

Aktuální trendy ve farmakoterapii metabolického syndromu

Lenka Ťupová, Aleš Šorf

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové, Hradec Králové

Metabolickým syndromem (MS) se rozumí přítomnost skupiny rizikových faktorů, které významně predikují možný rozvoj život ohrožujících kardiovaskulárních komplikací. Základem managementu MS je včasný záchyt pacientů a jejich pozitivní motivace ke změně životního stylu, který je z hlediska kompenzace jednotlivých složek MS zásadní. Nezastupitelnou roli v managementu MS má i lékárník. Při nedostatečném účinku režimových opatření nebo u dekompenzovaných stavů onemocnění je přistoupeno k farmakologické léčbě. Kromě zlatých standardů, jako jsou ACE inhibitory, statiny nebo metformin, se do popředí zařazují i nové moderní látky, jejichž představení je předmětem tohoto článku. Moderní léčiva často pozitivně ovlivňují více složek MS najednou, včetně abdominální obezity, o které se v posledních letech začíná hovořit jako o plnohodnotné nemoci. Dále je kladen velký důraz na správně volené kombinace léčiv tak, aby byl vzájemně maximalizován jejich účinek a nedocházelo k protichůdným efektům z projevu nežádoucích účinků, např. přibývání na váze nebo kardiovaskulárním komplikacím.

Klíčová slova: metabolický syndrom, abdominální obezita, inzulinová rezistence, farmakoterapie.

Current trends in pharmacotherapy of metabolic syndrome

Metabolic syndrome (MS) can be defined as a cluster of risk factors that significantly predict the development of life-threatening cardiovascular complications. The cornerstones of MS management are identification of patients in early stages and their positive motivation to change the lifestyle which is critical to properly compensate individual components of MS. Pharmacists also play a key role in the management of MS. When regimen changes are found insufficient or when the disease state is decompensated, the pharmacological treatment is indicated. Alongside the gold standard medicines such as ACE inhibitors, statins or metformin, new modern drugs come to the fore and their introduction is the aim of this article. These modern drugs often affect multiple components of MS at the same time including abdominal obesity which has recently been recognized as a full-fledged diagnosis. Furthermore, emphasis is being put on choosing the advantageous combinations of drugs so that their effect is maximized, and their adverse effects are prevented, e.g. in case of potential weight gain or cardiovascular disorders.

Key words: metabolic syndrome, abdominal obesity, insulin resistance, pharmacotherapy.

Úvod

Metabolický syndrom (MS) je definován jako soubor sdružených rizikových faktorů vysoce predikujících rozvoj specifických onemocnění, zejména diabetu 2. typu (DM2) a kardiovaskulárních onemocnění (KVO) na aterogenním podkladě, včetně manifestace jejich akutních komplikací, tj. akutního infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody (1).

Historické zmínky o MS se datují již k roku 1940, avšak až v roce 1988 vyzdvihl Reaven (2) významnost společného výskytu **inzulinové rezistence**, zvýšeného krevního tlaku (TK) a dyslipidemie. Světovou definici zavedl v roce 2009 Alberti et al. (3) a od té doby je různě obměňována a doplňována. V minulosti se hojně diskutovalo o vymezení MS jako samostatné nosologické jednotky, nikdy se tak ale nestalo.

Pravděpodobně z důvodu složitosti charakterizace takové jednotky. Jednotlivá onemocnění formující MS jsou jasně definována, avšak stále se přidávají další aspekty a významnost přítomnosti jednotlivých složek je průběžně přehodnocována. Aktuálně je MS chápán jako jakýsi ukazatel celkové kondice pacienta a měřítko rizika manifestace již zmiňovaných akutních kardiovaskulárních komplikací a DM2.

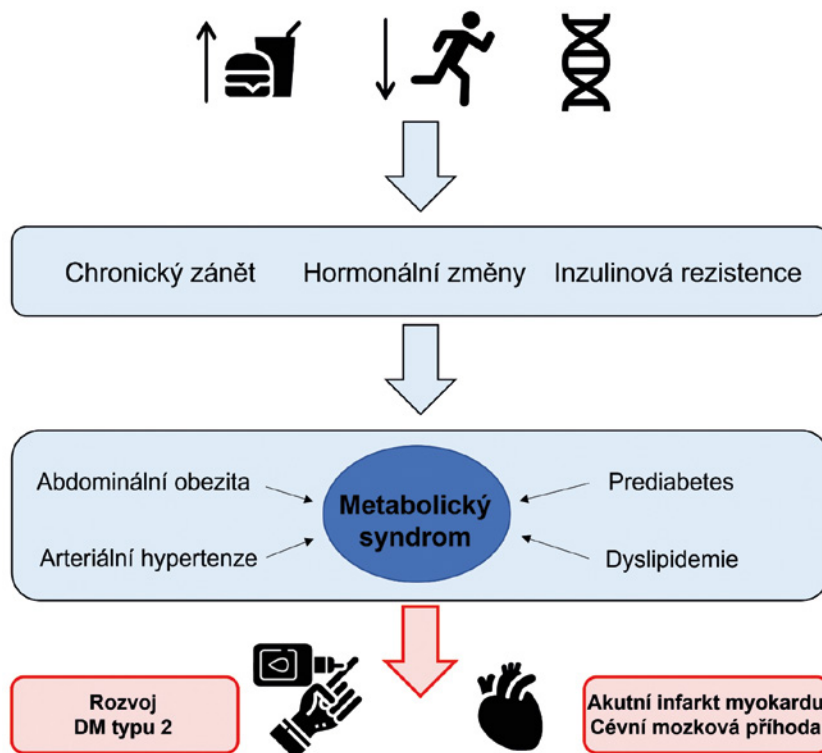
Do základní patofyziologie je současně řazen především nezdravý životní styl zahrnující nadměrný energetický příjem, nedostatek pohybu, dlouhotrvající stres a kouření v kombinaci s nepříznivou genetickou zátěží, jako je ukládání tuků do abdominální oblasti (tvar jablka) a manifestace KVO nebo DM2 u otce do 55 let a matky do 65 let (Obr. 1) (1, 4, 5).

