

Výhledy a výzvy diabetologie

Novinky ze světové odborné literatury

...vytvořit komplexní onkodiabetologický preventivní program pro časný záchyt dobře léčitelných fází maligních komorbidit.

str. 47

Novinky ze světové odborné literatury

...transplantace ledvin u diabetiků 1. typu s ESRD významně snižuje mortalitu v porovnání s pokračující dialýzou.

str. 48

Diabetologická ordinace 3. tisíciletí

...prostřednictvím videí na kanálu Dobrý cukr nabízejí pomoc při výuce základních dovedností, které jsou pro správnou léčbu diabetu nezbytné.

str. 77



11 LET
ZKUŠENOSTÍ
S LÉČBOU⁶

Eucreas[®]
vildagliptin/metformin

VČASNÁ KOMBINAČNÍ LÉČBA¹⁻⁵

- ✓ Dlouhotrvající kontrola HbA1c déle než 5 let⁴
- ✓ 0 2 roky navíc bez dekompenzace DM2 oproti zahájení léčby metforminem^{4,5}
- ✓ Rychlý účinek s nižším rizikem hypoglykémii^{* 1-5}

* V porovnání s deriváty SU.

Zkrácená informace. EUCREAS[®] 50 mg/850 mg potahované tablety, EUCREAS[®] 50 mg/1000 mg potahované tablety

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje vildagliptinum 50 mg a metformini hydrochlorid 850 mg nebo 1000 mg (odpovídá metforminumu 660 mg nebo 780 mg). **Indikace:** Eucreas je indikován k léčbě diabetes mellitus typu 2 u dospělých pacientů, u kterých nebylo dosaženo adekvátní úpravy glykemie maximální tolerovanou dávkou perorálně podávaného samotného metforminu (MET), nebo kteří již byli léčeni kombinací samostatně podávaných tablet vildagliptinu a MET. Dále je Eucreas indikován v kombinaci se sulfonylureou (SU) (tj. k trojkombinační léčbě) jako doplněk diety a cvičení u dospělých pacientů, jejichž diabetes není odpovídajícím způsobem kontrolován MET a SU a také v trojkombinační léčbě s inzulinem, jako doplněk diety a cvičení ke zlepšení kontroly glykemie u dospělých pacientů, u kterých nebylo dosaženo adekvátní kontroly glykemie stabilní dávkou inzulínu a samotným MET. **Dávkování:** Dávkování antidiabetické léčby by mělo být individualizováno na základě pacientova stávajícího režimu, účinnosti a snášenlivosti, přičemž nesmí být překročena maximální doporučená denní dávka 100 mg vildagliptinu. Léčba může být zahájena buď tabletou o síle 50 mg/850 mg nebo 50 mg/1000 mg podávanou 2x denně, jednu tabletu ráno a druhou večer. Užívání Eucreasu s jídlem nebo hned po jídle může snížit výskyt gastrointestinálních příznaků souvisejících s MET. **Další informace o dávkování – viz úplná informace o přípravku.** **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. * jakýkoli typ metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza), diabetické prekoma, závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min). * akutní stavy s možností změny funkce ledvin (jako dehydratace, závažná infekce, šok, intravaskulární aplikace jodovaných kontrastních látek), akutní nebo chronické onemocnění, které může být příčinou tkáňové hypoxie (jako srdeční nebo respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok), zhoršená funkce jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus, kojení. **Zvláštní upozornění/opatření:** Eucreas nemá být podáván u pacientů s diabetem 1. typu. Riziko laktátové acidózy zejména u diabetiků se závažným selháním ledvin. Sledování koncentrace kreatininu v séru nejméně 1x za rok u pacientů s normální funkcí ledvin, nejméně 2-4x za rok u pacientů s hladinami sérového kreatininu na horní hranici normálních hodnot a u starších pacientů. Opatnost je nutná, pokud může dojít ke zhoršení funkce ledvin (např. při zahájení antihypertenzní nebo diuretické léčby, nebo při zahájení léčby přípravky NSA). Eucreas se nedoporučuje u pacientů se zhoršenou funkcí jater, včetně pacientů, kteří mají zvýšené hodnoty ALT nebo AST > 3x nad ULN před zahájením léčby. Jaterní funkční testy by měly být provedeny před zahájením léčby, v 1. roce léčby každé tři měsíce a pak pravidelně. Pokud by zvýšení AST nebo ALT bylo 3x >ULN, při žloutence nebo jiných příznacích jaterního poškození, doporučuje se léčbu ukončit. Po vysazení Eucreasu a normalizaci jaterních testů nesmí být léčba znovu zahájena. Je doporučena pravidelná kontrola a sledování kožních obtíží, jako je tvorba puchýřů nebo vředů. Užívání vildagliptinu bylo spojeno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. Při podezření na pankreatitidu je třeba vildagliptin vysadit; pokud je potvrzena akutní pankreatitida, léčba vildagliptinem nemá být znovu zahájena. U pacientů s akutní pankreatitidou v anamnéze je třeba dbát opatnosti. U pacientů užívajících vildagliptin v kombinaci se SU by měla být zvážena nižší dávka SU, aby se snížilo riziko hypoglykemie. * Vzhledem k obsahu metforminu musí být podávání přípravku Eucreas ukončeno během operace v celkové, spinální nebo epidurální anestézii. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní. * Nedoporučuje se podávání dětem a dospívajícím, v průběhu těhotenství a starším pacientům se sníženou funkcí ledvin. **Interakce:** Vildagliptin: klinicky nerelevantní s jinými perorálními antidiabetiky (glibenklamid, pioglitazon, metformin), amlodipinem, digoxinem, ramiprilem, simvastatinem, valsartanem nebo warfarinem. * U pacientů užívajících současně ACE inhibitor může být zvýšené riziko vzniku angioedému. * Hypoglykemický účinek může být snížen při současném užívání thiazidů, kortikosteroidů, thyroideálních přípravků a sympatomimetik. Metformin: Je nutné vyvarovat se konzumace alkoholu a léčivých přípravků s alkoholem. Opatnost je třeba u kationaktivních látek (např. cimetidin), při i.v. aplikaci jodových kontrastních látek, glukokortikoidů, beta-2-agonistů, diuretik a ACE inhibitorů. **Nežádoucí účinky:** Vildagliptin s MET: časté: hypoglykemie, třes, bolesti hlavy, závratě, nauzea. Vildagliptin s MET a SU: časté: hypoglykemie, závratě, třes, hyperhidróza, asténie. Vildagliptin s inzulinem: časté: snížená glukóza v krvi, bolesti hlavy, zimnice, nauzea, gastroezofageální refluxní choroba. Monoterapie vildagliptinem: časté: závratě. Monoterapie metforminem: velmi časté: nauzea, zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu. Během postmarketingového sledování byly hlášeny následující další nežádoucí účinky (frekvence není známa): kopřivka, pankreatitida, bulózní nebo exfoliativní kožní léze, "myalgie". **Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchování:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu (blistru), aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Dostupné velikosti balení:** 60 potahovaných tablet. **Reg. č.:** 50/850 mg: EU/1/07/425/003, 50/1000 mg: EU/1/07/425/009. **Datum registrace:** 14.11.2007. **Datum poslední revize textu SPC:** 23.4.2018. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irsko. • **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** * Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

REFERENCE: 1. SPC Eucreas[®] 4/2018. 2. Bosi E et al. Diabetes Care 2007;30:890-895. 3. Matthews DR, et al. Diabet Med. 2019;36:505-13. 4. Matthews DR, et al. Lancet. 2019 Oct 26;394(10208):1519-1529. 5. Matthews DR et al. (e-pub ahead of print Sep 18, 2019) The Lancet (supplementary appendix). 6. Rozhodnutí SUKL o stanovení výše a podmínek úhrady, 11.5.2009.

Vydavatel

AT Mediprint, s.r.o.
Karla Engliša 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.
Rumunská 28, 120 00 Praha 2

Tisk

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

Foto na titulní straně:
archiv čtenáře časopisu



OBSAH

Editorial **str. 45**

Novinky ze světové odborné literatury **str. 47**

- Vývoj úmrtnosti na onkologická onemocnění u osob s diabetem v USA – *komentář prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc.*
- Mortalita po transplantaci ledvin je u diabetiků 1. typu s konečným stadiem onemocnění ledvin výrazně nižší než při pokračující dialýze – *komentář prof. MUDr. František Saudek, DrSc.*
- Mortalita starších pacientů s diabetem a prediabetem – *komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA*
- Údaje z reálné praxe predikují výsledky studie porovnávající kardiovaskulární bezpečnost linagliptinu s glimepiridem – *komentář MUDr. Tomáš Edelsberger*
- Souvislosti mezi léčbou canagliflozinem a rizikem amputací v programu CANVAS – *komentář as. MUDr. Pavlína Piňhová, Ph.D.*
- Canagliflozin snižuje riziko renálních a kardiovaskulárních příhod u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, a šetří tak výdaje – *komentář prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA*
- Empagliflozin u pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí bez ohledu na přítomnost diabetu – *komentář prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.*
- Účinnost a bezpečnost ertugliflozinu v monoterapii diabetu 2. typu v prodloužení studie VERTIS MONO – *komentář doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.*
- Genetické odlišení LADA a diabetu 1. typu se vznikem v dětství – *komentář doc. MUDr. Štěpánka Průhová, Ph.D.*
- Kdy zahájit léčbu fixní kombinací inzulin degludec/liraglutid – *komentář MUDr. Katarína Halčiaková*
- Iničiální kombinovaná farmakoterapie diabetu 2. typu – *komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA*
- Ověření využitelnosti nové definice hypoglykemie dle IHSG v klinických studiích – *komentář as. MUDr. Jan Brož*
- Riziko sebevražd u mladých osob s diabetem 1. typu – *komentář PhDr. Tamara Hrachovinová, CSc.*

OBSAH

Inspirativní osobnosti str. 72

- Rozhovor s prof. MUDr. Zdeňkem Rušavým, Ph.D

Letem světem str. 74

- Další novinky ze světové odborné literatury – stručný přehled

Diabetologická ordinace 3. tisíciletí str. 77

- Dobrý cukr: v lednu 2020 odstartoval vzdělávací projekt pro diabetiky

Právníci radí str. 78

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.

Za celý tým časopisu Výhledy a výzvy diabetologie
přejeme všem zdravotníkům pevné nervy,
hodně sil a neutuchající optimismus v situaci,
která otrásá celým světem.

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

© AT Mediprint, s.r.o., 2020



Pacienti s diabetem 2. typu
mohou po metforminu očekávat více

VYUŽIJTE POTENCIÁL

NOVINKA Ozempic® 1 mg
Terapie podávaná jednou týdně,
která spojuje vysokou účinnost a KV přínos¹⁻⁵

**Ozempic® 1 mg od 1. dubna
2020 dostupný na českém trhu
a částečně hrazen z veřejného
zdravotního pojištění¹**



Přípravek Ozempic® 1 mg je k dispozici v předplněném peru. Pero je barevně odlišeno od sil 0,25 mg a 0,5 mg a umožňuje opakované podání dávky.

Zkrácená informace o léčivém přípravku Ozempic® 0,25 mg injekční roztok v předplněném peru, Ozempic® 0,5 mg injekční roztok v předplněném peru, Ozempic® 1 mg injekční roztok v předplněném peru

▼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: jeden ml roztoku obsahuje semaglutidum 1,34 mg. Ozempic® 0,25 mg: jedno předplněné pero obsahuje semaglutidum 2 mg v 1,5 ml roztoku. Jedna dávka obsahuje semaglutidum 0,25 mg v 0,19 ml roztoku. Ozempic® 0,5 mg: jedno předplněné pero obsahuje semaglutidum 2 mg v 1,5 ml roztoku. Jedna dávka obsahuje semaglutidum 0,5 mg v 0,37 ml roztoku. Ozempic® 1 mg: jedno předplněné pero obsahuje semaglutidum 4 mg ve 3,0 ml roztoku. Jedna dávka obsahuje semaglutidum 1 mg v 0,74 ml roztoku. **Indikace:** léčba dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu jako doplněk k dietním opatřením a cvičení: jako monoterapie, pokud je metformin považován za nevhodný v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací či jako doplněk k ostatním antidiabetikům. Výsledky studie týkající se kombinací, vlivů na kontrolu glykémie a na kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC, body 4.4, 4.5 a 5.1. **Dávkování a způsob podání:** počáteční dávka je 0,25 mg semaglutidu jednou týdně. Po 4 týdnech se má dávka zvýšit na 0,5 mg jednou týdně. Minimálně po 4 týdnech s dávkou 0,5 mg jednou týdně se pro další zlepšení kontroly glykémie může zvýšit dávka na 1 mg jednou týdně. Dávka 0,25 mg semaglutidu není udržovací dávkou. Týdenní dávky vyšší než 1 mg se nedoporučují. V případě, že je přípravek Ozempic® přidán ke stávající terapii metforminem a/nebo thiazolidindiony, může se aktuální dávka metforminu a/nebo thiazolidindionů ponechat beze změn. V případě, že je přípravek Ozempic® přidán ke stávající terapii deriváty sulfonylurey nebo inzulinem, je třeba zvážit snížení dávky derivátů sulfonylurey nebo inzulinu, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Jestliže dojde k opomenutí dávky, je třeba ji podat co nejdříve, a to do 5 dnů po opomenutí dávky. Pokud uplynulo více než 5 dní, opomenutá dávka léku se má vynechat a další dávka se má podat v den, na který byla původně naplánována. V každém případě pak pacienti mohou pokračovat v pravidelném schématu dávkování jednou týdně. Přípravek Ozempic® se podává jednou týdně v kteroukoli denní dobu, s jídlem nebo bez jídla subkutánní injekcí do břicha, stehna nebo horní části paže. Den podávání týdenní dávky lze v případě potřeby změnit za předpokladu, že doba mezi dvěma dávkami je alespoň 3 dny (>72 hodin). Po zvolení nového dne podávání je třeba pokračovat v dávkování jednou týdně. **Zvláštní skupiny pacientů:** z důvodu věku není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s léčbou pacientů ve věku ≥75 let jsou omezené. U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené. Použití semaglutidu se nedoporučuje u pacientů v konečném stadiu poruchy funkce 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 dosud 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. Semaglutid není náhrada za inzulin. Informace ohledně gastrointestinálních účinků, akutní pankreatitidy, hypoglykémie a diabetické retinopatie viz SPC. **Významné interakce:** semaglutid zpožďuje vyprazdňování žaludku a má potenciál ovlivnit rychlost absorpce současně podávaných perorálních léčivých přípravků. Semaglutid se musí používat s opatrností u pacientů, kteří dostávají perorální léčivé přípravky vyžadující rychlou gastrointestinální absorpci. Ostatní interakce viz SPC. **Těhotenství a kojení:** semaglutid se nesmí v těhotenství používat. Ženám ve fertilním věku se při léčbě semaglutidem doporučuje používat antikoncepci. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotní, 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, nesmí se semaglutid v období kojení používat. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly gastrointestinální poruchy, včetně nauzey (velmi časté), průjmy (velmi časté) a zvracení (časté). Tyto účinky byly obecně lehké nebo středně závažné a měly krátkou dobu trvání. Další nežádoucí účinky jsou hypoglykemie, snížená chuť k jídlu, závrat, komplikace diabetické retinopatie, cholelitiáza, únava, zvýšené hladiny lipidy a amylázy, snížená hmotnost a zvýšená tepová frekvence. Ostatní viz SPC. **Balení:** 1,5ml nebo 3ml skleněná zásobní vložka, vložená do jednorázového předplněného pera. Ozempic® 0,25 mg: jedno předplněné pero obsahuje 1,5 ml roztoku, umožňující podání 4 dávek po 0,25 mg. 1 předplněné pero a 4 jednorázové jehly NovoFine® Plus. Ozempic® 0,5 mg: jedno předplněné pero obsahuje 1,5 ml roztoku, umožňující podání 4 dávek po 0,5 mg. 1 předplněné pero a 4 jednorázové jehly NovoFine® Plus nebo 3 předplněná pera a 12 jednorázových jehel NovoFine® Plus. Ozempic® 1 mg: jedno předplněné pero obsahuje 3 ml roztoku, umožňující podání 4 dávek po 1 mg. 1 předplněné pero a 4 jednorázové jehly NovoFine® Plus nebo 3 předplněná pera a 12 jednorázových jehel NovoFine® Plus. **Uchovávání:** uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Neuchovávejte v blízkosti chladicího zařízení. Po prvním použití: uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte přípravek Ozempic® před mrazem a nepoužívejte jej, pokud byl zmrazen. Pokud perou nepoužíváte, ponechte uzavřené na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** 3 roky, po prvním otevření. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 8. února 2018. **Datum revize textu:** 10/2018. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** Ozempic® 0,25 mg: EU/1/17/1251/002, Ozempic® 0,5 mg: EU/1/17/1251/003 a EU/1/17/1251/004, Ozempic® 1 mg: EU/1/17/1251/005 a EU/1/17/1251/006. **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. SPC přípravku Ozempic®. 2. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabet Endocrinol.* 2018;6(4):275-286. 3. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-1844. 4. SPC přípravku Bydureon. 5. SPC přípravku Trulicity.

CZZ0O2M00017



...PROTOŽE NEKOMPENZOVANÝ DM2 NEPOČKÁ.

**Invokana 300mg je jediný SGLT2i
s prokázaným snížením HbA1c >1%**

od hladiny $\leq 8.2\%$ v primárním
cíli ve 4 klinických studiích fáze III.^{1-4*}



18 %



Snížení složeného KV rizika:

- ▲ smrti z kardiovaskulárních příčin
- ▲ nefatálního infarktu myokardu
- ▲ nefatální mrtvice

oproti standardní léčbě (3P-MACE)
u pacientů v sekundární prevenci.⁵

*Data z více samostatných studií, ne head-to-head studií.

1. Scherthaner G et al Diabetes Care. 2013;36(9):2508-15.

2. Stenlöf K et al Diabetes Obes Metab. 2013;15(4):372-82. 3. Forst T et al Diabetes Obes Metab. 2014;16(5):467-77.

4. Wilding JP et al Int J Clin Pract. 2013;67(12):1267-82. 5. Neal B et al N Engl J Med. 2017;377(7):644-57

Zkrácená informace o přípravku Invokana® 100 mg a Invokana® 300 mg potahované tablety

Léčivá látka a léková forma: canagliflozinum hemihydricum odpovídající canagliflozinum 100 mg (300 mg) v jedné potahované tabletě. **Indikace:** Léčba dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitus typu 2 jako přídavná léčba k dietě a cvičení v monoterapii, pokud se metformin považuje za nevhodný v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací, nebo jako přídavná léčba k dalším léčivým přípravkům k léčbě diabetu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku. **Dávkování a způsob použití:** Perorálně jednou denně, nejlépe před prvním denním jídlem. Tablety se polykají celé. Při vynechání dávky je nutno vzít přípravek jakmile si pacient vzpomene, tentýž den se však nesmí užít dvojnásobná dávka. Doporučená počáteční dávka je 100 mg jednou denně. U pacientů tolerujících dávku 100 mg jednou denně, kteří mají eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² nebo CrCl ≥ 60 ml/min a je u nich potřeba přísnější kontrola glykemie, lze zvýšit dávku na 300 mg jednou denně. U pacientů s prokázanou objemovou deplecí se před zahájením léčby doporučuje korekce tohoto stavu. Používá-li se kanagliflozin jako přídavná léčba s insulinem nebo insulinovým sekretagogem, lze zvážit nižší dávku insulinu nebo insulinového sekretagoga, aby se snížilo riziko hypoglykemie. U pacientů ≥ 65 let je nutno vzít v úvahu funkci ledvin a riziko objemové deplece. Léčba se nemá zahajovat u pacientů s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² nebo CrCl < 60 ml/min. Kanagliflozin se nemá používat u pacientů s konečným

stádiem onemocnění ledvin, pacientů na dialýze nebo pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Bezpečnost a účinnost kanagliflozinu u dětí ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. **Zvláštní upozornění:** U pacientů léčených kanagliflozinem byly hlášeny vzácné případy diabetické ketoacidózy (DKA), a to včetně život ohrožujících stavů. U pacientů s podezřením na DKA nebo potvrzenou DKA je nutné léčbu inhibitory SGLT2 okamžitě ukončit. Léčba inhibitory SGLT2 má být dočasně přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkého chirurgického výkonu nebo závažného akutního zdravotního stavu. V dlouhodobých klinických studiích kanagliflozinu u diabetických pacientů typu 2 s prokázanou kardiovaskulární chorobou nebo s nejméně 2 rizikovými faktory kardiovaskulární choroby bylo u pacientů léčených kanagliflozinem pozorováno přibližně dvojnásobné zvýšení rizika amputace v oblasti dolní končetiny. Případy nekrotizující fasciitidy v oblasti perinea byly hlášeny u pacientů užívajících SGLT2 inhibitory. Při zvýšené exkreci glukózy v moči byly v klinických studiích hlášeny u žen vulvovaginální kandidóza a u mužů balanitida a balanopostitida. **Interakce:** Kanagliflozin může zvýšit účinek diuretik a riziko dehydratace a hypotenze. Kombinace s insulinem a insulinovým sekretagogem může způsobit hypoglykemie. Induktory UGT enzymů (třezalka tečkovaná, rifampicin, barbituráty, fenytoin, karbamazepin, ritonavir, efavirenz) mohou vést ke snížení expozice kanagliflozinu. Cholestyramin může potenciálně snižovat expozici kanagliflozinu. Pacienty užívající digoxin nebo jiné srdeční glykosidy je nutno monitorovat. Tě-

hotenství a kojení: Kanagliflozin nemá být užíván během těhotenství a kojení. Při zjištění těhotenství má být léčba přerušena. Vliv kanagliflozinu na fertilitu u člověka nebyl studován, u zvířat nebyly pozorovány žádné účinky. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky z klinických studií byly hypoglykemie v kombinaci s inzulinem nebo derivátem sulfonylurey, vulvovaginální kandidóza, infekce močových cest (pyelonefritida a urosepsy byly nahlášeny během postmarketingového sledování) a polyurie nebo polakisurie. Pacienti s poruchou funkce ledvin a pacienti ve věku ≥ 75 let měli vyšší výskyt nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu. Další nežádoucí účinky viz SPC. **Balení:** PVC/Al blistr perforovaný jednodávkový, 30x1 a 100x1 potahovaných tablet. **Podmínky uchování:** Doba použitelnosti 3 roky. Nevyžadovány žádné zvláštní podmínky uchování. **Jméno držitele registrace:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **Místní zástupce držitele rozhodnutí o registraci:** Mundipharma GesmbH, Austria – organizační složka ČR, Karolinská 650/1, CZ-18600 Praha 8, Česká republika. **Registrační čísla:** EU/1/13/884/001-008. **Datum revize textu:** 3/2019. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím přípravku se seznamte s úplným souhrnem údajů o přípravku.



