vývoj, sociální obtíže, internalizační poruchy nebo autismus, pravděpodobně v souvislosti s narušením neurotransmitterových systémů. Studie na zvířatech ukazují, že prenatální expozice SSRI může ovlivnit synaptickou plasticitu a sociální chování. Spojitost mezi prenatální expozicí a poruchami autistického spektra je

však nejednoznačná a některé studie naznačují, že zvýšené riziko může souviset spíše s genetickými a environmentálními faktory než s medikací samotnou. Celkově existuje málo průkazných důkazů o škodlivém vlivu antidepresiv na porodní hmotnost nebo neurovývojové výsledky (47). Výsledky studií jsou často nekonzistentní a mnohé studie nedostatečně kontrolují další ovlivňující faktory, jako jsou adherence k léčbě, zdravotní stav matky, rizikové chování (např. kouření, konzumace alkoholu) nebo sociální prostředí. Často také není dostatečně odlišeno, zda byly pozorované výsledky způsobeny antidepresivy samotnými nebo základním onemocněním (49). Ačkoli s užíváním SSRI mohou být spojena určitá rizika, jejich absolutní výskyt je nízký a v mnoha případech mohou být rizika neléčené depresivní poruchy vyšší než rizika spojená s léčbou (50).

### Porucha poporodní adaptace novorozence

Studie Malm et al. (2015) zkoumala vliv užívání SSRI během těhotenství na časnou poporodní adaptaci novorozence ve srovnání s dětmi matek, které měly duševní poruchu, ale nebyly léčeny. Výsledky ukázaly, že užívání SSRI bylo spojeno s častějším výskytem nízkého Apgar skóre (< 7 v 5. minutě) (SSRI vs. duševní onemocnění: poměr šancí bez úprav (OR) 1,68; 95% interval spolehlivosti (CI) 1,34–2,12; SSRI vs. kontrola: OR 1,72; 95% CI 1,46–2,02), vyšší incidencí respirační tísně po narození (SSRI vs. duševní onemocnění: OR 1,4; 95% CI 1,2–1,62; SSRI vs. kontrola: OR 1,6; 95% CI 1,43–1,79) a zvýšenou pravděpodobností přijetí novorozence na JIP (SSRI vs. duševní onemocnění: OR 1,24; 95% CI 1,14–1,35; SSRI vs. kontrola: OR 1,38; 95% CI 1,29–1,48) (45).

Další populační kohortová studie potvrdila, že užívání SSRI, SNRI nebo kombinace antidepresiv zvyšuje riziko předčasného porodu. Expozice SSRI i TCA (tricyklická antidepresiva) byla spojena s mírně vyšším rizikem spontánního potratu (SSRI: RR 1,5; 95% CI 1,3–1,6; TCA: RR 1,3; 95% CI 1,1–1,5) a perinatálního úmrtí (SSRI: RR 1,6; 95% CI 1,1–2,4; TCA: RR 1,36; 95% CI 0,9–2,9) ve srovnání s neléčenými těhotnými ženami (51).

Retrospektivní kohortová studie ukázala, že relativní riziko závažné novorozenecké mor-

bidity a mortality bylo o 25 % vyšší (relativní riziko, RR 1,25; 95% CI 1,17–1,33) u žen s depresivní poruchou oproti ženám bez ní. Riziko závažné morbidity a mortality bylo dokonce o 51 % vyšší (RR 1,51; 95% CI 1,36–1,66) u žen užívajících antidepresiva ve srovnání s neléčenými ženami s depresivní poruchou. Podobný trend byl zaznamenán i u předčasného porodu a přijetí novorozence na novorozeneckou JIP. Depresivní porucha i užívání antidepresiv byly nezávisle spojeny s rizikem nepříznivých perinatálních výsledků, přičemž riziko spojené s léčbou bylo vyšší. Tento fakt může odrážet jak biologické účinky léčiv, tak závažnější klinický stav léčených žen, případně kombinaci obojího (52).

V retrospektivní kohortové studii zahrnující 3 694 žen ve třetím trimestru byla expozice antidepresivům (citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, sertralin, venlafaxin) spojena s vyšším výskytem poruch poporodní adaptace novorozence a přijetím na JIP. Nejvýraznější asociace byly zaznamenány u duloxetinu (porucha poporodní adaptace novorozence: 15,1 %; OR 2,47; 95% CI 1,40–4,34) a escitalopramu (OR 1,64; 95% CI 1,21–2,22). Naopak bupropion a sertralin byly spojeny s nižším rizikem. Novorozenci vystavení venlafaxinu měli nejvyšší výskyt tranzitorní tachypnoe (18,2 %) (53).

Další retrospektivní kohortová studie analyzovala data 2 741 těhotných žen užívajících jedno z pěti antidepresiv (bupropion, citalopram, escitalopram, fluoxetin, sertralin) před těhotenstvím nebo během něj. Ukázalo se, že nepřítomnost expozice ve třetím trimestru vedla k nižší pravděpodobnosti přijetí na JIP u žen užívajících bupropion (aOR 0,43; 95% CI 0,21–0,90) nebo escitalopram (aOR 0,49; 95% CI 0,28–0,85). Ženy, které přestaly užívat escitalopram ve třetím trimestru, měly také nižší riziko poruchy poporodní adaptace novorozence (aOR 0,19; 95% CI 0,07–0,48) (54).

Jiná observační kohortová studie (n = 2 859) porovnávala rizika podle období expozice. Došla k závěru, že užívání antidepresiv u žen s nedávnou anamnézou depresivní poruchy nevedlo ke zvýšenému riziku předčasného porodu nebo růstové restrikce plodu, ale ani k žádnému významnému zlepšení výsledků (44).

Systematický přehled 188 studií porovnával děti exponované *in utero* antidepresivům a děti matek s neléčenou depresivní poruchou. Expozice antidepresivům byla spojena se zvýšeným rizikem předčasného porodu a nižšího gestačního věku, nikoli však s nízkou porodní hmotností nebo růstovou restrikcí. Nebylo možné spolehlivě určit souvislost mezi antidepresivy a vrozenými malformacemi či vývojovými poruchami. Navíc skupina žen s neléčenou depresí mohla mít méně závažné symptomy, což mohlo ovlivnit srovnání (55).

Grigoriadis et al. (2013) uvedli, že užívání antidepresiv během těhotenství může být spojeno s nižším, statisticky nevýznamným rizikem předčasného porodu (OR 1,37; 95% CI 1,04–1,81) než neléčená depresivní porucha.

### Perzistentní plicní hypertenze novorozence

PPHN je závažný stav spojený s vysokou morbiditou a mortalitou. Některé studie naznačují souvislost mezi užíváním SSRI v těhotenství a zvýšeným rizikem PPHN, zejména pokud jsou tyto léky užívány v pozdním stádiu těhotenství. Údaje o riziku PPHN spojeném s užíváním SNRI jsou zatím omezené. Zatímco některé studie poukazují na slabou souvislost mezi *in utero* expozicí antidepresivům a PPHN, jiné takovou souvislost neprokázaly.

Metaanalýza zjistila statisticky významně zvýšené riziko PPHN při expozici SSRI během těhotenství (OR 1,52 (95% CI 1,04–2,00; p < 0,001). Přesto se celkové absolutní riziko jeví jako nízké (56).

Velká kohortová studie porovnávající 128 950 žen, které užívaly SSRI nebo jiná antidepresiva v monoterapii během 90 dnů před porodem, s těhotnými ženami bez medikace, zjistila mírně zvýšené riziko PPHN při užívání SSRI (OR 1,28; 95% CI 1,01–1,64). U žen užívajících non-SSRI nebylo riziko statisticky významné (OR 1,14; 95% CI 0,74–1,74). Riziko bylo nejvyšší při expozici v pozdní fázi těhotenství, přičemž absolutní nárůst rizika zůstal malý (57).

Další kohortová studie zahrnující 143 281 těhotenství hodnotila expozici SSRI, SNRI a dalších antidepresiv ve srovnání s neužíváním medikace. PPHN se vyskytla u 0,2 % novorozenců. Užívání SSRI během druhé poloviny těhotenství bylo spojeno se zvýšeným rizikem PPHN (aOR 4,29; 95% CI 1,34–13,77),

zatímco expozice SSRI a SNRI před 20. týdnem těhotenství spojena s rizikem nebyla (58).

## Vrozené vývojové vady

Užívání antidepresiv během těhotenství bývá spojováno s rizikem závažných vrozených vývojových vad, avšak odhady tohoto rizika mohou být ovlivněny přítomností mateřské deprese nebo metodologickými omezeními studií. Celkově se nezdá, že by antidepresiva jako skupina významně zvyšovala riziko malformací. Některé studie však uvádějí mírně zvýšené riziko srdečních vad, především při expozici paroxetinu v prvním trimestru (40, 42, 59).

Kohortová studie s 18 487 těhotnými ženami potvrdila zvýšené riziko orgánově specifických malformací při užívání antidepresiv ovlivňujících zpětné vychytávání serotoninu. Statisticky významné výsledky zahrnují:

- Paroxetin: zvýšené riziko srdečních vad (OR 1,46; 95% CI 1,17–1,82) (aOR 1,45; 95% CI 1,12–1,88), celkově jakékoliv srdeční vady (OR 1,24; 95% CI 1,08–1,43), defekty septa (aOR 1,39; 95% CI 1,00–1,93),
- Citalopram: zvýšené riziko muskuloskeletálních defektů (OR 1,92; 95% CI 1,40–2,62), kraniosynostózy (OR 3,95; 95% CI 2,08–7,52),
- TCA: vyšší výskyt defektů v oblasti očí, uší, obličejů a krku (OR 2,45; 95% CI 1,05–5,72), zažívací soustavy (OR 2,55; 95% CI 1,40–4,66),
- Venlafaxin: vyšší riziko respiračních vad (OR 2,17; 95% CI 1,07–4,38).

U antidepresiv bupropionu, mirtazapinu, trazodonu a duloxetinu nebylo zaznamenáno zvýšené riziko vrozených malformací (41).

Prospektivní kohortová studie zkoumající účinky prenatální expozice benzodiazepinům v monoterapii i v kombinaci s antidepresivy nezjistila zvýšené riziko vrozených vad při expozici benzodiazepinům samotným (OR 1,13; 95% CI 0,99–1,30), včetně expozice v 1. trimestru. Významné zvýšení rizika (OR 1,40; 95% CI 1,09–1,80) bylo zaznamenáno pouze při kombinaci benzodiazepinů s antidepresivy (60).

Rozsáhlá populační studie neprokázala zvýšení celkového rizika závažných malformací (wOR 0,88; 95% CI 0,44–1,76), ale byla nalezena souvislost mezi expozicí antidepre-

sivům a srdečními (wOR 1,82; 95% CI 1,07–3,12) a respiračními (wOR 4,11; 95% CI 1,61–10,45) anomáliemi, zejména při užívání SSRI, nebo kombinaci antidepresiv (61).

Studie zkoumající akutní změny variability srdečního rytmu (HRV) ukázala, že účinky SSRI na plod mohou být pohlavně specifické – pouze mužské plody matek s přetrvávajícími symptomy měly sníženou HRV (62).

Multicentrická observační případová kontrolní studie (říjen 1997–prosinec 2011) zahrnovala 30 630 matek dětí s vrozenými vadami a 11 478 kontrolních matek. Studie zkoumala rizikové asociace mezi užíváním specifických antidepresiv během těhotenství a výskytem vrozených vad. Cílem bylo odlišit vliv léků od možného zkreslení způsobeného základním duševním onemocněním matky. Tato studie zjistila souvislosti mezi SSRI a vrozenými vadami (např. fluoxetin a anomální plicní žilní návrat aOR, 1,89; 95% CI, 0,56–6,42, citalopram a brániční kýla: aOR, 5,11; 95% CI, 1,29–20,24). Venlafaxin byl spojen s nejvyšším počtem vad, (např. anencefalie a kraniorachischisis: aOR, 9,14; 95% CI, 1,91–43,83) (63).

Další kohortová studie zaznamenala u sertralinu zvýšené riziko defektů septa (poměr rizika (RR) 1,34; 95% CI 1,02–1,76) a kraniosynostózy (RR 2,03; 95% CI 1,09–3,75). Expozice jiným SSRI než sertralínu byla rovněž spojena s vyšším výskytem kraniosynostózy (RR 2,43; 95% CI 1,44–4,11) a muskuloskeletálních defektů (RR 1,28; 95% CI 1,03–1,58) (64).

Metaanalýzy (leden 2010–duben 2020) konzistentně naznačují významnou pozitivní souvislost mezi užíváním SSRI obecně a paroxetinu a fluoxetinu zvláště a rizikem závažných vrozených anomálií. Údaje také ukázaly konzistenci zvýšeného výskytu kardiovaskulárních defektů u kojenců v důsledku užívání paroxetinu matkou. Riziko kardiovaskulárních defektů u kojenců žen užívajících SSRI obecně a fluoxetin a sertralin zvláště bylo kontroverzní (65).

Jiná metaanalýza nezjistila významnou souvislost mezi užíváním antidepresiv a celkovými malformacemi (RR 0,93; 95% CI 0,85–1,02), ani závažnými malformacemi (RR 1,07; 95% CI 0,99–1,17), ale potvrdila zvýšené riziko kardiovaskulárních vad (RR 1,36; 95% CI 1,08–1,71), zejména defektů septa (RR 1,40; 95% CI 1,10–1,77), především u paroxetinu (RR 1,43; 95% CI 1,08–1,88) (40).

Některé studie s paroxetinem, například kohortová studie zahrnující 1 174 exponovaných dětí, nezjistily zvýšené riziko srdečních vad (66). Silné metaanalýzy případových a kohortových studií, zahrnující celkem přes 30 000 těhotenství, rovněž nepřinesly jednoznačné důkazy o zvýšeném riziku (67). Žádný rozdíl v kongenitálních srdečních vadách u dětí narozených ženám s různým stavem expozice SSRI v prvním trimestru vs. ženám bez medikace nepřinesla kohortová studie (1990–2011) (68).

Naopak, některé rozsáhlé kohortové studie potvrdily mírně zvýšené riziko i po kontrole na známé teratogenní faktory (41).

Anglická populační studie s 350 000 těhotenstvími (1990–2009) neprokázala zvýšené riziko malformací po expozici TCA (2 400 těhotenství), SSRI (7 600) ani neléčené depresi (13 000) ve srovnání s kontrolami (69).

Velká metaanalýza z roku 2013 nepotvrdila klinicky významný teratogenní účinek SSRI jako skupiny. Ačkoli může být statisticky mírně zvýšené riziko srdečních vad, zejména při expozici paroxetinu, antidepresiva jako celek nejsou spojena s klinicky významným teratogenním efektem (40).

## Neurobehaviorální poruchy

Výsledky výzkumů o vlivu prenatální expozice antidepresivům na vývoj dětí jsou smíšené a metodologicky různorodé. Některé studie naznačují, že prenatální expozice SSRI může být spojena se zvýšeným výskytem internalizačního a úzkostného chování u dětí. Prospektivní studie sledující souvislosti mezi mateřskými depresivními symptomy, prenatální léčbou SSRI a chováním dětí od druhého trimestru až do 12 let však tento vztah nepotvrdila (70).

Jiná studie hodnotila výsledky sedmi kohortových studií, které zkoumaly neurovývojové výsledky u dětí, jejichž matky užívaly antidepresiva během těhotenství, a srovnávala je s dětmi matek s neléčenou duševní poruchou. Studie neprokázala jednoznačný škodlivý vliv antidepresiv na neurovývojový nebo neurobehaviorální vývoj (47).

Studie zkoumající dlouhodobé účinky prenatální expozice antidepresivům na fyzické, neurovývojové a psychiatrické výsledky u dětí od 4 let věku a výše nezjistila konzistentní souvislosti mezi expozicí a vznikem psychia-

trických poruch, včetně ASD (poruchy autistického spektra) a ADHD (porucha pozornosti s hyperaktivitou). Naopak byla zaznamenána souvislost mezi prenatální expozicí antidepresivům a afektivními poruchami, což naznačuje, že pozorované souvislosti mohou být spíše důsledkem mateřské psychiatrické diagnózy než samotné medikace (71).

Studie zaměřené na interakci mezi matkou a tříměsíčním kojencem ukázaly, že expozice SSRI může mít pozitivní vliv na interakční chování dítěte, například vyšší zájem o hračky, což může souviset s fenoménem fetálního programování. Zároveň však bylo zjištěno, že matky užívající SSRI častěji narušují hru dítěte (38).

Jiná studie ukázala, že neurobehaviorální poruchy mohou vznikat již v prenatálním období a že jejich vývoj je ovlivněn jak neléčenou, tak léčenou depresí, zvláště pokud jsou přítomny přetrvávající příznaky (72). Některé výzkumy rovněž naznačují, že prenatální expozice SSRI může vést k epigenetickým změnám, například metylaci DNA, což by mohlo ovlivnit vývoj dítěte. Autoři zdůrazňují důležitost účinného managementu duševního zdraví během těhotenství (70).

### Poruchy autistického spektra (ASD)

Podle metaanalýzy, která zkoumala riziko poruch autistického spektra (ASD), je expozice antidepresivům v těhotenství spojena se zvýšeným rizikem vzniku těchto poruch (OR 1,81; 95% CI 1,49–2,20).

Riziko bylo vyšší při expozici před otěhotněním než v jednotlivých trimestrech těhotenství. Nicméně autoři této studie uvádějí, že psychiatrické onemocnění matky a související léčba před těhotenstvím mohou hrát významnější roli v riziku vzniku ASD než samotná prenatální expozice antidepresivům. Tato zjištění naznačují, že identifikované souvislosti mohou být částečně důsledkem genetických a environmentálních faktorů nebo závažností mateřské psychiatrické poruchy (73).

Retrospektivní kohortová studie hodnotící vztah mezi expozicí antidepresivům v prvním trimestru a neurovývojovými poruchami ASD a ADHD nenašla statisticky významné spojení s těmito poruchami ve srovnání s dětmi bez expozice (74).

Studie zkoumající souvislosti mezi prenatální expozicí antidepresiv a rizikem ASD nebo ADHD naznačuje, že riziko autismu pozorované při prenatální expozici antidepresivům může být způsobeno spíše závažností mateřské psychiatrické poruchy než samotnou medikací. Když se kontrolovala závažnost depresivní poruchy v těhotenství, riziko spojené s expozicí během těhotenství již nebylo významné (OR 1,10; 95% CI 0,70–1,70). Naopak riziko ADHD se zdá být více spojeno s užíváním antidepresiv během těhotenství než před ním (OR 1,81; 95% CI 1,22–2,70), což by mohlo naznačovat přímější vliv léčby (75).

### Doporučení

Léčba depresivní poruchy v těhotenství vyžaduje pečlivé zvážení rizik neléčené depresivní poruchy pro matku a plod, oproti možným rizikům farmakoterapie. Klíčová je individualizovaná strategie a spolupráce psychiatra, gynekologa a neonatologa. Pacientku je nutné informovat o přínosech i možných rizicích léčby i neléčeného onemocnění (13, 14, 15, 76, 77).

Při farmakologické léčbě se preferují SSRI (sertralin, citalopram, escitalopram) a SNRI (venlafaxin, duloxetin) s dlouhodobou klinickou zkušeností a dobrým bezpečnostním profilem. Léčba by měla být vedena monoterapií v nejnižší účinné dávce, s preferencí léků s krátkým poločasem eliminace a minimem aktivních metabolitů. Dávku, která vedla k remisii před těhotenstvím, není vhodné preventivně snižovat, pokud není klinicky indikováno (13, 14, 15).

