

Výhledy a výzvy diabetologie

Novinky

Prevence zvýšení tělesné hmotnosti u pacientů s diabetem 2. typu může pomoci zmírnit dlouhodobou zátěž danou KV onemocněním a předčasnou mortalitou.

str. 43

Letem světem

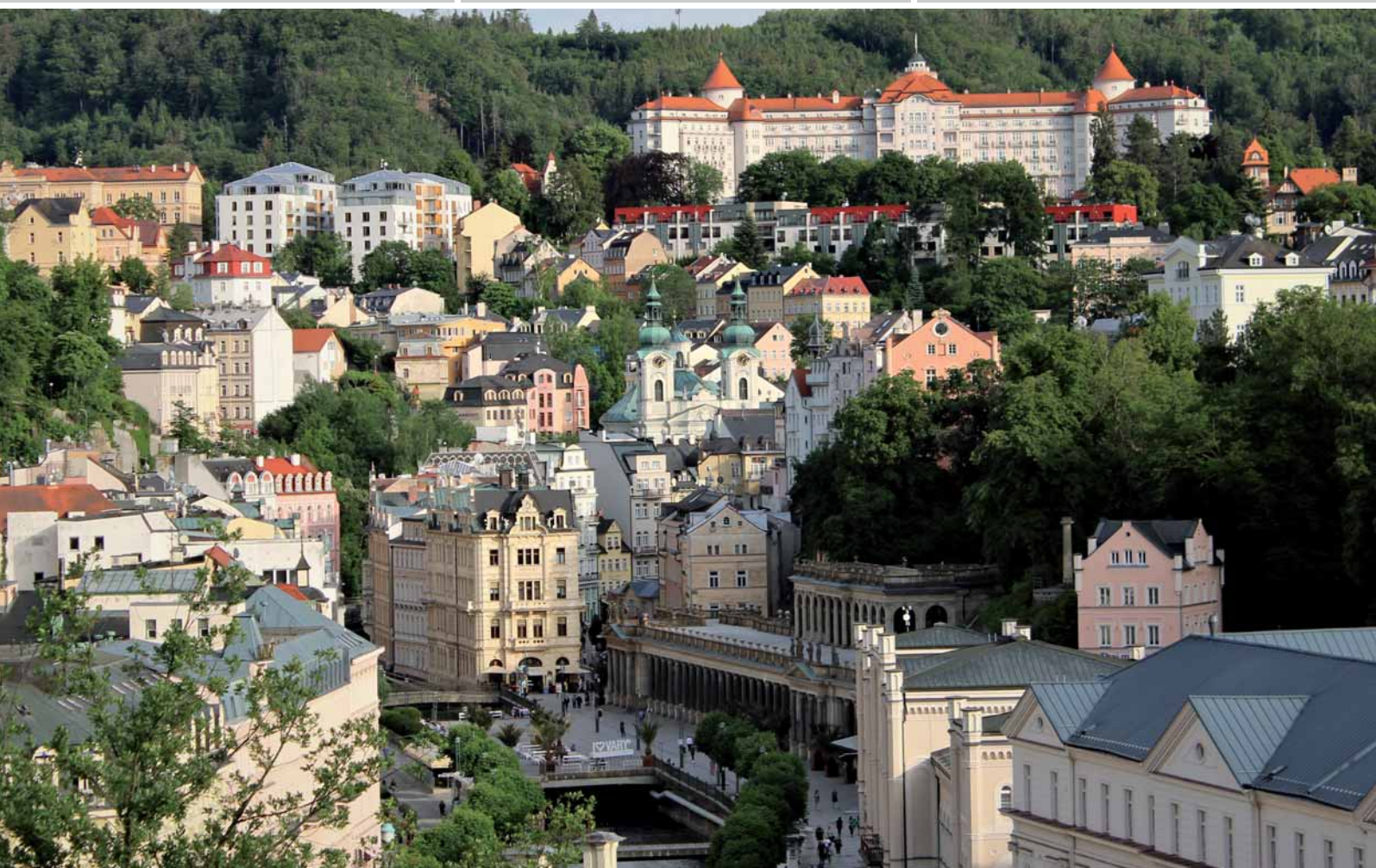
Vstupní zvýšené hodnoty zánětlivých markerů jsou u osob s diabetem 2. typu ve věku 60–75 let spojeny s větším rizikem poklesu kognitivních funkcí v následujících 10 letech.

str. 62

Zprávy z kongresů

Prediktorem odmítnutí okamžitého monitorování glukózy je u diabetiků 1. typu vyšší věk, externí těžiště kontroly a mužské pohlaví.

str. 73



Jednou denně
Januvia[®]
sitagliptinum



JANUVIA[®] JAKO PRVNÍ VOLBA K METFORMINU

Zkrácená informace o léčivém přípravku

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

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

* 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. Přečtete si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Merck Sharp & Dohme s. r. o., Na Valentince 3336/4, 150 00, www.msd.cz.

POUZE PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.



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

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.
Náměstí Míru 820/9, 120 00 Praha 2

Tisk

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

Odmítnutí odpovědnosti

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

Léky a dávkování

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

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

© AT Mediprint, s.r.o., 2022

Foto na titulní straně:
Karlovy Vary, foto archiv čtenáře



OBSAH

Editorial str. 42

Novinky ze světové odborné literatury str. 43

- Kobalamin a mortalita pacientů s diabetem 2. typu
– komentář prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM
- Hybridní uzavřená smyčka v reálné praxi ve 4 věkových skupinách pacientů s diabetem 1. typu – komentář prof. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D., FRCP (Edin)
- Porovnání vlivu inhibitorů SGLT2 na mortalitu a srdeční selhání v kontrolovaných a v observačních studiích – komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
- Vliv změny tělesné hmotnosti na kardiovaskulární příhody a mortalitu u diabetiků 2. typu – komentář MUDr. Dita Pichlerová, Ph.D.
- Hodnocení vynechaných bolusových dávek inzulinu pomocí propojeného inzulinového pera – komentář prof. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D.
- Snímky z korneální konfokální mikroskopie odečítané umělou inteligencí jako screening periferní neuropatie u diabetu – komentář doc. MUDr. Tomáš Sosna, CSc.
- Vliv metforminu na složení mikrobiomu – komentář MUDr. Eva Račická
- Inclisiran snižuje hladinu LDL cholesterolu u osob s vysokým kardiovaskulárním rizikem – komentář prof. MUDr. Jan Piřha, CSc.
- Porovnání mortality pacientů s diabetem 2. typu a pokročilým stadiem onemocnění ledvin léčených GLP-1 RA a DPP-4i – komentář doc. MUDr. Denisa Janíčková Žďárská, Ph.D.
- Porovnání kardiovaskulárních a renálních účinků inhibitorů SGLT2 a GLP-1 agonistů – komentář doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

Gerontodiabetologie str. 60

- Kompenzace glykemie u starších pacientů s diabetem 2. typu
– komentář MUDr. Martina Nováková

Letem světem str. 62

Diabetologická ordinace 3. tisíciletí str. 64

- Metformin – první perorální antidiabetikum, které lze bezpečně užívat v těhotenství

Zprávy z kongresů str. 66

- Žena a diabetes
- Chytrá řešení v léčbě diabetu
- Důvody nedostatečného využívání okamžitého monitorování glukózy u českých diabetiků 1. typu
- Léčba diabetických bérkových vředů s využitím lyofilizovaného transplantátu z lidské amniové membrány
- Obezita – nemoc těla nebo duše?

Aktuální statistiky str. 85

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



Co nabízí současná terapie?

Když jsem přehlédl témata určená ke komentářům tohoto čísla, uvědomil jsem si, jaký skok udělala diabetologie za posledních deset let. Současné trendy v terapii diabetu 1. i 2. typu, a tedy všechny nové možnosti, přibližují naše pacienty mnohem těsněji k cílovým hodnotám, než jsme mohli dosahovat před patnácti či dvaceti lety. Dnes již „staré“ studie (DCCT a UKPDS) nám přinesly světlo na cestu diabetika od stanovení jeho diagnózy. Robustní léčba započatá ihned přináší svoje ovoce, ale také ukazuje, že ne každá léčba je k tomu vhodná.

U diabetu 1. typu jsme si uvědomili, že když měl pacient k dispozici self-monitoring v podobě proužků a glukometru, byl na tom nesrovnatelně lépe, než když přicházel na kontroly s časově sesbíranou močí. Moč jsme tak mohli odepsat před více než třiceti, možná čtyřiceti lety. Snaha po dosahování lepších výsledků však u mnoha pacientů na inzulinu vedla k opakovaným hypoglykemiím. Teprve první senzory, a tedy kontinuální registrace hladiny glukózy, začaly ukazovat správnou cestu. To je úplně jiná kvalita – ale nejenom pro pacienta, ale i pro ošetřující personál. Je to cesta k větší motivaci pacienta, a též k adherenci ke správné životosprávě. Jistě ne zcela pro každého, ale naprostou většinu těch, kterým záleží na stavu jejich nemoci. U některých diabetiků dokonce máme dojem, že by ani nemuseli chodit na kontrolu, když zašlou své výsledky „telemedicínou“ ošetřujícímu lékaři a ten jen suše konstatuje, že dosáhl bezvadného „time in range“ (TIR) i variability glykemií... A celkově se zlepšili i po stránce „starého HbA_{1c}“. Je pravda, že podobné touhy byly v myšlenkách diabetologů dávno předtím, než se objevily výsledky studie DCCT. A tak vedle nových inzulinů právě intenzivní monitorace glykemií přinesla kýžené ovoce.

Vzpomínám, jak počátkem osmdesátých let minulého století hovořil na kongresu ve známém diabetologickém ústavu Gerhardta Katsche ve východoněmeckém Karlsburgu jeden profesor z Utahu o systému, v němž by byl inzulin umístěn v komůrce se semi-permeabilní membránou. Ta by umožnila průchod glukózy a podle její koncentrace by se inzulin uvolňoval. Více glukózy by vedlo k většímu uvolnění inzulinu. Bohužel tento systém se nepodařilo sestavit tak, aby zcela autonomně a dlouhodobě fungoval. Byla to určitá „uzavřená smyčka“. Současný vývoj však posunuje hranice kompenzace, o čemž svědčí pacienti s diabetem 1. typu, kteří se dostali do fyziologických mezí. A vývoj směřuje dále.

Také diabetes 2. typu doznal značné změny. Od neregulované sekrece inzulinu (deriváty sulfonylurej) jsme se posunuli k větší regulaci prostřednictvím inkretinů, které nenesou riziko hypoglykemie. Ale dostali jsme se ještě dále. Diabetologie již nehledí jen na glykoregulaci, ale právě prostřednictvím obou moderních skupin antidiabetik, GLP-1 RA a SGLT2i, pohlíží na další prognózu diabetika z hlediska jeho srdce a ledvin. Toto zaměření je zcela pochopitelné. Proti situaci před třiceti lety se život diabetika díky účinnější terapii prodloužil, takže křivka mortality se i v české populaci ve vyšších věkových kategoriích přiblížila ke křivce mortality u ne-diabetiků. Před moderní diabetologií stojí tudíž další rozhodování. U diabetiků se častěji objevují nemoci typické pro starší populaci, zejména se jedná o nádory či neurodegenerativní onemocnění, ale přibývá i srdečního selhání, neboť kardiologům se podařilo pokořit akutní formy ischemické choroby srdeční. O to více přibývá právě chronických forem.

Tento posun zároveň přináší zcela nové otázky, otevírá novou kapitolu, která nutně bude řešit i filozofické aspekty a zejména i řadu etických otázek. Zlepšení stavu diabetu a současně účinné ovlivnění kardiorenální prognózy znamená, jak již bylo zmíněno, prodloužení života našich pacientů. Na časnou diagnózu a dále i prevenci nádorů však zatím moc připraveni nejsme. A podobně nemáme účinnou cestu, jak zabránit rozvoji neurodegenerace. A tak budeme muset zvládat i novou psychologii našich pacientů, když se vedle jejich původního onemocnění diabetem včetně mikrovaskulárních i makrovaskulárních komplikací dostaví nové stavy, které zřetelně ovlivní jejich další život. Tato budoucnost zároveň dokládá potřebu úzké multioborové spolupráce, která překračuje dosud realizované obory. Současná doba vede k těsnější spolupráci s kardiologií, více se budeme muset věnovat kontaktům s onkologií, neurologií či psychiatrií.

Přiblížení diabetiků k osobám bez diabetu je velkým odkazem, k němuž nás vede moderní účinná léčba. Cesta ke zlepšení kvality života diabetika je jistě obrovským mementem i pro zdravotníky, kteří musí být připraveni k řešení nových situací. A tak nás medicína neustále přesvědčuje, že (vy)řešení jednoho problému otevírá paletu dalších. Jsme však rádi, že právě diabetes je na úspěšné cestě, která se v případě inzulinu odvíjí již sto let.



Kobalamin a mortalita pacientů s diabetem 2. typu

Nedávná práce ukázala, že nikoliv příjem a sérová hladina kobalaminu, ale senzitivita k tomuto vitamínu souvisí s celkovou a srdeční mortalitou pacientů s diabetem 2. typu (DM2). Je navíc výraznější u pacientů, kteří neužívají metformin.

Úvod

Klinické studie ukazují zvýšenou prevalenci deficiencie vitamínu B12 u pacientů s diabetem, zejména při léčbě metforminem. Mnohá mezinárodní doporučení proto zdůrazňují potřebu monitorování hladiny kobalaminu v séru u diabetiků léčených metforminem. Souvislost tohoto parametru s mortalitou ale nebyla dosud prozkoumána. Čínští autoři proto hodnotili souvislost mezi příjmem vitamínu B12, jeho sérovou hladinou a dalšími parametry jeho metabolismu u dospělých pacientů s DM2 v závislosti na užívání metforminu.

Metody

K analýze využili data pacientů s DM2 z průzkumů NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) provedených v letech 1999–2004 a 2011–2014, přičemž pacienti byli sledováni do konce roku 2015. Hodnocenými parametry byly sérová hladina kobalaminu, jeho příjem v potravě, jeho suplementace, hladina kyseliny methylmalonové (MMA) jako markeru deficiencie kobalaminu, a senzitivita na kobalamin (jelikož je kobalamin koenzymem potřebným k odbourávání MMA, odráží zvýšená hladina MMA nedostatek kobalaminu). Snížená senzitivita na kobalamin, neboli funkční deficiencie kobalaminu, byla definována jako hladina kobalaminu > 400 pg/ml a hladina MMA > 250 nmol/l.

Komentář

Vitamínu B12 je v poslední době věnována poměrně velká pozornost. Těžko říci, zda je to proto, že přibývají data pro souvislost některých onemocnění s vitamínem B12 (respektive jeho deficitem, případně s pozitivními terapeutickými účinky), nebo proto, že se objevuje dostupný v perorální formě.

Komentovaný článek se zabývá vztahem vitamínu B12 a biomarkerů ve vztahu k mortalitě, především kardiovaskulární mortalitě u nemocných s diabetem mellitem. Závěry nejsou jednoznačné a v zásadě můžeme uzavřít poměrně alibisticky: další výzkum v tomto směru je nezbytný ☺.

Podívejme se ale na současnou problematiku vitamínu B12 trochu podrobněji.



Výsledky

Z 3 277 pacientů s DM2 zemřelo během mediánu sledování 7,2 roku 865. Nebyla zjištěna významná závislost mezi celkovou mortalitou a sérovou hladinou kobalaminu, příjmem kobalaminu v potravě ani suplementací tímto vitamínem, a to u pacientů léčených metforminem i bez metforminu. Zdvouásobení hladiny MMA bylo ale významně spojeno s vyšší celkovou (HR = 1,31, 95% CI 1,18–1,45, $p < 0,001$) i srdeční mortalitou (HR = 1,38, 95% CI 1,14–1,67, $p < 0,001$). V porovnání s pacienty s nízkou hladinou MMA a vysokou hladinou B12 (kontroly) byla v adjustované multivariační analýze u pacientů se zvýšenou hladinou MMA významně vyšší celková mortalita, a to téměř o polovinu (HR = 1,49, 95% CI 1,16–1,92), pokud měli pacienti současně nízkou hladinu vitamínu B12, a téměř dvojnásobně (HR = 1,96, 95% CI 1,38–2,78), pokud měli pacienti současně vysokou hladinu B12 (tj. měli sníženou senzitivitu na kobalamin). Tato souvislost byla výrazná zejména u diabetiků, kteří neužívali metformin.

Závěr

Tyto výsledky přinášejí nový pohled na léčbu deficiencie vitamínu B12 u pacientů s diabetem 2. typu. Zdá se, že je třeba věnovat pozornost nejen nedostatečné sérové hladině kobalaminu, ale také snížené senzitivitě k tomuto vitamínu. Tu lze zachytit stanovením hladiny MMA.

Zdroj: Wang S, Wang Y, Wan X, et al. Cobalamin Intake and Related Biomarkers: Examining Associations With Mortality Risk Among Adults With Type 2 Diabetes in NHANES. *Diabetes Care* 2022 Feb 1; 45(2): 276–284.

Vitamin B12 (kobalamin) je název pro několik sloučenin, které mají v centru porfyrinového skeletu kobalt. Vitamin B12 má řadu biologických funkcí – hraje důležitou úlohu v krve tvorbě, je nezbytný pro vývoj CNS u dětí, podílí se na tvorbě nukleových kyselin, transmetylačních pochodech a působí anabolicky. Deficit vitamínu B12 u dospělých způsobuje makrocytární anemii, postižení zadních a postranních provazců míšních, periferních nervů, demenci, poruchy paměti, deprese a podílí se na celé řadě rozličných klinických manifestací.

Vitamin B12 je esenciální. Jelikož není v organismu produkován, musí být doplňován výživou. Přehled o tom, kde najdeme vitamin B12, nám podává tabulka č. 1.

K dostatečné saturaci vitamínem B12 je potřeba splňovat některé předpoklady, uvedené v tabulce č. 2.

Vitamin B12 by neměl být spotřebován ve střevě jiným způsobem (bakterie, parazity např. tasemnice).



Kde je dostupný vitamin B12?

► Vitamin B12 je výhradně dostupný z potravin živočišného původu.

U rostlinné stravy můžeme najít pouze stopy vitamínu B12 v produktech vyrobených pomocí bakteriální fermentace (např. nakládané zelí).

► ALE: Vysoký obsah vitamínu B12 nemusí nutně znamenat biologickou dostupnost.

Také příprava jídla může ovlivnit biologickou dostupnost! (10–15 % vitamínu B12 může být degradováno tepelnou úpravou)

Vysoký obsah (> 2 µg/100 g)

• Maso, živočišné vnitřnosti (játra, ledviny), ryby

Průměrný obsah (0,3–2 µg/100 g)

• Mléko a mléčné výrobky

Nízký obsah (< 0,3 µg/100 g)

• Mléčné fermentované, jakož i bakteriálně kontaminované rostlinné výrobky



Maso



Vnitřnosti



Ryby



Mléko



Mléčné výrobky



Mléčné fermentované výrobky

Zdroj: Hahn/Ströhle/Wolters Ernährung 2016; 3. Auflage, S. 224, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tabulka 1

Předpoklady dostatečné saturace vitamínem B12

► Dostatek žaludečních kyselin.

► Dostatek příjmu (vitamin B12 převážně v masě).

► Dostatečná produkce vnitřního faktoru (intrinsic factor/IF).

► Nenarušená absorpce tenkého střeva (hlavně jejunum).