Mundipharma GesmbH, Austria
organizační složka ČR
Karolinská 650/1, 186 00 Praha 8-Karlín,
www.mundipharma.cz

prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.
1. Interní klinika, FN a LF UK Plzeň



V únoru jsem se zúčastnil 13. evropského technologického kongresu ATTD v Madridu, jenž byl paradoxně hojně navštíven americkými lékaři. Na sjezdu byly prezentovány různé kontinuální monitory, klasické i „náplastové“ inzulinové pumpy. Kontinuální monitory glykemie, které ovládají inzulinové pumpy. Při rychlém poklesu glykemie odhadnou, že hrozí vznik hypoglykemie a přeruší aplikaci inzulinu na potřebnou dobu. Chytré dávkovače inzulinu, které sledují dobu aplikace a velikost inzulinové dávky. Na sjezdu byly prezentovány i různé expertní systémy, které budou pomáhat zvládnout nepředvídané situace, např. neplánovanou fyzickou aktivitu u osob s diabetem 1. typu. Systémy jsou vybaveny různými alarmy, které je nutné sledovat. Řada systémů a technologií vede u vybraných jedinců k vynikajícím výsledkům s prakticky normální glykemií a minimální variabilitou glykemie, ale při hodnocení výsledků populace diabetiků 1. typu se výsledky nelepší. I když je v ČR dostupnost inzulinových pump a kontinuálních monitorů glykemie velmi dobrá, mnoho osob s diabetem 1. typu není schopno, nebo ochotno, technologie používat. Vadí jim kanyla, trvale zavedená pod kůži, alarmy, pocit závislosti na technologii nebo nedůvěra v přesnost monitoru a pumpy. Existují osoby, které si nepřejí ani znát množství sacharidů, tuků a proteinu v potravě. Řada lidí nechce obětovat dostatek volného času péči o svůj diabetes.

Napadají mě možná řešení. Současná generace dětí má naprosto odlišný přístup k technologiím než generace starší, a proto bude moderní technologie v diabetologii lépe chápat a více používat. Další možností může být jednodušší obsluha technologie, jež bude šetřit volný čas. Již nyní je intermitentně skenovatelný kontinuální monitor glykemie masově používán, protože pacienti nemusí provádět selfmonitoring.

Takto uvažuji a zamýšlím se nad technologickým pokrokem po přečtení některých odborných statí v tomto čísle časopisu, například *Suicide risk Assessment...*, *Redefining Hypoglycemia*. Diabetes klade velké nároky na pacienta i na lékaře. Potřebujeme stále robustnější a jednodušší technologie, propracovanější edukace, ale nesmíme zapomínat na chápatý lidský přístup k pacientovi, protože jsme často jediní lékaři, kterým důvěřuje a o které se opírá.

Jsem rád, že jsem mohl napsat editorial do tohoto časopisu. Žijeme v době krátkých zpráv typu *Jana: „Tady je krásně...“ – Eva: Tady prší, kde jsi?“ – Jana: „V Austrálii!“ – Eva: „...se máš“*. Máme nedostatek času, a proto velmi vítáme krátké souhrny dohledatelných prací s komentářem uznávaných specialistů. Přeji Vám zajímavé a rychlé čtení z různých koutů diabetologie.

Váš prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.

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 zahajováno 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:** XR 500 mg 13.01.2017, XR 750 mg 1.7.2018, XR 1000 mg 18.10.2017. **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/GLUP/1219/0010a

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





Vývoj úmrtnosti na onkologická onemocnění u osob s diabetem v USA

Je známo, že diabetici umírají na onkologická onemocnění častěji než obecná populace. Právě publikovaná americká práce hodnotila trendy mortality na maligní nádory u dospělých pacientů s diabetem. Autoři analyzovali i jednotlivá onkologická onemocnění.

Metody

Autoři využili data od dospělých osob, které se zúčastnily průzkumu National Health Interview Survey v letech 1985–2012 a samy uvedly, že mají diabetes. Údaje o úmrtnosti byly získány z Národního centra pro zdravotní statistiku do konce roku 2015. Autoři rozdělili úmrtnost do 5 časových období: 1988–1994, 1995–1999, 2000–2004, 2005–2009 a 2010–2015.

Výsledky

Mortalita na onkologická onemocnění adjustovaná na věk klesla u diabetiků z 39,1/1 000 pacientoroků v letech 1988–1994 na 29,7/1 000 pacientoroků v letech 2010–2015 ($p < 0,001$). U osob bez diabetu se mortalita v prvním sledovaném období 30,9/1 000 pacientoroků snížila na 23,2/1 000 pacientoroků v posledním sledovaném období ($p < 0,01$).

Relativní riziko úmrtí na onkologické onemocnění zůstalo u pacientů s diabetem přibližně o 30 % vyšší než u nediabetiků a tento rozdíl se v průběhu sledovaného období nezměnil (v letech 1988–1994 HR = 1,3 [95% CI 1,0–1,7], v letech 2010–2015 HR = 1,3 [95% CI 1,1–1,4]). Mortalita na onkologická onemocnění za sledované období neklesla u dospělých s diabetem, kteří měli nižší úroveň vzdělání, a dokonce vzrostla u obézních osob, a to s diabetem i bez diabetu. Pokles mortality na onkologická onemocnění byl u diabetiků z velké části dán snížením mortality na karcinom pankreatu a prsu, zatímco u karcinomu plic klesla mortalita diabetiků jen mírně.

Závěr

Za posledních 30 let se situace pacientů s diabetem z hlediska zvýšené mortality na onkologická onemocnění oproti nediabetikům významně nezměnila. Tyto výsledky poukazují na potřebu zmírnit rizikové faktory onkologických onemocnění u dospělých diabetiků.

Zdroj: Harding JL, Andes LJ, Gregg EW, et al. Trends in cancer mortality among people with vs without diabetes in the USA, 1988–2015. *Diabetologia* 2020; 63: 75–84.

Komentář

Vyšší riziko zhoubných nádorů u pacientů s diabetem trvá, ale proměňuje se

Zhoubný nádor je v současné době druhou nejčastější příčinou smrti, onemocní každá čtvrtá žena a každý třetí muž. Se zhoubným nádorem žije na celém světě kolem 500 milionů lidí. Maligní nádory jsou civilizační onemocnění podobně jako diabetes.



Dlouhou dobu je dobře známo, že diabetes je spojen se zvýšením rizika některých zhoubných nádorů, především endometriálního karcinomu, karcinomu jater, pankreatu, prsu, ledvin, močového měchýře a kolorektálního karcinomu. Kromě vyšší incidence se s diabetem spojuje i zvýšená úmrtnost na malignity. Riziko stoupá s tíží diabetu a jeho dekompenzací, koreluje například s hladinou glykosylovaného hemoglobinu. Riziko se různí také podle pohlaví, ženy diabetičky jsou častěji onkologickými pacientkami než muži diabetici. Riziko také kolísá s váhou nemocných, obezita jej významně zvyšuje.



Většina dat se týká diabetu 2. typu, ale dnes je již zřejmé, že i diabetici prvního typu jsou v riziku zhoubných nádorů, které stoupá s dobou trvání diabetu. Proč je diagnóza maligních tumorů u diabetu častější? Předpokládá se především vliv inzulínové rezistence a přímý stimulační efekt inzulinu i nepřímá potenciace prostřednictvím IGF1. Dalším důvodem je také rozvoj oxidativního stresu při hyperglykemii. Zdá se ale, že rozhodujícím faktorem je progres zánětu a působení prozánětlivých cytokinů, například interleukinu 6 nebo tumor necrosis faktoru. V rámci inzulínové rezistence dochází také k nepříznivé změně střevní mikrobioty. Jediný nádor s nižší incidencí u diabetiků je karcinom prostaty, nejspíše v důsledku nižší produkce testosteronu u mužů s diagnózou cukrovky. Antidiabetika mohou působit protinádorově, jako například metformin, ale také mohou onkologické onemocnění stimulovat, například sulfonylurea. Inzulínový receptor a receptor pro IGF1 jsou již delší dobu zkoumány jako možný cíl pro protinádorovou léčbu.

Výše uvedená americká studie prokázala, že v letech 1988 až 2015 došlo u dospělých s diabetem i bez diabetu k poklesu úmrtnosti na rakovinu. Což je opravdu dobrá zpráva. Nicméně dospělí s diabetem mají stále přibližně o 30 % vyšší pravděpodobnost úmrtí na malignitu než lidé bez diabetu, a toto riziko se postupem času vůbec nezlepšilo. Úmrtnost na zhoubné nádory vůbec neklesla v některých populačních podskupinách nemocných s diabetem (černoši, obézní lidé, pacienti s nižším

vzděláním). Pokles úmrtnosti na jednotlivé nádory se mění nerovnoměrně. Významně klesla úmrtnost na karcinom pankreatu a prsu, kdežto úmrtnost na karcinom plic se zásadně nemění.

Přesto, že se za více než 30 let proměňuje rozložení rizika zhoubných nádorů podle jednotlivých podskupin nemocných a mění se i spektrum malignit diagnostikovaných u diabetiků, bohužel se vůbec nemění špatné vyhlídky nemocných s diabetem, kteří častěji zhoubným nádorem onemocní s menší nadějí se uzdravit. Je tedy jasné, že diabetici tvoří rizikovou skupinu nemocných. Diabetes je vlastně s určitou nadsázkou prekanceróza. Proto by měli diabetici podstupovat kontrolní onkologické prohlídky v rámci sekundární prevence a možná by, vzhledem k množství diabetiků, stálo za to uvažovat o jakémsi plošném screeningu rakoviny, který by mohl nepříznivou situaci časem zvrátit. Svou úlohu má jistě i primární onkologická prevence, týkající se změny životního stylu, snížení váhy, zařazení pohybu a odstranění dalších sumujících se rizik, jako je například kouření. Vytvořit komplexní onkodiabetologický preventivní program jako záchrannou síť pro časný záchyt dobře léčitelných fází maligních komorbidit, spojený s primárně preventivními programy, by bylo určitě velkou výzvou pro multidisciplinární spolupráci české diabetologické a onkologické obce.

prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc.
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Mortalita po transplantaci ledvin je u diabetiků 1. typu s konečným stadiem onemocnění ledvin výrazně nižší než při pokračující dialýze

Výsledky nedávno publikované celonárodní finské studie ukázaly přínos transplantace ledvin u pacientů s diabetem 1. typu s konečným stadiem onemocnění ledvin (ESRD) v porovnání s pokračující dialýzou z hlediska dlouhodobého přežití. Tato práce ukazuje i nejčastější příčiny úmrtí těchto pacientů.

Metody

Do celonárodní, retrospektivní, kohortové analýzy byli zařazeni všichni finští pacienti s diabetem 1. typu s ESRD. Autoři porovnávali délku přežití po zahájení dialýzy a příčiny úmrtí u pacientů, u nichž byla provedena transplantace ledviny s funkčním



štěpem, transplantace ledviny se selháním štěpu a návratem k dialýze, a u pacientů, kteří zůstali na dialýze.

Výsledky

Hodnoceno bylo 2 383 pacientů. Medián délky přežití dosáhl 15,9 roku po úspěšné transplantaci, 11,2 roku po selhání štěpu a 2,9 roku v případech pokračující dialýzy bez provedené transplantace. Standardizovaná mortalita těchto pacientů postupně klesala v jednotlivých sledovaných obdobích (před rokem 1990, v letech 1990–1999, v letech 2000–2005 a od roku 2006 dále).

Nejčastější příčinou smrti diabetiků 1. typu s ESRD byla ischemická choroba srdeční (ICHS ve 45 %), dále infekce (v 18 %), cévní mozková příhoda (ve 13 %), periferní ateroskleróza (v 3,6 %) a na onkolo-

gická onemocnění zemřelo jen 2,6 % těchto pacientů. Při porovnání skupin byly příčiny smrti podobné, pouze pacienti s úspěšnou transplantací ledvin umírali méně často na infekce a častěji na malignity.

Závěr

Lze uzavřít, že transplantace ledvin je vhodným terapeutickým postupem u diabetiků 1. typu s ESRD, který významně snižuje mortalitu v porovnání s pokračující dialýzou. Delšího přežití je dosaženo i u pacientů se selháním štěpu, kteří se musí vrátit k dialyzační léčbě. Příčinou smrti těchto pacientů, ať už s transplantací nebo pokračující dialýzou, je nejčastěji ICHS.

Zdroj: Ortiz F, Harjutsalo V, Helantera I, et al. Long-term Mortality After Kidney Transplantation in a Nationwide Cohort of Patients With Type 1 Diabetes in Finland. *Diabetes Care* 2019; 42: 55–61.

Komentář

Incidence diabetu 1. typu celosvětově stoupá. Ve Finsku, kde se udávají nejvyšší hodnoty, činila v letech 2006–2011 u dětí do 15 let věku 62,5 nemocných na 100 000 osob ročně a celkově postihoval tento typ diabetu přibližně 0,9 % celkové populace¹. Navzdory zlepšující se péči se po 30 letech trvání nemoci vyskytne konečné stadium diabetického onemocnění ledvin asi u 7 % z nich, v USA po 40 letech dokonce u 25 %². Přitom je všeobecně známo, že navzdory spíše mladšímu věku je přežívání dialyzovaných pacientů s diabetem 1. typu podstatně horší než u osob s jinou nefrologickou diagnózou³.

Autoři článku hodnotili přežívání a příčiny úmrtí všech finských pacientů s diabetem 1. typu, kteří dospěli do konečného stadia chronické nedostatečnosti ledvin a byli nejprve léčeni dialýzou a později transplantací ledviny. Data byla čerpána z celonárodního transplantčního registru, přičemž k porovnání s pacienty léčenými pouze dialýzou byla použita data z Helsinské univerzity



nemocnice od roku 1975. Mortalitní data byla kromě toho ověřena z registru celonárodní studie FinnDianne (Finnish Diabetic Nephropathy Study) zaměřené na klinické a genetické rizikové faktory pro rozvoj diabetické nefropatie. Studii vede Per-Henrik Groop, spoluautor této práce. Svým časovým rozpětím, rozsahem a zejména kvalitou sběru dat se jedná o jednu z nejvýznamnějších studií hodnotících přežívání pacientů s diabetem 1. typu po transplantaci ledviny.

Od první transplantace u diabetika 1. typu v roce 1976 bylo do roku 2016 zařazeno do souboru celkem 2 383 pacientů, u kterých byla zahájena dialýza. Program kombinovaných transplantací ledviny a pankreatu byl ve Finsku zahájen teprve v roce 2010 a do roku 2016 bylo provedeno 76 kombinovaných transplantací. Tyto případy, stejně jako retransplantace ledviny, nebyly v této studii hodnoceny. Celkem byl vývoj sledován u 571 pacientů po transplantaci ledviny s funkčním štěpem, u 150 pacientů po transplantaci ledviny, jejichž funkce později selhala a byla nutná další dialyzační léčba, a u dalších 828 pacientů, kteří byli léčeni pouze dialýzou. V různých obdobích pouze 2–3 % příjemců dostalo štěp ledviny od žijícího dárce, což



představuje významnou odlišnost od ostatních skandinávských zemí. Preemptivní transplantace před zahájením dialyzační léčby se u diabetiků ve Finsku neprováděly.

V souladu s několika jinými rozsáhlejšími pracemi studie upozornila na velmi neuspokojivé přežívání diabetiků 1. typu léčených dialýzou, byť výsledky měly v průběhu času jasnou tendenci ke zlepšování. Medián přežití na dialýze činil 2,9 roku, zatímco u transplantovaných s funkčním štěpem byl 15,9 let a u transplantovaných s následným selháním štěpu 11,2 roku. Standardizované riziko úmrtí (v porovnání se zdravými osobami stejného věku) bylo mnohonásobně vyšší u dialyzovaných pacientů a asi 10x vyšší u pacientů léčených transplantací, nicméně tyto hodnoty se postupně snižovaly v průběhu různých časových úseků. Nejčastějšími příčinami úmrtí ve všech 3 skupinách byly ischemická choroba srdeční, mozková mrtvice a infekce. Infekční příčiny byly častější u dialyzovaných nemocných, zatímco nádorová onemocnění byla častější ve skupinách léčených transplantací.

Ze studie jasně plyne, že léčba transplantací ledviny dává u diabetiků 1. typu s diabetickým onemocněním ledvin podstatně lepší vyhlídky než léčba dialýzou. To lze v současné době ovšem považovat za známý fakt, který byl v této dlouhodobé a rozsáhlé studii znovu potvrzen. Určitý problém v interpretaci představuje to, že medián věku pacientů léčených jen dialýzou byl 45,6 let, zatímco u transplantovaných s funkčním štěpem 41,2 let, a se selháním funkce štěpu 35,6 let. Jejich celkový zdravotní stav a pokročilé komplikace diabetu byly pravděpodobně horší, což mohlo bránit jejich zařazení do čekací listiny.

V současné době se považuje za nevhodnější volbu pro podobné pacienty kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu. Kandidáti pro tento způsob bývají sice rovněž mladší, ale věkový průměr se nyní pohybuje např. v ČR okolo 43 let a vyloučení nejsou ani pacienti mezi 60–65 lety, pokud projdou potřebným kardiovaskulárním skríninkem. 10leté přežívání pacientů po kombinované transplantaci se nyní v Institutu klinické a experimentální medicíny pohybuje mezi 80 až 86 %⁴.

Dlouhodobé přežívání po kombinované transplantaci je nyní např. v Nizozemí dokonce lepší než po transplantaci ledviny od žijícího dárce, zatímco přežívání na dialyzační léčbě činí i dnes po 5 letech okolo 25 %⁵.