Vzhledem ke změnám farmakokinetiky v těhotenství, zejména zvýšenému jaternímu metabolismu a změně distribučního objemu, je často nutné upravit dávkování antidepresiv a pravidelně sledovat plazmatické hladiny léků i klinický stav matky a plodu, zejména ve druhém a třetím trimestru (13, 21, 77).

V prvním trimestru je třeba věnovat zvláštní pozornost teratogenitě; paroxetin je doporučeno vynechat kvůli zvýšenému riziku vrozených srdečních vad (12, 41, 42, 59). U ostatních SSRI/SNRI nejsou významná rizika malformací prokázána, avšak opatrnost je na místě. Druhý trimestr je obecně považován za nejbezpečnější pro zahájení či pokračování

léčby s titrací dávky podle klinické odpovědi. Ve třetím trimestru může expozice SSRI/SNRI vést k novorozeneckému abstinenci syndromu a vzácně k PPHN, avšak absolutní riziko je nízké. Pokud je to možné a bezpečné, doporučuje se postupné snížení dávky před porodem, nebo pečlivé sledování novorozence (13, 21, 37, 77).

Je nutné se vyhnout valproátu (17, 20, 78) a minimalizovat užití benzodiazepinů (18, 19, 60), ideálně s jejich vysazením před porodem. U stabilních pacientek lze zvážit vysazení antidepresiv 1–2 týdny před plánovaným porodem nebo snížení dávky o přibližně 30% s ohledem na změny metabolismu po porodu. Vzhledem k riziku poporodní deprese je třeba pečlivě zvážit udržovací léčbu a antidepresiva nevysazovat úplně. Dávkování antidepresiv by mělo být srovnatelné s netěhotnou populací, avšak je nutné pravidelně sledovat klinickou odpověď a případné nežádoucí účinky. Správně vedená farmakoterapie s pečlivým monitorováním významně snižuje riziko relapsu a zlepšuje výsledky pro matku i dítě (77).

### Závěr

Depresivní porucha v těhotenství představuje významné riziko pro matku i dítě. Neléčená depresivní porucha může mít závažné následky, proto je farmakoterapie založená na individuálním přístupu a pečlivém monitorování často nezbytná. Přínosy léčby obvykle převažují nad potenciálními riziky, přičemž rozhodování by mělo být vždy vyvážené a respektovat preference pacientky.

U lehčích forem depresivní poruchy lze zvážit nefarmakologické metody, zatímco u těžších stavů je antidepresivní léčba klíčová pro zachování zdraví matky i plodu. Optimální péče vyžaduje multidisciplinární spolupráci psychiatra, gynekologa a neonatologa, stejně jako důkladné informování pacientky o možných přínosech a rizicích léčby.

Další výzkum je nezbytný pro lepší pochopení dlouhodobých dopadů léčby antidepresiv v těhotenství a k optimalizaci terapeutických postupů. Dobře navržené observační a randomizované studie pomohou přesněji definovat nejlepší přístupy k léčbě perinatální deprese.

## LITERATURA

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. 2013.
- World Health Organization. International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11). Geneva: WHO. 2019.
- Kozinszky Z, Dudas RB. Validation studies of the Edinburgh Postnatal Depression Scale for the antenatal period. *J Affect Disord.* 2015;176:95-105.
- American College of Nurse-Midwives. A Brief Depression Screening Tool for Perinatal Clinical Practice. 2022.
- Yin X, Sun N, Jiang N, et al. Prevalence and associated factors of antenatal depression: systematic reviews and meta-analyses. *Clin Psychol Rev.* 2021;83:101932.
- Boekhorst MGBM, Beerthuis A, Endendijk JJ, et al. Different trajectories of depressive symptoms during pregnancy: a longitudinal population-based study in China. *J Affect Disord.* 2019;248:139-146.
- Bao C, Jin D, Sun S, Xu L, et al. Trajectories and depressive symptoms during the perinatal period: a longitudinal population-based study in China. 2022;13:762719.
- Lee H, Kim KE, Kim MY, et al. Trajectories of depressive symptoms and anxiety during pregnancy and associations with pregnancy stress. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(5):2733.
- Gelaye B, Sanchez SE, Andrade A, et al. Association of antepartum depression, generalized anxiety, and posttraumatic stress disorder with infant birth weight and gestational age at delivery. *J Affect Disord.* 2020;262:310-316.
- Rahi M, Heikkinen T, Hartter S, et al. Placental transfer of quetiapine in relation to P-glycoprotein activity. *J Psychopharmacol.* 2007;21(7):751-756.
- Ewing G, Tatarchuk Y, Appleby D, et al. Placental transfer of antidepressant medications: implications for postnatal adaptation syndrome. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(4):359-370.
- Watanabe O. Current evaluation of teratogenic and fetotoxic effects of psychotropic drugs. *Seishin Shinkeigaku Zasshi.* 2014;116(12):996-1004.
- Betcher HK, Wisner KL. Psychotropic treatment during pregnancy: research synthesis and clinical care principles. *J Womens Health (Larchmt).* 2020;29(3):310-318.
- Seifertová D, Mohr P, Strunzová V. Léčba psychofarmaky v těhotenství a laktaci. *Psychiatrie Pro Praxi.* 2007;3:118-124.
- Šebela A, Nosková E, Goetz M, et al. Psychofarmaka během těhotenství – mírní, nebo zvyšují riziko pro plod? Část druhá: stabilizátory nálady, anxiolytika. *Pediatric Pro Praxi.* 2017;18(5):282-286.
- Cepeda MS, Kern DM, Nicholson S. Treatment resistant depression in women with peripartum depression. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):323.
- Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Antidepressants, antipsychotics, and mood stabilizers in pregnancy: what do we know and how should we treat pregnant women with depression. *Birth Defects Res.* 2017;109(12):933-956.
- Gentile S. Use of benzodiazepines in pregnancy and lactation: a review. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(4):537-551.
- Shyken JM, Babbar S, et al. Benzodiazepines in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2019;62(1):156-167.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol.* 2018;17(6):530-538.
- Česká psychiatrická společnost. Doporučené postupy pro léčbu depresivních poruch v těhotenství a při kojení. Praha: Česká psychiatrická společnost. 2022.
- Málová V. Esketamin. *Psychiatr. praxi.* 2023;24(3):194-198.
- Meltzer-Brody S, Kanes S. Brexanolone injection in postpartum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2018;392(10152):1058-1070.
- Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, et al. The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2013;74(4):e321-e341.
- Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, et al. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(10):1012-1024.
- Jarde A, Morais M, Kingston D, et al. Neonatal outcomes in women with untreated antenatal depression compared with women without depression: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(8):826-837.
- Yang J, Qu Y, Zhan Y, et al. Trajectories of depressive symptoms during pregnancy and risk of premature birth: a multicenter and prospective cohort study. *Psychiatry Res.* 2023;326:115251.
- Staneva A, Bogossian F, Pritchard M, et al. The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: a systematic review. *Midwifery.* 2015;28(3):179-193.
- Ghimire U, Papabathini SS, Kwaku J, et al. Depression during pregnancy and the risk of low birth weight, preterm birth and intrauterine growth restriction: an updated meta-analysis. *Early Hum Dev.* 2021;152:105243.
- Shenassa ED, Widemann LG, Hunt CD. Antepartum depression and preterm birth: pathophysiology, epidemiology, and disparities due to structural racism. *Curr Psychiatry Rep.* 2021;23(3):14.
- Jahan N, Went TR, Sultan W, et al. Untreated depression during pregnancy and its effect on pregnancy outcomes: a systematic review. *Cureus.* 2021;13(8):e17251.
- Shapiro GD, Fraser WD, Frasch MG, et al. Psychosocial stress in pregnancy and preterm birth: associations and mechanisms. *J Perinat Med.* 2013;41(6):631-645.
- Bindt C, Guo N, Bonle MT, et al. Association of antepartum and postpartum depression in Ghanaian and Ivorian women with febrile illness in their offspring: a prospective birth cohort study. *Am J Epidemiol.* 2013;178(9):1394-1402.
- Bonari L, Pinto N, Ahn E, et al. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry.* 2004;49(11):726-735.
- Mesches GA, Wisner KL, Betcher HK. A common clinical conundrum: antidepressant treatment of depression in pregnant women. *Semin Perinatol.* 2020;44(3):151-229.
- Grigoriadis S, Graves L, Peer M, et al. Maternal anxiety during pregnancy and the association with adverse perinatal outcomes: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2018;79(5):17r1201.
- Gentile S. Untreated depression during pregnancy: short- and long-term effects in offspring. A systematic review. *Neuroscience.* 2017;342:154-166.
- Weikum WM, Mayes LC, Grunau RE, et al. The impact of prenatal serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressant exposure and maternal mood on mother-infant interactions at 3 months of age. *Infant Behav Dev.* 2013;36(4):485-493.
- Rogers A, Obst S, Teague SJ, et al. Association between maternal perinatal depression and anxiety and child and adolescent development: a meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2020;174(11):1082-1092.
- Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, et al. Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. *J Clin Psychiatry.* 2013;74(4):e293-e308.
- Bérard A, Zhao JP, Sheehy O. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort. *BMJ Open.* 2017;7(1):e013372.
- Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, et al. Paroxetine and congenital malformations: meta-analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther.* 2007;29(5):918-926.
- Yang J, Qu Y, Zhan Y, et al. Trajectories of depressive symptoms during pregnancy and risk of premature birth: a multicenter and prospective cohort study. *J Affect Disord.* 2020;275:149-156.
- Venkatesh KK, Castro VM, Perlis RH, et al. Impact of antidepressant treatment during pregnancy on obstetric outcomes among women previously treated for depression: an observational cohort study. *J Perinatol.* 2017;37(9):1003-1009.
- Malm H, Sourander A, Gissler M, et al. Pregnancy complications following prenatal exposure to SSRIs or maternal psychiatric disorders: results from population-based national register data. *Am J Psychiatry.* 2015;172(12):1224-1231.
- Huang H, Coleman S, Bridge JA, et al. A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight. *Hosp Psychiatry.* 2014;36(1):13-18.
- Prady SL, Hanlon I, Fraser LK, et al. A systematic review of maternal antidepressant use in pregnancy and short- and long-term offspring outcomes. *Arch Womens Ment Health.* 2018;21(2):127-140.
- Gurnot C, Martin-Subero I, Mah SM, et al. Prenatal antidepressant exposure associated with CYP2E1 DNA methylation change in neonates. *Epigenetics.* 2015;10(5):361-368.
- El Marroun H, White T, Verhulst FC, et al. Maternal use of antidepressant or anxiolytic medication during pregnancy and childhood neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2014;23(10):973-992.
- Korayem GB, Alanazi Y, Alanazi H, et al. Exploring women's perception and attitude towards antidepressant use: a cross-sectional study. *BMC Womens Health.* 2024;24(1):453.
- Ban L, Tata LJ, Fiaschi L, et al. Live and non-live pregnancy outcomes among women with depression and anxiety: a population-based study. *PLoS One.* 2012;7(8):e43462.
- Adhikari K, Patten SB, Lee S, et al. Risk of adverse perinatal outcomes among women with pharmacologically treated and untreated depression during pregnancy: a retrospective cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2019;33(5):323-331.
- Marks C, Silvola R, Teal E, et al. Comparing newborn outcomes after prenatal exposure to individual antidepressants: a retrospective cohort study. *Pharmacotherapy.* 2021;41(11):907-914.
- Tharp MA, Silvola RM, Marks C, et al. Does lack of exposure to individual antidepressants at different points during pregnancy associate with reduced risk of adverse newborn outcomes? *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):926.
- Fitton CA, Steiner MFC, Aucott L, et al. In utero exposure to antidepressant medication and neonatal and child outcomes: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand.* 2020;141(1):21-33.
- Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CYX, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn: an updated meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28(3):331-338.
- Huybrechts KF, Bateman BT, Palmsten K, et al. Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *JAMA.* 2015;313(21):2142-2149.
- Bérard A, Sheehy O, Zhao JP, et al. SSRI and SNRI use during pregnancy and the risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(5):1126-1133.
- Wurst KE, Poole C, Ephross SA, et al. First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects: a meta-analysis of epidemiological studies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(3):159-170.
- Grigoriadis S, Graves L, Peer M, et al. Benzodiazepine use during pregnancy alone or in combination with an antidepressant and congenital malformations: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2019;80(4):18r12412.
- Chan JKN, Lee KCK, Wong CSM, et al. Prenatal antidepressant use and risk of congenital malformations: a population-based cohort study. *Psychiatry Res.* 2024;339:116038.
- Campbell KSJ, Collier AC, Irvine MA, et al. Maternal serotonin reuptake inhibitor antidepressants have acute effects on fetal heart rate variability in late gestation. *Front Psychiatry.* 2021;12:680177.

## » PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

ANTIDEPRESIVA V LÉČBĚ DEPRESIVNÍ PORUCHY V TĚHOTENSTVÍ: LÉČIT, NEBO NELÉČIT?

63. Anderson KN, Lind JN, Simeone RM, et al. Maternal use of specific antidepressant medications during early pregnancy and the risk of selected birth defects. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(12):1246-1255.
64. Bérard A, Zhao JP, Sheehy O. Sertraline use during pregnancy and the risk of major malformations. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(6):799.e1-799.e13.
65. Uguz F. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of congenital anomalies: a systematic review of current meta-analyses. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(12):1595-1604.
66. Einarson A, Pistelli A, De Santis M, et al. Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30(8):696-701.
67. O'Brien L, Einarson TR, Sarkar M, et al. Does paroxetine cause cardiac malformations? *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30(8):696-701.
68. Petersen I, Evans SJ, Gilbert R, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and congenital heart anomalies: comparative cohort studies of women treated before and during pregnancy and their children. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(1):e36-e42.
69. Ban L, Gibson JE, West J, et al. Maternal depression, antidepressant prescriptions, and congenital anomaly risk in offspring: a population-based cohort study. *BJOG*. 2014;121(12):1471-1481.
70. Hutchison SM, Brain U, Grunau RE, et al. Associations between maternal depressive symptoms and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment on internalising and anxiety behaviours in children: 12-year longitudinal study. *BJPsych Open*. 2023;9(2):e26.
71. Rommel AS, Bergink V, Liu X, et al. Long-term effects of intrauterine exposure to antidepressants on physical, neurodevelopmental, and psychiatric outcomes: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2020;81(3):20r13461.
72. Campbell KSJ, Brain U, Hanley GE, et al. Maternal depressed mood and serotonergic antidepressant treatment during pregnancy differentially shape the continuity between fetal-newborn neurobehaviour. *Early Hum Dev*. 2024;198:106-129.
73. Mezzacappa A, Lasica PA, Gianfagna F, et al. Risk for autism spectrum disorders according to period of prenatal antidepressant exposure: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(6):555-563.
74. Sujan AC, Rickert ME, Öberg AS, et al. Associations of maternal antidepressant use during the first trimester of pregnancy with preterm birth, small for gestational age, autism spectrum disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA*. 2017;317(15):1553-1562.
75. Clements CC, Castro VM, Blumenthal SR, et al. Prenatal antidepressant exposure is associated with risk for attention-deficit hyperactivity disorder but not autism spectrum disorder in a large health system. *Mol Psychiatry*. 2015;20(6):727-734.
76. Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009;31(5):403-413.
77. Česká psychiatrická společnost ČLS JEP. Doporučené postupy psychiatrické péče 2024 – Specifika léčby depresivní epizody v těhotenství. Praha; 2024.
78. Haskey C, Galbally M. Mood stabilizers in pregnancy and child developmental outcomes: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017;51(11):1087-1097.



**FACEBOOK**

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

@SolenMedicalEducation



**INSTAGRAM**

[https://www.instagram.com/solen\\_cz/](https://www.instagram.com/solen_cz/)

@solen\_cz



**LINKEDIN**

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

#solenmedicaleducation

» ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**

» **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH

» UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**

» **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY

» INFORMACE O **ON-LINE** KURZECH

» NOVINKY V **E-SHOPU**

... a mnoho dalšího

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

# Postavení glukokortikoidů v revmatologii

Tomáš Lederer, Tomáš Soukup

Subkatedra revmatologie, LF UK a FN Hradec Králové

Glukokortikoidy jsou stále důležitým pilířem léčby revmatologických onemocnění díky svým silným protizánětlivým a imunosupresivním účinkům. Jejich přínos je nezpochybnitelný, ale dlouhé užívání přináší velká rizika, jako je akcelerovaná osteoporóza, steroidní diabetes mellitus, kardiovaskulární onemocnění a imunosuprese. Tato rizika je nutné monitorovat a předcházet. Použitím nových přístupů se snažíme vedlejší účinky minimalizovat. Optimalizuje se dávkování, zkracuje se doba užívání na nezbytné minimum. Léčba glukokortikoidy se kombinuje s jinými léky, jež mají tzv. glukokortikoidy šetřící účinek.

**Klíčová slova:** glukokortikoidy, revmatologie, protizánětlivá terapie, imunosupresiva, systémové onemocnění pojiva, artritida.

## The role of glucocorticoids in rheumatology

Glucocorticoids remain an important pillar in the treatment of rheumatologic diseases due to their strong anti-inflammatory and immunosuppressive effects. Their benefit is undeniable, but prolonged use carries significant risks such as accelerated osteoporosis, steroid-induced diabetes mellitus, cardiovascular diseases, and immunosuppression. These risks must be monitored and prevented. By using new approaches, we aim to minimize side effects. Dosage is optimized, and the duration of use is shortened to the necessary minimum. Glucocorticoid therapy is combined with other medications that have a glucocorticoid-sparing effect.

**Key words:** glucocorticoids, rheumatology, anti-inflammatory therapy, immunosuppressants, systemic connective tissue disease, arthritis.

## Úvod

Tělu vlastní glukokortikoid je kortizol, který je syntetizován v kůře nadledvin a je řízen podněty z hypofýzy pomocí adrenokortikotropního hormonu (ACTH). Ten je produkován v kortikotropních buňkách adenohipofýzy, které jsou stimulovány z hypothalamu prostřednictvím hormonu uvolňující kortikotropin (CRH). Ten je produkován v paraventriculárním jádře hypothalamu (1, 2, 3, 5). Tato kaskáda se nazývá hypothalamo-hypofýzo-adrenální osa (HPA). Syntéza samotných kortikosteroidů bývá vystupňována stresovou reakcí a jejím cílem je udržení homeostázy v organismu. Kortikosteroidy syntetizované v zóna fascikuláta nadledvin jsou tvořeny, obdobně jako ostatní tělu vlastní steroidy,

z cholesterolu multienzymatickým procesem v mitochondriích a cytoplazmatickém retikulu a odrážejí cirkadiální rytmus s maximem v ranních hodinách. Jejich degradace probíhá primárně v játrech po konjugaci s kyselinou glukuronovou a následně je tento komplex z větší části vyloučen ledvinami. Většina kortizolu v plazmě je vázána reverzibilní vazbou převážně na transkortin a minoritně na albumin (4, 5). Lékařsky užívané glukokortikoidy jsou syntetické deriváty kortizolu, které působí stejně jako kortizol protizánětlivě, imunosupresivně a metabolicky. Syntetické glukokortikoidy mají pouze minimální či žádnou afinitu k transkortinu (4). Plazmatický poločas je delší než u kortizolu, kde se pohybuje přibližně mezi 1,5 až 2 hodinami (5). Mezi nejvíce

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

Tento výstup vznikl v rámci programu COOPERATIO, vědní oblasti INDI.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(2):111-116

<https://doi.org/10.36290/far.2025.039>

Článek přijat redakcí: 8. 4. 2025

Článek přijat k tisku: 6. 6. 2025

**MUDr. Tomáš Lederer**

tomas.lederer@fnhk.cz

používané zástupce glukokortikoidů v revmatologii patří systémově podávaný prednison a methylprednisolon. Lokálně se pak využívá methylprednisolon. Méně se pak setkáváme s dexamethasonem, triamcinolonem a beta-metasonem.