Léčba obezity v rámci metabolického syndromu

Tuková tkáň byla dlouho vnímána pouze jako termoregulační a zásobní jednotka organismu, avšak poslední studie poukazují rovněž na její významnou endokrinní funkci, která je zejména v případě **abdominální obezity** pozměněna a významně přispívá k udržování chronického prozánětlivého prostředí, hormonálnímu rozvratu a **inzulinové rezistenci**, jakožto základní jednotce silně přispívající k rozvoji ostatních složek MS (1, 6).

Nárůst obezity v populaci je obtížně sledovatelný z důvodu nemožnosti kompletního a systematického zachytu všech postižených jedinců, avšak dle sledovaných trendů je zcela zřejmý. Obézní pacienti jsou společností všeobecně negativně vnímáni a obezita je často považována za jejich osobní problém a nevěli ke změně životního stylu. Ve skutečnosti je však obezita výsledkem souhry řady biologických a psychosociálních faktorů (dlouhotrvající stres, nespavost, deprese, stud aj.). Pochopení obezity, zejména ze strany zdravotníků, jakožto plnohodnotné nemoci, se kterou si pacienti nedovedou poradit sami, může vést k lepší prognóze obezity samotné a všech onemocnění a komorbidit s ní úzce souvisejících, včetně dalších složek ze souboru MS. Je prokázáno, že snížení hmotnosti již o pouhých 5–10 % vede ke klinicky významnému zlepšení arteriální hypertenze, inzulinové rezistence a pozitivním změnám v poměrech krevních lipidů ($\uparrow$ HDL, $\downarrow$ LDL a VLDL, $\downarrow$ TAG). Je však důležité tuto redukci trvale udržet. Základem léčby obezity je snížení energetického příjmu a zvýšení energetického výdeje, což bývá stále ještě i mezi lékaři zjednodušeno na „méně jízdy a začni sportovat“. Ovšem nárazové diety a sportovní výkony vedou často jen ke

Obr. 1. Grafické znázornění patofyziologie metabolického syndromu a manifestace jeho komplikací



Přepřacováno dle Fahed et al. (2022)

krátkodobým změnám, navíc pacienti trpící morbidní obezitou ($\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) nebo již rozvinutou komorbiditou (např. DM2 nebo artróza nosných kloubů) ani nemohou zahájit výraznou redukční dietu či intenzivní fyzickou aktivitu. Současný výzkum rovněž řadí do popředí patofyziologie obezity narušení mediátorové signalizace v centrální nervové soustavě (CNS), zejména na úrovni hypothalamu, jenž na centrální úrovni brání váhovému úbytku. Z těchto důvodů vyžadují pacienti, u nichž po více než 12 měsících snahy o změnu stravovacích návyků nedošlo k redukci hmotnosti, komplexní zdravotní péči včetně např. psychologické podpory, nutričního poradenství a/nebo nasazení vhodné farmakoterapie (1, 5, 7, 8).

K zařazení farmakoterapie do léčby obezity se přistupuje u pacientů s $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ nebo $\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ při přítomnosti alespoň jedné komorbidit související s obezitou, jako je prediabetes (PDM) a DM2, arteriální hypertenze nebo dyslipidemie. Cílem je dosáhnout trvalé redukce hmotnosti o 5–10 % a snížení zdravotních rizik přidružených komorbidit. O volbě rozhoduje přítomnost konkrétních komorbidit nebo kontraindikací, případně preference pacienta (např. odmítání injekčního podání). V současné době jsou v ČR pro léčbu obezity dostupné 4 varianty farmakoterapie: agonisté glukagon-like peptidu 1 (GLP-1), orlistat, fixní kombinace naltrexon-bupropion a fentermin (Tab. 1) (9, 10).

