

Výhledy a výzvy diabetologie

Novinky

U amerických veteránů s DM2 bylo s nepříznivým průběhem covid-19 spojeno užívání inzulínu a vyšší hladina HbA_{1c} před infekcí.

str. 7

Doporučené postupy v praxi

V EU byla schválena nízká dávka dapagliflozinu a sotagliflozinu u pacientů s DM1 a BMI ≥ 27 kg/m².

str. 25

Inspirativní osobnosti

Nová antidiabetika vztahy diabetologie a interny přiblížila, troufám si říci, že je téměř spojila.

str. 39



NOVINKA

plně k dispozici od září 2021

CELOSVĚTOVĚ PRVNÍ A JEDINÝ GLP-1 RA V TABLETĚ

DOVOLTE SVÝM PACIENTŮM OBJEVIT NOVÉ MOŽNOSTI

Pro pacienty s diabetem 2. typu



Významně účinnější snížení HbA_{1c} oproti přípravkům Januvia®, Jardiance® a Victoza®, s výraznou redukcí tělesné hmotnosti až o 4,3 kg¹⁻⁴



7 z 10 pacientů dosáhlo cílové hladiny HbA_{1c} pod 53 mmol/mol¹

GLP-1 RA agonista receptoru pro glukagonu podobný peptid 1.

RYBELSUS®

semaglutid tablety



Zkrácená informace o léčivém přípravku Rybelsus® 3 mg tablety, Rybelsus® 7 mg tablety, Rybelsus® 14 mg tablety

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz SPC, bod 4.8.

Složení: Rybelsus® 3 mg: jedna tableta obsahuje semaglutidum 3 mg. Rybelsus® 7 mg: jedna tableta obsahuje semaglutidum 7 mg. Rybelsus® 14 mg: jedna tableta obsahuje semaglutidum 14 mg. **Indikace:** léčba dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu ke zlepšení kontroly glykémie jako doplněk k dietním opatřením a cvičení: jako monoterapie, pokud je metformin považován za nevhodný v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací či v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě diabetu. Výsledky studie týkající se kombinací, vlivů na kontrolu glykémie a na kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Dávkování a způsob podání:** počáteční dávka semaglutidu je 3 mg jednou denně po dobu jednoho měsíce. Po jednom měsíci se má dávka zvýšit na udržovací dávku 7 mg jednou denně. Minimálně po jednom měsíci s dávkou 7 mg jednou denně se pro další zlepšení kontroly glykémie může dávka zvýšit na udržovací dávku 14 mg jednou denně. Maximální doporučená jednorázová dávka je 14 mg. Užívání dvou 7mg tablet k dosažení účinku dávky 14 mg nebylo hodnoceno a proto se nedoporučuje. Informace o přecházení mezi perorálním a s. c. semaglutidem viz SPC. Selfmonitoring glukózy v krvi pro nastavení dávky semaglutidu není nutný. Selfmonitoring glukózy v krvi je nezbytný k nastavení dávky s deriváty sulfonylurey a inzulinem, zejména při zahájení léčby semaglutidem a při snížení inzulínu. Doporučuje se postupný přístup ke snižování inzulínu. V případě vynechání dávky se má zapomenutá dávka vynechat a další dávka se má užít následující den. Rybelsus® je tableta k perorálnímu podání jednou denně. Má se užívat na lačný žaludek kdykoli během dne, tableta se má polykat celá a zapít douškem vody. Tablety se nesmí dělit, drtit ani kousat, protože není známo, zda to má vliv na absorpci semaglutidu. Pacienti mají počkat nejméně 30 min před jídlem nebo pitím nebo užitím jiných perorálních léčivých přípravků. Čekání kratší než 30 min snižuje absorpci semaglutidu. **Zvláštní skupiny pacientů:** z důvodu věku není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s léčbou pacientů ≥ 75 let jsou omezené. U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené. Semaglutid se nedoporučuje u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin. U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. Při léčbě těchto pacientů semaglutidem je třeba dbát opatrnosti. Bezpečnost a účinnost semaglutidu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla doposud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** semaglutid se nesmí používat u pacientů s diabetem mellitem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy. Diabetická ketoacidóza byla hlášena u pacientů závislých na inzulínu, u nichž došlo k rychlému přerušení léčby nebo ke snížení dávky inzulínu při zahájení léčby agonistou receptoru GLP-1. Informace ohledně gastrointestinálních účinků, akutní pankreatitidy, hypoglykémie a diabetické retinopatie viz SPC. **Významné interakce:**

Pokračování na další straně...



Novo Nordisk s.r.o.
Evropská 2590/33c, 160 00 Praha 6
Tel.: +420 233 089 611, www.novonordisk.cz

RYBELSUS®

semaglutid tablety

...pokračování z předchozí strany.

Semaglutid zpoužď vyprazdňování žaludku, což může ovlivnit absorpci jiných perorálních léčivých přípravků. Ostatní interakce viz SPC. **Těhotenství a kojení:** ženám ve fertilním věku se při léčbě semaglutidem doporučuje používat antikoncepci. Semaglutid se nemá v těhotenství používat. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotnit, léčba semaglutidem se musí přerušit. Vzhledem k dlouhému poločasů se léčba semaglutidem musí přerušit nejméně 2 měsíce před plánovaným těhotenstvím. Jelikož nelze vyloučit riziko pro kojené dítě, nemá se semaglutid během kojení používat. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly gastrointestinální poruchy, včetně nauzey, průjmu a zvracení. Závažná hypoglykemie byla pozorována především, když byl semaglutid používán s deriváty sulfonylurey nebo inzulinem. Další nežádoucí účinky jsou snížená chuť k jídlu, komplikace diabetické retinopatie, únava, zvýšené hladiny lipázy a amylázy, snížená hmotnost, zvýšená srdeční frekvence, cholelitiáza, akutní pankreatitida. Ostatní viz SPC. **Balení:** Al/Al blistry. **Uchovávání:** uchovávejte v původním blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. **Doba použitelnosti:** 3 mg: 24 měsíců, 7 mg a 14 mg: 30 měsíců. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 3. dubna 2020. **Datum revize textu:** 12/2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** Rybelsus® 3 mg: EU/1/20/1430/002 (30 tablet), Rybelsus® 7 mg: EU/1/20/1430/005 (30 tablet), Rybelsus® 14 mg: EU/1/20/1430/008 (30 tablet). **Další informaci získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Evropská 33c, 160 00, Praha 6.

Zkrácená informace o léčivém přípravku Victoza® injekční roztok v předplněném peru

Složení: liraglutidum 6 mg/ml, injekční roztok v předplněném peru. Jedno předplněné pero obsahuje liraglutidum 18 mg ve 3 ml. **Indikace:** léčba dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 10 let s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu jako doplněk k dietě a cvičení: jako monoterapie, pokud je metformin považován za nevhodný v důsledku nesnášlivosti nebo kontraindikací či jako doplněk k dalším antidiabetikům. Výsledky studií týkající se kombinací, vlivů na kontrolu glykemie a na kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC body 4.4, 4.5 a 5.1. **Dávkování a způsob podání:** počáteční dávka je 0,6 mg liraglutidu denně. Minimálně po jednom týdnu má být dávka zvýšena na 1,2 mg. Na základě klinické odpovědi lze u některých pacientů předpokládat přínos při zvýšení dávky ze 1,2 mg na 1,8 mg. Proto pro další zlepšení kontroly glykemie se minimálně po jednom týdnu může zvýšit dávka na 1,8 mg. Denní dávky vyšší než 1,8 mg se nedoporučují. V případě, že je přípravek Victoza® přidán k terapii sulfonmočovinou nebo inzulinem, je třeba zvážit snížení dávky sulfonmočoviny nebo inzulinu, aby se zmenšilo riziko hypoglykemie (viz bod 4.4). Kombinovaná terapie se sulfonmočovinou nebo thiazolidindionem je platná pouze pro dospělé pacienty. Selfmonitoring glukózy v krvi pro nastavení dávky přípravku Victoza® není nutný. Monitorování glykemie pacientem je nutné kvůli úpravě dávky derivátu sulfonmočoviny a inzulinu zejména po zahájení léčby přípravkem Victoza® a snížení dávky inzulinu. Doporučuje se postupně snižování dávky inzulinu. **Zvláštní skupiny pacientů:** U dospívajících a dětí ve věku od 10 let není nutná úprava dávky. U dětí mladších 10 let nejsou dostupné žádné údaje. U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Nejsou žádné zkušenosti s léčbou pacientů v konečném stadiu selhání ledvin. Použití přípravku Victoza® u těchto pacientů se proto nedoporučuje. U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není doporučena žádná úprava dávky. Použití přípravku Victoza® se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Způsob podání: Victoza® nesmí být podána intravenózně nebo intramuskulárně. Victoza® se podává jedenkrát denně kdykoli v průběhu dne, nezávisle na jídle, a může být aplikována subkutánně do břicha, stehna nebo horní části paže. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** liraglutid nesmí být používán u pacientů s diabetem mellitem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy. Liraglutid není náhrada za inzulin. U pacientů se závislostí na podávání inzulinu byla po rychlém vysazení nebo snížení dávky inzulinu hlášena diabetická ketoacidóza (viz bod 4.2). S podáváním pacientům se zánětlivým onemocněním střev a diabetickou gastroparézou jsou pouze omezené zkušenosti. Používání liraglutidu není u těchto pacientů doporučeno. Nejsou žádné terapeutické zkušenosti s podáváním pacientům s městnavým srdečním selháním třídy IV podle New York Heart Association (NYHA). Liraglutid proto není pro použití u těchto pacientů doporučován. Akutní pankreatitida: při použití agonistů GLP-1 receptoru byla pozorována akutní pankreatitida. Pacienti musí být informováni o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy. Je-li podezření na pankreatitidu, musí být liraglutid vysazen. Pokud je akutní pankreatitida potvrzena, nesmí být léčba liraglutidem znovu zahájena. V klinických studiích byly hlášeny nežádoucí účinky na štítnou žlázu jako například zvětšení štítné žlázy, a to zvláště u pacientů s již dříve existujícím onemocněním štítné žlázy. Liraglutid proto musí být u těchto pacientů používán s opatrností. Pacienti užívající liraglutid musí být upozorněni na potenciální riziko dehydratace v případě gastrointestinálních nežádoucích účinků a musí být seznámeni s bezpečnostními opatřeními, která mají učinit, aby zabránili úbytku tekutin. **Významné interakce:** in vitro je u liraglutidu prokázán velmi nízký potenciál pro farmakokinetické interakce s jinými léčivými látkami s vlivem na cytochrom P450 a vazbu na plasmatické proteiny. Další viz SPC. **Těhotenství a kojení:** přípravek Victoza® nesmí být užíván těhotnými ženami, ženy plánující těhotenství a kojící ženy. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly gastrointestinální poruchy, infekce a infestace. Dalšími častými nežádoucími účinky jsou cholelitiáza a cholecystitida (méně časté), bolest hlavy, zvracení, dyspepsie, bolest v horní části břicha, zácpa, gastritis, nadýmání, břišní distenze, gastroezofageální refluxní choroba, bronchitida, nasofaryngitida, závrať, únava, anorexie, snížená chuť k jídlu, reakce v místě vpichu, břišní diskomfort, bolest zubů, vyrážka, zrychlený srdeční tep, hypoglykemie, zpožděné vyprazdňování žaludku. Po uvedení přípravku Victoza® na trh bylo hlášeno několik případů anafylaktických reakcí. U pacientů léčených liraglutidem byly hlášeny známky a příznaky dehydratace včetně poruchy funkce ledvin a akutního selhání ledvin. U pacientů užívajících přípravek Victoza® v kombinaci se sulfonmočovinou nebo inzulinem může být zvýšené riziko hypoglykemie, jež může být zmenšeno snížením dávky sulfonmočoviny nebo inzulinu. Během dlouhodobých kontrolovaných klinických studií fáze 3 s přípravkem Victoza® bylo hlášeno několik případů akutní pankreatitidy (< 0,2 %). Pankreatitida byla rovněž hlášena po uvedení přípravku na trh. Zvýšené hladiny lipázy, zvýšené hladiny amylázy (Pouze z kontrolovaných klinických studií fáze 3b a 4, kde byly měřeny.) **Předávkování:** bylo hlášeno až 40násobné (72 mg) předávkování oproti doporučené udržovací dávce. Hlášené příhody zahrnovaly těžkou nauzeu, zvracení, průjem a těžkou hypoglykemii. Má být zahájena vhodná podpůrná léčba podle klinických známek a příznaků, které se u pacienta vyskytnou. Pacienta je nutno pozorovat s ohledem na klinické příznaky dehydratace a musí být monitorována hladina glukózy v krvi. **Balení:** zásobní vložka v jednorázovém multidávkovacím předplněném peru. Jedno předplněné pero obsahuje 18 mg liraglutidu ve 3 ml. Velikost balení: 2 nebo 3 předplněné pera. **Uchovávání:** v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Neuchovávejte v blízkosti mrazáku oddílů. Po prvním použití: uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Ponechávejte uzávěr na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** 30 měsíců, po prvním použití: 1 měsíc. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 30. 6. 2009. **Datum revize textu:** 09/2020. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** EU/1/09/529/002. **Další informaci získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Evropská 33c, 160 00 Praha 6.

Reference: 1. SPC přípravku RYBELSUS®. 2. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonurea: the PIONEER 3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(15):1466-1480. 3. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2272-2281. 4. Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*. 2019;394(10192):39-50.

CZ22RYB00033



Novo Nordisk s.r.o.
Evropská 2590/33c, 160 00 Praha 6
Tel.: +420 233 089 611, www.novonordisk.cz

RYBELSUS®
semaglutid tablety

Zažijte svobodu*

s první a jedinou fixní kombinací inzulínů 2 v 1, která zajišťuje bazální i postprandiální kontrolu^{1,5}



**Dávkování
1x denně
k hlavnímu
jídlu¹**



**Cílí na kontrolu
jak FPG tak
i PPG¹**



**Flexibilní dávkovací
režim, který může
pomoci udržet
pacienty na cestě
k úspěšné léčbě^{1,6}**



Ryzodeg® chytré a flexibilní řešení pro pacienty při převodu z léčby premixovým inzulínem^{1,6}

* s časovou flexibilitou aplikace pokud je dávka podaná k hlavnímu jídlu (jídlům).

Na obrázku je figurant, nikoliv reálný pacient.

Zkrácená informace o léčivém přípravku Ryzodeg® 100 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru FlexTouch®, Ryzodeg® 100 jednotek/ml injekční roztok v zásobní vložce Penfill®

Složení: 1 ml roztoku obsahuje inzulín degludec/inzulín aspartum 100 jednotek v poměru 70/30 (odpovídá inzulínu degludec 2,56 mg a inzulínu aspartum 1,05 mg). FlexTouch®: jedno předplněné pero obsahuje inzulín degludec/inzulín aspartum 300 i./3 ml roztoku. Penfill®: jedna zásobní vložka obsahuje inzulín degludec/inzulín aspartum 300 i./3 ml roztoku. **Indikace:** léčba diabetes mellitus u dospělých, dospívajících a dětí ve věku do 2 let. **Dávkování a způsob podání:** Ryzodeg® je rozpustný inzulínový přípravek obsahující bazální inzulín degludec a rychle účinný prandiální inzulín aspart. Je třeba dávkovat dle individuálních potřeb pacienta. Úpravy dávek se doporučuje provádět na základě měření plazmatické hladiny glukózy nalačno. Úprava dávky může být nutná v případě, že je pacient vystaven zvýšené fyzické námaze, mění svou obvyklou dietu nebo po dobu souběžně probíhajícího onemocnění. Pouze subkutánní podání. DM 2. typu: lze podávat jednou nebo dvakrát denně s hlavním jídlem samostatně, v kombinaci s perorálními antidiabetiky a v kombinaci s bolusovým inzulínem. Při podávání jednou denně, je třeba zvážit změnu podávání na dvakrát denně v případě, že je zapotřebí vyšších dávek, např. aby se zamezilo hypoglykémii. Dávku je třeba rozdělit dle individuálních potřeb pacienta a aplikovat s hlavními jídly. Doporučená počáteční celková denní dávka je 10 jednotek s jídlem, následovaná individuálními úpravami dávek. DM 1. typu: lze podávat jednou denně s hlavním jídlem v kombinaci s krátkodobě/rychle působícím inzulínem při zbyvajících jídlech. Doporučená počáteční dávka představuje 60–70 % celkové denní potřeby inzulínu. Ryzodeg® je určen k použití jednou denně v době jídla v kombinaci s krátkodobě/rychle působícím inzulínem při zbyvajících jídlech s následujícími individuálními úpravami dávky. Ryzodeg® umožňuje flexibilní načasování podávání inzulínu za předpokladu, že se dávka aplikuje s hlavním jídlem. Pokud pacient dávku přípravku Ryzodeg® vynechá, může užít další dávku s příštím hlavním jídlem téhož dne a poté pokračovat v běžném dávkování. Pacienti nemají brát žádnou dávku navíc, aby nahradili dávku vynechanou. Ryzodeg® se aplikuje subkutánní injekcí do břišní stěny, do horní části paže nebo do stehna. Místa vpichu mají být v rámci jedné oblasti vždy obměňována, aby se snížilo riziko lipodystrofie a kožní amyloidózy. Více viz SPC. **Zvláštní skupiny pacientů:** Ryzodeg® mohou používat starší osoby a pacienti s poruchou renálních a jaterních funkcí. Sledování hladiny glukózy má být intenzivnější a dávka inzulínu má být upravena individuálně. S použitím tohoto léčivého přípravku u dětí ve věku do 2 let nejsou klinické zkušenosti. Ryzodeg® mohou používat dospívající a děti ve věku do 2 let. Při přechodu z jiného inzulínového režimu na Ryzodeg® je zapotřebí zvážit snížení celkové dávky inzulínu na individuálním základě, aby se minimalizovalo riziko hypoglykémie. U dětí ve věku 2–5 let má být Ryzodeg® používán se zvláštní opatrností, z důvodu vyššího rizika závažné hypoglykémie. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** vynechání jídla, neplánovaná namáhavá fyzická zátěž nebo příliš vysoká dávka inzulínu mohou vést k hypoglykémii. U dětí je nutno zvláště dbát na to, aby byly sladěny dávky inzulínu s příjmem jídla a fyzickou aktivitou. Zvláště u dětí ve věku 2 až 5 let, může být ve srovnání s režimem bazál-bolus léčba přípravkem Ryzodeg® spojena s vyšším výskyt závažné hypoglykémie. Přidružené onemocnění, zejména infekce a horečky, obvykle zvyšuje pacientovu potřebu inzulínu. Přidružené onemocnění ledvin, jater či onemocnění postihující nadledvinu, podvěsek mozkovou nebo štítnou žlázu může vyžadovat změny v dávce inzulínu. Podání inzulínu s rychlým účinkem se doporučuje v situacích se závažnou hypoglykemií. Nedostatečné dávkování a/nebo přerušení léčby u pacientů vyžadujících inzulín může vést k hyperglykémii a potenciálně k diabetické ketoacidóze. Dále mohou souběžná onemocnění, hlavně infekce, vést k hyperglykémii a tím způsobit vyšší potřebu inzulínu. U DM 1. typu vedou neléčené hyperglykemické stavy v konečném důsledku až k diabetické ketoacidóze, která je potenciálně letální. Pacienti musí být poučeni, aby průběžně střídali místo vpichu za účelem snížení rizika vzniku lipodystrofie a kožní amyloidózy. Existuje možné riziko zpomalení absorpce inzulínu a zhoršení kontroly hladiny glukózy po vpichnutí inzulínu do míst s těmito reakcemi. Byly hlášeny případy, kdy náhlá změna místa vpichu do nedotčené oblasti vedla k hypoglykémii. Po změně místa vpichu z dotčené do nedotčené oblasti se doporučuje monitorování glukózy v krvi a je možné zvážit úpravu dávky antidiabetik. Převedení pacienta na jiný typ inzulínu: musí probíhat pod lékařským dohledem a může vést k potřebě změny dávkování. Pioglitazon: pokud je zvažována léčba pioglitazonem v kombinaci s přípravkem Ryzodeg® musí být pacienti sledováni s ohledem na známky a příznaky srdečního selhání, zvýšení hmotnosti a edém. Intenzifikovaná léčba inzulínem s prudkým zlepšením glykemické kontroly může být spojena s přechodným zhoršením diabetické retinopatie, zatímco dlouhodobé zlepšení glykemické kontroly snižuje riziko progresivní diabetické retinopatie. Pacienti je zapotřebí poučit, aby před každou injekcí kontrolovali štítek inzulínu, aby nedošlo k náhodné záměně mezi přípravkem Ryzodeg® a jinými inzulínovými přípravky. **Významné interakce:** u řady léčivých přípravků je známa interakce s glukózovým metabolismem. Perorální antidiabetika, agonisté receptoru GLP-1, inhibitory monoaminooxidázy (MAOI), beta-blokátory, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), salicyláty, anabolické steroidy a sulfonamidy mohou snížit potřebu inzulínu. Perorální antikoagencie, thiazidy, glukokortikoidy, hormony štítné žlázy, sympatomimetika, růstový hormon a danazol mohou zvýšit potřebu inzulínu. Beta-blokátory mohou zakrývat příznaky hypoglykémie. Oktreotid/lanreotid může zvýšit nebo snížit potřebu inzulínu. Alkohol může zesílit nebo snížit hypoglykemický účinek inzulínu. **Těhotenství a kojení:** s použitím přípravku Ryzodeg® u těhotných a kojících žen neexistují žádné klinické zkušenosti. Co se týče embryotoxicity a teratogenity, reprodukční studie na zvířatech neprokázaly žádný rozdíl mezi inzulínem degludec a humánním inzulínem. **Nežádoucí účinky:** hypoglykémie, reakce v místě vpichu, periferní edém, lipodystrofie, kožní amyloidóza, hypersenzitivita a kopřivka. Při použití inzulínových přípravků může dojít k alergickým reakcím. Okamžitě alergické reakce na samotný inzulín nebo pomocné látky mohou potenciálně ohrozit život pacienta. V místě vpichu se může vyvinout lipodystrofie (včetně lipohypertrofie, lipopatrofie) a kožní amyloidóza vedoucí ke zpomalení lokální absorpce inzulínu. Průběžné střídání místa vpichu v dané oblasti aplikace může pomoci omezit tyto reakce nebo jim předjet. Více viz SPC. **Balení:** FlexTouch®: 5 předplněných per o obsahu 3 ml, Penfill®: 5 zásobních vložek o obsahu 3 ml. **Uchovávání:** před prvním použitím: v chladničce (2 °C – 8 °C). Chráněte před mrazem. Neuchovávejte v blízkosti mrazicího zařízení. Uchovávejte pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po prvním otevření: FlexTouch® neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Lze uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C). Ponechávejte uzávěr na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem. Penfill® neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chráněte před chladem. Uchovávejte zásobní vložky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** 30 měsíců. Po prvním otevření maximálně 4 týdny. **Způsob vyjdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 21. ledna 2013. **Datum revize textu:** 07/2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** Penfill®: EU/1/12/806/007, FlexTouch®: EU/1/12/806/004. **Další informace získáte z SmPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Evropská 33c, 160 00 Praha 6.

Reference: 1. Souhrnná informace o přípravku Ryzodeg. 2. Vijan S, et al. *J Gen Intern Med.* 2005;20(5):479-482. 3. Fulcher G, et al. *Diabetes Care.* 2014;37(8):2084-2090. 4. Haahr H, et al. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(4):339-354. 5. IQVIA MIDAS® data, January 2020. 6. Kumar A, et al. *Int J Clin Pract.* 2016;70(8):657-667.

C22ZR2G00005

Vydavatel

AT Mediprint, s.r.o.
Karla Engliše 3201/6
150 00 Praha 5
e-mail: info@atmediprint.cz

Vedoucí redaktor

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Redakční rada

prof. MUDr. Richard Češka, CSc.
MUDr. Eva Račická

Odborný redaktor

MUDr. Zuzana Zafarová

Jazykový redaktor

Milan Jablonský

Sazba

Franklin, s.r.o.
Náměstí Míru 820/9, 120 00 Praha 2

Tisk

Tiskárna KNOPP s.r.o.
U Lípy 926
549 01 Nové Město nad Metují

Odmítnutí odpovědnosti

Vydavatel, autoři ani redaktoři nepřebírají žádnou odpovědnost za újmu způsobenou jakoukoliv osobou, která konala nebo odmítla cokoliv vykonat z důvodů informací uvedených nebo opomenutých v tomto časopise.

Léky a dávkování

Doporučujeme čtenářům, aby popsané nové metody a postupy včetně dávkování léků aplikovali pouze v souladu s literaturou, kterou zveřejnil výrobce léku. Jakákoliv část obsahu časopisu nesmí být kopírována ani jinak rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování bez souhlasu AT Mediprint, s. r. o. Vydavatel ani redakce nezodpovídají za obsah inzercí a reklam.

Registrováno pod č. MK ČR E 22640
ISSN 2533-4417

© AT Mediprint, s.r.o., 2022

Foto na titulní straně:

Léčebné lázně Jáchymov.

Autor: archiv Léčebných lázní Jáchymov a.s.



OBSAH

Editorial str. 5

Novinky ze světové odborné literatury str. 7

- Rizikové faktory těžkého průběhu covid-19 související s diabetem 2. typu – *komentář prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.*
- Riziko gestačního diabetu je ovlivněno hladinou vitamínu B₁₂ a kyseliny listové – *komentář prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM*
- Vliv s.c. semaglutidu na renální funkce – *komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA*
- Finerenon – *komentář MUDr. Tomáš Edelsberger*
- Dopagliflozin snižuje riziko vzniku diabetu 2. typu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin nebo renálním selháním – *komentář prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.*
- Mechanismus účinku jako podklad klinického přínosu sacubitril/valsartanu u srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí – *komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA*
- Lidský rekombinantní parathormon neurychluje resoluci Charcotovy neuropatické osteoartropatie – *komentář prof. MUDr. Alexandra Jirkovská, CSc.*
- Hyperglykemie zvyšuje riziko restenózy stentu u osob po infarktu myokardu – *komentář prof. MUDr. Petr Ošťádal, Ph.D., FESC*

Doporučené postupy v praxi str. 25

- Komentář k doporučeným postupům ADA a EASD
- Vybraná témata z nových doporučení ADA/EASD pro diagnostiku a léčbu dospělých s diabetem 1. typu
- Doporučení pro monitorování glukózy pomocí glukózových senzorů

Zprávy z kongresů str. 33

- Sitagliptin jako dobrá volba pro geriatrické pacienty s diabetem 2. typu
- Rybelsus – přínos včasné léčby diabetu

Letem světem str. 37

Inspirativní osobnosti str. 39

prof. MUDr. Richard Češka, CSc.