## Mechanismus účinku glukokortikoidů

Jsou popisovány dva mechanismy působení glukokortikoidů, konkrétně přímé ovlivnění genové exprese, takzvaný genomický a negenomický účinek (5).

**Genomický účinek** je zodpovědný hlavně za účinky protizánětlivé a imunosupresivní. Typicky se vyskytuje od nízkých dávek. Jeho nástup je pomalejší v řádu hodin až dní. Glukokortikoidy jsou lipofilní látky, což jim umožňuje velice snadno procházet buněčnými membránami. Po vstupu do buňky se váží na glukokortikoidní receptory v cytoplasmě. S těmito receptory vytváří glukokortikoid-cytosolový glukokortikoidní receptor komplex, který se dostává do buněčného jádra a zde se váže na specifické DNA sekvence nazývané glukokortikoidní responzivní elementy, a tímto regulují expresi genů, díky které se začínou odehrávat dva děje, transaktivace a transreprese (5). **Transaktivace** vede ke zvýšení produkce některých regulačních látek, mechanismem navázání komplexu glukokortikoid-receptor na sekvence DNA nazývané glukokortikoidní responzivní elementy. Mezi tyto látky se řadí lipokortin-1 zodpovědný za inhibici fosfolipázy  $A_2$ , IL-10, který slouží jako protizánětlivý cytokin, inhibitor NF- $\kappa$ B potlačující syntézu prozánětlivých látek, glukózo-6-fosfatáza a fosfoenolpyruvátkarboxykináza ovlivňující metabolismus glukózy, tyrosin aminotransferáza zodpovědná za katabolismus aminokyselin, ALP a osteoprotegerin, které ovlivňují metabolismus kostní tkáně (5, 6, 7). **Transreprese** znamená inhibici transkripce prozánětlivých genů, bez přímého navázání na DNA. K tomu dochází interakcí komplexu glukokortikoid-receptor s transkripčními faktory, nebo blokací transkripčních koaktivátorů. Mezi molekuly ovlivněné tímto mechanismem patří například řada klíčových prozánětlivých interleukinů IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, dále TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , který běžně aktivuje makrofágy a COX-2 ovlivňující syntézu prostaglandinů. Genomické transaktivací

účinky jsou spojovány s výskytem nežádoucích účinků. Proto je snaha o vývoj selektivních glukokortikoidů, které by ovlivňovaly pouze transrepresi (5, 6, 7).

**Negenomický účinek** je navozen vysokými dávkami, a protože nevyžaduje syntézu proteinů, jeho nástup je v rámci sekund až minut (5). Jsou důležité u rychlých odpovědí organismu, například při zvládnání akutního stresu, ovlivnění kardiovaskulárního systému, buněčné signalizace a neuroprotektivních účinků. Mechanismus působení negenomových účinků se uskutečňuje pěti způsoby:

- Interakce s buněčnými membránami: glukokortikoidy se mohou rychle vázat na specifické membránové receptory, nebo interagovat přímo s fosfolipidovou vrstvou buněčných membrán. Tato interakce může rychle měnit vlastnosti membrány, čímž ovlivňuje aktivitu receptorů a transportérů lokalizovaných v membráně.
- Ovlivnění iontových kanálů: glukokortikoidy rychle ovlivňují funkci iontových kanálů, zejména těch, které regulují pohyb vápníku ( $Ca^{2+}$ ), sodíku ( $Na^+$ ), draslíku ( $K^+$ ) a chloridových ( $Cl^-$ ) iontů. Tento účinek může rychle změnit intracelulární koncentrace těchto iontů, což následně ovlivní mnoho buněčných procesů, jako například svalovou kontrakci, buněčnou sekreci a zánětlivou odpověď.
- Modulace intracelulárních signalizačních drah: glukokortikoidy mohou ovlivňovat fosforylaci a aktivitu různých intracelulárních kináz (např. proteinkinázy A, proteinkinázy C a MAP-kinázy) či fosfatáz. Dochází tak k rychlému ovlivnění signálních drah a změnám ve fosforylačním stavu proteinů bez nutnosti genové transkripce.
- Interakce s cytoplazmatickými proteiny: glukokortikoidy mohou rychle interagovat s cytoplazmatickými proteiny, jako jsou heat-shock proteiny (např. Hsp90), což může rychle modulovat jejich aktivitu a ovlivnit lokalizaci dalších receptorů nebo enzymů v buňce. Tyto interakce mohou také vést k rychlé aktivaci nebo inaktivaci některých proteinů.
- Vliv na mitochondrie: glukokortikoidy mohou rychle ovlivnit funkci mitochondrií, včetně regulace energetického metabolismu a apoptózy (9).

Glukokortikoidy ovlivňují vrozenou i adaptivní imunitu několika mechanismy: ovlivnění fagocytózy a produkce cytokinů makrofágy, zvýšení odbourávání bradykininu, což vede k vazokonstrikci, redukcii otoku a zmírnění bolesti, snížení exprese COX-2 se zachováním COX-1, snížení produkce prostaglandinů, leukotrienů a dalších produktů kyseliny arachidonové. Glukokortikoidy dále ovlivňují krevní elementy bílé řady navozením apoptózy dendritických buněk, redistribuci monocytů a lymfocytů navozující periferní monocytopenii. Dále ovlivňují adhezi neutrofilů k cévní stěně, a tím způsobí neutrofilii, tím je omezen průnik neutrofilů k místě zánětu, nicméně samotná funkce neutrofilů ovlivněna není. Snižují množství eozinofilů a basofilů, snižují uvolnění histaminu a zabraňují degranulaci žírných buněk (5).

## Rizika, vedlejší a nežádoucí účinky terapie glukokortikoidy a jejich interakce

Dlouhodobé podávání glukokortikoidů je spojeno s řadou nežádoucích účinků. Mohou se objevit již během terapie, nebo i po jejím ukončení. Komplikace terapie jsou obvykle závislé na dávce a době podávání glukokortikoidů. Jejich výskyt je prakticky nevyhnutelný, ale individuální náchylnost je rozdílná, někteří pacienti mají nežádoucí účinky již při malých dávkách, jiní je nepocítují ani při vysokých dávkách. Obecně platí, že čím vyšší dávka je podávána, tím častěji a dříve se objeví nežádoucí účinky, obdobně je to i s jejich závažností.

Infekční komplikace se více objevují od dávky vyšší než 10 mg prednisonu denně, častěji se vyskytují bakteriální infekce, hlavně stafylokokové, vzácněji pak mykobakteriální či infekce způsobené *Pneumocystis jiroveci* (10). Zvýšené riziko je také pro virové a mykotické infekce. Při dávkách již 7,5–10 mg prednisonu je zatížen kardiovaskulární systém rizikem arteriální hypertenze, akcentovanou aterosklerózou, glukokortikoidy zvyšují exkreci draslíku, a tím přispívají k riziku rozvoje srdeční arytmie. Při terapii glukokortikoidy je těžší vyšší náchylnost k trombózám. Glukokortikoidy snižují vlastní sekreci kortizolu zpětnovazebnou inhibicí na ACTH, se kterou je nutno počítat při vysazování dlouhodobě užívaných vyšších dávek. Dále zvyšují inzulinovou rezistenci,

a tím přispívají ke vzniku steroidního diabetu mellitu. Při dlouhodobé terapii často dochází k nárůstu hmotnosti. Vznik cushingoidního habitu je při malých dávkách vzácný. Mezi nejčastější a nejvíce obávané nežádoucí účinky patří osteoporóza. Nejvyšší úbytek trabekulární části kosti je v prvních 6–12 měsících terapie. Riziko rozvoje je na jakékoli dávce při podávání déle než 3 měsíce. Mechanismus vzniku je komplexní, zahrnuje snížení produkce hypofyzárních hormonů, hlavně luteinizačního hormonu, a tím snížení sekrece testosteronu a estrogenů. Působením glukokortikoidů v nadledvinách se snižuje produkce androgenů. Dále pak kortikosteroidy indukují vznik myopatie, při které dochází ke snížené silové stimulaci kostí, a tím úbytku jejich hustoty. Glukokortikoidy zvyšují aktivitu osteoklastů a snižují aktivitu osteoblastů. Tím klesá produkce kolagenu a nekolagenních proteinů kostní matrix, navíc glukokortikoidy zvyšují exkreci kalcia do moči. Mezi další nežádoucí účinky patří svalová slabost, při vyšších dávkách riziko osteonekrózy, postižení kůže se snadnější tvorbou hematomů, akné, strií a prodlužuje se hojení ran. Již při nízkých dávkách je riziko rozvoje nitrooční hypertenze. Neuropsychiatrické vedlejší účinky zahrnují nespavost, bolesti hlavy, deprese, při vysokých dávkách se může objevit i psychóza (5, 7, 8).

Glukokortikoidy jsou metabolizovány enzymem CYP3A4, a proto mají významné farmakokinetické interakce s látkami, které tento enzym indukují nebo inhibují. Indukce CYP3A4 může vést ke zvýšenému metabolismu glukokortikoidů, což snižuje jejich biologickou dostupnost a riziko léčebného selhání ve smyslu relapsu choroby. Naopak inhibice CYP3A4 zpomaluje metabolismus glukokortikoidů, což může vést k jejich kumulaci a významnému zvýšení výskytu nežádoucích účinků. V revmatologii je zvláště důležitá interakce glukokortikoidů s konvenčními syntetickými chorobu-modifikujícími antirevmatickými léky (csDMARDs). Například farmakokinetická interakce s metotrexátem je relativně bezpečná s nízkým rizikem zvýšení jeho hepatotoxicity. Nicméně kombinace glukokortikoidů s leflunomidem může vést k rozvoji nebo zhoršení arteriální hypertenze a hypercholesterolemie. Současné podávání glukokortikoidů s hydroxychlorochinem

je spojeno s vyšším rizikem myopatie a kardiomyopatie. Další významnou interakcí je interakce s warfarinem. Předpokládá se, že jde o kompetici na úrovni hepatálního enzymu CYP450, konkrétně CYP3A4, která zvyšuje plazmatickou koncentraci warfarinu, a tím i jeho antikoagulační účinek. Warfarin je navíc metabolizován enzymy CYP1A2 a CYP2C9, které glukokortikoidy přímo neovlivňují. Z tohoto důvodu je při současné terapii nezbytné pečlivě monitorovat INR a v případech potřeby zvážit přechod na jiné antikoagulum. Mezi potencionálně závažné patří interakce s fluorchinolony, kde jejich kombinace s glukokortikoidy zvyšuje riziko entezopatií, a tím i ruptury šlach. Patogenetický mechanismus této interakce zatím není dostatečně objasněn, avšak klinická opatrnost je na místě (5, 11, 12).

## Užití glukokortikoidů v revmatologii

Glukokortikoidy mají i v moderní revmatologii široké využití. Jejich role je nepostradatelná v akutních stavech s rizikem poškození vnitřních orgánů, kde se podávají velmi vysoké dávky k rychlému potlačení aktivity onemocnění (13). Mnohonásobně menší dávky se podávají jako základ terapie v případech, kde nepostačuje efekt imunosupresiv, či zcela samostatně, jako klíčový lék u obrovskobuněčné arteritidy a polymyalgia rheumatica (7, 14). Jak bylo již zmíněno výše, v revmatologii se nejvíce používá prednison a methylprednisolon, vzácněji se setkáváme s dexamethasonem. K lokální intraartikulární terapii se využívá nejvíce depotní forma methylprednisolonu

v podobě acetátu, obdobně jako při aplikacích intramuskulárně. Mezi další zástupce, které se s výhodou aplikují přímo do kloubu, patří triamcinolon a betamethason (5). Jednotliví zástupci glukokortikoidů se liší účinností v závislosti na podané dávce, v tabulce 1 jsou uvedeny ekvivalentní dávky glukokortikoidů. Dále se jednotliví zástupci liší i mineralokortikoidní aktivitou, která se projevuje retencí sodíku a deplecí draslíku a biologickým poločasem eliminace (5, 7).

V revmatologii se glukokortikoidy používají v různých dávkovacích schématech, viz Tab 2.

**Nízkodávková schémata** jsou užívána jako doplňková terapie k udržení remise či nízké aktivity onemocnění (7). Dávky jsou dle jednotlivých schémat jsou uvedeny v tabulce 2 (5).

**Střední a nízké dávky** steroidů se používají jako doprovodná imunosupresní terapie systémového lupusu, vaskulitid a myositid, vždy se do kombinace používají csDMARDs nebo jiná imunosupresiva, jako je azathioprin, cyklosporin, mykofenolát mofetil. Výjimkou jsou například obrovskobuněčná arteritida, polymyalgia rheumatica či Takayasuova arteritida, kde se steroidy podávají minimálně po dobu dvou let v dávkách pod 10 mg prednisonu (7, 14, 19). Střednědávková schémata jsou přechodná a mají použití jako přemostění před nástupem účinku DMARDs.

**Vysokodávková terapie** v dávce 100–150 mg/den prednisonu i. v. v krátkém intervalu 3–5 dní se užívá u pacientů s algickými dekompenzacemi zánětlivých kloubních onemocnění, tehdy když je běžná infuzní anal-

**Tab. 1.** Přehled základních glukokortikoidů užívaných v revmatologii, jejich ekvivalentní dávky a mineralokortikoidní aktivita

Glukokortikoid	Odpovídající dávka v mg	Mineralokortikoidní aktivita	Biologický poločas v hodinách
Kortizol	20	1	8–12
Prednison	5	0,6	18–36
Methylprednisolon	4	0,5	18–36
Triamcinolon	5	0	18–36
Betamethason	0,6	0	36–54
Dexamethason	0,75	0	36–54

**Tab. 2.** Dávkovací schémata glukokortikoidů v revmatologii

Schéma	Denní dávka prednisonu v mg
Nízkodávkové	≤ 7,5 mg
Střednědávkové	> 7,5 mg a ≤ 30 mg
Vysokodávkové	> 30 mg a ≤ 100 mg
Velmi vysokodávkové	> 100 mg
Pulzní	≥ 250 až 1 000 mg v následujících 3–5 dnech po sobě

getická terapie nedostatečná. Po podání série takzvaných „minipulzů“ se přechází na střední dávky prednisonu s detrakcí během 1 měsíce (7). Najdou uplatnění při akutních vzplanutí aktivity u artritid, které silně limitují pacienta.

## Pulzní terapie

Pulzní i. v. vysokodávková léčba má uplatnění při léčbě akutních vzplanutí systémových onemocnění pojiva a vaskulitid, kdy je pacient ohrožen závažnou dysfunkcí či trvalým poškozením orgánů (7, 15). Používá se podávání suprafyziologických dávek. Nejčastěji se používá methylprednisolon v dávce 10–20 mg/kg (tj. 250–1 000 mg na dávku). Tyto megadávky se podávají formou intravenózní infuze po dobu 2–3 hodin. Dle závažnosti stavu se podávají 3–5 dávek denně nebo obden, tedy v nejzávažnějších stavech se podá celkem 5 g během 5 dní (7). Pulzní terapie je doporučena podávat za kontroly vitálních funkcí, EKG a pravidelných laboratorních kontrol minerálů, hlavně sodíku a draslíku, a sérových hladin amyláz, jako markeru dráždění slinivky břišní. Takto vysoké dávky se pojí také s nežádoucími účinky, jako nejčastější se vyskytuje přechodná hyperglykemie, minerálová dysbalance ve smyslu retence sodíku a deplece kálie, nespavost. Mezi závažnější pak akutní pankreatitida, steroidní psychóza, síňové i komorové arytmie (15). Indikace pulzní terapie je nejčastěji aktivní systémové onemocnění pojiva, či vaskulitida s postižením orgánů. Nejzávažnější z těchto stavů jsou porucha zraku u obrovskobuněčné arteritidy, rychle progredující glomerulonefritidy, neurolupus, difúzní alveolární hemoragie a další (14, 16, 17, 18). Téměř vždy je souběžně, nebo ihned po ukončení podána další imunosupresivní terapie v podobě cyklofosfamidu, rituximabu či dalších imunosupresivních preparátů. Po dokončení pulzní terapie se pacient převádí na perorální podávání steroidů s postupnou detrakcí do nízkých dávek, ideálně až k úplnému vysazení. Dávka se určuje nejčastěji dle vzorce 1 mg/kg/den s maximem 60 mg perorálního prednisonu denně. Postupně se snižuje o 5–10 mg každé 1–2 týdny dle klinického stavu a efektu terapie. Když se dosáhne dávky 20 mg denně, tak další snižování je maximálně 2,5 mg týdně (7).

Specifickou skupinu pacientů jsou pacienti s obrovskobuněčnou arteritidou a revmatickou polymyalgií. Pacienti s revmatickou polymyalgií

jsou indikováni k dlouhodobé terapii glukokortikoidy v dávce 15–20 mg prednisonu denně do ústupu obtíží, pak detrahujeme každé 2–4 týdny o 2,5 mg. Po dosažení dávky 10 mg je další postupné snižování až o 1 mg každých 4–8 týdnů. Terapie obvykle trvá 2 roky. Pokud dojde k relapsu, tak se opět zvyšuje dávka na poslední účinnou dávku. Terapie OBA začíná u vyšších dávek, obvykle 40–60 mg prednisonu denně, pokud je ohrožen zrak, tak se přistupuje k pulzní terapii v dávce 1 g methylprednisolonu denně v celkové dávce 3–5 g. Schéma snižování prednisonu je obdobné jako u revmatické polymyalgie (14).

Pacienti se systémovou sklerodermií jsou naopak ohroženi při podávání glukokortikoidů. Při dávce odpovídající 15 mg prednisonu a více je zvýšené riziko rozvoje sklerodermické renální krize. Jedná se o stav se zvýšením krevního tlaku, velice rychlým poklesem renálních funkcí vedoucí k oligurii až anurii s nutností hemodialýzy. Stav doprovází trombotická mikroangiopatie a srdeční selhání. V terapii SRC se uplatňují inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, metody náhrady funkce ledvin a u některých pacientů výměna krevní plazmy (20).

V rámci prevence osteopenie a následné osteoporózy podáváme pacientům suplementaci vápníku a vitamínu D. Pokud pacient již má diagnostikovanou osteoporózu, je vhodné zahájit terapii bisfosfonáty za předpokladu nutnosti podávat glukokortikoidy déle než 3 měsíce, obzvláště v dávkách nad 7,5 mg prednisonu denně (21). Při pulzní terapii je vyšší riziko peptického vředu, proto se u pacientů, kteří mají naakumulované rizikové faktory, doporučuje podávat i protekci v podobě inhibitorů protonové pumpy v jedné denní dávce po dobu pulzní terapie (22).