Tab. 1. Přehled antiobezitik dostupných v České republice

Abdominální obezita	
Obvod pasu u žen > 80 cm, obvod pasu u mužů > 94 cm	
Farmakologická léčba (cílová redukce hmotnosti o 5–10 %)	
Léková skupina	Léčiva
glukagon-like peptid 1 analoga	liraglutid (s.c.), semaglutid (s.c./p.o.), dulaglutid (zatím off label)
inhibitory střevních a pankreatických lipáz	orlistat
inhibitor zpětného vychytávání monoaminů + antagonisté opioidních receptorů	bupropion + naltrexon
nepřímá sympatomimetika	fentermin

Vypracováno dle Müllerová et al. (2021) a Databáze léčiv SÚKL (2022).

Glukagon-like peptid 1 agonisté (GLP-1 analoga)

GLP-1 je inkretinový hormon podporující sekreci inzulínu a jeho analoga jsou využívána u pacientů s nedostatečně kontrolovaným DM2. Během léčby byl u pacientů jako vedlejší efekt pozorován úbytek hmotnosti spojený se zvýšeným pocitem sytosti a snížené chuti k jídlu, který je pravděpodobně zajištěn zvýšenou aktivitou těchto látek na GLP-1 receptorech v hypothalamu. Vliv na redukci hmotnosti byl následně potvrzen v několika klinických studiích. S výhodou jsou GLP-1 analoga indikována u obézních pacientů s DM2 nebo PDM, kdy jejich podávání významně oddálilo nástup DM2 oproti kontrolní skupině. U pacientů s DM2 užívajících GLP-1 analoga byl rovněž pozorován snížený výskyt základních kardiovaskulárních komplikací (11, 12).

Liraglutid je určen pro léčbu dospělých a dospívajících od 12 let. Je aplikován subkutánně v oblasti břicha, stehna nebo horní části paže pomocí předplněného pera jedenkrát za 24 hodin nezávisle na jídle. Léčba se zahajuje dávkou 0,6 mg a postupně se titruje (nárůst o 0,6 mg/týden) dle tolerance až na udržovací dávku 3 mg za den. Liraglutid je obecně velmi dobře tolerován. Pacienti na maximální dávce si častěji stěžují na nežádoucí účinky, jako jsou nauzea, zvracení, průjem či zácpa. U těchto pacientů je možné zvážit snížení dávky až na 1,8 mg za den, pokud je udržen efekt na úbytek váhy okolo 4 % v průběhu 16 týdnů. Kontraindikován je u pacientů s pankreatitidou v osobní anamnéze a karcinomem štítné žlázy v rodinné anamnéze. S opatrností by měl být kombinován s inzulínem a deriváty sulfonylurey, u kterých může dojít ke zvýšení rizika vyvolání hypoglykemie. Při jejich společném podání by měla být zvážena redukce dávek a častěji monitorována hladina glykemie.

Semaglutid vykazuje dlouhotrvající účinek a je aplikován v subkutánní formě pouze 1x týdně v počáteční dávce 0,5 mg s postupnou titrací (nárůst o 0,5–1 mg/4 týdny) až na maximální dávku 2,4 mg/týden pro léčbu obezity. Je velmi dobře tolerován a vykazuje obdobné nežádoucí účinky a shodné kontraindikace jako liraglutid. Aplikace pouze 1x týdně však přispívá k lepší adhezenci ze strany pacientů (9–11).

V ČR je z GLP-1 analog pro léčbu obezity aktuálně dostupný pouze léčivý přípravek Saxenda (liraglutid), ostatní jsou indikovány v off-label režimu: Victoza (liraglutid), Ozempic (semaglutid). Nejnovější přípravek Rybelsus obsahuje semaglutid v perorální formě, s jeho užitím při léčbě obezity jsou však zatím omezené údaje (13).

Orlistat

Orlistat inhibuje štěpení tuků ve střevě prostřednictvím pankreatické lipázy, čímž dochází k omezení vstřebávání tuků až o 30 % a zvyšuje se jejich vylučování stolicí. Posunem nestrávených tuků do distálních částí střev rovněž dochází ke zvýšené postprandiální sekreci GLP-1 zajišťující pocit sytosti na ose střevno-hypothalamus, čímž je umocněn vliv orlistatu na redukci váhy. Dle dostupných studií lze očekávat úbytek hmotnosti okolo 8 % po 12 měsících užívání, přičemž lepší výsledky lze očekávat u pacientů se současně rozvíjejícími komorbiditami jako DM2 nebo hypertenze. V důsledku snížení váhy a zvýšení vylučování tuků dochází rovněž ke zlepšení klinických hodnot přidružených komorbidit. Vzhledem k mechanismu účinku lze orlistat s výhodou indikovat u pacientů, kteří mají potíže se zvládáním diety ve smyslu omezení příjmu tuků a pravidelného stravovacího režimu. Jelikož orlistat musí být podáván současně s jídlem a příjem vysokotučných potravin zintenzivňuje projevy nežádoucích účinků, jako jsou gastrointestinální křeče, flatulence či fekální inkontinence, jsou pacienti nuceni snížit podíl tuků na doporučených 30 % z celkového denního energetického příjmu (kalorií). Pod dohledem lékaře je orlistat indikován v dávce 120 mg třikrát denně v průběhu nebo do jedné hodiny po hlavním jídle. Pokud se hlavní jídlo vynechá nebo neobsahuje žádné tuky, doporučuje se vynechat i dávka orlistatu. V nízkodávkovém režimu je orlistat určen i pro samoléčení v dávce 60 mg třikrát denně a celková délka terapie by v tomto případě neměla překročit 6 měsíců. Podávání orlistatu je kontraindikováno u pacientů s chronickým malabsorpčním syndromem a cholestázou. Zvýšené opatrnosti je nutné dbát u pacientů užívajících cyklosporin, jehož absorpce je vlivem orlistatu významně snížena. Rovněž dochází k omezenému vstřebávání vitaminů