Tabulka 2

Výčet situací nedostatku vitamínu B12 je velmi dlouhý. Na tomto místě uvedme alespoň některé z nich: starší nemocní, vegetariáni a vegani, **pro nás – při zaměření našeho časopisu – asi především diabetici léčení metforminem**, pacienti užívající dlouhodobě inhibitory protonové pumpy, nemocní po resekcích výkonech na zažívacím traktu a mnozí další.

V zásadě si můžeme vytvořit čtyři hlavní skupiny pacientů ohrožených deficitem vitamínu B12. Jsou to:

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

Léčba deficitu B12

Pokud prokážeme sníženou hladinu vitamínu B12, zahájíme léčbu. A právě v této oblasti vidíme největší posun v současném pohledu. Samozřejmě vycházíme i z patofyziologických

předpokladů a z faktu, že ke vstřebávání není zcela nezbytný vnitřní faktor a že vitamin B12 se v GIT vstřebá i pasivně, difúzí. V terapii deficitu B12 jsme dosud většinou považovali za standard aplikaci parenterální. Dnes bychom měli uvážit i možnost perorálního podání B12. Je ale třeba zdůraznit, že k dokonalému vstřebávání a dosažení dostatečných koncentrací je potřeba dodat dostatečnou dávku, tedy 1 000 µg. Pacienti je potřeba upozornit na to, že by neměli spoléhat na reklamu z internetu a důvěřovat přípravkům, které jim předepíše lékař. Zmínit bychom měli pasivní difúzi, která umožňuje vstřebávání B12 dokonce i bez přítomnosti známého vnitřního faktoru.

Důležité pro každodenní klinickou praxi je to, že perorálním podáním můžeme dosáhnout srovnatelných hladin jako při podání parenterálním. Je potom jen volbou pacienta, respektive závisí na domluvě lékaře s pacientem, který druh léčby bude v konkrétní situaci použit.

I diagnostika a léčba starší (eufemisticky nazývaná „tradiční“) není v mnoha případech marná, a může našim nemocným stále významně pomáhat. Léčba vitamínem B12 může být pro tuto myšlenku dobrým příkladem. Z předchozích řádků bychom si měli odnést následující:

- Mysleme na nedostatek vitamínu B12 v diferenciální diagnostice celé řady onemocnění a při výskytu často nespecifických příznaků, stejně jako u výše zmíněných rizikových skupin nemocných.
- Objektivizujme si koncentraci vitamínu B12 vyšetřením.
- Podávejme vitamin B12 v situacích jeho nedostatku.
- Využijme možnosti podávat vitamin B12 v perorální formě.
- Respektujme nezbytnost podávání dostatečných dávek vitamínu B12 při využívání perorální léčby.

Berme stále v potaz, že nemocní s diabetem mellitem a především ti, kteří jsou léčení metforminem, jsou kandidáty úvahy o vhodnosti diagnostiky a léčby deficitu vitamínu B12.

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



Hybridní uzavřená smyčka v reálné praxi ve 4 věkových skupinách pacientů s diabetem 1. typu

Nedávno publikovaná americká práce hodnotila výsledky kompenzace glykemie u pacientů s diabetem 1. typu při používání hybridní uzavřené smyčky (HCL) v reálné praxi. Autoři hledali prahovou hodnotu % času používání HCL pro dosažení doporučeného času v cílovém rozmezí glykemie (TIR) 70 %. Analýzu provedli zvlášť u 4 věkových skupin – dospívajících, mladých dospělých, dospělých a starších dospělých.

Metody

Do studie bylo zařazeno 276 pacientů s diabetem 1. typu, kteří používali HCL MiniMed 670G. Ten obsahuje inzulinovou pumpu, senzor pro kontinuální monitorování glukózy a kontrolní algoritmus pro výpočet podání bazálního inzulinu s cílovou hladinou glukózy 6,7 mmol/l. Pacienti by měli systém používat stále, podávat si bolusové dávky inzulinu s jídlem, měřit si glykemii glukometrem z důvodu kalibrace systému a provádět 3–4 kontroly hladiny glukózy denně. Věkové skupiny zahrnovaly dospívající (< 18 let), mladé dospělé (18–25 let), dospělé (26–49 let) a starší dospělé (≥ 50 let). Hodnoceno bylo % času s používáním HCL po 1 a po 12 měsících a % TIR (3,9–10,0 mmol/l).

Výsledky

Po 1 měsíci bylo zjištěno používání HCL průměrně 70,7 % času u dospívajících, 71,0 % u mladých dospělých, 78,9 % u dospělých a 84,7 % u starších dospělých. Po 12 měsících užívání značně kleslo u dospívajících (na 49,3 % času,

$p < 0,001$) a u mladých dospělých (na 55,7 %, $p = 0,002$). U dospělých (76,4 %) a starších dospělých (80,4 %) zůstalo bez významné změny.

TIR činil po 1 měsíci 70,8 % u dospělých a 73,8 % u starších dospělých, přičemž výsledky po 12 měsících neukázaly významnou změnu (70,0 %, resp. 75,1 %). U mladých dospělých byl TIR dle senzoru 63,3 % po 1 měsíci a 60,4 % po 12 měsících, což je také nevýznamný rozdíl. U dospívajících klesl TIR z 61,3 % po 1 měsíci na 53,6 % po 12 měsících ($p < 0,001$).

Jako prahová hodnota potřebná pro dosažení TIR 70 % bylo zjištěno 70,6 % času používání HCL (senzitivita 85,1 %, specifická 58,3 %). S dosažením tohoto prahu koreloval vyšší věk, používání CGM ≥ 80 % času a ≥ 4 kontrolní měření hladiny glukózy za den.

Závěr

Autoři uzavírají, že v klinické praxi může být užitečným doporučením pro pacienty s diabetem 1. typu, že pokud chtějí dosáhnout cílové kompenzace glykemie (TIR ≥ 70 %), je třeba používat HCL alespoň 70 % času.

Zdroj: Berget C, Akturk HK, Messer LH, et al. Real-world performance of hybrid closed loop in youth, young adults, adults and older adults with type 1 diabetes: Identifying a clinical target for hybrid closed-loop use. *Diabetes Obes Metab* 2021 Sep; 23(9): 2048-2057.

Komentář

Jak funguje hybridní uzavřená smyčka v reálné praxi v různých věkových skupinách pacientů s diabetem 1. typu? Na tuto otázku se pokusili ve své studii odpovědět autoři z Denveru, velkoměsta ležícího na pomezí severozápadu USA a Skalistých hor. Tam sídlí Barbara Davis Diabetes Center, největší centrum, které se zabývá výzkumem a léčbou pacientů s diabetem 1. typu ve Spojených státech a patrně i na celém světě. Barbara Davis Diabetes Center obsluhuje pacienty z přilehlých i odlehlých oblastí Skalistých hor, ve kterých se vyskytují velmi tvrdé životní podmínky. Můžeme se proto zamyslet, do jaké míry mohlo toto speciální regionální vymezení pacientů ovlivnit výsledky studie.



Autoři sledovali podíl času, po který pacienti zařazení do studie používali hybridní uzavřený okruh (HCL, konkrétně

systém Medtronic MiniMed 670G, který v České republice není dostupný a nejvíce se podobá systému 780G; ve studii se doporučovalo kalibrovat systém glukometrem 3–4x denně). Z dosavadních zkušeností a z doporučení víme, že by pacienti s DM 1. typu měli používat senzory alespoň 70 % času, aby dosáhli uspokojivé kompenzace diabetu. Hybridní uzavřené okruhy jsou konstruovány tak, aby jejich uživatelé při přibližně osmdesátiprocentním používání algoritmu HCL dosáhli hodnoty glykovaného hemoglobinu pod 53 mmol/mol.

Po 1 měsíci používalo HCL průměrně 71 % času dospívajících a mladých dospělých do 25 let věku. U dospělých mezi 26 a 49 lety používali pacienti HCL po 79 % a v kategorii nad 50 let po téměř 85 % času. Za 12 měsíců se situace značně změnila, protože procento času používání HCL pokleslo u dospívajících na necelých 50 % a u mladých dospělých na 55 %, zatímco v obou starších věkových skupinách k významné změně nedošlo (76 % a 80 % času). Jako prahová



hodnota pro dosažení Time in Range (TIR) alespoň 70 % se ukazuje nutnost používání algoritmu HCL nad 70 % času.

Tato studie tedy víceméně potvrzuje to, co již víme, tedy že pacienti mají používat senzory a automatické kontrolní mechanismy pumpy v hybridních uzavřených okruzích po maximum času. V českých podmínkách to často bývá nad 90 % času a šampioni se pohybují kolem 98 % času. Studie přesto poukazuje na významný globální psychosociální problém při léčbě pacientů s diabetem 1. typu. Mladí rebelující horalové ze Skalistých hor jsou podobně málo zodpovědní jako čeští teenageři a často neumožňují systému HCL, aby je kompenzoval do pásma uspokojivé kompenzace. Starší,

zkušení a ostřílení horalové naopak systému HCL důvěřují, více na něho spoléhají a mají tudíž i potenciál dosahovat lepší léčebné výsledky. Hlavní poselství této studie by tedy mohlo znít asi následovně: pokud by si měli naši dospívající a mladí dospělí pacienti na systémech hybridního uzavřeného okruhu něco odnášet, pak je to opakovaná informace, že senzor a uzavřená smyčka musí pracovat alespoň 70 %, ale nejlépe více než 80 % času. A že i horalové časem dospějí a cíle se pak budou dosahovat snáz.

prof. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D., FRCP (Edin)
Diabetologické centrum VFN,
III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Porovnání vlivu inhibitorů SGLT2 na mortalitu a srdeční selhání v kontrolovaných a v observačních studiích

Jak potvrdila nedávná práce, observační studie ukazují větší účinek inhibitorů SGLT2 (SGLT2i) na celkovou a kardiovaskulární (KV) mortalitu než randomizované, kontrolované studie (RCT). Efekt na riziko zhoršení srdečního selhání je v obou typech studií srovnatelný. Dánští autoři vysvětlují tento rozdíl chybějícím zohledněním některých potenciálně zavádějících parametrů v observačních studiích.

Účel a metody

RCT provedené u pacientů s diabetem 2. typu ukázaly významný přínos SGLT2 inhibitorů v porovnání s placebem z hlediska rizika hospitalizace pro srdeční selhání a méně výrazný přínos na celkovou a KV mortalitu, daný především výsledky studie EMPA-REG. V následných observačních studiích byl pozorován značně větší efekt SGLT2i na mortalitu dosahující až 50% snížení celkové mortality v porovnání s komparátory. Dánští autoři proto provedli systematický přehled literatury a výsledky obou typů studií se SGLT2i týkající se srdečního selhání a mortality porovnali.

Výsledky

Do přehledu zařadili 7 RCT a 23 observačních studií. Zjištěnou heterogenitu mezi výsledky studií z hlediska celkové mortality (p pro interakci $< 0,001$) a KV mortality (p pro interakci $< 0,001$) bylo možné vysvětlit typem studie, u výsledků týkajících se hospitalizace pro srdeční selhání tomu tak ale nebylo (p pro interakci $= 0,18$).

Autoři uvádějí, že „nafouknuté“ výsledky observačních studií z hlediska snížení celkové a KV mortality u pacientů s diabetem 2. typu při léčbě SGLT2i v porovnání s výsledky RCT jsou pravděpodobně dány tím, že observační studie nezohlednily důležité potenciální zavádějící parametry. Jedná se o socio-ekonomické charakteristiky, které jsou u pacientů s diabetem 2. typu doloženým nezávislým prediktorem celkové mortality a opakovaného infarktu myokardu, dále o reziduální zavádějící faktory jako prevalence KV onemocnění, chronického onemocnění ledvin a srdečního selhání, která byla ve většině observačních studií větší ve skupině s komparátorem než ve skupině se SGLT2i, a také tzv. immortal time bias (zkreslení dané obdobím nesmrtnosti), které vzniká, když není v analýze zohledněno období mezi vstupem kohorty a datem první expozice léku, během něhož nedošlo k hodnocené události.

Závěr

Důvodem výrazně lepších výsledků se SGLT2i z hlediska redukce celkové a KV mortality u pacientů s diabetem 2. typu pozorovaných v observačních studiích v porovnání s RCT mohou být metodologické nedostatky observačních studií. Proto by měly být výsledky těchto studií při rozhodování o léčbě posuzovány s opatrností.

Zdroj: Krogh J, Hjorthøj C, Kristensen SL, et al. The effect of sodium-glucose transport protein 2 inhibitors on mortality and heart failure in randomized trials versus observational studies. *Diabet Med* 2021 Sep; 38(9): e14600.



Komentář

Velice důležitá práce, srovnávající výsledky léčby glifloziny získané v randomizovaných, klinických studiích (RCT) a v observačních projektech získávajících data z reálné klinické praxe (RWS). Svým způsobem ojedinělá. Výsledky sice předem známé, ale zobrazení v grafické podobě (obr. 1) je impresivní svým rozdílným dopadem aktivní léčby na celkovou mortalitu v RCT proti RWS (s vědomím skutečnosti, že efekt zjištěný v RCT je na hranici, a je tažen studií EMPA-REG OUTCOME). Proti tomu je vliv na riziko hospitalizace pro srdeční selhání uniformní. V diskusi se autoři zamýšlejí nad příčinami heterogenity výsledků. Krom prokazatelně přítomného bias nabízejí vhodnost dalších podrobnějších analýz, které by zohlednily například socio-ekonomický status probandů.



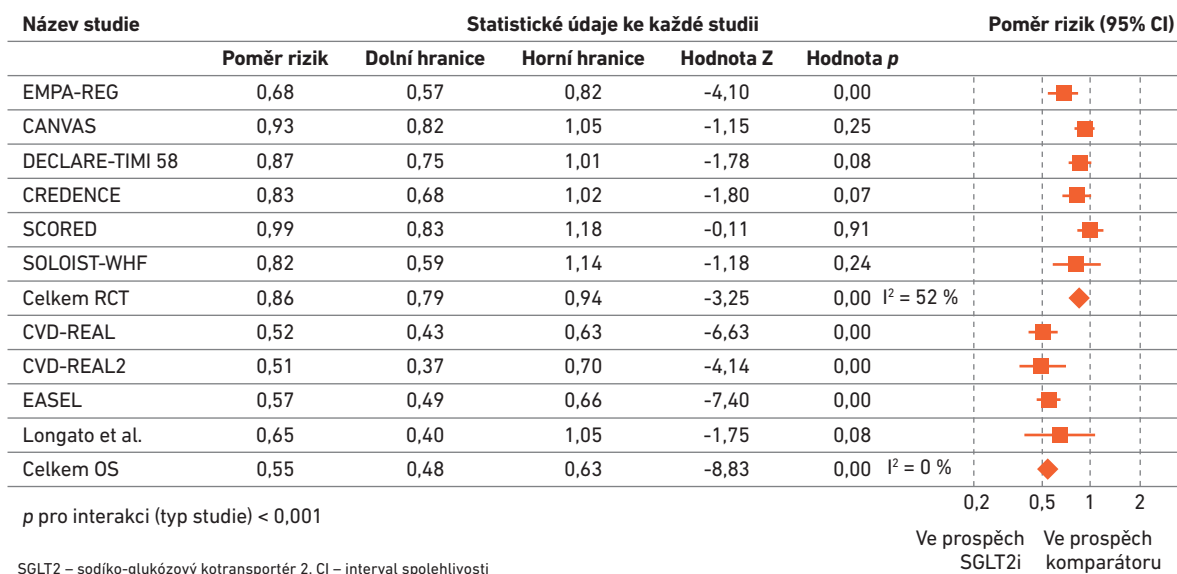
Tuto práci považuji za velmi důležitou, ne proto, že potvrzuje známé výsledky jednotlivých studií jejich souhrnem, ale proto, že podle mého názoru mnohem více, než autoři nabízejí, ponouká k základní otázce – co je tím faktorem, který přináší na první pohled zřetelný rozdíl mezi soubory specificky definovanými (RCT) a uplatněním v reálném životě (RWS)? Osobně jsem přesvědčen, že teprve odhalení této příčiny umožní přesně definovat pozici gliflozinů v terapii (nejen diabetiků). Předpokládám, že pak také dojde k pochopení a uchopení praktického přínosu zavedení gliflozinů do praxe pro jednotlivé situace. Indikační okruhy by mohly být takovéto:

- 1) Indikace jako antidiabetikum (do kombinace, efekt se odvíjí od vstupní kompenzace, není nijak závažný).
- 2) Indikace jako prevence manifestace srdečního selhání (doposud je celkem jisté, pro kterou skupinu pacientů to platí dosti jednoznačně, ale jistě neplatí univerzálně, protože ne každý pacient kardiálně selže – jaký tedy má prospěch z této léčby ten, který není ohrožen?).
- 3) Indikace jako intervence uchovávající eGFR, zřejmě až při poklesu pod 1 ml/min (ale jistě náznaky ukazují, že by mohly zpomalovat progresivní úbytek eGFR i při hodnotách vyšších; stranou stojí pak otázka, jaký má smysl zpomalit věkem podmíněný pokles eGFR o 1 ml/s ročně, startuje-li sedmdesátník s nadějí dožití deset let na 70 ml/min?).
- 4) Indikace jako intervence snižující mortalitu pouze u pacientů v sekundární prevenci (mortalita je podle dostupných dat v placebových větvích randomizovaných studií zejména přímým důsledkem srdečního selhání).
- 5) Indikace coby panaceum (míněna indikace u polymorbidních pacientů, kde nelze rozlišit význam jednotlivých po-
ruch pro prognózu nemocného).

Soudím, že ještě několik let potrvá, než prostřednictvím poctivých klinických studií a pečlivých, nezaujatých analýz bude nalezeno to správné místo pro plné využití potenciálu gliflozinů. Doposud se zdá, že se jedná o nejslibnější osmotická diuretika, která máme k dispozici.

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Interní geriatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha



Obrázek 1 Účinek inhibitorů SGLT2 (SGLT2i) na celkovou mortalitu v randomizovaných (RCT) a observačních studiích (OS).



Vliv změny tělesné hmotnosti na kardiovaskulární příhody a mortalitu u diabetiků 2. typu

Systematický přehled 17 studií nazvaný PROSPERO ukázal, že nárůst tělesné hmotnosti je u pacientů s diabetem 2. typu spojen se zvýšením kardiovaskulární (KV) morbidity a celkové mortality. Efekt záměrného snížení tělesné hmotnosti tak jednoznačný nebyl.

Úvod

Nadváha a obezita jsou významnými rizikovými faktory pro rozvoj diabetu 2. typu a KV onemocnění. U pacientů s diabetem 2. typu je často doporučováno snížení tělesné hmotnosti. Existují důkazy, že významná redukce váhy může vést k remisi diabetu 2. typu a zmírnění KV rizikových faktorů. Údaje o dlouhodobém dopadu změn tělesné hmotnosti na KV morbiditu a mortalitu diabetiků 2. typu jsou nejednoznačné. Britští autoři se rozhodli provést systematický přehled studií, které hodnotily změnu tělesné hmotnosti a incidenci KV onemocnění u pacientů s diabetem 2. typu.

Metody

Zařazeny byly observační studie s diabetiky 2. typu, které zkoumaly souvislost mezi změnou tělesné hmotnosti/BMI dosaženou chováním pacienta, nikoliv farmakologicky či chirurgicky, a incidencí KV onemocnění a mortalitou. Kromě toho byly zařazeny práce věnované vlivu behaviorální intervence zaměřené na snížení tělesné hmotnosti, na výskyt KV příhod a mortalitu diabetiků 2. typu. Průzkum proběhl v databázích MEDLINE, EMBASE, Web of Science, CINAHL a Cochrane Library (CENTRAL) k 9. 7. 2019. Autoři slovně shrnuli výsledky těchto studií.