Vzhledem k nedostatku kadaverosních dárců orgánů je ovšem za základní volbu nutno považovat transplantaci ledviny od žijícího dárce, po níž následuje v odůvodněných případech možnost následné transplantace samotného pankreatu od dárce kadaverosního. Transplantace ledviny od zemřelého dárce je indikována zejména u příjemců s vysokým kardiovaskulárním rizikem. I zde se však nabízí možnost kombinace tohoto výkonu s transplantací izolovaných Langerhansových ostrůvků, jež operační riziko téměř nezvyšuje⁶. Vzhledem k velmi aktivnímu programu kombinovaných transplantací ledviny a pankreatu, či případně ostrůvků, je nyní izolovaná transplantace ledviny od kadaverosního dárce v ČR spíše výjimkou. Naopak, izolovaná transplantace ledviny od kadaverosního dárce představuje dobrou volbu pro pacienty v konečném stadiu renální insuficience vzniklé při diabetu 2. typu.

prof. MUDr. František Saudek, DrSc.
přednosta Centra diabetologie IKEM, Praha

Zdroje:

1. Official Statistics of Finland (OSF). Population structure 2017. http://www.stat.fi/til/vaerak/index_en.html. 2017)
2. Costadou T, Orchard TJ. Cumulative kidney complication risk by 50 years of type 1 diabetes: the effects of sex, age, an calendar year at onset. *Diabetes Care* 2018, 41: 426-433
3. Haapio M. et al. Survival of patients with Type 1 diabetes receiving renal replacement therapy in 1980–2007. *Diabetes Care* 2010, 33: 1718–1723
4. Girman P. et al. Sirolimus vs mycophenolate mofetil (MMF) in primary combined pancreas and kidney transplantation. Results of a long-term prospective randomized study. *Am J Transplant* 2019, doi: 10.1111/ajt.15622. [Epub ahead of print]
5. Esmeijer K. et al. *Diabetes Care* 2019, <https://doi.org/10.2337/dc15-1580>
6. Saudek F. et al. Transplantace pankreatu: současný stav a výhledy do budoucna. *Vnitř Lék* 2015; 61: 731–737.



Mortalita starších pacientů s diabetem a prediabetem

Recentně publikovaná práce porovnávala krátkodobou mortalitu u starších osob s prediabetem, nově diagnostikovaným diabetem, krátce trvajícím diabetem a dlouhodobým diabetem.

Metody

Zařazeno bylo 5 791 osob ve věku 66–90 let, kteří byli sledováni v mediánu 5,6 roku. Prediabetes byl definován jako HbA_{1c} 5,7 % až < 6,5 %, nově diagnostikovaný diabetes jako $HbA_{1c} \geq 6,5$ % s diagnózou v posledních 12 měsících, krátce trvajícím diabetem diagnostikovaným před ≥ 1 rokem a < 10 lety a dlouhodobý diabetes diagnostikovaný před ≥ 10 lety. Sledovanými parametry byla celková a kardiovaskulární (KV) mortalita.

Výsledky

Ze zařazených pacientů mělo 24 % známé KV onemocnění. Tabulka ukazuje celkovou a KV mortalitu v jednotlivých skupinách.

	Osoby bez diabetu	Prediabetes	Nově diagnostikovaný diabetes	Krátce trvajícím diabetem	Dlouhodobý diabetes
Celková mortalita (na 1 000 osoboroků)	21,2	23,7	33,8	29,6	48,6
KV mortalita (na 1 000 osoboroků)	5,8	6,6	11,5	8,2	17,3

Po úpravě na další KV rizikové faktory nebyl prediabetes a nově diagnostikovaný diabetes spojen s významně zvýšenou celkovou mortalitou (HR = 1,03, 95% CI 0,85–1,23, resp. HR = 1,31, 95% CI 0,94–1,82) ani s významně zvýšenou KV mortalitou (HR = 1,0, 95% CI 0,70–1,43, resp. HR = 1,35, 95% CI 0,74–2,49). Největší zvýšení mortality bylo pozorováno u pacientů s dlouhodobým diabetem (pro celkovou mortalitu HR = 1,71, 95% CI 1,40–2,10, pro KV mortalitu HR = 1,72, 95% CI 1,18–2,51).

Závěr

U osob nad 66 let věku má diabetes trvajícím déle než 10 let značný dopad na krátkodobou celkovou i KV mortalitu. U prediabetu a nově diagnostikovaného diabetu takový vliv pozorován nebyl.

Zdroj: Tang O, Matsushita K, Coresh J, et al. Mortality Implications of Prediabetes and Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care* 2020; 43: 382–388.

Komentář

Této vědecké práci bylo třeba jako sůl. Stále a stále jsou publikovány různé rozborů, analýzy a metaanalýzy souborů pacientů s diabetem 2. typu, přičemž nikdo se moc nezabývá změnou kardiovaskulárního rizika v čase.

Práce nám připomíná, že

1) diabetici 2. typu vyvinou specifické mikrovaskulární komplikace (stranou stojí diabetické



neuropatie) obvykle za 15–20 let přítomnosti hyperglykemie. Což je dobře odpozorováno a doloženo sledováním u pacientů s diabetem 1. typu. Samozřejmě a bohužel, mohou se vyvinout také již po 5 letech (naprosto nespolupracující případy) anebo dokonce v době stanovení diagnózy (kazuistické případy, máme takové i v naší praxi). Z výše uvedeného vyplývá a práce to víceméně potvrzuje, že počínající stadia diabetu 2. typu jsou vlastně benigní stran mikrovaskulárních komplikací. Není to tak sice úplně pravda, ale jako velmi simplifikovaný obraz bychom to mohli přijmout. Hlavní problém tkví



v tom, že obvykle (vyjma pravidelných preventivních prohlídek) vlastně nikdo neví, v kterém věku překročila u daného pacienta glykemie hodnotu 7, a stal se tak diabetikem. Nicméně klinická zkušenost praví, je-li zachycen v tomto okamžiku, vydrží velmi dobře kompenzován (rozuměj s relativně dobrou inzulínovou sekrecí) po roky, roky, a někdy i desetiletí (i takové nemocné vedu ve své ambulanci). Hyperglykemie je totiž jedním z toxických parametrů, které zkracují život β -buněk. Proto v úvodu, většinou, jsou pacienti s diabetem 2. typu ohroženi jiným druhem komplikací – a to jsou

- 2) komplikace makrovaskulární, aterosklerotické. Ateroskleróza se může zakládat dlouhou dobu před zvýšením glykemie. Vždyť již v UKPDS se ukázalo, že hypertenze dyslipidemie předchází hypertenzi (o roky) a ta (opět o roky) předchází manifestaci hyperglykemie. Proto je tak důležitá

opustit glukocentrické modely péče o pacienty s diabetem 2. typu (!!! nevyzývám k zamítnutí léčby diabetu, naopak, již deset let tvrdím, že od začátku by měl být pacient vlastně normoglykemický) a maximum by se mělo soustředit na časně odhalení významných postižení aterosklerotických. Máme na to přístroje i jednoduché testy. A nejen to, máme na to i skvělou, neuvěřitelně dokonalou intervenci – statiny, ezetimib (obzvláště výhodný u diabetiků) a účinné PCSK9i.

Bohužel, již jsem několikrát napsal tezi, která není z mé hlavy. Teorie a způsoby léčení většinou odcházejí ze scény se svými nositeli, nové přístupy přinášejí nové generace. Hloupé je, že ta stará generace učí tu mladou. Tak, a za tohle by mě ve středověku ukamenovali.

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

Údaje z reálné praxe predikují výsledky studie porovnávající kardiovaskulární bezpečnost linagliptinu s glimepiridem

Metody

Studie CAROLINA (CARdiovascular Outcome Trial of LINAgliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes) hodnotila, zda linagliptin, inhibitor dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4) vykáže non-inferioritu a případně superioritu v porovnání s derivátem sulfonylurey, glimepiridem, z hlediska výskytu kardiovaskulárních příhod u pacientů s diabetem 2. typu se zvýšeným kardiovaskulárním (KV) rizikem. Autoři z FDA a farmakoekonomického oddělení Harvardské univerzity použili údaje z reálné praxe k predikci výsledků této studie.

Jejich údaje pocházejí ze zdravotní pojišťovny Medicare a dvou komerčních databází z období kvě-

ten 2011 až září 2015. Týkají se kohorty pacientů s diabetem 2. typu ve věku 40–85 let se zvýšeným KV rizikem, u nichž byla zahájena léčba glimepiridem nebo linagliptinem. Byl vyhledán stejný počet jedinců s každým přípravkem s odpovídajícím propensity skóre po vyvážení na > 120 zavádějících faktorů.

Výsledky

Analyzováno bylo 24 131 párů jedinců. Léčba linagliptinem byla spojena s 9% snížením rizika složeného KV parametru (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo úmrtí): HR = 0,91, 95% CI 0,79–1,05, což odpovídá non-inferioritě.



Závěr

Tato kohortová, nerandomizovaná studie vycházející z elektronických záznamů, publikovaná 25. června 2019 v *Diabetes Care*, ukázala non-inferioritu linagliptinu v porovnání s glimepiridem u pacientů s diabetem 2. typu a zvýšeným KV rizikem z hlediska výskytu velkých KV příhod. Odpovídá tak výsledkům studie CAROLINA, které byly

publikovány 10. června 2019 na kongresu ADA v San Franciscu (souhrn viz *Výhledy a výzvy diabetologie* 2019, č. 3, str. 108).

Zdroj: Patorno E, Schneeweiss S, Gopalakrishnan C, et al. Using Real-World Data to Predict Findings of an Ongoing Phase IV Cardiovascular Outcome Trial: Cardiovascular Safety of Linagliptin Versus Glimepiride. *Diabetes Care* 2019; 42: 2204–2210.

Komentář

Článek publikovaný v *Diabetes Care* na podkladě databázového sběru dat (tzv. RWD Real-World-Data) prokázal non-inferioritu a nižší výskyt kardiovaskulárních příhod u pacientů léčených linagliptinem ve srovnání s glimepiridem (HR = 0,91, 95% CI 0,79–1,05). Vzhledem k tomu, že byla abstrahována data u poměrně velkého množství léčených párů pacientů s diabetem (skoro 25 000 vzájemně si demograficky odpovídajících párů), lze usuzovat, že podobně jako je tomu často u párů manželských, byl jeden z dvojice patrně nepatrně šťastnější, v tomto případě to byl *pravděpodobně* z hlediska kardiovaskulárního rizika, a *zcela jistě* z hlediska rizika hypoglykemie, pacient léčený linagliptinem. Publikované výsledky této RWD studie jsou v souladu s několika předešlými studiemi, ať už šlo o randomizovanou studii (GALLWITZ, 2012) na 777 pacientech, kde byl pozorován menší výskyt kardiovaskulárních příhod v linagliptinové skupině ve srovnání s glimepiridem (12 vs. 26 pacientů), nebo dvě observační databázové studie: 1. (FU, 2016) Zde nebyl v souboru 218 556 pacientů shledán rozdíl v četnosti srdečního selhání mezi inhibitory DPP-4 a deriváty sulfonylurey, 2. (PATORNO, 2019) V této práci měl linagliptin totožnou kardiovaskulární bezpečnost ve srovnání s dalšími DPP-4 inhibitory i pioglitazonem a nižší výskyt KV příhod ve srovnání s pacienty léčenými sulfonylureou (HR = 0,76, 95% CI 0,64–0,92).



Tato RWD (i všechny další) studie má samozřejmě řadu omezení. Jedním z nich může být nedokonalé párování dvojic, které nevyloučí všechny poten-

ciální rozdíly v kardiovaskulárním rizikovém spektru jednotlivých zařazených osob, nebo rozdíly v laboratorních parametrech, které v případě této studie nebyly analyzovány z důvodu chybějících údajů v databázích. Mezi další omezení patří kratší doba sledování (pouze 222 dní), chybějící informace o adherenci pacientů vůči užívání léků a kvalitativní rozdíly v jednotlivých databázích, ze kterých byla data čerpána.

Jelikož máme, na rozdíl od autorů článku, již k dispozici i výsledky randomizované, kontrolované studie CAROLINA, můžeme provést nepřímé srovnání i s touto velkou a z hlediska validity dat jistě spolehlivější studií. Je nutno poznamenat i zajímavý fakt, že tato databázová studie byla navržena s cílem předpovědět výsledky právě studie CAROLINA. Jak jistě většína z vás již ví, ve studii CAROLINA nebyl prokázán statisticky významný pokles výskytu KV příhod během více než 6letého sledování ve větvi léčené linagliptinem vůči glimepiridu (HR = 0,98, 95% CI 0,84–1,14), čímž byla potvrzena non-inferiorita linagliptinu, nikoliv však jeho superiorita. Veliký rozdíl byl naopak zaznamenán v četnosti i závažnosti hypoglykemií, což vyplývá z farmakodynamiky obou molekul. Protože účastníci studie CAROLINA byli ve srovnání s pacienty z této komentované studie mladší (64 vs. 70 let), je možné se domnívat, že za výraznější pokles četnosti kardiovaskulárních příhod u pacientů léčených linagliptinem v RWD studii linagliptinu může být odpovědný právě zmíněný rozdíl ve stáří, a tudíž v KV riziku zkoumané populace.

Závěrem lze říci, že tato velká databázová, kohortová studie, která byla navržena k predikci nálezů probíhající studie CAROLINA před jejím



dokončením, zjistila, že linagliptin nebyl z hlediska kombinovaných kardiovaskulárních příhod horší než glimepirid. Pozorovaný 9% pokles primárního kardiovaskulárního cíle spojený s linagliptinem lze dát do souladu s neutrálním nálezem ve studii CAROLINA.

Real-world studie jsou poměrně novým prvkem ve světě medicíny založené na důkazech a bude jistě několik let trvat, než se ustálí naše důvěra v tato retrospektivní data na hladině, která bude odpovídat jejich skutečnému významu a potřebě. Nicméně při zachování co nejpřísnější metodiky při volbě párování a při rostoucí kvalitě lékařských databází, kterou nám dnešní technologický pokrok umožňuje, budeme schopni tento typ studií interpretovat s větší jistotou a spolehlivostí.

MUDr. Tomáš Edelsberger
Diabetologická ambulance, Krnov

Zdroje:

1. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380: 475–483.
2. Fu AZ, Johnston SS, Ghannam A, et al. Association between hospitalization for heart failure and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: an observational study. *Diabetes Care* 2016; 39: 726–734.
3. Paterno E, Gopalakrishnan C, Brodovicz KG, et al. Cardiovascular safety of linagliptin compared with other oral glucose-lowering agents in patients with type 2 diabetes: a sequential monitoring programme in routine care. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 1824–1836.
4. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, Pfarr E, Keller A, Mattheus M, Baanstra D, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK, Marx N; CAROLINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Sep 19. doi: 10.1001/jama.2019.13772. [Epub ahead of print] Erratum in: *JAMA*. 2019 Dec 3; 322(21): 2138.

Souvislosti mezi léčbou canagliflozinem a rizikem amputací v programu CANVAS

Primární analýza studií programu CANVAS ukázala příznivý vliv canagliflozinu na kardiovaskulární (KV) a renální výsledky u pacientů s diabetem 2. typu a vysokým KV rizikem, ale také neočekávané zvýšení rizika malých i velkých amputací dolních končetin. Zvýšené riziko amputací bylo zjištěno i u některých dalších SGLT2 inhibitorů, nikoliv však u všech. Rovněž neexistuje vysvětlení, jakým způsobem by mohly inhibitory SGLT2 ke zvýšení rizika amputací přispívat a proč by mezi nimi měly být z tohoto hlediska rozdíly. Cílem nově publikované sekundární analýzy dat ze studií CANVAS bylo zodpovědět otázku, co je příčinou pozorovaného zvýšeného rizika amputací při léčbě canagliflozinem.

Metody

Souvislost mezi podáváním canagliflozinu a rizikem amputací byla zhodnocena samostatně

u obou typů amputací (malé/velké), u různých konečných příčin amputací (ischemie/infekce) a u různých dávek canagliflozinu. Autoři hledali i vstupní charakteristiky pacientů spojené s rizikem amputace při léčbě canagliflozinem.

Výsledky

Jak již bylo publikováno, z 5 790 pacientů léčených canagliflozinem v programu CANVAS došlo k amputaci ve 140 případech v porovnání se 47 případy u 4 297 pacientů s placebem. To znamená výskyt 6,3 případů/1 000 pacientoroků u canagliflozinu v porovnání s 3,37/1 000 pacientoroků u placebo, čili relativní zvýšení rizika o 97 % (HR = 1,97, 95% CI 1,41–2,75). Sekundární analýza ukázala, že riziko bylo podobné u malých i velkých amputací, u amputací s ischemickou i infekční etiologií a u dávky canagliflozinu 100 mg i 300 mg. Významně zvýše-



né riziko amputace měli pacienti s již prodělanou předchozí amputací (HR = 21, 95% CI 15,40–29,49), s neuropatií (3,38, 2,52–4,52), s albuminurií (2,65, 1,99–3,54), muži (2,63, 1,80–3,85), pacienti s periferní aterosklerózou (2,51, 1,85–3,41) a se špatně kompenzovanou glykemií (2,12, 1,54–2,93). Nebyla zjištěna žádná interakce mezi randomizovanou léčbou a charakteristikami pacientů (demografické údaje, anamnéza diabetu, průvodní medikace), která by vysvětlovala vliv canagliflozinu na riziko amputací. V každé hodnocené podskupině byl ale počet KV příhod, kterým se pacienti s canagliflozinem vyhnuli, vyšší než počet amputací.

Komentář

Studie CANVAS (CANagliflozine cardioVascular Assessment Study) prokázala jednoznačný benefit léčby canagliflozinem na kardiovaskulární a renální výsledky u kardiovaskulárně rizikových pacientů s diabetem, ale bohužel také prokázala zvýšení rizika vysokých i nízkých amputací končetin. Celkem 1,8 % účastníků prodělalo v průběhu studie netraumatickou amputaci končetiny – nízkou v 71 % a vysokou ve 29 % případů, byl však významný rozdíl ve skupině léčené canagliflozinem proti placebo – riziko amputace vzrostlo o 97 % v canagliflozinem léčené skupině. Avšak zhruba 60 % všech účastníků v obou skupinách (aktivní i placebové) mělo dokumentovanou ischemickou chorobu dolních končetin a cca 60 % neuropatii. Nejvýznamnějším rizikovým faktorem však byla anamnéza předchozí amputace, která zvýšila riziko následné amputace až 21x. V hodnocení dalších rizikových faktorů je významný také vyšší výskyt mikrovaskulárních komplikací, horší kompenzace diabetu, užívání inzulínu a kličkových diuretik.

Přesto bylo stále riziko amputace nižší než benefit z užívání canagliflozinu ve smyslu redukce kardiovaskulárních a renálních výsledků. Data ohledně „rizikovosti“ užívání gliflozinů a rizika amputací se objevila i v jiných studiích, a je nyní zvažováno, zda se jedná o efekt celé třídy SGLT2 (sodium-glucose



Závěr

Doporučení v označení přípravku nepodávat canagliflozin u pacientů s vysokým rizikem amputace je na místě. Zcela ale riziko amputací nevyřeší. Nicméně u pacientů s diabetem 2. typu a vysokým KV rizikem je s canagliflozinem dosaženo kardiorenálního přínosu přesahujícího riziko amputací.

Zdroj: Matthews DR, Li Q, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Effects of canagliflozin on amputation risk in type 2 diabetes: the CANVAS Program. *Diabetologia* 2019 Jun; 62(6): 926–938.

co-transport 2) inhibitorů. Zvýšené riziko amputací totiž vyplynulo i ze studií s empagliflozinem a dapagliflozinem.

Komise expertů se proto soustředila na tyto tři široce dostupné a užívané SGLT2 inhibitory jak v USA, tak v Evropě (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin). Tato komise provedla analýzu s využitím WHO databáze hlášení individuálních nežádoucích událostí (Vigi Base) při antidiabetické léčbě. Mezi 8 293 886 hlášeními v období 1/2013–12/2017 bylo identifikováno 79 případů amputace dolní končetiny asociované s léčbou SGLT2 inhibitory. Z antidiabetické medikace nebylo podobné riziko pozorováno v žádné jiné skupině antidiabetických léků. Pro skupinu SGLT2 inhibitorů bylo „proportional reporting ratio“ (PRR) zvýšeno, a to nejvíce pro canagliflozin (7,09), potom empagliflozin (4,96) a nejméně dapagliflozin (2,62), kde však bylo nejvíce amputací prvního paprsku.

Přesný mechanismus rizika není znám a je nyní předmětem výzkumu. Může však souviset s mechanismem účinku? Dle mého soudu ano. A nyní si dovoluji spekulovat a jen čas potvrdí, zda spekulace byla správná. Podotýkám, že toto nejsou oficiální data, která jsem nikde na netu nedohledala...

Dovolím si spekulovat:

2/3 pacientů mělo ischemickou chorobu dolních končetin a 2/3 mělo neuropatii (kupodivu bych čekala toto číslo vyšší); nejvýznamnějším rizikovým faktorem byla předchozí amputace (a my víme, že



rekurence ulcerací při syndromu diabetické nohy je velmi vysoká).