rozpuštěných v tucích (A, D, E, K), což vyžaduje u warfarinizovaných pacientů důkladnější monitorování INR hodnot (9–11).

V ČR je orlistat dostupný jak v rámci volného prodeje – Orlistat Sandoz, Orlistat Teva (60 mg), tak na lékařský předpis – Orlistat Sandoz, Xenical (120 mg) (13).

Bupropion-naltrexon

Bupropion je inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu a samostatně je indikován k léčbě deprese a odvykání kouření. Naltrexon je antagonist opioidních receptorů a je užíván v léčbě závislosti na opioidech a alkoholu. Výhodou jejich fixní kombinace je synergní zvýšení nabídky pro-opiomelanokortinu, tj. neuropeptidu, který snižuje pocit chuti k jídlu v hypothalamu. Dle dostupných dat lze u pacientů dosáhnout až 9% redukce váhy při dlouhodobém podání. Vzhledem k původním indikacím v monoterapii mohou být s výhodou využity u obézních pacientů současně trpících depresí nebo u kuřáků. Naltrexon rovněž tlumí typický projev závislosti, tzv. craving, což ve vztahu k obezitě znamená neovladatelné lačnění po jídle vedoucí k přejídání. Pokud však užití této kombinace není zdůvodněno, neměla by být v léčbě obezity první volbou zejména z důvodu nejasného vlivu na kardiovaskulární systém, jelikož byly popsány případy vzrůstu krevního tlaku a srdeční frekvence. Z tohoto důvodu je kontraindikací nekompenzovaná hypertenze. Mezi další kontraindikace patří poruchy příjmu potravy – bulimie a anorexie, sebevražedné myšlenky a současné užívání inhibitorů monoaminoxidázy. Pacienti rovněž při užívání často uvádějí bolesti hlavy, poruchy spánku a gastrointestinální obtíže, jako jsou nevolnost, zvracení a zácpa. Iničiální dávka je 1 tableta denně (8 mg naltrexonu a 90 mg bupropionu) s postupným navýšením (o 1 tabletu/týden) na udržovací dávku (32 mg/360 mg) rozdělenou do dvou denních dávek, tj. 2 tablety ráno a 2 tablety večer. V ČR je dostupný pouze jeden registrovaný léčivý přípravek s touto fixní kombinací s názvem Mysimba (9–11, 13).

Fentermin

Fentermin působí jako anorektikum prostřednictvím stimulace uvolňování noradre-

nalínu a dopaminu v CNS. Tento efekt však trvá pouze v rámci týdnů a následně dochází k rozvoji tolerance vyžadující zvýšení dávky. Z tohoto důvodu je možné jeho podávání pouze po omezenou dobu, obvykle 4–6 týdnů, a celková délka terapie by neměla překročit 3 měsíce. Léčbu je možné zopakovat po přestávce, která musí být minimálně stejně dlouhá jako předchozí léčba. Podává se 15 mg jedenkrát denně ráno během snídání. Večerní užití není doporučeno z důvodu stimulační aktivity fenterminu a následně vyvolané nespavosti. Vzhledem k povaze účinku je nutné před zahájením léčby vyloučit možné sekundární organické příčiny obezity (př. hypotyreóza, Cushingův syndrom), dále je fentermin kontraindikován u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, sklonem k závislosti v anamnéze a psychiatrických poruch příjmu potravy (9, 10).

V ČR je registrován jediný léčivý přípravek obsahující fentermin – Adipex retard. Ve Spojených státech je pro léčbu obezity registrována fixní kombinace fentermin-topimarat, jejichž společné podání umocňuje váhový úbytek a v redukovaných dávkách se snižují projevy nežádoucích účinků. Přestože v ČR není tato kombinace schválena, pacienti si nechávají léčiva předepsat samostatně a následně je užívají k redukci váhy, proto je nutné mít při výdeji tuto variantu v paměti (9, 11, 13).