4 důvody proč zvolit Glucophage[®] XR

**Velikost
tablety^{1,2}**

**Zahajovací
dávka 500
i 750 mg¹**

**Vyšší
adherence
díky
jedné denní
dávce^{3,4}**

**Dávkování
až 3x
750 mg¹**

Zkrácená informace o přípravku

Glucophage XR 500 mg, Glucophage XR 750 mg, Glucophage XR 1 000 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním. Složení: Metformini hydrochloridum 500 mg, 750 mg či 1 000 mg což odpovídá 390 mg, 585 mg či 780 mg metforminu v jedné tabletě s prodlouženým uvolňováním. **Indikace:** Léčba diabetu mellitu 2. typu zvláště u obézních pacientů tam, kde samotné dietní opatření a cvičení nestačí udržet přiměřenou glykémii. Přípravek Glucophage XR může být užíván v monoterapii nebo v kombinaci s ostatními perorálními antidiabetiky nebo s inzulínem. Bylo prokázáno snížení diabetických komplikací u obézních dospělých pacientů s diabetem 2. typu léčených metforminem v léčbě první volby po selhání dietních opatření. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na metformin nebo na kteroukoli pomocnou látku. Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza). Diabetické prekoma. Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min). Akutní stav s možností narušení funkce ledvin, například dehydratace, závažná infekce, šok. Onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii (zejména akutní nebo zhoršující se chronické onemocnění), například dekompenzované srdeční selhání, nebo respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok. Nedostatečnost jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (>1/10): zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu. Časté (>=1/100 až <1/10): poruchy chuti. **Zvláštní upozornění:** Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiopulmonálním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy. V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen. Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahájováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu. **Interakce:** Zvýšené riziko laktátové acidózy při akutní intoxikaci alkoholem, intravenózně podané jodové kontrastní látky mohou vést k renálnímu selhání, které vyvolá akumulaci metforminu a riziko laktátové acidózy. **Dávkování:** Obvyklá úvodní dávka je jedna tableta Glucophage XR 500 mg denně. Dále je dávka upravena dle výsledků glykémie. Maximální denní dávka je 2 g. **Podmínky uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 30 a 60 tablet s prodlouženým uvolňováním. **Registrační čísla:** 18/166/04-C, 18/221/11-C, 18/222/11-C. **Držitel registračního rozhodnutí:** Merck Santé s.a.s., Lyon, Francie. **Datum poslední revize textu:** 29. 9. 2021. Výdej na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku.

Úplnou informaci o přípravku poskytneme na adrese společnosti Merck spol. s r.o.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Glucophage XR. 2. Data on file. 3. Paes AHP et al. Diabetes care 1997;20(10):1512-1517. 4. Donnelly LA et al. Diab Obes Metab 2009;11:338-342.

CZ-GLUX-00018

Merck spol. s r.o. | Na Hřebenech II 1718/10 | 140 00 Praha 4
tel: +420 272 084 211 | www.merck.cz | www.medimerck.cz



prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA Interní geriatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha



Přehršel nebo přehršle?

Je něčeho moc nebo málo? Nepoznamenanán studiem lingvistiky jsem hluboce přesvědčen, že základním (ale jistě ne jediným) smyslem existence jazyků je jejich informační potenciál. Kdesi a kdysi jsem četl, že k běžné domluvě v běžných situacích, které nás provázejí životem, stačí slovní zásoba okolo 2 000 slov (což bylo celé nové názvosloví anatomie, kterou jsme se učili v prvních dvou letech medicíny). Ale pokud chcete porozumět běžným článkům v novinách, potřebujete mít zpracovanou slovní zásobu okolo 10 000 slov. Malou odbočkou na sebe prozradím, že se mi zdá, že čím dál tím častěji nerozumím tomu, co je napsáno v tiskovinách (jakžtakž to ale ještě jde), a zejména pak v textu různých zpráv na webových serverech, které se tváří zpravodajsky inteligentně a nezaujatě. Dokonce jsem tak hluboko klesl, že jsem si zkusil ověřit ve Slovníku spisovného jazyka českého, zdali jsem nezapomněl, či si nepopletl informaci obsaženou v některých slovech. Ano, nezapomněl. Z čehož vyplývá, že významu slov nerozumí autoři textů.

Ale s pokorou bych se rád svěřil i s tím, že ne každému významu slov jsem rozuměl po celý život dobře. Kupříkladu, nejčerstvější zjištění, které mi připomnělo, že není vše takové, jak si myslím, byl objev skutečného významu slova přehršle.

Vezměme to od začátku. Připravoval jsem obsah prvního čísla již VII. ročníku časopisu VVD. Procházím obvykle obsah asi deseti významných vědeckých časopisů za několik posledních měsíců a vybírám ty správné informace. Nebojte se, nejsem příznivcem autocenzury, takže informace jsou nekorektní, protože sledují (jistě subjektivní) základní a osvědčená kritéria výběru informací – jsou buď důležité nebo zajímavé. Ty jsou pro rubriku Letem světem. A ty, o kterých si myslím, že jsou nejen důležité (upotřebitelné v praxi), ale i zajímavé (přibližují budoucnost), vybírám pro komentáře. A doufám, že s přispěním vzácných přátel (bez

jejichž pomoci v podobě jejich pohledu na vybrané citace by nebylo časopisu VVD) zaujmou i čtenáře. Protože článků bylo přehršle, napadlo mě, jak se vlastně spisovně píše toto krásné slovo (cizinci prakticky nejen nepochopitelné, ale i nevyslovitelné). To byl první objev – jako jsou různé pravdy (nemyslím tím „alternativní pravdy“, což je věrozhvěsty zeletého údělu podstrčený výraz příkrývající obsah slova lež), tak existují dvě, z hlediska spisovné češtiny rovnocenná, slova. Přehršle a přehršel.

Nyní ten můj hlavní objev. Od malička jsem si myslel, že přehršle znamená něco jako „neskutečně mnoho“. Ale to je pouze moje neznalost, za kterou se omlouvám, někdy i kají. Původní význam (jak jsem se dočetl) znamená objem zvící přibližně obsah jedné nebo dvou hrstí (podle toho, kolik má rukou objem měřící člověk). Až v posledních desetiletích (neřeknu vyšších desetiletích, fuj) se význam posouvá na opačnou stranu velikosti objemu, z původní ironické nadsázky se stává regulérní informace. Což, jak jsem se dozvěděl, z pohledu lingvistiky není vzácný vývoj.

Protože informací nových a zajímavých je dosti (umravnil jsem se a nepoužiji plánované slovo přehršle/přehršel), tak jsme zvětšili plochu pro jejich přenos lehkým kouzlem – zvětšením rozměrů časopisu. Tím také obelstíme aktuální nedostatek tiskového papíru (já bloud si myslel, že za kapitalismu nedostatky nebudou, budou jenom statky). Pro tento logistický manévr jsme nepotřebovali využít blockchainu, natož pak AI. Prostě a jenom jsme chtěli přinést více kvalitních informací, které, jak doufáme, Vás zaujmou.

Trochu rozverně jsem si dovilil podstrčit informaci, že život půjde dál, ať se mračíme, nebo usmíváme. To, s jakou duší projdeme rok 2022, je – podle mého, skutečně hlubokého přesvědčení – jenom v našich rukou. Proto doufám, že pro Vás bude více dnů s úsměvem než s mráкотami.

Váš Milan Kvapil

OCHRAŇTE SRDCE A LEDVINY, ZACHRAŇTE ŽIVOT^{1*}

JEDINÝ GLIFLOZIN SCHVÁLENÝ PRO 3 INDIKACE^{1-4*}


forxiga[®]
(dapagliflozin)

**NOVĚ OD 1. 3. 2022
S ÚHRADOU PRO HFrEF⁹**

**Jediný gliflozin,
který snížil KV
a celkovou mortalitu**

**u pacientů s HFrEF
bez ohledu na
přítomnost DM2^{1-4,6-8}**

**Chrání
srdce a ledviny
před komplikacemi¹**

NOVINKA
**První a jediný gliflozin
schválený pro léčbu
pacientů s CKD
bez ohledu na
přítomnost DM2¹⁻⁵**

**Nově možné
nasadit u pacientů
s eGFR ≥ 25 ml/min
ve všech indikacích
bez limitu pro vysazení¹**



* Forxiga je indikována: - k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí, - k léčbě dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších při nedostatečné kontrole diabetu mellitu 2. typu jako přidavná léčba k dietě a fyzické aktivitě, - k léčbě chronického onemocnění ledvin.

CKD - chronické onemocnění ledvin; SGLT-2i - SGLT-2 inhibitory; DM2 - diabetes mellitus 2. typu; HF - srdeční selhání; KV - kardiovaskulární; HFrEF - srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; eGFR - odhadovaná glomerulární filtrace.

LP Forxiga lze nasadit ve všech indikacích při eGFR ≥ 25 ml/min. U pacientů s diabetem je účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy redukována, pokud je rychlost glomerulární filtrace (eGFR) < 45 ml/min, pokud tedy eGFR klesne pod 45 ml/min, je třeba u těchto pacientů zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykémie.

Reference: 1. SPC Forxiga. 2. SPC Invokana. 3. SPC Jardiance. 4. SPC Steglatro. 5. Tisková zpráva AstraZeneca, publikováno 9.8.2021, dostupná: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/forxiga-approved-in-the-eu-for-ckd.html>. 6. McMurray JVV et al. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008. 7. Zannad F. et al. The Lancet. Published Online August 30, 2020, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9). 8. Packer M, et al. N Engl J Med 2020; 383:1413-1424, DOI: 10.1056/NEJMoa202190. 9. SUKL, www.sukl.cz; ROZHDNUTI sp. zn. SUKL3340988/2021, č. j. suk130880/2022, vyvěšeno dne 10. 2. 2022

Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA[®] 10 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: Dapagliflozinum propandiolium monohydricum odpovídající dapagliflozinum 10 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktózy. **Terapeutické indikace:** Diabetes mellitus 2. typu (DM2) - u dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších - jako přidavná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykémie - jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance; - jako přidavná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě DM2. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykémie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Srdeční selhání (SS)** - k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí. **Chronické onemocnění ledvin (CKD)** - k léčbě dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin. **Dávkování a způsob podání:** DM2 - 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovými sekretagogy, lze uvažovat o jejich snížení dávce, aby se snížilo riziko hypoglykémie. SS, CKD - 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Přípravek se podává perorálně, jednou denně, kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo. Tablety se polykají celé. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Není nutná úprava dávky s ohledem na funkci ledvin. Nedoporučuje se zahájit léčbu dapagliflozinem u pacientů s eGFR < 25 ml/min. Účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy závisí na funkci ledvin, a je snížena u pacientů s eGFR < 45 ml/min a pravděpodobně chybí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a je třeba zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykémie. Dapagliflozin se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu. Nedoporučuje se upravovat dávku dle věku. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolat dapagliflozinem představovat riziko. U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2i), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni s ohledem na riziko DKA. Více informací viz SPC. Pokud se vyskytnou známky nebo symptomy ketoacidózy, mají být pacienti poučeni, aby si změřili hladinu ketonů. Po uvedení přípravku SGLT2i na trh byly u pacientů hlášeny případy fasciitidy perinea (Fournierova gangrén) - jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladnou léčbu a je třeba použít pacienta. Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest. Zkušenosti s dapagliflozinem u pacientů se SS ve třídě IV podle NYHA jsou omezené. Nejsou žádné zkušenosti s dapagliflozinem v léčbě CKD u pacientů bez diabetu, kteří nemají albuminurii. Pacienti s albuminurií mohou mít z léčby dapagliflozinem větší prospěch. Ve studiích pacientů s DM2 s SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. Starší pacienti (> 65 let) mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece. Pacienti léčení dapagliflozinem budou mít pozitivní výsledek testu na glukózu v moči, což je dáno mechanismem účinku léčivé látky. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kalciových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Nedoporučuje se monitorovat glykémii metodou stanovení 1,5-AG, neboť měření není u pacientů užívajících SGLT2i spolehlivé. **Těhotenství a kojení:** Nejsou dostupné údaje o použití dapagliflozinu u těhotných žen. Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit. Není známo, zda se dapagliflozin anebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Forxiga nemá žádný vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykémie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulínem. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly infekce pohlavních orgánů, výskyt hypoglykémie byl srovnatelný s placebem, jejich frekvence se zvýšila při kombinaci se SU či inzulínem. Dalšími častými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, závrť, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidemie a vyrážka. Méně časté jsou plísňové infekce, objemové deplece, žízeň, zácpa, sucho v ústech, nykturie, vulvovaginální pruritus, pruritus genitálu, zvýšený kreatinin či zvýšená močovina v krvi, snížená tělesná hmotnost, vzácně DKA (při použití u DM2), velmi vzácně angioedém. U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangrén. Celkový bezpečnostní profil dapagliflozinu u pacientů s SS a CKD odpovídal známému bezpečnostnímu profilu dapagliflozinu. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevycházejte se. **Druh obalu a velikost balení:** A1/A1 blistr, 28 a 98 potahovaných tablet v neperforovaných kalendářních blistrech; 30x1 a 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/1121795/007-008, EU/1121795/009-010. **Datum revize textu:** 15. 11. 2021.

* Vismněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku.
© AstraZeneca 2021. Registrovaná ochranná známka FORXIGA je majetkem AstraZeneca plc. Referenční číslo dokumentu: 15112021API. Přípravek Forxiga 10 mg je v ČR částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Na trhu nemusí být aktuálně dostupná všechna balení. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, <http://www.astrazeneca.cz>.
CZ-3028 | Datum přípravy: 2/2022

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


AstraZeneca



Rizikové faktory těžkého průběhu covid-19 související s diabetem 2. typu

Analýza dat téměř 65 000 pacientů s diabetem 2. typu z integrovaného systému zdravotní péče v USA Veterans Health Administration (VHA) ukázala prediktory nepříznivého průběhu onemocnění covid-19 týkající se kompenzace diabetu a užívané medicíny.

Metody

Cílem této práce bylo identifikovat rizikové faktory těžkého průběhu covid-19 u amerických veteránů s diabetem 2. typu. Do analýzy byli zahrnuti všichni pacienti s diabetem 2. typu, kteří měli od 1. 3. 2020 do 10. 3. 2021 alespoň jeden pozitivní výsledek výtěru z nosu na SARS-CoV-2. Autoři hodnotili souvislost hospitalizace pro covid-19, pobytu na jednotce intenzivní péče (JIP) a mortalitu během 30 dnů a během následného sledování v rozmezí 1 až 13 měsíců (medián 4,4 měsíce) s hladinou HbA_{1c} a antidiabetickou léčbou před koronavirovou infekcí. K analýze použili logistické regresní modely a model poroporce rizik.

Výsledky

Analyzováno bylo 64 892 jedinců průměrného věku 67,7 roku, z nichž ženy tvořily 6 %. V porovnání s jedinci s HbA_{1c} < 53 mmol/mol (7 %) byla hladina HbA_{1c} ≥ 75 mmol/mol (9 %) spojena se zvýšením pravděpodobnosti hospitalizace pro covid-19 o 27 % (poměr šancí [OR] = 1,27, 95% interval spolehlivosti [CI] 1,19–1,35), pobytu na JIP o 28 % (OR = 1,28, 95% CI 1,15–1,42), úmrtí do 30 dnů od infekce o 30 % (OR = 1,30, 95% CI 1,17–1,44) a rizika úmrtí během následného sledování o 22 % (poměr rizik [HR] = 1,22, 95%

CI 1,12–1,32). Pravděpodobnost těchto příhod byla významně vyšší také u jedinců, kteří užívali inzulín, a to o 12 % u hospitalizace (OR = 1,12, 95% CI 1,07–1,18) a pobytu na JIP (OR = 1,12, 95% CI 1,04–1,22) a o 18 % (OR = 1,18, 95% CI 1,09–1,27) u úmrtí do 30 dnů. Rovněž riziko úmrtí během následného sledování bylo u pacientů léčených před infekcí inzulínem o 12 % vyšší (HR = 1,12, 95% CI 1,07–1,18),

Naopak významně nižší pravděpodobnost hospitalizace byla pozorována u pacientů léčených SGLT2 inhibitory (OR = 0,92, 95% CI 0,85–0,99), GLP-1 agonisty (OR = 0,88, 95% CI 0,81–0,96) nebo sartany (OR = 0,94, 95% CI 0,89–0,99). Významně nižší mortalitu do 30 dnů po pozitivním testu na SARS-CoV-2 i během následného sledování měli pacienti léčení metforminem (OR = 0,84, 95% CI 0,78–0,91, resp. HR = 0,84, 95% CI 0,79–0,89) a SGLT2 inhibitory (OR = 0,82, 95% CI 0,72–0,94, resp. HR = 0,82, 95% CI 0,74–0,92).

Závěr

U amerických veteránů s diabetem 2. typu a pozitivitou testu na SARS-CoV-2 bylo s nepříznivým průběhem covid-19 přímo spojeno užívání inzulínu a vyšší hladina HbA_{1c} před infekcí, zatímco s užíváním SGLT2 inhibitorů, GLP-1 agonistů, metforminu a sartanů byla spojena nižší pravděpodobnost hospitalizace, pobytu na JIP a úmrtí i nižší následná mortalita.

Zdroj: Wander PL, Lowy E, Beste LA, et al. Prior Glucose-Lowering Medication Use and 30-Day Outcomes Among 64,892 Veterans With Diabetes and COVID-19. *Diabetes Care*. 2021 Dec; 44(12): 2708–2713.

Komentář

Diabetici tvoří část nemocných se SARS-CoV-2, a vyvstává tudíž otázka, jaké faktory mají vliv na nepříznivý průběh onemocnění. Již první pozorování se zaměřila na stav kompenzace diabetu, neboť horší kompenzace byla provázena komplikacemi včetně větší mortality. První observační studie však zahrnovaly jen malé počty pacientů, a navíc tyto skupiny byly velmi heterogenní. Nicméně data svědčila o vlivu neuspokojivé kompenzace vyjádřené jednak glykovaným hemoglobinem, a dále i glykemickou variabilitou jako faktory ovlivňujícími negativně průběh onemocnění. Vyšší hodnoty obou parametrů znamenaly pro pacienta častěji nepříznivý vývoj nemoci.



Druhá kladená otázka byla, nakolik se podílí určitá dlouhodobá antidiabetická léčba na průběhu onemocnění. Jinými slovy, zda léčba určitým antidiabetikem vede k lepšímu průběhu nemoci než léčba jiným antidiabetikem. Také v tomto směru vznikla řada nevelkých observačních vesměs retrospektivních studií, a to již v průběhu prvního roku covidu-19.

Předložená studie, vycházející z analýzy téměř 65 tisíc diabetiků, vesměs potvrdila mnohá pozorování. V první řadě dokumentuje, že vyšší hodnoty glykovaného hemoglobinu svědčící o neuspokojivé kompenzaci diabetu jsou provázeny častější hospitalizací, a to i na jednotkách intenzivní péče, což ukazuje na závažnější průběh nemoci. Podobně vychází vyšší mortalita do 30 dní, a i následně do více než čtyř měsíců.



Zajímavý je vliv předchozí dlouhodobé antidiabetické léčby. Inzulin vychází negativně, tedy pacienti takto léčeni mají horší prognózu včetně mortality. Je třeba ovšem zdůraznit, že léčba inzulinem znamená, že zejména diabetici 2. typu mají obvykle již komplikovaný diabetes, který je nezdědka provázen dalšími komorbiditami. Proto nepřekvapí, že dosud provedené studie jednotně dokládají tyto nepříznivé výsledky u pacientů léčených inzulinem.

Pozitivní efekt ve smyslu určité protekce projevující se nižší potřebou hospitalizace a nižší mortalitou byl zjištěn u metforminu, GLP-1 receptorových agonistů a SGLT2 inhibitorů, přičemž nejvýraznější efekt na snížení, zejména mortality, byl prokázán u metforminu. SGLT2 inhibitory mají větší vliv na snížení mortality než hospitalizací, kdežto GLP-1 receptoroví agonisté se promítají do nižší potřeby hospitalizací, i když snížení není tak výrazné.

U dalších skupin antidiabetik (gliptinů, thiazolidindionů či derivátů sulfonylurey) výsledky dokládají neutrální efekt na sledované parametry.

Předložená studie je bezesporu podporou pro dosavadní pozorování. Nicméně je třeba zmínit, že efekt předchozí dlouhodobé léčby antidiabetiky se musí v individuálním případě hodnotit v kontextu s dalšími léky, výskytem komorbidit a s celkovým klinickým stavem pacienta, do něhož spadá i dlouhodobá kompenzace jeho onemocnění. Nelze tudíž zjednodušit posuzování jen podle pozitivního efektu antidiabetika, aniž by se přitom nezohlednily výše zmíněné atributy.

Dosavadní hodnocené studie s antidiabetiky měly ráz observačních retrospektivních studií. Očekává se, že by další pohled na problematiku efektu antidiabetik měly přinést randomizované, prospektivní studie. Některé, např. s DPP-4 inhibitory, již probíhají a jistě přinesou další data o postavení této skupiny antidiabetik.

prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Riziko gestačního diabetu je ovlivněno hladinou vitamínu B₁₂ a kyseliny listové

Podle britské studie PRiDE zvyšuje nízká hladina vitamínu B₁₂ a zvýšená hladina kyseliny listové na začátku těhotenství riziko rozvoje gestačního diabetu.

Úvod

Prevalence gestačního diabetu (GDM) na světě stoupá. Průřezové studie ukazují sníženou hladinu vitamínu B₁₂ (vB₁₂) a zvýšenou hladinu kyseliny listové (KL) u žen v době stanovení diagnózy GDM. Kohortové studie přinášejí nejednotné výsledky ohledně souvislosti mezi příjmem KL na začátku těhotenství a rozvojem GDM. Britští autoři proto uspořádali prospektivní studii, ve které se pokusili odpovědět na otázku, zda je hladina vB₁₂ a KL na začátku těhotenství spojena s rizikem GDM ve 26.–28. gestačním týdnu.

Metody

Zařazeny byly těhotné ženy ve věku 18–45 let před 16. týdnem gestace vyšetřené v letech 2012–2018 v 10 centrech v UK, které splňovaly podmínky NICE pro screening GDM (≥ 1 z následujících parametrů: BMI ≥ 30 kg/m², GDM v anamnéze, nevysvětlený porod mrtvého dítěte nebo porodní hmotnost ≥ 4,5 kg, přímý příbuzný s diabetem a et-

nické menšiny). Hladina vB₁₂ a KL byla stanovena ze vzorku krve odebraného při zařazení do studie, kdy byl objednan oGTT pro screening GDM.

Primárním sledovaným parametrem byl rozdíl v riziku GDM u žen s insuficiencí a bez insuficience vB₁₂ na začátku těhotenství. Hodnocena byla také souvislost mezi hladinou vB₁₂/KL a glykemií/GDM. Insuficience vB₁₂ byla definována podle dvou hraničních hodnot jako hladina < 150 pmol/l nebo < 220 pmol/l. Deficience KL jako hladina < 10 nmol/l a nadbytek KL jako hladina > 45 nmol/l. GDM byl diagnostikován podle kritérií NICE (glykemie nalačno [FPG] ≥ 5,6 mmol/l nebo glykemie za 2 hodiny po podání nálože glukózy [2 h-PG] ≥ 7,8 mmol/l) a podle kritérií IADPSG (FPG ≥ 5,1 mmol/l nebo 2 h-PG ≥ 8,5 mmol/l).

Výsledky

Zařazeno bylo 4 746 žen. Prevalence GDM byla 12,5 % podle kritérií NICE a 14,7 % podle IADPSG. Deficience KL byla vzácná (1,3 %), ale často byl zjištěn deficit vB₁₂ (42,3 % při hranici < 220 pmol/l) a nadbytek KL (36,5 %). U žen, u nichž byl ve 26.–28. gestačním týdnu diagnostikován GDM byla



průměrná hladina vB_{12} nižší a průměrná hladina KL vyšší než u žen bez GDM. Hladina vB_{12} negativně korelovala s FPG ($p < 0,0001$) i 2 h-PG ($p = 0,004$). Vyšší hladina vB_{12} byla spojena se snížením relativního rizika GDM dle IADPSG o 14,4 % ($p = 0,0004$) po úpravě na potenciální zavádějící faktory (věk, paritu, kouření, etnicitu, rodinnou anamnézu, rodinný příjem a hladinu KL). Přibližně polovina tohoto rizika byla dána BMI. Vyšší hladina KL byla spojena se zvýšením relativního rizika GDM dle IADPSG o 11 % ($p = 0,002$) po úpravě na potenciální zavádějící faktory. Rovněž kombinace nízké hladiny vB_{12} a vysoké hladiny KL byla spojena s vyšší glykemií a vyšším relativním rizikem GDM dle IADPSG,

a to o 74 % ($p = 0,003$). Popsané korelace byly pozorovány u všech etnických skupin.

Závěr

Jak uvádějí autoři studie, prevence vysoké hladiny KL a optimalizace hladiny vB_{12} na začátku těhotenství by mohla pomoci snížit riziko rozvoje GDM. Toto doporučení je třeba ověřit v intervenční studii.

Zdroj: Saravanan P, Sukumar N, Adaikalakoteswari A, et al. Association of maternal vitamin B_{12} and folate levels in early pregnancy with gestational diabetes: a prospective UK cohort study (PRiDE study). *Diabetologia*. 2021 Oct; 64(10): 2170–2182.

Komentář

V současné době se setkáváme s mnoha směry výzkumu v oblasti diabetu mellitu. Není divu, diabetes, a nakonec i celý komplex kardiometabolických onemocnění, představují skutečně velký problém současné medicíny, zejména pak medicíny v zemích euroatlantické civilizace. Po pravdě řečeno, je v současné době především boom hledání vztahů mezi diabetem a kardiovaskulárními chorobami, případně diabetem a chorobami ledvin. Trochu mne proto překvapil článek, který se zabýval gestačním diabetem a hladinami kobalaminu a kyseliny listové. Ještě mnohem více mne překvapil rozsah studie. Do té bylo zařazeno v Británii téměř 5 000 pacientek. Na druhé straně je potřeba brát v potaz, že gestačního diabetu výrazně přibývá, napříč různými etnickými skupinami (populace v Británii je skutečně významně různorodější než populace České republiky). O souvislosti BMI a gestačního diabetu zřejmě pochybovat nebudeme, asi je i poměrně logická. O vitamínu B_{12} a kyselině listové ve vztahu se často nehovoří.



Je tedy zajímavé se nyní dozvědět, že gestační diabetes je častější u deficitu vitamínu B_{12} , a navíc jsou u pacientek vysoké hladiny kyseliny listové. Tyto hladiny v časném těhotenství se potom pojí s vyšší glykemií v pozdějších fázích gravidity.

Jaký klinický význam mohou mít výše uvedené výsledky? Samozřejmě se nabízí možnost, že normalizací hladin vitamínu B_{12} a kyseliny listové bychom mohli snížit výskyt gestačního diabetu. Je to samozřejmě pouze teoretický předpoklad, který bude vyžadovat ověření většími kontrolovanými studiemi.