Takže:

- 1) Mohlo by se jednat jen o „přirozený“ vývoj situace, kdy pacient dospěje k amputaci z důvodu rekurence diabetické ulcerace. Proti tomuto stanovisku však svědčí nepřítomnost zvýšeného rizika ulcerací v jiných skupinách antidiabetické léčby.
- 2) Riziko amputace může být potencováno trombotizací mikrocirkulace. Asi je to odvážné tvrzení, ale pro tento názor hrají následující data:
 - Zdá se, že o zhojení ulcerace či nezhojení ulcerace rozhoduje funkční/nefunkční mikrocirkulace.
 - Neuropatie zhoršuje funkci mikrocirkulace a vede k „pseudoischemii“ povrchných částí kůže.
 - Periferní ateroskleróza jednoznačně zhoršuje funkci mikrocirkulace.
 - Současné užívání SGLT2 inhibitorů a klíčkových diuretik, které bylo pozorováno ve studii CANVAS, určitě zhoršuje dehydrataci vyvolanou SGLT2 inhibitory a podporuje možnost trombózy mikrocirkulace.
 - Horší metabolická kompenzace a užívání inzulinu signalizuje nestabilní a hůře kompenzovatelný diabetes u pacientů s amputacemi, takže u těchto pacientů si lze snadno představit větší ztrátu tekutin současně s glukózou než u pacientů s nižšími glykemiemi.
 - V klinické praxi jsem osobně pozorovala

výskyt hlubokých žilních trombóz u pacientů s diabetem 2., ale v poslední době i 1. typu, léčených současně s inzulinem i glifloziny.

- Z uvedeného vyplývá, že se pravděpodobně bude jednat o selhání funkce mikrocirkulace. Samozřejmě, jsou to jen dohady a mé spekulace, na definitivní potvrzení etiologie zvýšeného výskytu amputací dolních končetin u pacientů léčených SGLT2 inhibitory si budeme muset počkat.

Co z toho však již nyní pro nás aktuálně vyplývá?

Určitě bychom měli zvážit léčbu SGLT2 inhibitory u pacientů se syndromem diabetické nohy, a především u těch, kteří již mají v anamnéze proběhlou amputaci nízkou nebo i vysokou.

Jinak je ovšem třeba počítat s tím, že riziko amputace (a to především nízké, která tolik neovlivní další prognózu pacienta) je stále pod benefitem redukce dalších kardiovaskulárních příhod, což zásadním způsobem ovlivňuje život a prognózu pacientů s diabetem.

as. MUDr. Pavlína Piřhová, Ph.D.

zástupce přednosty pro pedagogickou činnost
Interní klinika UK 2. LF a FN v Motole, Praha

Zdroje:

1. Khouri C1, Cracowski JL, Roustit M. SGLT-2 Inhibitors and the Risk of Lower-Limb Amputation: Is This a Class Effect? *Diabetes Obes Metab.* Jun 2018; 20 (6): 1531–1534.
2. Katsiki N., Dimitriadis G, Hahalis G et al. Sodium-glucose co-transporter-2 Inhibitors (SGLT2i) Use and Risk of Amputation: An Expert Panel Overview of the Evidence, *Metabolism.* Jul 2019; 96: 92–100.

Canagliflozin snižuje riziko renálních a kardiovaskulárních příhod u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, a šetří tak výdaje

Studie s inhibitory SGLT2 zaměřené na kardiovaskulární (KV) výsledky prokázaly jejich KV přínos

a naznačily příznivý vliv na renální parametry pacientů s diabetem 2. typu. Placebem kontrolo-



vaná studie CREDENCE publikovaná v dubnu 2019 prokázala přímo vliv canagliflozinu (100 mg/den) na snížení rizika složeného renálního parametru u diabetiků 2. typu s chronickým onemocněním ledvin (viz *Výhledy a výzvy diabetologie 2019*, č. 2, str. 43). Nedávno publikovaná analýza vycházející z výsledků studie CREDENCE ukázala finanční úsporu danou prevencí renálních a kardiovaskulárních příhod při léčbě canagliflozinem.

Metody

CREDENCE byla dvojitě zaslepená, randomizovaná studie, do které byli zařazeni diabetici 2. typu s eGFR 30–89 ml/min/1,73 m² a s albuminurií (poměr albumin : kreatinin > 300 až 5 000) léčení blokátorem systému renin-angiotenzin. Primární sledovaný parametr byl složený a zahrnoval konečné stadium renálního selhání (ESKD: dialýza, transplantace s přetrvávajícím eGF < 15 ml/min/1,73 m²), zdvojnásobení sérové hladiny kreatininu a úmrtí z renálních nebo KV příčin. Autoři nové analýzy, vycházející z rozdílu ve výskytu renálních a KV příhod ve skupině s canagliflozinem a s placebem, v této studii vypočítali výdaje na léčbu (v USA), které vzhledem k prevenci těchto příhod při léčbě canagliflozinem nebylo třeba vynaložit.

Výsledky

Studie CREDENCE byla předčasně ukončena po předběžné analýze v červenci 2018 z důvodu signálu výrazně účinnější prevence primárního sledovaného parametru v rameni s canagliflozinem. V té době bylo randomizováno 4 401 pacientů a medián délky sledování dosáhl 2,62 roku. Ca-

nagliflozin snížil relativní riziko výskytu primárního sledovaného parametru o 30 % ($p = 0,00001$), relativní riziko výskytu dalšího složeného renálního parametru (ESKD, zdvojnásobené sérové hladiny kreatininu a úmrtí z renálních příčin) o 34 % ($p < 0,001$), a také relativní riziko ESKD o 32 % ($p = 0,002$). V rameni s canagliflozinem bylo zjištěno o 20 % nižší riziko velkých KV příhod (nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozkové příhody [CMP] a úmrtí z KV příčin, $p = 0,01$), o 31 % nižší riziko úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání ($p < 0,001$) a o 39 % riziko hospitalizace pro srdeční selhání ($p < 0,001$). Bezpečnost léčby canagliflozinem byla velmi dobrá.

Ekonomická analýza ukázala, že na každého účastníka studie za rok předešel canagliflozin výdajům na případy ESKD ve výši 2,92 \$, na případy nefatálního srdečního selhání 1,56 \$, na případy úmrtí z KV příčin 0,51 \$ a na případy renálního úmrtí 0,06 \$.

Závěr

Canagliflozin prokázal snížení výskytu renálních a KV příhod u pacientů s diabetem 2. typu a s chronickým onemocněním ledvin, které je provázáno snížením výdajů spojených s jednotlivými příhodami.

Zdroje:

1. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Apr; 14.
2. Manceur AM, Durkin M, Kharat A, et al. Costs associated with renal and cardiovascular events among patients with type 2 diabetes mellitus and nephropathy: a cost model based on the CREDENCE clinical trial. *Curr Med Res Opin.* 2020 Jan; 9: 1–8.

Komentář

Léčba pacientů s diabetem 2. typu (T2DM) je spojena s vysokou ekonomickou zátěží zdravotního systému. V roce 2017 se odhadovalo, že náklady na léčbu diabetiků v USA dosahují asi 327 miliard amerických dolarů (\$),



z čehož 237 miliard představují přímé léčebné náklady a 90 miliard jde na vrub nižší pracovní produktivity pacientů¹. Zejména tyto náklady jsou podstatně vyšší u pacientů s dalšími komorbiditami, zcela běžnými u pacientů s T2DM. U pacientů se současně přítomnou chronickou chorobou ledvin (chronic kidney disease, CKD) progresse onemocnění podstatně zvyšuje léčebné náklady



spojené s diabetem, přičemž nejvyšší náklady představuje léčba CKD v pokročilé fázi (stadium G4 a G5). Zejména pak léčba chronického selhání ledvin (end-stage kidney disease, ESKD), která obecně zahrnuje dialyzační léčbu nebo transplantaci ledvin, patří mezi ekonomicky náročné léčebné procedury. V roce 2016 činily celkové výdaje Medicare u pacientů s ESKD 28 miliard \$ na hemodialýzu a 3,4 miliardy \$ na transplantaci ledvin². U pacientů s T2DM a současným kardiovaskulárním (KV) onemocněním (cardio-vascular disease, CVD) se roční přímé léčebné výdaje spojené s CVD odhadují na 37,3 miliard \$. Systematický přehled provedený v roce 2018 zjistil, že v průměru byly náklady na léčbu pacientů s komorbidním T2DM a CVD o 3 418 až 9 705 \$ vyšší než náklady na pacienty s pouze T2DM³. Tato zjištění celkově poukazují na značnou finanční zátěž léčby komplikací spojených s T2DM.

Studie CREDENCE, publikovaná v minulém roce, prokázala u diabetiků s T2DM pozitivní vliv canagliflozinu na snížení progresu CKD v jakékoli jeho fázi. Je celkem pochopitelné, že pozitivní medicínské důsledky vzbudily i úvahy o ekonomických konsekvencích v souvislosti se zlepšením péče o diabetiky 2. typu. Nedávno publikovaná analýza vycházející z výsledků studie CREDENCE ukázala finanční úsporu danou prevencí výskytu renálních a kardiovaskulárních příhod při léčbě canagliflozinem⁴. Motivací pro uspořádání této studie byly především nedávno dosažené pokroky ve farmakologických intervencích u onemocnění ledvin u pacientů s T2DM a relativní nedocení možných pozitivních finančních dopadů snížení výskytu ESKD v této rizikové populaci pacientů. Dalším důvodem byla skutečnost, že dosud uspořádané studie se SGLT2i byly zaměřené na KV události, a tudíž případné vyhodnocení pozitivních renálních důsledků nebylo vůbec hodnoceno.

Cílem této studie bylo vytvořit podobný model pro odhad ušetřených nákladů u pacientů léčených canagliflozinem oproti placebo na základě výsledků studie CREDENCE spojených se snížením incidence ESKD a vybraných KV událostí, tj. nefatální infarkt myokardu (MI), nefatální mrtvice, hospitalizace pro srdeční selhání (HHF), a renálními a KV úmrtími.

Metodika studie byla relativně komplikovaná. Pro odhad nákladů na renální endpointy byly tyto události váženy tak, aby odrážely četnost jejich výskytu v rámci studie CREDENCE. Renální (včetně ESKD) a KV události, s výskytem odvozeným podle adjustovaných dat ve studii CREDENCE mezi skupinou léčenou canagliflozinem versus placebo, byly proporčně promítnuty do členů tzv. „managed care organisation“ (MCO) odpovídajících kritériím pro zařazení do studie CREDENCE (tj. přítomnost diabetické nefropatie, věk > 30 let). Počet událostí odvrácených v rámci populace byl vynásoben jednotlivými náklady na danou událost, které byly extrahovány z cílené literární rešerše. Dospělo se tak k nákladům, které lze ročně ušetřit u jednoho člena MCO (per member per year, PMPY). Jednosměrná analýza citlivosti poskytla rozsah ušetřených nákladů PMPY na základě variací v odvrácených událostech, jednotkových nákladech a velikosti předpokládané populace.

Výsledky, ke kterým autoři došli, byly následující. Ušetřené náklady PMPY činily 2,92 \$ pro ESKD (v rozsahu 1,28–4,20 \$). Ušetřené náklady PMPY byly 0,54 \$ (0,28–1,16 \$) u nefatálního MI, 0,30 \$ (0,22–0,65 \$) u nefatální mrtvice, 1,56 \$ (0,80–0,11 \$) u HHF, 0,06 \$ (0,05–0,07 \$) u renálního „úmrtí“ a 0,51 \$ (0,0–0,91 \$) u úmrtí z KV příčin. Pro nefatální MI a nefatální mrtvici je dolní hranice rozsahu interpretována jako inkrementální cena.

Závěrem autoři studie konstatují, že ušetřené náklady pro každý z uvažovaných výstupů/výsledků byly predikovány v hlavní analýze, přičemž u ESKD jakožto jednoho z výsledků predikovali nejvyšší ušetřené náklady na 2,92 \$ PMPY, resp. 49,37 \$ PDPY.

Je nutné dále konstatovat, že náklady na ESKD představují pouze ty ušetřené náklady, jenž se týkají cca 0,3 % populace, která odpovídá kritériím zařazení do studie CREDENCE. Lze je interpretovat jako přibližně 1 000 \$ ušetřených v nákladech na léčbu 2 960 ESKD pacientů z jednoho milionu obyvatel. Predikované ušetřené náklady se také potvrdily ve většině provedených jednosměrných analýz citlivosti. Pozitivní ušetřené náklady byly také predikovány ve všech analýzách citlivosti



provedených pro HHF a pro náklady spojené s KV úmrtími. Podle autorů jde o první model nákladů založený na výsledcích studie se SGLT2 inhibítorem, u kterého bylo hodnoceno jako primární výsledek ESKD. Jako takový rozšiřuje předchozí model posuzování nákladů souvisejících s KV událostmi, které byly díky canagliflozinu ušetřeny⁵, a přispívá důležitými informacemi ke znalostem o renálních událostech.

V rámci objektivního hodnocení je potřeba konstatovat, že tato studie má i několik limitací. Například ne všechny složky celkových nákladů, jako jsou například náklady na léky nebo nežádoucí účinky, byly zhodnoceny v rámci nákladového modelu. Na druhou stranu, pokud jde o náklady v souvislosti se vznikem nežádoucích účinků, lze očekávat spíše malý dopad na celkové náklady, protože míra nežádoucích účinků pozorovaných ve studii CREDENCE byla celkově podobná pro obě studované skupiny, tedy jak ve skupině s canagliflozinem, tak i ve skupině s placebem. Určitou limitací může představovat i skutečnost, že model projektoval výsledky studie na teoretickou dospělou populaci USA, zatímco studie CREDENCE zavzala jedince ze 34 zemí světa. Navíc, některé parametry platné pro všeobecnou americkou populaci se mohou lišit od jedinců soukromě pojištěné populace. Jsou i určité metodologické nejistoty, např. výpočty nákladů použité v tomto modelu vycházejí z různých zdrojů, a proto mohou být rozdílné v použitých metodách a adjustacích. Konečně, pokud jde o posuzování renálních úmrtí, malý počet těchto událostí

zaznamenaných ve studii CREDENCE vedl k tomu, že výsledek nebyl statisticky analyzován, a proto nebyl interval spolehlivosti uveden.

Závěrem lze konstatovat, že výsledky prezentované v této studii představují první pokus o zhodnocení ušetřených léčebných nákladů v léčbě T2DM pacientů s CKD/ESKD léčených canagliflozinem. Je zapotřebí uspořádání dalšího výzkumu, aby byla potvrzena souvislost mezi klinickými výsledky canagliflozinu a následnými dlouhodobými ekonomickými dopady na všeobecnou populaci.

prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA
1. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Zdroje:

1. American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care* 2018; 41: 917–928.
2. United States Renal Data System (USRDS). 2018 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. 20892. Bethesda, MD: *National Institutes of Health*, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2018.
3. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, et al. Economic burden of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic review. *Value Health* 2018; 21: 881–890.
4. Manceur AM, Durkin M, Kharat A, et al. Costs associated with renal and cardiovascular events among patients with type 2 diabetes mellitus and nephropathy: a cost model based on the CREDENCE clinical trial. *Current Medical Research and Opinion*, 2020. DOI: 10.1080/03007995.2019.1708285
5. Kamstra R, Durkin M, Cai J, et al. Economic modelling of costs associated with outcomes reported for type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients in the CANVAS and EMPA-REG cardiovascular outcomes trials. *J Med Econ* 2019; 22: 280–287.

Empagliflozin u pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí bez ohledu na přítomnost diabetu

V současné době probíhá studie Empire HF, která hodnotí, zda se účinek inhibitorů SGLT2 proti rozvoji srdečního selhání, pozorovaný u diabetiků

2. typu ve studiích zaměřených na kardiovaskulární výsledky, projeví i u pacientů se srdečním selháním bez ohledu na přítomnost diabetu.



Metody

Empire HF je randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie s paralelními skupinami, která zařadila pacienty se srdečním selháním a ejekční frakcí < 0,4 na optimální léčbě ze specializovaných pracovišť v Dánsku. Zařazení mohli být i pacienti s diabetem 2. typu s léčbou perorálními antidiabetiky a HbA_{1c} 48–86 mmol/mol. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k podávání empagliflozinu 10 mg denně, nebo placeba. Primárním sledovaným parametrem studie je vliv empagliflozinu na NT-proBNP. Studie dále hodnotí vliv tohoto inhibitoru SGLT2 na srdeční biomarkery, srdeční funkce, hemodynamiku, metabolické a renální parametry, ale také na každodenní aktivity pacientů

a kvalitu jejich života. Nábor pacientů do studie byl ukončen 31. 10. 2019.

Cíle studie

Studie Empire HF spolu s dalšími studiemi, které hodnotí inhibitory SGLT2 u pacientů se srdečním selháním, ukáže, zda budou tato antidiabetika v budoucnu terapeutickou možností také u srdečního selhání. Pomůže také pochopit mechanismus účinku této skupiny léčivých přípravků a ukáže jejich dopad na faktory významné z pohledu pacientů (každodenní aktivity a kvalitu života).

Zdroj: Jensen J, Omar M, Kistorp C, et al. Empagliflozin in heart failure patients with reduced ejection fraction: a randomized clinical trial (Empire HF). *Trials* 2019; 20: 374–381.

Komentář

Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2i), jinak též glifloziny, tvoří jednu z nových skupin perorálních antidiabetik, která se začala používat před několika lety a dnes již tvoří pevnou součást péče o diabetiky. SGLT2i redukuje reabsorbci glukózy v proximálních tubulech v ledvinách, čímž zvyšují exkreci glukózy močí, a tím zlepšují kontrolu glykemie. Pacienti bývají obecně dobře tolerovaní, i když se při jejich užívání mohou vyskytnout vzácně závažné nežádoucí účinky a poměr benefit/riziko se mezi jednotlivými glifloziny liší. Přibývají nicméně poznatky, že jejich příznivý účinek se projevuje na více frontách – zejména kardioprotektivně a renoprotektivně.



Diabetes mellitus 2. typu zůstává významným kardiovaskulárním (KV) rizikovým faktorem, přičemž častou KV komplikací u diabetiků je srdeční selhání. Osoby s oběma zmíněnými onemocněními mají vyšší riziko hospitalizace pro srdeční selhání a horší prognózu. Empagliflozin (SGLT2i), účinkuje v léčbě diabetu nezávisle na glukózovém mechanismu. Logicky z toho vyplývá, že by se jeho

účinek na srdeční selhání mohl projevit i nezávisle na přítomnosti diabetu.

Studie Empire HF (Empagliflozin in heart failure patients with reduced ejection fraction: a randomized clinical trial) je randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie s paralelními skupinami, která zařadila pacienty se srdečním selháním a ejekční frakcí pod 40 %. Pacienti zařazení ve specializovaných Dánských centrech mohli mít i diabetes mellitus 2. typu a všichni byli velmi dobře standardně léčeni pro srdeční selhání. Účastníci studie byli randomizováni v poměru 1 : 1 k podávání empagliflozinu 10 mg jednou denně, nebo placeba.

Primárním cílem byl vliv empagliflozinu na NT-proBNP a dále na srdeční biomarkery, srdeční funkce, hemodynamiku, metabolické a renální parametry. Sledována byla i kvalita života pacientů během léčby. Nábor pacientů byl ukončen k 31. 10. 2019.

Po výsledcích studie DAPA HF přichází studie EMPIRE HF s možností ovlivnit srdeční markery, srdeční funkci, metabolické a renální parametry a zlepšit kvalitu života u pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí – bez ohledu na to, zda mají zároveň diabetes, nebo nemají. To



může mít mimořádně velký klinický dopad, protože zatím jen málo léků dosahuje u srdečního selhání takové účinnosti. Přínos by mohl být navíc o to mimořádnější, že lék byl nemocným přidán k dobře nastavené standardní terapii.

Studie EMPIRE HF by mohla pomoci zásadně změnit naše vnímání léčby srdečního selhání. Několik desítek let jsme v této léčbě žádnou opravdu účinnou terapii neměli. Až v roce 2009 dokázal prognózu nemocných se srdečním

selháním příznivě ovlivnit sakubitril/valsartan. A nyní by se tedy o další posun mohly postarat glifloziny, léky původně určené k léčbě diabetu. Jejich kardiovaskulární účinky asi nesouvisí jenom s diuretickým efektem ale i pleiotropním vlivem na metabolismus celého organismu, což se potvrzuje i u pacientů se srdečním selháním, kteří diabetes neměli.

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Účinnost a bezpečnost ertugliflozinu v monoterapii diabetu 2. typu v prodloužení studie VERTIS MONO

V základní 6měsíční, placebem kontrolované části studie VERTIS MONO prokázal ertugliflozin v monoterapii významné zlepšení kompenzace glykemie a příznivý vliv na tělesnou hmotnost u pacientů s diabetem 2. typu, kteří nebyli dostatečně kompenzováni dietou a cvičením. Nyní shrnujeme výsledky 12měsíčního sledování, které zahrnuje i druhou 6měsíční fázi této studie.