Léčba prediabetu a diabetu 2. typu v rámci metabolického syndromu

PDM je stav předcházející rozvoji DM2 a sám o sobě již představuje zvýšené riziko aterosklerotických komplikací zejména při společném výskytu s dalšími složkami MS. PDM je zcela asymptomatické onemocnění a je nutné po něm aktivně pátrat při pravidelných preventivních kontrolách. Diagnóza zahrnuje 2 stavy: 1) zvýšená glykemie nalačno (5,6–6,9 mmol/l) a 2) porušená glukózová tolerance, tj. glykemie v rozmezí 7,8–11,0 mmol/l ve 120. minutě po provedení standardního orálního glukózového tolerančního testu (oGTT). Odhalení jednoho z uvedených stavů již představuje PDM, hodnoty vyšší mohou znamenat rozvinutý diabetes mellitus a odběry je nutné nezávisle zopakovat. Přejít od PDM k DM2 může trvat i několik let, což nabízí dostatečný prostor pro jeho odvrácení, jelikož **PDM může být v raných fázích zcela reverzibilní**. Naprosto zásadním opatřením v léčbě je zavedení aerobní fyzické aktivity (chůze, rotoped, běh) alespoň 3× týdně po dobu 30–40 minut a kompenzace přidružených metabolických onemocnění – obezity, hypertenze a dyslipidemie. Základem farmakologické léčby PDM je **metformin**, jehož nasazení je silně doporučeno všem pacientům s PDM do 60 let věku a současnou obezitou. Významný

efekt byl popsán i u dalších léčiv, zejména u GLP-1 analog (liraglutid, semaglutid), která významně přispívají i k redukci hmotnosti. Z hlediska nákladové efektivity však zůstává první volbou metformin (12).

DM2 je diagnostikován na základě dosažení hodnot vyšších než definovaných pro PDM, tj. glykemie nalačno ≥ 7 mmol/l (ze dvou nezávislých měření), porušená glukózová tolerance s glykemií $\geq 11,1$ mmol/l a náhodně stanovená glykemie $\geq 11,1$ mmol/l doprovázená klinickými projevy DM2. Dále dle rozvinutých klinických komplikací nekompenzované hyperglykemie (parestézie, periferní neuropatie, erektilní dysfunkce, poškození zraku aj.), ovšem tyto projevy se pozorují jako prvotní jen zřídka, jelikož k záchytu onemocnění dochází zpravidla dříve. Základem léčby jsou opět režimová opatření s nasazením farmakoterapie při nedostatečné kompenzaci, tj. nedosažení cílových hodnot glykemie (Tab. 2) (14).

První volbou farmakologické léčby u DM2 je **metformin**, který se nasazuje ihned po záchytu diabetu. Pouze v případě jeho nesnášenlivosti či kontraindikace (závažná renální nedostatečnost, metabolické acidózy) se do monoterapie nasazuje jiné léčivo. Při nedostatečné kompenzaci glykemie se přistupuje ke kombinační léčbě. Pravidla pro volbu náhradní monoterapie nebo druhého léčiva do kombinace s metforminem byla dlouhou dobu velmi

Tab. 2. Přehled cílových hodnot a léčiv vhodných pro terapii DM2 u metabolického syndromu

Hyperglykemie (cílové hodnoty individuální)		
Sledovaný parametr	Standardní pacient s MS	Křehký diabetik s vysokým KVS rizikem
Glykovaný hemoglobin	< 45 mmol/mol	< 60 mmol/mol
Glykemie v žilní plazmě nalačno	< 6,0 mmol/l	< 7,0 mmol/l
Glykemie v kapilární krvi nalačno (selfmonitoring)	4,0–6,0 mmol/l	< 8,0 mmol/l
Glykemie v kapilární krvi po jídle (selfmonitoring)	5,0–7,5 mmol/l	< 9,0 mmol/l
LÉČIVO PRVNÍ VOLBY – METFORMIN (hmotnostně neutrální)		
Při nedostatečné kompenzaci, netoleranci, kontraindikaci (volba dle kardiovaskulárních, renálních aj. onemocnění)		
Antidiabetika s příznivým vlivem na tělesnou hmotnost	Glukagon-like peptid 1 analoga	liraglutid, semaglutid, dulaglutid, exenatid (exenatid depotní), lixisenatid
	Glifloziny	empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin, ertugliflozin
Antidiabetika hmotnostně neutrální	Inhibitory dipeptidyl peptidázy-4	linagliptin, sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, saxagliptin
	Inhibitory α -glukosidáz	akarbóza
Antidiabetika s rizikem zvýšení hmotnosti	Thiazolidindiony	pioglitazon
	Deriváty sulfonylurey	gliklazid, glimepirid, glichidon, glipizid, glibenklamid
Inzuliny a inzulínová analoga	Velmi rychle působící	aspart, lispro, glulisin
	Rychle působící	humánní inzuliny rozpustné
	Středně rychle působící	humánní isophan
	Dlouze působící	glargin, degludek, detemir

Vypracováno dle Doporučených diagnostických a terapeutických postupů pro všeobecné praktické lékaře: Diabetes mellitus – komorbidita (2021) a Databáze léků SÚKL (2022)

volná, ovšem aktuální doporučení již udávají přesné postupy. V případě, že je pacient ve vysokém riziku rozvoje KVO, trpí obezitou či renálním postižením, měl by být vždy léčen **GLP-1 analogy** (liraglutid, semaglutid, dulaglutid, exenatid) nebo **glifloziny**, tj. inhibitory glukózo-sodíkového transportéru 2 (GLT-2) v ledvinách zajišťujícího reabsorpci glukózy z moči (empagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin; kanagliflozin – duální účinek i na GLT-1). Na tato léčiva se rovněž vztahuje preskripční omezení, čímž by mělo být zajištěno odeslání vysoce rizikových pacientů ke specialistovi.