Principy léčby glukokortikoidy jsou shrnuty do EULAR doporučení managementu systémové terapie glukokortikoidy u revmatických onemocnění viz (15), Tab. 3. Tento dokument zároveň shrnuje přehled nežádoucích účinků glukokortikoidů při léčbě revmatických onemocnění, viz, Tab. 4.

## Perioperační podávání glukokortikoidů u revmatologických pacientů

Perioperační podávání glukokortikoidů u pacientů s revmatickými chorobami vy-

žaduje individuální přístup s ohledem na zvýšené riziko infekcí, poruchy hojení ran a glukokortikoidy indukované adrenální insuficience. Rutinní navýšení dávek glukokortikoidů před operací se nedoporučuje, pokud pacient nemá specifické indikace, jako je podezření nebo potvrzení glukokortikoidy indukované adrenální insuficience. Její riziko je vyšší u pacientů dlouhodobě užívajících vyšší dávky glukokortikoidů (> 20 mg prednisonového ekvivalentu denně). Tito pacienti mohou vyžadovat tzv. stresové dávky glukokortikoidů v perioperačním období. Doporučení pro operace s mírným až vysokým operačním stresem zahrnují podání hydrokortisonu intravenózně během výkonu a zvýšení perorální dávky glukokortikoidů po operaci. Pacientům, užívajícím nízké dávky (< 10 mg prednisonového ekvivalentu denně), mohou být dávky perioperačně mírně zvýšeny na 10 mg, zejména pokud pacienti po výkonu zůstávají klinicky nestabilní. Ačkoli se doporučuje minimalizovat expozici glukokortikoidům před operací, dostupné důkazy nepodporují, že by předoperační snížení dávek výrazně snižovalo perioperační komplikace (23).

## Vakcinace při terapii glukokortikoidy

Pacienti s revmatologickým onemocněním užívající glukokortikoidy, představují skupinu se zvýšeným rizikem infekčních komplikací, proto je očkování významnou součástí jejich prevence. Doporučení Americké revmatologické společnosti z roku 2022 stanovují, že podání neživých vakcín je u pacientů užívajících ekvivalent prednisonu v dávce do 10 mg denně doporučeno. U pacientů na ekvivalentu dávky mezi 10 a 20 mg denně je podání neživých vakcín podmíněně doporučeno a měli by se aplikovat, pokud bude benefit pro pacienta jednoznačný, zatímco u jedinců užívajících 20 mg denně a více by měla být aplikace většiny neživých vakcín odložena až do snížení dávky glukokortikoidů. Výjimku tvoří vakcíny proti chřipce, kterou je vhodné podat i při vyšších dávkách vzhledem k jejímu sezónnímu riziku.

Očkování živými vakcínami se u pacientů na glukokortikoidech doporučuje odložit až

**Tab. 3.** EULAR doporučení managementu systémové terapie glukokortikoidy u revmatických onemocnění (15)

	Doporučení	Síla doporučení (VAS)
1a	Nežádoucí účinky léčby glukokortikoidy by měly být zváženy a prodiskutovány s pacientem před zahájením léčby glukokortikoidy.	93
1b	Tato informace by měla být posílena poskytnutím informací ohledně managementu léčby glukokortikoidy.	93
1c	Pokud mají být glukokortikoidy podávány delší dobu, měl by být každému pacientovi vydán „glukokortikoidový průkaz“ s datem zahájení léčby, počáteční dávkou a následnými redukcemi a režimy udržovací léčby.	79
1	Plné znění (1A + 1B + 1C).	92
2a	Počáteční dávka, redukce dávky a dlouhodobé dávkování závisí na základním revmatickém onemocnění, aktivitě onemocnění, rizikových faktorech a individuální odpovědi pacienta.	86
2b	Načasování může být důležité vzhledem k cirkadiánnímu rytmu onemocnění a přirozené sekreci glukokortikoidů.	57
2	Plné znění (2A + 2B).	85
3	Při rozhodnutí o zahájení léčby glukokortikoidy je nutné vyhodnotit a léčit komorbidity a rizikové faktory pro nežádoucí účinky.	100
4	Při dlouhodobé léčbě je nutné dávku glukokortikoidů udržovat na minimální úrovni a při remisi nebo nízké aktivitě onemocnění je třeba zvážit snížení dávky.	86
5	Během léčby je nutné sledovat tělesnou hmotnost, TK, periferní edémy, srdeční selhání, lipidy v séru, glukózu v krvi/moči a nitrooční tlak.	93
6a	Pokud pacient užívá prednison $\geq 7,5$ mg denně a pokračuje v užívání prednisonu déle než 3 měsíce, měl by být předepsán vápník a vitamin D.	100
6b	Antiresorpční léčba bisfosfonáty pro prevenci osteoporózy indukované glukokortikoidy by měla být založena na rizikových faktorech, včetně měření denzity kostní hmoty.	93
6	Plné znění (6A + 6B).	100
7	Pacienti léčení glukokortikoidy a NSAID by měli dostávat gastroprotektivní léčbu (např. inhibitory protonové pumpy) nebo přejít na selektivní COX-2 inhibitor.	93
8	Všichni pacienti na glukokortikoidní terapii delší než 1 měsíc, kteří podstoupí operaci, potřebují perioperační léčbu adekvátní náhradou glukokortikoidů.	93
9	Glukokortikoidy během těhotenství nemají žádné dodatečné riziko pro matku ani dítě.	86
10	U dětí, které užívají glukokortikoidy, by měl být pravidelně sledován růst a včas zvážena terapie růstovým hormonem v případě jeho poruchy.	93

VAS (vizuální analogová škála) 0–100 mm, 0 = vůbec nedoporučeno, 100 = plně doporučeno

do doby, kdy dávka klesne pod 20 mg prednisonového ekvivalentu denně. Navíc je doporučeno neměnit imunosupresivní léčbu, včetně glukokortikoidů, minimálně 4 týdny před i po podání živé vakcíny, aby se maximalizovala imunitní odpověď a minimalizovalo riziko možných komplikací.

Vyšší dávky glukokortikoidů ( $\geq 20$  mg prednisonového ekvivalentu denně) mohou významně snižovat imunogenicitu vakcín, a proto by plánování vakcinace mělo, pokud je to možné, probíhat při snížení dávky na 20 mg denně a méně.

Obecně je doporučována vakcinace proti pneumokokům, herpes zoster a lidskému papillomaviru u všech pacientů s revmatickými onemocněními na imunosupresivní terapii. Očkování proti chřipce je doporučeno i při vysokých dávkách glukokortikoidů.

Vakcinace proti covidu-19 je doporučena i přes terapii glukokortikoidy, nicméně pokud je možnost, měla by být aplikována alespoň 14 dní před zahájením terapie (24, 25).

## Závěr

Glukokortikoidy stále zůstávají nepostradatelnou součástí léčby revmatologických onemocnění díky svým silným protizánětlivým a imunosupresivním účinkům. Přestože

**Tab. 4.** Přehled pozorovaných nežádoucích účinků glukokortikoidů při léčbě revmatických onemocnění (15)

Typ nežádoucího účinku	Nežádoucí účinky na 100 pacientoroků [Medián: (25. až 75. percentil)]
Kardiovaskulární (dyslipidemie, nerovnováha vody a elektrolytů, otoky, selhání ledvin a srdce, hypertenze)	15 (3 až 28)
Infekční (virové, bakteriální, kožní infekce)	15 (3 až 15)
Gastrointestinální (peptická vředová choroba, pankreatitida)	10 (4 až 20)
Psychologické a behaviorální (menší poruchy nálady, steroidní psychóza)	9 (2 až 236)
Endokrinní a metabolické (intolerance glukózy a diabetes, redistribuce tuků, interferování s hormonální sekrecí)	7 (3 až 34)
Dermatologické (kožní atrofie, akné, hirsutismus, alopecie)	5 (2 až 80)
Muskuloskeletální (osteoporóza, osteonekróza, myopatie)	4 (3 až 9)
Oční (glaukom, katarakta)	4 (0 až 5)

Tato tabulka shrnuje nežádoucí účinky hlášené ve studiích ( $n = 18$ ) u pacientů léčených glukokortikoidy ( $n = 963$ ) pro revmatická onemocnění. Tabulka byla vytvořena na základě dat studií pacientů, kteří užívali až 30 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávky a hlásili přítomnost konkrétních nežádoucích účinků.

jejich terapeutický přínos je nesporný, jejich dlouhodobé podávání je spojeno s celou řadou závažných nežádoucích účinků, které mohou výrazně ovlivnit pacientovu kvalitu života. Proto je naprosto klíčové minimalizovat rizika prostřednictvím správné indikace, individualizace dávkování, zkracování doby léčby na nutné minimum a využívání moderních strategií, jako jsou glukokortikoidy šetřící přístupy v podobě kombinace s jinými imunosupresivními preparáty.

Současná praxe se opírá o různé dávkovací režimy – od pulzních vysokodávkových

schémat pro akutní a život ohrožující stavy, až po nízkodávkové režimy pro udržení remise. Kromě systémového podávání je časté i lokální intraartikulární využití. Důraz se klade na prevenci komplikací, jako je osteoporóza či gastrointestinální potíže, a proto je doplňková terapie (např. vápník, vitamin D, inhibitory protonové pumpy) nedílnou součástí léčby.

Glukokortikoidy tak i nadále představují důležitý terapeutický nástroj, avšak s vědomím jejich možných rizik je nutný zodpovědný a uvážený přístup k jejich podávání.

## LITERATURA

1. Národní zdravotnický informační portál. Kortizol [Internet]. [cited-2025-5-28]. Available from: <https://www.nzip.cz/rejstrikovy-pojem/1999>.
2. Národní zdravotnický informační portál. Adrenokortikotropní hormon [Internet]. [cited-2025-3-28]. Available from: <https://www.nzip.cz/rejstrikovy-pojem/2002>.
3. Národní zdravotnický informační portál. Kortikotropin uvolňující hormon [Internet]. [cited-2025-3-28]. Available from: <https://www.nzip.cz/rejstrikovy-pojem/6122>.
4. Kittnar O, et al. Lékařská fyziologie. Prague: Grada; 2011. p. 506-526.
5. Pavelka K, et al. Farmakoterapie revmatických onemocnění. Prague: Maxdorf; 2017. p. 91-98.
6. Koptíva F. Posttranskripční a negenomové účinky glukokortikoidů. *Remedia*. 2010;20.
7. Pavelka K, et al. *Revmatologie*. 2<sup>nd</sup> ed. Prague: Maxdorf; 2018. p. 217-223.
8. Hayes KN, Baschant U, Hauser B, Burden AM, Winter EM. When to Start and Stop Bone-Protecting Medication for Preventing Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Front Endocrinol*. 2021;12:782118.
9. Nelson HS, Leung DYM, et al. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(1):3-22.
10. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(1):157-176.
11. Suchý D, Sabitova E. Lékové interakce v revmatologii. *Remedia*. 2021;31:103-108.
12. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids – New Mechanisms for Old Drugs. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1711-1723.
13. Šidáková J, Soukup T, Veleta T. Vybrané urgentní stavy u systémových onemocnění pojiva a systémových vaskulitid. *Urgent Med*. 2023;26(1):7-16.
14. Bělobrádková M, Tomš J, Bělobrádek Z, Soukup T. Polymyalgia rheumatica a obrovskobuněčná artritida. *Prakt Lék*. 2015;11(5):160-163.
15. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(12):1560-1567.
16. Vencovský J. Idiopatické zánětlivé myopatie – některé novější aspekty. *Neurol Prax*. 2020;21(6):477-484.
17. Bečvář R, Soukup T, Štork J, et al. Doporučení České revmatologické společnosti pro diagnostiku systémové sklerodermie. *Čes Revmatol*. 2014;22(2):51-68.
18. Ciferská H, Vachek J. Systémový lupus erythematos: Nové doporučení pro terapii EULAR 2023. *Profi Med* [Internet]. 2024 Jun 17 [cited-2025-3-28]. Available from: <https://profimediceina.cz/systemovy-lupus-erythematos-nove-doporuceni-pro-terapii-eular-2023/>.
19. Ručka D. Aortitis – zánět aortální stěny. *Kardio Rev Int Med* [Internet]. 2010;12(4):166-170. Soukup T, et al. Systémová sklerodermie. Prague: Maxdorf; 2024. p. 125-131.
20. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:1521-1537.
21. Šembera Š, Cyran J, Tachecí I. Kdy nasazovat inhibitory protonové pumpy. *Vnitř Lék*. 2024;70(3):158-165.
22. Kardeş RC, Küçük H. Perioperative management of patients receiving glucocorticoids in rheumatology. *Acta Med*. 2024;55(Suppl 1):54-58.
23. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 5. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(4):e21-e36.
24. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Vaccination Considerations for People Who Are Immunocompromised [Internet]. 2025 [cited-2025-3-28]. Available from: <https://www.cdc.gov/covid/hcp/vaccine-considerations/immunocompromised.html>.

# Konzervativní léčba endometriózy

**Martin Trhlík**

Gynekologicko-porodnické oddělení Nemocnice AGEL Nový Jičín, a. s.  
EuroEndoCert akreditované centrum pro léčbu endometriózy

Endometrióza je chronické gynekologické onemocnění postihující až 10 % ženské populace ve fertilním věku. Poruchy plodnosti, bolesti a orgánová postižení zásadně ovlivňují kvalitu života a zdraví postižených. Socioekonomický dopad je značný a jsou vynakládány značné prostředky na léčbu. Léčba zahrnuje jak radikální – operační přístup, tak konzervativní, tj. podání různých skupin léčiv. Analgetik za účelem ovlivnění bolestivých projevů a hormonálních přípravků ze skupiny samotných progesterinů, resp. v kombinaci s estrogeny, které ovlivňují aktivitu endometriálních ložisek. Další skupinou moderních léčiv, která se uplatňují v konzervativní léčbě endometriózy jsou GnRH agonisté a GnRH antagonisté. Především podání GnRH antagonistů doplněné o kombinaci estrogen-progesterinů patří mezi nejefektivnější možnosti léčby. V článku jsou dále uvedeny další možnosti alternativní léčby a naznačena budoucnost vývoje konzervativních možností léčby endometriózy a její diagnostiky.

**Klíčová slova:** endometrióza, gestageny, hormonální antikoncepce, analgetika, GnRH agonisté, GnRH antagonisté.

## Conservative treatment of endometriosis

Endometriosis is a chronic gynaecological condition affecting up to 10% of women of reproductive age. Fertility disorders, pain, and organ involvement significantly impact the quality of life and health of those affected. The socioeconomic burden is considerable, with substantial resources allocated to treatment. Management includes both radical surgical approaches and conservative methods, namely the administration of various groups of medicinal products. Analgesics are used to alleviate painful symptoms. Hormonal therapies include progestins alone or in combination with oestrogens, which influence the activity of endometriotic lesions. Another group of modern drugs employed in the conservative treatment of endometriosis are GnRH agonists and GnRH antagonists. In particular, GnRH antagonists combined with oestrogen-progesterin therapy rank among the most effective treatment options. The article also discusses further possibilities for alternative therapies and outlines the future development of conservative treatment options and diagnostic approaches for endometriosis.

**Key words:** endometriosis, estagens, antiflogistic drugs analgesics, GnRH agonist, GnRH antagonist.

**Endometrióza** je chronické gynekologické onemocnění charakterizované výskytem tkáň podobné endometriu mimo děložní dutinu – nejčastěji na pobřišnici pánve, vaječnicích (endometriomy) či v hlubokých pánevních strukturách. Ložiska endometriózy podléhají hormonálním vlivům, vyvolávají chronickou zánětlivou reakci a mohou

vést k tvorbě adhezí. Hlavními příznaky jsou bolestivé menstruace, chronická pánevní bolest, dyspareunie a také poruchy fertility. Endometrióza postihuje převážně ženy v reprodukčním věku – od menarche po menopauzu, s vrcholem výskytu kolem 25–40 let. Odhaduje se, že **celosvětově touto nemocí trpí přibližně 10–15 % žen**

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(2):117-121

<https://doi.org/10.36290/far.2025.040>

Článek přijat redakcí: 28. 4. 2025

Článek přijat k tisku: 3. 6. 2025

**MUDr. Martin Trhlík**

[martin.trhlik@nnj.agel.cz](mailto:martin.trhlik@nnj.agel.cz)

v reprodukčním období, tedy více jak 200 milionů žen (1).

Mezi rizikové faktory patří zejména časný nástup menstruace, krátký menstruační cyklus a vzrůstající průměrný věk primigravid – více jak 30 let (2, 3).

Endometrióza má značný **socioekonomický dopad**. Chronické bolesti a únava vedou ke **snížení kvality života**, absencím v práci či ve škole a psychickým obtížím – deprese, úzkosti (1). Pacientky s endometriózou často trpí sníženou produktivitou – odhaduje se, že průměrná pacientka ztratí kvůli symptomům až 6,5 hodiny práce týdně (tzv. presenteeism) (4). **Ekonomické náklady** na léčbu a péči jsou srovnatelné s jinými chronickými onemocněními: např. v USA činí přímé náklady (léčba, operace, léky) průměrně 12 000 \$ na pacientku ročně a nepřímé náklady (ztracená produktivita) dosahují dalších cca 16 000 \$ ročně (4). Celospolečenský dopad endometriózy je tedy významný a odůvodňuje snahy o včasnou diagnostiku a účinnou léčbu.

## Způsoby léčby

Léčbu endometriózy můžeme rozdělit na **konzervativní, operační a alternativní** (2). Konzervativní léčba zahrnuje především farmakoterapii – podávání léků tlumících bolest a potlačujících aktivitu endometriotických ložisek. Cílem je zmírnění symptomů (především bolesti) a zástava progresu onemocnění pomocí hormonálního ovlivnění cyklu (5). Naproti tomu chirurgická (operační) léčba spočívá v odstranění nebo zničení ložisek endometriózy, srůstů a obnovení normální anatomie – nejčastěji laparoskopicky. Chirurgický přístup může být konzervativní (odstranění ložisek při zachování dělohy a vaječníků), nebo radikální (hysterektomie s odstraněním vaječníků u žen, které již neplánují graviditu, jako definitivní řešení těžké endometriózy). Alternativní, či podpůrné metody zahrnují nefarmakologické přístupy ke zmírnění obtíží – například fyzioterapii pánevního dna, jógu, akupunkturu či celkový holistický režim (dietní, pohybová a psychologická opatření). Tyto metody samy o sobě endometriózu nevyčleňují, mohou však pomoci zlepšit kvalitu života a zvládnutí chronické bolesti.