Metody

Do studie VERTIS MONO bylo zařazeno 461 pacientů, kteří užívali ertugliflozin 5 mg/den, ertugliflozin 15 mg/den nebo placebo. Ve druhé, rovněž dvojitě zaslepené části, užívali pacienti randomizovaní při vstupu do studie k podávání placeba metformin a pacienti randomizovaní k léčbě ertugliflozinem užívali dále tento inhibitor SGLT2 v původní dávce v monoterapii. Výsledky nepřinášejí porovnání účinnosti s metforminem, ale pouze údaje o účinnosti ertugliflozinu a porovnání jeho bezpečnosti s placebem/metforminem při 12měsíčním podávání.

Výsledky

Po 52 týdnech léčby se HbA_{1c} snížil o 0,9 % ve skupině s ertugliflozinem 5 mg/den i 15 mg/den. Podíl

pacientů s dosažením HbA_{1c} < 7 % dosáhl 25,6 % při dávce 5 mg/den a 28,5 % při dávce 15 mg/den. Ertugliflozin snížil oproti vstupu do studie také glykémii nalačno (o 1,6 mmol/l, resp. 1,8 mmol/l), tělesnou hmotnost (o 3,6 kg, resp. 3,7 kg) a systolický tlak krve (o 3,7 mmHg, resp. 1,8 mmHg).

Pokud se týká bezpečnosti, incidence genitálních mykotických infekcí byla v porovnání s kontrolní skupinou významně vyšší u žen v obou skupinách s ertugliflozinem, u mužů pouze u dávky 15 mg/den. Ertugliflozin nevyšil výskyt infekcí močových cest, symptomatické hypoglykemie ani nežádoucích příhod spojených s hypovolemií.

Závěr

Autoři studie VERTIS MONO uzavírají, že: „Léčba ertugliflozinem po dobu 52 týdnů zlepšuje kompenzaci glykemie, snižuje tělesnou hmotnost a STK, ale zvyšuje výskyt mykotických infekcí genitálu.“

Zdroj: Aronson R, Frias J, Goldman A, et al. Long-term efficacy and safety of ertugliflozin monotherapy in patients with inadequately controlled T2DM despite diet and exercise: VERTIS MONO extension study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1453–1460.



Komentář

Ertugliflozin je další zástupce skupiny SGLT inhibitorů – anti-diabetik, která zlepšují kompenzaci glykemií bez rizika hypoglykemie. Jejich účinek je nezávislý na sekreci inzulínu, blokují zpětnou absorpci glukózy z primární moči. Kromě úpravy hyperglykemie (projevující se normalizací glykemie, hodnot glykovaného hemoglobinu i nízkou variabilitou glykemií) rovněž redukuje hmotnost, snižují krevní tlak a mají prokazatelně příznivý kardiorenální protektivní efekt jak v primární, tak i v sekundární prevenci. Předpokládá se, že rovněž ovlivňují dysfunkci endotelu, která může vést k současnému poškození renálního a kardiálního. Etiologie je multifaktoriální (hemodynamické změny, humorální a metabolické faktory, oxidativní stres, patrně i vliv na aktivitu transformovaného růstového faktoru beta systému a cévních endoteliálních růstových faktorů). Chronické změny srdeční funkce vedou k poškození ledvinové funkce a obráceně. Jejich použití je velmi důležité v intenzifikaci léčby metforminem u diabetiků 2. typu. V současné době jsou vedeny diskuze i o jejich případném využití jako léku první volby. SGLT2 inhibitor dapagliflozin je povolen jako adjuvantní léčba ke standardní inzulínové intenzifikované léčbě i u diabetiků 1. typu.

Kromě již prokazaného a známého pozitivního vlivu všech dosud používaných gliflozinů (dapagliflozinu, empagliflozinu, canagliflozinu) na kardiorenální funkce (především snížení rizika srdečního selhání a chronického poškození ledvin



u diabetiků 2. typu) jsou nyní dále odkrývány jejich další příznivé efekty. Při medikaci dapagliflozinem se ve validní, prospektivní, randomizované studii významně snížilo riziko srdečního selhání i u ne-diabetiků. Probíhá řada dalších studií se slibnými výsledky, které naznačují interim analýzy, mimo jiné i na jejich účinek u neurodegenerativních chorob.

Nové výsledky klinické studie byly recentně publikovány i s dalším zástupcem této skupiny, ertugliflozinem. Polovina z více než 460 zařazených diabetiků 2. typu užívala jeden rok v monoterapii ertugliflozin, polovina metformin. Zařazení pacienti dosud neužívali žádná antidiabetika a nebyli dobře kompenzováni při uplatnění režimových opatření. Tento typ randomizované studie hodnotí účinnost a bezpečnost nového léku. Účinnost byla u ertugliflozinu spolehlivě prokázána (významné zlepšení glykemií – pokles glykovaného hemoglobinu skoro o 1 %, redukce hmotnosti až o 3,7 kg a systolického krevního tlaku až o 3,7 mmHg). Byla testována dávka 5 a 15 mg denně, z pohledu klinika je rozdíl v dosažených parametrech při srovnání dávek nevýznamný. Ertugliflozin se v této 52týdenní studii ukázal také jako lék bezpečný. Za pozornost stojí fakt, že nebyl zaznamenán vyšší výskyt infekce močových cest, pouze genitálních mykóz. Ten je ale evidován i u ostatních zástupců této skupiny a z klinického hlediska u většiny pacientů nebrání jejich širokému klinickému využití.

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.
III. Interní gerontometabolická klinika LF UK
a FN Hradec Králové

Genetické odlišení LADA a diabetu 1. typu se vznikem v dětství

Oblast hlavního histokompatibilního systému (MHC) nesoucí geny spojené s rozvojem diabetu 1. typu se vznikem v dětství (DM1) leží na chromozomu 6. Obsahuje > 400 genů ve dvou třídách MHC I a II zodpo-

vědných za 50 % dědičnosti DM1. Známým lokusem spojeným s DM1 je varianta HLA-B*39 třídy MHC I. Komplexní analýza genetické etiologie diabetu typu LADA dosud nebyla provedena. Autoři nedávno pu-



blikované studie zrekapitulovali nezávislý vliv variant MHC třídy I u kohorty diabetiků 1. typu a poté se na základě podmíněné analýzy pokusili identifikovat charakteristiky MHC odlišující LADA a DM1.

Metody

Chromozom 6 byl vyšetřen pomocí HLA imputation softwaru SNP2HLA u 1 985 pacientů s DM1 a 2 219 kontrolních jedinců. Stejným postupem byla analyzována kohorta 1 428 pacientů s LADA a 2 850 kontrolních jedinců a samostatná replikační kohorta čítající 656 případů DM1, 823 případů LADA a 3 218 kontrol.

Výsledky

Studie potvrdila nejsilnější souvislost signálu rs3957146 v MHC třídy II s rizikem DM1 a také ne-

závislý vliv genů MHC třídy I, zejména HLA-B*39, na vznik DM1. Podmíněná analýza u pacientů s LADA a kontrolních jedinců ukázala významnou souvislost signálu rs3957146 v MHC třídy II, ale nikoliv významný nezávislý vliv alel MHC třídy I.

Závěr

Tato práce dokládá klinickou využitelnost genetického screeningu u diabetu vzniklého v dospělosti, který může mít autoimunitní původ. Může pomoci identifikovat pacienty s rizikem rychlé ztráty funkce β -buněk a včas zahájit odpovídající léčbu.

Zdroj: Mishra R, Åkerlund M, Cousminer DL, et al. Genetic Discrimination Between LADA and Childhood-Onset Type 1 Diabetes Within the MHC. *Diabetes Care* 2020; 43: 418–425.

Komentář

Odlišení jednotlivých typů diabetu u konkrétního pacienta přináší důležitou informaci pro léčbu nemocného s diabetem a pro predikování dalšího vývoje onemocnění. U pacientů v dospělém věku může být obtížné odlišit diabetes 2. typu (DM2) a tzv. LADA diabetes, tj. diabetes s prokazatelně pozitivními autoprotilátkami, který na rozdíl od DM2 rychleji progreduje do inzulinopenie. Diabetes 1. typu (DM1), který vzniká u dětí a dospívajících, je minimálně z 50 % způsoben geneticky modifikovaným rizikem, které je především dáno kombinací HLA II. třídy. I když se pro diagnostiku DM1 běžně genetické vyšetření nepoužívá, v rámci studií byla opakovaně prokázána zmíněná asociace. Pro odlišení DM1 a DM2 u mladistvých s obezitou a dospělých byl vytvořen tzv. T1D-GRS neboli genetické skóre rizika pro diabetes 1. typu. Toto skóre je dokonce možné ve Velké Británii použít pro diagnostiku konkrétních pacientů, i když zatím není hrazeno z veřejného pojištění. Autoři skóre vyzdvihují pro jeho relativně rychlé výsledky a vysokou míru předpovědi po genetické stránce



typického DM1¹. Pacienti s LADA diabetem stojí na pomezí mezi typickým DM1 a DM2.

Ve zmíněné studii se autoři pokoušeli najít genetický marker, který by podobně jako T1D-GRS umožnil identifikovat pacienty s rizikem postupné inzulinopenie, nejspíše na autoimunitním podkladě mezi staršími pacienty. Tato identifikace by pomohla dříve zahájit specifickou léčbu inzulinem, případně zařazovat pacienty do studií s preventivním začleněním imunitního systému a zastavením autoimunity. Autoři vyšetřovali reprezentativní kohortu pacientů s LADA a porovnávali ji s pacienty s jednoznačným DM1. Prokázali, že změny v HLA I. i II. třídy, které jsou ve vysoké frekvenci nacházeny u DM1, jsou jen minimálně přítomny u pacientů s LADA, a to i při použití velmi detailní genetické analýzy.

Autoři diskutují důvody, proč se pacienti s DM1 a LADA geneticky tolik odlišují. Navrhují možné hypotézy:

- 1) LADA je typický DM1 se zařazenými špatně diagnostikovanými pacienty s DM2 a falešně pozitivními autoprotilátkami, což geneticky „kazí“ kohortu LADA.
- 2) LADA jsou jednoznačně pacienti s DM1 s pozdějším začátkem a velmi pomalou progresí.



Není však jasné, jaké genetické faktory umožňují pomalou progresi diabetu.

3) LADA je zvláštní formou diabetu, kde mají pacienti oba typy (tj. DM1 i DM2) přítomny najednou a rizikové alely jsou nacházeny jen u jednotlivců. I když se analýza „očistí“ od sporných jedinců, vycházejí výsledky nejednoznačně.

Celkově výsledky této studie ukazují na rozdíl ve struktuře HLA I. třídy u pacientů s LADA a DM1. Do jaké míry bude možné tuto informaci použít

v sestavování genetických panelů, které by umožnily identifikovat pacienty s LADA diabetem v rutinní praxi, je zatím spíše otázkou vyžadující další výzkum.

doc. MUDr. Štěpánka Průhová, Ph.D.
Pediatrická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

Zdroj:

1. Oram RA, Patel K, Hill A, Shields B, McDonald TJ, Jones A, et al. A type 1 diabetes genetic risk score can aid discrimination between type 1 and type 2 diabetes in young adults. *Diabetes Care* 2016; 39: 337–44.

Kdy zahájit léčbu fixní kombinací inzulin degludec/liraglutid

Časopis Drugs přináší přehled dostupných údajů z klinických studií a reálné praxe o injekční fixní kombinaci inzulinu degludec s liraglutidem. Věnuje se také charakteristice pacientů, pro které je tato léčba vhodná.

Důkazy z klinických studií a reálné praxe

Údaje z klinického programu DUAL ukázaly přínos kombinace inzulinu degludec s liraglutidem (IdegLira®) v porovnání s tradičními inzulinovými režimy v řadě parametrů, jako je přetrvávající kompenzace glykemie, dosažení cílových hodnot glykemie, snížení rizika hypoglykemie a redukce tělesné hmotnosti. V porovnání se samotným liraglutidem nebo exenatidem snižuje fixní kombinace liraglutidu s inzulinem degludec incidence gastrointestinálních nežádoucích příhod. Tyto výsledky byly doloženy u pacientů s diabetem 2. typu nezávisle na předchozí léčbě inzulinem nebo GLP-1 RA. Jednotlivé složky této fixní kombinace navíc prokázaly kardiovaskulární bezpečnost (inzulin degludec) nebo významný přínos z hlediska kardiovaskulárního rizika (liraglutid). Intenzifikace režimu při užívání této kombinace je snadná bez zvýšení počtu injekcí za den.

Pacienti, u nichž je vhodná léčba fixní kombinací inzulinu degludec s liraglutidem

Autoři doporučují fixní kombinace, jako je inzulin degludec s liraglutidem, jako první injekční léčbu u pacientů s diabetem 2. typu, jako alternativu u pacientů, kteří nedosahují cílových hodnot při monoterapii GLP-1 RA či při podávání bazálního inzulinu, pokud vyžaduje intenzifikaci a u pacientů léčených bazálním inzulinem s opakovanými hypoglykemiemi. Fixní kombinace inzulinu degludec s liraglutidem se podává 1x denně v s.c. injekci kdykoliv během dne, nejlépe vždy ve stejnou denní dobu. Léčbu lze snadno zahájit u pacientů dosud léčených perorálními antidiabetiky, GLP-1 RA, či bazálním inzulinem. Postupná titrace dávky je snadná a důležitá pro dosažení glykemické kompenzace. Snižuje také výskyt nežádoucích gastrointestinálních příhod.

Závěr

Prokázaná terapeutická inercie při zahájení a intenzifikaci léčby inzulinem je z velké části dána obavami z hypoglykemie, nárůstu tělesné hmotnosti, složitosti léčby a titrace dávky. Fixní kombi-



nace inzulínu degludec s liraglutidem nabízí lepší kompenzaci glykémie s nižším rizikem hypoglykémie a nárůstu hmotnosti než jiné režimy s inzulínem a s nižším výskytem gastrointestinálních nežádoucích příhod než samotný GLP-1 RA, navíc s jednoduchým režimem podávání a titrace dávky a přetrvávající účinností. Může být proto vhodnou

terapeutickou alternativou, která pomůže překonat terapeutickou inerci a nedostatečnou adheenci pacientů k léčbě.

Zdroj: Harris S, Abrahamson MJ, Ceriello A, et al. Clinical Considerations When Initiating and Titrating Insulin Degludec/Liraglutide (IdegLira®) in People with Type 2 Diabetes. *Drugs*. Feb 2020; 80(2): 147–165.

Komentář

Diabetes mellitus 2. typu je chronické progresivní onemocnění. V první fázi onemocnění se doporučuje zahájit terapii metforminem společně s úpravou životního stylu (dieta a fyzická aktivita). V případě nutnosti intenzifikace máme na výběr antidiabetickou terapii perorální nebo subkutánně aplikovanou, případně bazální inzulín.



Pokud pacienti nedosahují cílových hodnot kompenzace při výše uvedené terapii, nastává otázka, jak intenzifikovat terapii a cílových hodnot dosáhnout. Možností máme hodně, ale současně do hry vstupuje tzv. klinická inercie: oddalujeme naše rozhodnutí o intenzifikaci kvůli obavě ze zvýšeného výskytu hypoglykemií a váhových přírůstků.

Řešením je kombinovaná terapie pomocí preparátu IdegLira®. Bazální inzulín degludec nám efektivně sníží lačné glykémie a GLP-1 analog liraglutid účinně ovlivní nejen lačné, ale především postprandiální glykémie. Tato kombinace je výhodná

z několika důvodů. Intenzifikace je jednoduchá, oba preparáty podáváme současně v jednom inzulínovém peru. Postupná titrace nám umožní dosáhnout cílových hodnot glykemií bez zvýšení rizika hypoglykemií a nežádoucích GIT potíží, které se můžou vyskytnout při samostatné aplikaci GLP-1 analog. Váhové přírůstky jsou minimální, naopak spíše dochází k redukci hmotnosti.

Přínos kombinace IdegLira® nám ukázaly jak klinické studie programu DUAL, tak studie programu EXTRA z běžné praxe. Při kombinované terapii degludec a liraglutid dosáhlo více pacientů glykovaného hemoglobinu < 53 mmol/mol, riziko hypoglykemií bylo v případě IdegLira® nízké. Pro dosažení cílových hodnot je důležitá titrace dávky, a to o 2 jednotky jednou nebo dvakrát týdně.

IdegLira® je efektivní volbou pro pacienty s diabetem 2. typu, pokud potřebujeme intenzifikovat terapii. Jednoduchá a postupná titrace nám umožní nejen dosáhnout cílové kompenzace, ale současně nezvyšujeme riziko hypoglykemií a nemusíme se obávat váhových přírůstků.

MUDr. Katarína Halčiaková
EUC Klinika Praha – Kartouzská

Iniciální kombinovaná farmakoterapie diabetu 2. typu

Stejně jako se používá iniciální kombinovaná léčba u hypertenze, podle znění aktualizací evropských i amerických doporučení pro léčbu diabetu vydaných na začátku roku 2020 se zdá, že kombinovaná léčba více přípravky již od zahájení terapie začíná pronikat i do diabetologie. Je tomu tak zejména díky výsledkům studie VERIFY.

Diabetes 2. typu je progresivní onemocnění, u něhož antihyperglykemická monoterapie většinou nedokáže udržet kompenzaci déle než několik let. Dosud bylo pro udržení cílové hladiny HbA_{1c} doporučeno postupné přidávání antidiabetik k iniciálně nasazenému metforminu. Důvodem byl nedostatek důkazů o přínosu čas-



né kombinace antidiabetik. Existují ale již data, že iniciální kombinovaná terapie vede rychleji k dosažení cílových hodnot. Nové zásadní informace přinesla studie VERIFY publikovaná v loňském roce, která porovnávala kombinovanou a sekvenční léčbu metforminem a vildagliptinem v časně léčbě diabetu 2. typu. Ukázala, že iniciální nasazení kombinace metforminu s tímto inhibitory DPP-4 je spojeno s nižším rizikem sekundárního selhání kompenzace glykemie ($HbA_{1c} \geq 53$ mmol/mol) než zahájení léčby metforminem v monoterapii s následným přidáním vildagliptinu.

Aktualizace doporučení EASD 2019 pro léčbu hyperglykemie u diabetu 2. typu s odkazem na výsledky studie VERIFY uvádějí, že „...poskytovatelé zdravotní péče by měli při společném rozhodování o terapii u nově zjištěných případů diabetu 2. typu zvážit také iniciální kombinovanou léčbu“.

Komentář

Konečně, chtělo by se zvolat. Jsou jevy, které jsou tak zřejmé, že když přijdou na přetřes, každý se diví, že to nikoho nenapadlo. Každý typický pacient s diabetem 2. typu mohl na začátku dostat malou dávku gliklazidu a metforminu. Někteří na této dávce mohli vydržet 20–25 let (osobní zkušenost). Do diabetologie jsem přišel z interny a připadalo mi logické, mám-li u pacienta dvě patofyziologické poruchy a mám-li možnost obě ovlivnit, tak je ovlivním. Hypertenziologové na to přišli mnohem, mnohem dříve (tedy z donucení, protože monoterapie nepřinášela kýžené výsledky).

Ale jsme v roce 2020 a můžeme opakovat „hosana“. Máme důkaz (i když současná medicína



Výsledky studie VERIFY zmiňují i Standardy lékařské péče u diabetu Americké diabetologické asociace z roku 2020. Jak doplňují: „I když nelze její výsledky zatím zobecnit na všechna perorální antidiabetika mimo vildagliptin, naznačují, že intenzivnější časná léčba má určitý přínos a je třeba ji zvážit při společném rozhodování o léčbě s pacientem.“ Autoři těchto doporučení navíc dodávají: „...vzhledem k tomu, že účinnost většiny perorálních antidiabetik jen výjimečně přesáhne snížení HbA_{1c} o 1 %, měla by být iniciální kombinace antidiabetik zvážena u pacientů s hladinou HbA_{1c} o 1,5–2 % nad cílovou hodnotou.“

Zdroje:

1. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020; 63: 221–228.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care* 2020 Jan; 43 (Supplement 1): S1–S2.

začíná popírat důkazy, nebo lépe řečeno naučila se s nimi velmi dobře marketingově zacházet), že podáme-li kombinovanou terapii, prodloužíme dobu kompenzace (s nadsázkou) „ad libitum“. Je to skvělá zpráva a nezbývá zvolat jen houšť – medicíno, vrať se ke svým patofyziologickým kořenům.

Hosana je termín užívaný v liturgii judaismu a křesťanství. V křesťanské liturgii se objevuje jako součást hymnu „Sanctus“ v rámci liturgie. Hosana pochází z hebrejského slova *הושיע נא* *Hoš'i'a* na „prosím, zachraň“. Jedná se o imperativ *hif'ilu* slovesa *ישע* *j-š-*, „zachránit“, „spasit“.