Ostatní kombinace se dále volí dle vhodnosti/nevhodnosti užití vzhledem k dalším komorbiditám. Častou volbou jsou **gliptiny**, tj. inhibitory dipeptidyl peptidázy-4, zajišťující nárůst endogenní hladiny GLP-1. Oproti analogům GLP-1 nevykazují významný efekt na úbytek váhy, ale ke stimulaci sekrece inzulínu z pankreatických buněk dochází jen v případě hyperglykemie a rovněž optimalizují sekreci glukagonu, a tudíž nevyvolávají hypoglykémii. Mezi dostupné zástupce patří linagliptin, sitagliptin, vidagliptin, alogliptin, saxagliptin. **Deriváty sulfonyleurey** byly dříve často indikovány do monoterapie při nesnášenlivosti metforminu nebo jako 2. volba do kombinace. Dle aktuálních doporučení jsou však odsouvány do pozadí, zejména kvůli častějšímu vyvolávání hypoglykemie a nárůstu hmotnosti. Nejnižší riziko těchto komplikací je při podání glimepiridu a gliklazidu, které jsou nejčastěji předepisovány ze zástupců derivátů sulfonyleurey v praxi. Jediný zástupce **thiazolidindionů** – pioglitazon příznivě ovlivňuje inzulínovou rezistenci. Přispívá však k retenci tekutin a nárůstu tukové tkáně, a proto není vhodný u pacientů s kardiovaskulární zátěží a obezitou. Ostatní perorální antidiabetika (PAD) jako akarbóza nebo glinidy jsou předepisována velmi zřídka a nejsou doporučována ani v základním kombinačním algoritmu. Při selhání kompenzace DM2 prostřednictvím PAD, včetně kombinací s GLP-1 analogy, je nutné volit léčbu inzulinem, či jeho kombinaci s PAD (14, 15).

Léčba dyslipidemie v rámci metabolického syndromu

Doporučení pro terapii dyslipidemií prošla v nedávné době zásadní obměnou a přehodnocením v přístupu k léčbě. Významným prvkem je především redefinice rizika rozvoje běžných KVO

na rizika rozvoje aterosklerózou podmíněných KVO, která jsou úzce propojena s metabolismem lipidů a silně korelující zejména se zvýšenou koncentrací LDL-cholesterolu (LDL-C). A právě na radikální snížení LDL-C s cílovými hodnotami stanovenými dle nově definovaných rizikových skupin pacientů cílí současná léčba. U rizikových pacientů včetně pacientů s MS je rovněž nově

doporučeno monitorovat hladiny apolipoproteinu B (Tab. 3). Lékem volby zůstávají stále **statiny** (atorvastatin a rosuvastatin), a to v maximální tolerované dávce. Při nedosažení cílových hodnot se zařazuje kombinace s ezetimibem, u kterého bylo nově zrušeno preskripční omezení a může jej předepsat i praktický lékař. Na trhu jsou již i fixní kombinace statin-ezetimib. Při

Tab. 3. Přehled cílových hodnot a léčiv vhodných pro terapii dyslipidemie u metabolického syndromu

Dyslipidemie (cílové parametry LDL-C, non-HDL-C, apoB dle hodnocení KVS rizika)					
riziko	nízké	středně zvýšené	vysoké	velmi vysoké	extrémní
LDL-C (mmol/l)	< 3,0	< 2,6 a redukce alespoň o 50 % hodnoty před terapií	< 1,8 a redukce alespoň o 50 % hodnoty před terapií	< 1,4 a redukce alespoň o 50 % hodnoty před terapií	< 1,0
non-HDL-C (mmol/l)	< 3,8	< 3,4	< 2,6	< 2,2	< 1,8
apoB (g/l)	-	< 1,0	< 0,8	< 0,65	< 0,55
Léčiva ovlivňující zejména LDL-C	Léková skupina			Léčiva	
	statiny			atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin, fluvastatin	
	inhibitory vstřebávání cholesterolu			ezetimib	
	inhibitory PCSK9			alirokumab, evolokumab, inkisiran	
	sekvestranty žlučových kyselin			cholestyramin	
Léčiva ovlivňující zejména TG a HDL-C	Léková skupina			Léčiva	
	fibráty			fenofibrát, ciprofibrát	

Vypracováno dle Doporučených diagnostických a terapeutických postupů pro všeobecné praktické lékaře: Dyslipidemie (2021); Vrablík et al. (2019) a Databáze léků SÚKL (2022). Vysvětlení zkratk: LDL-C – low density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C – non-high density lipoprotein cholesterol, apoB – apolipoprotein B, TG – triacylglyceridy