Výsledky

Zařazovací kritéria splňovalo 17 studií. Ve 14 případech se jednalo o observační studie a ve 3 případech o randomizo-

vané, kontrolované studie. Velikost populace v těchto studiích se pohybovala od 4 444 do 173 246 účastníků, jejich průměrný věk od 46 do 64 let a v 5 studiích byla průměrná délka trvání diabetu kratší než 1 rok.

Nárůst tělesné hmotnosti v porovnání s absencí její změny byl spojen s významným zvýšením rizika KV příhod, a to s poměrem rizik (HR) v jednotlivých studiích od 1,13 (95% CI 1,00–1,29) po 1,63 (95% CI 1,11–2,39), a s nárůstem celkové mortality, kdy se HR pohyboval od 1,26 (95% CI 1,12–1,41) do 1,57 (95% CI 1,33–1,85). Neúmyslný úbytek tělesné hmotnosti byl v porovnání s absencí její změny spojen se zvýšením celkové mortality. Pokud se týká souvislosti mezi záměrným snížením tělesné hmotnosti dosaženým behaviorálními změnami a sledovanými parametry, byly výsledky nejednotné. Sdružený HR činil 0,95 (95% CI 0,71–1,27).

Riziko bias bylo ve většině studií střední, s výjimkou tří studií, kde bylo posouzeno riziko vysoké z důvodu nezhledněných potenciálních zavádějících faktorů a metody měření tělesné hmotnosti.

Závěr

Prevence zvýšení tělesné hmotnosti u pacientů s diabetem 2. typu může pomoci zmírnit dlouhodobou zátěž danou KV onemocněním a předčasnou mortalitou. I když přibývají důkazy o přínosu redukce tělesné hmotnosti na zmírnění KV rizikových faktorů z krátkodobého hlediska, důkazů o dlouhodobém přínosu snížení váhy prostřednictvím behaviorálních změn na KV zdraví je nedostatek.

Zdroj: Strelitz J, Lawlor ER, Wu Y, et al. Association between weight change and incidence of cardiovascular disease events and mortality among adults with type 2 diabetes: a systematic review of observational studies and behavioural intervention trials. *Diabetologia*. 2022 Mar; 65(3): 424-439.

Komentář

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je silně asociován s nadváhou a obezitou. Prevalence obezity a nadváhy u diabetu je uváděna mezi 85–95 %. Navíc prevalence jak DM2T, tak obezity celosvětově neustále roste a obě choroby mají nepochybně společné „základní stavební kameny“, jako je nadvýživa kaloricky bohatou stravou, nedostatek fyzické aktivity, ale také zvýšený abusus alkoholu, kouření a stres. Jak česká, tak i mezinárodní doporučení pro diabetiky kladou



důraz na nutnost redukce nadváhy, kvalitní složení stravy, omezení alkoholu a navýšení fyzické aktivity. Je známo, že redukce nadváhy může vést k remisi diabetu a zároveň se mohou zlepšit četné kardiovaskulární rizikové faktory. Významné snížení hmotnosti u pacientů s DM2T dosažené pomocí bariatrických operací je spojeno s nižší mortalitou a se sníženým výskytem kardiovaskulárních chorob. Totéž máme za prokázané u farmakoterapie obezity, a to zejména za použití GLP-1 agonistů.

Výše zmíněný článek se ale zaměřil na efekt zhubnutí čistě změnou životního stylu a nikoli za pomoci bariatrických



operací nebo farmakoterapie. Autoři si kladou otázku, zda máme za dostatečně prokázané, že samotné behaviorální intervence vedoucí ke změně hmotnosti jsou opravdu spojené s nižším výskytem fatálních i nefatálních kardiovaskulárních příhod. Do přezkumu byly zahrnuty všechny studie týkající se pacientů nad 18 let s DM2T, kde byla sledována hmotnostní změna a výskyt KV příhod či mortalita jak z KV příčin, tak celková mortalita. Jako validní intervence byla brána intervence k navýšení fyzické aktivity a/nebo ke změně jídelníčku, přičemž nebyl brán ohled na délku intervence, ani na způsob realizace intervence. Z více než 13 000 titulů bylo do review zahrnuto pouhých 17 článků, z nich 14 byly observační studie a pouze tři byly randomizované, kontrolované studie. Délka intervence byla v těchto pracích od 4 do 8 let a byla poskytována na bázi osobního poradenství, prostřednictvím skupinových sezení, v jednom případě i pomocí telefonických konzultací.

Výsledky studie byly zklamáním, ne však neočekávaným. Závěr zmíněného článku byl, že behaviorální intervence v uvedených studiích zaměřené na hubnutí diabetiků 2. typu neměly žádný vliv na 5–10leté riziko KVO. Ovšem přírůstek hmotnosti po diagnóze diabetu byl spojen s vyšším rizikem cévní mozkové příhody a s vyšší KV i celkovou mortalitou. Kladně tedy byla hodnocena prevence přibírání u pacientů s DM2T, avšak pro redukci hmotnosti nevyzněla data už tak jednotně. Pokud se ale podíváme na výsledky detailněji, všimneme si, že k nejasnému výsledku by mohla vést značná heterogenita zahrnutých studií, různá délka a frekvence sledování, nejasné metody jednotlivých behaviorálních intervencí, nedostatečný popis uskutečněných změn a podrobnosti o skutečných změnách v chování pacientů.

Osobně se domnívám, že by byla potřeba delší doba sledování, jednotně stanovená frekvence kontrol a přesné definování druhu a intenzity intervencí. Účastníci by měli být stratifikováni do jednotlivých skupin podle věku a pohlaví, BMI, i podle míry KV rizika. Studie by měly být prospektivní a randomizované.

Jakkoli zůstává vliv nechirurgického úbytku hmotnosti na riziko KV příhod a na mortalitu nejasný, domnívám se, že budoucí lépe designované studie přinesou jasné důkazy ve prospěch redukce nadhmotnosti i v tomto ohledu. Otazný bude spíše dlouhodobý efekt redukce, když víme, že 95–99 % pacientů konzervativně redukcí svoji hmotnost bez pomoci bariatrie či farmakoterapie do 4 let od ukončení intervence opět přibere na výchozí hmotnost nebo dokonce tuto hmotnost převyšuje. Znovu se tedy vracíme k pravděpodobné nutnosti dopomoci těmto pacientům metodami bariatrické chirurgie či farmakologicky. Tyto metody na sebe mohou v libovolném pořadí i navazovat a mohou se vzájemně prolínat. V neposlední řadě klademe důraz na nutnost doživotní farmakologické léčby obezity, protože obezitu bereme do velké míry jako geneticky podmíněné onemocnění a není důvod po redukci hmotnosti léčbu ukončovat. Naopak, obézní pacient by měl být doživotně dispenzarizován na obezitologickém pracovišti, měl by být neustále a opakovaně edukován k režimu, měla by mu být poskytnuta opakovaná psychologická podpora, farmaka na léčbu obezity by měla být užívána dlouhodobě a v pravý čas by měla být zvažována bariatrická chirurgie.

MUDr. Dita Pichlerová, Ph.D.

Interní klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Motol, Praha
OB klinika a. s., Centrum pro léčbu obezity
a metabolických poruch

Hodnocení vynechaných bolusových dávek inzulínu pomocí propojeného inzulínového pera

Americká práce se zabývala četností vynechaných bolusových dávek inzulínu (MBD) u pacientů s diabetem 1. i 2. typu během zaslepeného a nezaslepeného kontinuálního monitorování glykemie (CGM) a souvislostí MBD s procentem času v cílovém rozmezí glykemie (TIR). Ve studii bylo k tomuto účelu využito chytré inzulínové pero.

Metody

Do této 12týdenní výzkumné studie byli zařazeni pacienti s diabetem 1. nebo 2. typu, kteří užívali inzulínový režim bazál-bolus. Studie měla 1 rameno a 2 části. Primárním sledovaným parametrem bylo určit průměrný počet MBD během

zaslepeného a nezaslepeného CGM. Sekundární sledované parametry zahrnovaly průměrné procento TIR, času stráveného pod a nad cílovým rozmezím glykemie a souvislost s MBD. Výzkumným sledovaným parametrem byla souvislost charakteristik pacientů s počtem MBD. Výsledky byly analyzovány v závislosti na typu diabetu, zaslepení/nezaslepení CGM, charakteristikách pacientů a skóre strachu z hypoglykemie.

Výsledky

Zařazeno bylo 64 pacientů, z nichž mělo 38 diabetes 1. typu. Průměrný věk účastníků byl $48 \pm 11,9$ let a 44 % tvořily ženy. Během nezaslepeného CGM byl v porovnání se zaslepeným



CGM zjištěn nižší počet MBD (průměrně 0,62 vs. 0,74 MBD/den, $p = 0,008$), nižší hladina HbA_{1c} (průměrně 8,4 vs. 8,8 %, $p < 0,001$) a vyšší % TIR (49,0 vs. 41,9 %, $p < 0,001$), a to u pacientů s diabetem 1. i 2. typu. Počet MBD za den negativně koreloval s TIR ($p = 0,016$). Během zaslepeného CGM byla u pacientů s diabetem 1. typu zjištěna pozitivní korelace mezi počtem MBD/den a procentem času stráveného nad cílovou hodnotou glykemie ($p = 0,015$), u pacientů s diabetem 2. typu s procentem času stráveného pod cílovou hodnotou glykemie ($p = 0,024$). MBD rovněž vykázal pozitivní korelaci se skóre strachu z hypoglykemie u pacientů s diabetem 2. typu.

Komentář

I ten nejvzornější pacient si někdy zapomene vzít své léky. Chybovat je prostě lidské. Nicméně dříve jsem si značně naivně myslela, že přece není možné zapomínat si píchnout inzulín. Snad tak zcela výjimečně, třeba jednou za rok... Inzulín jsem považovala za „lék vyšší kategorie“, na který se přece nezapomíná jako na nějaký „obyčejný prášek“. Ještě jsem chápala, že člověk léčený inzulínovou pumpou si někdy nedá bolus k jídlu (zvláště, když se bolus musí třeba ještě jednou potvrdit), nebo že pacient léčený v režimu vícečetných injekcí zapomene doma inzulínové pero a zjistí to až v práci. Vzorný diabetik ale přece okamžitě vyrazí zpátky domů a od té doby bude mít záložní inzulínové pero v práci v ledničce. Jak jsem říkala, byla jsem naivní a pořádně. Mé prozření je spojeno s dobou, kdy jsem začala léčit více pacientů na inzulínové pumpě. Tehdy se data z pump a ani glukometrů běžně nestahovala. Nicméně občas mne při dumání nad podivnými výsledky mých pacientů napadlo se podívat do paměti jejich inzulínové pumpy a často jsem se nestačila divit. Pak se v literatuře objevila data ukazující, že nejčastější příčinou selhání léčby inzulínovou pumpou je vynechávání bolusů. Nestor léčby inzulínovou pumpou profesor Pickup měl naprostou pravdu, když doporučoval: „Download all meters“ čili „stahujte všechna zařízení“. Což také nyní opravdu děláme a již zcela rutinně, a nejen u pacientů léčených inzulínovými pumpami.

U pacientů léčených inzulínovými pery zatím můžeme ale stahovat jenom glukometry nebo můžeme pracovat s daty z kontinuální monitorace koncentrace glukózy (CGM – Continuous Glucose Monitoring), pokud ji používají. Ale i zde situaci mění moderní technologie. V článku se autoři zaměřili na „aplikační adheenci“ u pacientů s diabetem 1., ale i 2. typu, a to za použití jednoho konkrétního chytrého pera. Jednalo se o inzulínové pero NovoPen® 6, které je již vybaveno konektivitou a zaznamenává nejen dávku, ale i čas aplikace inzulínu. Studie probíhala tak, že pacienti měli též CGM, nejprve po dobu 6 týdnů v zaslepeném módu a během dalších 6 týdnů již měli CGM údaje k dispozici v reálném



Závěr

Data z propojeného inzulínového pera lze použít nejen k měření adheence pacienta k inzulínovému režimu, ale také k odhalení faktorů, které ovlivňují frekvenci MBD. Umožní tak vést diskusi mezi lékařem a pacientem o překážkách optimálního podávání inzulínu a individualizovat přístup, který může být zásadně odlišný u pacientů s diabetem 1. a 2. typu.

Zdroj: Edwards S, He X, Wang W, et al. Use of Connected Pen as a Diagnostic Tool to Evaluate Missed Bolus Dosing Behavior in People with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2022 Jan; 24(1): 61-66.

čase. U pacientů s DM1 klesl počet aplikačních opomenutí z průměrného počtu 20,9 za měsíc na 19,11 během odslepené fáze. U pacientů s DM2 to bylo 23,9 během zaslepeného období a 17,9 během doby, kdy měli pacienti CGM data k dispozici. Nikoho asi nepřekvapí, že se zlepšily hodnoty HbA_{1c} i parametry TIR (Time in Range), TAR (Time above Range) a TBR (Time below Range), čili čas v cílovém rozmezí, resp. čas nad, resp. pod tímto rozmezím. U pacientů s DM2 byla jasná souvislost počtu vynechaných aplikací inzulínu s výsledky z tzv. HFS (Hypoglycaemia Fear Survey, jedná se o dotazník zaměřený na obavu z hypoglykemie), kdy se situace během otevřené fáze zlepšila, ale jen ve dvou ze tří částí HFS. Strach z hypoglykemie ale neměl spojitost s vynecháváním inzulínových dávek u pacientů s DM1. V rámci hledání souvislostí bylo zjištěno, že u pacientů s DM2 mělo během zaslepeného monitoringu vliv na výsledky to, zda se jednalo o muže či ženu a během odslepené fáze se projevil vliv jejich věku. U pacientů s DM1 během zaslepené fáze byla nalezena souvislost s jejich BMI. Tato zjištění autoři pouze konstatují, ale vůbec je nediskutují, což je, myslím, velká škoda, a to zejména v případech vlivu BMI u pacientů s DM1.

Musíme si uvědomit, že kromě zvyšování rizika vzniku a rozvoje chronických diabetických komplikací je vynechávání inzulínu (zejména u pacientů s minimální nebo žádnou vlastní produkcí inzulínu) značně rizikové z hlediska rozvoje diabetické ketoacidózy (DKA), která představuje stále potenciálně smrtelnou akutní komplikaci (zejména tedy u pacientů s diabetem 1. typu). Když Flores M. se spolupracovníky analyzovali příčiny vzniku DKA u dospělých pacientů s DM1, non-adherence k inzulínoterapii byla zjištěna v 78 % případů DKA u pacientů léčených v režimu vícečetných injekcí a ve 20 % u uživatelů inzulínových pump, kde jako příčina DKA dominovaly technické problémy (okluze kanyly apod.). Ve hře byly samozřejmě i další faktory, ale tato čísla jsou prostě alarmující.

Častou příčinou vynechávání inzulínu jsou psychické problémy a nepříznivé sociální faktory. Pokud je ale pacient dobře edukován, chápe důležitost inzulínoterapie a je s diabetem a jeho léčbou vyrovnán, a přesto má problém se zapomínáním



injekcí, jsou moderní technologie ideálním řešením. Zaujala mne nedávno publikovaná studie, kdy autoři za podmínek *in silico* použili metody strojového učení k analýze CGM dat za účelem odhalení zapomnětlivců z řad DM2 pacientů léčených bazálním inzulínem. Výsledky byly pěkné, byť pacienti byli zatím pouze virtuální. To svědčí autoři publikovali data z reálné praxe, která ukázala jednoznačný klinický benefit chytrého pera (šlo o stejný typ, který používali u svých pacientů autoři komentovaného článku), byť dalším zásadním (a patrně ještě důležitějším) prvkem bylo současné užívání CGM.

Z klinické praxe také vyplývá pochopitelná zkušenost, že riziko opomenutí aplikace prandiálního inzulínu je vyšší, pokud pacient aplikuje inzulín až během jídla nebo dokonce po jídle (například z důvodu hypoglykemie). Logickým a zároveň trochu úsměvným faktem je to, že bylo dokumentováno zlepšování adherence k terapii (méně zapomenutých dávek prandiálního inzulínu) s blížícím se datem kontroly na diabetologii. Dokonce má tento jev i své odborné označení, resp. zkratku – WCA z White Coat Adherence, tedy spolupráce pod vlivem bílého pláště. Možná by někomu tedy pomohlo si třeba na ledničku vylepit fotografii svého diabetologa, i když určitě lepším řešením než dělat z nás bílé strašáky, budou různé smart pomůcky a aplikace. Pokud má ale někdo problém i se zapomínáním svého chytrého telefonu, tak mu už

nezbude nic jiného, než si dělat jako za starých časů uzel na kapesníku...

prof. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D.
Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Zdroje:

1. Adolffsson P, Hartvig NV, Kaas A, Møller JB, Hellman J. Increased Time in Range and Fewer Missed Bolus Injections After Introduction of a Smart Connected Insulin Pen. *Diabetes Technol Ther* 2020 Oct; 22(10): 709-718. doi: 10.1089/dia.2019.0411. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32003590; PMCID: PMC7591375.
2. Datye KA, Boyle CT, Simmons J, Moore DJ, Jaser SS, Sheanon N, Kittelsrud JM, Woerner SE, Miller KM; T1D Exchange. Timing of Meal Insulin and Its Relation to Adherence to Therapy in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2018 Mar; 12(2): 349-355. doi: 10.1177/1932296817728525. Epub 2017 Sep 12. PMID: 28895431; PMCID: PMC5851213.
3. Flores M, Amir M, Ahmed R, Alashi S, Li M, Wang X, Lansang MC, Al-Jaghbeer MJ. Causes of diabetic ketoacidosis among adults with type 1 diabetes mellitus: insulin pump users and non-users. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020 Dec; 8(2): e001329. doi: 10.1136/bmj-drc-2020-001329. PMID: 33318067; PMCID: PMC7737023.
4. McConville A, Noser AE, Clements MA, Patton SR. Mealtime insulin BOLUS score increases prior to clinic visits in youth with type 1 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020 Jul; 8(1): e001348. doi: 10.1136/bmj-drc-2020-001348. PMID: 32665313; PMCID: PMC7365425.
5. Thyde DN, Mohebbi A, Bengtsson H, Jensen ML, Mørup M. Machine Learning-Based Adherence Detection of Type 2 Diabetes Patients on Once-Daily Basal Insulin Injections. *J Diabetes Sci Technol* 2021 Jan; 15(1): 98-108. doi: 10.1177/1932296820912411. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32297804; PMCID: PMC7780366.

Snímky z korneální konfokální mikroskopie odečítané umělou inteligencí jako screening periferní neuropatie u diabetu

Britská studie ukázala, že s využitím umělé inteligence lze pomocí jednoho snímku z korneální konfokální mikroskopie rychle zachytit přítomnost periferní neuropatie u pacientů s diabetem 1. typu, diabetem 2. typu nebo prediabetem.

Metody

Cílem autorů bylo vytvořit algoritmus hlubokého učení založený na umělé inteligenci, který by umožnil přesnou klasifikaci přítomnosti či nepřítomnosti periferní neuropatie na základě snímku z konfokální mikroskopie rohovky bez segmentace. Algoritmus byl vyškolen na 329 snímcích korneálních nervů a testován na 40 snímcích. Jednalo se o snímky celkem od 90 zdravých dobrovolníků, 88 pacientů s diabetem 1. typu, 141 pacientů s diabetem 2. typu a 50 osob s prediabetem (definovaným jako porucha glykemie nalačno nebo porucha glukózové tolerance). Každý snímek byl od jednoho jedince. Z 279 jedinců s diabetem nebo prediabetem mělo 130 neuropatií.