(doslovná citace viz <https://cs.wikipedia.org/wiki/Hosana>)

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



Ověření využitelnosti nové definice hypoglykemie dle IHSG v klinických studiích

Skupina International Hypoglycaemia Study Group (IHSG) nedávno navrhla novou klasifikaci hypoglykemie u osob s diabetem 1. a 2. typu k univerzálnímu využití. Cílem této práce bylo ověřit, zda lze pomocí nové definice hypoglykemie úrovně 2 identifikovat případy klinicky relevantní hypoglykemie v klinických studiích.

Metody

Hypoglykemie je dle IHSG rozdělena do tří úrovní: 1) glykemie $\leq 3,9$ mmol/l, 2) glykemie $< 3,0$ mmol/l a 3) případy vyžadující pomoc druhé osoby bez ohledu na glykemii. Právě úroveň 2 by měla odpovídat klinicky významné hypoglykemii. Tuto definici následně uznaly a přijaly ADA (Americká diabetologická asociace), EADS (Evropská asociace pro studium diabetu) a další organizace včetně EMA (Evropské agentury pro léčivé přípravky).

Tato post hoc analýza testovala definici hypoglykemie úrovně 2 dle IHSG v porovnání s definicí ADA z roku 2005 (glykemie $\leq 3,9$ mmol/l + příznaky hypoglykemie), a to u populace ze studií SWITCH 1 (zahrnující 501 pacientů s diabetem 1. typu) a SWITCH 2 (zahrnující 721 pacientů s diabetem 2. typu). Všechny tyto randomizované stu-

die porovnávaly inzulin degludec s inzulinem glargin 100 j./ml.

Výsledky

Ve studiích SWITCH 1 a 2 ukázal odhadnutý poměr výskytu hypoglykemických příhod narůstající rozdíly mezi porovnávanými inzuliny s klesající hraniční hodnotou glykemie až do hodnoty 3,0 mmol/l.

Závěr

Tato analýza poskytla externí validaci definice hypoglykemie úrovně 2 dle IHSG, když prokázala, že pomocí této definice lze zjistit větší rozdíly mezi dvěma bazálními inzuliny při léčbě pacientů s diabetem 1. a 2. typu než pomocí definice hypoglykemie dle ADA z roku 2005. Znamená to, že případy, kdy se glykemie pohybuje mezi 3,0 a 3,9 mmol/l (úroveň hypoglykemie 1 dle IHSG), by měly být považovány spíše za varovný signál než za primární sledovaný parametr v klinických studiích.

Zdroj: Heller SR, Buse JB, Ratner R, et al. Redefining Hypoglycemia in Clinical Trials: Validation of Definitions Recently Adopted by the American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43: 398–404.

Komentář

V jednom z předchozích čísel jsem komentoval nové doporučení pro stanovení hranic hypoglykemie v klinických studiích¹. Za tuto hodnotu byla na rozdíl od většinové dosavadní praxe, kdy byla používána hladina < 4 mmol/l, tedy hodnota spouštějící ve většině případů kontraregulační odpověď, doporučena koncentrace $< 3,0$ mmol/l, tedy hodnota, která je považována za hranici neuroglykopenie ($< 3,0$ mmol/l).



Pro naši klinickou praxi se nic nezměnilo. Naše zaužívaná doporučení pro léčbu hypoglykemie, která dáváme našim pacientům, zůstala stejná. Co se však předpokládalo, že se změní výrazně, budou výstupy klinických studií, kde již za (měřením) prokázanou hypoglykemii (primární parametr) budou považovány pouze hodnoty pod 3,0 mmol/l, o což komisi, vzhledem k formulaci stanoviska, šlo především. Změna měla určitým způsobem ztížit (a uvést blíže ke klinické realitě) ověřování kvalit nových léků (nejenom inzulinů), které by svůj klinický přínos opírali o redukci počtu hypoglykemií



ve spojení se zachováním či dokonce zlepšením hodnoty HbA_{1c} .

Ověření, že tato změna skutečně přináší reálné výsledky, poskytla práce analyzující závěry již publikovaných studií SWITCH 1 a 2, testující proti sobě inzulinu degludec a glargin U-100. Analýza podle glykemií ukázala, že se frekvence hypoglykemií vztažená k hodnotám glykemií u obou inzulinů liší a tato odlišnost se proměňuje s odlišnou hodnotou při hypoglykémii aktuálně naměřené glykemie (ve prospěch inzulinu degludec). Tento rozdíl má tendenci se prohlubovat při hypoglykemiích v hodnotách pod 3,0 mmol/L.

Komplikovanost těchto vztahů též upozornila na nutnost postupného zapojení kontinuální monitorace glykemie do klinických pokusů testujících nová antidiabetika.

as. MUDr. Jan Brož
Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Zdroj:

1. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017 Jan; 40(1): 155–157.

Riziko sebevražd u mladých osob s diabetem 1. typu

Nová americká práce se pokusila popsat socio-demografické a klinické charakteristiky pacientů s diabetem 1. typu ve věku 10–24 let, kteří uvedli při rutinním screeningu deprese myšlenky na sebevraždu.

Metody

U 550 mladých diabetiků 1. typu byly hodnoceny příznaky deprese pomocí dotazníku PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9). PHQ-9 obsahuje 1 položku o myšlenkách na sebevraždu/na smrt v posledních 2 týdnech se škálou 0–3. Ti, kteří uvedli u této položky nejméně 1 bod, podstoupili standardizovaný protokol posouzení rizika sebevraždy s vytvořením bezpečnostního plánu.

Výsledky

Průměrná délka trvání diabetu byla u hodnocené populace 5,9 roku, zhruba polovina užívala inzulinovou pumpu a čtvrtina kontinuální monitorování glykemie. Myšlenky na sebevraždu/na smrt uvedlo 49 zařazených (8,9 %, 39 dospívajících a 11 mladých dospělých). Klinické příznaky deprese (PHQ \geq 10) byly zjištěny u 10,9 % z celkového počtu pacientů a u 83,4 % pacientů s myšlenkami na sebevraždu. Jako způsob plánované sebevraždy

uváděli pacienti předávkování inzulinem, předávkování perorálními léky, skok z výšky, podřezání žil na zápěstí, ale i zabodnutí několika injekčních jehel do krku. Pokus o sebevraždu uvedlo 8 (16,3 %) jedinců, u nichž bylo posuzováno riziko sebevraždy, přičemž pouze u jednoho se jednalo o opakované pokusy. Aktuální plány na sebevraždu nevyjádřil žádný z vyšetřených.

Pacienti s myšlenkami na sebevraždu měli vyšší průměrný skóre PHQ-9 (13,1 vs. 4,4), ostatní demografické charakteristiky u nich byly stejné jako u celkové hodnocené populace s mírně vyšším zastoupením žen (59,2 % vs. 47,5 %), jedinců s CGM (34,7 % vs. 24,4 %) a jedinců s inzulinovou pumpou (61,2 % vs. 53,1 %).

Závěr

Tato studie ukázala, že u mladých pacientů s diabetem 1. typu se zhruba v 9 % vyskytují myšlenky na sebevraždu. Screening těchto sklonů by měl být nezbytnou součástí jejich pravidelného vyšetření u diabetologa, doplněný o případné komplexní posouzení rizika sebevraždy a přípravu bezpečnostního plánu.

Zdroj: Majidi S, O'Donnell HK, Stanek K, et al. Suicide Risk Assessment in Youth and Young Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43: 343–348.



Komentář

Přítomnost deprese u osob s DM 1. i 2. typu je intenzivně zkoumána a výsledky studií jsou jednoznačné. Prevalence je zde vyšší v porovnání s obecnou populací. S těmito zjištěními koresponduje i klinická zkušenost – pacienti s DM vykazují (v různě závažné míře) depresivní příznaky. Realitou je, že deprese je často nediodagnostikovaná a v důsledku toho adekvátně neléčená. K problematice deprese se úzce váže téma sebevraždy (suicidia): sebevražedné chování a jednání – přání zemřít, suicidální myšlenky, představy, nápady (ideace), tendence, suicidální pokus, dokonaná sebevražda.



Výrazně méně pozornosti se však věnuje tomuto tématu u dětí a adolescentů s DM. Důvodů je patrně několik – vytvoření vhodných diagnostických metod; schopnost introspekce vzhledem k věku; z pohledu vývojové psychologie je dětství a dospívání dynamické období a vytvořit homogenní vzorek není snadné; záleží na užití metodice, diagnostickém nástroji, stanovených kritériích atd. Procenta výskytu deprese u dospívajících s DM1 se v publikovaných studiích liší, v článku autoři uvádějí v jednotlivých studiích rozptýl 8–27 % a u suicidálních ideací 8–15 % (Matlock et al., 2017, Goldston et al., 1994). Plně s tím korespondují i závěry studie (Fuller-Thomson a Sawyer, 2009), ve které se uvádí o 61 % vyšší riziko suicidálních ideací sdělovaných adolescenty s DM1 ve srovnání s těmi bez diabetu. Nicméně je na místě zdůraznit, ať již procenta jakkoli varují, **téma rozhodně není okrajové.**

K metodice studie: Soubor 550 pacientů s DM 1. typu je vzhledem k zaměření studie rozsáhlý. V rámci rutinní péče na pediatrické klinice byl (od 1/2016 do 6/2017) proveden screening depresivních symptomů u pacientů nad 10 let věku. Zaznamenána byla data o DM a sociodemografické údaje – věk, pohlaví, rasa, etnikum.

Míra depresivních příznaků byla zjišťována pomocí Patient Health Questionnaire (PHQ-9), který obsahuje 9 sebezposuzujících položek týkajících

se depresivních symptomů. Odpovědi se zaměřují na poslední dva týdny a na škále 0 (vůbec ne) až 3 (téměř každý den). Jedna položka se týkala myšlenek na sebevraždu. Jestliže respondent přesáhl celkový skóre 10, byl s ním proveden rozhovor. Ti respondenti, kteří v poloze o suicidiu skórovali výše než 1, absolvovali podrobný standardizovaný protokol k posouzení rizika sebevraždy. Sledovány byly suicidální přání a představy a jejich frekvence výskytu (desire and ideations), plány a příprava (resolved plans and preparations) a mnoho dalších rizikových faktorů. V textu je celá metodika podrobně popsána.

Soubor: Průměrný věk 15,2 let (10 až 23,9), 47,5 % dívek, průměrné trvání DM 5,9 let (0,02 až 20,0) kompenzace DM 1. typu HbA_{1c} 78 mmol/l. Polovina byla léčena inzulinovou pumpou (CSII 53 %), čtvrtina měla kontinuální monitoraci glykemie (CGM 24 %).

Výsledky: Jedinci (n = 49), kteří uvedli myšlenky na sebevraždu (budou dále v textu označováni jako klinický soubor), se neodlišovali od celého souboru ve věku (14,9 vs. 15,2), trvání DM (5,7 vs. 5,9), v kompenzaci DM (HbA_{1c} 79 vs. 78 mmol/l), ani v ostatních demografických charakteristikách, kromě vyššího zastoupení dívek (59,2 vs. 47,5), častější léčby inzulinovou pumpou (61,2 vs. 53,1) a CGM (34,7 vs. 24,4). Klinický soubor tvořilo 49 osob (8,9 % celkového souboru), 38 dospívajících a 11 mladých dospělých, průměrný skóre v PHQ-9 byl velmi výrazně vyšší 13,1 vs. 4,38 u celého souboru. Tito respondenti v 83,4 % udávali zvýšené depresivní příznaky, 16,3 % mělo v anamnéze suicidální pokus, 1 respondent opakovaný. Způsoby provedení byly různé včetně předávkování inzulinu.

Ve studii je množství výsledných dat podrobně uvedeno, zde zmiňuji jen některé. Autoři se mimo jiné zaměřili i na spouštěč suicidálních ideací – pouze jeden mladý dospělý takto uvedl DM1. Více než polovina respondentů (61 %) uvedla, že cítí beznaděj (hopelessness). Většina (85,7 %) neužívala žádná psychofarmaka, 24 % aktuálně docházelo na terapii.

Komentář k výsledkům: Považuji za důležité zde zdůraznit, že 10,9 % celkového souboru, tj. cca 55 dospívajících a mladých dospělých vykazovalo klinicky zvýšené depresivní příznaky. A téměř stejné



procento (8,9 %) uvedlo myšlenky na smrt či na sebevraždu. Z nich bylo 5 % ve věku 10–12 let, zatímco 57 % bylo v pásmu 12–17 let. Tento věk je obecně považován za rizikový.

Zajímavé je, že se klinický soubor neodlišoval v řadě parametrů, včetně kompenzace DM, i když měl větší zastoupení modernější léčby (CSII a CGM). Poněkud troufale bychom mohli uvažovat, že při vyšší míře depresivních příznaků se pozitivní vliv moderních technologií neprojevil?

Co a zda vůbec něco znamená větší zastoupení dívek v klinickém souboru?

V jediné tabulce v textu jsou uvedeny charakteristiky obou souborů, ale pouze s deskriptivní statistikou. Postrádám testování významnosti.

Sledovaný soubor je velmi heterogenní v mnoha charakteristikách. Věkový rozptyl 14 let je v této věkové kategorii ohromný. I koncept smrti se vyvíjí (v souvislosti s rozvojem abstraktního myšlení a řadou dalších faktorů, např. zkušeností s úmrtím v rodině atd.) a lze se ptát, nakolik jsou užité položky (jednotná metodika pro všechny věkové kategorie) týkající se posouzení rizika suicidia opravdu srozumitelné pro mladší školní věk. Velmi rozdílné je trvání diabetu – od několika měsíců do 20 let. To vše může hrát roli, neboť je evidentní, že mezi respondenty byli jedinci nacházející se v jiné fázi ontogeneze (na počátku puberty až do dospělosti) a s jinou (a různě dlouhou) zkušeností života s diabetem.

Závěr: Na posuzované studii je třeba ocenit v první řadě již její samotné zaměření, dále rozsah a snahu sledovat řadu faktorů. Soubor 550 mladých pacientů s DM 1. typu je vzhledem k zaměření studie rozsáhlý. Výzkum byl realizován v běžných klinických podmínkách a obsahoval rutinní screening depresivních příznaků, na který navázalo podrobné posuzování suicidálního rizika. Pozitivní je snaha autorů sledovat (ne)přítomnost řady rizikových faktorů, včetně sebepoškozování, výskytu suicidia v rodině, strachu ze smrti, pocitů beznaděje, sociální opory, copingových strategií, významných životních událostí atd.

Publikované studie o sebevraždách u osob s DM jsou často kazuistické anebo se orientují na dospělou

populaci. Výzkumy zaměřené na zjišťování faktorů spojených se suicidálními myšlenkami a chováním u mladých pacientů s DM1 jsou ojedinělé. U této studie oceňuji především snahu o komplexní pohled na složitou problematiku. A v tomto ohledu lze posuzovanou studii považovat za velmi přínosnou. Pokud jde o motivaci suicidálního činu, jedná se o kombinaci několika motivů, přičemž spouštěč bývá „poslední kapkou“. Téma role inzulínu v suicidálním chování, včetně pokusů a dokončených sebevražd u pacientů s DM1 ve všech věkových kategoriích je mimořádně závažné, neboť léčba inzulinem u těchto nemocných nemá alternativu.

Chtěla bych zdůraznit význam screeningu. Skór vyšší (v PHQ > 10) mělo 83,4 % těch, kteří uvedli suicidální ideace, zatímco v celém vzorku to bylo jen 9,6 %. To naznačuje, že i velmi krátká sebeposuzující škála depresivních příznaků, administrovaná v rutinní klinické praxi, může upozornit na jedince, kteří jsou ohroženi, měla by jim být věnována pozornost a měla by jim být event. poskytnuta adekvátní péče.

Sebevražda je často pro laickou veřejnost, okolí, samozřejmě pro blízké osoby (ale i zdravotníky) málo pochopitelná, srozumitelná, opředaná mnoha mýty. Bohužel se ještě stále můžeme setkat s názorem, že dětství „nejde dohromady s depresí, natož s úmyslem ukončit svůj život“. Sebevraždy dětí jsou často tabu a zde se ukázalo, že i u dětí je možné toto téma otevřít, respektive se přímo zeptat.

Nad rámec komentáře k uvedené studii uvádím některé mýty vztahující se k sebevraždě. Uvedený přehled zahrnuje jen ty nejčastější, bez pořadí důležitosti a bez dalšího vysvětlení, které by výrazně přesahovalo rozsah komentáře ke studii. Dále je přiřazena dostupná česká literatura, vztahující se k tématu.

Mýty o sebevraždě, které, navzdory tomu, že jsou nepravdivé a v praxi často zavádějící až škodlivé, stále kolují.

- Ten, kdy o sebevraždě mluví, ji nespáchá.
- Když se zeptáme na sebevražedné myšlenky či tendence, tak to dotýčeného k sebevraždě pobídne.



- Když chce někdo spáchat sebevraždu, nikdo mu v tom nemůže zabránit.
- Když někdo přežije sebevražedný pokus, podruhé se již o to nepokusí.
- Sebevražda vždy přichází bez varování, je to impulzivní rozhodnutí.
- Lidé, kteří se pokouší o sebevraždu, nehledají pomoc.
- Sebevraždy páchají jen blázni.
- Sebevraždy páchají jen starší osoby, dětí se to netýká.

PhDr. Tamara Hrachovinová, CSc.
Klinický psycholog a psychoterapeut,
Centrum diabetologie IKEM, Praha

Zdroje:

1. Fuller-Thomson E, Sawyer JL. Lifetime prevalence of suicidal ideation in a representative sample of Canadians with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83, 9–11.
2. Goldston B., Kovacs M., Ho V.Y., Parrone P.L. Stiffer L. Suicidal ideation and suicidal attempts among youth with insulin-dependent diabetes mellitus. *J AM Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33, 240–246.
3. Koutek J, Kocourková, J. Sebevražedné chování: Současné poznatky o suicidalitě a její specifika u dětí a dospívajících. Praha: *Portál* 2007.
4. Kriegelová M. Záměrné sebepoškozování v dětství a adolescenci. Praha: *Grada Publishing* 2008.
5. Matlock KA, Yayah Jones NH, Corathers SD, Kichler JC. Clinical and psychosocial factors associated with suicidal ideation in adolescents with type 1 diabetes. *J Adolesc Health*. 2017; 61(4): 471–477.
6. Vodáčková D. et al. Krizová intervence. Praha: *Portál* 2002.

www.dm2t.cz



 **ucelené informace o diabetu 2. typu,
jeho diagnostice a léčbě**

 **aktuality KAŽDÝ DEN**

 odborné články, komentáře, výsledky klinických studií, kalendář akcí

 kazuistiky, zpravodajství z domácích a zahraničních kongresů

 prestižní redakční rada pod vedením
prof. MUDr. Milana Kvapila, CSc.





Vážení čtenáři.

Rád bych vám společně s dalšími členy redakce postupně představil své přátele – diabetology, s nimiž jsme se potýkali v bojích s nepřízní osudu, který té naší diabetologii nebyl vždy dobře naladěný. Prvního jsme oslovili profesora Zdeňka Rušavého. Mám nesmírně rád jeho lidský zemité humor, jeho historiky, a současně si ho vážím pro jeho nasazení v práci. Jeho pracovní osud mi byl zčásti podobný. Jsme internisté, spolupracovali jsme metabolické jednotky (což nás sblížilo) a nakonec jsme intuitivně pochopili, že budoucnost patří diabetologii.

Nejpyšnější jsem na naše rozhovory na kongresu ADA v San Francisku. Pro připomenutí, rozpačité výsledky některých studií a zvýšená mortalita ve studii ACCORD dala malomyslným dokonce do rukou heslo, že diabetiky vlastně nemáme léčit vůbec. Taková hloupost. My jsme po hodinách a hodinách objevili, že zakopaný pes je v hypoglykemiích. A od té doby platí, že léčba začínajícího diabetika 2. typu musí být intenzivní, bezpečná, prostá hypoglykemií a opřená o důslednou edukaci.

Váš Milan Kvapil



Prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D., emeritní vedoucí lékaře diabetologického centra Interní kliniky Fakultní nemocnice Plzeň Lochotín a člen výboru České diabetologické společnosti, byl tak laskav a ujal se prvního rozhovoru v této nové, a pevně věříme že stálé, rubrice časopisu VVD. A to nám ještě slíbil do stejného magazínu úvodník.

Pane profesore, jak se máte?

Musím odpovědět, že se mám dobře 😊! Stále pracuji v oblasti diabetologie, mám rodinu, která mne potřebuje, a mám daleko více času na své koníčky. Mohu se více věnovat psaní právě v oblasti diabetologie, a začíná se mi můj nový život opět líbit!

Čím se teď aktuálně zabýváte?