Tab. 4. Přehled vhodných antihypertenziv v rámci léčby metabolického syndromu dostupných v ČR v nekombinované formě

Arteriální hypertenze Cílový tlak krve 130/80 mm Hg		
Léčiva první volby u MS	Léková skupina	Léčiva
	ACE-inhibitory	perindopril, ramipril, lisinopril, fosinopril, enalapril, cilazapril, trandolapril, imidapril
	Inhibitory AT1 receptoru (sartany)	valsartan, telmisartan, losartan, kandesartan, irbesartan
	Blokátory kalciových kanálů (dihydropyridiny)	amlodipin, nitrendipin, lacidipin, lerkandipin
	Thiazidům podobná diuretika	indapamid
Léčiva pro kombinační léčbu u MS	Léková skupina	Léčiva
	Betablokátory (zejména u KVS komorbidit)	- kardioselektivní bez ISA – metoprolol, bisoprolol, betaxolol, nebivolol - kombinovaný α a β blokátor – karvedilol
	Blokátory kalciových kanálů (nedihydropyridiny)	verapamil, diltiazem
	Ostatní diuretika	-thiazidová – hydrochlorothiazid (do 12,5 mg) -antagonisté mineralokortikoidních receptorů – spironolakton
	Agonisté imidazolinových receptorů	rilmenidin, moxonidin
	α1-blokátory	doxazosin, terazosin
	α1-blokátor s centr. účinkem	urapidil

Vypracováno dle Doporučených diagnostických a terapeutických postupů pro všeobecné praktické lékaře: Diabetes mellitus – komorbidita (2021), Litwin M. et al. (2021) a Databáze léků SÚKL (2022)

intoleranci statinů, nedosažení cílových hodnot LDL-C či u těhotných a kojících žen mají důležité zastoupení rovněž sekvestranty žlučových kyselin (cholestyramin). V případě stále přetrvávajících vysokých hodnot LDL-C, případně při intoleranci statinů, je doporučeno nasadit **PCSK9 inhibitory**. PCSK9 neboli proprotein konvertáza subtilizin-kexin 9 je enzym, který svou aktivitou zvyšuje volnou frakci LDL-C v krvi prostřednictvím degradace jeho receptorů na povrchu jaterních buněk. K jeho inhibici jsou využity buď monoklonální protilátky vázající se na volný PCSK9 přímo v plazmě (**evolokumab, alirolumab**), nebo krátké úseky ribonukleové kyseliny zvané siRNA (**inklisiran**), inhibující proteinovou tvorbu PCSK9 enzymu na úrovni translace. Jejich indikace musí být schválena lipidologickým konsiliem a aplikovány jsou subkutánně v centrových zdravotnických zařízeních obvykle jedenkrát měsíčně, nebo jedenkrát za 6 měsíců (inklisiran). V případě izolované triacylglyceridemie nebo smíšené dyslipidemie se do kombinace se statiny stále přidávají **fibráty** (16–19).

Léčba hypertenze v rámci metabolického syndromu

U pacientů s arteriální hypertenzí a definovaným metabolickým syndromem se cílí na dosažení hodnot TK 130/80 mmHg. Léky první volby jsou ACE inhibitory (ACEI) nebo sartany, které kromě snížení TK vykazují i zlepšení inzulinové resistance. Preferenčně jsou voleny z ACEI

zejména **perindopril, ramipril a trandolapril**. U sartanů jsou preferovány novější molekuly jako **telmisartan, valsartan, kandesartan** či **irbesartan**. Při nedosažení cílových hodnot TK se přistupuje ke kombinaci léčby, kdy jsou volena léčiva co nejméně diabetogenní (Tab. 4). Metabolicky neutrální jsou blokátory kalciových kanálů (**amlodipin, lerkandipin**), a jsou proto přidávány jako první. Další v řadě jsou diuretika, z nich **indapamid** nebo nízké dávky **hydrochlorothiazidu** (do 12,5 mg). Z betablokátorů jsou preferovány kardioselektivní **bisoprolol**, dále **metoprolol, nebivolol** či **karvedilol**. U rezistentní hypertenze lze zvážit přidání spironolaktonu nebo doxazosinu, centrálně působící hypertenziva se volí až v případě vyčerpání všech ostatních možností (urapidil, rilmenidin, moxonidin). Pro zlepšení adherence a snížení chybovosti v dávkování je lepší volit fixní kombinace. Na trhu je dostupná např. i trojkombinace perindopril/amlodipin/indapamid s názvem Triplixam (14, 20).