Výsledky

Vytvořený algoritmus hlubokého učení dosáhl vynikajícího rozlišení mezi pacienty s neuropatií a bez neuropatie. U zdravých dobrovolníků: paměť (recall) 1,0, přesnost (precision) 0,83, F_1 skóre 0,91; u osob bez neuropatie: paměť 0,85, přesnost 0,92, F_1 skóre 0,88; a u osob s neuropatií paměť 0,83, přesnost 1,0 a F_1 skóre 0,91. Funkce zobrazované metodami přidělování prokázaly víc korneálních nervů u zdravých dobrovolníků, úbytek korneálních nervů u pacientů s diabetem/prediabetem bez neuropatie a absenci korneálních nervů u pacientů s neuropatií.

Závěr

Jak uzavírají autoři této práce, vytvořený algoritmus hlubokého učení dosáhl dobrého rozlišení mezi osobami s neuropatií a bez neuropatie u zdravých dobrovolníků, diabetiků 1. i 2. typu a u jedinců s prediabetem. Přidání metod přidě-



lování přispívá k transparentnosti rozhodování. Pokud bude tento algoritmus v rámci umělé inteligence validován ve větší studii, má značný potenciál stát se součástí screeningového programu diabetické neuropatie.

Komentář

Diabetes mellitus je onemocnění s rostoucím globálním významem. Choroba postihuje několik orgánových systémů. Mikroangiopatické komplikace probíhají pod obrazem diabetické neuropatie, nefropatie a retinopatie. V posledních letech se spekuluje o tom, zda jsou diabetické komplikace primárně vaskulopatické, nebo dokonce neuropatické. Ukazuje se, že výraznou roli ve vzniku angiopatie hrají časné neurodegenerativní změny, takzvaná diabetická neurodegenerace (DRN). Spekuluje se i o tom, že neurodegenerace dokonce způsobuje mikrovaskulopatii. Zmíněné poruchy vedou ke snížení kvality života a celosvětově narůstající zátěži na zdravotní péči a sociální systém.



Sama diabetická neuropatie (DN) představuje závažnou, až život ohrožující komplikaci diabetu, která postihuje 50–90 % pacientů. Snaha diagnostikovat tyto komplikace včas a zamezit jejich další progresi vede k neustálému hledání nových vhodných screeningových metod, které by byly schopné je odhalit v jejich nejranějším stadiu. Je tak věnována značná pozornost možnému vztahu mezi úbytkem nervových vláken rohovky a včasnou klasifikací DN.

Současná diagnostika DN je založena především na anamnéze relevantních pozitivních senzitivních symptomů, klinickém vyšetření, v němž je prokazována často obtížně detekovatelná porucha termického a algického čítí. Dalším postupem je kvantitativní testování senzitivity (Quantitative Sensory Testing; QST), které umožňuje detailnější hodnocení percepce obou zmíněných senzitivních modalit. Klíčová diagnostická metoda (představující v současnosti zlatý standard v diagnostice Small Fibre Neuropathy – SFN) je pak hodnocení intraepidermální inervace z kožní biopsie. Tato metoda je ale invazivní, s omezenou opakovatelností a s velkou časovou i metodickou náročností na zpracování a hodnocení nálezů.

K zajištění co nejlepšího výsledku léčby je potřeba diagnostikovat neuropatii již v její časné fázi postižení nemyelinizovaných tenkých vláken. Diagnóza DN bývá tak často stanovena pozdě – v době, kdy je již neuropatie rozvinutá.

Ve studiích i v klinické praxi byla prokázána úzká souvislost mezi rozvojem diabetické neuropatie a patologickými změnami subbazálního plexu rohovky. Proto se ukazuje jako výhodnější *in vivo* konfokální mikroskopie rohovky – Corneal Confocal Microscopy (CCM), která představuje neinvazivní vyšetřovací metodu, umožňující zobrazit jednotlivé rohovkové vrstvy na buněčné úrovni.

Zdroj: Preston FG, Meng Y, Burgess J, et al. Artificial intelligence utilizing corneal confocal microscopy for the diagnosis of peripheral neuropathy in diabetes mellitus and prediabetes. *Diabetologia* 2022 Mar; 65(3): 457–466.

Rohovka je průhledná a zároveň nejvíce inervovaná tkáň lidského těla. Je četnými studiemi dokázáno, že morfologické změny nervové pleteně v rohovce předcházejí klinickým projevům DN. *In vivo* CCM se tak stává nadějnou metodou pro vyhledávání pacientů s rizikem rozvoje DN, potenciálně umožňující diagnostikovat již časný stupeň DN, a to již v klinicky presymptomatickém období. Vedle toho je potenciálně využitelná i při kvantifikování pokročilé DN a omezeně při sledování a hodnocení terapeutické odpovědi na léčbu DM.

V současné době se nové studie zabývají stanovením prahových hodnot změn nervových vláken subbazálního plexu rohovky významných pro diagnózu DN. Dále možnostmi zavedení této metody do běžné praxe paralelně s již prováděným screeningem diabetické retinopatie (DR). Vzhledem k již zmíněnému dramatickému nárůstu prevalence diabetu a stárnutí populace má obecně ve screeningu využití umělé inteligence velký potenciál. Při odhalování diabetické retinopatie jsou již diagnostické algoritmy, byť jen lokálně, zavedeny a ukázaly slibné výsledky.

Článek se zabývá použitím umělé inteligence při rychlé klasifikaci DN za pomoci CCM. Autoři na vzorku pacientů s diabetem 1. i 2. typu diabetu a prediabetem vytvořili počítačový program, který na základě strojového učení umožňuje automatickou detekci patologických lézí nervové pleteně rohovky. Jeden snímek takto pořízený prochází analýzou založenou převážně na konvolučních neuronových sítích, jejímž výsledkem je segmentace jednotlivých objektů na úrovni pixelů s uvedením klasifikace léze a pravděpodobnosti výskytu. Vyhodnocení postupně pokrývá celý analytický proces od posouzení kvality a zhodnotitelnosti snímku, dále vyhledávání signifikantních lézí, jejich klasifikaci a stanovení screeningového závěru. Referenční datasety jsou zdrojem pro tvorbu modelů, jejich učení a validaci. Autoři ukázali, že z jediného snímku lze zachytit již časnou přítomnost periferní neuropatie.

Limitem této uvedené studie je malý počet účastníků (369), čehož jsou si vědomi i autoři. Přesto ve srovnání s předchozími studiemi dosáhli relevantních výsledků. Tento jednoduchý a nenáročný vyšetřovací systém by v budoucnu výrazně urychlil detekci DN, a tím i zahájení včasné léčby, a také sledování terapeutických výsledků.

Autoři upozorňují na to, že metoda vyhledávání časných forem DN v populaci diabetiků si vyžádá další studie na větším počtu účastníků. Jedná se ale o velmi slibnou metodu, která jistě přinese zlepšení zdravotní péče o diabetiky.

doc. MUDr. Tomáš Sosna, CSc.
Centrum diabetologie, IKEM, Praha
Oční oddělení, FTN, Praha



Vliv metforminu na složení mikrobiomu

Cílem této práce bylo zhodnotit vliv léčby metforminem a záměrného snižování tělesné hmotnosti na složení střevního mikrobiomu a hladinu mastných kyselin s krátkým řetězcem (SCFA). Analýza proběhla u účastníků studie SPIRIT, která zařadila pacienty se solidním tumorem bez diabetu.

Metody

SPIRIT (Survivorship Promotion In Reducing IGF-1 Trial) byla randomizovaná studie se 3 paralelními rameny. Jejím primárním cílem bylo posoudit vliv metforminu a záměrného snížení tělesné hmotnosti na hladinu IGF (inzulinu podobného růstového faktoru) a jeho vazebného proteinu. Zařazeni byli jedinci s obezitou/nadváhou (BMI ≥ 25 kg/m²) s anamnézou maligního solidního nádoru, kteří dokončili protinádorovou léčbu nejméně před třemi měsíci. Nesměli mít diabetes na medikamentózní léčbě, náhodnou glykemii $\geq 11,1$ mmol/l, HbA_{1c} ≥ 7 % a glomerulární filtraci < 45 ml/min. Rovněž v posledních 3 měsících nesměli užívat metformin. Byli randomizováni 1) k podávání metforminu (až 2 mg/den), 2) k podpoře redukce tělesné hmotnosti a 3) k běžné péči (kontroly) po dobu 12 měsíců. Při vstupu do studie, po 6 a po 12 měsících, byly odebrány vzorky krve a stolice pro stanovení sérové hladiny SCFA a dalších biochemických parametrů a extrakci mikrobiální DNA ze stolice. Studie proběhla v jednom centru – na John Hopkinsově univerzitě v Baltimore (USA).

Výsledky

Hodnoceno bylo 121 účastníků průměrného věku 60 let, z nichž bylo 79 % žen. Složení mikrobiomu změnil význam-

ně pouze metformin. V porovnání s kontrolní skupinou vedl ke zvýšení podílu kmenů *Escherichia coli* a *Ruminococcus torques* a ke snížení zastoupení kmenů *Intestinibacter bartlettii*, a to po 6 i po 12 měsících. Podobné výsledky byly zjištěny při porovnání skupiny s metforminem se skupinou se snižováním tělesné hmotnosti. V porovnání s kontrolní skupinou vedlo podávání metforminu rovněž ke zvýšení hladiny butyrátu, acetátu a valerátu po 6 měsících, ale nikoliv po 12 měsících. Záměrné snižování tělesné hmotnosti nebylo provázeno významnou změnou složení střevního mikrobiomu, ale po 6 měsících vedlo ke zvýšení acetátu. Zvýšení hladiny acetátu bylo spojeno s poklesem hladiny inzulínu na lačno. Další celogenomové metagenomické sekvenování ukázalo, že metformin ovlivnil 62 metagenomických funkčních drah včetně dráhy tvorby acetátu a tří drah metabolismu glukózy.

Závěr

Metformin, na rozdíl od záměrného snižování tělesné hmotnosti, vedl u pacientů bez diabetu dříve léčených pro solidní maligní tumor po 6 a po 12 měsících podávání ke změně složení střevního mikrobiomu. Metformin i snížení hmotnosti ovlivnily sérovou hladinu SCFA po 6 měsících včetně zvýšení acetátu, což korelovalo s poklesem inzulíniemie na lačno. Autoři navrhují další výzkum, který by objasnil, zda střevní mikrobiom zprostředkovává nebo ovlivňuje účinky metforminu.

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

Komentář

Metformin, jako lék první volby pro léčbu diabetu mellitu 2. typu, je užíván více než 60 let. Dle výsledků výzkumu je asi 50 % metforminu absorbováno primárně z duodena a jejunu a systémově dostupný metformin je vylučován beze změny ledvinami. Zbývajících asi 50 % metforminu, které není absorbováno, se akumuluje ve střevní mukóze v distálním tenkém střevu v koncentraci 30–300násobně větší, než je v plasmě a následně je eliminován faeces.¹

Dnes se stále častěji objevují práce, které se zabývají účinkem metforminu ve střevu, jejich výsledky zkoumání vycházejí z experimentálních prací na zvířatech, ale již narůstají čísla prací z medicíny humánní, čehož je dokladem zde



prezentovaná studie. Vliv metforminu na střevo je popisován mnoha mechanismy, např. je popsána zvýšená produkce laktátu v enterocytech, zvýšená sekrece gastrointestinálních hormonů či peptidů obsahujících GLP-1, ovlivnění metabolismu žlučových kyselin a potenciální role na složení střevního mikrobiomu a další.²

Jedním z prvních popsaných vlivů metforminu na střevní mikrobiom byla práce, která demonstrovala vliv metforminu na regulaci metabolismu, a tím zpomalení stárnutí hádátka obecného tím, že metformin reguluje jeho metabolismus folátu a methioninu v přítomnosti *Escherichia coli* (*E. coli*).³

Zde publikovaná práce je provedena u osob bez diagnostikovaného diabetu mellitu 2. typu s nadváhou či obezitou, o kterých je známo, že mívají střevní dysbiózu, nižší diverzitu mikrobiomu. I u těchto nediabetiků metformin ovlivnil



složení střevního mikrobiomu, a to bylo spojeno se zvýšením sérových hladin SCFA. Jsou známy již i studie, které potvrdily u diabetiků 2. typu léčených metforminem vzestup produkce butyrátu a propionátu.⁴

Jednou z hlavních metabolických funkcí bakterií osídlujících lidské střevo je fermentace sacharidů, za anaerobních podmínek dochází ke vzniku krátkých mastných kyselin (SCFA), zejména acetátu, butyrátu a propionátu, které jsou důležitým zdrojem energie pro epitelové buňky tlustého střeva. Butyrát také indukuje apoptózu nádorových buněk, může aktivovat střevní glukoneogenezi. Propionát je transferován do jater, kde reguluje glukoneogenezi a pocity sytosti. Acetát je hlavní SCFA, je to esenciální metabolit pro růst dalších bakterií, po distribuci do periferních tkání je využit v metabolismu cholesterolu a lipogenezi, a také má úlohu v centrální regulaci sytosti. Výsledky studie potvrzují již známý vliv metforminu na nárůst osídlení *E. coli* a snížení růstu *I. bartlettii* (dříve *Clostridium bartlettii*), která je známá jako bakterie, která je schopna degradovat fukózu, což ukazuje na nepřímé zapojení do degradace střevního hlenu.⁵ Změny na střevní mikrobiom způsobené metforminem byly konzistentní při srovnání mezi osobami s úpravou diety bez odborného vedení, které se řídily pouze podle vydané literatury (nebyl zde váhový pokles), a mezi osobami, které měly vedení behaviorální, tedy odborné vedení úpravy stravy, kde snížení hmotnosti bylo podobné jako u osob, kterým byl podáván metformin, což napovídá, že účinek metforminu je nezávislý na poklesu hmotnosti. Ve skupině osob s řízeným snížením hmotnosti byl zjištěn jen nepatrný vliv na střevní mikrobiom a zvýšení acetátu za 6 měsíců, ale již žádný vliv po 12 měsících.

Ve studii po podání metforminu byl pozorován nárůst kmenů *E. coli* korelující se vzestupem sérového acetátu současně s poklesem hladiny inzulínu na lačno, což může znamenat zlepšení inzulínové senzitivity, ale určité méně významné změny byly popsány i ve skupině s řízeným snížením

hmotnosti, což tedy nemusí znamenat unikátní vliv metforminu.

Je zajímavé, že zde nebyl popsán vliv metforminu na přítomnost bakterie *Akkermansia muciniphila*, což je mucin degradující anaerob, který má, tak jako v jiných publikovaných sděleních, prokázaný vliv na zvýšení počtu pohárkových buněk zvyšujících produkci mucinu, a jeho přítomnost byla zvýšena při podání metforminu současně se zvýšením dalších mikrobů produkujících SCFA.⁶

Tato práce je dalším příspěvkem k velmi zajímavé tematice o vlivu metforminu na změnu složení střevního mikrobiomu a pokračuje ve snaze nalézt a identifikovat mikroby, které by se mohly účastnit v prevenci či při léčbě metabolických chorob, jako jsou diabetes mellitus 2. typu či obezita, nebo snížení výskytu gastrointestinálních symptomů při léčbě metforminem, které mají vliv na jeho toleranci.

MUDr. Eva Račická

Diabetologická a interní ambulance, Ostrava

Zdroje:

1. Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JH. Metformin and the intestine. *Diabetologia* 2008; 51: 1552–1553.
2. Buse JB, DeFronzo RA, Rosenstock J, et al. The primary glucose-lowering effect of metformin resides in the gut, not the circulation: results from short-term pharmacokinetic and 12-week dose-ranging studies. *Diabetes Care* 2016; 39: 198–205.
3. Cabreiro F, Au C, Leung KY, et al. Metformin retards aging in *C. elegans* by altering microbial folate and methionine metabolism. *Cell* 2013; 153: 228–239.
4. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al.; MetaHIT consortium. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature* 2015; 528: 262–266.
5. Song YL, Liu CX, McTeague M, Summanen P, Finegold SM. *Clostridium bartlettii* sp. nov., isolated from human faeces. *Anaerobe* 2004; 10: 179–184.
6. de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V, et al. Metformin is associated with higher relative abundance of mucin-degrading *Akkermansia muciniphila* and several short-chain fatty acid-producing microbiota in the gut. *Diabetes Care* 2017; 40: 54–62.

Inclisiran snižuje hladinu LDL cholesterolu u osob s vysokým kardiovaskulárním rizikem

Studie fáze II ukázala slibnou účinnost a bezpečnost inclisiranu u pacientů se zvýšenou hladinou LDL cholesterolu a vysokým rizikem kardiovaskulárního (KV) onemocnění. Tato chemicky připravená malá interferující RNA, která inhibuje translaci proteinu PCSK9, nejvíce snížila hladinu LDL cholesterolu po dobu 6 měsíců při podání 2 dávek 300 mg s odstupem 3 měsíců.

Metody

V předchozí studii provedené u 84 zdravých dobrovolníků vedla jediná injekce inclisiranu k přetrvávajícímu snížení hladiny LDL cholesterolu po dobu 84 dní. Výsledky multicentrické, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie fáze II (ORION-1) byly publikovány již v roce 2017. Inclisiran



byl v této studii podáván v několika vzestupných dávkách v subkutánních injekcích u pacientů se zvýšenou hladinou LDL cholesterolu a vysokým KV rizikem. Jednalo se o jedinou dávku placebo, 200 mg, 300 mg nebo 500 mg inclisiranu nebo o 2 dávky placebo, 100 mg, 200 mg nebo 300 mg inclisiranu s odstupem 90 dní. Primárním sledovaným parametrem byla změna hladiny LDL cholesterolu od vstupu do studie do 180. dne. Bezpečnost byla hodnocena po dobu 210 dní a data o hladině LDL cholesterolu a PCSK9 byla sbírána po dobu 20 dnů.

Výsledky

Randomizováno bylo 510 pacientů. U pacientů léčených inclisiranem bylo zjištěno na dávce závislé snížení hladiny PCSK9 a LDL cholesterolu. 180. den se průměrný pokles hladiny LDL cholesterolu pohyboval od 27,9 po 41,9 % při jednorázovém podání různých dávek inclisiranu a od 35,5 po 52,6 % při podání 2 injekcí ($p < 0,001$ pro všechna porovnání s placebem). K největšímu poklesu LDL cholesterolu vedlo dávkování 2x 300 mg inclisiranu. Při tomto režimu dosáhlo 180. den 48 % pacientů hladiny LDL cholesterolu $< 1,3$ mmol/l.

Hladina PCSK9 klesla za 14 dní po podání různých dávek inclisiranu o 59,6–68,7 %, přičemž po podání placebo vzrostla o 3,8 %. Tato hladina dále klesala po 30, 60 a 90 dnech. 180. den činil pokles u pacientů s jedinou dávkou inclisiranu 47,9–59,3 % (všechna $p < 0,001$ vs. placebo).

U pacientů, kteří dostali 2 dávky inclisiranu, hladina PCSK9 po 2. injekci dále klesla a 180. den byla o 53,2–69,1 % nižší než před léčbou (všechna $p < 0,001$ vs. placebo).

Po 240 dnech byla hladina LDL cholesterolu i PCSK9 ve všech skupinách s inclisiranem stále významně nižší než při vstupu do studie.

Nežádoucí účinky byly popsány u 76 % pacientů s inclisiranem a u 76 % pacientů s placebem. V 95 % případů byly mírné až střední. Nejčastěji se jednalo o bolesti svalů, hlavy, únavu, nasofaryngitidu, bolesti zad, hypertenzi, průjem a závratě. Incidence závažných nežádoucích účinků činila 11 % u pacientů s inclisiranem a 8 % pacientů s placebem. Léčbu vysadili 2 pacienti, 1 s placebem a 1 s inclisiranem v dávce 2x 100 mg. Reakce v místě vpichu se objevily u 4 % pacientů s 1 dávkou inclisiranu, u 7 % pacientů se 2 dávkami (sdružená incidence 5 %) a u žádného pacienta s placebem.