Aktuálně pracuji na druhém aktualizovaném vydání knihy Diabetes a sport, která je zaměřená na diabetes 1. typu. Léčba diabetu 1. typu prodělala v posledních letech velké změny. Máme široce dostupné kontinuální monitory glykemie, které jsou pro kontrolu diabetu a spokojenost pacienta ještě účinnější než inzulinové pumpy. Nejúčinnější je, když zkombinujeme kontinuální monitory s inzulinovou pumpou. To může být pro diabetika skutečně hodně přínosné. Kniha by měla vyjít do Diabetologického kongresu v Luhačovicích, to znamená do začátku dubna. Doufám, že alespoň některé kapitoly budou pro diabetology ale i pro diabetiky 1. typu zajímavé.

Jak jste se dostal k diabetologii?

Pracoval jsem na klinice jako kardiolog a můj šéf, profesor Čepelák, mi řekl, že potřebuji diabetologa, a tak jsem se do rána stal diabetologem 😊. Diabetologem v době, kdy diabetologie měla k dispozici pouze metformin, sulfonylureu a inzulin, a byla oborem na okraji zájmu. Nyní jsem rád, protože se z diabetologie stal obor velmi zajímavý, košatý. Máme veliký počet pacientů. Když jsem



začínal, bylo pacientů v ČR kolem 300 tisíc, nyní je jich milion a jejich počet bude stoupat.

Co je teď v diabetologii pro Vás zajímavé?

Určitě je to léčba diabetu 1. typu pomocí technologií. Myslím, že tato oblast má stále nekončící vývoj. Výsledky léčby závislé na tom, jak pacient technologie pochopí, ale rovněž kolik času je ochotný léčbě věnovat. Samozřejmě, je pro mne zajímavá i oblast diabetu 2. typu. Diabetes provází obezita, která je částečně daná geneticky. Vzniká jaterní steatóza a inzulinová rezistence. Pacienti mají metabolický syndrom. Zajímají mne různé postupy, jak zpomalit u těchto osob aterosklerózu a vznik dalších komplikací.

Jakým směrem myslíte, že se diabetologie bude v budoucnu ubírat?

Domnívám se, že se objeví více bezpečných antiobezitik, které pomohou normalizovat hmotnost a snížit inzulinovou rezistenci. Další velmi zajímavá oblast je mozek a jeho úloha při vzniku diabetu 2. typu. Mozek v dřívějších dobách pracoval jinak, byl stále řídicí jednotkou, ale člověk buď útočil nebo prchal a mozek příliš nepotřeboval. Voják poslouchá rozkazy a mozek v boji příliš nepoužívá. Dnes ale pracujeme a žijeme spíš jako „diploma-

té“, mozek používáme na plné obrátky a svoje problémy řešíme diplomaticky. Mozek v této situaci potřebuje až o 20 % více glukózy než ve spánku. Předpokládám, že budou objeveny léky, které zvýší přísun glukózy do mozku a možná i léky, které sníží inzulinovou rezistenci v mozku.

Co plánujete Vy osobně, pane profesore?

Plánuji stále pracovat, žít s rodinou a dělat si radosti, setkávat se se zajímavými lidmi. Nepřeji si žádnou pronikavou změnu, protože jsem se svým současným životem spokojený. Ukázkou toho, jak mohou měnit svůj život jiní, bych chtěl vzpomenout anglického profesora diabetologie Roberta Tattersalla. Byl vedoucím diabetologem na Nottinghamské univerzitě, kde jsem stážoval jako mladý lékař. Objevil MODY diabetes, a jako první publikoval v *Lancetu* možnost sebekontroly diabetu glukometrem. Když dosáhl pětadesáti let, ukončil svoji kariéru diabetologa a přihlásil se jako student historie medicíny na univerzitu v Nottinghamu, a již ve třetím ročníku měl 5 impaktovaných publikací.

Pane profesore, moc děkujeme za rozhovor!

Rozhovor vznikl dne 24. 2. 2020.



Letem světem

1

Nový perorální antagonistu glukagonových receptorů RVT-1502 byl hodnocen u pacientů s diabetem 2. typu ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, randomizované studii fáze II. Během 12 týdnů prokázal významné snížení HbA_{1c} a glykemie nalačno v dávkách 5, 10 a 15 mg 1x denně při dobrém profilu bezpečnosti. Jeho klinický vývoj bude pokračovat v dalších klinických studiích.

Zdroj: Pettus JH, D'Alessio D, Frias JP, et al. Efficacy and Safety of the Glucagon Receptor Antagonist RVT-1502 in Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin Monotherapy: A 12-Week Dose-Ranging Study. *Diabetes Care*. 2020 Jan; 43(1): 161–168.

<https://doi.org/10.2337/dc19-1328> Epub 2019 Nov 6.

2

Prodloužené sledování 2 536 pacientů s diabetem 2. typu ze studie Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) hodnotilo incidence demence při dlouhodobém podávání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové. Po mediánu sledování 11,4 roku snížila tato léčba relativní riziko vzniku demence pouze u žen (HR = 0,58, 95% CI 0,36–0,95).

Zdroj: Matsumoto C, Ogawa H, Saito Y; JPAD Trial Investigators. Sex Difference in Effects of Low-Dose Aspirin on Prevention of Dementia in Patients With Type 2 Diabetes: A Long-term Follow-up Study of a Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2020 Feb; 43(2): 314–320.

<https://doi.org/10.2337/dc19-1188>

3

Výsledky studie DECLARE-TIMI 58, která hodnotila kardiologické a renální parametry při léčbě dapagliflozinem v porovnání s placebem u diabetiků 2. typu, byly analyzovány podle věkových skupin (< 65 let, ≥ 65 až < 75 let a ≥ 75 let). Tato nově publikovaná analýza ukázala konzistentní účinnost a bezpečnost dapagliflozinu nezávisle na věku pacienta.

Zdroj: Cahn A, Mosenzon O, Wiviott SD, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in the Elderly: Analysis From the DECLARE-TIMI 58 Study. *Diabetes Care*. 2020 Feb; 43(2): 468–475.

<https://doi.org/10.2337/dc19-1476>

4

Obavy, které vyplynuly z nedávné studie ohledně zvýšeného rizika vzniku nespecifických střevních zánětů (NSZ) u pacientů s diabetem 2. typu léčených inhibitory DPP-4 vyvrátila práce, která analyzovala toto riziko u téměř 900 000 diabetiků z databází dvou zdravotních pojišťoven v USA. Při porovnání s pacienty se sulfonylureou nebo s thiazolidindiony nebylo nasazení DPP-4i spojeno se zvýšenou incidencí NSZ během mediánu sledování 1,1–1,7 roku.

Zdroj: Wang T, Yang JY, Buse JB, et al. Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors and Risk of Inflammatory Bowel Disease: Real-world Evidence in U.S. Adults. *Diabetes Care*. 2019 Nov; 42(11): 2065–2074.

<https://doi.org/10.2337/dc19-0162>

5

Do probíhající studie VERTIS-CV s novým schváleným SGLT2i ertugliflozinem již bylo ukončeno zařazování. Studie hodnotí kardiovaskulární a renální bezpečnost tohoto antidiabetika u pacientů s diabetem 2. typu a známým aterosklerotickým onemocněním.

Zdroj: Cannon CP, McGuire DK, Pratley R, et al; VERTIS-CV Investigators. Design and baseline characteristics of the eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety Cardiovascular outcomes trial (VERTIS-CV). *Am Heart J*. 2018 Dec; 206: 11–23.

<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.08.016>

6

Souvislost mezi vznikem kardiovaskulárního (KV) onemocnění a hladinou HbA_{1c} u osob bez diabetu a KV onemocnění hodnotila britská práce zahrnující 357 883 osob sledovaných po dobu 8,9 roku. Ukázala, že téměř dvojnásobné riziko vzniku KV onemocnění u osob s prediabetem (HbA_{1c} 42,0–47,9 mmol/mol) je dáno zvýšeným výskytem tradičních KV rizikových faktorů a hodnota HbA_{1c} k predikci rizika přispívá jen minimálně.

Zdroj: Welsh C, Welsh P, Celis-Morales CA, et al. Glycated Hemoglobin, Prediabetes, and the Links to Cardiovascular Disease: Data From UK Bioban. *Diabetes Care*. 2020 Feb; 43(2): 440–445.

<https://doi.org/10.2337/dc19-1683>



7

Analýza trendů výskytu infekcí vyžadujících hospitalizaci u dospělých pacientů s diabetem v porovnání s nediabetiky v USA ukázala téměř čtyřnásobné hodnoty v roce 2015 (RR = 3,8, 95% CI 3,8–3,8). Zatímco u nediabetiků výskyt hospitalizací z důvodu infekce od roku 2008 klesl, u diabetiků zůstal nezměněn, a to zejména z důvodu infekcí dolních končetin, celulitidy a pneumonie.

Zdroj: Harding JL, Benoit SR, Gregg EW, et al. Trends in Rates of Infections Requiring Hospitalization Among Adults With Versus Without Diabetes in the U.S., 2000–2015. *Diabetes Care*. 2020 Jan; 43(1): 106–116.

<https://doi.org/10.2337/dc19-0653>

8

Výsledky vlivu podávání canagliflozinu na výskyt cévních mozkových příhod (CMP ve studiích programu CANVAS u diabetiků 2. typu bez cerebrovaskulárního onemocnění při zařazení do studie činily 7,93 případů na 1 000 pacientoroků při léčbě canagliflozinem a 9,62 případů CMP na 1 000 pacientoroků při podávání placebo (HR = 0,87, 95% CI 0,69–1,09). Analýza dle typu CMP ovšem ukázala významný pokles hemoragických CMP při léčbě canagliflozinem (HR = 0,43, 95% CI 0,20–0,89). To si žádá další výzkum.

Zdroj: Zhou Z, Lindley RI, Rådholm K, et al. Canagliflozin and Stroke in Type 2 Diabetes Mellitus. *Stroke*. 2019 Feb; 50(2): 396–404.

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023009>

9

Nová metaanalýza se pokusila vyhodnotit souvislost mezi diabetem a screeningem karcinomu prsu, děložního čípku a kolorekta. Zahrnula 37 studií a ukázala, že ženy s diabetem podstoupí screening významně méně často než nediabetici: pro karcinom prsu OR = 0,83 (95% CI 0,77–0,90), pro cervikální karcinom OR = 0,76 (95% CI 0,71–0,81) a pro kolorektální karcinom OR = 0,86 (95% CI 0,77–0,97). To je nepříznivé zjištění vzhledem ke známému zvýšenému riziku nádorových onemocnění u diabetiků.

Zdroj: Bhatia D, Lega IC, Wu W, Lipscombe LL. Breast, cervical and colorectal cancer screening in adults with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2020 Jan; 63(1): 34–48.

<https://doi.org/10.1007/s00125-019-04995-7>

10

Mezinárodní studie PIONEER 8 hodnotila účinnost a bezpečnost semaglutidu přidaného k inzulinu u pacientů s diabetem 2. typu s metforminem i bez metforminu. Po 26 a po 52 týdnech vedl semaglutid k významně většímu snížení HbA_{1c} a tělesné hmotnosti. Bezpečnost odpovídala známému profilu agonistů GLP-1.

Zdroj: Zinman B, Aroda VR, Buse JB, et al. PIONEER 8 Investigators. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care*. 2019 Dec; 42(12): 2262–2271.

<https://doi.org/10.2337/dc19-0898>

11

U pacientů s diabetem 2. typu nedostatečně kompenzovaných při léčbě metforminem vedlo přidání semaglutidu v porovnání s přidáním empagliflozinu po 26 týdnech k významně většímu poklesu HbA_{1c}, ale nikoliv tělesné hmotnosti. Po 52 týdnech dosáhl semaglutid významně lepších výsledků v obou uvedených parametrech. Bezpečnost odpovídala známému profilu obou anti-diabetik.

Zdroj: Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al. PIONEER 2 Investigators. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care*. 2019 Dec; 42(12): 2272–2281.

<https://doi.org/10.2337/dc19-0883>

12

Špatný spánek je známým rizikovým faktorem nedostatečné kompenzace glykemie u pacientů s diabetem 2. typu. Nizozemská studie zahrnující 172 diabetiků zjistila, že z charakteristik poruch spánku s hladinou HbA_{1c} nejtěsněji souvisí variabilita v délce spánku, celková doba spánku a subjektivní pocit kvality spánku, které společně vysvětlují 10,3 % změn HbA_{1c}. Spánek by mohl být významným modifikovatelným faktorem kompenzace glykemie.

Zdroj: Brouwer A, van Raalte DH, Rutters F, et al. Sleep and HbA_{1c} in Patients With Type 2 Diabetes: Which Sleep Characteristics Matter Most? *Diabetes Care*. 2020 Jan; 43(1): 235–243.

<https://doi.org/10.2337/dc19-0550>



13

Retrospektivní práce provedená s využitím skotské databáze nově diagnostikovaných diabetiků 2. typu (13 111–19 883 pacientů s nejméně 5 kontrolami) ukázala, že variabilita $HbA_{1c} > 5,5$ mmol/mol mezi kontrolami významně zvyšuje riziko kardiovaskulárních příhod i mikrovaskulárních komplikací. Konkrétně riziko velkých KV příhod, celkovou mortalitu, riziko úmrtí na aterosklerotické KV onemocnění, ICHS, iCMP, srdečního selhání, diabetické retinopatie, diabetické neuropatie, diabetické nohy a chronického onemocnění ledvin.

Zdroj: Li S, Nemeth I, Donnelly L, Hapca S, et al. Visit-to-Visit HbA_{1c} Variability Is Associated With Cardiovascular Disease and Microvascular Complications in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020 Feb; 43(2): 426–432.

<https://doi.org/10.2337/dc19-0823>

14

Po změně SPC přípravků s metforminem v USA v roce 2016, které umožnilo jeho podávání u pacientů s mírným až středně závažným onemocněním ledvin, bylo zjištěno zvýšení počtu hlášených případů laktátové acidózy související s metforminem mezi lety 2015 a 2018. Podíl této nahlášené nežádoucí příhody ze všech hlášených nežádoucích příhod byl ale stabilní. Nelze proto zatím uzavřít, že tato změna vedla ke zvýšení počtu případů laktátové acidózy v souvislosti s užíváním metforminu.

Zdroj: Flory JH, Hennessy S, Bailey CJ, Inzucchi SE. Reports of Lactic Acidosis Attributed to Metformin, 2015–2018. *Diabetes Care*. 2020 Jan; 43(1): 244–246.

<https://doi.org/10.2337/dc19-0923>

Ideální kombinace pro patogenetickou terapii diabetické polyneuropatie

První krok

Thiogamma® Turbo-Set
sol inf 10x50 ml/600 mg

Infuzní roztok kyseliny tioktové připravený na i.v. podání, s praktickým ouškem na zavěšení láhve s neprůhledným obalem na ochranu před světlem



úhrada ZP*

Druhý krok

Thiogamma® 600 oral
kyselina tioktová 600 mg

Potahované tablety s rychlou a uniformní biologickou dostupností



Thiogamma Turbo Set 600 mg infuzní roztok:

Složení: Jedna injekční lahvička obsahuje 1 167,70 mg megluminu thioctas (odpovídá 600 mg acidum thiocticum). **Indikace:** Parestézie při diabetické polyneuropatii. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je jedna injekční lahvička denně po dobu 2–4 týdnů s následnou možností přechodu na perorální lékovou formu. Podání formou intravenózní infuze. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v platném SPC. **Zvláštní upozornění:** Přípravek je určen pouze pro dospělé pacienty. Pacient musí být přiměřeně sledován, neboť v souvislosti s parenterálním podáním přípravku (především u pacientů s dekompenzovaným nebo neadekvátně kontrolovaným diabetem a špatným celkovým stavem) byly hlášeny alergické reakce včetně anafylaktického šoku. Při výskytu raných příznaků (svědění, nauzea, slabost) musí být léčba okamžitě přerušena. **Lékové interakce:** Současné užívání přípravku vede ke snížení účinnosti cisplatinu. Může být zesílen hypoglykemizující účinek inzulínu a perorálních antidiabetik, zejména v počátečním období terapie je doporučeno provádět pravidelné kontroly glykemie (v ojedinělých případech nutná redukce dávky inzulínu nebo perorálních antidiabetik). **Fertilita, těhotenství a kojení:** Těhotné a kojící ženy smí být léčeny přípravkem pouze, pokud je léčba nezbytná. **Nežádoucí účinky:** Přípravek nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Velmi vzácné: reakce v místě vpichu, alergické kožní reakce (kopřivka, svědění, ekzém a vyrážka), systémové alergické reakce (včetně šoku), změny nebo poruchy chuti, svalové křeče, diplopie, purpura, trombopatie. Není známo: po rychlém intravenózním podání se může objevit pocit tlaku v hlavě a dýchací potíže, zlepšená utilizace glukosy může vyvolat pokles hladiny cukru v krvi (vertigo, diaréza, bolest hlavy a poruchy vidění). **Podmínky uchování:** Uchovávat v původním obalu při pokojové teplotě. Vzhledem k citlivosti na světlo je nutné infuzní roztok okamžitě chránit ochranným obalem. **Dostupná balení:** Balení s 1 nebo 10 injekčními lahvičkami s obsahem 50 ml roztoku. **Držitel rozhodnutí o registraci:** WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG, Calver Str. 7, 71034 Böblingen, Německo; <http://www.woerwagpharma.de>. Reg. č.: 87/003/14-C. **Datum registrace:** 2. 1. 2014. **Datum poslední revize textu SPC:** 3. 7. 2019. **Způsob výdeje a úhrady:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. *ZULP (www.sukl.cz, 1. 3. 2020)

Thiogamma 600 Oral potahované tablety:

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje 600 mg acidum thiocticum. **Indikace:** Parestézie při diabetické polyneuropatii. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 1 tableta denně. Tablety se užívají ráno, 30 minut před jídlem, nerozkousané. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v platném SPC. **Zvláštní upozornění:** Přípravek je určen pouze pro dospělé pacienty. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktasy nebo s malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat. **Lékové interakce:** Současné užívání přípravku vede ke snížení účinnosti cisplatinu. Zásadně nepodávat současně se sloučeninami kovů (železo, hořčík, vzhledem k obsahu vápníku ani s mléčnými výrobky). Může být zesílen hypoglykemizující účinek inzulínu a perorálních antidiabetik, zejména v počátečním období terapie je doporučeno provádět pravidelné kontroly glykemie (v ojedinělých případech nutná redukce dávky inzulínu nebo perorálních antidiabetik). **Fertilita, těhotenství a kojení:** Těhotné a kojící ženy smí být léčeny přípravkem pouze pokud je léčba nezbytná. **Nežádoucí účinky:** Přípravek nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Velmi vzácné: nauzea, zvracení, bolest břicha, příjem, alergické kožní reakce (vyrážka, kopřivka a svědění), změny a/nebo poruchy chuti. Zlepšená utilizace glukosy může vyvolat pokles hladiny cukru v krvi (vertigo, diaréza, bolest hlavy a poruchy vidění). **Podmínky uchování:** Uchovávat v původním obalu při pokojové teplotě. **Dostupná balení:** PVC/PVDC/Al blistr s 30, 60 nebo 100 potahovanými tabletami. **Držitel rozhodnutí o registraci:** WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG, Calver Str. 7, 71034 Böblingen, Německo; <http://www.woerwagpharma.de>. Reg. č.: 87/327/99-C. **Datum registrace:** 10. 5. 1999. **Datum poslední revize textu SPC:** 17. 10. 2018. **Způsob výdeje a úhrady:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG, Bucharova 2657/12, 158 00 Praha 5,
info@woerwagpharma.cz, www.woerwagpharma.cz





Dobry cukr: v lednu 2020 odstartoval vzdělávací projekt pro diabetiky

Projekt Dobry cukr vznikl s cílem zlepšit povědomí diabetiků 1. a zejména 2. typu o nutnosti správné léčby. Edukace diabetiků o principech léčby z mnoha důvodů není v běžné ambulanci praxi dostatečně využívána. Přitom víme, že motivovaný a správně vyškolený pacient může mít velký vliv na kompenzaci diabetu.

Autorky, MUDr. Dagmar Bartášková a MUDr. Vladimíra Někvindová, prostřednictvím videí na YouTube kanálu Dobry cukr nabízejí pomoc při výuce základních dovedností, které jsou pro správnou léčbu diabetu nezbytné. Dobry cukr přijde vhod nejen diabetikům a jejich blízkým, ale také všem, kteří se diabetem zabývají v odborné rovině – diabetologům, praktickým lékařům a zdravotnickému personálu.