Vitamin B_{12}

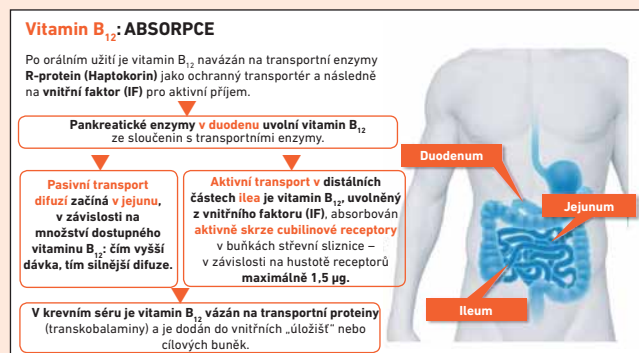
Jestli píšete komentář k tomuto článku, a zmiňuji jako eventuální (možná jen částečně a dnes ještě na teoretické bázi) léčbu doplnění hladiny B_{12} , dovoluji si pár shrnujících informací a také pár současných novinek o vitamínu B_{12} .

Vitamin B_{12} (kobalamin) je název pro několik sloučenin, které mají v centru porfyrinového skeletu **kobalt**. Vitamin B_{12} má řadu biologických funkcí – hraje důležitou úlohu v **krve-tvorbě**, je nezbytný pro vývoj CNS u dětí, podílí se na tvorbě **nukleových kyselin**, transmetylačních pochodech a působí anabolicky. Deficit vitamínu B_{12} u dospělých způsobuje **makrocytární anemii**, postižení zadních a postranních provazců míšních, periferních nervů, demenci, poruchy paměti, depresi a podílí se na celé řadě rozličných klinických manifestací. Vitamin B_{12} je esenciální. Jelikož není v organismu produkován, musí být doplňován výživou.

K dostatečné saturaci vitamínem B_{12} je potřeba splňovat některé předpoklady:

- Dostatek žaludečních kyselin.
- Dostatek příjmu (vitamin B_{12} převážně v mase).
- Dostatečná produkce vnitřního faktoru (intrinsic factor/IF).
- Nenarušená absorpce tenkého střeva (hlavně jejunum).
- Vitamin B_{12} by neměl být spotřebován ve střevě jiným způsobem (bakterie, paraziti, např. tasemnice).

To, jak se vstřebává vitamin B_{12} v našem organismu, znázorňuje obrázek č. 1. Asi bychom měli především zdůraznit pasivní difuzi, která probíhá dokonce i bez přítomnosti známého vnitřního faktoru.



Obrázek 1

Zdroj: Andrés E et al. CMAJ 2004; 171: 251–259.



Deficit vitamínu B₁₂ se může projevovat únavou, nevykonností, ale i paresteziemi nebo depresí, či poruchou paměti.

Při stanovení deficiencie vitamínu B₁₂ jako příčiny těchto stavů máme možnost nemocného účinně léčit. A to nejen známou parenterální, ale nyní i perorální formou vitamínu B₁₂.

Kdy máme pomyslet na možnost deficiencie vitamínu B₁₂? V zásadě si můžeme vytvořit čtyři hlavní skupiny pacientů. Jsou to:

- Starší nemocní, u kterých hraje roli jednak nedostatečný přísun masa a dalších bohatých zdrojů vitamínu B₁₂, navíc se ve vyšším věku (už od 60 let) zhoršuje metabolismus a využití vitamínu B₁₂.
- Mladí nemocní, z nich právě vegetariáni a vegani jsou ohroženi deficitem B₁₂.
- Pacienti s maldigescí, např. nemocní po resekčních výkonech na zažívacím traktu, pacienti s celiakií a dalšími chorobami trávicí trubice, s atrofickou gastritidou, s neuropatií nebo samozřejmě s perniciózní anemií.
- Diabetici léčení metforminem, pacienti užívající dlouhodobě inhibitory protonové pumpy, a mnozí další. Z léků, které při dlouhodobějším používání vedou ke snížení vitamínu B₁₂, uvedme kolchicin, kyselinu aminosalicilovou, neomycin nebo methyl dopu.

Pokud prokážeme sníženou hladinu vitamínu B₁₂, zahájíme léčbu. A právě v této oblasti vidíme největší posun v současném pohledu. Samozřejmě vycházíme i z patofyziologických předpokladů a z faktu, že ke vstřebávání není zcela nezbytný vnitřní faktor a že vitamín B₁₂ se v GIT vstřebá i pasivně, difuzí.

Dosud jsme za standardní většinu považovali parenterální podání. V současné době máme možnost pacientovi nabídnout možnost perorálního podání B₁₂. Není to možnost úplně nová, v literatuře jsou první zmínky o úspěšné léčbě makrocytární anemie perorální formou vitamínu B₁₂ již v roce 1968. Někteří tuto perorální léčbu nazývali jako „dobře ukryté tajemství medicíny“.

Je ale třeba zdůraznit, že k dokonalému vstřebávání a dosažení dostatečných koncentrací je potřeba dodat dostatečnou dávku, tedy 1 000 ug. A zde je třeba uvést, že bychom měli užívat jen vitamín B₁₂ předepisovaný na recept.

Budeme tedy i gestačnímu diabetu předcházet podáním vitamínu B₁₂ v perorální formě?

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM
Centrum preventivní kardiologie,
III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Vliv s.c. semaglutidu na renální funkce

Post-hoc analýza studií SUSTAIN 1–7 ukázala, že semaglutid podávaný s.c. 1x týdně v léčbě diabetu 2. typu zmírňuje albuminurii a nezvyšuje riziko nežádoucích renálních příhod v porovnání s komparátory použitými v těchto studiích.

Metody

Do analýzy bylo zahrnuto 8 416 pacientů s diabetem 2. typu z randomizovaných, kontrolovaných studií SUSTAIN 1–7, pokrývajících celé spektrum těchto nemocných. Data ze všech studií byla sdružena a byl hodnocen vliv s.c. semaglutidu podávaného 1x týdně v dávce 0,5 nebo 1,0 mg a aktivních komparátorů nebo placebo na odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR), poměr albumin-kreatinin v moči (UACR) a nežádoucí renální příhody. eGFR a UACR byly analyzovány také podle stavu renálních funkcí a albuminurie při vstupu do studie.

Výsledky

Ve studiích SUSTAIN 1–5 a SUSTAIN 7 klesla eGFR do 12. týdne od zahájení léčby u každého aktivního přípravku. V porovnání s placebem se u semaglutidu 0,5 mg jednalo o pokles o 2,15 ml/min/1,73 m² a u semaglutidu 1,0 mg o pokles o 3,00 ml/min/1,73 m². Po 12. týdnu hodnota eGFR dosáhla plató. Na konci léčby byl pokles eGFR oproti vstupu do studie v porovnání s placebem vyšší při podávání semaglutidu 0,5 mg o 1,58 ml/min/1,73 m² a při podávání semaglutidu 1,0 mg o 2,02 ml/min/1,73 m². Ve studii SUSTAIN 6 byl pokles eGFR v 16. týdnu oproti vstupu do studie v porovnání s placebem větší při léčbě semaglutidem 0,5 mg o 1,29 ml/min/1,73 m² a při léčbě semaglutidem 1,0 mg o 1,56 ml/min/1,73 m². Od 16. do 104. týdne již nebyl mezi semaglutidem a placebem v poklesu eGFR významný rozdíl a rozdíl nebyl zjištěn ani v poklesu eGFR mezi vstupem do studie a 104. týdnem léčby.



Ve studiích SUSTAIN 1–5 byl na konci léčby zjištěn větší pokles UACR v porovnání s placebem u semaglutidu 0,5 mg (odhadovaný terapeutický poměr [ETR] = 0,74, 95% CI 0,64–0,85) i u semaglutidu 1,0 mg (ETR = 0,68, 85% CI 0,59–0,78). Také ve studii SUSTAIN 6 byl u semaglutidu zjištěn větší pokles UACR ve 104. týdnu léčby v porovnání s placebem u dávky 0,5 mg (ETR = 0,75, 95% CI 0,66–0,85) i 1,0 mg (ETR = 0,66, 95% CI 0,58–0,75).

U pacientů s normální funkcí ledvin při vstupu do studie eGFR nejprve klesala, ale celkově se pokles na konci léčby u placeba a semaglutidu nelišil. UACR klesl u pacientů s preexistující albuminurií, ale u pacientů s normoalbuminurií při vstupu do studie se nezměnil. Výskyt nežá-

doucích renálních příhod byl v terapeutických skupinách srovnatelný.

Závěr

Ve studiích SUSTAIN 1–7 byla léčba s.c. semaglutidem spojena s iniciálním poklesem eGFR, jejíž hodnota následně dosáhla platů, a s významným snížením UACR. Nebylo zjištěno zvýšení rizika nežádoucích renálních příhod v porovnání s aktivními komparátory.

Zdroj: Mann JFE, Hansen T, Idorn T, et al. Effects of once-weekly subcutaneous semaglutide on kidney function and safety in patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the SUSTAIN 1-7 randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020 Nov; 8(11): 880–893.

Komentář

Americký racionální smysl pro jednoduchost, který byl zřejmě iniciátorem nově navržené „klinické“ jednotky diabetického onemocnění ledvin (DKD), někdy znepréhledňuje situaci, pokud chceme pochopit výsledky klinických studií. Proto si dovoluji připomenout, že stále existují dvě krajní podoby DKD – „klasická“ diabetická nefropatie, s typickým průběhem, v jejímž vývoji je přesně popsána korelace progredující albuminurie a klesající eGFR (odhadnutá glomerulární filtrace). Druhá, přesně definovaná (i když etiologicky komplexnější) nosologická jednotka je arterioloskleróza. Jejím základním klinickým příznakem je postupná deteriorace renálních funkcí (průběžný pokles eGFR), albuminurie není významně zvýšena. Mezi těmito klinickými jednotkami existuje kontinuum přechodů s celou řadou odboček (například aterotrombotická nefropatie). Logika zavedení všeobíhajícího názvu DKD tkví v tom, že pro snížení rizika progresu úbytku renálních funkcí je celkem lhostejno, o jakou etiologii se jedná (bez velmi komplexního vyšetření nelze stejně exaktně etiologii zjistit), protože dosavadní dostupná terapie byla stejně účinná v jakékoliv situaci.

Po dlouhou dobu bylo zřejmé, že snížení rychlosti poklesu eGFR u pacientů s diabetem lze dosáhnout v první řadě snížením krevního tlaku (čímkoliv). Později bylo prokázáno, že k efektu snížení krevního tlaku lze připočítat specifický účinek inhibitorů ACE (odvození od kladného ovlivnění hemodynamiky glomerulu). Tyto dvě intervence prodloužily dobu od první manifestace proteinurie do doby terminálního selhání ledvin na dvojnásobek (z průměrných 7 let na 15 roků). Důsledná intenzivní terapie doprovázená zlepšením kompenzace snižuje pravděpodobnost manifestace mikroalbuminurie (A2) a zpomaluje její progresi (věříme tomu již od dob publikace výsledků studie DCCT). Průkazů o přínosu těsné kompenzace diabetu na snížení rychlosti poklesu eGFR ve fázi „proteinurické“ však bylo poskrovnu.

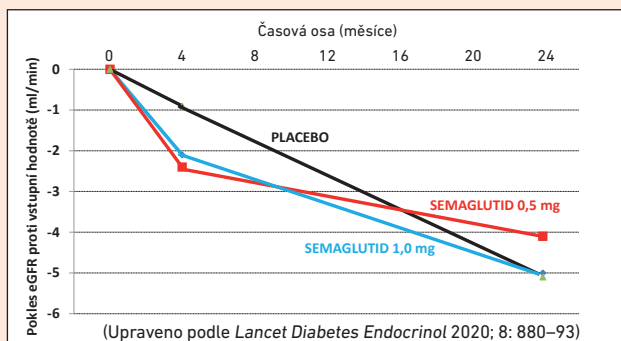


Řada nadějných farmakologických skupin nepřinesla na konec očekávaný efekt (selektivní přímý inhibitor lidského reninu – aliskiren). Současně s prodlouženou nadějí dožití v souvislosti s důslednou prevencí kardiovaskulárních onemocnění se zvyšovala prevalence diabetického onemocnění ledvin. Postupně bylo detailně specifikováno vyjádření závažnosti DKD pomocí kvantifikace albuminurie (A1–A3) a snížení eGFR (G1–G5). Toto zejména v souvislosti se získanými důkazy, které, velmi zjednodušeně, říkají, že kardiovaskulární riziko (KVR) se zvyšuje souběžně s progresí albuminurie i s poklesem eGFR. Pokud se manifestují obě patologie, je zvýšení KVR násobné. Inverzně je považováno za prokázané, že jakákoliv racionální intervence, která snižuje albuminurii, případně zlepšuje eGFR, prodlužuje nejen dobu do terminálního selhání ledvin, ale snižuje i KVR, tedy i prodlužuje život.

První klinické studie s glifloziny vyvolaly tak trochu paniku – během prvních 2–4 týdnů došlo ke snížení eGFR. Naštěstí se ukázalo, že po prvotním poklesu dochází naopak ke zpomalení rychlosti snižování eGFR provázené i snížením KVR. Nicméně, zub iniciálního snížení eGFR je uniformním nálezem napříč třídou inhibitorů SGLT2, a je zřetelný ve všech publikovaných grafech.

Tak trochu podobný osud čekal i agonisty receptoru pro GLP-1. V první fázi terapie agonisty GLP-1r dochází také k rychlejšímu poklesu eGFR v porovnání s placebem. Tento nález si jistě zasloužil podrobnou analýzu souvislostí, kterou předkládá ve skutečně komplexním zpracování komentovaná analýza. Dovolím si malou osobní poznámku – když jsem se „podujal“ komentáře, netušil jsem, do čeho jdu. Podrobné studium záplavy informací mi zabralo několik volných odpolední. A protože závěr abstraktu je, dle mého soudu, opatrnicky nemastný neslaný, dovoluji si přízemní interpretaci, snad užitečnou pro praxi.

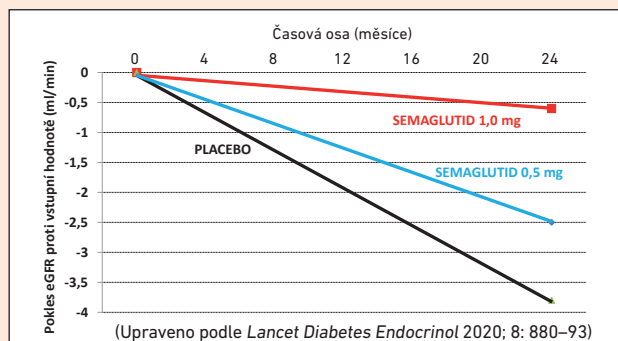
S vděčností mohu konstatovat, že tím, že do analýzy byly zahrnuty dvě typizované populace (SUSTAIN 1–5, 7 s nízkým KVR



Obrázek 1. Průběh eGFR ve studii SUSTAIN 6 v celém souboru.

a poměrně krátkou dobou sledování ve studiích; SUSTAIN 6 s populací ve vysokém KVR a v hodnotitelném trvání dvou let), tedy s různým rozložením eGFR na vstupu, poskytuje tato analýza podklady pro obecnější závěr. Zjednodušením jsem vytvořil graf (obr. 1), který ukazuje podobný vývoj eGFR jako ve studiích s glifloziny. V populaci s vysokým KVR (SUSTAIN 6, pro tuto populaci lze považovat případný dlouhodobý pokles eGFR proti placebu za velmi rizikový nález) je zřejmý iniciační pokles v porovnání s placebem, poté, díky plató na konci sledované doby, je stejný pokles proti placebu ve skupině léčené 1,0 mg semaglutidu a mírně lepší výsledek proti placebu ve skupině léčené dávkou 0,5 mg. V podskupině G3 je rychlost poklesu při terapii semaglutidem poloviční proti placebu (obr. 2). Sumární analýza uzavírá, že není prokazatelný dlouhodobý negativní vliv semaglutidu na eGFR. Tento závěr považuji za kriticky důležitý, neboť uvádí na správnou míru případné závěry postavené na výsledcích krátkodobých studií (SUSTAIN 1–5, 7), které nebyly jistě účinně účelově, ale z nepochopení. Průběh eGFR v úvodních fázích léčby je velmi podobný tomu, který vidíme ve studiích s glifloziny.

Vliv na albuminurii je veskrze pozitivní – dochází k jejímu snížení napříč podskupinami. V dlouhodobém horizontu je



Obrázek 2. Průběh eGFR ve studii SUSTAIN 6 v souboru pacientů se středně závažnou poruchou renálních funkcí – G3.

snížení mikroalbuminurie přijímáno jako korelát snížení KVR. V návaznosti na úvod komentáře mohu položit pouze řečnickou otázku – jaká je, je-li nějaká, korelace mezi zlepšením albuminurie a eGFR.

Nabízí se otázka, jakou cestou bylo semaglutidem dosaženo uvedených příznivých výsledků. Je k dispozici několik mechanismů, které tím či oním dílem přispívají ke konečnému efektu. Agonisté GLP-1r ovlivňují kladně hemodynamiku glomerulu (osobně se domnívám, že je to v souvislosti s jejich mírným, ale významným natriuretickým efektem). Dále snižují krevní tlak. Také zlepšují kompenzaci diabetu (což zodpovídá za čtvrtinu jejich pozitivního efektu). Pozitivní dopad má jistě i skutečnost, že receptory pro GLP-1 jsou lokalizovány také ve stěně ledvinných arteriol.

Sumárně lze tedy uzavřít komentář této skvělé a podrobné analýzy vlivu semaglutidu na eGFR a albuminurii takto: **semaglutid nemá při dlouhodobém podávání negativní dopad na eGFR, současně zlepšuje albuminurii (což koreluje s jeho prokazatelným snížením KVR).**

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
Interní geriatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha



Finerenon

Shrnujeme výsledky klinických studií s finerenonem, který prokázal příznivé kardiovaskulární a renální účinky u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, diabetem 2. typu nebo srdečním selháním.

Úvod

Finerenon je nový selektivní nesteroidní antagonist mineralkortikoidních receptorů. Inhibuje nadměrnou aktivaci těchto receptorů, která u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a kardiovaskulárním (KV) onemocněním spouští zánět a fibrózu, a vede tak k progresi renálního a KV onemocnění.

Výsledky klinických studií s finerenonem

V randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III **FIDELIO-DKD** ($n = 5\,674$) u pacientů s diabetem 2. typu a CKD (poměr albuminu ke kreatininu v moči (UACR) 30 až < 300 mg/g, odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) 25 až < 60 ml/min a diabetická retinopatie), nebo UACR 300 až 5 000 mg/g a eGFR 25 až < 75 ml/min) snížil finerenon incidenci *složeného KV parametru*, který zahrnoval úmrtí z KV příčin, infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu nebo hospitalizaci pro srdeční selhání. Po mediánu sledování 2,6 roku vedl finerenon k poklesu rizika těchto příhod o 16 % ($p = 0,034$), a to bez ohledu na přítomnost KV onemocnění při vstupu do studie. Ve stejné studii byl zároveň hodnocen *renální složený parametr*, který zahrnoval trvalý pokles eGFR od vstupu do studie o ≥ 40 % nebo úmrtí z renálních příčin. Během 2,6 roku sledování (medián) se tento složený renální parametr vyskytl u 17,8 % pacientů s finerenonem a u 21,1 % pacientů s placebem ($p = 0,001$). Analýza podskupin v této studii dále ukázala, že finerenon vykazuje příznivé účinky na renální i KV parametry a snižuje poměr albumin : kreatinin v moči nezávisle na současném podávání GLP-1 agonistů.

Téměř paralelně prováděná studie s obdobným protokolem, ale poněkud odlišnou populací pacientů, byla studie fáze III **FIGARO-DKD** ($n = 7\,437$). Randomizovaní pacienti měli o něco mírnější stupeň CKD (UACR 30 až < 300 mg/g a eGFR 25 až 90 ml/min nebo poměr albuminu ke kreatininu v moči 300 až 5 000 a eGFR > 60 ml/min). Obdobně jako v předešlé studii byli léčeni blokadou systému renin-angiotensin, která byla před randomizací upravena na maximální tolerovanou dávku. Hodnotil se stejný kombinovaný KV i renální parametr jako ve studii FIDELIO. Během sledování v délce průměrně 3,4 roku se vyskytla primární KV příhoda u 12,4 % ve skupině s finerenonem a u 14,2 % pacientů ve skupině s placebem

(poměr rizik = 0,87; $p = 0,03$), přičemž nejvýraznější přínos byl způsoben především nižším výskytem hospitalizací pro srdeční selhání (poměr rizik = 0,71). Léčba finerenonem vedla rovněž k nižšímu výskytu progresu CKD, ke které došlo u 9,5 % pacientů léčených finerenonem a u 10,8 % v placebové větvi (poměr rizik = 0,87; 95% CI 0,76 až 1,01). Incidence přerušení léčby v souvislosti s hyperkalemií byla očekávaně mírně vyšší u finerenonu (1,2 %) než u placeba (0,4 %).

Ve studii **ARTS** byl finerenon (v dávkách 2,5, 5 nebo 10 mg/den, nebo 5 mg dvakrát denně) srovnáván se *spironolaktonem* (25 nebo 50 mg/den) u 392 pacientů se sníženou ejekční frakcí levé komory a středně těžkou CKD. Léčba finerenonem byla spojena s významně menším průměrným zvýšením koncentrace draslíku v séru než spironolaktonem (0,04–0,30 a 0,45 mmol/l, $p < 0,0001$ –0,0107), nižším výskytem hyperkalemie (5,3 a 12,7 %, $p = 0,048$) a progresu CKD. Finerenon dále snížil hladiny natriuretického peptidu B (BNP), aminoterminálního fragmentu NT-proBNP a albuminurie srovnatelně jako spironolakton.

Studie fáze IIa **ARTS-HF**, která porovnávala finerenon s *eplerenonem*, zahrnovala 1 066 pacientů se zhoršením srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí a CKD anebo diabetem. Po dobu 90 dní pacienti užívali finerenon 1x denně v dávkách 2,5, 5, 7,5, 10 nebo 15 mg s titrací na 5, 10, 15 nebo 20 mg 30. den nebo eplerenon v dávkách 25 mg obden se zvýšením na 25 mg 1x denně od 30. dne a na 50 mg 1x denně od 60. dne. Finerenon navodil pokles hladiny NT-proBNP o ≥ 30 % u podobného podílu pacientů jako eplerenon a prokázal dobrou snášenlivost.

Ve studii fáze IIb **ARTS-DN** finerenon prokázal na dávkách závislé snížení poměru albumin : kreatinin (UACR) ve srovnání s *placebem*. Po 3 měsících léčby došlo ke snížení UACR ve všech skupinách užívajících finerenon (pro 7,5 mg/den, 0,79; $p = 0,004$; pro 10 mg/den, 0,76; $p = 0,001$; pro 15 mg/den, 0,67; $p < 0,001$; pro 20 mg/den, 0,62; $p < 0,001$).

Závěr

Léčba finerenonem snižuje v porovnání s placebem u pacientů s CKD a diabetem riziko progresu srdečního a ledvinového selhání a četnost závažných kardiovaskulárních příhod.

Zdroje:

1. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al; FIDELIO-DKD Investigators. Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic



- Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *Circulation*. 2021 Feb 9; 143(6): 540–552.
2. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020 Dec 3; 383(23): 2219–2229.
 3. Rossing P, Agarwal R, Anker SD, et al; FIDELIO-DKD Investigators. Efficacy and safety of finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes by GLP-1RA treatment: A subgroup analysis from the FIDELIO-DKD trial. *Diabetes Obes Metab* 2022 Jan; 24(1): 125–134.
 4. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Ruilope LM; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021 Dec 9; 385(24): 2252–2263.
 5. Pitt B, Kober L, Ponikowski P, et al; Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. (ARTS) *Eur Heart J* 2013; 34: 2453–2463.
 6. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al; Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study–Diabetic Nephropathy (ARTS-DN) Study Group. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015 Sep 1; 314(9): 884–94. doi: 10.1001/jama.2015.10081. PMID: 26325557.
 7. Filippatos G, Anker SD, Böhm M, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease (ARTS-HF). *Eur Heart J*. 2016 Jul 14; 37(27): 2105–2114.

Komentář

Co má chronické onemocnění ledvin společného s Beethovenem a Mozartem? Na první pohled otázka, která může vyvolat pochybnosti laskavého čtenáře o kognitivní svěžesti autora komentáře. Pro ty, kteří si přečetli výše uvedený souhrn prací publikovaných o finerenonu v rozmezí let 2015–2022 a pro znalce klasické operní tvorby ovšem nikoliv. FIDELIO a FIGARO jsou kromě mistrovských oper i akronymy klinických studií, které sledovaly progresi chronického onemocnění ledvin a četnost kardiovaskulárních příhod u vysoce rizikových pacientů s diabetem. Zatímco Fidelio byla ve skutečnosti převlečená Leonora a Figaro sňatkový poradce, finerenon je kladnou postavou z rodu antagonistů mineralokortikoidních receptorů. Tato skupina léků není pro nás nikterak nová, jejími zástupci jsou např. spironolakton a eplerenon. Na rozdíl od těchto dvou molekul má finerenon dvě významné přednosti, a těmi je menší kalium-šetřící efekt a selektivnější a silnější vazbu na mineralokortikoidní receptory ve srovnání s receptory androgenními, estrogenními atd., což znamená méně nežádoucích účinků ve smyslu např. gynekomastie u mužů, kterou můžeme poměrně často vidět u pacientů léčených spironolaktonem. Tyto dvě přednosti jsou patrně důsledkem odlišné struktury jeho molekuly, v případě finerenonu se jedná na rozdíl od obou výše zmíněných léků o *nesteroidního* antagonistu mineralokortikoidních receptorů (MRA). Vzhledem k těmto přednostem se zkoumala především možnost širšího uplatnění finerenonu ve smyslu nefroprotektivity a kardioprotektivity, nad rámec kalium-šetřícího a antihypertenzního působení, které poskytují spironolakton, resp. eplerenon.



Ale vezmu to popořádku. Po úspěšném představení tohoto hrdiny v prvním dějství (fáze I) postoupil do fáze II, kde se

ve studiích ARTS, ARTS-DN a ARTS-HF utkal ve výběrovém řízení se dvěma zmíněnými staršími zástupci z této skupiny (v případě ARTS-DN dokonce s mocným placebem), a to právě s cílem prokázat lepší bezpečnostní profil z hlediska rizika hyperkalemie a vedlejších účinků spojených se stimulací ostatních kortikoidních hormonů. Ve všech třech případech finerenon obstál a po přestávce se ve třetím dějství představil již ve velkých studiích FIDELIO a FIGARO, jejichž stručné výsledky jste se mohli dovědět výše. V obou těchto kardiovaskulárních, nebo lépe řečeno kardiorenálních studiích, vedlo podávání finerenonu k statisticky signifikantní redukci KV příhod a zároveň ke zpomalení progresu chronické ledvinové nedostatečnosti. Samozřejmě i u tohoto ve srovnání se spironolaktonem podstatně méně kalium-šetřícího MRA nesmíme zapomenout na jeho primární farmakodynamický účinek a pečlivě monitorovat mnohdy zrádné hladiny kalia. Zajímavým podnětem pro výzkum, resp. klinickou praxi, může být i využití kombinace finerenonu se SGLT2 inhibitory a posouzení případného synergického působení na redukci srdečního selhání, KV příhod a progresi CKD.