## Indikace ke konzervativní léčbě

Volba mezi konzervativní (farmakologickou) a chirurgickou terapií závisí na závažnosti obtíží, přáních pacientky (např. plánování těhotenství) a nálezu onemocnění. **Konzervativní léčba** je obvykle **první volbou** u žen s **mírnými až středně těžkými symptomy**, zejména pokud aktuálně neplánují těhotenství. Medikamentózní léčba dokáže u většiny patientek účinně tlumit pánevní bolest a dysmenoreu a je méně invazivní než operace, proto je preferována, pokud to klinická situace dovoluje (6). **Chirurgický zákrok** je vyhrazen spíše pro případy, kdy konzervativní postup vyčerpá své možnosti (přetrvávající silná bolest navzdory léčbě) nebo **v komplikovaných stavech** – např. přítomnost velkých endometriomů, obstrukce orgánů či podezření na hlubokou infiltrující endometriózu postihující střevo či močovody. Zvláštní situací je sterilita: u žen, které mají problémy s otěhotněním a je u nich prokázána endometrióza, může chirurgické odstranění ložisek zvýšit šanci na početí (6). Naopak u žen, které sice plánují v budoucnu těhotenství, ale aktuálně se snaží řešit především bolest, je výhodné zahájit léčbu konzervativně – tlumit symptomy farmaky a oddálit operaci do doby, kdy bude buď nezbytná, nebo až žena dokončí reprodukční plány. Konzervativní přístup je také vhodný u mladších patientek a dospívajících, u nichž chceme zabránit opakovaným chirurgickým zákrokům a možným komplikacím (jako jsou srůsty či snížení ovariální rezervy). Celkově platí, **že léčba má být individualizovaná** – zohledňuje symptomy, věk, reprodukční záměry a preference pacientky. Pokud konzervativní terapie zajistí přijatelnou kvalitu života, není nutné s operací spěchat. Na druhé straně při neúspěchu farmakoterapie či u závažných případech je indikováno odeslání k chirurgickému řešení.

## Možnosti konzervativní léčby

Konzervativní (farmakologická) léčba endometriózy zahrnuje **symptomatickou léčbu analgetiky a hormonální terapii** cílenou na potlačení menstruačního cyklu a ektopické endometriální tkáně. Hlavní skupiny používaných léčiv jsou (5):

- **Analgetika** – zejména nesteroidní anti-revmatika/antiflogistika (NSAIDs) k úlevě od bolesti.
- **Kombinovaná hormonální antikoncepce** (estrogen-gestagení) – v kontinuálním režimu.
- **Gestageny (progestiny)** – samotné progesteronové preparáty v různých formách (perorální, injekční, nitroděložní).
- **Analoga gonadoliberinu (GnRH agonisté)** – léky navozující hypoestrinní stav podobný menopauze.
- **Antagonisté gonadoliberinu (GnRH)** – novější léky blokující GnRH receptory, s podobným účinkem jako agonisté, avšak bez počáteční stimulace.

Tyto možnosti lze vzájemně kombinovat (např. analgetika s hormonální léčbou). Volba konkrétní terapie závisí na intenzitě bolesti, kontraindikacích, toleranci a cílech pacientky (především ohledně fertility). Konzervativní léčba nevede k vyléčení, ale k potlačení symptomů u aktivity choroby.

## Analgetika

**Analgetika**, hlavně **nesteroidní antiflogistika – NSAIDs (2)**, jsou základním lékem k **úlevě od menstruační bolesti** a pánevní bolesti spojené s endometriózou. NSAIDs snižují syntézu prostaglandinů inhibicí cyklooxygenázy, čímž tlumí zánět a děložní kontrakce odpovědné za bolest. U dysmenorey se doporučuje zahájit užívání NSAIDs několik dní před očekávanou menstruací, aby se zablokovala nadměrná tvorba prostaglandinů dříve než bolest nastoupí. Nejčastěji se podává ibuprofen, diklofenak, nimesulid, či naproxen během menses. Pokud jedno NSAID nezabírá, lze vyzkoušet jiné, protože individuální odpověď se liší (7).

**NSAIDs** jsou indikovány u mírných forem endometriózy a jako doplněk k hormonální léčbě téměř u všech patientek pro zvládnutí průlomové bolesti (7). Jsou také jedinou farmakologickou možností u žen, které chtějí otěhotnět, protože neovlivňují ovulaci ani plodnost. V těchto případech se analgetiky (případně v kombinaci s dalšími podpůrnými metodami) tlumí bolest, zatímco pacientka zkouší otěhotnět přirozeně. Limitací dlouhodobého užívání NSAID jsou možné nežádoucí

účinky – gastrointestinální obtíže (dyspepsie, vředy), renální funkce či kardiovaskulární rizika. Proto je třeba používat nejnižší efektivní dávku a u citlivých jedinců zvážit gastroprotektici. Další analgetika, jako paracetamol nebo slabé opioidní analgetikum tramadol, mohou být využita jako doplňkové léky, avšak chronickému užívání opioidů je vhodné se vyhnout (riziko návyku a nežádoucích účinků). Celkově analgetika představují **symptomatickou léčbu** – zmírňují bolest, ale **neovlivňují samotná ložiska** endometriózy.

## Hormonální léčiva

**Hormonální terapie (2)** je pilířem konzervativní léčby endometriózy. Cílem je potlačit ovulační cykly a pseudomenstruační krvácení v ektopických ložiscích, čímž dojde k ústupu zánětu a bolesti. Hormonální léky vedou k atrofii endometriotické tkáně buď navozením stavu podobnému graviditě (vysoké gestageny) nebo menopauze (velmi nízké estrogeny) (5). Tato léčba je účinná v kontrole symptomů, avšak má v zásadě symptomatický charakter – po vysazení se endometrióza často vrací.

## Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC)

**Kombinovaná estrogen-gestagenní antikoncepce** (nejčastěji ve formě tablet, případně náplasti či vaginálního kroužku) je **první linií hormonální léčby** pro ženy, které aktuálně neplánují graviditu. Mechanismus účinku spočívá v inhibici sekrece gonadotropinů (FSH a LH) v hypofýze, což brání ovulaci a vede ke snížení produkce ovariálních estrogenů (7). Endometriotická ložiska tak nejsou stimulována estrogeny a díky cyklickému gestagennímu působení dochází k jejich decidualizaci a zmenšení. Pro léčbu endometriózy se kombinovaná antikoncepce obvykle podává kontinuálně (bez týdenní pauzy či placeba) po dobu alespoň 3–6 měsíců, čímž se dosáhne amenorey, a tím minimalizace menstruační bolesti (7). Výhodou této léčby je její dobrá snášenlivost a zároveň funguje jako spolehlivá kontracepce, což uvítají pacientky odkládající těhotenství. Moderní nízkodávkované kombinace mají relativně málo nežádoucích účinků, přesto je nutné zohlednit riziko tromboembolických příhod spojených s estrogenem (zvláště u kuřáček nad 35 let či žen s trombofilní

mutací) (7). Mezi další kontraindikace patří například prodělaná cévní mozková příhoda, ischemická choroba srdeční či aktivní jaterní onemocnění. U většiny mladých zdravých žen je však přínos výrazně větší než rizika. Nejběžněji se používají perorální kombinace s ethinylestradiolem a gestagenem (např. **dienogest**, noretisteron, drospirenon aj.). Dienogest v kontinuálním podávání prokázal nejlepší efekt na redukcii endometriotických bolestí a lézí. Celkově vzato, **kontinuální CHC je jednoduchým a osvědčeným prostředkem ke kontrole symptomů** endometriózy u žen, které dočasně odkládají těhotenství.

## Gestageny (progestiny)

**Gestagenní léčba** využívá samotné **progestiny** (syntetická analoga progesteronu) k navození stavu podobnému pseudogaviditě. Gestageny působí na endometrium antiproliferativně – vazbou na progesteronové receptory mění genovou expresi a tlumí sekreci gonadotropinů (LH/FSH), čímž snižují ovariální produkci estradiolu (7). Zabraňují také angiogenezi a produkci metaloproteináz v ložiscích, čímž zamezují implantaci a růstu ektopických endometriálních buněk (7). Důsledkem je atrofie endometriotických ložisek a zmírnění zánětu. Gestageny jsou vhodné u pacientek, které nemohou užívat estrogeny (např. prodělaly trombózu, kojí apod.), nebo nepřiměřeně reagují na kombinovanou antikoncepci.

V poslední době je za nejúčinnější preparát z řady gestagenů považován **dienogest** (i přes jeho některé nežádoucí účinky, které snižují adherenci k farmakoterapii, v oblasti vlivu na psychiku – dysforie, deprese, bolesti hlavy, nervozita, snížené libido). U některých pacientek se osvědčuje také **nitroděložní systém s levonorgestrellem (LNG-IUS)** – ačkoli je primárně určen k antikoncepci, u endometriózy může snížit pánevní bolest a dysmenoreu tím, že levonorgestrel lokálně navozuje atrofii endometria a působí protizánětlivě (7). Výhodou LNG-IUS je, že uvolňuje hormon lokálně v děloze po dobu až 5 let, čímž se vyhýbá systémovým nežádoucím účinkům a zlepšuje compliance (pacientka nemusí denně myslet na pilulku). U gestagenní terapie obecně platí, že častým nežádoucím účinkem je nepravidelné krvácení a špinění (zejména v prvních měsících, než dojde k atrofii en-

dometria). Dále se může objevit napětí prsů, akné, změny nálady či zvýšená chuť k jídlu s nárůstem hmotnosti. Na rozdíl od estrogenů ale gestageny nemají trombogenní efekt a jsou tedy bezpečnější z hlediska vaskulárních rizik (7). Specifickým syntetickým gestagenem s antiestrogenními i androgenními účinky je gestrinon – ten se v minulosti používal k léčbě endometriózy, avšak pro časté androgenní nežádoucí účinky (akné, hirsutismus) se dnes řadí spíše mezi obsoletní možnosti (2). Celkově jsou progestiny účinnou alternativou kombinované antikoncepce a často se používají dlouhodobě, někdy i kontinuálně po několik let, aby udržely onemocnění pod kontrolou.

## GnRH analoga (agonisté GnRH)

**Analoga gonadotropin-releasing hormonu (GnRH)**, konkrétně **agonisté GnRH**, představují silnější hormonální léčbu, rezervovanou obvykle jako druhou linii u středně těžké až těžké endometriózy, nebo při neúčinnosti výše zmíněných terapií. Mezi běžné GnRH agonisty patří goserelin, či nafarelin aj., které se podávají injekčně (i. m. / s. c. měsíčně nebo kvartálně) či intranazálně. Mechanismus spočívá v tom, že nepřetržitá stimulace hypofyzárních GnRH receptorů vede k jejich down-regulaci – po počáteční krátké stimulaci dojde asi za 10–14 dní k útlumu sekrece FSH a LH, což navodí stav hluboké hypoestrogenemie (estrogeny klesnou na postmenopauzální hladiny) (7). Tím se výrazně omezí stimulace endometriotických ložisek a dochází k jejich zmenšování. GnRH agonisté jsou velmi účinní v redukcii pánevní bolesti; studie prokázaly, že u většiny žen dojde k významnému ústupu bolesti během 1–3 měsíců léčby. Nicméně vedlejší účinky této „umělé menopauzy“ limitují délku terapie. Patří mezi ně návaly horka, pocení, nespavost, změny nálady, vaginální suchost a snížení libida (7). Nejvýznamnějším rizikem dlouhodobé hypoestrogenemie je úbytek kostní hmoty (osteopenie až osteoporóza). Proto se léčba GnRH agonisty obvykle omezuje na 6 měsíců. Pokud je potřeba pokračovat déle, doporučuje se tzv. „add-back“ terapie – současné podávání malé dávky estrogenu a/nebo gestagenu, která zmírní klimakterické projevy a ochrání kosti, aniž by rušila účinnost léčby (7). Indikací GnRH analog je těžká endometrióza s výraznými bolestmi, kde selhala první linie.

Analoga GnRH jsou velmi účinná, ale pro známé nežádoucí účinky a dočasný efekt (po vysazení se estrogeny rychle vrací k normě a potíže se mohou obnovit) jsou rezervována pro specifické situace a jejich použití v dnešní době je velmi limitováno a omezováno.

## GnRH antagonisté

**GnRH antagonisté** představují **novější skupinu léků** v terapii endometriózy, zavedenou v posledních letech jako alternativa k analogům GnRH. Mechanismus je odlišný – antagonisté se kompetitivně vážou na GnRH receptory v hypofýze, čímž okamžitě blokují uvolňování LH a FSH, a tím potlačují ovariální funkci (7). Nedochází tak k žádnému počátečnímu estrogennímu „flaru“ – estrogeny klesají od počátku léčby. Prvním zástupcem je elagolix, perorální nepeptidový antagonist GnRH, schválený pro léčbu středně těžké až těžké bolesti u endometriózy v USA od roku 2018. Výhodou antagonistů je perorální podávání (pacientka si denně vezme tabletu, není nutná injekce či implantát) a absence iniciačního zhoršení bolesti, které se někdy pozoruje u GnRH agonistů v prvních týdnech (7). Nevýhodou jsou rovněž hypoestrogenní nežádoucí účinky – návaly, bolesti hlavy, pokles denzity kostí při delším užívání. Při dlouhodobé léčbě se proto i zde používá „add-back“ (např. malá dávka estrogen + gestagen v kombinaci s antagonistou, podobně jako u agonistů). Dalším limitujícím faktorem může být cena nových preparátů. Kromě elagolixu je na evropský trh uvedený další orální antagonist relugolix (v kombinovanaci s estrogen-gestagení „add-back“ složkou) – preparát **Ryeqo**. GnRH antagonisté rozšiřují možnosti druholiniové terapie – podle aktualizovaných doporučení patří mezi vhodné „add-on“ možnosti při neúčinnosti či nesnášenlivosti standardní hormonální léčby endometriózy (2). V praxi to znamená, že u žen, které nemohou nebo nechtějí podstoupit operaci a u nichž nezabrala ani kontinuální antikoncepce či gestageny, lze zvažovat nasazení GnRH antagonistů. Tato léčba efektivně tlumí bolest a může zlepšit kvalitu života, přičemž umožňuje přesné dávkování a případně rychlé vysazení (hormony se obnoví během dnů, na rozdíl od depotních agonistů). Je však třeba myslet na výše zmíněná rizika a indikovat ji individuálně.

**Poznámka:** V minulosti se k hormonální léčbě endometriózy používal také **danazol** (derivát androgenů). Danazol tlumí ovulaci inhibicí ovariálních enzymů a navozuje stav hyperandrogenismu, čímž brání růstu endometriálních ložisek. Pro časté vedlejší účinky (přírůstek hmotnosti, akné, ochlupení, změny hlasu, jaterní zátěž) a teratogenitu se od jeho rutinního používání upustilo (2).

## Alternativní terapeutické přístupy

Kromě klasické farmakoterapie a chirurgie lze u endometriózy využít i různé alternativní a podpůrné terapie, které mohou pomoci zmírnit bolest a zlepšit fyzickou i psychickou pohodu pacientek (8). Je důležité zdůraznit, že tyto metody **nenahrazují konvenční léčbu**, ale mohou ji vhodně doplnit v rámci komplexního, multidisciplinárního přístupu k chronické pánevní bolesti. Mezi nejčastěji zmiňované postupy patří:

- **Fyzioterapie a rehabilitace pánevního dna:** Cílená fyzioterapie dokáže ulevit od bolesti způsobené svalovou tenzí v oblasti pánve a spodních zad. Techniky uvolnění pánevního dna, masáže jizvy (po operacích) a cvičení na posílení hlubokého stabilizačního systému mohou zlepšit držení těla a zmírnit bolesti vyzařující do zad a kyčlí. Některé ženy s endometriózou mají zvýšené reflexní napětí pánevního dna jako reakci na dlouhodobou bolest – jeho uvolnění může přinést úlevu. Fyzioterapie zároveň edukuje pacientku v práci s dechem a správném pohybovém stereotypu.
- **Jóga a relaxační cvičení:** Pravidelné cvičení jógy (zejména pozice zaměřené na oblast beder a pánve, doplněné dechovými technikami) může přispět ke **zmírnění chronické bolesti** a zlepšení flexibility. Studie naznačují, že cvičení jógy 1–2× týdně po dobu několika měsíců vedlo u žen s endometriózou ke snížení intenzity bolesti a zlepšení kvality života. Jóga také redukuje stres a napětí, které mohou bolest zhoršovat (9). Podobně **meditace a mindfulness techniky** pomáhají pacientkám lépe zvládat chronickou bolest po psychické stránce.
- **Akupunktura:** Tradiční čínská metoda akupunktury si získává místo i v léčbě

endometriózy. Některé klinické studie a metaanalýzy poukazují na to, že akupunktura může snížit intenzitu menstruační bolesti a celkové pánevní bolesti u endometriózy ve srovnání s placebem (5). Předpokládá se, že stimulace akupunkturních bodů vede k uvolňování endogenních opioidů a modulaci nervových drah bolesti. Přestože důkazy zatím nejsou jednoznačné a studie jsou relativně malé, akupunktura představuje bezpečnou doplňkovou možnost pro pacientky, které ji preferují.

- **Holistický přístup a režimová opatření:** Sem spadají různá opatření týkající se životosprávy. Některé ženy nacházejí úlevu po úpravě stravy – často se doporučuje protizánětlivá dieta (bohatá na omega-3 mastné kyseliny, zeleninu, ovoce, s omezením červeného masa a průmyslově zpracovaných potravin). I když jasný dietní protokol pro endometriózu neexistuje, zdravá strava může podpořit celkovou kondici (6). Psychologická podpora (např. kognitivně-behaviorální terapie, podpůrné skupiny) pomáhá zvládat stres, úzkost a depresivitu, které mohou doprovázet chronickou bolest. Celkově lze říci, že žádná z těchto alternativních modalit není samostatně zázračným řešením, ale v kombinaci mohou pacientce dát pocit větší kontroly nad nemocí a přispět ke komplexnímu zvládnutí bolesti (6).

## Výhled do budoucna

Ačkoliv současná léčba endometriózy dokáže ulevit od obtíží, stále **postrádáme kurativní terapii** a onemocnění má tendenci k recidivám po ukončení léčby. Výzkum se proto zaměřuje na nové terapeutické možnosti, které by byly účinnější, bezpečnější a případně vedly k dlouhodobějšímu potlačení nemoci. Mezi perspektivní směry vývoje patří:

- **Selektivní modulatory progesteronových receptorů (SPRM):** Tyto látky cíleně ovlivňují progesteronové receptory a mohou tak tlumit endometriózu jiným mechanismem než čisté gestageny (10).
- **Imunoterapie a cílení na zánětlivé mechanismy:** Endometrióza je dnes považována za imunitně podmíněnou zánětlivou

onemocnění, kde hraje roli dysregulace imunitního systému – v ložiscích jsou aktivované makrofágy, zvýšené hladiny cytokinů (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) a růstových faktorů, a naopak snížená funkce NK buněk (4,7). Zajímavým směrem je také výzkum mikrobiomu – objevují se indicie, že střevní či peritoneální mikrobiom může ovlivňovat imunitu a zánět u endometriózy (11). Do budoucna by se tedy mohla uplatnit i modulace mikrobiomu nebo využití protizánětlivých a antioxidačních látek (např. kurkumin, resveratrol aj.), které by podpořily standardní léčbu.

- **Personalizovaná medicína a cílená léčba:** Endometrióza je velmi heterogenní onemocnění – pacientky se liší v rozsahu lézí, hormonálních profilech, genetických predispozicích i odpovědi na léčbu (10). Budoucnost proto pravděpodobně spočívá v personalizaci terapie.

Intenzivně se zkoumají biomarkery, které by mohly předpovědět, jaká léčba bude u konkrétní pacientky nejúčinnější. Například exprese progesteronových receptorů (PR) v endometriotické tkáni by mohla predikovat rezistenci na gestagenní léčbu – u žen s nízkou expresí PR se dá očekávat slabší odpověď na progestiny. Naopak vysoká exprese enzymu aromatázy (CYP19A1) v ložiscích může signalizovat potřebu agresivněji blokovat estrogen (např. zařadit inhibitor aromatázy nebo SERM) (10).