Závěr

Autoři uzavírají, že inclisiran v dávkování hodnoceném v této studii fáze II snížil u pacientů s vysokou hladinou LDL cholesterolu a vysokým KV rizikem hladinu PCSK9 i LDL cholesterolu po dobu 240 dnů.

Zdroj: Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2017 Apr 13; 376(15): 1430-1440.

Komentář

„Mlčení mRNA“, aneb inclisiran v léčbě vyššího LDL cholesterolu u pacientů v kardiovaskulárním riziku.

Úvod

I velmi účinná léčba dyslipidemií nemusí být zdaleka stoprocentní, pokud ji pacienti nedodrží. Data z řady studií potvrzují, že se tak děje a až polovina pacientů doporučené a předepsané léky nebere. Novější dostupné léky typu vakcín, blokující účinek proproteinových konvertáz subtilisin/kexinového typu (inhibitory PCSK9), podávané jednou až dvakrát měsíčně subkutánně by mohly tuto situaci zlepšit, nicméně i jejich aplikace není stoprocentně kontrolovatelná. Jednu z možných cest, jak spojit výborné biologické účinky a současně zajistit plné využití potenciálu daného léčiva, nabídla v roce 2017 studie ORION-1. Tato studie sledovala účinek dalšího protivníka PCSK9, která působí jako siRNA (short/small interfering, nebo přiléhavěji silencing RNA). Nazývá se inclisiran, inhibuje translaci mRNA PCSK9 téměř výhradně v játrech a tento účinek je poměrně dlouhodobý, kdy po první dávce a dávce po 3 měsících stačí dlouhodobě aplikace jednou za 6 měsíců.



Popis studie

Hlavním cílem této studie bylo stanovit účinnost různých schémat dávkování inclisiranu na LDL cholesterol, ale i na další parametry včetně koncentrací PCSK9 u pacientů s vyššími hladinami LDL cholesterolu (nad 1,8–2,6 mmol/l dle přítomnosti kardiovaskulárního onemocnění) a užívající maximální dávku statinů. Celkem 497 pacientů bylo náhodně rozděleno k podávání inclisiranu nebo placebo. Inclisiran byl podáván následovně v 6 režimech: pouze jedna dávka 200, 300 nebo 500 mg, nebo dávka 100, 200 nebo 300 mg dvakrát: 1. den a 90. den. Obě skupiny s jednou či dvěma dávkami měly placebové partnery. Všichni pacienti byli na maximální tolerované dávce statinů.

Hlavním cílem byly hladiny LDL cholesterolu ve 180. dnu léčby. Zde došlo ke snížení o 28–42 %; v placebové skupině došlo k vzestupu o 2,1 % (zdůrazňujeme, že pacienti užívali statiny v maximální tolerované dávce). LDL cholesterol klesal významně již 14 dní po první injekci inclisiranu a do 30. dne se průměrné snížení hladiny LDL cholesterolu pohybovalo mezi 44,5 a 50,5 % napříč všemi testovanými režimy podávání inclisiranu, s nejnižší hodnotou přibližně 60. den pro režim s jednou dávkou a 150. den pro režim se



dvěma dávkami. Došlo i k významnému snížení hladin non-HDL cholesterolu a apolipoproteinu B; C-reaktivní protein jako ukazatel subklinického zánětu změněn nebyl. Hladiny PCSK9 byly sníženy oproti výchozím hladinám v průměru o 59,6 až 68,7 % v celém rozsahu dávek inclisiranu, zatímco u placeba se průměrné hladiny PCSK9 zvýšily o 3,8 % (zdůrazňujeme, že pacienti užívali statiny v maximální tolerované dávce).

Důležitou otázkou byl i výskyt nežádoucích účinků, které byly vyhodnoceny na konci studie (210. den). Nežádoucí příhody byly klasifikovány jako mírné, střední nebo závažné. Detailně byly hodnoceny reakce v místě vpichu a byly hodnoceny i protilátky proti inclisiranu. Nežádoucí účinky byly hlášeny u 76 % pacientů, kteří dostávali inclisiran, a u 76 % pacientů, kteří dostávali placebo. Většina těchto příhod (95 %) byla mírná nebo středně závažná. Výskyt závažných nežádoucích účinků byl u 11 % pacientů, kteří dostávali inclisiran, a u 8 % pacientů, kteří dostávali placebo. Dva pacienti přerušili účast ve studii kvůli nežádoucím účinkům: jeden kvůli infekci herpes zoster (placebová skupina) a druhý kvůli chřipce/nasofaryngitidě (skupina se dvěma dávkami 100 mg inclisiranu). Nejčastějšími nežádoucími účinky (vyskytujícími se u více než 2 % pacientů) byly myalgie, bolesti hlavy, únava, nasofaryngitida, bolesti zad, hypertenze, průjem a závratě. Výskyt těchto účinků se významně nelišil mezi skupinami pacientů s inclisiranem a těmi, kteří dostávali placebo. Reakce v místě vpichu se objevily u 4 % pacientů, kteří dostali jednu dávku inclisiranu a u 7 % pacientů, kteří dostali dvě dávky inclisiranu; v placebové skupině se takové reakce nevyskytly. U jednotlivých pacientů došlo k přechodnému zvýšení

jaterních testů. Jednalo se o 3 pacienty léčené inclisiranem a 1 pacienta „léčeného“ placebem. Symptomy imunitní aktivity, která je často problémem u terapií zaměřených na RNA, byly ve spojení s inclisiranem vzácné; vyskytlo se několik případů symptomů podobných chřipce a nebylo pozorováno žádné zvýšení C-reaktivního proteinu. U pacientů užívajících inclisiran také nebyly pozorovány změny hladin trombocytů. Ke konci studie došlo ke dvěma úmrtím. K prvnímu došlo u pacienta, který byl ve skupině s jednou dávkou 500 mg inclisiranu a měl dlouhodobou vaskulopatii a závažnou anginu pectoris, k zástavě srdce v přítomnosti svědků (104. den studie). K druhému úmrtí došlo u muže se dvěma dávkami 200 mg inclisiranu, u kterého se vyvinula píštěl v oblasti náhrady vzestupné aorty a který zemřel 198. den studie. S největší pravděpodobností tedy tato úmrtí s aktivní léčbou spojena nebyla.

Závěr

Studie ORION-1 ukázala, že inhibice translace mRNA PCSK9 inclisiranem v játrech představuje účinnou a bezpečnou alternativu případně doplnění současné hypolipidemické léčby. Kromě snížení hladiny LDL cholesterolu a dalších lipidových aterogenních faktorů nabízí menší zátěž z hlediska pacienta a zároveň lepší kontrolu adherence.

Tato práce byla částečně podpořena grantem z programu TAČR Trend, i.č. FW01010285.

prof. MUDr. Jan Piřha, CSc.
Interní klinika FN Motol,
Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

Porovnání mortality pacientů s diabetem 2. typu a pokročilým stadiem onemocnění ledvin léčených GLP-1 RA a DPP-4i

Retrospektivní studie ukázala významně nižší celkovou mortalitu i mortalitu spojenou s infekcí/sepsí u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin (CKD) stadia 5 nebo konečným stadiem onemocnění ledvin (ESKD) při léčbě agonistou GLP-1 než při podávání inhibitoru DPP-4.

Cíl práce

Je doloženo, že agonisté GLP-1 snižují mortalitu a zlepšují kardiovaskulární výsledky pacientů s diabetem 2. typu. DPP-4 inhibitory jsou běžně používaná antidiabetika u pacientů v pokročilém stadiu CKD. Cílem autorů této práce bylo zhodnotit, jaká z těchto tříd antidiabetik je spojena

s lepšími výsledky z hlediska mortality pacientů s diabetem 2. typu a pokročilým stadiem CKD.

Metody

Jednalo se o retrospektivní studii, ve které byla využita data z Národní výzkumné databáze zdravotního pojištění na Tchaj-wanu z období 2012–2018. Zařazeni byli všichni pacienti s diabetem 2. typu a CKD stadia 5 nebo ESKD starší 20 let, kterým byl v daném období poprvé předepsán GLP-1 agonista nebo DPP-4 inhibitor a kteří jej užívali nejméně 3 měsíce. Porovnávána byla celková mortalita, mortalita spojená s infekcí/sepsí a mortalita spojená s velkými kar-



diovaskulárními a cerebrovaskulárními příhodami (MACE) u skupiny léčené GLP-1 RA a u skupiny léčené DPP-4i. Pro vyrovnání případné nerovnováhy mezi kovariáty bylo použito vážení podle propensity skóre. Kovariáty zahrnovaly věk, pohlaví, bydliště (město/venkov), výši příjmů, zaměstnání a 10 komorbidit – hypertenzi, dyslipidemii, jaterní cirhózu, lupus erythematosus, fibrilaci síní, periferní aterosklerózu, ICHS, srdeční selhání, cerebrovaskulární onemocnění a ESKD na dialýze.

Výsledky

Zařazeno bylo 27 279 pacientů. Z nich 26 578 užívalo DPP-4 inhibitor (průměrný věk 65 let, 54 % mužů) a 701 agonistu GLP-1 (průměrný věk 59 let, 49 % mužů). Po vážení byla zjištěna významně nižší celková mortalita ve skupině léčené GLP-1 agonisty (6,10 vs. 7,95: 100 osoboroků, poměr rizik [HR] = 0,79, 95% CI 0,63–0,98, $p = 0,03$), a také významně nižší mortalita spojená s infekcí/sepsí (1,80 vs. 3,01: 100 osoboroků, HR = 0,61, 95% CI 0,40–0,91, $p = 0,02$). Mortalita související

s MACE (kardiovaskulární a cerebrovaskulární příhoda) byla v obou skupinách srovnatelná (2,64 vs. 2,56: 100 osoboroků).

Analýza podskupin ukázala větší snížení mortality při užívání GLP-1 agonistů v porovnání s užíváním inhibitorů DPP-4 u pacientů s cerebrovaskulárním onemocněním než u pacientů bez cerebrovaskulárního onemocnění.

Závěr

Autoři došli k závěru, že podávání GLP-1 agonistů je u pacientů s diabetem a pokročilým stadiem CKD spojeno s nižší celkovou mortalitou a mortalitou související se sepsí / infekcí než léčba inhibitory DPP-4. Uvádějí však, že tyto výsledky bude nutné potvrdit v prospektivních studiích s kvalitním designem.

Zdroj: Chen JJ, Wu CY, Jenq CC, et al. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist vs Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Use With Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes and Advanced Chronic Kidney Disease. *JAMA Netw Open*. 2022 Mar 1; 5(3): e221169.

Komentář

GLP-1 agonisté jsou dle aktuálních doporučení upřednostňovány před DPP-4 inhibitory pro své kardiovaskulární benefity, které jsou v případě DPP-4i neutrální. Upřít se nedá celé skupině inkretinové léčby jejich pozitivní impakt na riziko hypoglykemie. Velké studie, které právě GLP-1 agonisty posunuly do diabetologického nebe současnosti, potvrdily jejich významné systémové účinky – snížení glykovaného hemoglobinu, redukce hmotnosti, zlepšení funkce beta buněk, zlepšení klasických kardiovaskulárních markerů a zlepšení širokého spektra renálních endpointů. Výsledkem je snížení kardiovaskulární mortality a pozitivní ovlivnění funkce ledvin (Kristensen SL, 2019). Nicméně v těchto studiích bylo zahrnuto poměrně málo pacientů v pokročilé fázi renálního postižení a data jsou poměrně sporá.

Výše uvedená studie prokázala významnou redukci sepse a infekčních komplikací (včetně COVID-19). Zmíněných výsledků bylo dosaženo pravděpodobně na podkladě potlačení zánětu a mikrovaskulární trombózy při sepsi cestou aktivace GLP-1 receptorů, přičemž farmakologicky navozené hladiny mají pochopitelně větší účinnost (GLP-1 agonisté vs. DPP-4 inhibitory). Tudíž snížená celková mortalita ve skupině GLP-1 agonistů nepřekvapí. Fakt, že celková mortalita související s MACE se v obou skupinách nelišila, je už zajímavější. Nabízí se paralela s kardiovaskulární protekcí statinů u pacientů s ESKD či s CKD 5. stupně, která právě u této



skupiny nemocných mizí, přestože dojde ke snížení hladiny cholesterolu (Cheng YL, 2021, Palmer SC, 2013). Nicméně na základě této práce s malým počtem pacientů a krátkou dobou sledování nelze vyvozovat kauzální vazbu a je třeba dalšího pozorování u této specifické skupiny nemocných.

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

Zdroje:

1. Tuttle KR, Rayner B, Lakshmanan MC, Kwan AYM, Konig M, Shurzinske L, Botros FT. Clinical Outcomes by Albuminuria Status with Dapaglutide versus Insulin Glargine in Participants with Diabetes and CKD: AWARD-7 Exploratory Analysis. *Kidney* 360 2020 Dec 8; 2(2): 254-262. doi: 10.34067/KID.0005852020. PMID: 35373017; PMCID: PMC8740994.
2. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, Køber L, Petrie MC, McMurray JJV. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Oct; 7(10): 776-785. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9. Epub 2019 Aug 14. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020 Mar; 8(3): e2. PMID: 31422062.
3. Cheng YL, Yang HY, Wu CY, Tsai CY, Chen CY, Hsiao CC, Hsu HH, Tian YC, Yen CL. Does Statin Therapy Reduce the Risks of Mortality and Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events in Young Adults with End-Stage Renal Disease? Population-Based Cohort Study. *J Clin Med* 2021 May 13; 10(10): 2097. doi: 10.3390/jcm10102097. PMID: 34068144; PMCID: PMC8152985.
4. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Nigwekar SU, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Sep 11; (9): CD004289. doi: 10.1002/14651858.CD004289.pub5. PMID: 24022428.



Porovnání kardiovaskulárních a renálních účinků inhibitorů SGLT2 a GLP-1 agonistů

Skandinávská studie porovnávala vliv SGLT2 inhibitorů a GLP-1 agonistů na výskyt velkých kardiovaskulárních (KV) příhod, závažných renálních příhod a zhoršení srdečního selhání v reálné praxi.

Metody

Jednalo se o kohortovou studii využívající data ze 3 národních registrů (Švédsko, Dánsko a Norsko) z let 2013–2018. Týkají se 87 525 pacientů, kteří užívali SGLT2i, a 63 921 pacientů, kteří užívali GLP-1 agonisty. Koprimaryními sledovanými parametry byly velké KV příhody (MACE: infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a úmrtí z KV příčin), zhoršení srdečního selhání (hospitalizace nebo úmrtí z důvodu srdečního selhání) a závažné renální příhody (náhrada funkce ledvin, hospitalizace z důvodu renální příhody a úmrtí z renální příčiny) u populace s léčebným záměrem.

Výsledky

Užívání SGLT2i bylo v porovnání s užíváním GLP-1 agonistů spojeno s vyšším rizikem MACE (adjustovaná incidence 15,2 vs. 14,4 příhod/1 000 pacientoroků, HR = 1,07, 95% CI 1,01–1,15), srovnatelným rizikem zhoršení srdečního selhání (6,0 vs. 6,0 příhod/1 000 pacientoroků, HR = 1,02, 95% CI 0,92–1,12) a s nižším rizikem závažných renálních příhod (2,9 vs. 4,0 příhod/1 000 pacientoroků, HR = 0,76, 95% CI

0,66–0,87). Výsledky byly podobné i u skutečně léčené populace.

Pokud se týká jednotlivých složek sledovaných parametrů, nebyly v sekundární analýze zjištěny významné rozdíly mezi užíváním SGLT2i a GLP-1 agonistů z hlediska rizika infarktu myokardu (HR = 1,09, 95% CI 1,0–1,19), úmrtí z KV příčin (HR = 0,97, 95% CI 0,84–1,12), úmrtí z renálních příčin (HR = 0,75, 95% CI 0,41–1,35) ani celkové mortality (HR = 0,75, 95% CI 0,94–1,09). U pacientů léčených SGLT2i bylo ale pozorováno významně vyšší riziko cévních mozkových příhod (HR = 1,14, 95% CI 1,03–1,26), významně nižší riziko náhrady funkce ledvin (HR = 0,74, 95% CI 0,56–0,97) a hospitalizace z renálních příčin (HR = 0,75, 95% CI 0,65–0,88).

Závěr

V reálné praxi ve Skandinávii bylo dle tří národních registrů užívání SGLT2i v porovnání s GLP-1 agonisty spojeno s nižším rizikem závažných renálních příhod, srovnatelným rizikem zhoršení srdečního selhání a vyšším rizikem velkých kardiovaskulárních příhod.

Zdroj: Ueda P, Wintzell V, Dahlqvist E, et al. The comparative cardiovascular and renal effectiveness of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A Scandinavian cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2022 Mar; 24(3): 473-485.

Komentář

V současnosti jsou pro léčbu diabetu 2. typu unisono doporučovány dvě nové skupiny antidiabetik, inhibitory SGLT2 (glifloziny) a GLP-1 agonisté. Zdá se, že jedinou překážkou jsou úhradová omezení plateb zdravotních pojišťoven. Skoro jakoby se při prezentaci jejich známých neglykemických benefitů, nad kterými jásají diabetologové, kardiologové i nefrologové, zapomínalo na jejich základní kategorizaci do lékové skupiny antidiabetik. Normalizace hyperglykemie je přitom naprosto nezbytný a zcela zásadní krok ke snížení rizika jakýchkoli komplikací diabetu, ať už mikro- či makrovaskulárních.

Velké randomizované klinické studie prokázaly u pacientů s vysokým KV rizikem protektivní kardiorenální účinky gliflozinů i GLP-1 agonistů a v současných doporučeních pro léčbu diabetu 2. typu jsou určeny pro pacienty s prokázaným KV onemocněním nebo při vysokém KV riziku.



Výsledky těchto studií naznačují, že se charakter jejich protektivity může lišit, klinické pokyny pracují s tím, že jejich efekty jsou podobné. Podle metaanalýzy osmi placebem kontrolovaných studií s glifloziny a GLP-1 agonisty snižovaly glifloziny i GLP-1 riziko KV smrti a MACE v podobné míře. Frekvenci hospitalizací pro srdeční selhání snížily jenom glifloziny, které rovněž snížily renální riziko (sumárně hodnocené zhoršení glomerulární filtrace, terminální selhání funkce ledvin a smrt z renálních příčin). Progresi poškození parenchymu ledvin, jehož projevem je albuminurie, zpomalily glifloziny i GLP-1 agonisté. GLP-1 agonisté snižovali, na rozdíl od gliflozinů, riziko mozkové mrtvice. Tato interpretace ale vychází ze srovnání léků s placebem, nikoliv head to head. Dalším problémem je, že studie byly prováděny u pacientů v sekundární prevenci, což neodpovídá běžné klinické praxi, kdy je v sekundární prevenci menšina (asi třetina) pacientů.