K dnešnímu dni můžeme konstatovat, že v dosud publikovaných studiích fáze II a fáze III s novým nesteroidním antagonistou mineralokortikoidních receptorů finerenonem prokázala tato molekula výrazný nefroprotektivní účinek ve smyslu zpomalení progresu poklesu eGFR, redukce albuminurie a zároveň i pokles počtu závažných kardiovaskulárních příhod. Jestli bude pro progresivně se zhoršující ledviny diabetiků a aterosklerózou nahradený kardiovaskulární systém účinnou záchrannou brzdou léčba Mozartem a Beethovenem i v běžné klinické praxi teprve uvidíme.

MUDr. Tomáš Edelsberger
Diabetologická ambulance, Krnov



Dapagliflozin snižuje riziko vzniku diabetu 2. typu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin nebo renálním selháním

Sdružená analýza dat ze studií DAPA-CKD a DAPA-HF prokázala nižší riziko nově vzniklého diabetu 2. typu (DM2) u osob s chronickým onemocněním ledvin (CKD) nebo srdečním selháním (HF).

Úvod

CKD a HF jsou onemocnění se zvýšenou inzulinovou rezistencí spojená s vysokou incidencí diabetu. SGLT2 inhibitor dapagliflozin prokázal kromě kompenzace glykemie, snížení krevního tlaku, tělesné hmotnosti a albuminurie také snížení rizika renálních příhod a velkých nežádoucích kardiovaskulárních příhod. Cílem této předem specifikované analýzy bylo zhodnotit účinek dapagliflozinu na vznik DM2 u pacientů s CKD nebo HF.

Metody

Jde o sdruženou analýzu dat jednotlivých pacientů ze dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných multicentrických studií DAPA-CKD a DAPA-HF, kteří při vstupu do studie neměli diabetes ($HbA_{1c} < 48$ mmol/mol). Nově vzniklý diabetes byl identifikován podle pravidelného měření HbA_{1c} ve studii (kdy byl definován jako $HbA_{1c} \geq 48$ mmol/mol při dvou po sobě následujících vyšetřeních) nebo podle stanovení diagnózy DM2 mezi návštěvami ve studii. Analyzován byl čas do vzniku DM2 od zařazení do studie do konce léčby pomocí Coxova modelu proporce rizik.

Výsledky

Do analýzy bylo zařazeno 4 003 pacientů (1 398 z DAPA-CKD a 2 605 z DAPA-HF), z nichž 1 995 (49,8 %) užívalo dapagliflozin a 2 008 (50,2 %) placebo. Po mediánu sledování 21,2 měsíce byl nově vzniklý DM2 zjištěn u 126 (6,3 %) pacientů s placebem (3,9 případů na 100 pacientoroků) a u 85 (4,3 %) pacientů ze skupiny s dapagliflozinem (2,6 případů na 100 pacientoroků) (poměr rizik 0,67, 95% CI 0,51–0,88, $p = 0,0040$). Mezi studiemi nebyla zjištěna heterogenita a zjištěný účinek dapagliflozinu se nelišil ani mezi předem specifikovanými podskupinami rozdělenými podle pohlaví, věku, glykemie, BMI, glomerulární filtrace, systolického tlaku krve a užívání kardiovaskulární medicíny při vstupu do studie. Přes 90 % pacientů, u nichž byl nově zjištěn DM2, mělo při vstupu do studie prediabetes (HbA_{1c} 39–46 mmol/mol). Průměrná hladina HbA_{1c} se po 12 měsících léčby dapagliflozinem nezměnila (změna po úpravě na podávání placeba klesla o 0,1 mmol/mol (95% CI –0,3 až 0,1)).

Závěr

Jak uzavírají autoři: „Léčba dapagliflozinem snížila incidenci diabetu 2. typu u účastníků s chronickým onemocněním ledvin nebo se srdečním selháním, aniž by snížila HbA_{1c} .“

Zdroj: Rossing P, Inzucchi SE, Vart P, et al; DAPA-CKD and DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin and new-onset type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease or heart failure: pooled analysis of the DAPA-CKD and DAPA-HF trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022 Jan; 10(1): 24–34.

Komentář

Celosvětově neustále roste prevalence diabetu 2. typu, což je dáno celou řadou faktorů. Významně se nepochybně podílí stoupající výskyt obezity, pokračující snižování fyzické aktivity a zvýšená dostupnost kaloricky bohaté stravy. Velmi významným faktorem je však také prodlužující se věk populace ve vyspělých zemích světa.



Data z USA ukazují, že 12 % prevalence diabetu ve věkové skupině 45–64 se u věkové skupiny 65–74 let téměř zdvojnásobí. Významnou roli pochopitelně hrají také přidružená onemocnění, jako je chronické onemocnění ledvin a srdeční selhání, jejichž výskyt se zvyšujícím se věkem podobně jako v případě diabetu významně roste. Jak chronické onemocnění ledvin, tak srdeční selhání jsou onemocnění spojená

se zvýšenou inzulinovou rezistencí, čímž významně zvyšují také riziko vzniku diabetu 2. typu. Je proto důležité sledovat, zda časná anti-diabetická léčba pacientů ve zvýšeném riziku vzniku diabetu může přechod k tomuto onemocnění významně ovlivnit. Právě touto problematikou se zabývá kombinovaná analýza studií DAPA-CKD a DAPA-HF, která byla publikována v prestižním časopise *Lancet Diabetes Endocrinology*¹. V obou studiích byl srovnáván vliv podávání dapagliflozinu vs. placebo. V případě studie DAPA-CKD šlo o nemocné s nebo bez diabetu s přítomností chronického onemocnění ledvin², zatímco do studie DAPA-HF byli zařazeni diabetici i nediabetici se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí³. Při podávání dapagliflozinu bylo kromě zlepšení kompenzace diabetu, snížení krevního tlaku, tělesné hmotnosti a albuminurie prokázáno také snížení rizika renálních příhod (ve studii DAPA-CKD), respektive snížení kombinovaného cíle zhoršení srdečního selhání nebo smrti



z kardiovaskulárních příčin, a také celkové mortality (studie DAPA-HF).

Cílem diskutované, předem specifikované analýzy bylo zhodnotit účinek dapagliflozinu na vznik diabetu 2. typu u pacientů s CKD nebo HF. Byla proto provedena sdružená analýza dat jednotlivých pacientů ze dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných multicentrických studií DAPA-CKD a DAPA-HF, kteří při vstupu do studie neměli diabetes ($HbA_{1c} < 48$ mmol/mol). Nově vzniklý diabetes byl definován jako $HbA_{1c} \geq 48$ mmol/mol při dvou po sobě následujících vyšetřeních nebo podle stanovení diagnózy diabetu 2. typu mezi návštěvami ve studii. Specificky byl sledován čas do vzniku diabetu 2. typu od zařazení do studie do konce léčby pomocí Coxova modelu proporce rizik.

Do analýzy bylo zařazeno celkem 4 003 pacientů (1 398 z DADA-CKD a 2 605 z DAPA-HF), z nichž 1 995 (49,8 %) užívalo dapagliflozin a 2 008 (50,2 %) placebo. Při mediánu sledování 21 měsíců byl nově vzniklý diabetes 2. typu zjištěn u 126 (6,3 %) pacientů s placebem (3,9 případů na 100 pacientoroků) a u 85 (4,3 %) pacientů ze skupiny s dapagliflozinem (2,6 případů na 100 pacientoroků) (poměr rizik 0,67, 95% CI 0,51–0,88, $p = 0,0040$). Důležitým zjištěním bylo, že mezi studii nebyla identifikována heterogenita – tedy že účinnost dapagliflozinu byla podobná u pacientů s chronickým onemocněním ledvin i se srdečním selháním. Účinek dapagliflozinu nebyl závislý na pohlaví, věku, hladině glykemie, na hodnotě BMI, glomerulární filtraci, systolického tlaku či užívání kardiovaskulární medicíny při vstupu do studie. Přes 90 % pacientů, u nichž byl nově zjištěn DM2, mělo při vstupu do studie prediabetes (HbA_{1c} 39–46 mmol/mol). Autoři tak uzavírají, že léčba dapagliflozinem snížila incidenci diabetu 2. typu u pacientů

s chronickým onemocněním ledvin nebo se srdečním selháním, aniž by významně snížila HbA_{1c} .

Jaký je význam uvedeného zjištění pro klinickou praxi? Především je potvrzen fakt, že mnohočetné účinky gliflozinů jsou přítomny i u polymorbidních pacientů se srdečním selháním či chronickým onemocněním ledvin. V rámci obou studií měla totiž značná část nediabetických pacientů prediabetes, a právě u nich byl přechod do diabetu podáváním dapagliflozinu zásadně snížen. Podáváním dapagliflozinu, a obecně většiny léků z této skupiny, tak významně snížíme riziko vzniku a zhoršení srdečního selhání, chronického onemocnění ledvin a také riziko vzniku diabetu 2. typu. Pokles rizika nově vzniklého diabetu byl klinicky velmi významný – snížení o 33 %, což je zcela srovnatelné s výsledky podávání například metforminu pacientům s vysokým rizikem vzniku diabetu 2. typu.

Je zcela nepochybné, že preventivní ovlivnění vzniku diabetu a jeho komplikací vyjde v dlouhodobém horizontu mnohem laciněji než jejich léčba. Věřme tedy, že tato přesvědčivá data ovlivní i názory plátců v České republice a umožní tak hrazení léčby glifloziny širší skupině pacientů, než je tomu v současné době.

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.
Centrum diabetologie, IKEM, Praha

Zdroje:

1. Rossing P, Inzucchi SE, Vart P, et al. Dapagliflozin and new-onset type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease or heart failure: pooled analysis of the DAPA-CKD and DAPA-HF trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10(1): 24–34.
2. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1436–1446.
3. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995–2008.

Mechanismus účinku jako podklad klinického přínosu sacubitril/ /valsartanu u srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí

V listopadu 2021 publikovali španělští autoři přehledový článek, který shrnuje důkazy o přínosu sacubitril/valsartanu v léčbě pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (HFrEF). Popisují mechanismy, jakými sacubitril/

/valsartan svých účinků dosahuje, i důkazy o snížení mortality, zpomalení progresu onemocnění, zlepšení remodelace srdce a kvality života pacientů.

Úvod

V patofyziologii srdečního selhání se uplatňuje několik mechanismů. V první řadě jde o nadměrnou aktivaci systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), která vede k vazokonstrikci, hypertenzi, zvýšení hladiny aldosteronu a tonu

sympatiku a v konečném důsledku k remodelaci srdce. Kromě toho se na patofyziologii srdečního selhání podílí endogenní kompenzační mechanismus v podobě aktivace systému natriuretických peptidů, který ovšem nestačí odvrátit dopad aktivace RAAS. Vzhledem k tomu, že natriuretické



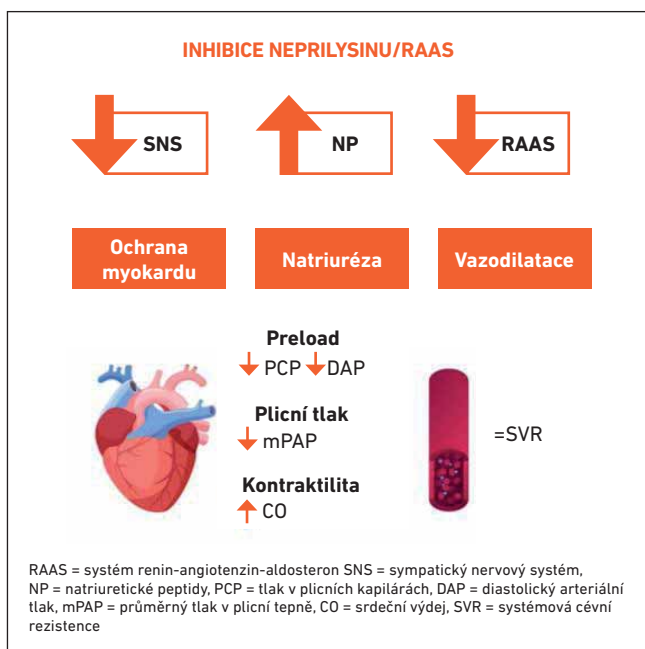
peptidy jsou odbourávány enzymem neprilysinem, je jeho inhibice, vedle ovlivnění aktivity RAAS, významným terapeutickým cílem.

Klinický přínos a mechanismus účinku sacubitril/valsartanu

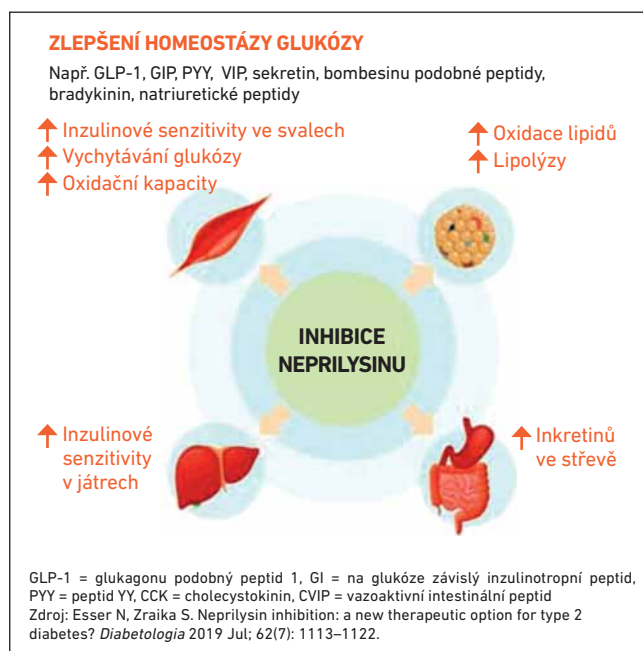
Sacubitril/valsartan je prvním zástupcem třídy duálních inhibitorů neprilysinu a receptorů AT1 pro angiotenzin II (ARNI). U pacientů s HFrEF prokázal nákladovou efektivitu a větší snížení celkové i kardiovaskulární mortality v porovnání s enalapilem, včetně náhlé srdeční smrti a úmrtí na srdeční selhání. Kromě toho sacubitril/valsartan snížil výskyt hospitalizací pro chronické HFrEF a pro akutní dekompenzaci srdečního selhání včetně rehospitalizací. Přínos sacubitril/valsartanu lze navíc očekávat časné v porovnání s enalapilem. Těchto klinických účinků dosahuje díky antiarytmickému působení a reverzní remodelaci srdce, kterou navozuje prostřednictvím svých antihypertenzních, antifibrotických, antihypertrofických a antiapoptických účinků. Vykazuje také příznivé hemodynamické působení zahrnující vazodilataci, redukcii objemu krve a zvýšení exkrece sodíku a vody. Tím zlepšuje preload a afterload komor, snižuje zátěž srdce, a dále odvrací jeho remodelaci. Sacubitril/valsartan má i příznivé extrakardiální účinky cévní, metabolické a renální, čímž

vede k ochraně cév, snižuje riziko diabetu a zhoršení renálních funkcí.

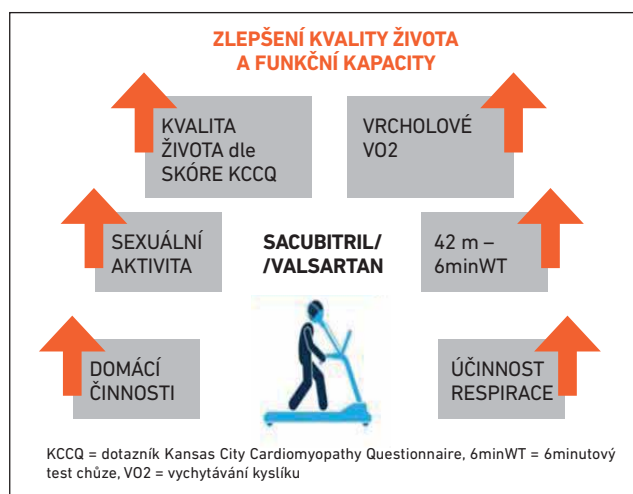
Sacubitril/valsartan je dobře tolerován u širokého spektra pacientů s HFrEF a vede ke zlepšení kvality jejich života bez ohledu na věk. Díky dobré snášenlivosti je spojen s vyšší perzistencí na léčbě v porovnání s dalšími terapeutickými možnostmi.



Obrázek 1. Souhrn hemodynamických účinků inhibice neprilysin/RAAS.



Obrázek 2. Role inhibice neprilysinu v homeostáze glukózy.



Obrázek 3. Účinek sacubitril/valsartanu v porovnání s enalapilem na různé složky kvality života.



Závěr

Jak konstatují autoři přehledového článku, existuje dostatek důkazů o tom, že sacubitril/valsartan je u pacientů s HFrEF terapeutickou možností první volby s přínosem převyšujícím samotnou inhibici RAAS.

Zdroj: Pascual-Figal D, Bayés-Genis A, Beltrán-Troncoso P, Caravaca-Pérez P, Conde-Martel A, Crespo-Leiro MG, Delgado JF, Díez J, Formiga F, Manito N. Sacubitril-Valsartan, Clinical Benefits and Related Mechanisms of Action in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. A Review. *Front Cardiovasc Med* 2021 Nov 11; 8: 754499.

Komentář

Předkládaný článek jsem vybral pro připomenutí, že problematika srdečního selhání, která je zejména v poslední době hojně zmiňována, komentována a akcentována, je mnohem složitější, než by vyplývalo z pouhopouhé simplifikace: dej gliflozin a vše je vyřešeno.



Poslouchav totiž myriády přednášek na téma srdečního selhání (mám na mysli chronické a levostranné), nenalezl jsem praktický návod, jak vlastně zužitkovat účinně, efektivně a optimálně výdobytky diabetologie, které nám závidí ostatní obory. Pokusím se tedy spíše, než komentovat uvedený text (který je vlastně výukovým souhrnem, resp. opakováním z lékařské fakulty), připomenout cestou otázek a odpovědí důležité informace pro lékaře, který hodlá pečovat o celého pacienta s diabetem, nejen pouze léčit hyperglykemií.

1. Je skutečně diagnóza srdečního selhání epidemiologicky závažným jevem?

Ano, je. Přijmeme-li myšlenku, že jakýmsi integrálním ukazatelem závažnosti je incidence úmrtí na danou diagnózu, pak nejlépe potvrzuje klinický a epidemiologický význam této diagnózy graf č. 1. V České republice bylo srdeční selhání v roce 2020 šestou nejčastější příčinou úmrtí v populaci diabetiků.

2. Je možná prevence vzniku srdečního selhání?

Ano. Je teoreticky jednoduchá, prakticky se výsledky míjejí s možnostmi. Prevence ICHS (která je dominantní příčinou srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí [HFrEF]). Důsledná a těsná kompenzace diabetu (prevence zejména „diabetické kardiomyopatie“ – tedy prevence srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí [HFpEF]). Zastavit stárnutí – tady selháváme na celé čáře (zjednodušeně platí, že levá komora tuhne s věkem). Důsledná léčba hypertenze. Prevence renálního selhání. Prevence ostatních příčin (celkem asi ke stovce) nemá z hlediska epidemiologického valného významu.

3. Může diabetolog rozpoznat pacienta se srdečním selháním?

Jistěže ano, pokud byl promován (tedy byl mu při slavnostním obřadu udělen akademický titul MUDr.). Protože s klinickými příznaky by měl být obeznámen již od třetího ročníku lékařské fakulty v rámci propedeutiky. Pro připomenutí ty

nejčastější – snížená tolerance námahy, únavnost, dušnost, retence tekutin (specialitky typu hepatojugulární reflux a hmatný úder hrotu posunutý laterálně a distálně ponechme pro zkoušející a zkoušené). Když se nad těmi hlavními příznaky zamyslíte, je vlastně diagnostika srdečního selhání velmi jednoduchá. Ale to by do kliniky nesměly vstoupit dva zesložitující procesy – diferenciální diagnóza a současná inflace diagnostických metod různé použitelnosti pro praxi.

3a. *Diferenciální diagnostika chronické dušnosti* – není složitá, mezi nejčastější příčiny patří CHOPN (poznáte prima vista, pokud ne, zakupte si do ambulance pro orientační vyšetření spirometr v ceně několika tisíc Kč, změří a vypočítá vám i to, o čem nevíte, že existuje; prevalence CHOPN soustředí s prevalencí DM), anemie (opět známý syndrom bledule, pozor na nechtěné dopady bohublé prevence s ASA), obezita (pacient včetně jeho okolí bývá k navržení této diagnózy jako vysvětlení dušnosti nedůvěřivý). Ostatních přibližně 40 až 50 příčin jsou ty, se kterými se potkáte stěží jednou za celou svou životní praxi.

3b. *Jak na diagnózu jednoduše ve složitě době?* Američani jsou mi někdy vzorem v racionálnosti (popravdě ne vždy, častokrát dovedeme věci jednodušeji a levněji, otázkou pak zůstane, jestli lépe). Bývají vzorem asi nejen mě, proto se na celém světě používá jimi navržený rozumný postup a rozumné klinické rozdělení. Postup: vyhodnocení rizika – anamnéza – ne/přítomnost klinických příznaků – EKG – NT-proNPB; a máme diagnózu na stole. ECHO slouží pro zařazení do podskupiny: HFpEF, HFmrEF, HFrEF. Klinická závažnost je definována klinickými symptomy (tabulka 1). Pro pochopení hlubších souvislostí je třeba uchopit vztah mezi klinickými symptomy (jak a kdy v ambulanci najdete pacienta třídy NYHA I?), diagnostickými kritérii a terapií s prokázaným účinkem.

4. Může diabetolog léčit u svého pacienta srdeční selhání?

Co by nemohl, že? Ale nejprve by si měl vše nastudovat. Problematika diagnostiky a léčby srdečního selhání je velmi jednoduše popsána a shrnuta v doporučených postupech ESC (cca 130 stran; *European Heart Journal* [2021] 42, 3599–3726). Zde si dovoluji pouze připomenout základy účinné a smysluplné farmakoterapie. 1) diuretika, 2) beta-blokátory, 3) antagonisty receptoru pro mineralokortikoidy, 4) ACEi, 5) sacubitril/valsartan, 6) glifloziny. Osobně však doporučuji, aby léčbu vedl ve spolupráci s internistou (pokud se jím sám necítí být) anebo kardiologem. Protože můj



velmi zjednodušený text pomíjí celou řadu situací, pro něž je vhodná velmi specifická terapie, která prodlužuje život (jako například kardiostimulace).

Závěrem bych velmi rád zdůraznil, že s přibývajícím nadějí dožití, a tedy se zvyšujícím se počtem diabetiků vyššího věku, se zvyšuje počet pacientů s vysokým rizikem manifestace srdečního selhání. Všichni lékaři, kteří pečují o pacienty s diabetem, mají

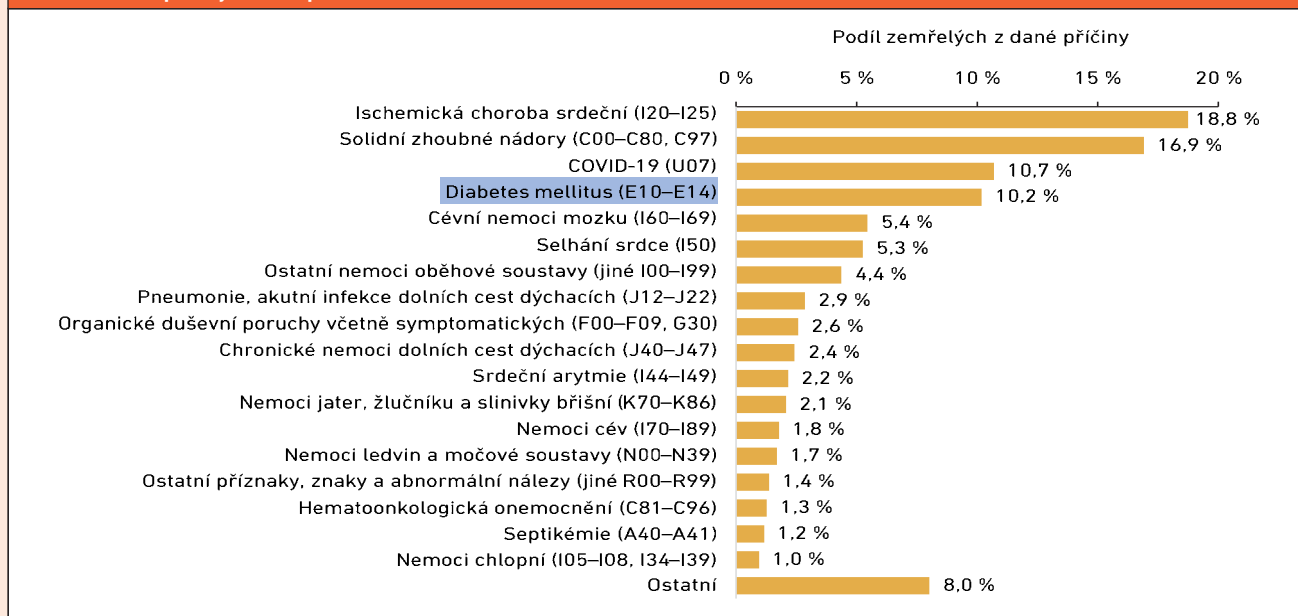
v rukou důslednou prevenci této závažné komplikace, mohou velmi jednoduše diagnostikovat, a také mohou využít komplexně všechny účinné farmakologické intervence, které nejen zlepšují kvalitu života, ale také ho prodlužují.

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
Interní geriatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Tabulka 1. Funkční klasifikace srdečního selhání podle New York Heart Association (NYHA).			
NYHA	Definice	Činnost	VO _{2max} (orientačně)
Třída I	bez omezení činnosti; každodenní námaha nepůsobí pocit vyčerpání; palpitace nebo dušnost	nemocní zvládnou běžnou tělesnou aktivitu včetně rychlé chůze či běhu 8 km/hod	> 20 ml/kg/min
Třída II	menší omezení tělesné činnosti; každodenní námaha vyčerpává; způsobuje dušnost; palpitace	nemocní zvládnou lehkou tělesnou aktivitu, ale běžná již vyvolá únavu či dušnost	16–20 ml/kg/min
Třída III	značné omezení tělesné činnosti; již nevelká námaha vede k vyčerpání, dušnosti nebo palpitacím; v klidu bez obtíží	nemocní jsou dušní či unavení při základních činnostech jako je oblékání, mytí apod.	10–16 ml/kg/min
Třída IV	obtíže při jakékoliv tělesné činnosti invalidizující; dušnost nebo palpitace se objevují i v klidu	nemocní mají klidové obtíže a jsou neschopní samostatného života;	< 10 ml/kg/min

VO_{2max} – maximální (vrcholová) spotřeba kyslíku
Modifikace z roku 1994. (podle *Kardio Rev Int Med* 2015; 17(2): 131–15)

Graf 1. Detailní příčiny úmrtí u pacientů s DM v roce 2020.