Krátké scénky ze života v diabetologické ordinaci, ve kterých si vedle dvou lékařek zahrála Bára Štěpánová, přinášejí jednoduché a praktické informace o tom, jak řešit různé otázky v léčbě diabetu a přidružených nemocí. Pacienti si tak mohou v klidu zjistit vše, na co se u lékaře zapomněli ze-

ptat nebo co ne úplně pochopili. A lékaři mohou na videa odkazovat při opakovaných edukacích.

Úvodní videa projektu Dobry cukr se zaměřují na následující témata:

- První návštěva u lékaře.
- Hypoglykemie.
- Vysoký cholesterol.
- Dieta při cukrovce.
- Obezita a diabetes.
- Arteriální hypertenze.
- Metabolický syndrom.
- Selfmonitoring glykemie glukometrem.
- Zahájení léčby inzulinem.
- Aplikace inzulínu.

V první fázi projektu vzniklo deset videí, dalších dvacet bude následovat do konce roku 2020.

Pro zvědavé pacienty jsou na www.dobrycukr.cz k dispozici články, které umožní zájemcům podrobnější studium.

Videa jsou dostupná na YouTube kanálu Dobry cukr.



Vážené kolegyně, vážení kolegové,

dovolte nám Vás seznámit s úhradovými mechanismy, které Ministerstvo zdravotnictví připravilo pro rok 2020 prostřednictvím úhradové vyhlášky číslo 268/2019 Sb., o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2020.

Text vyhlášky, jako každý rok, posuzujeme z pohledu segmentu ambulantních specialistů – diabetologů.

Obecné zhodnocení

Úhradová vyhláška na rok 2020 konečně přináší možnost výraznějšího navýšení oproti referenčnímu období, a to za splnění určitých, předem stanovených podmínek, které jsou detailně popsány níže. Současně si však bohužel zachovává i některé negativní aspekty.

V roce 2020 nás čeká stejná situace, kterou zde máme již od roku 2016, kdy úhradová vyhláška stanoví, že po dosažení finančního limitu, který bude u každého poskytovatele individuální, nebude za další zdravotní služby, poskytnuté pojištěncům příslušné zdravotní pojišťovny, poskytnuta žádná úhrada.

Existuje tak poměrně vysoká míra pravděpodobnosti, že část poskytovatelů bude v závěru roku pracovat ZADARMO. Pro rok 2018 a 2019 měla přívětivě smluvní řešení VZP, která na základě zvláštního dodatku hradila bod minimální hodnotou 1 Kč. Zatím nemáme k dispozici validní informace, že se tato nabídka bude plošně aplikovat i na rok 2020, některé zaměstnanecké zdravotní pojišťovny však s garancí určité minimální hodnoty bodu přicházejí v rámci úhradových dodatků.



Mgr. Petr Panýr



Mgr. Ondřej Novák

Základní podmínky úhradových mechanismů

Hodnoceným obdobím je rok 2020, referenčním obdobím (jak pro úhradu za výkony, tak pro regulační mechanismy) je rok 2018.

Novinkou je výkon 09543 za 35 Kč bez jakékoliv limitace. Stále platí, že úhrada za tento výkon se nezapočítává do stropu pro maximální úhradu za hrazené služby.

Úhrada za výkony

$(1,05 + KN) \times (POPzpoZ \times PUROo + \max [PUROo \times POPzpoMh; UHRMh - UHRMr])$

Způsob výpočtu úhrady je stejný jako v roce 2016 až 2019, kdy je stanovena stejná hodnota bodu pro všechny, platná po celé hodnocené období. Pevná hodnota bodu pro rok 2020 však byla navýšena na 1,07 Kč za bod (2019 – 1,06 Kč).

Vyhláška pak přímo stanoví, za jakých podmínek dojde k navýšení hodnoty bodu:

- a) o 0,04 Kč – pokud bude zdravotní pojišťovně nejpozději 31. ledna 2020 doloženo, že nejméně 50 % lékařů nebo nelékařských pracovníků, kteří v rámci poskytovatele poskytují hrazené služby pojištěncům příslušné zdravotní pojišťovny, tj. působí u poskytovatele jako nositelé výkonů, je držiteli platného dokladu celoživotního vzdělávání lékařů nebo obdobného dokladu příslušné



profesní organizace, přičemž za platný doklad celoživotního vzdělávání se považuje doklad, který je platný po celé hodnocené období,

- b) o 0,04 Kč – pro danou odbornost v případě, že poskytovatel alespoň u 50 % pracovišť poskytovatele (IČP) v dané odbornosti poskytuje hrazené služby v rozsahu alespoň 30 ordinálních hodin rozložených do 5 pracovních dnů týdně, přičemž má ordinální hodiny alespoň 2 dny v týdnu nejméně do 18 hodin nebo má ordinální hodiny alespoň 2 dny v týdnu nejpozději od 7 hodin nebo má ordinální hodiny alespoň 1 den v týdnu nejpozději od 7 hodin a zároveň alespoň 1 den v týdnu nejméně do 18 hodin,
- c) o 0,02 Kč – pro danou odbornost v případě, že poskytovatel alespoň u 50 % pracovišť poskytovatele (IČP) v dané odbornosti poskytuje hrazené služby v rozsahu alespoň 30 ordinálních hodin rozložených do 5 pracovních dnů týdně, přičemž v hodnoceném období ošetří alespoň 5 % pojištěnců, u nichž v období od 1. ledna 2017 do 31. prosince 2019 nevykázal zdravotní pojišťovně žádný výkon, a pro návštěvy pojištěnců využívá objednávkový systém, který umožňuje přednostní vyšetření či ošetření těch pojištěnců, u nichž to vyžaduje jejich zdravotní stav.

Poskytovatelé tak mají možnost aktivně jednat a navýšit svoji úhradu, tentokrát o již zajímavější částky, kdy navýšení může činit až 10 haléřů na 1 bod, hodnota bodu tedy může vzrůst až na 1,17 Kč za bod.

Vyhláška současně stanoví horní limit úhrady za hodnocené období, který je pro každého poskytovatele individuální a je dán násobkem počtu unikátních pojištěnců ošetřených poskytovatelem v hodnoceném období a průměrné úhrady za výkony na 1 unikátního pojištěnce v referenčním období.

Úhradová vyhláška opět obsahuje navýšení úhrady za tzv. mimořádně nákladné unikátní pojištěnce, což jsou takoví pojištěnci, u kterých úhrada za

výkony včetně ZUM a ZULP v hodnoceném období dosáhne či překročí pětinasobek průměrné úhrady za výkony včetně ZUM a ZULP v referenčním období. Tato možnost navýšení úhrady pak poměrně často chybí v úhradových dodatcích některých zdravotních pojišťoven, tedy na to pozor.

Úhradový vzorec dále počítá s tzv. růstovým koeficientem ve výši 1,05 (= nárůst úhrady o 5 % oproti referenčnímu roku 2018), a dále s tzv. koeficientem navýšení (KN), který může činit až 0,12 a tedy celkem může být strop úhrady nad průměrnou úhradou dosaženou poskytovatelem v roce 2018 až o 17 % ($1,05 + 0,12 = 1,17$).

Koeficient navýšení představují stejné podmínky jako výše uvedené pro navýšení hodnoty bodu s těmito hodnotami navýšení: a) 0,04, b) 0,04 a c) 0,04.

Poskytovatelé tak mají možnost navýšit svoji úhradu za rok 2020 až o 17 % oproti referenčnímu roku 2018.

Výpočet (limitace) celkové úhrady se nepoužije v případě poskytovatele, který v referenčním nebo hodnoceném období v rámci jedné odbornosti ošetřil 80 a méně URČ, při nasmlouvané kapacitě nejméně 30 ordinálních hodin týdně.

Úhradová vyhláška přináší novinku, kdy za každý poskytovatelem vykázaný a zdravotní pojišťovnou uznaný výkon klinického vyšetření podle seznamu výkonů u dětí ve věku od 6 do 18 let se navýší úhrada o 35 Kč a tato úhrada se nezapočítává do limitu úhrady.

Předběžná měsíční úhrada pak činí 1/12 ze 111 % úhrady za rok 2018 (2019 byla ve výši 105 %).

A jako již v roce minulém, v rámci celkového finančního vypořádání předběžné úhrady obdrží poskytovatel za každou vystavenou a zdravotní pojišťovnou uznanou položku na receptu v elek-



tronické podobě v hodnoceném období, na základě nichž dojde k výdeji léčivého přípravku plně či částečně hrazeného z veřejného zdravotního pojištění, úhradu ve výši 1,70 Kč.

Regulace preskripce a vyžádané péče

U regulačních omezení preskripce i vyžádané péče je zachován tentýž mechanismus jako v letech předchozích. Jsou ponechány limity regulace ve výši 40 % z finančního objemu překročení referenčních hodnot, reguluje se při překročení hodnoty 105 % průměrných nákladů v referenčním roce 2018.

Pozitivně opět hodnotíme, že u regulací zůstává v nezměněné podobě zachována možnost odůvodnit nezbytnost poskytnutí hrazených služeb a tím vyloučit regulaci, jakož i zachování maximální hranice pro výši regulací celkem, která je jako v minulých letech stanovena ve výši 15 % celkového objemu úhrad za výkony (snížené o úhradu za ZUM/ZULP) poskytnutých zdravotní

pojišťovnou příslušnému poskytovateli v hodnoceném období.

Závěr

Úhradové mechanismy nastavené vyhláškou na rok 2020 umožňují dosáhnout nejvyššího navýšení úhrady za několik posledních let. Velice důležité však bude správně posoudit výhodnost či nevýhodnost úhradových dodatků, které předkládají pojišťovny, a dále zejména aktivně přistoupit k naplnění podmínek bonifikací, které úhradová vyhláška a případně úhradové dodatky nabízejí. Bez tohoto přístupu poskytovatelů zůstanou nabízené úhrady pouze nevyužitou teoretickou možností, což by byla velká škoda. Jsme připraveni Vám být nápomocni nejenom se správným nastavením úhrad, ale i s posouzením vyúčtování zdravotních pojišťoven za rok 2019, které se nám již blíží.

Mgr. Ondřej Novák, Mgr. Petr Panýr
AK Panýr, specialista na úhradové mechanismy
a vyúčtování zdravotních pojišťoven

Jednoduchá intenzifikace léčby v jednom peru¹

U nedostatečně kompenzovaných diabetiků 2. typu léčených inzulínem glargin U100¹

Vyhnete se složitosti intenzifikovaného inzulínového režimu* díky Xultophy® 1x denně^{1,2}



6x více pacientů

dosáhlo HbA_{1c} <7%[†] bez nárůstu hmotnosti nebo hypoglykémie vs režim bazál-bolus^{2††}



Toto je pouze příklad pacienta a tento příklad nutně neodráží individuální zkušenosti pacientů s léčbou Xultophy®.

 **Xultophy® 1x denně¹**

* Glargin U100 + insulin aspart.^{1,2}

† <53 mmol/mol ve 26 týdnu léčby²

‡ Závažné nebo glukometrem potvrzené symptomatické hypoglykémie na základě výskytu v průběhu posledních 12 týdnů léčby.²

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Xultophy® 100 jednotek/ml + 3,6 mg/ml injekční roztok

Složení: 1 ml roztoku obsahuje inzulínové degludec 100 jednotek a liraglutid 3,6 mg (vyráběné rekombinantní DNA technologií v *Saccharomyces cerevisiae*). Jedno předplněné pero obsahuje 3 ml odpovídající 300 jednotkám inzulínu degludek a 10,8 mg liraglutidu. Jedna dávkovací jednotka obsahuje 1 jednotku inzulínu degludek a 0,036 mg liraglutidu. **Indikace:** léčba dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu ke zlepšení kontroly glykémie ve spojení s dietou a cvičením jako doplněk k dalším perorálním antidiabetikům. Výsledky studie týkající se kombinací vlivů na kontrolu glykémie a studované populace viz SPC body 4.4, 4.5 a 5.1. **Dávkování a způsob podání:** jednou denně subkutánním podáním do stehna, horní části paže nebo břicha, kdykoli v průběhu dne, přednostně ve stejnou denní dobu. Mezi injekcemi musí být vždy zajištěna alespoň 8hodinová prodleva. Přípravek Xultophy® se podává v dávkovacích jednotkách. Jedna dávkovací jednotka obsahuje 1 jednotku inzulínu degludek a 0,036 mg liraglutidu. Předplněné pero umožňuje podat přípravek v dávce o velikosti 1 až 50 dávkovacích jednotek v jedné injekci v průběhu jednoho dne. Maximální denní dávka přípravku Xultophy® je 50 dávkovacích jednotek (50 jednotek inzulínu degludek a 1,8 mg liraglutidu). Počítadlo dávky na peru ukazuje počet dávkovacích jednotek. Dávkování v případě přidatné léčby k perorálním léčivým přípravkům snižujícím hladinu glukózy v krvi, převedení z agonistů receptoru GLP-1 či převedení z bazálního inzulínu: viz SPC. Xultophy® se nesmí natahovat ze zásobní vložky předplněného pera do injekční stříkačky. Pacienti mají být poučeni, aby vždy používali novou jehlu. Opakované používání jehel v inzulínovém peru zvyšuje riziko ucpaní jehel, což může způsobit poddávkování nebo předdávkování. V případě, že je jehla ucpaná, musejí pacienti postupovat dle návodu uvedeného v pokynu pro použití, který je součástí příbalové informace. **Zvláštní skupiny pacientů:** starší pacienti: přípravek může být podáván starším pacientům. Porucha funkce ledvin: u pacientů s mírnou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin má být sledování hladiny glukózy intenzivnější a dávka má být upravena individuálně. Přípravek není doporučen pro použití u pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění. Přípravek Xultophy® může být používán u pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater. Sledování hladiny glukózy má být intenzivnější a dávka má být upravena individuálně. S ohledem na přítomnost liraglutidu ve složení přípravku se nedoporučuje podávat Xultophy® pacientům se závažnou poruchou funkce jater. **Pediatrická populace:** neexistuje žádné relevantní použití přípravku Xultophy® u pediatrické populace. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na jednu nebo obě léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** přípravek se nesmí podávat pacientům s diabetem mellitem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy. Pokud je dávka přípravku Xultophy® větší, než je potřeba, může dojít k hypoglykémii. Nedostatečné dávkování a/nebo přerušení léčby anti-diabetiky může vést k hyperglykémii a potenciálně k hyperosmolárnímu kómatu. Pokud byl pioglitazon užíván v kombinaci s inzulínovými léčivými přípravky, byly hlášeny případy středního selhání, a to zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik srdečního selhání. Tuto skutečnost je nutno vzít v úvahu, pokud je zvažována léčba pioglitazonem v kombinaci s přípravkem Xultophy®. Pokud je tato kombinace použita, měli by být pacienti sledováni s ohledem na známky a příznaky srdečního selhání, zvýšení hmotnosti a edém. Pioglitazon musí být vysazen, pokud se objeví jakékoliv zhoršení srdečních příznaků. Podávání přípravku Xultophy® může vést k tvorbě protilátek proti inzulínu degludek a/nebo liraglutidu. Ve vzácných případech může přítomnost těchto protilátek vyžadovat úpravu dávky přípravku Xultophy®, aby se

Reference:

1. Xultophy® Summary of Product Characteristics. 2. Billings LK, Doshi A, Gouet D, et al. Efficacy and safety of IDegLira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: DUAL VII randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2018;41(5):1009–1016.

usměnila tendence k hyperglykémii či hypoglykémii. Při použití agonistů receptoru GLP-1, včetně liraglutidu byla pozorována akutní pankreatitida. Pacienty je třeba informovat o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy. Je-li podezření na pankreatitidu, je třeba podávání přípravku Xultophy® přerušit. Pokud je akutní pankreatitida potvrzena, nesmí se léčba přípravkem Xultophy® již obnovit. Nežádoucí účinky na štítnou žlázu: přípravek Xultophy® musí být používán u těchto pacientů s opatrností. Použití přípravku Xultophy® se u pacientů se zánětlivým střevním onemocněním a diabetickou gastroparézou nedoporučuje. Pacienti léčení přípravkem Xultophy® musí být v souvislosti s gastrointestinálními nežádoucími účinky upozorněni na potenciální riziko dehydratace. Pacienti musí vizuálně na počítadle dávky pera ověřit navolené jednotky. Z tohoto důvodu je nutné, aby pacienti, kteří si sami injekci aplikují, byli schopni přečíst údaje na počítadle dávky pera. Nevidomí či slabozrakí pacienti musí být poučeni, aby vždy požádali o pomoc/asistenci jinou osobu s dobrým zrakem, která je proškolená v používání inzulínového aplikátoru. Aby se zamezilo chybám v dávkování a možnému předdávkování, pacienti ani zdravotnický personál nikdy nesmějí používat injekční stříkačku k natažení přípravku ze zásobní vložky předplněného pera. V případě, že je jehla ucpaná, musejí pacienti postupovat dle návodu uvedeného v pokynu pro použití, který je součástí příbalové informace. **Významné interakce:** řada látek ovlivňuje metabolismus glukózy a může vyžadovat úpravu dávky přípravku Xultophy®. Podrobné informace viz SPC přípravku. **Nežádoucí účinky:** nejčastější hlášenými nežádoucími účinky byla hypoglykémie a gastrointestinální nežádoucí účinky (nevolnost, průjem, zvracení, zácpa, dyspepsie, gastritida, bolest břicha, gastroezofageální refluxní choroba, bráništní distenze, říhání, flatulence a snížená chuť k jídlu), zvýšené hladiny lipázy a amylázy, cholelitiáza a cholecystitida jako méně časté. Další nežádoucí účinky jsou: alergické reakce projevující se kopřivkou, vyrážkou, svěděním a/nebo otoky obličeje, anafylaktické reakce s příznaky jako hypotenze, palpitace, dušnost a edém, reakce v místě vpichu (včetně hematomu v místě vpichu, bolesti, krvácení, erytému, uzlíků, otoku, změny zabarvení kůže, pruritu, pocitu tepla v místě vpichu a zduření v místě vpichu), lipodystrofie, zvýšená tepová frekvence (Ve studii LEADER nebyl pro liraglutid (složku přípravku Xultophy®) pozorován žádný dlouhodobý klinický vliv zvýšené tepové frekvence na riziko kardiovaskulárních příhod). **Balení:** zásobní vložka o obsahu 3 ml v předplněném peru. Velikost balení 3 předplněné pera. **Uchovávání:** před prvním otevřením v chladničce (2–8 °C). Neuchovávejte v blízkosti mrazicího zařízení. Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněné pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po prvním otevření při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněné pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** 2 roky. Po prvním otevření 21 dnů při maximální teplotě 30 °C. Přípravek je nutné 21 dnů po prvním otevření zlikvidovat. **Způsob vydeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 18. září 2014. **Datum revize textu:** 10/2019. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** EU/1/14/947/001-004. **Další informací získáte z SmPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Evropská 33 c, 160 00, Praha 6.

Januvia® jako první volba k metforminu

✓ BEZPEČNOSTNÍ PROFIL^{1,2}

- KV i klinickou bezpečnost prokázala studie TECOS, výskyt nežádoucích účinků srovnatelný s placebem

✓ PRAXÍ OVĚŘENÁ

- Více než 12 let klinických zkušeností

✓ ÚČINNOST³

- S přípravkem Januvia dosáhnete výraznějšího snížení hladiny HbA_{1c} než se samotným metforminem

Změna oproti výchozí hodnotě HbA_{1c} (%) ve 20. týdnu

metformin
+sitagliptin

-1,1
HbA_{1c} (%)

metformin
+placebo

-0,7
HbA_{1c} (%)

Velké balení 98 tablet na 3 měsíce



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 diabetem 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 inzulínem (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 inzulínem může být žádoucí snížit dávku SU nebo inzulínu, 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 současně podávanými léčivými látkami je nízké. **Nežádoucí účinky:** Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky, včetně pankreatitidy a hypersenzitivních reakcí. Hypoglykémie byla hlášena v kombinaci se SU nebo inzulínem. 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 uchování:** Žádné zvláštní podmínky uchování. **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/1/07/383/001-006, EU/1/07/383/019 a EU/1/07/383/020. **Poslední revize textu:** 28.2.2020.

*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.

Reference

1. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232-242.
2. Eurich DT et al.: Comparative safety and effectiveness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: retrospective population based cohort study. *BMJ.* 2013 Apr 25; 346: f2267.
3. Frias JP, Zimmer Z, Lam RL, et al. Double-blind, randomized clinical trial assessing the efficacy and safety of early initiation of sitagliptin during metformin up-titration in treatment of patients with type 2 diabetes: the CompoSIT-M Study. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Jan 4. doi: 10.1111/dom.13626.



© Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2020. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika
Tel.: +420 233 010 111, e-mail: dproc_czechslovak@merck.com, www.msd.cz
CZ-DIA-00036 (3.0)

Januvia®
sitagliptinum