Podle analýzy tří databází ze skandinávských zemí (Švédsko, Dánsko, Norsko), vycházející z reálné praxe, snížily glifloziny



oproti GLP-1 agonistům riziko závažných renálních příhod a srdečního selhání, ale zvýšily riziko MACE. Při interpretaci tohoto zjištění je nutné vzít v úvahu, že během let se riziko komplikace přirozeně zvyšuje, že hodnocení nebylo proti placebo a že riziko mohou snižovat v různé míře oba léky. Při nízkém relativním riziku (HR = 1,07) při srovnání efektů gliflozinů a GLP-1 agonistů neudiví, že rozdíl v riziku jednotlivých složek sledovaných parametrů (infarktu, mozkové příhody a KV mortality) nebyl signifikantní. Ostražitost je na místě při hodnocení zvýšení rizika mozkových příhod u gliflozinů,

i když je oslabeno významným snížením rizika terminálního selhání ledvin a hospitalizace z renálních příčin.

Tato zajímavá analýza ukazuje, že obě skupiny léků by mohly významně pomoci při ochraně diabetiků před rozvojem zejména makrovaskulárních komplikací, a že tedy jejich zařazení do léčby diabetu 2. typu je zcela na místě už dnes.

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

Máte zájem dostávat ZDARMA do Vaší schránky tento časopis?



Registrujte se na www.vvdcasopis.cz
nebo pište na email: info@atmediprint.cz



Kompenzace glykemie u starších pacientů s diabetem 2. typu

Problematiku cílových hodnot kompenzace glykemie a polyfarmacie u pacientů s diabetem 2. typu (DM2) starších 65 let rozebrali na základě dat ze 4 velkých randomizovaných, klinických studií američtí autoři již v roce 2016.

Metody

Vyhledány byly randomizované studie, které hodnotily vliv intenzivní kompenzace glykemie na makrovaskulární a mikrovaskulární parametry nejméně po dobu 2 let a které zahrnovaly více než 100 pacientů s DM2 v každém rameni. Cílem bylo zhodnotit sílu důkazů o přínosu a rizicích léčby vedoucí k intenzivní redukci hyperglykemie.

Výsledky

Do analýzy byly zařazeny 4 velké studie (ACCORD, ADVANCE, VADT, UKPDS) čítající od 1 791 do 11 440 účastníků. Autoři většinou nezařadili pacienty starší 80 let, používali zástupné parametry pro zhodnocení mikrovaskulárních výsledků a nehodnotili přínos a rizika intenzivní kompenzace glykemie u jednotlivých podskupin pacientů.

Výsledky ukázaly, že intenzivní kompenzace glykemie není po dobu nejméně 10 let spojena s poklesem výskytu velkých kardiovaskulárních příhod a po dobu nejméně 8 let neovlivňuje riziko mikrovaskulárních komplikací. Naopak hned od nasazení vede intenzivní glykemická kompenzace k 1,5–3násobnému zvýšení rizika hypoglykemie.

Data z observačních studií týkající se pacientů starších 65 let ukazují, že rizika spojená s cílovou hladinou HbA_{1c} < 7,5 % nebo > 9 % převažují její přínos.

Optimální cílová hodnota HbA_{1c} závisí na řadě faktorů zahrnujících stav pacienta, užívanou medikaci, očekávanou délku života a preference nemocného. Pokud pacient užívá pouze antidiabetika s nízkým rizikem hypoglykemie, jejichž užívání není náročné, může být vhodná nižší cílová hodnota HbA_{1c} .

Naopak, pokud pacient odmítá injekce nebo častý selfmonitoring glykemie, může být cílová hladina HbA_{1c} vyšší.

K dosažení nízkých cílových hodnot HbA_{1c} je často nutná kombinace několika antidiabetik. Řada studií ukázala, že polyfarmacie zvyšuje riziko nežádoucích příhod včetně těžké hypoglykemie, lékových interakcí a interakcí s komorbiditami a snižuje adherenci k léčbě. U starších polymedikovaných pacientů s DM2 tak může snaha o nízkou cílovou hodnotu HbA_{1c} snižovat přínos redukce glykemie a zvyšovat její rizika.

4 kroky k individualizaci cílové hodnoty HbA_{1c}

Autoři navrhuji na základě dostupných důkazů 4 kroky k individualizaci kompenzace glykemie. Pro jejich uskutečnění je důležitá dobrá komunikace a spolupráce mezi lékařem a pacientem. V prvních 2 krocích je třeba posoudit potenciální přínos a rizika intenzivní kompenzace glykemie. Na základě očekávané délky života lze určit, zda je žádoucí dlouhodobý přínos léčby. Potenciální rizika léčby lze vyvodit z potřeby podávání inzulínu nebo jiného typu terapie, délky trvání diabetu a kognitivních funkcí pacienta. Ve třetím kroku je třeba zohlednit preference pacienta, které mohou výrazně ovlivnit nastavení cílové hodnoty HbA_{1c} . Čtvrtým krokem je minimalizace polyfarmacie. Pokud nelze cílové hodnoty HbA_{1c} snadno dosáhnout, může být u starších diabetiků vhodnějším postupem upravit tuto cílovou hodnotu než intenzifikovat léčbu.

Závěr

Kvalitní důkazy o cílových hodnotách kompenzace glykemie u starších pacientů s DM2 nejsou k dispozici. Optimální rozhodnutí o intenzitě léčby má vycházet ze spolupráce mezi lékařem a pacientem a zahrnovat pravděpodobnost přínosu a rizik této léčby a zátěže, kterou pro pacienta představuje. U většiny starších pacientů s DM2 je dosaženo vysokého přínosu a minimálních rizik při cílových hodnotách HbA_{1c} mezi 7,5 a 9 %.

Zdroj: Lipska KJ, Krumholz H, Soones T, Lee SJ. Polypharmacy in the Aging Patient: A Review of Glycemic Control in Older Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA* 2016 Mar 8; 315(10): 1034-1045.

Komentář

Polyfarmakoterapie, a zejména polypragmatie, jsou bezesporu jedním z klíčových problémů soudobé geriatrické praxe. Velký počet zdravotních obtíží, které vedou ve finále k opakovaným hospitalizacím geriatrických pacientů, je způsobeno právě v důsledku nežádoucích účinků léků.



Farmakologické anamnéze geriatrického pacienta bychom měli vždy věnovat důkladnou pozornost, stejně jako úrovni kognitivních funkcí, jejichž porucha bývá často spojena s non compliance pacienta k léčbě. Situace, kdy pacienta medikujeme a dotýčný léky neužívá nebo užívá nesprávně, vede často k takzvané preskripční kaskádě, která samozřejmě dále zvyšuje riziko nežádoucích účinků medikace.



Geriatrický pacient, zejména pak ten se syndromem frailty, představuje zcela individuální jednotku, kterou je nutné přísně individuálně posuzovat, a to včetně jeho soběstačnosti, kognitivních funkcí a očekávané délky přežití. Tento fakt ostatně prokázala i tato práce, vycházející ze 4 velkých randomizovaných studií, posuzujících vliv intenzivní kompenzace diabetu na makro i mikrovaskulární komplikace. Data z těchto studií prokázala, že rizika intenzivní kompenzace diabetu kombinacemi léků jednoznačně převyšují její přínos. A to nesmíme opomenout, že do uvedených studií nebyli zahrnuti pacienti nad 80 let věku, tedy ti nejstarší a nekřehčí. U těchto pacientů je prokázáno, že nežádoucí účinky hypoglykemie, působící na nejvulnerabilnější orgán, tedy centrální nervový systém, mohou být pro křehkého geriatrického pacienta s již preexistujícím kognitivním deficitem fatální. V praxi to často znamená významné zhoršení kognitivních funkcí, a tím pádem i pokles soběstačnosti, což ve finále

vede k nutnosti institucionalizace seniora a k významnému propadu kvality života, který mu ještě zbývá.

U křehkého geriatrického pacienta bychom si tedy vždy měli položit zásadní otázku: obáváme se více rozvoje komplikací diabetu, plynoucích z nedostatečné kompenzace, nebo nežádoucích účinků v podobě hypoglykemie se všemi jejími důsledky?

Se závěrem, který uvádí vysoký přínos a minimální riziko při cílových hodnotách HbA_{1c} mezi 7,5–9 %, lze tedy zcela jistě souhlasit. U skupiny křehkých seniorů nebo pacientů ve věku 80+ bych se z pohledu geriatra přikláněla i k vyšším hodnotám.

MUDr. Martina Nováková
Centrum následné péče a Geriatrická interní klinika
2. LF UK a FN Motol, Praha



Letem světem

1

Inhibice SGLT2 je zřejmě první farmakoterapie, která dokáže odvrátit inzulínovou rezistenci v mozku, jenž často provází obezitu a diabetes. Inzulin svým působením v mozku snižuje příjem potravy, zlepšuje inzulínovou senzitivitu v celém organismu a ovlivňuje ukládání tuku a jeho distribuci. V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u 40 pacientů s prediabetem zvýšila 8týdenní léčba empagliflozinem hypothalamickou odpověď na intranazálně podaný inzulin, hodnocenou pomocí funkční MR. Tímto mechanismem empagliflozin rovněž působí na snížení glykemie na lačno a množství jaterního tuku.

Zdroj: Kullmann S, Hummel J, Wagner R, et al. Empagliflozin Improves Insulin Sensitivity of the Hypothalamus in Humans With Prediabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *Diabetes Care* 2022 Feb 1; 45(2): 398-406.

<https://doi.org/10.2337/dc21-1136>

2

Liraglutid zvyšuje usilovnou vitální kapacitu plic (FVC) u pacientů s diabetem. Jak ukázala dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie se 76 pacienty se vstupní FVC < 90 % predikované hodnoty, po prvních 7 týdnech léčby liraglutidem se FVC v porovnání s placebem zvýšila o 5,2 % ($p = 0,009$) a rovněž došlo k poklesu sérové hladiny surfaktantového proteinu D, což ukazuje na příznivý vliv na alveolo-kapilární funkci.

Zdroj: López-Cano C, Ciudin A, Sánchez E, et al. Liraglutide Improves Forced Vital Capacity in Individuals With Type 2 Diabetes: Data From the Randomized Crossover LIRALUNG Study. *Diabetes* 2022 Feb 1; 71(2): 315-320.

<https://doi.org/10.2337/db21-0688>

3

Porovnání empagliflozinu s inhibítorem DPP-4 v reálné klinické praxi ukázalo, že léčba tímto SGLT2 inhibítorem je spojena s nižším rizikem hospitalizace složeného parametru zahrnujícího infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu (CMP) a celkovou mortalitu, s nižším rizikem pro srdeční selhání a s nižší celkovou mortalitou. V této studii EMPRISE zahrnující 9 072 párů pacientů s diabetem 2. typu s odpovídajícím propensity skóre ze 2 zdravotnických databází v USA, z nichž mělo pouze 28 % známé kardiovaskulární onemocnění, bylo srovnatelné riziko v obou terapeutických skupinách zjištěno u složeného parametru zahrnujícího infarkt myokardu a CMP.

Zdroj: Torano E, Pawar A, Wexler DJ, et al. Effectiveness and safety of empagliflozin in routine care patients: Results from the EMPagliflozin compaRative effectiveness and SafEty (EMPRISE) study. *Diabetes Obes Metab* 2022 Mar; 24(3): 442-454.

<https://doi.org/10.1111/dom.14593>

4

Kompenzaci glykemie u pacientů s diabetem 2. typu, nedostatečně kompenzovaných při léčbě metforminem v primární praxi, lépe udržel přidaný liraglutid než jiné přídavné antidiabetikum vybrané lékařem (SGLT inhibitory 48 %, DPP-4 inhibitory 40 %, deriváty sulfonylurey 11 %, thiazolidindiony 1 %). Jednalo se o randomizovanou, otevřenou, mezinárodní studii LIRA-PRIME s 1 989 pacienty, ve které byla léčba liraglutidem spojena s delší dobou do selhání léčby a větším poklesem HbA_{1c} a tělesné hmotnosti po 104 týdnech. Riziko hypoglykemie bylo v terapeutických skupinách srovnatelné.

Zdroj: Unger J, Allison DC, Kaltoft M, et al; LIRA-PRIME investigators. Maintenance of glycaemic control with liraglutide versus oral antidiabetic drugs as add-on therapies in patients with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone: A randomized clinical trial in primary care (LIRA-PRIME). *Diabetes Obes Metab* 2022 Feb; 24(2): 204-211.

<https://doi.org/10.1111/dom.14566>

5

V multicentrické, randomizované, placebem kontrolované studii SUGAR-DM-HF vedl empagliflozin u pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí (NYHA II/III), kteří měli diabetes nebo prediabetes, k příznivé reverzní remodelaci levé komory (LK). Významně snížil index objemu LK na konci systoly, index objemu LK na konci diastoly a NT-pro BNP. To může vysvětlovat jeho vliv na snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání.

Zdroj: Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation* 2021 Feb 9; 143(6): 516-525.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052186>

6

Post-hoc analýza dat ze studie LEADER prokázala, že vyšší výskyt nezávažné hypoglykemie (NSHE, < 3,1 mmol/l) je u pacientů s diabetem 2. typu spojen se zvýšeným rizikem následné těžké hypoglykemie (vyžadující pomoc jiné osoby) a velkých kardiovaskulárních příhod (MACE). Výskyt NSHE 2–11x za rok zvyšuje riziko těžké hypoglykemie téměř dvojnásobně, výskyt NSHE ≥ 12x ročně pětinašobně. Pacienti s ≥ 12 NSHE/rok mají také o 50 % vyšší riziko MACE, dvojnásobně vyšší kardiovaskulární mortalitu a o 80 % vyšší celkovou mortalitu.

Zdroj: Heller SR, Geybels MS, Iqbal A, et al. A higher non-severe hypoglycaemia rate is associated with an increased risk of subsequent severe hypoglycaemia and major adverse cardiovascular events in individuals with type 2 diabetes in the LEADER study. *Diabetologia* 2022 Jan; 65(1): 55-64.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-021-05556-7>



7

Intenzivní kompenzace glykemie dokáže u pacientů s diabetem 2. typu a bolestivou diabetickou neuropatií příznivě ovlivnit regeneraci korneálního nervu a zmírnit bolestivé příznaky. Ve výzkumné podstudii otevřené studie s exenatidem a pioglitazonem nebo inzulinovým režimem bazál-bolus byl pokles HbA_{1c} provázen významným zvýšením hustoty vláken, délky a hustoty větví korneálního nervu.

Zdroj: Ponirakis G, Abdul-Ghani MA, Jayyousi A, et al. Painful diabetic neuropathy is associated with increased nerve regeneration in patients with type 2 diabetes undergoing intensive glycaemic control. *J Diabetes Investig* 2021 Sep; 12(9): 1642-1650.

<https://doi.org/10.1111/jdi.13544>

8

Výsledky studie, nedávno provedené v Kolumbii, ukazují bezpečnost a účinnost kombinace inzulinové pumpy s kontinuálním monitorováním glykemie (tzv. SAP technologie, Sensor Augmented Pump Therapy) s vlastností automatického zastavení dodávky bazálního inzulinu při nízké glykemii (low-glucose suspend, LGS) u pacientů s diabetem 1. či 2. typu starších 60 let. U 36 pacientů průměrného věku 67 let vedla tato léčba po 1 roce k významnému snížení HbA_{1c} o 1,15 %, dosažení hladiny HbA_{1c} < 7,5 % u 43 % léčených spolu s poklesem výskytu těžké hypoglykemie a hospitalizací.

Zdroj: Morros-González E, Gómez AM, Henao Carrillo DC, et al. Efficacy and safety of sensor augmented insulin pump therapy with low-glucose suspend feature in older adults: A retrospective study in Bogota, Colombia. *Diabetes Metab Syndr* 2021 May-Jun; 15(3): 649-653.

<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.02.029>

9

Přidání linagliptinu (2,5 mg 2x denně) k metforminu (850 mg 2x denně) u pacientů s přetrvávající porušenou glukózovou tolerancí i po 12 měsících léčby metforminem a úpravě životního stylu vedlo po 6 měsících k významnému snížení glykemie během oGTT, snížení BMI a zlepšení funkce β -buněk. Jedná se o výsledky menší randomizované, dvojitě zaslepené studie, provedené v jediném centru.

Zdroj: Alvarez-Canales MFL, Salazar-López SS, Farfán-Vázquez D, et al. Effect of linagliptin on glucose metabolism and pancreatic beta cell function in patients with persistent prediabetes after metformin and lifestyle. *Sci Rep* 2021 Apr 22; 11(1): 8750.

<https://www.nature.com/articles/s41598-021-88108-8>

10

V USA vyvinuli model predikce rozvoje klinického diabetu během následujících 3 let u žen s prediabetem a anamnézou gestačního diabetu, který vychází ze 4 běžně dostupných klinických parametrů. Zahrnuje glykemii na lačno, BMI, intervenci (metformin, intenzivní úpravu životního stylu nebo placebo) a interakci mezi BMI a intervencí. Riziko rozvoje diabetu u těchto žen bylo 37,4 % bez léčby a 20,0 %

při užívání metforminu nebo úpravě životního stylu. Největší přínos měl metformin u žen s BMI \geq 35 kg/m².

Zdroj: Man B, Schwartz A, Pugach O, et al. A clinical diabetes risk prediction model for prediabetic women with prior gestational diabetes. *PLoS One* 2021 Jun 25; 16(6): e0252501.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252501>

11

Pilotní projekt na zvýšení provádění screeningu diabetické retinopatie u pacientů s diabetem v primární péči provedený v Irsku vedl k účasti na tomto screeningu u 31 % pacientů, kteří jej dříve neabsolvovali, v porovnání se 17 % pacientů v kontrolní skupině. Intervence zahrnovala úhradu praxe, audit účasti pacientů ve screeningu, elektronické výzvy cílené na zdravotníky, připomínání screeningu pacientům ze strany ambulance praktického lékaře (osobně a systematicky, telefonicky nebo poštou) a informační letáčky pro pacienty. Autoři doporučují provedení větší studie pro potvrzení klinického přínosu a nákladové efektivity.

Zdroj: Riordan F, Murphy A, Dillon C, Browne J, Kearney PM, Smith SM, McHugh SM. Feasibility of a multifaceted implementation intervention to improve attendance at diabetic retinopathy screening in primary care in Ireland: a cluster randomised pilot trial. *BMJ Open* 2021 Oct 19; 11(10): e051951.

<https://bmjopen.bmj.com/content/11/10/e051951>

12

Vstupní zvýšené hodnoty zánětlivých markerů jsou u osob s diabetem 2. typu ve věku 60–75 let spojeny s větším rizikem poklesu kognitivních funkcí v následujících 10 letech. Jedná se o plazmatickou hladinu interleukinu 6, fibrinogenu a C-reaktivního proteinu. Podle výsledků Edinburgh Type 2 Diabetes Study zůstala tato souvislost statisticky významná i po zohlednění vstupních parametrů souvisejících s diabetem a zdravím cév.

Zdroj: Sluiman AJ, McLachlan S, Forster RB, et al. Higher baseline inflammatory marker levels predict greater cognitive decline in older people with type 2 diabetes: year 10 follow-up of the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetologia* 2022 Mar; 65(3): 467-476.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-021-05634-w>

13

Perorální podávání methylcobalaminu v dávce 1 000 μ g/den vedlo během jednoho roku u pacientů s diabetickou neuropatií léčených metforminem ke zvýšení plazmatické hladiny vitamínu B12. V této dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii s 90 pacienty s diabetem 2. typu se současně zlepšily všechny neurofyziologické parametry (rychlost vedení vzruchu v n. surralis, akční potenciál v n. surralis, práh vibračního čítí), sudomotorické funkce, skóre bolesti a kvalita života.

Zdroj: Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, et al. Vitamin B12 Supplementation in Diabetic Neuropathy: A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 2021 Jan 27; 13(2): 395.