Zdroj dat: LPZ 2020 + NRHYS 2020; osoby zemřelé z libovolné příčiny v roce 2020 se záznamem potvrzujícím DM (N = 45 279). Nejčastější příčinou úmrtí u osob s DM dle vykázané hlavní úmrtnostní diagnózy v datech LPZ je ischemická choroba srdeční (19 %), solidní zhoubné nádory (17 %), COVID-19 (11 %) a diabetes mellitus (10 %). Zdroj ÚZIS; IBA.



Lidský rekombinantní parathormon neurychluje resoluci Charcotovy neuropatické osteoartropatie

Podle nedávné britské studie nemá přidání rekombinantního lidského parathormonu (1-84) k imobilizační léčbě (sádru pod koleno) a suplementaci kalciumem a vitamínem D3 vliv na rychlost resoluce (ústupu aktivity) Charcotovy neuropatické osteoartropatie.

Úvod

Poškození kostí nohy s mikrofrakturami u Charcotovy neuropatické osteoartropatie (CNO) představuje jednu z nejzávažnějších komplikací diabetické neuropatie. Jedinou akceptovanou léčbou je imobilizace do výšky pod koleno. Mikrofraktury se i při dlouhodobé imobilizaci často nezhojí. Cílem britské práce bylo zhodnotit vliv podávání rekombinantního lidského parathormonu (PTH) na zkrácení času do resoluce CNO a zhojení mikrofraktur.

Metody

Zařazeni byli dospělí pacienti s diabetem 1. nebo 2. typu a aktivní CNO. Byli randomizováni k podávání PTH s úplnou délkou (všech 84 aminokyselin, 1-84) v dávce 100 µg nebo placebo za dvojité zaslepených podmínek. Všichni účastníci měli naloženou sádrovou fixaci pod koleno a užívali kalcium (1 000 mg/den) a cholekalciferol (800 j./den). Primárním sledovaným parametrem byla resoluce CNO definovaná jako rozdíl teploty kůže nohy > 2 °C na dvou po sobě následujících návštěvách s odstupem jednoho měsíce.

Komentář

Charcotova neuropatická osteoartropatie (CNO) je jednou z forem syndromu diabetické nohy. Je charakterizována především přítomností diabetické neuropatie vedoucí k poškození kostí nohy a k mikrofrakturám i při drobných traumatech, a také poškozením měkkých tkání nohy diabetem, vedoucím k subluxacím až luxacím drobných kloubů nohy a často i k deformitám. Mikrofraktury v aktivním stadiu CNO působí zánětlivou reakci s uvolněním řady cytokinů a zvýšenou kostní remodelací s převahou aktivace osteoklastů. Tento proces je dlouhodobě předmětem výzkumu, kterým se mimo jiné zabývá dlouhodobě i autorka článku N. Petrova¹. Poruchu kostní struktury v oblasti nohy jsme u pacientů s CNO našli i na našem pracovišti při vyšetření patní kosti kvantitativní ultrazvukovou denzitometrií, která se jeví jako nadějná metoda pro diagnostiku pacientů



Výsledky

Medián času do resoluce byl ve skupině s PTH 5 měsíců (95% CI 4–12) a ve skupině s placebem 6 měsíců (95% CI 2–9). Univariační smíšená Coxova analýza a logistická regrese neprokázaly statisticky významný rozdíl mezi terapeutickými skupinami v tomto parametru (poměr rizik [HR] = 0,84, 95% CI 0,41–1,74, $p = 0,64$) ani v pravděpodobnosti resoluce do 12 měsíců (poměr šancí [OR] = 0,80, 95% CI 0,3–2,13, $p = 0,66$). Lineární regresní analýza neukázala významný rozdíl v účinku PTH na skóre mikrofraktur stanovené podle MR a podle rentgenu nohy a kotníku.

Závěr

V této dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii nebyl pozorován přínos PTH (1-84) přidaného k imobilizaci sádrovou a suplementaci vitamínem D3 a kalciumem u pacientů s diabetem a aktivní CNO. PTH (1-84) nezkrátil dobu do resoluce, ani neurychlil hojení mikrofraktur. Tato studie jako první použila pro kvantitativní hodnocení resoluce a hojení mikrofraktur kromě kožní teploty nohy také MR a rentgen.

Zdroj: Petrova N, Donaldson NK, Bates M, et al. Effect of Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-84) on Resolution of Active Charcot Neuro-osteoarthropathy in Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Diabetes Care*. 2021 Jul; 44(7): 1613–1621.

rizikových pro CNO, na rozdíl od vyšetření typické osteoporózy^{2,3}. Tento rozdílný význam v diagnostice obou onemocnění lze vysvětlit tím, že u osteoporózy jsou postiženy především páteř, předloktí a kyčle, zatímco u CNO kosti nohy postižené periferní neuropatií. Patní kost je v osovém skeletu nejvíce zatížena, a proto u osteoporózy u pacienta bez neuropatie nemá sklon k osteoporóze, zatímco u periferní diabetické neuropatie jsou postiženy kosti nohy a patní kost může být postižena osteopenií nebo osteoporózou, a při zátěži osového skeletu dochází snadno k mikrofrakturám.

Pacienti v aktivním stadiu CNO musí být léčeni podobně jako pacienti s frakturou, tj. nesmí končetinu zatěžovat, musí ji mít zpevněnou vhodnou ortézou, v některých případech je nutné i chirurgické řešení a zpevnění zevní či vnitřní fixací. Proces hojení trvá měsíce, někdy i léta, a tendence k rekurencím je vysoká⁴. To značně omezuje pacienty i zatěžuje zdravotní systém. Proto již poměrně dlouho přetrvává snaha urychlit proces hojení aktivní CNO zklidněním zánětlivého procesu



a snížením aktivity kostní remodelace s převládající osteolýzou. Hledají se další způsoby léčby CNO zaměřené na kostní metabolismus. Jednou ze studií na toto téma je i diskutovaný článek N. Petrové, který se zabývá efektivitou léčby aktivní CNO rekombinantním PTH (teriparatid) v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii. Podstatné je, že všichni pacienti byli léčeni standardní terapií – odlehčením speciální sádrovou fixací a suplementací kalciumem a vitamínem D. I když léčba rekombinantním PTH zkrátila dobu resoluce CNO o měsíc (z 6 na 5 měsíců) a snížila skóre fraktur hodnocené pomocí MR, změny nebyly signifikantní proti placebu a závěr studie je, že tento preparát nepřinesl další benefit ke standardní léčbě CNO.

Co k této studii dodat? Významnou limitací obdobných studií je poměrně malý počet pacientů, kteří splní vstupní kritéria, tj. mají aktivní CNO bez dalších změn, jako např. ulceraci nebo známky infekce, či renální insuficienci nebo imunosupresi. A podle našich zkušeností velká řada pacientů, zejména s recidivujícím CNO, už tyto komplikace, které jsou kontraindikací zařazení do studie, má. Navíc v této studii řada pacientů sledování nedokončila a preparát byl také v průběhu studie částečně stažen z trhu. Proto byla síla studií s pacienty s CNO poměrně malá a k průkazu signifikance by, podobně jako tomu bývá u lékových studií např. s PAD, bylo třeba více pacientů. Samozřejmě limitací může být i nedostatečný účinek rekombinantního PTH, který má především anabolický účinek a není primárně zaměřen na snížení aktivity osteoklastů, která u aktivní CNO převládá. Podle hypotézy autorů měl tento lék vést především k rychlejší reparaci mikrofraktur, což se nepotvrdilo. To může být ovlivněno i dominantní úlohou odlehčení jak v léčené, tak v placebové skupině.

Na našem pracovišti jsme před léty testovali efekt kalcitoninu na hojení CNO⁵. V této práci jsme zjistili signifikantní snížení markerů osteoresorpce, avšak další pokračování ve studiu terapie nazálním kalcitoninem, které prokazovalo

i signifikantní zkrácení doby hojení CNO v aktivní fázi, bylo přerušeno změnou v indikačních kritériích tohoto preparátu pro nežádoucí účinky.

O medikamentózní léčbě poruchy kostního metabolismu u pacientů s CNO se ale nadále uvažuje. Hledají se léky, které budou specificky zasahovat do patogenetického mechanismu aktivity CNO. Jedním z nich by mohl být denosumab – monoklonální protilátka proti vazebné bílkovině RANKL⁶. RANKL působí jako aktivátor RANK (receptoru vázaného na prekurzorech osteoklastů a na osteoklastech), a touto vazbou dochází k aktivaci osteoklastů a kostní resorpce. Denosumab vysycením RANKL tuto osteoresorpci tlumí, což by mohlo být u aktivní fáze CNO výhodné. Tato léčba má však i svá rizika a k potvrzení efektu i bezpečnosti léčby u CNO jsou nutné další studie.

prof. MUDr. Alexandra Jirkovská, CSc.
Centrum diabetologie, IKEM, Praha

Zdroje:

1. Petrova N., Dew T., Musto R. et al. Inflammatory and bone turnover markers in a cross-sectional and prospective study of acute Charcot's osteoarthropathy. *Diabet Med* 2015; 32: 267–273.
2. Jirkovská A, Kasalický P, Boucek P, Hosová J, Skibová J. Calcaneal ultrasonometry in patients with Charcot osteoarthropathy and its relationship with densitometry in the lumbar spine and femoral neck and with markers of bone turnover. *Diabet Med*. 2001 Jun; 18: 495–500.
3. Lasschuit J, Center J, Greenfield J, Tonks K. Comparison of calcaneal quantitative ultrasound and bone densitometry parameters as fracture risk predictors in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 00, 1–8 (2019) DOI: 10.1111/dme.14183.
4. Rogers L, Frykberg R, Armstrong D, Boulton A, Edmonds M, Van GH, Hartemann A, Game F, Jeffcoate W, Jirkovska A, Jude E, Morbach S, Morrison WB, Pinzur M, Pitocco D, Sanders L, Wukich DK, Uccioli L. The Charcot foot in diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34: 2123–9.
5. Bem R, Jirkovská A, Fejfarová V, Skibová J, Jude E. Intranasal calcitonin in the treatment of acute Charcot neuroosteoarthropathy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1392–4.
6. Shofler D, Hamedani E, Seun J, Sathananthan A, Katsaros E, Liggan L, Kang S, Pham C. Investigating the Use of Denosumab in the Treatment of Acute Charcot Neuroarthropathy. *J Foot Ankle Surg* 2021; 60: 354–357.



Hyperglykemie zvyšuje riziko restenózy stentu u osob po infarktu myokardu

Nová práce ukázala, že restenóza koronární tepny po implantaci stentu pro akutní infarkt myokardu s elevací úseku ST (STEMI) je během 1. roku po intervenci častější u osob s hyperglykemií, a to u diabetiků i nediabetiků.

Cíl studie

Cílem této práce bylo zhodnotit vliv hyperglykemie na hospitalizace pro restenózu koronární tepny u pacientů po úspěšné perkutánní koronární intervenci (PCI) provedené z důvodu STEMI. Autoři porovnávali jedince s normoglykemií (NG), jedince s hyperglykemií bez diabetu (HG-non-DM) a pacienty s diabetem s hyperglykemií (HG-DM). Hyperglykemie byla definována jako glykemie > 7,8 mmol/l (140 mg/dl).

Metody

Zařazeni byli dospělí pacienti po prvním STEMI s ejekční frakcí $\geq 25\%$ bez předchozí implantace koronárního bypasu. Při přijetí do nemocnice u nich bylo provedeno rutinní vyšetření HbA_{1c}. STEMI byl léčen primární PCI s angioplastikou a následnou implantací stentu. Během 365 dní po přijetí do nemocnice byl sledován výskyt restenózy, která byla definována jako opakované přijetí do nemocnice pro akutní koronární syndrom, u něhož bylo pomocí kvantitativní koronární angiografie potvrzeno, že je způsoben restenózou dříve úspěšně léčené koronární léze.

Výsledky

Do studie bylo zařazeno 336 pacientů odpovídajícího propensity skóre: 112 s NG, 112 s HG-non-DM a 112 s HG-DM. Skupiny se významně nelišily ani z hlediska použitého typu stentu. Během roku sledování došlo k restenóze u 6,5 % jedinců s NG, 14,0 % jedinců s HG-non-DM a 18,5 % jedinců s HG-DM ($p = 0,009$). Souvislost mezi restenózou a hyperglykemií u jedinců bez diabetu zůstala statisticky významná i po zohlednění potenciálních zavádějících faktorů zahrnujících hladinu celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a kreatininu, BMI, systolický a diastolický tlak krve, srdeční frekvenci, věk, užívání statinů a hodnotu HbA_{1c}.

Autoři vysvětlují tuto spojitost tím, že hyperglykemie navozuje endoteliální dysfunkci, což je patofyziologický mechanismus vzniku restenózy. Endoteliální dysfunkce vede k poškození stěny cév, mikrovaskulární obliteraci, zvyšuje oxidativní stres, zánět a agregabilitu trombocytů.

Závěr

Jde o první studii, která hodnotila vliv hyperglykemie na restenózu po PCI pro STEMI u pacientů bez diabetu. Její výsledky ukazují, že hyperglykemie je spojena s rizikem restenózy implantovaného stentu u pacientů s diabetem i bez diabetu.

Zdroj: Mone P, Gambardella J, Minicucci F, et al. Hyperglycemia Drives Stent Restenosis in STEMI Patients. *Diabetes Care*. 2021 Nov; 44(11): e192–e193.

Komentář

Pasqual Mone a spol. v práci „Hyperglycemia Drives Stent Restenosis in STEMI Patients“ popisují výsledky propensity score-matched studie, zahrnující 336 pacientů se STEMI. Nemocní byli rozděleni do skupin podle glykemie, měřené při přijetí k hospitalizaci, přičemž glykemie > 140 mg/dl (7,8 mmol/l) byla hodnocena jako hyperglykemie. Byly tak identifikovány tři skupiny pacientů: skupina s normoglykemií (NG), skupina bez diabetu (anamnesticky?) s hyperglykemií (HG-non-DM) a skupina s diabetem (anamnesticky?) a hyperglykemií (HG-DM). Obě dvě skupiny s hyperglykemií měly potom vyšší riziko „hospitalizace pro restenózu“ v ročním sledování ve srovnání s nemocnými s normoglykemií. Navíc, ve skupině HG-non-DM byla hyperglykemie i nezávislým rizikovým faktorem pro „hospitalizaci pro restenózu“. Studie tedy naznačuje významný vztah mezi



hyperglykemií a rizikem restenózy. Domnívám se však, že k interpretaci této práce je třeba přistupovat opatrně.

Primární cílový ukazatel „hospitalizace pro restenózu“ je v prezentované studii definován jako „hospitalizace pro akutní koronární syndrom, způsobený restenózou ošetřované léze podle kvantitativní koronarografie“. Taková definice sama o sobě vyvolává řadu otázek, např. (i) restenóza se může klinicky manifestovat i jinak než jako akutní koronární syndrom nebo (ii) kvantitativní koronarografie může pomoci detekovat restenózu, ale nemusí pomoci určit „culprit“ lézi, odpovědnou za akutní ischemii. Tedy: cílový ukazatel „hospitalizace pro restenózu“ není totéž jako „restenóza“. Nelze také nezmínit, že prezentovaná práce ukazuje vyšší výskyt akutních koronárních syndromů, způsobených restenózou, než bychom u takového souboru čekali.

Diabetes je dobře známým významným rizikovým faktorem pro restenózu po perkutánní koronární intervenci, ale i pro



kardiovaskulární příhody po infarktu^{1,2}. To je také v souladu s výsledky studie, kde pacienti s diabetem měli (alespoň numericky) nejvyšší riziko hospitalizace pro restenózu. Za problematické však považuji jak samotné hodnocení hyperglykemie při přijetí k hospitalizaci pro STEMI, tak hranici 140 mg/dl (7,8 mmol/l), což je limit pro stanovení diagnózy prediabetes při oGTT³. Skupina HG-non-DM tak z tohoto pohledu představuje velmi nesourodou populaci – pacienti, kterým bude nově diagnostikován diabetes, nemocné s prediabetem, a jedince, kteří mají vyšší vstupní glykemii jenom následkem bohatšího občerstvení těsně před infarktem nebo v důsledku většího stresu, a nemají ani diabetes, ani prediabetes. Zatímco pacienti po infarktu s diabetem mají výrazně horší prognózu, rizika u nemocných s prediabetem a normoglykemií nalačno jsou srovnatelná⁴. Vyšší riziko „hospitalizace pro restenózu“ podle výše uvedené definice ve skupině HG-non-DM tak může být způsobeno výrazným zastoupením nemocných, kteří v době STEMI mají doposud nediodagnostikovaný diabetes. V tomto ohledu je škoda, že autoři neuvádějí hodnoty HbA_{1c}, které by mohly pomoci rozlišit nemocné s prediabetem a diabetem. V interpretaci výsledků studie by také jistě pomohlo zařazení čtvrté, chybějící skupiny, a to nemocných s diabetem a normoglykemií; pokud by jejich riziko restenózy bylo nižší ve srovnání se skupinou HG-DM, šlo by lépe podpořit závěr studie, že „hyperglykemie je odpovědná za horší výsledky u nemocných se STEMI nezávisle na přítomnosti diabetu“.

Na druhou stranu, je dobře známo, že hyperglykemie je spojena s endoteliální dysfunkcí, oxidativním stresem

a aktivací zánětlivých mechanismů, tedy faktory, které mohou přispívat ke vzniku restenózy, navíc zvyšuje i agregabilitu trombocytů, čímž se může podílet na vyšším riziku dalších ischemických příhod u nemocných po STEMI. Ačkoli si nemyslím, že výsledky prezentované studie opravňují autory Pasquala Moneho a spol. k závěru, že hyperglykemie při přijetí k hospitalizaci pro STEMI je nezávislým rizikovým faktorem pro horší prognózu, jedná se jistě o další díl skládačky, která ukazuje složité patofyziologické procesy vedoucí k vysokému riziku dalších ischemických příhod u nemocných po infarktu, kde hyperglykemie jistě může hrát důležitou roli.

prof. MUDr. Petr Ošťádal, Ph.D., FESC
Kardiologické odd., Nemocnice Na Homolce, Praha

Zdroje:

1. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 119–177.
2. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40: 87–165.
3. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan; 44(Suppl 1): S15–S33.
4. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 618–28.



Entresto™
sacubitril/valsartan

LÉK VAŠÍ 1. VOLBY JAKO SOUČÁST ZÁKLADNÍ TERAPIE HFrEF¹

Entresto™ pomáhá pacientům se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí žít déle, s nižším rizikem hospitalizací a cítit se lépe.²⁻⁶

-20%

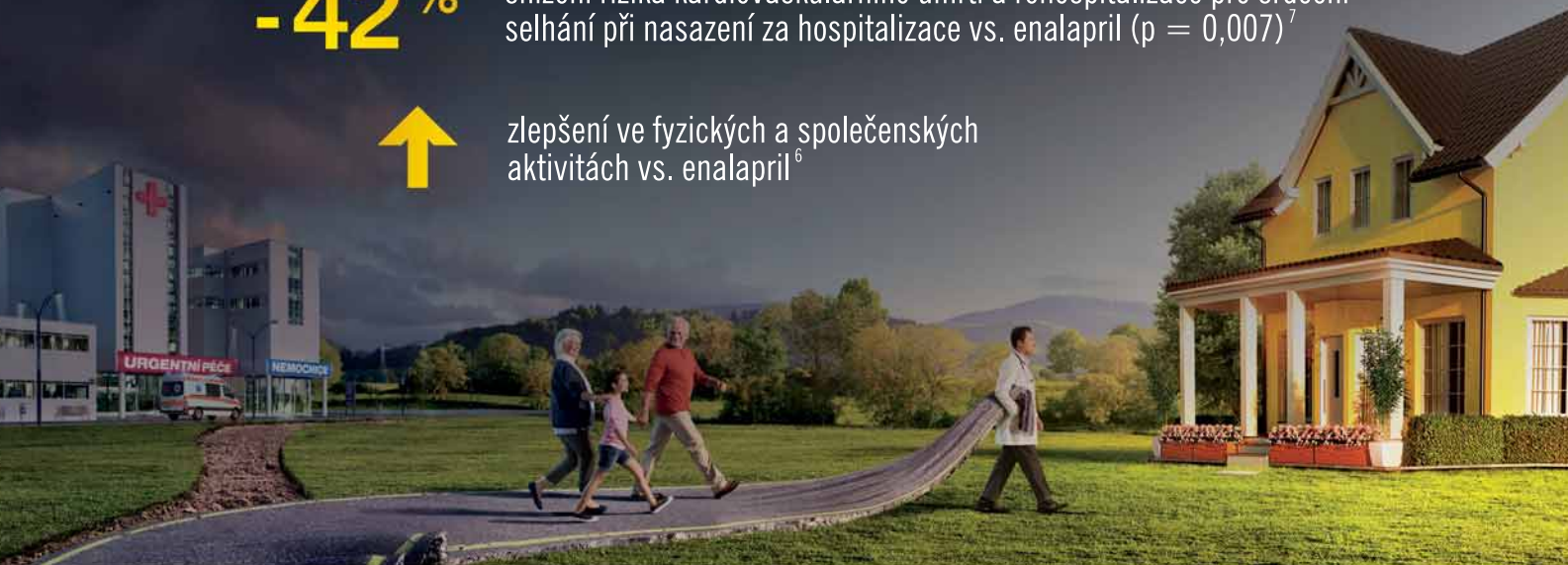
snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí nebo první hospitalizace pro srdeční selhání vs. enalapril ($p < 0,001$)³

-42%

snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí a rehospitalizace pro srdeční selhání při nasazení za hospitalizace vs. enalapril ($p = 0,007$)⁷



zlepšení ve fyzických a společenských aktivitách vs. enalapril⁶



Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety • Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety • Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety

Zkrácená informace • **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje 24,3 mg, 48,6 mg nebo 97,2 mg sacubitrilum a 25,7 mg, 51,4 mg nebo 102,8 mg valsartanum (jako sacubitril et valsartan natrii complexus). **Indikace:** K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí u dospělých pacientů. **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka přípravku Entresto je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denně. Dávka by měla být zdvojnásobena za 2-4 týdny do dosažení cílové dávky jedna tableta 97 mg/103 mg dvakrát denně, podle tolerance pacienta. Při problémech s tolerancí (systolický krevní tlak ≤ 95 mmHg, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce) se doporučuje úprava dávek souběžných léčivých přípravků, přechodná titrace dávek přípravku Entresto směrem dolů nebo jeho vysazení. **Kontraindikace:** Současné užívání ACE inhibitorů. Přípravek Entresto nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitorem. Angioedém související s předchozí léčbou ACE inhibitory nebo s léčbou ARB v anamnéze. Dědičný nebo idiopatický angioedém. Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Závažná porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** **Duální blokáda RAAS** • Léčba kombinací sakubitril/valsartan nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky kombinace sakubitril/valsartan. • Kombinace sakubitril/valsartan s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje. • Přípravek Entresto obsahuje valsartan, a proto nemá být podáván současně s jiným přípravkem obsahujícím ARB. **Hypotenze** • Léčba nemá být zahájena, dokud STK není ≥ 100 mmHg. U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byly hlášeny případy symptomatické hypotenze, zejména u pacientů ve věku ≥ 65 let, pacientů s renálním onemocněním a pacientů s nízkým STK (< 112 mmHg). Při zahajování léčby kombinací sakubitril/valsartan nebo během titrace dávek je třeba rutinně monitorovat krevní tlak. Symptomatická hypotenze se objeví pravděpodobněji, pokud byl pacient v objemové depleci, např. při léčbě diuretiky, dietním omezení soli, průjmu nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemová deplece mají být korigovány před zahájením léčby kombinací sakubitril/valsartan, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyvážena oproti riziku objemového přetížení. **Porucha funkce ledvin** • Pacienti s lehkou a středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze. U pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění se podávání přípravku Entresto nedoporučuje. Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se sníženou funkcí ledvin. Riziko může být dále zvýšeno dehydratací nebo současným užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID). **Hyperkalemie** • Léčba nemá být zahájena, pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l. Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se zvýšeným rizikem hyperkalemie, i když hypokalemie se může také vyskytnout. Pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l, je třeba zvážit vysazení. **Angioedém** • U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání kombinace sakubitril/valsartan ihned ukončeno a má být poskytnuta vhodná léčba a sledování až do doby kompletního a trvalého ústupu známek a příznaků. Přípravek nesmí být znovu podán. Angioedém spojený s otokem laryngu může být fatální. Pokud je pravděpodobné, že je obstrukce dýchacích cest způsobena otokem jazyka, glottis nebo hrtanu, je třeba nasadit rychle vhodnou terapii, např. roztok adrenalinu 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) a/nebo přijmout opatření nutná k zajištění průchodných dýchacích cest. Pacienti černošské rasy mají zvýšenou vlnivost k rozvoji angioedému. **Pacienti se stenózou renální arterie** • Kombinace sakubitril/valsartan může zvyšovat hladinu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů bilaterální nebo unilaterální stenózou renální arterie. U pacientů se stenózou renální arterie je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se sledovat renální funkce. **Pacienti s poruchou funkce jater** • U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami AST/ALT více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí je k dispozici omezená klinická zkušenost. U těchto pacientů může být expozice zvýšena a bezpečnost není stanovena. Pokud se přípravek používá u těchto pacientů, doporučuje se dbát opatrnosti. **Interakce:** Opatrnosti je zapotřebí při současném podání se statiny, sildenafilem, lithiem, kalium šetřícími diuretiky včetně antagonistů mineralokortikoidů (např. spironolakton, triamteren, amilorid), náhradami draslíku nebo solemi s obsahem draslíku, nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních COX-2 inhibitorů, inhibitorů OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (např. rilampin, cyclosporine) nebo MPR2 (např. ritonavir). **Těhotenství a kojení:** Užívání kombinace sakubitril/valsartan se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství. Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojenců novorozenců/děti se přípravek nedoporučuje během kojení. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** Hyperkalemie, hypotenze, porucha funkce ledvin. **Časté:** Kašel, anémie, hypokalemie, hypoglykemie, závrať, bolest hlavy, synkopa, ortostatická hypotenze, průjem, nauzea, gastritida, selhání ledvin, únava, astenie. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 14, 20, 28, 56, 168 nebo 196 potahovaných tablet nebo vícenásobná balení obsahující 168 (3 balení po 56) nebo 196 (7x28) potahovaných tablet (pouze dvě nejvyšší síly). **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/15/1058/001-022. **Datum registrace:** 19.11.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 19.5.2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irsko. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

REFERENCE: 1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;00:1-128. 2. SPC přípravku Entresto. 3. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al; for the PARADIGM-HF Investigators. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993-1004. 4. Packer M, McMurray JJV, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared With Enalapril on the Risk of Clinical Progression in Surviving Patients With Heart Failure. Circulation. 2015;131:54-61. 5. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, et al. Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. Circ Heart Fail. 2017;10(8):e003430. 6. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL, et al. Effects of sacubitril/valsartan on physical and social activity limitations in patients with heart failure: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. JAMA Cardiol. 2018;3(6):498-505. 7. Morrow DA, Velazquez EJ, et al. Clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure randomly assigned to sacubitril/valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial. Circulation. 2019;139(19):2285-2288.