Závěr

Přítomnost MS jako celku nám u pacienta signalizuje zvýšené riziko rozvoje KVO, a proto je poskytnutí odborného poradenství takovým pacientům velmi zásadní z hlediska zabránění progresu jednotlivých složek MS a manifestace akutních komplikací KVO. Na úrovni lékárenské péče můžeme přispět včasným zachytem rizikových pacientů při **preventivním screeningu diagnostických parametrů** jinak asymptoma-

tických onemocnění. Sem můžeme zahrnout měření TK, cholesterolu a glykemie, doplněné o měření obvodu pasu, a v případě zvýšených hodnot odeslat pacienta k lékaři. Již diagnostikované pacienty je nutné především podpořit a zdůraznit jim dlouhodobou významnost postupované léčby včetně relevantních doporučení týkajících se změny životního stylu, která se u MS jeví jako zásadní. Cílená konzultace má hluboký význam zejména u obézních pacientů, kteří se často marně snaží o redukci hmotnosti a jejich neúspěch se promítá na rezignovaném postoji k léčbě. K tomu přispívá i skutečnost, že stále ještě mnoho zdravotníků nevnímá obezitu jako nemoc a nenabízí obézním pacientům komplexní péči bez předsudků. Přitom trvalé snížení hmotnosti o 5–10 % prokazatelně vede ke klinickému zlepšení téměř všech projevů MS.

V neposlední řadě stojí i kontrola správné kombinace léčiv pro kompenzaci jednotlivých složek MS tak, aby se výsledný efekt terapie maximálně podpořil a nebyl protichůdný. V případě zařazení léčiva s negativním metabolickým profilem je vhodné konzultovat farmakoterapii s ošetřujícím lékařem. Za zvážení by rovněž stálo přehodnocení úhrad antiobezitik ze zdravotního pojištění, jelikož v současné době si je pacienti stále musejí hradit v plné výši. Výjimkou jsou pouze GLP-1 analoga u pacientů s rozvinutým DM2 současně trpících obezitou, ale není to pozdě?

Autoři prohlašují, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností

LITERATURA

1. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):786. doi:10.3390/ijms23020786.
2. Yip J, Facchini FS, Reaven GM. Resistance to Insulin-Mediated Glucose Disposal as a Predictor of Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(8):2773-2776. doi:10.1210/jcem.83.8.5005.
3. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation.* 2009;120(16):1640-1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
4. Karen I, Rosolová H, Souček M, Svačina Š, Vráblík M, Moravčíková D. Metabolický syndrom. In: Doporučené Diagnostické a Terapeutické Postupy pro Všeobecné Praktické Lékaře. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP; 2019.
5. Svačina Š. Současné pohledy na metabolický syndrom. *Vnitř Lek.* 2018;64(12):1156-1159.
6. Svačina Š. Současnost a perspektivy farmakoterapie obezity. *Vnitř Lek.* 2020;66(8):478-482.
7. Kučera K, Malinová J, Jenšovský M, Lustigová M, Brož J. Metabolický syndrom v ordinaci praktického lékaře. *Prakt Lek.* 2020;100(4):182-185.
8. Matoulek M, Cibulková N, Kádě O, Hašpíková M. Fyzická aktivita v léčbě obezity v praxi. *Vnitř Lek.* 2020;66(8):483-488.
9. Aaseth J, Ellefsen S, Alehagen U, Sundfjord TM, Alexander J. Diets and drugs for weight loss and health in obesity – An update. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2021;140:111789. doi:10.1016/j.biopha.2021.111789.
10. Müllerová D, Haluzík M, Sucharda P, et al. Společné stanovisko odborných společností k farmakologické léčbě obezity. *Prakt Lek.* 2021;101(1):32-47.
11. Perreault L. Obesity in adults: Drug therapy. In: UpToDate®; 2022. Accessed October 17, 2022. <https://www.uptodate.com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/obesity-in-adults-drug-therapy>
12. Karen I, Svačina Š. Prediabetes. In: Doporučené Diagnostické a Terapeutické Postupy pro Všeobecné Praktické Lékaře. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP; 2022.
13. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. Accessed October 17, 2022. <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
14. Karen I, Svačina Š. Diabetes mellitus a komorbidita. In: Doporučené Diagnostické a Terapeutické Postupy pro Všeobecné Praktické Lékaře. 2. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP; 2021.
15. Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2020;131:110708. doi:10.1016/j.biopha.2020.110708.

pha.2020.110708.

16. Stroes E, Stiekema L, Rosenson E. PCSK9 inhibitors: Pharmacology, adverse effects, and use. In: UpToDate®; 2022. Accessed October 17, 2022. https://www.uptodate.com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/pcsk9-inhibitors-pharmacology-adverse-effects-and-use?search=inclisiran&source=search_result&selectedTitle=2~4&usage_type=default&display_rank=1
17. Češka R, Herber O, Prokeš M, Vráblík M. Dyslipidemie. In: Doporučené Diagnostické a Terapeutické Postupy pro Všeobecné Praktické Lékaře. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP; 2021.
18. Atar D, Jukema JW, Molemans B, et al. New cardiovascular prevention guidelines: How to optimally manage dyslipidaemia and cardiovascular risk in 2021 in patients needing secondary prevention? *Atherosclerosis.* 2021;319:51-61. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.12.013.
19. Vráblík M, Piha J, Blaha V, et al. Stanovisko výboru ČSAT k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. *Athero Review.* 2019;4(3):126-137.
20. Litwin M, Kulaga Z. Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension. *Pediatric Nephrology.* 2021;36(4):825-837. doi:10.1007/s00467-020-04579-3