<https://www.mdpi.com/2072-6643/13/2/395>



Metformin – první perorální antidiabetikum, které lze bezpečně užívat v těhotenství

Podávání metforminu v těhotenství celosvětově narůstá z důvodu přibývajících důkazů z klinických studií o jeho účinnosti a bezpečnosti. Studie u žen s gestačním diabetem ukazují podobné výsledky dosažené s metforminem jako s inzulinem, s menším nárůstem tělesné hmotnosti matek a pozitivním přijetím ze strany těhotných. V letošním roce byly publikovány také výsledky kohortové studie vycházející z dat z finského registru, která neprokázala zvýšení dlouhodobého rizika pro děti matek s gestačním diabetem nebo diabetem 2. typu spojené s expozicí metforminu v těhotenství v porovnání s inzulinem.

Metformin u gestačního diabetu

Důkazy o užívání metforminu u žen s gestačním diabetem pocházejí z randomizovaných, kontrolovaných studií a observačních studií případů a kontrol, z nichž nejvýznamnější studie MiG (Metformin in Gestational Diabetes) v řadě zemí významně ovlivnila péči o těhotné s gestačním diabetem. Britští autoři ve své přehledové práci z roku 2018 došli k závěru, že užívání metforminu v těhotenství nezvyšuje riziko vrozených vad a je obecně dobře tolerováno. Závažné nežádoucí účinky jsou velmi vzácné. U gestačního diabetu, pokud nestačí dietní opatření, je dnes metformin preferovanou volbou před inzulinem, protože nevede k takovému nárůstu tělesné hmotnosti matek. To je důležité zejména z důvodu narůstajícího podílu těhotných s obezitou. Metformin lze u žen s gestačním diabetem také bezpečně přidat k inzulinu, případně umožňuje snížit jeho dávkování.

Metformin u těhotných s diabetem 2. typu

Krátkodobá i dlouhodobá rizika pro plod a dítě jsou u žen s diabetem 2. typu významně vyšší než u gestačního diabetu. Zatímco očekáváme výsledky randomizované, kontrolované kanadské studie MiTy, která hodnotí možný přínos přidání metforminu k inzulinu v 1. a 2. trimestru těhotenství u žen s diabetem 2. typu, byly publikovány závěry kohortové finské studie, která využila data z národního registru. Zařadila děti matek s farmakologicky léčeným gestačním diabetem, pregestačním diabetem 2. typu nebo syndromem polycystických vaječníků, které otěhotněly v letech 2004–2016. Ve 3 967 případech se jednalo o užívání samotného metforminu, v 5 273 případech o užívání inzulinu a v 889 případech o užívání metforminu + inzulinu. Primárním sledovaným parametrem byla dlouhodobá prevalence

obezity, hypoglykemie, hyperglykemie, diabetu, hypertenze, syndromu polycystických ovarií a poruchy psychomotorického vývoje u dětí s expozicí této léčbě během nitroděložního vývoje. Jako sekundární parametry byly sledovány nežádoucí výsledky porodu. Medián délky sledování byl 3,5 roku u dětí s expozicí metforminu, 2,4 roku u dětí s expozicí kombinované léčbě a 5,5 roku u dětí s expozicí inzulinu.

Výsledky ukázaly, že expozice metforminu (v monoterapii nebo v kombinaci s inzulinem) nebyla spojena se zvýšeným rizikem dlouhodobých sledovaných parametrů. Ze sekundárních sledovaných parametrů bylo v porovnání s dětmi s expozicí samotnému inzulinu u dětí s expozicí metforminu zjištěno vyšší riziko malého plodu vzhledem ke gestačnímu věku (OR = 1,65, 95% CI 1,16–2,34) a u dětí s expozicí kombinované léčbě vyšší riziko velkého plodu vzhledem ke gestačnímu věku, předčasného porodu a hypoglykemie. Nebylo zjištěno zvýšené riziko hyperglykemie, velkých vrozených vad, ani vyšší novorozenecká mortalita.

Závěr

Nová velká kohortová studie nezjistila zvýšené riziko dlouhodobých rizik u dětí matek s gestačním diabetem nebo diabetem 2. typu, které v těhotenství užívaly metformin v monoterapii nebo v kombinaci s inzulinem v porovnání s podáváním samotného inzulinu. Při léčbě samotným metforminem je třeba opatrnosti u těhotenství s rizikem podvýživy plodu.

Zdroje:

1. Hyer S, Balani J, Shehata H. Metformin in Pregnancy: Mechanisms and Clinical Applications. *Int J Mol Sci* 2018 Jul 4; 19(7): 1954.
2. Brand KMG, Saarelainen L, Sonajalg J, et al. Metformin in pregnancy and risk of adverse long-term outcomes: a register-based cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2022 Jan; 10(1): e002363.

Glucophage XR je první perorální antidiabetikum, které lze bezpečně používat během těhotenství¹



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 prokardiorespiračním 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. **Těhotenství a kojení:** Pokud je to z klinického hlediska nezbytné, lze zvážit použití metforminu během těhotenství a v perikoncepční fázi jako doplňku nebo alternativy k inzulínu. Metformin je vylučován do mateřského mléka, kojení není během léčby metforminem doporučováno. **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:** 12. 3. 2022. 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.

CZ-GLUX-00026

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





Žena a diabetes

Webinář MSD, který proběhl 8. 3. 2021, byl u příležitosti Mezinárodního dne žen věnován zdraví žen s diabetem. Přednášek se ujali 2 gynekologové, MUDr. Hana Kosová, Ph.D., a doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D., a provedli účastníky problematikou otěhotnění, těhotenství, poševních infekcí a klimakteria u žen s diabetem.

Diabetes 2. typu, dospívání a příprava na těhotenství

MUDr. Hana Kosová, Ph.D., IFEPAG
(Gynekologie, Studentský dům, Praha)

Diabetes 2. typu (DM2) se převážně vyskytuje až po 40. roce věku. Je ale součástí metabolického syndromu, se kterým se setkáváme u obézních žen. Problematika otěhotnění u žen s DM2 tak dnes nabývá na významu s odsouváním plánovaného rodičovství do vyššího věku a s narůstající prevalencí obezity.

Podmínkou bezproblémového **otěhotnění** je pravidelný menstruační cyklus. Obezita ovšem zvyšuje hladinu estrogenů a hyperinzulinemie a vede k nadprodukcí androgenů. U obézních pacientek s DM2 se tak setkáváme s anovulačními cykly, kdy je narušena především druhá proliferační fáze cyklu.

Jednou z nejčastějších příčin poruch menstruačního cyklu je **syndrom polycystických ovarií** (PCOS) charakterizovaný hyperandrogenním a hyperestrinním stavem. Dosud není jasné, zda jsou PCOS a DM2 dva stavy s odlišným biologickým mechanismem vzniku, nebo zda se jedná o rozdílnou klinickou manifestaci syndromu inzulinové rezistence. Porucha metabolismu inzulinu je jednou ze tří teorií objasňujících primární příčinu PCOS. Mezi klinické příznaky PCOS patří hyperandrogenismus (hirsutismus, akné, alopecie), anovulace spojená s poruchami cyklu ve smyslu minus, inzulinová rezistence/metabolický syndrom a vyšší riziko karcinomu endometria. Rotterdamská kritéria stanovení diagnózy PCOS zahrnují ≥ 2 z následujících kritérií: oligomenorea, hyperandrogenismus a ultrasonografický obraz polycystických vaječnicků. Léčba je závislá na věku pacientky a fázi životního cyklu. Zahrnuje snížení nadváhy a zdravý životní styl. Farmakoterapeuticky lze podávat cyklicky gestageny, nebo antikoncepci s antiandrogenním progestinem nebo antiandrogeny. Pro indukci ovulace se používají antiestrogeny. Při přípravě pacientky na otěhotnění je možné přidat inzulinové senzitivátory nebo metformin.

Co se týká **antikoncepce**, u žen s DM2, diabetes není kontraindikací jejího nasazení. Je ale potřeba věnovat pozornost

případným dalším kontraindikacím, jako je BMI > 30 kg/m², věk > 35 let, kouření, které brání v podávání kombinované hormonální antikoncepce v tabletách či náplastech. U těchto žen lze použít hormonální i nehormonální nitroděložní systém, čistě gestagenní antikoncepci nebo bariérové metody. Chemické antikoncepční metody mohou u diabetiček narušit poševní mikroflóru a zvyšovat riziko infekcí pohlavních i močových cest.

Diabetes mellitus v těhotenství

doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D.
(Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha)

V těhotenství je u pacientek s diabetem nutná přísná kompenzace, protože výkyvy glykemie zvyšují riziko vrozených vývojových vad. U dětí žen, které mají diabetes a současně obezitu, bylo prokázáno trojnásobně zvýšené riziko vrozených vad. Perorální antidiabetika se v těhotenství již nevy-sazují. V souvislosti s těhotenstvím pacientek s diabetem je důležitá prekoncepční péče u diabetologa, během těhotenství pak gynekologem vedený prenatalní screening (biochemický a ultrasonografický), screening předčasného porodu a časování porodu.

Screening **gestačního diabetu** se provádí ve dvou fázích. Nejprve stanovením glykemie na lačno do 14. gestačního týdne (hraniční hodnota 5,1 mmol/l), a poté mezi 24. a 28. týdnem gestace prostřednictvím oGTT (hraniční hodnota glykemie po 1 hodině 10 mmol/l a po 2 hodinách 8,5 mmol/l). Přístup k ženám s gestačním diabetem (GDM) se liší podle míry rizika. U žen s GDM s nízkým rizikem, které jsou léčeny dietou, metforminem v dávce do 1 g/den nebo inzulinem do 10 j./den a nosí eutrofický plod, se přidává ultrasonografické vyšetření ve 36.–38. týdnu. U žen s GDM se zvýšeným rizikem, které užívají vyšší dávky inzulinu nebo metforminu nebo mají špatnou kompenzaci glykemie či obezitu, je nutné sledování v perinatologickém centru a porod nejpозději v termínu. Porod po termínu zvyšuje riziko mrtvorozenosti.

Diabetes v těhotenství s sebou přináší i další aspekty. Při tokolyze se u diabetiček dává přednost blokátorům oxytocinového receptoru před β -sympatolytiky. U těchto rodiček je třeba zohlednit také to, že kortikosteroidy zhoršují kompen-



zaci diabetu. Ženy s diabetem patří po porodu do dispenzarizace u praktického lékaře.

Diabetes mellitus 2. typu a záněty rodidel

MUDr. Hana Kosová, Ph.D., IFEPAG
(Gynekologie, Studentský dům, Praha)

Vagina je komplexní otevřený ekosystém, kde se vytváří rovnováha mezi přítomnými mikroorganismy a hostitelskou tkání. Vaginální flóru ovlivňují kvantitativně i kvalitativně hormonální změny. V závislosti na hladině hormonů se mění obsah glykogenu ve vaginálních epiteliích, který je hlavním substrátem fermentovaným laktobacily na kyselinu mléčnou. Ta zajišťuje **nízké pH pochvy** (3,8–4,5 v reprodukčním období). Tyto fyziologické mikroorganismy svou přítomností a snižováním pH prostředí brání navázání patogenních mikroorganismů na poševní epitel a jejich množení. Stanovení pH pochvy se stává důležitou součástí diagnostiky poševních infekcí. Kromě laktobacilů je ve vagině řada dalších mikroorganismů žijících zde v synergických vztazích. Narušení této rovnováhy může vést ke změně poševního mikroprostředí a dysmikrobii. Mikroprostředí v pochvě je ovlivňováno více faktory: stavem pochvy, imunitou, přítomností diabetu, vaginální flórou a zevními zásahy, např. koupáním v bazénu či pohlavním stykem.

U diabetiček se častěji vyskytuje porucha slizniční imunity a glykosurie. Vedle toho je s mírně zvýšeným rizikem poševní dysmikrobie a uroinfekce spojeno podávání inhibitorů SGLT2, zřejmě z důvodu jejich glykosurického efektu. Klinicky významné bývají tyto stavy u žen, které měly podobné obtíže již s léčbou. Uroinfekce v tomto případě dobře reagují na standardní léčbu.

Poševní kandidóza velmi často doprovází systémovou antibiotickou léčbu, imunosupresi, léčbu kortikosteroidy, ale vyšší výskyt vykazuje i u pacientek s diabetem. Může být dokonce prvním příznakem DM2. K léčbě se používají volně prodejná lokální antimykotika. Při smíšené kandidóze s bakteriální koinfekcí je nutno pacientky léčit preparáty obsahujícími antimykotikum i chemoterapeutikum. U recidivujících infekcí se léčba doplňuje dlouhodobou perorální antimykotickou léčbou.

Bakteriální vaginóza je charakterizována bělavým ulpívajícím páchnoucím poševním výtokem a vzestupem pH pochvy. Jedná se o dysmikrobii, nikoliv o zánět. V léčbě bakteriální vaginózy je celková antibiotická léčba srovnatelně účinná s lokální terapií, která je preferována. Vzhledem k tomu, že

je stav vyvolán poklesem zastoupení laktobacilů v poševní mikroflóře, je v prevenci onemocnění i jeho recidiv vhodná lokální aplikace vaginálních laktobacilů, která se zahajuje hned v návaznosti na antibiotickou léčbu. Nejčastěji se používají vaginální probiotika v kombinaci s prebiotiky. Podobný terapeutický postup se používá u kolpitis bacterialis, kterou vyvolávají nejčastěji střevní bakterie nebo bakterie z horních cest dýchacích. Tento zánět se nejčastěji prezentuje svědivým žlutozeleným výtokem a může být provázen i bolestí v podbříšku.

U obézních žen s DM2 se často vyskytují **vulvitidy**, postižení kůže se vyskytuje obvykle v genitofemorální rýze, na hrázi či v sulcus interlabialis. Příčinou je častěji než mykotická infekce bakteriální infekce. Ke zlepšení stavu proto často nepomáhají antimykotika, ale krémy s chemoterapeutiky, s výhodou se podávají magistraliter receptury.

Ženy s nadváhou a DM2 také častěji trpí **lichen sclerosus et atrophicus**, zejména po menopauze. Jde o sterilní zánět kůže na autoimunitním podkladu. Patrná je bělavě růžová vulva perleťového vzhledu s ragádami. Afekce silně svědí, někdy vede škrábání až k rozvoji bakteriální superinfekce. V léčbě se používají lokální kortikosteroidy ve formě mastí, nejdéle však po dobu 4 týdnů, poté je vhodné promazávat vulvu mastnými indiferentními krémy.

Hormonální a nehormonální terapie akutního klimakterického syndromu

doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D.
(Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha)

Menopauza je poslední menstruace v životě ženy. Je definována po 12měsíční absenci menstruace, která není vysvětlitelná jinou příčinou. Fyziologicky nastává ve věku 51 ± 5 let. Může být provázena symptomatologií vegetativní, organickou anebo metabolickou.

Nejúčinnější léčbou vazomotorických příznaků a genitourinárního menopauzálního syndromu, který zahrnuje vulvovaginální atrofii, poševní suchost, bolest při styku, urgentní inkontinenci a dysurii s opakovanými záněty močových cest, je stále **hormonální terapie**. Prokazatelně brání i ztrátě kostní hmoty a osteoporotickým zlomeninám. Hormonální substituční terapie (HRT) by měla být ovšem individualizovaná s pravidelně přehodnocovaným poměrem přínosu a rizik. U žen do 60 let věku, nebo do 10 let od menopauzy, převažuje její přínos nad riziky. Později při užívání HRT vzrůstá riziko ICHS, CMP, TEN a demence. U žen s dělohou je nutné vždy v rámci HRT podávat i gestagen, který brání



rozvoji hyperplazie endometria. Kontraindikace HRT zahrnují neobjasněné vaginální krvácení, vážné jaterní poruchy, karcinom prsu, endometria, žaludku a močového měchýře v anamnéze, ICHS, CMP, demenci, TEN nebo trombofilní stavy v anamnéze a hypertriglyceridemii. Je třeba zohlednit riziko reaktivace endometriózy, růstu myomů a zhoršení migrény. HRT výrazně zmírňuje vazomotorické příznaky. Po vysazení HRT se obtíže u 50 % žen vracejí a není doloženo, zda je lepší náhlé nebo pozvolné vysazení.

Důležitá je HRT u žen s **předčasným ovariálním selháním**, které jsou ohroženy kromě vazomotorických příznaků výraznou ztrátou kostní hmoty, výkyvy nálady, ICHS, CMP, demencí, Parkinsonovou chorobou, poruchami zraku a mají vyšší celkovou mortalitu. Kromě HRT je u nich doporučena suplementace kalcie a vitamínem D a pravidelná fyzická zátěž.

HRT má i další účinky. Bylo doloženo, že významně snižuje riziko vzniku DM2. Při časném zahájení zlepšuje kognitivní funkce, snižuje riziko Alzheimerovy nemoci a zlepšuje kva-

litu života. Pokud je HRT podávána před 10. rokem po menopauze, snižuje riziko ICHS a celkovou mortalitu.

Riziko tromboembolie je při podávání HRT nízké a jeho nejnižší výskyt byl zjištěn u mikronizovaného progesteronu. Kombinovaná HRT také z důvodu přítomnosti gestagenu mírně zvyšuje riziko karcinomu prsu. Nižší je toto riziko opět při podávání mikronizovaného progesteronu.

K léčbě klimakterického syndromu lze využít také **tibolon**, který je srovnatelně účinný jako HRT v léčbě vazomotorických příznaků, vede ke zlepšení nálady a libida, má příznivý vliv na některé kardiovaskulární faktory, léčí vaginální atrofii a zmírňuje urogenitální symptomy, působí proti postmenopauzální osteoporóze se stejnou účinností jako HRT, a přitom nevede k proliferaci endometria a je provázen nízkou incidencí mastodynie.

Alternativně lze použít nehormonální terapii v podobě fytoestrogenů ze sóji nebo červeného jetele, dále cimifuga racemosa, nebo pylových extraktů.

(red)



Chytrá řešení v léčbě diabetu

V rámci 58. diabetologických dnů v Luhačovicích uspořádala společnost Novo Nordisk symposium věnované svým nejnovějším přípravkům – semaglutidu v tabletách i v injekcích, fixní kombinaci inzulínu degludek s liraglutidem a s inzulínem aspart a chytrému inzulínovému peru NovoPen® 6 a NovoPen Echo® Plus. Jeho programem provedl účastníky prof. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D. Přinášíme stručný souhrn obsahu přednášek.

Úvodní přednáška **prof. MUDr. Martina Haluzíka, DrSc.**, byla věnována semaglutidu, jedinému agonistovi GLP-1, který je dostupný jak v injekční, tak v perorální formě. Prof. M. Haluzík připomněl molekulu semaglutidu, která se blíží přirozenému lidskému GLP-1, i její úpravu s přidáním posilovače absorpce (SNAC) umožňující vstřebávání semaglutidu v žaludku po perorálním podání. Připomněl dávkování s.c. semaglutidu (Ozempic®), který je k dispozici v předplněném peru na opakované použití: 1x týdně nezávisle na jídle, 0,25 mg první 4 týdny, 0,5 mg další 4 týdny a následně podle individuální kompenzace glykemie 0,5 nebo 1,0 mg. Účinnost a bezpečnost injekčního semaglutidu byla prokázána v programu klinických studií SUSTAIN, kde vedl k významně většímu snížení HbA_{1c} v porovnání s placebem i s aktivními komparátory (sitagliptin, canagliflozin, exenatid, dulaglutid, liraglutid, inzulín glargin) a ke snížení tělesné hmotnosti, které bylo významně větší než u uvedených komparátorů a srovnatelné s canagliflozinem.