- **Terapie endometriózy bude šita na míru:** některé pacientky budou profitovat hlavně z hormonální léčby, jiné z imunomodulační, další z cíleného postupu na základě biomarkerů. Cílem výzkumu je vyvinout takové postupy, které by dlouhodobě potlačily onemocnění a přitom umožnily ženám normální fungování a případně zachování fertility.

## Závěr

Konzervativní léčba endometriózy dnes nabízí řadu možností od analgetik po pokročilé hormonální preparáty. Správně zvolená terapie dokáže u většiny žen účinně kontrolovat bolest a zlepšit kvalitu života. Klíčová je individualizace léčby – volba vhodného postupu podle potřeb pacientky (kontrola bolesti vs. plánování gravidity apod.). V případě neúspěchu konzervativní léčby přichází na řadu chirurgie, avšak i po operaci je často vhodné pokračovat ve farmakoterapii k prevenci recidivy. Endometrióza zůstává komplexním onemocněním s dopadem na fyzické, psychické i sociální aspekty života ženy. Multidisciplinární spolupráce (gynekolog, algeziolog, fyzioterapeut, psycholog) a evidence-based přístup dle aktuálních doporučení (např. ESHRE 2022) jsou proto zásadní (2). Pokroky ve výzkumu dávají naději, že budoucnost přinese ještě účinnější a cílenější terapie, které pomohou ženám s endometriózou žít plnohodnotný život.

## LITERATURA

1. World Health Organization. Endometriosis – Key Facts. [Internet]. World Health Organization; 2023 [cit. 2025-04-024]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>.
2. Becker CM, et al. ESHRE Guideline: Endometriosis. Hum Reprod Open. 2022;2022(2):hoac009.
3. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. N Eng J Med. 2020;382(13):1244-1256.
4. Ellis K, et al. Endometriosis Is Undervalued: A Call to Action. Frontiers in Global Women's Health. 2022;3:902371. 2673-5059.
5. García-Izquierdo L, et al. New Potential Pharmacological Options for Endometriosis Associated Pain. Int J Mol Sci. 2024;25(13):7068.
6. Wellbery C. Diagnosis and Treatment of Endometriosis. American Family Physician [Internet]. 1999;60(6): pp. 1753-1762 [cit. 2025-04-25]. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/1999/1015/p1753.html>.
7. Pino MA. The pharmacologic management of endometriosis. US Pharmacist [Internet]. 2017;42(9):12-16 [cit. 2025-04-24]. Dostupné z: <https://www.uspharmacist.com>.
8. Li L, et al. Complementary therapy for endometriosis-related pelvic pain – Review. Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders. 2023;15(1):34-43. Doi: 10.1177/22840265231157362.
9. Cronkleton E. Yoga for Endometriosis: 8 Poses to Relieve Pelvic Pain. Healthline [Internet]. 2022 [cit. 2025-04-25]. Available from: <https://www.healthline.com/health/fitness/yoga-for-endometriosis>.
10. Mamillapalli HZ, Ramanaiah and Taylor, Hugh S. Predictive biomarkers may allow precision therapy of endometriosis. Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders. 2017;9(4):279-285.
11. Griffiths MJ, Horne AW, Gibson DA, et al. Endometriosis: recent advances that could accelerate diagnosis and improve care. Trends in Molecular Medicine. 2024;30(9):875-889. [cit. 2025-04-25].

# S NÁMI SE NEZTRATÍTE

Časopis je indexován v databázích Scopus a Embase

Využíváme systém CrossRef. S články můžete snadno pracovat díky jednoznačnému identifikátoru DOI.



# Retatrutid: Nový přístup v léčbě obezity, diabetu mellitu a MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)

Robert Prosecký<sup>1</sup>, Klaudia Hálová Karoliová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>II. interní klinika FN u sv. Anny, Brno

<sup>2</sup>Endokrinologický ústav, Praha

Obezita a metabolická onemocnění jsou globální výzvou, která vyžaduje inovativní terapeutické přístupy. Retatrutid (LY3437943) je nová farmakoterapeutická možnost, která kombinuje agonistický účinek na receptory **GLP-1, GIP a glukagonu**, čímž nabízí komplexní přístup k léčbě obezity, diabetu mellitu 2. typu a metabolických onemocnění jater (MASLD). Jeho mechanismus účinku spočívá v regulaci chuti k jídlu, zpomalení vyprazdňování žaludku, podpoře sekrece inzulinu a zlepšení energetického metabolismu. Výsledky klinické studie **TRIUMPH** prokazují významné snížení tělesné hmotnosti (až o 24,2% po 48 týdnech léčby) a zlepšení metabolických parametrů. Současně byla potvrzena jeho účinnost na snížení obsahu tuku v játrech a potenciální renoprotektivní efekt. Přestože je retatrutid slibnou terapeutickou inovací, jeho bezpečnostní profil a dlouhodobé účinky vyžadují další výzkum.

**Klíčová slova:** retatrutid, obezita, diabetes mellitus 2. typu, MASLD, GLP-1 agonista, GIP agonista, glukagon, metabolismus, klinické studie.

## Retatrutide: A novel approach in the treatment of obesity, diabetes mellitus, and MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)

Obesity and metabolic diseases represent a global challenge requiring innovative therapeutic approaches. Retatrutide (LY3437943) is a new pharmacological option that combines **agonistic action on GLP-1, GIP, and glucagon receptors**, offering a comprehensive approach to the treatment of obesity, type 2 diabetes, and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). Its mechanism of action includes appetite regulation, delayed gastric emptying, enhanced insulin secretion, and improved energy metabolism. Clinical trials **TRIUMPH** demonstrate significant weight loss (up to 24.2% after 48 weeks of treatment) and improvement in metabolic parameters. Additionally, its efficacy in reducing liver fat content and a potential renoprotective effect have been confirmed. Although retatrutide is a promising therapeutic innovation, its safety profile and long-term effects require further investigation.

**Key words:** retatrutide, obesity, type 2 diabetes mellitus, MASLD, GLP-1 agonist, GIP agonist, glucagon, metabolism, clinical trials.

## Úvod

Epidemie obezity celosvětově a v ČR zvláště sílí a proto všechny možnosti, jak tento trend zvrátit, jsou vítané. Po mnoha desetiletích beznaděje v léčbě obezity se nyní etabluje řada nových léků s klinicky relevantním dopa-

dem pro pacienty trpící obezitou. Tyto léky mají příznivý dopad i na komplikace obezity a související komplikace DM 2. typu. K agonistům GLP-1 receptorů nyní nově přicházejí na scénu duplicitní a v dalším textu popisovaný triplacitní agonisti.

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NW24-04-00392.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(2):122-129

<https://doi.org/10.36290/far.2025.041>

Článek přijat redakcí: 17. 2. 2025

Článek přijat k tisku: 12. 5. 2025

**MDr. Robert Prosecký, Ph.D., MPH**  
robert.prosecky@fnusa.cz

Retatrutid (LY3437943) je nový lék, který je další v řadě inovativních léků kombinujících příznivý vliv při léčbě obezity a diabetu 2. typu. Tento lék je součástí širšího trendu zaměřeného na vývoj efektivnějších a bezpečnějších farmakoterapií pro chronická onemocnění související s metabolizmem. Tento článek si klade za cíl kriticky přezkoumat mechanismus účinku, klinickou účinnost a bezpečnost retatrutidu a zasadit jeho potenciální přínosy a rizika do širšího kontextu současných strategií léčby obezity a diabetu, ale i častých přidružených komplikací jako je MASLD a zhoršené renální funkce asociované s těmito onemocněními.

## Metodologie

Tento přehledový článek je založen na systematické rešerši odborné literatury v databázích PubMed, Embase a Web of Science. Byly analyzovány původní práce, metaanalýzy a randomizované klinické studie publikované od roku 2022 do března 2025. Klíčová slova použitá při vyhledávání zahrnovala: „retatrutide“, „triple agonist“, „GLP-1 GIP glucagon receptor“, „obesity treatment“, „type 2 diabetes“, „MASLD“, „renal function“. Výběr článků probíhal nezávisle dvěma autory a preference byla dána publikacím v odborných impaktovaných časopisech. Nezahrnovali jsme případové zprávy a nepublikované výstupy. Celkem bylo zařazeno 35 klíčových článků a 8 registračních záznamů ze stránek ClinicalTrials.gov.

## Mechanismus účinku

Retatrutid je multifunkční agonista receptorů GLP-1, GIP a glukagonu (1). Tyto hormony hrají klíčovou roli v regulaci hladiny cukru v krvi, chuti k jídlu a energetického metabolismu. Kombinací účinků na více receptorech retatrutid nabízí komplexní přístup k léčbě obezity a diabetu 2. typu.

Retatrutid je složením jednovláknový peptid konjugovaný s mastnou dikarboxylovou kyselinou. Peptidová sekvence je navržena na základě páteře molekuly peptidu GIP, spojení je realizováno prostřednictvím spojovacího článku na lysinovém zbytku v pozici 17, což umožňuje vazbu na albumin jako strategii pro prodloužení farmakokinetického poločasu a současně zajišťuje požadované farmakologické vlastnosti (2).

Retatrutid vykazuje rozdílnou účinnost na jednotlivé receptory v porovnání s jejich

endogenními ligandy – je přibližně 2,9krát méně účinný na lidský glukagonový receptor (GCGR), 2,5krát méně potentní na receptor GLP-1 (GLP-1R), avšak zhruba 8,9krát účinnější na receptor GIP (GIPR) než lidský GIP (1).

Retatrutid funguje několika způsoby přes působení na receptory pro tyto hormony:

### ■ GLP-1 (glukagonu podobný peptid-1):

Tento hormon je produkován v L-buňkách střeva v reakci na příjem potravy (3). GLP-1 nejen zvyšuje inzulínovou sekreci stimulovanou glukózou, ale také potlačuje sekreci glukagonu, zpomaluje vyprazdňování žaludku a snižuje chuť k jídlu a příjem potravy (4).

Jeho hlavní funkce jsou:

- 1. Zvyšování pocitu sytosti:** Aktivací receptorů GLP-1 v hypotalamu přispívá ke snížení chuti k jídlu. Tento mechanismus se využívá v léčbě obezity a cukrovky (5, 6).
- 2. Zpomalení vyprazdňování žaludku:** GLP-1 zpomaluje motilitu žaludku, čímž snižuje rychlost absorpce glukózy a pomáhá udržet stabilní hladinu cukru v krvi (7).
- 3. Zlepšení sekrece inzulínu:** Stimuluje  $\beta$ -buňky pankreatu k produkci inzulínu v závislosti na hladině glukózy v krvi, čímž minimalizuje riziko hypoglykemie (5, 8).
- 4. Kardiovaskulární efekty:** Zlepšuje funkci cév a může mít ochranný vliv na srdeční sval (9).

### ■ GIP (glukózo-dependenční inzulínotropní polypeptid):

GIP je produkován K-buňkami v duodenu a jejunu (3). U zdravých jedinců GIP potlačuje sekreci glukagonu při hyperglykemii, ale zvyšuje ji během hypoglykemie nebo euglykemie (4).

Jeho funkce zahrnují:

- 1. Podpora sekrece inzulínu:** GIP aktivuje  $\beta$ -buňky pankreatu, zejména při zvýšené hladině glukózy po jídle. Jeho účinek je synergický s GLP-1 (10).
- 2. Metabolismus tuků:** GIP reguluje ukládání tuků a jejich oxidaci v tukové tkáni. T.j. ukládá tuk do fyziologicky k tomu určené tukové tkáně (11) a podporuje lipolýzu (12). U obézních jedinců a DM 2. typu může být jeho účinnost narušena (GIP rezistence) (13).

### ■ Glukagon:

Glukagon je hormon produkován  $\alpha$ -buňkami pankreatu (3). Glukagon má mnoho kata-

bolických účinků, včetně stimulace produkce glukózy v játrech, lipolýzy, ketogeneze a výdeje energie (4).

Jeho funkce jsou klíčové při regulaci energetického metabolismu:

- 1. Zvyšování energetického výdeje:** Stimuluje lipolýzu (rozklad tuků) a oxidaci mastných kyselin, což přispívá ke snižování tělesného tuku (3, 14).
- 2. Regulace hladiny glukózy:** Aktivuje jaterní glykogenolýzu a glukoneogenezi, čímž zvyšuje hladinu glukózy v krvi (14).
- 3. Vliv na chuť k jídlu:** Výzkum naznačuje, že glukagon snižuje apetit (14) a působí aktivací receptorů uvnitř hypotalamického arcuatního jádra mozku (15).
- 4. Další účinky:** Zpomaluje průchod trávicím traktem, což může prodloužit pocit sytosti. Při hyperglykemii podporuje sekreci inzulínu, čímž zajišťuje metabolickou rovnováhu.

Tato kombinace účinků vede k účinnějšímu řízení tělesné hmotnosti a lepší kontrole hladiny cukru v krvi (2). GLP-1 stimuluje produkci inzulínu, aby zabránil příliš vysoké hladině cukru v krvi, zatímco glukagon vytváří novou glukózu, aby zabránil jejímu poklesu (například při hladovění nebo cvičení). Tím snižuje chuť k jídlu a zároveň dodává energii. Retatrutid, působící na všechny tři receptory současně, udržuje rovnováhu hladiny cukru v krvi, brání větším výkyvům jeho hladiny, a tím zajišťuje fyzický komfort.

## Farmakodynamika a farmakokinetika

Retatrutid je jediný peptid složený z 39 aminokyselin, navržený na základě peptidového základu GIP, který stimuluje receptory GLP-1, GIP a glukagonu (GCGR). Obsahuje tři nekodované aminokyselinové zbytky: dvě  $\alpha$ -aminoisomásele kyseliny (Aib) na pozicích 2 a 20 a jeden  $\alpha$ -methyl-L-leucin ( $\alpha$ MeL) na pozici 13. Aib na pozici 2 zajišťuje stabilitu vůči štěpení enzymem dipeptidylpeptidáza 4 (DPP4), Aib na pozici 20 optimalizuje aktivitu GIP, farmakokinetický profil a vývojové vlastnosti, zatímco  $\alpha$ MeL na pozici 13 podporuje optimální aktivitu GIP a glukagonu. Navíc je k peptidovému řetězci na pozici 17 lysiinu připojena C20 mastná kyselina prostřednictvím spojovacího článku, což umožňuje vazbu na albumin a prodlužuje jeho farmakokinetický

poločas při zachování požadovaných farmakologických vlastností. Retatrutid vykazuje delší poločas eliminace než ostatní GLP-1 agonisté díky své struktuře a molekulární stabilitě, což umožňuje jeho aplikaci v delších intervalech (2). Účinek retatrutidu na metabolismus zahrnuje jak ovlivnění glykemie, tak příznivé změny v lipidovém profilu, čímž se výrazně liší od čistých GLP-1 agonistů. Ve studii zaměřené na obezitu vedla léčba retatrutidem ke snížení hladin plazmatických triglyceridů nalačno až o 40% a hladin cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL-C) až o 22% po 48 týdnech terapie (16). Díky kombinaci mechanismů dokáže retatrutid efektivně snížit příjem kalorií a zvýšit jejich výdej. Retatrutid se po podání pod kůži (subkutánně) vstřebává pomalu a nejvyšší hladiny v krvi dosahuje zhruba mezi 12 až 49 hodinami po aplikaci. To znamená, že účinek nenastupuje hned, ale rozvíjí se pozvolně. Množství léku v těle (měřeno tzv. AUC a Cmax) roste úměrně s dávkou – čím vyšší dávka, tím vyšší hladina v krvi a silnější účinek (17). To znamená – tělo reaguje předvídatelně, vyšší dávka vede ke silnějšímu efektu. Toto umožňuje přesné titrování dávky podle potřeb pacienta. Retatrutid má dlouhý biologický poločas – přibližně 6 dní, což umožňuje pohodlné dávkování 1x týdně (17). Dávky ve studiích se pohybují v rozmezí 1–12 mg týdně. Nejčastěji sledovaná účinná dávka byla 8–12 mg (18). Jednou z cest vylučování retatrutidu je pravděpodobně renální exkrece. Nejde však o hlavní cestu eliminace léku, ta probíhá enzymaticky. Není tedy nutné měnit dávku dle renálních funkcí (19).

### Klinické studie a účinnost

Retatrutid je podrobně studován v řadě klinických studií, které hodnotí jeho účinnost a bezpečnost u různých populací pacientů. Kromě studií věnujících se dopadu léčby retatrutidem na hmotnost, jsou k dispozici i studie hodnotící dopad na MASLD (dříve nazývané NASH). Také je k dispozici subanalýza hodnotící dopad na zhoršené renální funkce. Nejvýznamnější studie věnující se redukci hmotnosti probíhají pod názvem **TRIUMPH**.

ClinicalTrials.gov ID [NCT04881760](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04881760) (TRIUMPH)

Design studie: Studie fáze II. byla dvojitě zaslepená randomizovaná a placebem kontrolovaná, zahrnující 338 dospělých s indexem

**Tab. 1.** Pokles tělesné hmotnosti u obézních pacientů bez diabetu

Lék (dávka)	Pacienti (výchozí hodnoty)	Délka	Pokles hmotnosti
<b>Semaglutid</b> (2,4 mg 1x týdně)	Obezita (bez DM); BMI ~38 (~105 kg); normoglykemie	68 týdnů	-14,9% (-0,22%/týden)
<b>Liraglutid</b> (3,0 mg 1x denně)	Obezita (bez DM); BMI ~38 (~106 kg); 61% s prediabetem	56 týdnů	-8,0% (-0,14%/týden)
<b>Tirzepatid</b> (15 mg 1x týdně)	Obezita (bez DM); BMI ~38 (~105 kg); normoglykemie	72 týdnů	-20,9% (-0,29%/týden)
<b>Retatrutid</b> (12 mg 1x týdně)	Obezita (bez DM); BMI ~37 (~100 kg); normoglykemie	48 týdnů	-24,2% (-0,50%/týden)

Tabulka zobrazuje výsledky studií u obézních pacientů bez diabetu. Údaje vycházejí z programů STEP, SCALE, SURMOUNT a fáze 2 pro retatrutid. Hodnoty v závorce představují průměrné snížení tělesné hmotnosti za týden léčby

tělesné hmotnosti (BMI) 30 a vyšším, nebo s BMI v rozmezí 27 až méně než 30, pokud měli alespoň jedno onemocnění související s nadváhou. Účastníci byli náhodně rozděleni k podávání různých dávek retatrutidu nebo placebo po dobu 48 týdnů (18).

Po 48 týdnech mělo 64 až 100% účastníků ve skupinách s retatrutidem úbytek hmotnosti o 5% nebo více, ve srovnání s 27% účastníků ve skupině s placebem. Vyšší procenta účastníků dosáhla úbytku hmotnosti o 10% nebo více a 15% nebo více s retatrutidem (všechny dávky) než s placebem. Po 48 týdnech dosáhlo úbytku hmotnosti o 5% nebo více, 10% nebo více a 15% nebo více 92%, 75% a 60% účastníků, kteří dostávali 4 mg retatrutidu; 100%, 91% a 75% těch, kteří dostávali 8 mg; a 100%, 93% a 83% těch, kteří dostávali 12 mg. Průměrné změny obvodu pasu s retatrutidem se pohybovaly od -6,5 cm do -19,6 cm, ve srovnání s -2,6 cm u placebo. Redukce tělesné hmotnosti o 20% a více a 25% a více byly častější u účastníků, kteří dostávali alespoň 4 mg retatrutidu než u těch, kteří dostávali placebo. Ve skupině s 12 mg retatrutidu mělo 26% účastníků úbytek hmotnosti o 30% nebo více. Analýzy ukázaly, že větší procentní úbytky hmotnosti byly dosaženy s retatrutidem u účastníků s BMI 35 nebo více než u těch s BMI menším než 35 a u žen než u mužů.