ENTRESTO™ je ochranná známka společnosti Novartis AG.

Novartis s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com

NOVARTIS | Reimagining Medicine



Komentář k doporučeným postupům ADA a EASD

prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.
Diabetologické centrum, 1. interní klinika, FN Plzeň

V roce 2020 byla založena příčiněním anglického diabetologa prof. Richarda Holta ze Southamptonu a americké diabetoložky prof. Anne Peters z Los Angeles pracovní skupina, která pracovala na vytvoření doporučeného postupu pro diagnostiku a léčbu osob s diabetem 1. typu. Finální verze doporučení byla publikována koncem r. 2021 v Diabetes Care a v časopise Diabetologia.



prof. Richard Holt
Southampton, UK



prof. Anne Peters
Los Angeles, USA

Doporučení se nezabývá diabetem 1. typu u dětí a ani se nevěnuje diagnostice a léčbě pozdních komplikací diabetu. Celková prevalence diabetu 1. typu je 5,9 na 100 000 obyvatel, ale varovný je významný nárůst incidence v posledních 50 letech. V současnosti je incidence diabetu 1. typu (DM1) 15/100 000 osob. Protože se v posledních 10 letech zcela změnila léčebná taktika zavedením kontinuálních monitorů glykemie do praxe, je komplexní doporučený postup velice potřebný. Nyní by každý diabetik 1. typu měl být vybaven kontinuální monitorací glykemie, která otevírá nevídané možnosti. Cílem doporučeného postupu je podpořit a urychlit zavedení moderních technologií do ambulantní praxe.

Vzhledem k tomu, že je diagnostika a léčba diabetu 1. typu v ČR na velmi vysoké úrovni, a protože je doporučený postup připraven plošně i pro státy s horší kvalitou péče, doporučuji vám prostudovat v první řadě podtržené bloky, které mne nejvíce zaujaly.

Doporučený postup se skládá z těchto hlavních bloků:

Diagnostika diabetu 1. typu

- Diferenciální diagnostika diabetu 1. a 2. typu.
- Diferenciální diagnóza DM1 a monogenního diabetu.

Cíle léčby diabetu 1. typu

- Optimalizace léčby inzulínem (kontrola glykemie bez hypoglykemií).
- Prevence kardiovaskulárních komplikací.
- Racionální využívání postupů, které zlepšují kvalitu života (moderní technologie).

Taktika léčby

- Léčba diabetu pacientem, edukace a podpora.
- Monitoring glykemie.
- HbA_{1c}.
- Kapilární monitorace glykemie, selfmonitoring glukometry.
- Kontinuální monitoring glykemie.
- Měření ketolátek.

Léčba inzulínem

- Zvolení taktiky inzulínové léčby (druh inzulínu, IIT).
- Způsoby aplikací inzulínu (inzulínová pera, pumpy, způsob aplikace inzulínu).
- Vedlejší účinky (hypoglykemie, vzestup hmotnosti, kožní reakce).
- Alternativní cesty podání inzulínu.

Hypoglykemie

Doporučení úpravy chování vzhledem k diabetu

- Dieta.
- Alkohol, drogy.
- Kouření.
- Fyzická aktivita (sport).
- Nemoci.
- Řízení.
- Zaměstnání.
- Cestování.
- Náboženské a národní zvyklosti.

Psychosociální problémy – u 20–40 % osob s DM1

- Sociální a finanční stav ovlivňuje zdraví.
- Psychosociální intervence.
- Diabetická ketoacidóza.

Transplantace pankreatu a beta-buněk Podpůrná léčba

- Metformin.



- Pramlintid.
- GLP-1.
- SGLT2 inhibitory.

Speciální skupiny DM1

- Gravidita.
- Senioři.
- Osoby s pozdními komplikacemi.

Hospitalizované osoby s DM1

Nyní se zaměřím na prevenci kardiovaskulárních komplikací, které jsou hlavní příčinou smrti u DM1.

Mikrovaskulární komplikace diabetu pozvolna ustupují, díky těsné kontrole glykemie, ale riziko rozvoje aterosklerózy je stále u osob s DM1 extrémně vysoké. Kardiovaskulární (KV) komplikace se objevují u DM1 o 10–15 let dříve než u nediabetiků. Proto doporučuji ESC/EASD guidelines z r. 2019 dělit diabetiky z pohledu KV rizika do 3 skupin:

Velmi vysoké riziko vzniku KV komplikace (pacienti s diabetem a KV onemocněním, nebo s retinopatií, nefropatií a hypertrofií levé komory srdeční, nebo s třemi rizikovými faktory [věk, hypertenze, dyslipidemie, obezita, kouření], nebo diabetiky 1. typu s dobou trvání diabetu více než 20 let).

Vysoké riziko KV komplikací je u diabetiků s trváním choroby více než 10 let + jakýkoliv další rizikový faktor (třeba hypertenze).

Střední riziko je u DM1 pod 35 let s trváním diabetu méně než 10 let, bez ostatních rizikových faktorů.

To znamená, že riziko KV příhody u DM1 stoupá s dobou trvání diabetu nezávisle na glykemii. Silným rizikovým faktorem je periferní inzulínová rezistence, která vzniká při aplikaci inzulínu do periferie, kde je koncentrace inzulínu 2–2,5x vyšší než v portální žíle. Za fyziologických podmínek je 50–60 % inzulínu produkovaného v pankreatu zachyceno v játrech. Vysoká periferní koncentrace inzulínu vede ke vzniku inzulínové rezistence, obezité (v USA v r. 2021 byla zjištěna nadváha u 33 % a obezita u 32 % osob) a k dalšímu zvyšování dávky inzulínu. Inzulínová rezistence vzniká i u dobře kontrolovaných DM1 a nekoreluje s glykemií.

Jak proti ní bojovat? Ideální by byla intraperitoneální aplikace inzulínu, pomohla by inzulínová analogá s jaterní preferencí, ale tyto postupy se zatím nepodařilo v praxi realizovat. V současnosti je nutné se zaměřit na normalizaci hmotnosti, možná i za pomoci antiobezitik z rodiny GLP-1 analog. Normalizace hmotnosti je provázána snížením celkové dávky inzulínu. Léčba statiny je samozřejmostí u všech diabetiků nad 40 let věku a u mladých diabetiků 1. typu po 20 letech léčby. Cílová hodnota LDL cholesterolu by měla být u osob ve velmi vysokém riziku pod 1,4 mmol/l a u většiny diabetiků pod 1,8 mmol/l při použití kombinace statinu a ezetimibu. Součástí léčby každého diabetika, především 1. typu, by měla být pravidelná fyzická aktivita.

Závěr

V současnosti nestačí při léčbě diabetika pouze kontrolovat glykemii, ale zaměřit se také na kontrolu hmotnosti spojenou s celkovou dávkou inzulínu, nízkokalorickou dietu s vysokým podílem vlákniny s výběrem kvalitních základních potravin a na pravidelnou fyzickou aktivitu.

Vybraná témata z nových doporučení ADA/EASD pro diagnostiku a léčbu dospělých s diabetem 1. typu

Společná pracovní skupina ADA a EASD v roce 2021 vypracovala a vydala nová doporučení pro léčbu diabetu 1. typu (DM1) u dospělých osob. Zohledňují rychlý vývoj nových terapeutických možností a technologií. Shrnujeme vybraná témata přínosná i pro státy s vysokou kvalitou diabetologické péče, jako je Česká republika.

Vyšetření u dospělých se suspektním diabetem 1. typu

Doporučeno je **stanovení protilátek proti Langerhansovým ostrůvkům**, primárně proti dekarboxyláze kyseliny glutamové

(anti-GAD). V případě negativity je třeba doplnit vyšetření protilátek proti ostrůvkové tyrosinofosfatáze 2 (IA2) anebo zinkovému transportéru 8 (ZnT8). Již se nedoporučuje stanovení protilátek proti buňkám ostrůvků (ICA) (nepřesný test překonaný



měření jednotlivých protilátek). Negativita protilátek nevyklučuje DM1, protože 5–10 % osob s nově diagnostikovým DM1 nemá pozitivní protilátky. U jedinců s negativitou protilátek do 35 let věku je stále nejpravděpodobnější diagnózou DM1, je ale třeba posoudit přítomnost známek monogenního diabetu a diabetu 2. typu (DM2). U osob nad 35 let a se stoupajícím věkem je při negativitě protilátek stále pravděpodobnější přítomnost DM2. Bez ohledu na pozitivitu protilátek by měla být zahájena léčba inzulinem, pouze u jedinců s klinickým průběhem naznačujícím spíše DM2 může být vhodná neinzulinová antidiabetická léčba za pečlivého monitorování a edukace, aby mohl být případně rychle nasazen inzulin.

Při negativitě protilátek je u pacientů do 35 let s klinickými charakteristikami monogenního diabetu a u pacientů nad 35 let za 3 roky po diagnóze s nejistotou o typu DM doporučeno **stanovení C-peptidu**. Je indikováno pouze u pacientů léčených inzulinem. Namísto klasického stimulačního testu je vhodné stanovení z náhodného vzorku krve (současně s glukózou) odebraného do 5 hodin po jídle. Hodnoty C-peptidu > 600 pmol/l svědčí pro DM2 (po 3 letech je reklasifikováno asi 11 % pacientů s původní diagnózou DM1). Hodnoty < 200 pmol/l potvrzují diagnózu DM1, při hladině 200–600 pmol/l je doporučeno opakovat vyšetření po > 5 letech. Stanovení C-peptidu v plazmě je přesnější než v moči a není ovlivněno renální funkcí. Při použití poměru C-peptid : kreatinin v moči je hraniční hodnotou těžké deficience inzulinu hodnota < 0,2 nmol/mol.

Monogenní diabetes je třeba zvažovat u pacientů, kteří splňují v době diagnózy některé z následujících kritérií: věk do 35 let, $HbA_{1c} < 58$ mmol/l, DM u některého z rodičů nebo známky monogenního DM (cysty v ledvinách, parciální lipodystrofie, hluchota zděděná po matce, těžká inzulinová rezistence bez obezity). U osob ve věku 6 měsíců až 35 let lze k identifikaci monogenního DM použít od srpna 2021 online kalkulátor na www.diabetesgenes.org/mody-probability-calculator. Molekulární genetické vyšetření se provádí pouze u pacientů s negativitou protilátek a hladinou C-peptidu (ne nalačno) > 200 pmol/l. Vzhledem k tomu, že v minulosti nebyl monogenní DM příliš zohledňován, je možné zvážit genetické vyšetření u všech osob s DM diagnostikovaným do 6 měsíců věku bez ohledu na současný věk, protože přes 80 % z nich má monogenní novorozenecký diabetes a u 30–50 % s mutací ATP senzitivních draslíkových kanálů (K_{ATP}) lze nahradit léčbu inzulinem za sulfonylureu.

Čas v cílovém rozmezí glykemie (TIR, time in range)

Mezi další vyšetření u DM1 doplňující HbA_{1c} a monitorování glukózy patří procento času stráveného v cílovém rozmezí

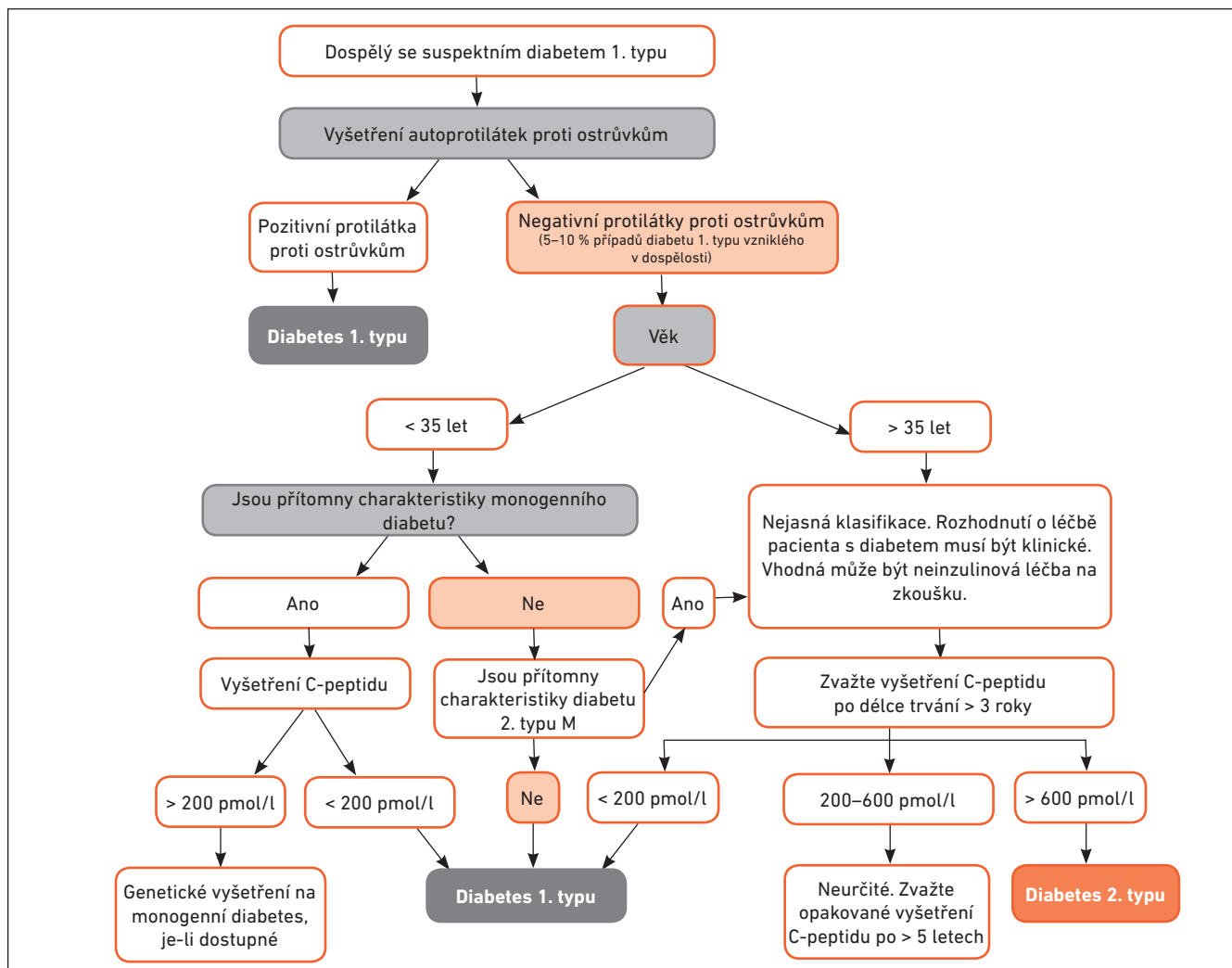
(TIR, time in range) dle dat z kontinuálního monitorování glukózy. Přináší podrobnější klinické informace než hladina HbA_{1c} a jeho hodnota souvisí s výskytem mikrovaskulárních komplikací. Za cílové rozmezí je obvykle považována hladina glukózy 3,9–10 mmol/l. Hodnoty < 3,9 mmol/l jsou považovány za rizikové (TBR, time bellow range) a hodnoty < 3,0 mmol/l za klinicky významnou hypoglykémii. TIR 70 % zhruba odpovídá HbA_{1c} 53 mmol/mol. Podle mezinárodního konsenzu by většina pacientů s DM1 měla mít TIR > 70 %, TBR < 4 % a čas s klinicky významnou hypoglykemií < 1 %. U starších osob s dlouhým trváním DM1 je primárním cílem TBR < 1 %.

Nové adjunktivní léky

I když je v léčbě DM1 zásadní inzulin, může být dosažení cílových hodnot glykemie při jeho podávání spojeno s rizikem hypoglykemie. Inzulinová léčba může vést také k nechťěnému nárůstu tělesné hmotnosti, která navozuje inzulinovou rezistenci, navíc neovlivňuje patofyziologické poruchy, jako je dysfunkce b-buněk, a nechrání pacienty před zvýšeným rizikem kardiovaskulárních (KV) komplikací. Podpořit léčbu inzulinem a pokrýt další terapeutické cíle může adjunktivní terapie, např. GLP-1 RA a SGLT2i.

GLP-1 RA byly hodnoceny u pacientů s DM1 ve 2 indikacích. První z nich je zpomalení poklesu funkce b-buněk v době stanovení diagnózy, které v 1 studii prokázal liraglutid v kombinaci s anti-IL-21. Druhou indikací je adjunktivní léčba, která omezí sekreci glukagonu, zpomalí vyprazdňování žaludku, podpoří pocitu sytosti a snížení tělesné hmotnosti. Nejrozsáhlejší studie byly provedeny s liraglutidem a prokázaly pokles HbA_{1c} o 2–4 mmol/mol, snížení tělesné hmotnosti o cca 5 kg a snížení dávek inzulinu. U pacientů s reziduální tvorbou C-peptidu dosahují GLP-1 RA většího poklesu HbA_{1c} a jsou bezpečnější s nižším rizikem ketozy. Není dosud známo, zda u pacientů s DM1 vedou GLP-1 RA ke snížení rizika KV příhod, které bylo prokázáno u nemocných s DM2. Tato antidiabetika nejsou schválena k léčbě DM1, ale mají schválenou indikaci k léčbě obezity. Proto je možné je využít u obézních pacientů s DM1.

Inhibitory SGLT1 nebo SGLT1/2 vedly ve studiích s pacienty s DM1 ke snížení HbA_{1c} , zvýšení TIR, redukci tělesné hmotnosti a snížení krevního tlaku. V EU byla schválena nízká dávka dapagliflozinu (5 mg) a sotagliflozinu (200 mg) u pacientů s DM1 a BMI ≥ 27 kg/m². Z důvodu rizika diabetické ketoacidózy je ale třeba pečlivě vybrat pacienty, správně upravit dávky inzulinu, zahájit léčbu SGLT2i nízkou dávkou a pravidelně měřit ketolátky. V současné době je jen málo dat o tom, zda lze příznivé KV a renální účinky a účinky na srdeční selhání doložené u SGLT2i při léčbě pacientů s DM2



Obrázek Algoritmus vyšetření osob se suspektním diabetem 1. typu u nově diagnostikovaných dospělých vycházející z dat od bělošské evropské populace

aplikovat i na osoby s DM1. Ovšem výsledky studií se SGLT2i u osob bez diabetu naznačují, že by mohly mít tento přínos i u pacientů s DM1.

Prevence aterosklerózy

Kromě kompenzace glykemie je i u DM1 významná prevence KV onemocnění, zejména kompenzace hypertenze a dyslipidemie. V prevenci KV příhod a mikrovaskulárních komplikací lze doporučit cílovou hodnotu **krevního tlaku** < 140/90 mmHg. Pacientům s vyšším rizikem KV onemocnění nebo s mikrovaskulárními komplikacemi, zejména postižením ledvin, je doporučena hodnota krevního tlaku < 130/80 mmHg. Terapií první volby by měly být ACE inhibitory nebo sartany.

Podle observačních studií je **hypolipidemická léčba** u osob s DM1 bez KV onemocnění spojena s 22–44% snížením rizika KV onemocnění nebo smrti. Podle doporučení pro DM2 lze zvážit podávání středních dávek statinů u pacientů starších 40 let a u pacientů ve věku 20–39 let s dalšími KV rizikovými faktory nebo KV rizikem > 10 %. Někdy je nutné podávání ezetimibu nebo inhibitorů PCSK9.

U všech pacientů s DM1 a KV onemocněním je třeba zvážit protidestičkovou léčbu. Vyšetření ICHS je vhodné u pacientů s atypickými srdečními příznaky, známkami cévního onemocnění nebo odchylkami na EKG.

Zdroj: Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2021 Nov; 44(11): 2589–2625.



Doporučení pro monitorování glukózy pomocí glukózových senzorů

Podle doporučeného postupu České diabetologické společnosti pro Použití glukózové pumpy a glukózových senzorů u pacientů s diabetem léčených inzulínem z roku 2019 může okamžité monitorování glukózy (FGM, flash glucose monitoring) u pacientů s diabetem 1. typu v porovnání se selfmonitoringem glykemie pomocí osobních glukometrů (SMBG) zlepšit bezpečnost léčby. Jde o silný konsenzus, kdy autoři navrhnou používat FGM namísto SMBG jako prevenci hypoglykemie. Otevřené kontinuální monitorování glykemie (CGM, continuous glucose monitoring) je doporučeno u dospělých pacientů s diabetem 1. typu, kteří jsou schopni a ochotni používat přístroj téměř denně. Doporučení vychází z doloženého snížení hladiny HbA_{1c} bez vzestupu rizika hypoglykemií u pacientů s nedostatečnou glykemickou kompenzací a snížení rizika hypoglykemií u pacientů s výbornou kompenzací. U osob s poruchou rozpoznání hypoglykemie je doporučeno CGM spíše než FGM.

Okamžité monitorování glukózy

FGM jako alternativa kontinuálního monitorování glukózy (CGM) umožňuje zobrazení hladiny glukózy ve chvíli, kdy je přijímač přiložen do těsné blízkosti senzoru. Přístroj naměřené hodnoty ukládá a umožňuje retrospektivně načíst předchozí data či zobrazit aktuální trend vývoje hladin glukózy. Dostupné je v současné době pouze zařízení Freestyle Libre, které nabízí profesionální a osobní monitoraci. Profesionální varianta není nyní v ČR dostupná. K dispozici je systém pro osobní monitoraci, kdy pacient sám přikládá několikrát denně přijímač k senzoru a zaznamenává hladinu glukózy. Zaznamenané informace jsou pak k dispozici kdykoliv při naskenování systému.

Důkazy z klinických studií s FGM

Multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná studie z roku 2016 prokázala u pacientů s diabetem 1. typu a uspokojivou kompenzací (HbA_{1c} ≤ 58 mmol/mol, průměrně 50 mmol/mol) po 6 měsících používání systému Freestyle Libre významné zkrácení doby strávené v hypoglykemii (< 3,9 mmol/l) o 38 % v porovnání se SMBG. Mezi skupinami nebyl zjištěn rozdíl ve výskytu závažných hypoglykemií a v hladině HbA_{1c}.

Freestyle Libre byl také hodnocen u pacientů s diabetem 2. typu léčených intenzifikovanou inzulínovou terapií v režimu bazál-bolus. V 6měsíční randomizované, kontrolované studii snížil u pacientů se vstupní hodnotou HbA_{1c} 58–108 mmol/l (průměrně 72 mmol/mol) čas strávený v hypoglykemii < 3,9 mmol/l o 43 %, resp. < 3,1 mmol/l o 53 % v porovnání se SMBG. Hodnota HbA_{1c} se při používání FGM v porovnání se SMBG nezměnila. Další 6měsíční otevřené sledování pacientů, kteří nadále používali FGM, ukázalo pokračující snížení výskytu hypoglykemie.

U pacientů s poruchou rozpoznávání hypoglykemie je ale podle 8týdenní studie v prevenci hypoglykemie účinnější CGM než FGM.

Důkazy o přínosu CGM u pacientů s nedostatečnou kompenzací

Několik studií prokázalo snížení HbA_{1c} při používání CGM v porovnání se SMBG u pacientů s diabetem 1. typu a hladinou HbA_{1c} ≥ 53 mmol/l. Toto snížení HbA_{1c} nebylo na rozdíl od SMBG provázeno zvýšením výskytu biochemicky zachycené hypoglykemie. Zlepšení HbA_{1c} během 6 měsíců bylo zachováno i během následného 6měsíčního sledování, a to i při snížení frekvence ambulantních kontrol. Bylo provázeno poklesem výskytu těžkých hypoglykemií v porovnání s prvními 6 měsíci studie. V současné době probíhají studie s CGM u pacientů s diabetem 1. i 2. typu léčených intenzifikovaným inzulínovým režimem.

Důkazy o přínosu CGM u pacientů s výbornou kompenzací

V porovnání se SMBG vedlo používání CGM u pacientů s diabetem 1. typu a HbA_{1c} < 53 mmol/mol v 6měsíční studii ke snížení výskytu biochemicky ověřené hypoglykemie (< 3,9 mmol/l) při udržení hladiny HbA_{1c} pod 53 mmol/mol. Ve prospěch CGM hovořily také výsledky týkající se doby strávené s glykemií ≤ 3,3 mmol/l, s glykemií 4,0–10 mmol/l a kombinovaného parametru zahrnujícího HbA_{1c} a výskyt hypoglykemií. Přínos byl patrný u všech věkových skupin.

CGM u těhotných žen s diabetem 1. typu

V randomizované studii s těhotnými ženami bylo použití CGM spojeno s lepšími výsledky u novorozenců zřejmě z důvodu



nižší expozice hyperglykemií. U žen s CGM se prodloužila doba strávená v cílovém rozmezí a zkrátila doba nad cílovým rozmezím. Výskyt hypoglykemií ani těžkých hypoglykemií se nezměnil. Přínos zahrnoval nižší incidenci hypertrofických novorozenců, méně častou hospitalizaci novorozenců na JIP > 1 den a kratší dobu celkové hospitalizace.

Závěr

Na základě uvedených důkazů doporučuje ČDS u pacientů s diabetem 1. typu používání FGM oproti SMBG v prevenci

hypoglykemie a použití otevřené CGM u dospělých pacientů s diabetem 1. typu, kteří mají HbA_{1c} nad cílovou hodnotou, nebo kteří mají výbornou kompenzaci glykemie, pokud jsou schopni a ochotni používat přístroj téměř denně. U pacientů s diabetem 1. typu a poruchou rozpoznávání hypoglykemie je doporučena CGM oproti FGM.

Zdroj: Prázný M, Rušavý Z, Šumník Z, et al. Použití glukózové pumpy a glukózových senzorů u pacientů s diabetem léčeným inzulínem. Klinické doporučené postupy. Dostupné na: <https://kdp.uzis.cz/res/guideline/pouziti-inzulinove-pumpy-glukozovych-senzoru-u-pacientu-s-diabetem-lecenyh-inzulinem-final.pdf> (navštíveno 9. 2. 2021).

Komentář

doc. MUDr. Denisa Janíčková Žďárská, Ph.D.
Diabetologické centrum, Ústřední vojenská nemocnice, Praha

Systémy monitorace glukózy v reálném čase (real-time), ať již okamžitá monitorace glukózy (FGM) či kontinuální monitorace (CGM), představují revoluci v selfmonitoringu. Podobně jako byl před 30 lety vnímán příchod glukometrů, dnes vidíme další zásadní posun právě v real-time monitoringu. Najednou není pacient odkázán na jednotkové hodnoty glykemie za den (i čtyři hodnoty za den dlouhodobě jsou poměrně vyčerpávající), k dispozici jich může mít desítky v případě FGM či kontinuální informaci při použití systému CGM. Čím více měření máme, tím lepší bude naše kompenzace a riziko komplikací akutních i chronických poklesne.