Další běžící studie:

1. **TRIUMPH-1** (20):

■ Tato studie fáze III zkoumá účinnost a bezpečnost retatrutidu u dospělých s obezitou nebo nadváhou. Studie se zaměřuje na pacienty bez diabetu, včetně podskupin s obstrukční spánkovou apnoe (OSA) a osteoartrózou (OA).

■ Studie byla zahájena v červenci 2023 a očekává se, že bude dokončena v květnu 2026.

2. **TRIUMPH-2** (21):

■ Tato studie zkoumá účinnost retatrutidu u pacientů s obezitou nebo nadváhou, kteří současně trpí diabetem 2. typu. Důraz je kladen na zlepšení glykemické kontroly a metabolických parametrů.

■ Zahájena byla v květnu 2023, přičemž dokončení je plánováno na únor 2026.

3. **TRIUMPH-3** (22):

■ Zaměřuje se na pacienty s obezitou a zavedeným kardiovaskulárním onemocněním. Studie hodnotí vliv retatrutidu nejen na redukci hmotnosti, ale také na zlepšení kardiovaskulárních parametrů.

■ Zahájení proběhlo v květnu 2023, přičemž dokončení je očekáváno v únoru 2026.

4. **TRIUMPH-4** (23):

■ Zaměřuje se na pacienty s obezitou a současným výskytem **kompensovaného cirhotického onemocnění jater**.

■ Cílem studie je zhodnotit **bezpečnost, snášenlivost a účinnost retatrutidu** u této specifické podskupiny pacientů, zejména s ohledem na jaterní funkce.

■ Studie byla zahájena v červenci 2023, s předpokládaným dokončením v **červenci 2025**.

5. **TRIUMPH-OUTCOMES** (24):

■ Tato rozsáhlá studie se zaměřuje na hodnocení vlivu retatrutidu na kardiovaskulární a renální funkce u dospělých s obezitou. Výsledky této studie mohou zásadně ovlivnit směřování léčby obezity v budoucnosti.

■ Studie byla zahájena v dubnu 2024, plánované dokončení je v únoru 2029.

6. **TRANSCEND-T2D-1** (25):

■ Studie zaměřená na pacienty s diabetem 2. typu, kteří nejsou dostatečně kompenzováni běžnou terapií.

■ Cílem je zhodnotit účinnost retatrutidu na kontrolu glykemie a tělesnou hmotnost.

- Zahájena v únoru 2024, ukončení se očekává v únoru 2026.

#### 7. TRANSCEND-T2D-2 (26):

- Studie hodnotí účinnost a bezpečnost retatrutidu u pacientů s diabetem 2. typu, kteří jsou léčeni inzulínem.
- Sleduje se změna HbA<sub>1c</sub>, tělesné hmotnosti a výskyt hypoglykemie.
- Studie byla zahájena v lednu 2024, předpokládáné dokončení je v únoru 2026.

#### 8. TRANSCEND-T2D-3 (27):

- Studie zaměřená na srovnání retatrutidu s jinými moderními antidiabetiky u pacientů s diabetem 2. typu.
- Hlavním cílem je posoudit účinnost v dlouhodobé glykemické kontrole a vliv na tělesnou hmotnost.
- Zahájena v lednu 2024, ukončení plánováno na březen 2026.

### Perspektivy studií TRIUMPH/TRANSCEND

Klinické studie retatrutidu prokázaly jeho významný účinek na snížení hmotnosti a zlepšení metabolických parametrů u pacientů s obezitou a diabetem 2. typu. Dochází jak

**Tab. 2.** Účinnost GLP-1 a GIP–GLP-1 analogů u pacientů s diabetem 2. typu

Lék (dávka)	Pacienti (výchozí hodnoty)	Délka	Pokles hmotnosti	Pokles HbA <sub>1c</sub>
<b>Semaglutid</b> (1,0 mg 1x týdně)	DM2; HbA <sub>1c</sub> 8,1 %; hmotnost ~92 kg	30 týdnů	-4,9% (-0,16%/týden)	-1,55% (-0,052%/týden)
<b>Liraglutid</b> (3,0 mg 1x denně)	DM2; HbA <sub>1c</sub> ~7,9 %; hmotnost ~106 kg	56 týdnů	-6,0% (-0,11%/týden)	-1,3% (-0,023%/týden)
<b>Tirzepatid</b> (15 mg 1x týdně)	DM2; HbA <sub>1c</sub> 8,3 %; hmotnost ~94 kg	40 týdnů	-13,1% (-0,33%/týden)	-2,46% (-0,058%/týden)
<b>Retatrutid</b> (12 mg 1x týdně)	DM2; HbA <sub>1c</sub> ~8,0 %; hmotnost ~100 kg	36 týdnů	<b>-16,9% (-0,47%/týden)</b>	<b>-2,0% (-0,083%/týden)</b>

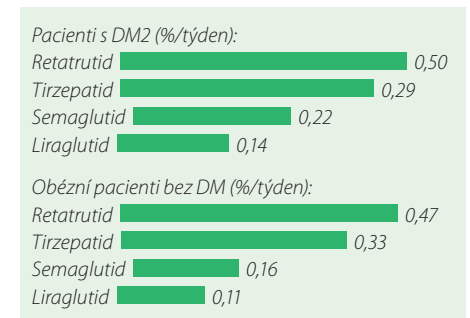
Tabulka shrnuje výsledky u pacientů s diabetem 2. typu. Uvádí se jak snížení tělesné hmotnosti, tak glykovaného hemoglobinu. Data pochází ze studií SUSTAIN, SCALE, SURPASS a fáze 2 s retatrutidem

k poklesu hmotnosti, tak ke zlepšení hladiny glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>), což je klíčový marker kontroly cukru v krvi.

Studie TRIUMPH přináší podrobné poznatky o tom, jak může být retatrutid využit u různých skupin pacientů. Zaměření na podskupiny, jako jsou pacienti s diabetem, kardiovaskulárními onemocněními nebo renální dysfunkcí, umožňuje cílenější přístup k léčbě.

Studie TRIUMPH-OUTCOMES navíc přinese dlouhodobý pohled na bezpečnost a účinnost retatrutidu a může ovlivnit jeho budoucí zařazení mezi standardní terapie v léčbě obezity a jejích komplikací. Přestože konečné výsledky

**Graf 1.** Průměrný pokles hmotnosti při týdenním užívání medikace



nejsou dosud k dispozici, předběžné výstupy naznačují, že retatrutid může hrát klíčovou roli v léčbě obezity, diabetu 2. typu a souvisejících metabolických onemocnění.

**Tab. 3.** Klinické studie TRIUMPH a TRANSCEND s retatrutidem. Zdroj: ClinicalTrials.gov ID

Název studie	ID studie	Design	Populace	Počet pacientů (N)	Hlavní endpoint(y)	Sekundární endpoint(y)	Zahájení – ukončení (plán)	Stav
TRIUMPH-1	NCT05929066	Fáze III, RCT, placebo	Obezita / nadváha bez diabetu	2 300	% změna hmotnosti (week 80)	≥ 5–15% úbytek hmotnosti, změna BMI, TK, metabolické parametry	07/2023–05/2026	Aktivní, nerandomizuje
TRIUMPH-2	NCT05929079	Fáze III, RCT, placebo	Obezita / nadváha + diabetes 2. typu	1 000	% změna hmotnosti (week 80)	Změna HbA <sub>1c</sub> , obvod pasu, glykemie, lipidogram	07/2023–05/2026	Aktivní, nerandomizuje
TRIUMPH-3	NCT05882045	Fáze III, RCT, placebo	Obezita + kardiovaskulární onemocnění	1 800	% změna hmotnosti (week 80)	Kardiometabolické parametry, TK, lipidy, glykemie	05/2023–02/2026	Aktivní, nerandomizuje
TRIUMPH-4	NCT05931367	Fáze III, RCT, placebo	Obezita + osteoartróza kolene	405	Změna skóre WOMAC, % změna hmotnosti	Funkce (WOMAC), kvalita života (SF-36), hmotnost	08/2023–12/2025	Aktivní, nerandomizuje
TRIUMPH-5	NCT06662383	Fáze III, RCT, vs. tirzepatid	Obezita / nadváha bez diabetu	800	% změna hmotnosti (vs. tirzepatid)	≥ 5–15% úbytek hmotnosti, BMI, metabolické parametry	11/2024–04/2027	Rekrutuje se
TRIUMPH-OUTCOMES	NCT06383390	Fáze III, RCT, event-driven (MACE, MAKE)	Obezita + ASCVD a /nebo CKD	10 000	Čas do 1. MACE nebo 1. MAKE	MACE, MAKE, UACR, eGFR, hmotnost	04/2024–02/2029	Rekrutuje se
TRANSCEND-T2D-1	NCT06354660	Fáze III, RCT, placebo	DM2 bez antidiabetik (HbA <sub>1c</sub> 7–9,5%)	480	Změna HbA <sub>1c</sub> (week 40)	HbA <sub>1c</sub> < 7 %, hmotnost, glykemie, TK	04/2024–07/2026	Rekrutuje se
TRANSCEND-T2D-2	NCT06260722	Fáze III, RCT, vs. semaglutid	DM2 na metforminu ± SGLT2i	1 250	Změna HbA <sub>1c</sub> (week 80)	Hmotnost, HbA <sub>1c</sub> , potřeba intenzifikace	02/2024–03/2027	Rekrutuje se
TRANSCEND-T2D-3	NCT06297603	Fáze III, RCT, placebo	DM2 + CKD st. 3–4, na bazálních inzulínu ± SGLT2i	320	Změna HbA <sub>1c</sub> (week 52)	Hmotnost, eGFR, albuminurie, HbA <sub>1c</sub> , dávka inzulínu	01/2024–10/2026	Rekrutuje se

ASCVD – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění, CKD – chronické onemocnění ledvin, MACE – hlavní nežádoucí KV příhody (Major Adverse Cardiovascular Events), MAKE – hlavní nežádoucí renální příhody (Major Adverse Kidney Events), AHI – index apnoe-hypopnoe, OSA – obstrukční spánková apnoe, WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (škála bolesti a funkce u osteoartrózy)

## MASLD (28)

Jednalo se o 48týdenní, multicentrickou, randomizovanou, dvojitě zaslepenou a placebem kontrolovanou podstudii studie TRIUMPH fáze II, která zahrnovala osoby s obezitou nebo nadváhou a současným výskytem jaterní steatózy spojené s metabolickou dysfunkcí (MASLD).

Z 338 účastníků splnilo 98 (29,1 %) vstupní kritérium, kterým bylo 10 % nebo více tuku v játrech podle protonové denzitometrie magnetické rezonance (MRI-PDF), aby se mohli zúčastnit podstudie MASLD. Účastníci byli randomizováni do skupin s placebem (PBO; n = 19) nebo retatrutidem 1 mg (n = 20), 4 mg (n = 19), 8 mg (n = 22) nebo 12 mg (n = 18) podávaným jednou týdně. Podstudii dokončilo 11 účastníků (58 %) ve skupině s placebem a 18 (90 %), 15 (80 %), 17 (77 %) a 15 (83 %) účastníků ve skupinách s retatrutidem 1 mg, 4 mg, 8 mg a 12 mg. Populace pro analýzu účinnosti a bezpečnosti podstudie zahrnovala 98 účastníků. Celkově dokončilo podstudii 76 (77,6 %) účastníků a 71 (72,4 %) účastníků ji dokončilo při léčbě. Méně účastníků mělo k dispozici MRI s údaji o tuku v játrech ve 48. týdnu (43,9 %) než ve 24. týdnu (78,6 %) kvůli předčasnému ukončení léčby nebo provedení zobrazovacích vyšetření mimo období návštěvy ve 48. týdnu. Po 48 týdnech byly relativní změny obsahu tuku v játrech oproti výchozí hodnotě při léčbě retatrutidem -51,3 %, -59,0 %, -81,7 % a -86,0 % pro dávky 1, 4, 8 a 12 mg, v porovnání s -4,6 % pro placebo. Všechny dávky retatrutidu ve 48. týdnu byly superiorní vůči placebu ( $P < 0,001$  pro všechny dávky); odhadované rozdíly v léčbě byly -46,7 % (-70,0 až -23,4) při 1 mg, -54,4 % (-79,3 až -29,5) při 4 mg, -77,1 % (-98,8 až -55,4) při 8 mg a -81,4 % (-101,4 až -61,4) při 12 mg. Při dvou nejvyšších dávkách dosáhlo 80 % nebo více účastníků **relativního snížení jaterního tuku o  $\geq 70$  %** a více než 85 % dosáhlo **vymizení steatózy** definované jako obsah celkového jaterního tuku  $< 5$  % (28). Zajímavé je, že ačkoli játra exprimují receptory pro glukagon (GCGR), neobsahují receptory pro GLP-1 ani GIP, takže účinky zprostředkované agonismem GLP-1R a GIP jsou nepřímé (29).

## Renální funkce a retatrutid (30)

Studie „**Vliv retatrutidu na renální parametry u pacientů s diabetem 2. ty-**

**pu a/nebo obezitou**“ analyzovala data ze dvou studií fáze II, zahrnujících **281 pacientů s diabetem 2. typu (T2D) a 338 osob s obezitou** léčených různými dávkami **retatrutidu (0,5–12 mg) nebo placebem po dobu 36–48 týdnů**. Hodnocení funkce ledvin zahrnovalo **Cr-eGFR (odhadovanou glomerulární filtraci podle kreatininu), eGFR na základě cystatinu C a poměr albumin/kreatinin v moči (UACR)**. U pacientů s T2D **nedošlo ke změně Cr-eGFR**, ale **ve skupině s 12 mg retatrutidu byl významně snížen UACR**, což naznačuje možný přínos v redukci albuminurie. U pacientů s obezitou **dávky 8 mg a 12 mg zvýšily Cr-eGFR a snížily UACR**, což signalizuje **zlepšení funkce ledvin**. Výsledky byly konzistentní i při výpočtu eGFR na základě cystatinu C. **Krevní tlak se významně snížil v obou studiích**, což naznačuje i **možné kardiovaskulární benefity**. Celkově studie ukazuje, že **retatrutid může mít pozitivní vliv na funkci ledvin, zejména u obézních pacientů**, což vyžaduje další výzkum v širší populaci (31).

## Výhody a potenciální rizika

### Lékové interakce

Retatrutid může interagovat s léčivými ovlivňující gastrointestinální motilitu, například s anticholinergiky nebo opiáty, čímž může docházet ke změnám jeho absorpce a účinnosti. Doporučuje se také opatrnost při kombinaci s inzulinou nebo dalšími hypoglykemiky, jelikož hrozí riziko hypoglykemie. Dosavadní studie nenaznačují významné interakce s běžnými antihypertenzivy ani antidepresivy, což podporuje jeho široké využití v klinické praxi. Podobně jako u tirzepatidu může dojít ke snížení účinnosti perorální hormonální antikoncepce v důsledku zpomaleného vyprazdňování žaludku (32).

**Účinné snížení hmotnosti:** Díky multifunkčnímu mechanismu retatrutid účinně snižuje tělesnou hmotnost, dávkování léků je proto nutné adekvátně upravit změněné hmotnosti. Redukce hmotnosti vede k poklesům krevního tlaku, a s tím je často nutné redukovat dávky hypotenziv. **Hypoglykemie při kombinaci s jinými antidiabetiky:** Retatrutid sám o sobě má nízké riziko hypoglykemie, avšak při **kombinaci s inzulinem nebo**

**deriváty sulfonylurey** může dojít ke zvýšení rizika hypoglykemie. V takových případech je doporučeno snížení dávky těchto přípravků.

### Nežádoucí účinky

**Jedním z hlavních omezení léčby retatrutidem je vyšší frekvence přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků, která u nejvyšších podávaných dávek dosahuje až 17 %.** Tato hodnota výrazně převyšuje míru přerušení léčby pozorovanou u nejvyšší dávky tirzepatidu (15 mg týdně), kde činila 7 %, oproti 4 % u placeba (16). V souhrnné analýze randomizovaných studií byl retatrutid spojen s vyšším výskytem nežádoucích účinků ve srovnání s placebem, zejména nauzey (RR 2,68), zvracení (RR 4,59), zácpy (RR 3,08) a reakcí přecitlivělosti (RR 3,79), přičemž rozdíly byly statisticky významné. Naopak výskyt závažných nežádoucích účinků, přerušení léčby nebo kardiovaskulárních příhod se mezi skupinami významně nelišil (12).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří gastrointestinální problémy, jako je nauzea, zvracení a průjem, tak je známe již z klinické praxe u GLP-1 agonistů (12). Významnou pozornost je potřeba věnovat bezpečnostnímu profilu retatrutidu s ohledem na zvýšení tepové frekvence preparátem, které je závislé na dávce. Jde o zvýšení v průměru o 4–6 tepů za minutu, zejména ve vyšších dávkách (např. 8–12 mg týdně). Nebylo zaznamenáno zvýšené riziko klinicky významných arytmií, zatím máme ale jen data z krátkodobých studií (12, 33).

**Dlouhodobá bezpečnost:** I když krátkodobé studie ukazují na bezpečnost retatrutidu, dlouhodobé účinky a bezpečnost je třeba ještě důkladněji prozkoumat (33).

### Použití retatrutidu u rizikových skupin obézních pacientů

**Obézní pacienti s chronickým onemocněním ledvin (CKD – Chronic Kidney Disease).** Úbytek tělesné hmotnosti a pokles krevního tlaku vedou ke snížení glomerulární hyperfiltrace a mohou zpomalit progresi nefropatie. Podobně jako u samotných GLP-1 analog (semaglutid, liraglutid) bylo pozorováno zlepšení renálních parametrů – např. pokles albuminurie o ~ 50 % při léčbě semaglutidem u pacientů s obezitou a CKD (34). Mechanisticky k tomu přispívá i protizánětlivý efekt indukovaný

úbytkem viscerálního tuku. **Potenciální výhody:** Zlepšení kontroly glykemie, krevního tlaku a dyslipidemie při léčbě retatrutidem může redukovat kardiovaskulární riziko u CKD pacientů, zatímco úbytek hmotnosti odlehčuje zátěž ledvin (30, 31). **Bezpečnostní úvahy:** Peptidová povaha retatrutidu znamená, že jeho eliminace není závislá na glomerulární filtraci, takže není nutná úprava dávky při lehké až střední renální insuficienci.