Hladina glukózy v organismu osciluje poměrně výrazně, každá bližší specifikace je velmi cenná. Ani časté měření glukometrem (třeba i 8–10x denně) nedokáže dostatečně postihnout trend vývoje glykemie během celého dne a noci. Při použití real-time monitoringu oceníme nejen znalost aktuální hodnoty, ale i predikci trendů. Tato kompletní informace a možnost na ni reagovat pak vede ke snížení rizika hypoglykemie a navýšení doby strávené v cílovém čase (TIR), což je jedním ze základních benefitů real-time monitorace. Nejen zlepšení kompenzace, ale zásadní pozitivní dopad na kvalitu života jsou přednostmi real-time monitoringu. V současné době jsou systémy hrazeny pouze pro pacienty s DM 1. typu. Ne, že by pro pacienty s DM 2. typu nebyly vhodné, nicméně prozatím nejsou hrazeny. I když ve své ambulanci mám některé pacienty s DM 2. typu (ani ne na inzulínu), kteří si senzory kupují. Indikováni jsou, jednoduše řečeno, všichni, kteří chtějí a jsou ochotni senzory nosit téměř denně.

Se zavedením úhrad systémů real-time monitoringu jsme svědky narůstajícího počtu pacientů, kteří tyto technologie užívají. Jednoznačně vede dětská populace se systémy CGM. Dle projektu ČENDA užívalo CGM v roce 2017 37,9 %

dětských diabetiků, v roce 2019 to bylo již 74,8 %. Pro dospělou populaci nejsou k dispozici přesná data o prevalenci, odhady v ČR se pohybují okolo 50 % pacientů s DM 1. typu (dohromady FGM i CGM). Dle dat z T1D Exchange registry (data z USA) se počet pacientů léčených za pomoci senzorové technologie zvýšil ze 7 % (2010–2012) na 30 % (2016–2018). Sledovaný soubor pacientů zahrnoval především děti a mladé diabetiky (56 % pod 18 let věku). Hlavní překážkou pro široké použití real-time monitoringu již nejsou ani tak finanční důvody (pojišťovna pokrývá plně celý rok), ale spíše nedostatečná síť poskytovatelů zdravotní péče – diabetologů s nasmlouvanými výkony ze strany zdravotních pojišťoven a možností preskripce FGM či CGM. Dále pak určitý konzervatismus ze strany lékařů i pacientů, kteří nejsou nakloněni moderním technologiím, a také náročná edukace a čas při použití real-time monitoringu. Pravdou je, že v případě FGM náročnost edukace není tak zatěžující, jako je tomu u CGM. Odpadá zde například nutnost edukace ohledně nastavení a zvládání alarmů.

Dle mého názoru zavedení a úhrada systémů real-time monitorace je jedním ze zlomových momentů, které diabetologie za posledních 20 let zažívá.

Zdroje:

1. Foster NC, Beck RW, Miller KM, Clements MA, Rickels MR, DiMeglio LA, Maahs DM, Tamborlane WV, Bergenstal R, Smith E, Olson BA, Garg SK. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther.* 2019 Feb; 21(2): 66–72. doi: 10.1089/dia.2018.0384. Epub 2019 Jan 18. Erratum in: *Diabetes Technol Ther.* 2019 Apr; 21(4): 230. PMID: 30657336; PMCID: PMC7061293.
2. Šumník Z, Pavlíková M, Pomahačová R, Venháčová P, Petruželková L, Škvor J, Neumann D, Vosáhlo J, Konečná P, Čížek J, Strnadel J, Průhová Š, Cinek O; ČENDA Project Group. Use of continuous glucose monitoring and its association with type 1 diabetes control in children over the first 3 years of reimbursement approval: Population data from the ČENDA registry. *Pediatr Diabetes.* 2021 May; 22(3): 439–447. doi: 10.1111/pedi.13184. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33533545.



JDE TO I BEZ PÍCHÁNÍ DO PRSTU

Více se dozvíte na [FreeStyleLibre.cz](https://www.FreeStyleLibre.cz),
nebo na bezplatné infolince **800 189 564**.



**FreeStyle
Libre**

SYSTÉM PRO OKAMŽITÉ MONITOROVÁNÍ GLUKÓZY



life. to the fullest.

Abbott

Čtečka FreeStyle Libre

Výrobce: Abbott Diabetes Care Ltd., Range Road, Witney, Oxon, OX29 0YL, UK. **Oprávněný zástupce pro EU:** Abbott B.V., Wegalaan 9, 2132 JD Hoofddorp, The Netherlands. **Indikace pro použití:** Čtečka systému pro okamžité monitorování glukózy FreeStyle Libre při použití se senzorem FreeStyle Libre je indikována pro měření hladin glukózy v tkáňovém moku u osob s diabetem mellitem (ve věku od 4 let), včetně těhotných žen. Čtečka a senzor mají sloužit jako náhrada za měření glykémie při samostatné léčbě diabetu včetně dávkování inzulínu. Indikace pro děti (věk 4-12 let) je omezena na děti pod dohledem pečovatele ve věku min. 18 let. Pečovatel zodpovídá za práci se čtečkou a senzorem nebo pomoc dítěti při práci se čtečkou a senzorem a také za interpretaci nebo pomoc dítěti při interpretaci zjištěných hodnot koncentrace glukózy ze senzoru. **Vlastnosti:** Čtečka se používá k získání hodnot koncentrace glukózy ze senzoru. Poskytuje přístup k informacím o hodnotách glukózy a o systému a zobrazí aktuální hodnoty koncentrace glukózy společně s grafem a šipkou označující směr, kterým se hodnota koncentrace glukózy pohybuje. Fyziologické rozdíly mezi tkáňovým mokem a kapilární krví mohou vést k rozdílu ve zjištěných hodnotách koncentrace glukózy. V době rychlé změny glykémie, např. po jídle, podání dávky inzulínu nebo po cvičení, mohou být pozorovány rozdíly v hodnotách koncentrace glukózy v tkáňovém moku a v kapilární krvi. Skenování by mělo být prováděno nejméně každých 8 hodin pro co nejpřesnější výsledky. Méně časté skenování může vést ke ztrátě údajů o naměřených hodnotách. Vestavěný glukometr lze použít ke kontrole ketoláték v krvi. Použití systému u dialyzovaných osob nebo osob mladších 4 let nebylo vyhodnoceno. **Výstraha:** Pacienti by neměli ignorovat příznaky, které mohou být způsobeny nízkou nebo vysokou glykemií. Pokud mají příznaky, které neodpovídají hodnotám glukózy zjištěným senzorem, nebo pokud mají podezření, že jejich hodnoty mohou být nepřesné, lze hodnotu zkontrolovat provedením testu vpichem do prstu s použitím glukometru, případně by se měli ujistit, že se senzor neuvolnil. **Upozornění:** Čtečka je určena k použití pouze jednou osobou. **Číslo notifikované osoby:** 2797.

Senzor FreeStyle Libre

Výrobce: Abbott Diabetes Care Ltd., Range Road, Witney, Oxon, OX29 0YL, UK. **Oprávněný zástupce pro EU:** Abbott B.V., Wegalaan 9, 2132 JD Hoofddorp, The Netherlands. **Indikace pro použití:** Senzor systému pro okamžité monitorování glukózy FreeStyle Libre při použití s kompatibilním zařízením je indikován pro měření koncentrace glukózy v tkáňovém moku u osob s diabetem mellitem (ve věku od 4 let), včetně těhotných žen. Senzor a kompatibilní zařízení jsou určeny jako náhrada za měření glykémie při samostatné léčbě diabetu

včetně dávkování inzulínu. Indikace pro děti (věk 4-12 let) je omezena na děti pod dohledem pečovatele ve věku min. 18 let. Pečovatel zodpovídá za práci se čtečkou a senzorem nebo pomoc dítěti při práci se čtečkou a senzorem a také za interpretaci nebo pomoc dítěti při interpretaci zjištěných hodnot koncentrace glukózy ze senzoru. **Popis:** Senzor se dodává ve dvou částech: balení senzoru a aplikátor senzoru. Senzor se připravuje a aplikuje na zadní stranu horní části paže. Senzor má malý ohebný hrot, který se zavade těsně pod kůži. Senzor lze nosit až 14 dní. Použití systému u dialyzovaných osob nebo osob mladších 4 let nebylo vyhodnoceno. **Kontraindikace:** Senzor musí být před snímkováním magnetickou rezonancí odstraněn a po vyšetření by měl být aplikován nový senzor. **Upozornění:** Vzácně mohou být hodnoty koncentrace glukózy ze senzoru nepřesné. Pokud by se pacient domníval, že hodnoty koncentrace glukózy nejsou správné a neodpovídají tom, jak se cítí, měl by provést měření glykémie z prstu, aby koncentraci glukózy potvrdil. V případě přetrvávajících problémů nebo pokud se senzor uvolnil, by měl stávající senzor sejmout a aplikovat nový. Senzor a aplikátor senzoru jsou určeny pro jednorázové použití. Některé osoby mohou být přecitlivělé na lepidlo, které udržuje senzor na kůži. V případě podráždění kůže kolem senzoru nebo pod ním by měl být senzor sejmout a neměl by být dále používán. Intenzivní cvičení může způsobit uvolnění senzoru způsobené pocením nebo pohybem senzoru. Pacient by měl dodržovat pokyny pro výběr vhodného místa aplikace. Před použitím balení senzoru a aplikátoru by měl pacient zkontrolovat, že kódy senzoru jsou shodné. Balení se stejným kódem se musí používat společně, jinak by hodnoty koncentrace glukózy ze senzoru mohly být nesprávné. **Výstraha:** Senzor obsahuje malé součásti, které mohou být při spolknutí nebezpečné. **Bezpečnost uživatele:** Soupravu je třeba uchovávat při teplotě mezi 4° až 25°C. Nezmrazovat. Senzor je odolný proti ponoření do 1 metru vody po dobu max. 30 min. **Číslo notifikované osoby:** 2797.

Systém pro okamžité monitorování glukózy FreeStyle Libre (Čtečka) a systém pro okamžité monitorování glukózy FreeStyle Libre (Senzor) jsou zdravotnickými prostředky. **Čtěte pečlivě uživatelskou příručku a informace o bezpečném používání.**

FreeStyle Libre a další související ochranné známky jsou ochranné známky společnosti Abbott. Ostatní ochranné známky jsou majetkem příslušných vlastníků.

© 2022 Abbott. ADC-53510 v1.0 3/22.



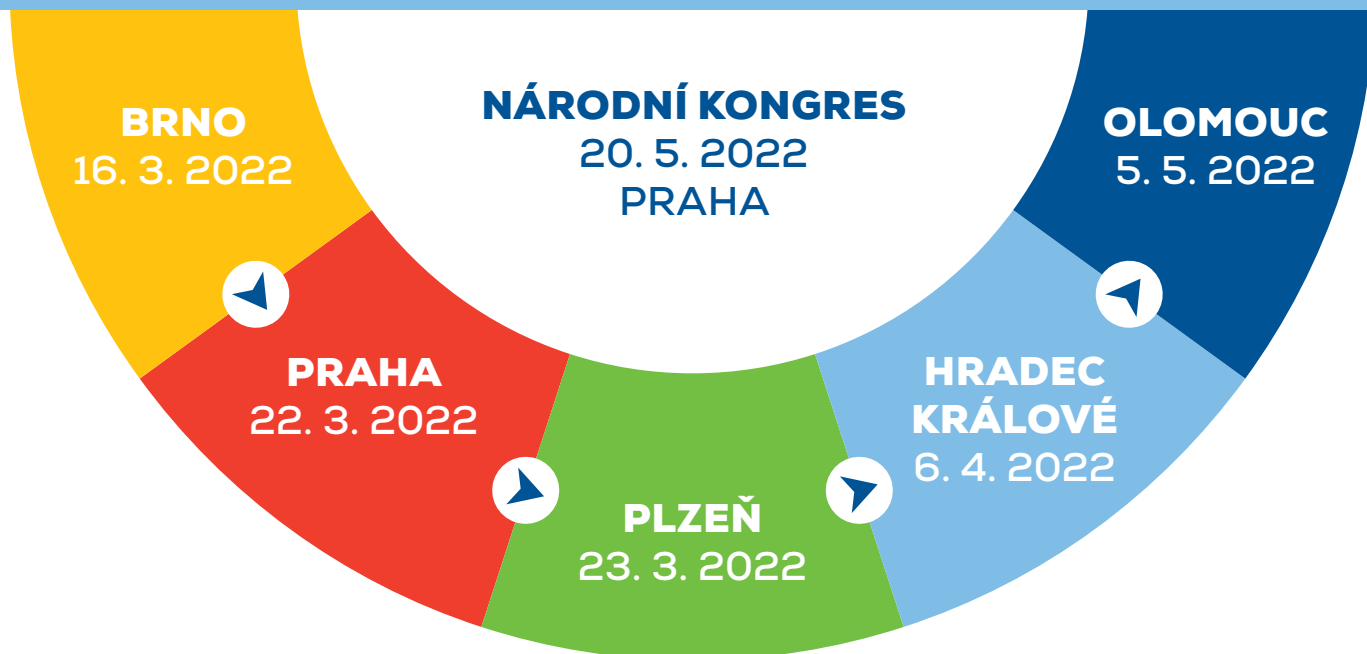
PROJEKT GENERACE: DIABETOLOGIE 2022



www.projektgenerace.cz

Cyklus odborných seminářů zakončený
celonárodním mezioborovým kongresem.

Zvolte své oblíbené město a termín semináře a zaregistrujte se včas.



ODBORNÁ GARANCE:

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM
doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

Vzdělávací akce je pořádána dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK. Účast na vzdělávací akci bude v rámci celoživotního vzdělávání ohodnocena kredity pro lékaře a lékárníky.

POŘADATEL:

Pharma PM ve spolupráci
s Geriatrickou interní klinikou
2. LF UK a FN Motol

AKCE SE KONÁ POD ZÁŠTITOU:





Sitagliptin jako dobrá volba pro geriatrické pacienty s diabetem 2. typu

Na Kongresu ambulantní diabetologie v Poděbradech proběhlo 22. října 2021 sympozium zaměřené na péči o pacienty s diabetem starší 65 let. Prof. Milan Kvapil a MUDr. Jindřich Olšovský zdůraznili, že 2/3 diabetiků v ČR spadají do věkové skupiny seniorů. Věnovali se inhibitorům DPP-4 a připomněli, že jde o bezpečná sekretagoga, která fungují v závislosti na glykemii, vykazují nízké riziko hypoglykemie a jejich užívání je velmi snadné. Jsou proto vhodné právě pro pacienty s diabetem 2. typu ve věkové kategorii nad 65 let. Přednášející popsali charakteristiky této populace, které je odlišují od mladších diabetiků, a shrnuli racionální cíle léčby diabetu ve vyšším věku včetně cílových hodnot HbA_{1c}. Upozornili, že zejména v této věkové skupině je heterogenita pacientů s diabetem vysoká a terapii je třeba individualizovat s ohledem na délku trvání diabetu, schopnost rozpoznání hypoglykemie, komorbiditu, průvodní medikaci, přítomnost komplikací, lékové interakce, životní prognózu či schopnost nemocného spolupracovat.

Aktuální statistika diabetu

Ve věkových skupinách od 50 let věku prudce stoupá prevalence diabetu. Toto onemocnění postihuje zhruba každého třetího Čecha staršího 50 let. Asi 65 % pacientů s diabetem spadá do kategorie seniorů (nad 65 let). Hlavní příčinou smrti pacientů s diabetem jsou od roku 2019, vedle kardiovaskulárních onemocnění, také malignity. V roce 2020 bylo třetí nejčastější příčinou smrti diabetiků onemocnění COVID-19. Diabetici tvořili zhruba 40 % populace, která v roce 2020 zemřela na tuto novou infekci.

Pokud se týká léčby diabetu, ve vyšších věkových skupinách roste podíl osob léčených inzulínem až na 20 %. Skupina diabetiků starších 65 let tvoří asi 80 % populace léčené inzulínem v ČR.

Gliptiny v léčbě diabetu 2. typu

Inhibitory DPP-4, neboli gliptiny, užívá přes 18 % všech diabetiků v ČR a od roku 2017 se tento podíl téměř nemění. Tato inkretinová antidiabetika působí prostřednictvím ostrůvkových buněk jako sekretagoga inzulínu a současně potlačují jaterní produkci glukózy snížením sekrece glukagonu. Mezi antidiabetiky jde o první sekretagoga, která fungují v závislosti na glykemii. To s sebou nese bezpečnost z hlediska výskytu hypoglykemie. Účinnost gliptinů je srovnatelná s ostatními antidiabetiky s výjimkou GLP-1 agonistů a inzulínu. Jejich podávání je spojeno s nízkým rizikem hypoglykemie, váhovou neutralitou a minimem nežádoucích účinků. Jde o prověřená antidiabetika, která díky snadnému užívání vykazují dobrou compliance a dobře se kombinují s metformínem. Sitagliptin, linagliptin a alogliptin prokázaly také kardiovaskulární bezpečnost.

Geriatrický pacient s diabetem

Při péči o geriatrického pacienta s diabetem je třeba zohlednit několik ukazatelů týkajících se jeho zdravotního stavu, které ovlivňují výběr léčby a její cíle. U starších diabetiků musíme počítat s polymorbiditou, polypragmazií, kognitivním zpomalením, poruchami senzorických funkcí, sníženou adaptabilitou, malnutricí, geriatrickými syndromy zahrnujícími depresi nebo chronickou bolest, ale také s dopadem změn sociálního prostředí.

Starší populaci diabetiků lze rozdělit na pacienty jinak zdravé, bez komplikací diabetu s dobrou životní prognózou – tedy soběstačné v dobrém funkčním stavu. Další skupinu tvoří pacienti s komorbiditami s horší životní prognózou, z geriatrického hlediska křehcí s omezenou soběstačností. Do třetí skupiny lze zařadit pacienty nesoběstačné, vyžadující dlouhodobou péči. Za zvláštní skupinu je třeba s ohledem na management diabetu považovat pacienty se závažným kognitivním deficitem.

Kritéria křehkosti zahrnují dekonkreci, hypokinézu, psychomotorické zpomalení, zvýšenou únavnost, omezení soběstačnosti, kognitivní poruchu, depresivitu, závažné komplikace při interkurentním onemocnění či jiné závažné změně.

Racionální cíle léčby diabetu u seniorů

Velká část geriatrických pacientů s diabetem má velmi malou funkční rezervu. Hospitalizovaní staří nemocní jsou mnohdy hospitalizováni pro „celkové zhoršení stavu“, které je způsobeno hypoglykemií, dehydratací s iontovou dysbalancí, chybami v medikaci či běžnou infekcí.



Při léčbě starších pacientů s diabetem je třeba zohlednit i častější výskyt renálního postižení, makrovaskulárních i mikrovaskulárních komplikací a je také třeba počítat s rizikem značného kolísání glykemie. U starších pacientů je velmi obtížné dosáhnout změny dlouholetých stravovacích návyků, ovšem léčba obezity již ve vysokém věku nemá tak významný přínos jako u mladších jedinců. Také cíle pohybové aktivity se liší a zahrnují především zachování dostatečného objemu svalové hmoty. Fyzická aktivita by proto neměla být příliš náročná, ale zato každodenní. Důležitý je také fakt, že i ve věkové skupině nad 65 let je diabetes významně poddiagnostikován.

I pacienti s diabetem nad 65 let věku ale představují velmi heterogenní populaci. Zahrnuje jedince s dlouhým trváním nemoci a řadou komplikací, u nichž není primárním cílem velmi těsná kompenzace diabetu. Na druhém konci spektra jsou pacienti s nedávno zjištěným involučním diabetem. Je třeba také myslet na to, že nejen vysoká, ale i příliš nízká hladina HbA_{1c} zvyšuje vzhledem k výskytu hypoglykemií mortalitu diabetiků. U starších pacientů klesá schopnost rozpoznání hypoglykemie a adekvátní reakce. V porovnání s mladými jedinci u osob kolem 65 let klesá hranice glykemie, při které jsou schopni rozpoznat příznaky hypoglykemie, a naopak stoupá hodnota glykemie, při které se rozvíjí kognitivní dysfunkce. Tyto hraniční hodnoty jsou si navíc ve vyšším věku velmi blízké. Je třeba mít na paměti, že riziko hypoglykemie zvyšuje kromě vyššího věku také renální onemocnění, delší trvání diabetu, léčba inzulinem a derivá-

ty sulfonylurey, onemocnění jater, nepravidelné stravování, hladovění, cvičení, předchází výskyt hypoglykemií a konzumace alkoholu.

I u starších pacientů je tedy třeba léčbu diabetu individualizovat. Volit bychom měli jednoduchou snadno aplikovatelnou léčbu, která vykazuje dobrou snášenlivost, minimum lékových interakcí a nízké riziko hypoglykemie. Při výběru je třeba zohlednit klinický stav pacienta, jeho biologický věk a životní perspektivy, neurologické a psychiatrické poruchy. Podle doporučeného postupu ČDS by měly být upřednostňovány gliptiny, a to jako přidaná léčba k metforminu nebo jako první volba při kontraindikaci metforminu.

Cílové hodnoty HbA_{1c} lze u seniorů rozdělit do 4 kategorií. K hladině ≤ 45 mmol/mol lze směřovat u spolupracujících motivovaných osob s nízkým rizikem hypoglykemií. Jde obvykle o zdatné seniory s krátce trvajícím diabetem bez kardiovaskulárních komplikací. Cílová hodnota ≤ 53 mmol/mol je obvyklá hranice. Nad ní i u seniorů obvykle revidujeme léčbu. Cíl ≤ 60 mmol/mol je vhodný u starších nemocných s přidruženými závažnými chorobami s omezenou životní prognózou. Volnější kompenzaci $HbA_{1c} \leq 70$ mmol/mol volíme u pacientů s anamnézou těžké hypoglykemie, velmi špatnou životní prognózou, pokročilými komplikacemi nebo komorbiditami nebo u nespolupracujících nemocných s hůře dosažitelnou kompenzací. Jde převážně o křehké seniory.

(red)



Rybelsus – přínos včasné léčby diabetu

28. ledna 2022 zazněla v rámci odborného webináře Novinky v diabetologii přednáška věnovaná perorálnímu semaglutidu, jeho přínosu v časné léčbě diabetu a jeho zapojení do komplexní péče o diabetiky. MUDr. Katarina Halčiaková na kazuistice 56letého obézního pacienta s nedostatečně kompenzovaným diabetem 2. typu a kombinací kardiovaskulárních (KV) rizikových faktorů ukázala přínos přidání p.o. semaglutidu k metforminu, kterým bylo dosaženo poklesu HbA_{1c} o 12 mmol/mol a tělesné hmotnosti o 10 kg. Prezentovala také 6měsíční výsledky léčby u 8 pacientů v klinické praxi, které potvrzují závěry klinických studií ohledně účinku p.o. semaglutidu na kompenzaci diabetu a snížení tělesné hmotnosti a také jeho bezpečnosti srovnatelné se s.c. formou. Jak se v diskusi shodla s prof. Martinem Haluzíkem, perorální forma semaglutidu by mohla pomoci zařadit GLP-1 agonisty časněji do léčby diabetu 2. typu.

Kazuistika – obézní muž s nekompenzovaným diabetem a dalšími rizikovými faktory

Pacientem je 56letý muž, kuřák, který má diabetes mellitus diagnostikovaný v roce 2019. V osobní anamnéze má také obezitu (BMI 34,6 kg/m²) od roku 2005 a dyslipidemii a hypertenzi (145/95 mmHg) od roku 2010. Z mikrovaskulárních komplikací je již přítomna albuminurie.

Při první návštěvě v diabetologické ambulanci byla u tohoto pacienta zjištěna glykemie nalačno 6,3 mmol/l, HbA_{1c} 56 mmol/mol, poměr albumin : kreatinin v moči 15,6 g/mol, HDL cholesterol 0,85 mmol/l, LDL cholesterol 2,6 mmol/l a triglyceridy 4,51 mmol/l. Užíval metformin v dávce 2 000 mg/den, perindopril 10 mg/den, indapamid 2,5 mg/den a rosuvastatin 20 mg/den.

Cílem terapie takového pacienta by měla být prevence komplikací a optimalizace kvality života. Změna terapie by měla směřovat ke zlepšení kompenzace diabetu, snížení tělesné hmotnosti, krevního tlaku a úpravě hladiny lipidů. Pacientovi bylo v rámci edukace doporučeno zanechat kouření, zvýšit fyzickou aktivitu, snížit příjem živočišných tuků a podstoupit očkování. Důvodem bylo vysoké kardiovaskulární riziko dané přítomností diabetu a dalších rizikových faktorů.

V prvním kroku úpravy farmakoterapie byla posílena anti-diabetická medikace s cílem zlepšení glykemické kompenzace. Do terapie byl přidán p.o. semaglutid s titrací dávky 3 mg – 7 mg – 14 mg 1x denně nalačno (nejméně 30 minut před jídlem). Během 6 měsíců bylo dosaženo poklesu HbA_{1c} o 12 mmol/mol. Tělesná hmotnost klesla o 10 kg.

Ve druhém kroku byla upravena terapie hypertenze. Ke stávající antihypertenzní léčbě bylo přidáno 10 mg amlodipinu

denně a doporučena restrikce soli. Tato změna vedla k poklesu krevního tlaku na 130/80 mmHg, což odpovídá doporučené cílové hodnotě u diabetiků.

Dalším krokem byla snaha o kompenzaci hladiny lipidů. Dávka rosuvastatinu byla navýšena na 40 mg/den. Byl přidán ezetimib v dávce 10 mg/den. Dosaženo bylo hladiny LDL cholesterolu 1,0 mmol/l a triglyceridů 2,96 mmol/l, při hladině HDL 0,67 mmol/l. Podle doporučení je cílovou hodnotou u pacientů ve vysokém KV riziku hladina LDL cholesterolu 1,4–1,8 mmol/l.

Perorální semaglutid u skupiny 8 diabetiků v reálné praxi

V diabetologické ambulanci byla léčba p.o. semaglutidem zahájena u 8 pacientů (4 žen a 4 mužů) průměrného věku 67 let s průměrnou délkou trvání diabetu 10,5 roku. Dávka byla postupně titrována na cílových 14 mg u 7 pacientů a na 7 mg u 1 pacienta. U všech 8 pacientů došlo po 6 měsících léčby k poklesu HbA_{1c} a u 7 z nich se také snížila tělesná hmotnost. Průměrný pokles HbA_{1c} činil 12,5 mmol/mol a průměrný pokles hmotnosti 5,7 kg.

Diskuse – porovnání běžné praxe a kontrolovaných studií

Tato zjištění odpovídají výsledkům kontrolovaných klinických studií s p.o. semaglutidem. Např. v randomizované studii PIONEER 2 zahrnující 816 pacientů s diabetem 2. typu vedl p.o. semaglutid k většímu poklesu HbA_{1c} a tělesné hmotnosti po 26 a po 52 týdnech než empagliflozin. Subanalýza této studie také ukázala, že léčba p.o. semaglutidem je v porovnání s empagliflozinem spojena s menší variabilitou glykemie, což je nezávislý rizikový faktor KV komplikací.



Jak vyplynulo z diskuse, výskyt nežádoucích účinků p.o. semaglutidu je v klinické praxi podobný jako u jeho s.c. formy. Riziko výskytu nežádoucích účinků stoupá s dávkou a je vyšší také u pacientů, kteří nedostatečně zmenší velikost porce. Perorální forma může v běžné praxi pomoci zařadit GLP-1 RA do léčby diabetu časněji.

Závěr

Semaglutid v tabletové formě rozšiřuje portfolio perorální terapie diabetu. Tato cesta podání je pro řadu pacientů přijatelnější. Perorální semaglutid si zachovává silnou účinnost na snížení HbA_{1c} a tělesné hmotnosti a díky příjemnější aplikaci přináší možnost zařadit tuto třídu antidiabetik časně do léčby pacientů s diabetem 2. typu.

(red)



Přírodní zdroj rovnováhy

Navrhňte svým pacientům lázeňskou péči v radonových lázních.

www.LazneJachymov.cz



Letem světem

1

Podle celonárodních francouzských dat z let 2010–2018 zahrnujících přes 25 tisíc osob s diabetem (1. i 2. typu) je užívání různých tříd antidiabetik spojeno s odlišným rizikem vzniku fibrilace síní (FS). Nejnižší riziko FS bylo spojeno s deriváty sulfonylurey, nejvyšší s GLP-1 agonisty a inhibitory DPP-4. Analýza ještě nezahrnuje SGLT2 inhibitory, u nichž nedávná metaanalýza prokázala snížení rizika FS. Tato skutečnost by mohla mít klinický dopad na výskyt kardiovaskulárních příhod u diabetiků a zaslouží si další výzkum.

Zdroj: Fauchier G, Bisson A, Bodin A, et al. Glucose-lowering drug use and new-onset atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2021 Nov; 64(11): 2602–2605.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-021-05551-y>

2

Australský národní audit zaměřený na kompenzaci glykemie a užívání antidiabetik u pacientů s diabetem 2. typu ukázal, že mezi lety 2013–2019 zůstala průměrná hladina HbA_{1c} stabilní (7,8 mmol/mol) při zvýšení průměrného počtu předepsaných antidiabetik (z 1,76 na 2,11 u mužů a z 1,74 na 2,02 u žen). Pozorován byl nárůst užívání DPP-4 inhibitorů, GLP-1 agonistů a od roku 2015 také SGLT2 inhibitorů. Průměrný BMI činil 27,3 kg/m² v roce 2013 (28,5 % pacientů s obezitou) a 33,5 kg/m² v roce 2019 (63,7 % pacientů s obezitou).

Zdroj: Xiang AS, Szwarcbard N, Gasevic D, et al. Trends in glycaemic control and drug use in males and females with type 2 diabetes: Results of the Australian National Diabetes Audit from 2013 to 2019. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Dec; 23(12): 2603–2613.

<https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dom.14506>

3

Studie GRADE, která hodnotila souvislost mezi glykemií (hladinou lipidů), krevním tlakem a kognitivní výkonností u 5 047 pacientů s diabetem 2. typu trvajícím < 5 let, naznačila mírně lepší výsledek testu poznávacích funkcí DSST (Digit Symbol Substitution Test) u jedinců s nižší hladinou LDL cholesterolu, s užíváním statinů a s krevním tlakem 120–139/80–89 mm Hg (nikoliv nižším). Glykemie kognici neovlivnila.

Zdroj: Luchsinger JA, Younes N, Manly JJ, et al; GRADE Research Group; GRADE Research Group Investigators. Association of Glycemia, Lipids, and Blood Pressure With Cognitive Performance in People With Type 2 Diabetes in the Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness Study (GRADE). *Diabetes Care*. 2021 Oct; 44(10): 2286–2292.

<https://diabetesjournals.org/care/article-abstract/44/10/2286/138559/Association-of-Glycemia-Lipids-and-Blood-Pressure?redirectedFrom=fulltext>

4

Dasiglukagon, analog glukagonu příští generace podaný pomocí autoinjektoru, vykázal v randomizované, dvojitě zaslepené studii fáze III rychlé odvrácení těžké hypoglykemie u dospělých pacientů s diabetem 1. typu. V jediné s.c. dávce 0,6 mg v porovnání s placebem významně zkrátil čas vstupu glykemie na $\geq 1,1$ mmol/l z 35 na 10 min. Snášenlivost byla dobrá.

Zdroj: Bailey TS, Willard J, Klaff LJ, et al. Dasiglucagon, a next-generation glucagon analogue, for treatment of severe hypoglycaemia via an autoinjector device: Results of a phase 3, randomized, double-blind trial. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Oct; 23(10): 2329–2335.

<https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.14475>

5

Riziko diabetického makulárního edému (DMO) je podle retrospektivní studie nižší u pacientů s diabetem 2. typu při léčbě SGLT2 inhibitory než GLP-1 agonisty. Výsledky vycházejí z dat společné elektronické databáze několika zdravotnických zařízení na Taiwanu a zahrnují přes 11 000 osob s nově zahájenou léčbou těmito antidiabetiky. Výskyt DMO činil 7,9 vs. 10,7 na 100 pacientoroků (HR = 0,75, 95% CI 0,64–0,88).

Zdroj: Su YC, Shao SC, Lai EC, et al. Risk of diabetic macular oedema with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in type 2 diabetes patients: A multi-institutional cohort study in Taiwan. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Sep; 23(9): 2067–2076.

<https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.14445>

6

Léčba liraglutidem podávaným v dávce 1,8 mg/den po dobu 18 týdnů nevede ke zlepšení diastolické funkce levé komory, což ukazuje, že jeho kardioprotektivní účinky nejsou zprostředkovány tímto mechanismem. K tomuto závěru dospěla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie zahrnující 40 pacientů s diabetem 2. typu.

Zdroj: Bojer AS, Sørensen MH, Bjerre J, et al. Metabolic improvement with short-term, glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment does not improve cardiac diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Oct; 23(10): 2374–2384.

<https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.14480>

7

Ertugliflozin přidaný k inzulínu v léčbě 1 065 pacientů s diabetem 2. typu a aterosklerotickým onemocněním vedl v podstudii studie VERTIS CV po 18 týdnech k významnému zlepšení kompenzace glykemie, poklesu tělesné hmotnosti a krevního tlaku v porovnání s placebem.

Zdroj: Lingvay I, Greenberg M, Gallo S, et al. Efficacy and safety of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease using insulin: A VERTIS CV substudy. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Jul; 23(7): 1640–1651.

<https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.14385>



8

U pacientů s diabetem 2. typu, kteří mají při zahájení 2. linie léčby $\text{HbA}_{1c} \geq 53$ mmol/mol, je nejsilnějším prediktorem dobré kompenzace glykemie po 3 letech dosažení hladiny $\text{HbA}_{1c} < 53$ mmol/mol po 6 měsících. Autoři této analýzy dat z 3leté observační studie DISCOVER upozorňují na potřebu časně úpravy terapie u pacientů bez dosažení této hladiny po 6 měsících, která pomůže omezit terapeutickou inerci.

Zdroj: Bonnet F, Chen H, Cooper A, et al. What are the factors associated with long-term glycaemic control in patients with type 2 diabetes and elevated glycated haemoglobin ($\geq 7.0\%$) at initiation of second-line therapy? Results from the DISCOVER study. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Oct; 23(10): 2336–2343.

<https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.14476>

9

U 135 pacientů s diabetem 1. typu ve věku 14–24 let bylo kontinuální monitorování glukózy (CGM) spojeno se statisticky lepší kompenzací glykemie než standardní monitorování glykemie (SGM). V této americké randomizované studii došlo po 26 týdnech u pacientů s CGM k poklesu průměrné hladiny HbA_{1c} ze 73,8 na 69,4 mmol/mol, zatímco u pacientů se SGM zůstala průměrná hladina HbA_{1c} stejná (73,8 mmol/mol).

Zdroj: Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, et al; CGM Intervention in Teens and Young Adults with T1D (CITY) Study Group; CDE10. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020 Jun 16; 323(23): 2388–2396.

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2767160>

10

Dánská celonárodní studie ukázala hrubě suboptimální užívání hypolipidemik a dosažení cílové hladiny LDL cholesterolu u více než 400 tisíc pacientů s diabetem 2. typu v letech 1996–2017. V podskupině pacientů s aterosklerotickým onemocněním dosáhlo v roce 2017 cílové hladiny LDL cholesterolu $< 1,8$ mmol/l 55 % nemocných a $< 1,4$ mmol/l 26,9 % nemocných.

Zdroj: Amadi H, Rønn PF, Bekker-Nielsen Dunbar M, et al. A large remaining potential in lipid-lowering drug treatment in the type 2 diabetes population: A Danish nationwide cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Oct; 23(10): 2354–2363.

<https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.14478>

11

Podávání metforminu u osob s nadváhou/obezitou, kteří byli léčeni pro solidní tumor, ale aktuálně neužívali žádnou protinádorovou léčbu, vedlo v porovnání s odborně vedenou i s pacientem vedenou úpravou životního stylu zaměřenou na snížení tělesné hmotnosti po 6 a po 12 měsících ke změně složení střevního mikrobiomu. Autoři této randomizované studie navrhují další výzkum, který by objasnil, zda vliv metforminu na střevní mikrobiotu zprostředkovává nebo ovlivňuje jeho účinky.

Zdroj: Mueller NT, Differding MK, Zhang M, et al. Metformin Affects Gut Microbiome Composition and Function and Circulating Short-Chain Fatty Acids: A Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2021 Jul; 44(7): 1462–1471.

<https://diabetesjournals.org/care/article-abstract/44/7/1462/138809/Metformin-Affects-Gut-Microbiome-Composition-and?redirectedFrom=fulltext>

12

Dotazník MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument) by mohl být u pacientů s nově diagnostikovaným diabetem 2. typu nástrojem pro identifikaci jedinců s vysokým rizikem budoucího rozvoje kardiovaskulárního onemocnění (KVO). Jak ukázaly výsledky 2 kohortových dánských studií, skóre MNSI ≥ 4 v době diagnózy diabetu, které ukazuje přítomnost diabetické polyneuropatie, je spojeno s významně vyšší budoucí incidencí KVO i po úpravě na známé KV rizikové faktory.

Zdroj: Bjerg L, Nicolaisen SK, Christensen DH, et al. Diabetic Polyneuropathy Early in Type 2 Diabetes Is Associated With Higher Incidence Rate of Cardiovascular Disease: Results From Two Danish Cohort Studies. *Diabetes Care.* 2021 Jul; 44(7): 1714–1721.

<https://diabetesjournals.org/care/article-abstract/44/7/1714/138815/Diabetic-Polyneuropathy-Early-in-Type-2-Diabetes?redirectedFrom=fulltext>

13

Data z reálné praxe v USA ukazují rychlé zařazení p.o. semaglutidu do léčby pacientů s diabetem 2. typu. Dvě třetiny pacientů dostaly p.o. semaglutid předepsaný od praktického lékaře. HbA_{1c} klesl přibližně za 6 měsíců průměrně o 0,9 % (více u pacientů s vyšší vstupní hodnotou). U 37 % pacientů přítom nebyla počáteční dávka 3 mg zvýšena po 30 dnech na cílovou dávku 7 mg.

Zdroj: Aroda VR, Faurby M, Lophaven S, et al. Insights into the early use of oral semaglutide in routine clinical practice: The IGNITE study. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Sep; 23(9): 2177–2182.

<https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.14453>

14

Analýza dat ze studií LEADER a SUSTAIN 6 s liraglutidem a semaglutidem hodnotila, zda je příznivý vliv těchto GLP-1 agonistů na renální funkce zprostředkován jejich dalšími účinky. Výsledky ukázaly možný menší podíl poklesu HbA_{1c} a systolického tlaku krve na renálním přínosu těchto antidiabetik. Naopak nebyl zjištěn vliv tělesné hmotnosti, diastolického tlaku krve, hladiny hemoglobinu, srdeční frekvence, hladiny LDL a celkového cholesterolu a počtu leukocytů. Renální přínos liraglutidu a semaglutidu je tedy dán jinými mechanismy nebo přímými účinky.

Zdroj: Mann JFE, Buse JB, Idorn T, et al. Potential kidney protection with liraglutide and semaglutide: Exploratory mediation analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Sep; 23(9): 2058–2066.

<https://doi.org/10.1111/dom.14443>



V tomto čísle časopisu *Výhledy a výzvy diabetologie* vám přinášíme rozhovor s další významnou osobností na poli medicíny, předsedou České internistické společnosti ČLS JEP prof. MUDr. Richardem Češkou, CS. Sc.

Pane profesore, co vás v současné době zajímá a čím se zabýváte ve své odbornosti?

Odpověď na tuto otázku je poněkud problém – je těžké přesně říci, čím se zabývám. Jistě, na jedné straně je to problematika klinické lipidologie a metabolických onemocnění, to však na druhé straně velmi úzce souvisí i s kardiologií, takže mě někteří označují za lipidologa a jiní říkají, že jsem kardiolog nebo preventivní kardiolog. Ale ono se to všechno zřejmě schovává pod pojem kardiometabolismus, a na tomto bych se asi chvíli zastavil a upřesnil, čím se skutečně zabývám.

Především je to problematika hyperlipoproteinemií a dyslipidemií. V této oblasti jsou vyvíjeny nové léky, objevují se zde skutečně zcela nové postupy a nové přístupy k léčbě, o jakých se nám ještě před deseti lety ani nesnilo. Ale pokud se týče metabolismu, děje se mnohé i v dalších oblastech. Jednou z těchto oblastí je diabetes mellitus, ať již 1. typu, nebo 2. typu. Skutečností je, že se objevují naprosto nové terapeutické přístupy k léčbě, jsou vyvíjeny nejen nové léky (o těch si budeme ještě povídat), ale i nové technologie, které zejména pro nemocné s diabetem 1. typu představují skutečný převrat v léčbě a vlastně téměř stoprocentní návrat k životu bez onemocnění. A podobně převratné jsou i nové léky pro diabetiky 2. typu. Když se nad tím člověk zamyslí, je patrné, že metabolická, kardiologická a kardiometabolická onemocnění nás

zase vedou zpátky k takovému tomu komplexnímu internímu přístupu, který musí akceptovat jak internisté ambulantní, tak samozřejmě také interní oddělení a internisté v nemocnicích.

V současné době pohlížíme na řadu priorit současné medicíny. Já nechci podceňovat COVID a samozřejmě cítím velkou pokoru před tímto onemocněním, které stojí v pozadí desítek tisíc úmrtí. Ale přesto je třeba mít na zřeteli, že tady máme nádorová onemocnění – a jsou to už desítky let, kdy jsou mezi vedoucími příčinami úmrtí v České republice, ale stále jsou až na druhém místě. A je to právě kardiometabolismus, jsou to kardiovaskulární příhody, které budou v kontextu metabolických onemocnění tím hlavním, na co bude naše populace umírat. O co se tedy starám, čím se zabývám? Určitě jsou to nové diagnostické metody, ale jsou to zejména nové léky, které máme v současné době k dispozici – a je to skutečně neuvěřitelné, jak farmakoterapie postupuje stále dopředu.

A je snad ještě jeden obor medicíny, který právě v kardiologii, ale i v metabolických onemocněních zřejmě bude hrát významnou úlohu, a tím je telemedicína. A je to jednak ta skutečná telemedicína, tedy využití technologií, a jednak také telemedicína, kterou bych označil jako logistickou, a ta nám bude nějakým způsobem pomáhat v tom, jak budeme organizovat péči o nemocné. Já jsem poslední z těch, kteří si myslí, že je možné nasypat někam data a vysypat pak diagnózu, ale na druhé straně je pravdou, že některé „face to face“ kontroly s pacientem by bylo možné nahradit tím, že lékař získá určité informace nějakým elektronickým způsobem a stejně elektronickým způsobem bude pacienta léčit. Ale bude to třeba jen jedna kontrola telemedicínská a jedna kontrola bude muset být skutečně fyzická, s přítomností nemocného.

Myslíte si, že nová antidiabetika prohloubila vztah diabetologie a léčby diabetu k interně, nebo že ji naopak interně vzdálila?

Odpověď na tuto otázku je naprosto jednoznačná. Samozřejmě, že nová antidiabetika vztahy diabetologie a interny přiblížila, troufám si říci, že je téměř spojila. Nová antidiabetika totiž mají velmi komplexní působení a zasahují hned několik terapeutických oblastí současně. Podíváme-li se na působení gliflozinů, ty byly samozřejmě vyvinuty jako léky na diabetes, ale v současné době nejen že ovlivňují krevní tlak, nejen že jejich podání vede k redukci hmotnosti, ale jsou to léky, které mají příznivé účinky na ledviny, jsou to léky, a o tom se v současné době asi mluví vůbec nejméně, které jsou využívány v terapii srdečního selhání, tedy typické kardiologické léky – takže kardiologické, nefrologické, obezitologické, antihypertenzní, a samozřejmě antidiabetické. A tady se právě prolíná komplexní přístup internisty, který využívá všechny tyto možnosti, a přístup diabetologa, který je využívá především. Tady se nám ty vztahy hezky sblížily.



Když se podívám na současnou diabetologii, vidím, že ryzí diabetologie by se měla zaměřit na novinky a technologie v diabetologii a samozřejmě na nové léky, a naopak interna by mohla pečovat o diabetiky třeba s řadou komplikací, a především o pacienty s diabetem 2. typu (o diabetiky 1. typu by se měli starat diabetologové) a využívat právě toho komplexního internistického přístupu, který by pokrýval všechny problémy, jež k diabetu patří – to znamená kardiovaskulární onemocnění, nefrologická onemocnění a problémy metabolického syndromu.

Podle dat z národního registru hrazených služeb tvoří bezmála 70 % diabetiků senioři starší 65 let. Bylo by podle vašeho názoru dobré věnovat více pozornosti této skupině pacientů?

Samozřejmě, že je nezbytné věnovat se stárnoucí populaci. To, že se máme věnovat seniorům diabetikům, je myslím jednoznačné. Je to právě ten komplexní přístup, o kterém jsme mluvili před chvílí. Takový přístup bude u nemocných nad 65 let nezbytný, protože tito pacienti jsou polymorbidní. A právě polymorbidita bude diskutována jistě i v budoucnosti.

Jste jedním z protagonistů nového projektu GENERACE. Můžete nám tento projekt trochu přiblížit?

Jsem velmi rád, že mě pan profesor Kvapil a paní docentka Šmahelová k projektu GENERACE přizvali, protože je to nesmírně zajímavý počin. Říkali jsme si před chvílí, že populace stárne. To je však jen jeden aspekt, musíme na to nahlížet ze dvou stran. Z jedné strany stárnou diabetici, to znamená, že jsou pak polymorbidní, že stále více diabetiků má více nemocí, které je potřeba sledovat – ať už jsou to kardiovaskulární onemocnění, další metabolická onemocnění, dyslipidemie, obezita či další choroby. Takže stárnoucí diabetik bude potřebovat internu a bude potřebovat i další obory, ke kterým se dostaneme za chvíli. Ale z druhé strany se také podívejme obecně na starší pacienty. Starší lidé mají prostě častěji cukrovku, a to je také důležitý aspekt.

Jednak jsou tu tedy stárnoucí diabetici, kteří jsou polymorbidní, a jednak stárnoucí pacienti, kteří mají častěji diabetes – takže my potřebujeme oba přístupy. A tyto přístupy musí nově využívat dalších oborů. Zmínil bych geriatrici, jež se skutečně zabývá specifikou péče o nemocné ve vyšším věku, ale bude to i celá řada dalších oborů, které budeme muset u starších nemocných zohlednit. Tento interdisciplinární, komplexní přístup by měl nový projekt GENERACE pokrýt a edukovat naše kolegy v tom, jak bychom měli přistupovat ke stárnoucím diabetikům a jak bychom měli přistupovat ke starším pacientům obecně.

Co plánujete a na co se těšíte v blízké době vy osobně?

Já si především přeji, aby už skončila tato podivná doba, jak já říkám, doba covidová. Z hlediska péče o nemocné bychom se měli zaměřit nejen na COVID, ale měli bychom se opět zaměřit na všechna onemocnění, samozřejmě na ta široce se vyskytující, ať už jsou to onemocnění metabolická, kardiovaskulární a další, a určitě na nádorová onemocnění, takže to je hledisko léčebně-preventivní péče.

Měli bychom se vrátit k normální výuce mediků. Když se medicí učili elektronicky, distančně, samozřejmě jsme se snažili, aby to bylo co nejefektivnější, ale přece jen kontakt s pacientem nám nic nenahradí. A pokud se týče kontaktů mezi lékaři, které jsou naprosto nezbytné, věřím, že se zase začneme setkávat osobně, „face to face“, na různých konferencích, symposiích a sjezdech.

A z druhé strany využijme z té podivné doby, „doby covidové“, zkušenosti elektronické komunikace. Můžeme při setkávání a při vzdělávání využívat opět elektronické komunikace například tehdy, pokud někdo nemá možnost zúčastnit se našeho setkání fyzicky, ať je to kolega ze zahraničí, nebo ze vzdálenějšího města. Jestliže to nebudou pouze virtuální konference, ale setkání s fyzickou přítomností, když například jedna z deseti přednášek bude elektronická, vůbec to nebude na škodu, možná naopak, a budeme moci využít zkušeností kolegů, kteří by jinak byli pro konferenci z časových důvodů ztraceni.

V současné době bych se chtěl zaměřit na to, abychom pokračovali v rozvoji komunikace. Vedle té léčebně preventivní péče, o které jsem mluvil před chvílí, bych chtěl podtrhnout význam komunikace a vzdělávání, protože těch novinek jak v diagnostice, tak v léčbě je tolik, že bychom se o nich měli navzájem o nich informovat a měli bychom se poučit. K tomu nám budou sloužit nejrůznější sjezdy, ať už to bude výroční sjezd České internistické společnosti či sjezdy dalších společností, cyklus seminářů Interna Informans nebo třeba ten zmíněný cyklus GENERACE, o kterém jsme už mluvili a který se zaměří na populaci starší 65 let, ale nejen na ni. To všechno bychom měli dělat pro nás pro všechny jako lékaře různých oborů, ale měli bychom se soustředit především na mladé lékaře, kteří se připravují na atestaci.

Největším cílem pro mě osobně by měl být rok 2024, kdy se v Praze bude konat světový internistický kongres a já věřím, že to bude jedna z největších medicínských akcí, které se v posledních desetiletích v České republice uskuteční a které budou mít opravdu celosvětový význam. Chtěl bych se právě tohoto kongresu co nejvíce věnovat.

Rozhovor se uskutečnil 7. 2. 2022

Diabetická asociace ČR, z.s. a Galén-Symposion s.r.o.
v odborné spolupráci s Geriatrickou interní klinikou 2. LF UK
a FN v Motole pořádají

Mýty, omyly a pravdy v diabetologii

27.–28. května 2022
Hotel Bezděz, Staré Splavy



www.gsymposion.cz

Jednou denně
Januvia[®]
sitagliptinum



JANUVIA[®] JAKO PRVNÍ VOLBA K METFORMINU

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Januvia[®] 25, 50 a 100 mg potahované tablety (25, 50 nebo 100 mg sitagliptinu v jedné potahované tabletě)

Indikace: U pacientů s diabetes mellitus 2. typu je přípravek Januvia indikován ke zlepšení kontroly glykémie: v **monoterapii** u pacientů, u kterých úprava stravy a cvičení samotné neposkytují dostatečnou kontrolu glykémie a u kterých metformin není vhodný; v **dvojkombinační perorální terapii** 1. s metforminem, 2. se sulfonylureou (SU), 3. s thiazolidindionem (TZD), 4. s inzulinem (s metforminem nebo bez něj); v **trojkombinační perorální terapii** 1. s SU a metforminem, 2. s TZD a metforminem. Dvojkombinační i trojkombinační terapie je indikována, pokud léčba uvedenými léčivými látkami samotnými spolu s úpravou stravy a cvičením nezajistí dostatečnou úpravu glykémie. **Dávkování a způsob podání:** 100 mg p. o. jednou denně v monoterapii nebo v kombinované léčbě. Lze užívat nalačno i s jídlem. U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace [GFR] 60 až < 90 ml/min) a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 45 až < 60 ml/min) není nutno dávku upravovat. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR ≥ 30 až < 45 ml/min) je dávka přípravku Januvia 50 mg jednou denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR ≥ 15 až < 30 ml/min) nebo v terminálním stádiu onemocnění ledvin (ESRD) (GFR < 15 ml/min) je dávka 25 mg jednou denně. Podávání přípravku Januvia pacientům s těžkou poruchou funkce jater nebylo hodnoceno a je třeba opatrnost. Januvia se nesmí užívat během těhotenství a kojení. *Sitagliptin nemá být používán u dětí a dospívajících ve věku od 10 do 17 let z důvodu nedostatečné účinnosti. U pediatrických pacientů ve věku do 10 let nebyl sitagliptin hodnocen. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na kteroukoli složku přípravku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Přípravek Januvia se nemá podávat pacientům s DM 1. typu nebo používat k léčbě diabetické ketoacidózy. Při použití přípravku Januvia v kombinaci s SU nebo s inzulinem může být žádoucí snížit dávku SU nebo inzulinu, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Užívání inhibitorů DPP-4 je spojováno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. Pokud existuje podezření na pankreatitidu, musí být přípravek Januvia a jiné potenciálně podezřelé léčivé přípravky vysazeny. Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených sitagliptinem hlášeny závažné hypersenzitivní reakce. Jestliže je podezření na hypersenzitivní reakci, je nutno užívání přípravku Januvia přerušit. Po uvedení na trh byl u pacientů užívajících inhibitory DPP-4 včetně sitagliptinu hlášen bulózní pemfigoid. Jestliže je podezření na bulózní pemfigoid, přípravek Januvia se má vysadit. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Klinická data ukazují, že riziko klinicky významných interakcí se současnými podávanými léčivými je nízké. **Nežádoucí účinky:** Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky, včetně pankreatitidy a hypersenzitivních reakcí. Hypoglykémie byla hlášena v kombinaci se SU nebo inzulinem. Nejčastěji hlášené NÚ (bez ohledu na kauzální souvislost s medikací) zahrnovaly infekci horních cest dýchacích a nasofaryngitidu, dále pak osteoartritidu a bolest končetin. *Profil nežádoucích účinků u pediatrických pacientů s DM2 ve věku od 10 do 17 let byl v klinických hodnoceních srovnatelný s profilem pozorovaným u dospělých. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Druh obalu a velikost balení:** 14, 28, 30, 56, 84, 90 nebo 98 potahovaných tablet a 50 x 1 potahovaná tableta v perforovaném jednodávkovém blistru. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. **Registrační čísla:** EU/1/07/383/013-018, EU/1/07/383/023 a EU/1/07/383/024. **Datum poslední revize textu:** 16.9. 2021 RCN: 000020353-3

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

Přípravek Januvia je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Merck Sharp & Dohme s. r. o., Na Valentince 3336/4, 150 00, www.msd.cz.

POUZE PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.



© Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2021. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika,
IČ: 028462564, Tel.: +420 277 050 000, e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com, www.msd.cz
CZ-DIA-00090 (3.0), datum vypracování 10/2021