**Obézní pacienti s jaterní insuficiencí** (MASLD/NAFLD – Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease/Non-alcoholic Fatty Liver Disease). U obézních nemocných s nealkoholovou ztukovatěnou hepatopatií (NAFLD, nově MASLD) vykazuje retatrutid slibné účinky na zmírnění steatózy a zánětu. Díky trojímu agonismu zvyšuje energetický výdej (glukagonová složka) a snižuje příjem potravy (GLP-1/GIP efekt), což vede k výrazné redukci hmotnosti (15). **Potenciální výhody:** Mimo redukce jaterního tuku zlepšuje retatrutid inzulinovou senzitivitu a lipidový metabolismus (snížení triglyceridů, VLDL a non-HDL cholesterolu), což může přispět k regresi zánětu a fibrózy u NASH. Také úbytek viscerálního tuku a pokles prozánětlivých adipokínů mohou tlumit jaterní zánět (28). Ze studií s podobnými agonisty víme, že GLP-1 analog semaglutid již v klinické fázi II prokázal histologické zlepšení nealkoholické steatohepatitidy a rozsáhlá studie fáze III probíhá (35). **Bezpečnostní úvahy:** Retatrutid byl v klinických studiích dobře snášen; nejčastějšími nežádoucími účinky byly přechodné mírné až středně těžké trávicí obtíže během úvodní titrace dávky. U pacientů s pokročilou jaterní cirhózou však zatím údaje chybí (do studií nebyli zařazeni), proto je u těžké hepatální insuficience nutná opatrnost.

**Obézní pacienti se srdečním selháním** (HFpEF – Heart Failure with Preserved Ejection Fraction/HFrEF Heart Failure with Reduced Ejection Fraction). Obezita je významným komorbiditním faktorem u srdečního selhání – zejména u HFpEF (zachované ejekční frakce) dosahuje prevalence obezity až ~80%. Retatrutid by v této populaci mohl cílit na samotnou podstatu kardiometabolické zátěže: snižuje tělesnou hmotnost, krevní tlak a systémový zánět, vše odlehčuje kardiovaskulární systém. **HFpEF:** V nedávné studii STEP-HFpEF

vedla léčba GLP-1 analogem semaglutidem (2,4 mg týdně) u obézních pacientů s HFpEF k výraznému zlepšení symptomů a fyzické kondice. Po jednom roce došlo k většímu zlepšení funkčního stavu (KCCQ skóre) a prodloužení šestiminutové chůze (+20 m) oproti placebo provázenému významným úbytkem hmotnosti (-10,7 % vs placebo). Rovněž se snížilo riziko prvních příhod srdečního selhání (sekundární endpoint). Lze očekávat, že retatrutid díky ještě vyšší účinnosti v redukci váhy poskytne obdobný či větší prospěch obézním pacientům s HFpEF – úbytek tuku snižuje plicní tlaky a zlepšuje diastolickou funkci, pokles krevního tlaku odlehčuje cirkulaci a protizánětlivé působení může zmírnit myokardiální fibrózu (36). **HFrEF:** U srdečního selhání se sníženou EF jsou data pro inkretinovou léčbu smíšená. Velké kardiovaskulární studie GLP-1 agonistů u diabetiků neprokázaly redukci hospitalizací pro HFrEF, nicméně je třeba podotknout, že tyto studie nebyly cíleny na obézní populaci. U obézních pacientů s HFrEF může kontrolovaná redukce hmotnosti zlepšit funkční kapacitu a snížit objemovou zátěž srdce, třebaže specializovanou léčbu (zejm. pomocí SGLT2 inhibitorů) nenahrazuje. **Bezpečnostní úvahy:** Inkretinová léčba ve vzácných případech způsobuje tachykardii, což může být u HFrEF nežádoucí – proto je na místě monitorace srdeční frekvence (37). Dále je třeba dbát na dostatečnou hydrataci, zejména má-li pacient diuretika, protože kombinace diurézy a gastrointestinálních ztrát při nežádoucích účincích může vést k hypotenzi. Celkově je však retatrutid vnímán jako přínosný pro obézní pacienty se srdečním selháním především skrze zlepšení rizikových faktorů (obezity, hypertenze, diabetu), a to zejména u fenotypu HFpEF.

**Obézní pacienti s respirační insuficiencí** (COPD – Chronic Obstructive Pulmonary Disease, OHS – Obesity Hypoventilation Syndrome, OSA – Obstructive Sleep Apnea). U respiračních onemocnění spojených s obezitou může mít retatrutid výrazný terapeutický přínos díky redukci hmotnosti a zánětu. **Syndrom obézní hypoventilace (OHS)** často vyžaduje podstatné snížení hmotnosti, klinické guidelines uvádějí potřebu trvalého váhového úbytku ~25–30% k dosažení remise alveolární hypoventilace. Takové redukce tradičně dosahuje zejména bariatrická chi-

urgie, nicméně farmakoterapie retatrutidem (s mediánem úbytku ~24% za 48 týdnů) se této metě blíží. Lze očekávat, že významné snížení viscerálního a hrudního tuku povede ke zlepšení plicních objemů, poklesu klidové hyperkapnie a zmírnění plicní hypertenze u OHS pacientů (38). **Obstrukční spánková apnoe (OSA):** Inkretinová agonistická léčba prokázala ve studiích u obézních diabetiků také zlepšení spánkové apnoe. Metaanalýza 6 studií (1 067 pacientů) ukázala, že GLP-1 RA terapie signifikantně snižuje index apnoe-hypopnoe (AHI) v průměru o 9,5 události/hod oproti kontrolám (39). Tento efekt byl provázen poklesem tělesné hmotnosti ~11 kg a snížením systolického tlaku o ~5 mmHg. Zejména dualní agonista tirzepatid (GLP-1/GIP) vedl k většímu zlepšení AHI než čistý GLP-1 analog (liraglutid), což naznačuje, že u silně obézních pacientů by mohl být multiagonista retatrutid v ovlivnění OSA nejúčinnější. **CHOPN:** U pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí a obezitou vede váhový úbytek ke zlepšení ventilačních parametrů a tolerance zátěže – redukce tukové tkáně snižuje nároky na dechovou práci a zánětlivé mediátory spojené s obezitou. Retatrutid může pomoci dosáhnout postupné váhové redukce a zlepšit tak kontrolu dušnosti a kvalitu života u obézních nemocných s CHOPN (např. snížením frekvence exacerbací spojených s metabolickými komorbiditami). **Bezpečnostní úvahy:** U pacientů se závažnou respirační insuficiencí vyžadující neinvazivní ventilaci je třeba zohlednit riziko nauzey a zvracení – aspirace při noční apnoe/hypoventilaci představuje potenciální riziko. U pacientů se sarkopenickou obezitou by pokles svalové hmoty mohl zhoršit ventilační parametry, proto je u této skupiny pacientů potřeba zvláštní opatrnosti. Důraz je kladen na pomalou titraci dávky a edukaci pacienta. Celkově však zlepšení mechaniky dýchání díky úbytku hmotnosti a poklesu systémového zánětu představují významný benefit retatrutidu u této patientské skupiny.

### Kontraindikace

- **Přecitlivělost na léčivou látku, nebo na kteroukoli pomocnou látku:** Pacienti s anamnézou alergických reakcí na složky retatrutidu by neměli tento lék užívat.
- **Těžká gastrointestinální onemocnění:** Vzhledem k tomu, že retatrutid ovlivňuje

gastrointestinální trakt, pacienti s těžkými onemocněními, jako je gastroparéza, by měli být opatrní. Retatrutid vykazuje ve studiích na zvířatech schopnost zpomalit žaludeční vyprazdňování, podobně jako jiní GLP-1R agonisté. Incidence dyspeptických potíží se neliší od studií s GLP-1 agonisty. Klinická data o jeho účincích na gastrointestinální motilitu a žlučnickovou funkci však zatím chybí, což představuje důležitou oblast budoucího výzkumu (40).

■ **Pankreatitida v anamnéze:** Podobně jako u jiných agonistů GLP-1 receptorů může existovat zvýšené riziko pankreatitidy (hlavně pro pacienty po již proběhlém onemocnění); pacienti s touto anamnézou by měli být pečlivě monitorováni. Nicméně dosavadní metaanalýzy toto riziko u této skupiny léků (GLP-1 agonistů) nepotvrdily (32, 41).

■ **Medulární karcinom štítné žlázy (MTC) a MEN2 syndrom:** Na základě studií na zvířatech (zejména s GLP-1R agonisty) bylo popsáno zvýšené riziko proliferace C-buněk štítné žlázy. Proto je retatrutid kontraindikován u pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou medulárního karcinomu štítné žlázy (MTC), nebo mnohočetné endokrinní neoplazie typu 2 (MEN2). U pacientů s uzly ve štítné žláze je vhodné zvážit UZ vyšetření a monitoraci kalcitoninu (32).

■ **Těhotenství a kojení:** Vzhledem k nedostatku dat u těhotných a kojících žen a na základě mechanismu účinku (ovlivnění metabolismu, hormonálních drah a hmotnosti), se retatrutid nedoporučuje v těhotenství. U žen ve fertilním věku by měla být během léčby zajištěna účinná antikoncepce. Pokud dojde k otěhotnění, měla by být léčba přerušena.

■ **Onemocnění jater a ledvin:** U pacientů s lehkou až středně těžkou **jabatní nebo renální insuficiencí** nebyly pozorovány signifikantní odchylky v účinnosti ani bezpečnosti. Přestože dávkování obvykle není třeba upravovat, u těžkých forem renálního nebo jaterního postižení není dostatek údajů – léčba by měla být zahajována individuálně a pod pečlivým dohledem.

### Genetická variabilita

Genetická variabilita může významně ovlivnit účinnost a bezpečnost retatrutidu, což zdůrazňuje důležitost personalizovaného přístupu v léčbě obezity a diabetu. Variace v genech ovlivňujících citlivost na GLP-1, GIP nebo glukagonové receptory mohou způsobit rozdíly v reakci na léčbu mezi jednotlivci. Například polymorfismy v genech spojených s metabolismem tuků a glukózy mohou ovlivnit míru úbytku hmotnosti nebo kontrolu glykemie při podávání retatrutidu. Dosavadní výzkumy naznačují, že pacienti s určitými genetickými profily mohou mít vyšší prospěch z multifunkčních agonistů, jako je retatrutid, díky jejich širšímu působení na energetický metabolismus. Identifikace těchto genetických markerů v budoucích studiích by mohla vést k lepší predikci účinnosti léčby a umožnit cílenou terapii na základě genetického testování (42).

### Budoucí perspektivy

Retatrutid představuje změnu paradigmatu v léčbě obezity a diabetu, využívající jeho trojitou agonistickou aktivitu pro zvýšené metabolické přínosy. Nicméně dlouhodobé bezpečnostní údaje jsou nezbytné pro potvrzení jeho místa v klinické praxi. Studie TRIUMPH-OUTCOMES (2024–2029) bude klíčová pro hodnocení kardiovaskulárních

a renálních účinků. První studie fáze II ukáží srovnatelný nebo vyšší efekt než u tirzepatidu, zejména v oblasti krevního tlaku a lipidového profilu, proto se očekává pozitivní dopad na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu (43).

### Závěr

Retatrutid je inovativní lék, který nabízí novou a účinnou přístup k léčbě obezity a diabetu 2. typu. Jeho multifunkční mechanismus účinku umožňuje komplexní regulaci metabolismu, což vede k významnému snížení hmotnosti a zlepšení metabolických parametrů. Přestože jsou před námi ještě další výzkumy, retatrutid již nyní představuje významný krok vpřed v oblasti farmakoterapie chronických metabolických onemocnění. Retatrutid nabízí významné výhody oproti tirzepatidu a čistým GLP-1 agonistům, jako je semaglutid. Zatímco tirzepatid kombinuje účinky na GLP-1 a GIP receptory, retatrutid přidává i agonistické působení na glukagonové receptory, což vede k širšímu spektru metabolických účinků, včetně zvýšení energetického výdeje a oxidace tuků. Klinické studie ukazují, že retatrutid může dosáhnout výraznějšího úbytku tělesné hmotnosti – až o 24,2 % po 48 týdnech léčby (18), což překonává výsledky dosažené semaglutidem (průměrný pokles 15–17%). Retatrutid vykazuje dávkově závislý efekt v působení na tělesnou hmotnost do úrovně 8 mg; další zvýšení na 12 mg již vedlo jen k marginálnímu rozdílu (18).

Díky kombinaci účinků na tři klíčové receptory představuje retatrutid komplexnější přístup k léčbě obezity, diabetu 2. typu a metabolických onemocnění, přičemž poskytuje slibné výsledky i u pacientů s komorbiditami, jako jsou kardiovaskulární onemocnění nebo MASLD.

### LITERATURA

- Li W, Zhou Q, Cong Z, et al. Structural insights into the triple agonism at GLP-1R, GIPR and GCGR manifested by retatrutid. *Cell Discov.* 2024;10(1):77.
- Coskun T, Urva S, Roell WC, et al. LY3437943, a novel triple glucagon, GIP, and GLP-1 receptor agonist for glycemic control and weight loss: From discovery to clinical proof of concept. *Cell Metab.* 2022;34(9):1234-1247.e9.
- Jakubowska A, Roux CWL, Viljoen A. The Road towards Triple Agonists: Glucagon-Like Peptide 1, Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide and Glucagon Receptor - An Update. *Endocrinol Metab.* 2024;39(1):12-22.
- Müller TD, Finan B, Clemmensen C, et al. The New Biology

- and Pharmacology of Glucagon. *Physiol Rev.* 2017;97(2):721-766.
- Holst JJ, Vilsbøll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;297(1-2):127-36.
- Lee YS, Jun HS. Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells. *Metabolism.* 2014;63(1):9-19.
- Meier JJ, Nauck MA. Clinical endocrinology and metabolism. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(4):587-606.
- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007;132(6):2131-2157.

- Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab.* 2016;24(1):15-30.
- Holst JJ, Rosenkilde MM. GIP as a Therapeutic Target in Diabetes and Obesity: Insight From Incretin Co-agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(8):e2710-2716.
- Irwin N, Flatt PR. Therapeutic potential for GIP receptor agonists and antagonists. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(4):499-512.
- Pasqualotto E, Ferreira ROM, Chavez MP, et al. Effects of once-weekly subcutaneous retatrutid on weight and metabolic markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Metab Open.* 2024;24:100321.

13. Fukuda M. The Role of GIP Receptor in the CNS for the Pathogenesis of Obesity. *Diabetes*. 2021;70(9):1929-1937.
14. Drucker DJ. Biologic actions and therapeutic potential of the proglucagon-derived peptides. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2005;1(1):22-31.
15. Novikoff A, Müller TD. The molecular pharmacology of glucagon agonists in diabetes and obesity. *Peptides*. 2023;165:171003.
16. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-216.
17. Urva S, Coskun T, Loh MT, et al. LY3437943, a novel triple GIP, GLP-1, and glucagon receptor agonist in people with type 2 diabetes: a phase 1b, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, multiple-ascending dose trial. *Lancet Lond Engl*. 2022;400(10366):1869-1881.
18. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, et al. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity – A Phase 2 Trial. *N Engl J Med*. 2023;389(6):514-526.
19. Heerspink HJL, Lu Z, Du Y, et al. The Effect of Retatrutide on Kidney Parameters in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and/or Obesity. *Kidney Int Rep*. 2025;S2468024925001925.
20. Eli Lilly and Company. TRIUMPH-1 [Internet]. National Library of Medicine; 2024 [cited 2024 Jul 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05929066>
21. Eli Lilly and Company. TRIUMPH-2 [Internet]. National Library of Medicine; 2024 [cited 2024 Jul 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05929079>.
22. Eli Lilly and Company. TRIUMPH-3 [Internet]. National Library of Medicine; 2024 [cited 2024 Jul 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05882045>.
23. Eli Lilly and Company. TRIUMPH-4 [Internet]. National Library of Medicine; 2024 [cited 2024 Jul 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05931367>.
24. Eli Lilly and Company. TRIUMPH-OUTCOMES [Internet]. National Library of Medicine; 2024 [cited 2024 Jul 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06383390>.
25. Eli Lilly and Company. TRANSCEND-T2D-1 [Internet]. National Library of Medicine; 2024 [cited 2024 Jul 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06354660>.
26. Eli Lilly and Company. TRANSCEND-T2D-2 [Internet]. National Library of Medicine; 2024 [cited 2024 Jul 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06260722>.
27. Eli Lilly and Company. TRANSCEND-T2D-3 [Internet]. National Library of Medicine; 2024 [cited 2024 Jul 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06297603>.
28. Sanyal AJ, Kaplan LM, Frias JP, et al. Triple hormone receptor agonist retatrutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized phase 2a trial. *Nat Med*. 2024;30(7):2037-2048.
29. Lyons SA, Beaudry JL. Synergistic Combinations of Gut- and Pancreas-Hormone-Based Therapies: Advancements in Treatments for Metabolic Diseases. *Endocrinology*. 2023;164(11):bqad153.
30. Heerspink HL, Lu Z, Du Y, et al. 754-P: Effect of Retatrutide on Kidney Parameters in People with Type 2 Diabetes and/or Obesity – A Post-Hoc Analysis of Two Phase 2 Trials. *Diabetes*. 2024;73(Supplement\_1):754-P.
31. Lilly E. A phase 2b, double-blind study to investigate the effect of LY3437943 on renal function in participants with overweight or obesity and chronic kidney disease with or without type 2 diabetes [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 [cited 2023 Jan 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov>.
32. Deravi M, Piszczatoski C, Phillips B, et al. The “Weight” for a New Agent Is Almost Over: A Commentary on the Novel Triagonist Retatrutide for Obesity. *J Pharm Technol*. 2024;40(6):300-305.
33. Ray A. Retatrutide: a triple incretin receptor agonist for obesity management. *Expert Opin Investig Drugs*. 2023;32(11):1003-1008.
34. Apperloo EM, Gorriz JL, Soler MJ, et al. Semaglutide in patients with overweight or obesity and chronic kidney disease without diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Nat Med*. 2025;31(1):278-285.
35. Newsome PN, Sanyal AJ, Engebretsen KA, et al. Semaglutide 2.4 mg in Participants With Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis: Baseline Characteristics and Design of the Phase 3 ESSENCE Trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024;60(11–12):1525-1533.
36. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*. 2023;389(12):1069-1084.
37. 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. *The Lancet*. 2023;402(10401):529-544.
38. Mokhlesi B, Masa JF, Brozek JL, et al. Evaluation and Management of Obesity Hypoventilation Syndrome. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(3):e6-24.
39. Li M, Lin H, Yang Q, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep*. 2025;48(4):zsae280.
40. Jalleh RJ, Marathe CS, Rayner CK, et al. Physiology and Pharmacology of Effects of GLP-1-based Therapies on Gastric, Biliary and Intestinal Motility. *Endocrinology*. 2024;166(1):bqae155.
41. Zhang X, Wang M, Wang X, et al. Comparison of New Glucose-Lowering Drugs on the Risk of Pancreatitis in Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2022;28(3):333-341.
42. Khera AV, Chaffin M, Wade KH, et al. Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood. *Cell*. 2019;177(3):587-596.e9.
43. Salmen T, Potcovaru CG, Bica IC, et al. Evaluating the Impact of Novel Incretin Therapies on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: An Early Systematic Review. *Pharmaceuticals*. 2024;17(10):1322.

# Čtvrtstoletí zkušeností se vzděláváním lékařů

Při **on-line** vzdělávání  
jsme zaregistrovali  
**38 960 lékařů**

Počet **zobrazení**  
webových stránek  
našich časopisů je  
**959 120** za měsíc

Spustili jsme  
podcasty  
**Hovory  
o medicíně**



Uspořádali jsme  
**1 200 kongresů  
a seminářů**



V našich časopisech  
jsme vydali **17 386**  
**odborných článků**

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

## Řekli o nás...

Podívejte se na krátká videa  
se zkušenostmi těch, kteří s námi  
spolupracují od samého začátku →



[www.solen.cz](http://www.solen.cz)

**SOLEN** MEDICAL EDUCATION