Podobný přínos prokázal semaglutid p.o. (Rybelsus®) v programu klinických studií PIONEER. Síťová metaanalýza studií, které porovnávaly p.o. semaglutid v dávce 14 mg/den s jinými agonisty GLP-1 u pacientů s diabetem 2. typu dříve léčených 1–2 antidiabetiky, ukázala, že vede k většímu poklesu HbA_{1c} než dulaglutid, exenatid, liraglutid a lixisenatid. Pokles tělesné hmotnosti byl při léčbě semaglutidem 14 mg/den významně větší než při léčbě všemi uvedenými komparátory. Snížení tělesné hmotnosti je s p.o. semaglutidem dosaženo díky změně chování souvisejícího s jídlem. Ve studii publikované v roce 2021 uváděli pacienti snížení chuti k jídlu a zvýšení pocitu sytosti a plnosti, lepší kontrolu stravování a sníženou preferenci vysoce tučného a sladkého jídla na svačiny. Energetický příjem se průměrně snížil o 39 %, konkrétně o 36 % při obědě, o 42 % při večeři a o 38 % při svačině. Navíc byl pokles tělesné hmotnosti dán především snížením množství tukové hmoty. Perorální semaglutid prokázal také zmenšení obvodu pasu, což je doložený rizikový faktor aterosklerotického onemocnění, a to v porovnání s empagliflozinem, sitagliptinem a placebem.

Ovlivnění kardiometabolických rizikových faktorů dosahují agonisté GLP-1 RA především díky redukci hladiny HbA_{1c}, snížení tělesné hmotnosti, poklesu systolického tlaku krve, zlepšení lipidového profilu a potlačení zánětu, které se odrazí ve snížení C-reaktivního proteinu. Semaglutid prokázal snížení hladiny triglyceridů, VLDL částic i apolipoproteinu B48. Nedávná práce, která se zabývala počtem let bez kardiovaskulárních (KV) příhod, jež získají pacienti s diabetem 2. typu a vysokým KV rizikem při přidání semaglutidu k antidiabetické léčbě, došla k hodnotám pohybujícím se od 2,9 roku ve věkové skupině 50–54 let po 0,62 roku ve věkové skupině 85–90 let. Semaglutid je tedy přínosem i pro starší pacienty s diabetem 2. typu. Sdružená analýza dat ze studií SUSTAIN 1–5 ukázala, že semaglutid s.c. vedl u pacientů starších 65 let ke stejnému snížení HbA_{1c} a tělesné hmotnosti jako u pacientů nižšího věku.

MUDr. Jitka Homolová hovořila o fixních kombinacích inzulínu degludek s liraglutidem a s inzulínem aspart. Jak předeslala, současné zkušenosti ukazují, že léčba bazálním inzulínem mnohdy vyžaduje optimalizaci, protože u většiny nemocných nevede k uspokojivé kompenzaci HbA_{1c}. Důvodem může být obava z hypoglykemií, z nárůstu tělesné hmotnosti či složitý inzulínový režim. Přínosem pro tyto nemocné může být podávání fixních kombinací.

Tento přínos demonstrovala MUDr. J. Homolová na kauzistikách. Jednalo se zejména o zlepšení kompenzace glykemie a nízkého výskytu hypoglykemií. Jak uvedla, při podávání fixní kombinace agonisty GLP-1 s bazálním inzulínem IDegLira (Xultophy®) lze očekávat větší pokles HbA_{1c} a glykemie nalačno než při aplikaci samotného bazálního inzulínu či samotného GLP-1 agonisty v monoterapii a současně snížení postprandiální glykemie díky účinku agonisty GLP-1. Tato fixní kombinace snižuje také riziko nárůstu tělesné hmotnosti a výskytu hypoglykemií, které jsou spojeny s užíváním bazálního inzulínu. Tělesná hmotnost by měla naopak mírně klesnout. Současně se při použití fixní kombinace GLP-1 agonisty a bazálního inzulínu není třeba příliš obávat nauzey, jako je tomu u podávání samotného GLP-1 RA. U 74leté pacientky s diabetem 2. typu bylo nasa-



zení IDegLira spojeno také se zlepšením compliance s léčbou.

Na druhé kazuistice ukázala limity premixovaných inzulinů u pacientů s diabetem 2. typu. Jde o neuspokojivou kompenzaci a obavy z hypoglykemie a z nárůstu tělesné hmotnosti, které bývají důvodem neadekvátní redukce dávky inzulinu pacientem. Přidávají se i komplikace při resuspenzi spojené s velkou mírou variability mezi jednotlivými dávkami. Řešením může být fixní kombinace inzulinů degludek a aspart (IDegAsp, Ryzodeg®). Nasazení IDegAsp u 74leté ženy s diabetem 2. typu s neuspokojivou kompenzací při podávání premixovaného analoga lispro MIX 50 vedlo ke snížení počtu aplikací inzulinu a minimalizaci hypoglykemií. Uspokojivé kompenzace bylo dosaženo při srovnatelné dávce inzulinu jako u režimu bazál-bolus, ovšem při 2 denních dávkách. Pacientka si udržela stejnou hmotnost a sama popisovala, že došlo k ústupu pocitů slabosti a hladu během práce na statku a k celkovému zlepšení kondice.

MUDr. Jan Šoupal, Ph.D., popsal technické aspekty stavování dat z chytrého inzulinového pera NovoPen® 6 a NovoPen Echo® Plus. Jde o jediná chytrá pera s displejem, která nejsou v tomto ohledu odkázána pouze na aplikaci v mobilním telefonu. Uchovávají data o aplikaci inzulinu za poslední 3 měsíce a není třeba je nabíjet. Data z pera je možné stáhnout v ambulanci lékaře pomocí transponderu anebo samotným pacientem pomocí technologie NFC (Near Field Communication) dostupné u většiny chytrých telefonů. Použít se dají aplikace LibreLink (v ČR bude dostupná na podzim 2022), MySugar a Diasend® by Glooko.

Na 3 kazuistikách MUDr. J. Šoupal ukázal, že údaje z chytrého pera mohou odpovědět na otázky, zda, kdy a kolik inzulinu si pacient aplikoval. U 42letého muže s diabetem 1. typu umožnilo chytré pero automatické záznamy zhruba 10 denních bolusových dávek inzulinu, které lze jen těžko manuálně provádět dlouhodobě. U 29leté pacientky s diabetem 1. typu NovoPen® 6 odhalil, že si pravidelně aplikuje bolusy až po jídle, což bylo důvodem výskytu významných postprandiálních hyperglykemií. U 61letého pacienta s diabetem 2. typu léčeného metforminem, semaglutidem a inzulinem degludek v dávce 64 j. s.c. týdenní záznamy stažené z chytrého pera ukázaly, že si aplikoval inzulin pouze 2 ze 7 dnů, a to v dávce 33 j. a 4 j.

Na výsledcích klinické studie MUDr. J. Šoupal doložil, že používání chytrého inzulinového pera vede i ke zlepšení kompenzace glykemie a k prodloužení doby v cílovém rozmezí glykemie (TIR). Cílem této švédské studie s 94 pacienty s diabetem 1. typu, kteří byli sledováni průměrně po dobu 223 dní, bylo zjistit, jak inzulinové pero NovoPen® 6 ovlivňuje glykemickou kompenzaci. Výsledky ukázaly výrazné zlepšení. TIR (3,9–10 mmol/l) se prodloužil o 1,89 hodiny ($p = 0,0009$), čas strávený v hyperglykémii (> 10 mmol/l) se zkrátil o 1,78 hodiny ($p = 0,003$) a čas v těžké hypoglykémii ($< 3,0$ mmol/l) se zkrátil o 0,48 hod ($p = 0,001$). Snížila se také variabilita glykemie o 3,84 % ($p = 0,001$). Pozorováno bylo méně vynechaných a méně pozdě podaných bolusů a současně zvýšení počtu bolusů.

(red)



Od
prvního
nakousnutí*

*Při subkutánním podání se aplikuje v čase jídla
(nejdříve 2 minuty před začátkem jídla).¹

Fiasp[®]

Rychlejší odpověď inzulínu na jídlo

ve srovnání s inzulímem NovoRapid^{®1,2}

U dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 1 roku je Fiasp[®]:

Rychlejší

2x rychlejší průnik do krevního oběhu
vs. NovoRapid^{®1,2†}

Flexibilní

Časová flexibilita podání v případě potřeby,
bez kompromisu kontroly HbA_{1c}^{1,3‡§}

Účinný

Prokázáno snížení hladin HbA_{1c} a PPG
se srovnatelnou četností hypoglykemií
vs. NovoRapid^{®1,3}

Dobře známý

Vychází z přípravku NovoRapid[®] – celosvětově
nejvíce předepisovaného rychle působícího
inzulínu s více než 17 lety klinických zkušeností^{4¶}

2X RYCHLEJŠÍ
PRŮNIK DO KREVNIHO OBĚHU
vs. NovoRapid^{®1,2†}

➤ Dejte již dnes svým pacientům příležitost
poznat výhody léčby přípravkem Fiasp[®].

PPG: postprandiální glykemie. ¹Průnik do krevního oběhu u pacientů s diabetem 1. typu. ²Fiasp[®] může být podán subkutánně v čase jídla (nejdříve 2 minuty před začátkem jídla) s možností podání nejdéle do 20 minut od začátku jídla. ³Vs. NovoRapid[®] (při dávkování při jídle); na základě údajů z klinické studie ONSET 1 u dospělých pacientů s diabetem 1. typu. ⁴IMS MIDAS (MAT květen 2016 množství IU).

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Fiasp® 100 j./ml injekční roztok v injekční lahvičce

Fiasp® 100 j./ml FlexTouch® injekční roztok v předplněném peru

Fiasp® 100 j./ml Penfill® injekční roztok v zásobní vložce

Složení: 1 ml roztoku obsahuje insulinum aspartum 100 jednotek (odpovídá 3,5 mg). **Indikace:** léčba diabetu mellitus u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 1 roku. **Dávkování:** individuální dle potřeb pacienta. Fiasp® podává subkutánní injekci se má používat v kombinaci se střednědobě nebo dlouhodobě působícím inzulínem podávaným alespoň jednou denně. Při léčbě v režimu bazál-bolus může být přibližně 50 % této potřeby pokryto přípravkem Fiasp® a zbyvajících množství střednědobě nebo dlouhodobě působícím inzulínem. Celková denní potřeba inzulínu u dospělých, dospívajících a dětí se obvykle pohybuje v rozmezí 0,5 až 1,0 j./kg/den. Při předepisování Fiasp® je třeba brát v úvahu časný nástup účinku. Zahájení léčby - pacienti s diabetem mellitem 1. typu: doporučená počáteční dávka u pacientů dosud neléčených inzulínem s diabetem 1. typu je přibližně 50 % celkové denní dávky inzulínu a má být rozdělena mezi jednotlivá jídla na základě jejich množství a složení. Zbývajících množství celkové denní dávky inzulínu má být podáváno ve formě střednědobě nebo dlouhodobě působícího inzulínu. Platí, že pro vypočet počáteční celkové denní dávky inzulínu u inzulín nainičných pacientů s diabetem 1. typu lze použít 0,2 až 0,4 j. inzulínu na kg tělesné hmotnosti. Pacienti s diabetem mellitem 2. typu: doporučená počáteční dávka je 4 j. na jedno nebo více jídel. Počet injekcí a následná titrace bude záviset na individuálních clových hodnotách glykémie a na množství a složení jídel. Úpravu dávky lze provádět denně na základě hladiny glukózy v plazmě naměřené pacientem (SMPG) z předchozího(ch) dne(ů) podle tabulky uvedené v SPC. Převedení z jiných inzulínových léčivých přípravků: během převedení z jiných inzulínů podávaných v čase jídla a poté v počátečních týdnech je doporučeno pečlivě sledování hladiny glukózy. Převedení z jiného inzulínu podávaného v čase jídla lze provést na základě poměru jednotek jedna ku jedné. Převedení pacienta z jiného typu, značky nebo výrobce inzulínu na přípravek Fiasp® musí probíhat pod lékařským dozorem a může vyžadovat změnu dávkování. **Způsob podání:** subkutánní podání: v čase jídla (nejdříve 2 minuty před začátkem jídla) s možností podání nejedle do 20 minut od začátku jídla. Doporučuje se aplikovat přípravek Fiasp® subkutánně injekcí do břišní stěny nebo do horní části paže. Místa vpichu musí být v rámci jedné oblasti vždy obměňována, aby se snížilo riziko lipodystrofie a kožní amyloidózy. Předplněné pero je vhodné pouze pro subkutánní injekce. Pokud je nutné podání pomocí stříkačky, intravenózní injekce nebo infuzní pumpy, je třeba použít injekční lahvičku. **CSII:** Fiasp® lze použít pro CSII ve vhodných inzulínových infuzních pumpách a v takovém případě bude pokrývat jak potřebu bolusového inzulínu (přibližně 50 %), tak bazálního inzulínu. Intravenózní podání: v případě potřeby může být Fiasp® intravenózně podán zdravotnickým personálem. Fiasp® nesmí být mísen s žádným jiným inzulínem ani s žádným jiným léčivým přípravkem s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6 SPC. **Zvláštní skupiny pacientů:** bezpečnost a účinnost přípravku Fiasp® byla stanovena u starších pacientů ve věku 65 až 75 let. Doporučuje se pečlivě sledování hladiny glukózy a dávka inzulínu musí být upravena individuálně. Zkušenosti s léčbou u pacientů ve věku ≥ 75 let jsou omezené. Porucha funkce ledvin a jater může snižovat pacientovu potřebu inzulínu. Sledování hladiny glukózy má být u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater intenzivnější a dávka má být upravena individuálně. Přípravek Fiasp® lze používat u dospívajících a dětí ve věku od 1 roku. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo

Zkrácená informace o léčivém přípravku

NovoRapid® 100 j./ml injekční roztok v injekční lahvičce

NovoRapid® FlexPen® 100 j./ml injekční roztok v předplněném peru

NovoRapid® Penfill® 100 j./ml injekční roztok v zásobní vložce

NovoRapid® PumpCart® 100 jednotek/ml injekční roztok v zásobní vložce

Složení: 1 ml roztoku obsahuje insulinum aspartum 100 jednotek (ekvivalentní 3,5 mg). **Indikace:** léčba diabetu mellitus u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 1 rok a starších. **Dávkování:** individuální potřeba obvykle v rozmezí 0,5 až 1,0 jednotka/kg/den. Normálně se má podávat v kombinaci se střednědobě nebo dlouhodobě působícím inzulínem. NovoRapid® má rychlejší nástup a kratší trvání účinku než rozpustný humánní inzulín a obecně se má vzhledem k rychlejšímu nástupu účinku podávat těsně před jídlem. V případě potřeby lze podat krátce po jídle. Aby bylo dosaženo optimální glykemické kontroly, je doporučeno monitorování glukózy v krvi a úprava dávky inzulínu. Přechod z jiných inzulínových léčivých přípravků může vyžadovat úpravu dávky přípravku NovoRapid® a dávky bazálního inzulínu. **Způsob podání:** subkutánní podání. Místa vpichu mají být vždy obměňována v rámci této oblasti, aby se snížilo riziko lipodystrofie a kožní amyloidózy. **NovoRapid® injekční lahvička:** lze používat ke kontinuální subkutánní inzulínové infuzi (CSII) v pumpách. Může být také používán lékaři či jiným zdravotnickým personálem, pokud je vhodná intravenózní aplikace inzulínu aspart. Mísení dvou typů inzulínů: NovoRapid® lze mísit pouze s NPH (Neutral Protamine Hagedorn) inzulínem v injekční stříkačce pro subkutánní podání. Pokud je NovoRapid® mísen s NPH inzulínem, má být do injekční stříkačky NovoRapid® natažen jako první a směr musí být aplikována okamžitě po smísení. Inzulínové směsi nesmějí být podávány intravenózně ani se nesmí používat v subkutánních inzulínových infuzních pumpách. **NovoRapid® PumpCart®:** lze používat ke kontinuální subkutánní inzulínové infuzi (CSII) v pumpách, avšak pouze spolu s inzulínovými infuzními pumpovými systémy, určenými pro použití s touto zásobní vložkou, jako například s inzulínovými pumpami Accu-Chek® Insight a YpsoPump®. Nesmí být použito se žádnými jinými aplikátory, které nejsou určeny pro NovoRapid® PumpCart®, protože by mohlo dojít k nesprávnému dávkování inzulínu a následně hyper- či hypoglykemii. Pacienti, kterým je NovoRapid® podáván formou CSII, musejí mít v zásobě náhradní způsob podání inzulínu pro případ selhání inzulínové pumpy. NovoRapid® PumpCart®: je vhodný pouze pro CSII v inzulínových infuzních pumpových systémech. Pokud je nutné podání pomocí stříkačky nebo intravenózní injekce, je třeba použít injekční lahvičku. **NovoRapid® Penfill®:** je vhodný pouze pro subkutánní injekce aplikované pomocí pera pro opakované použití. **NovoRapid® FlexPen®:** je vhodný pouze pro subkutánní injekce. Pokud je nutné podání pomocí stříkačky nebo intravenózní injekce, je třeba použít injekční lahvičku. Pokud je nutné podání pomocí infuzní pumpy, je třeba použít injekční lahvičku nebo NovoRapid® PumpCart®. Podrobný návod na použití viz příbalová informace. **Zvláštní skupiny pacientů:** sledování hladiny glukózy má být intenzifikováno u starších pacientů a u pacientů s renálními nebo jaterními poškozením. Renální nebo jaterní poškození může u pacientů snížit potřebu inzulínu. Bezpečnost a účinnost přípravku NovoRapid® u dětí ve věku do 2 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Těhotenství a kojení:** NovoRapid® může být používán během těhotenství a kojení. **Zvláštní upozornění:** cestování mezi různými časovými pásmy může znamenat, že pacient bude muset užívat inzulín a přijímat jídla v odlišných časech. Nesprávné dávkování nebo přerušení léčby, zvláště u pacientů s diabetem mellitus 1. typu, mohou vést k hypoglykemii a diabetické ketoacidóze. Vynechání jídla, neplánovaná namáhavá fyzická zátěž nebo dávka inzulínu příliš vysoká ve vztahu k potřebě inzulínu mohou vést k hypoglykemii. Těžká hypoglykemie a hyperglykemie mohou být potenciálně letální. Pacienti, kteří mají

na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** vynechání jídla nebo neplánovaná namáhavá fyzická zátěž mohou vést k hypoglykemii. Nedostatečné dávkování nebo přerušení léčby může vést k hyperglykemii a k diabetické ketoacidóze, které mohou mít fatální následky. Pacienti musí být poučeni, aby průběžně střídali místo vpichu za účelem snížení rizika vzniku lipodystrofie a kožní amyloidózy. Existuje možné riziko zpomalení absorpce inzulínu a zhoršení kontroly hladiny glukózy po vpichnutí inzulínu do míst s těmito znameními. Byly hlášeny případy, kdy náhlá změna místa vpichu do nedotčené oblasti vedla k hypoglykemii. Po změně místa vpichu z dotčené do nedotčené oblasti se doporučuje monitorování glukózy v krvi a je možné zvážit úpravu dávky antiidiabetik. Kombinace pioglitazonu a inzulínových léčivých přípravků: pokud byl pioglitazon užíván v kombinaci s inzulínem, byly hlášeny případy kongestivního srdečního selhání, a to zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik kongestivního srdečního selhání. Tuto skutečnost je nutno vzít v úvahu, pokud je zvažována kombinace pioglitazonem v kombinaci s inzulínovými léčivými přípravky. Pokud tato kombinace použita, musí být pacienti sledováni s ohledem na známky a příznaky kongestivního srdečního selhání, zvýšení hmotnosti a edém. Pioglitazon musí být vysazen, pokud se objeví jakékoliv zhoršení srdečních příznaků. Zahájení inzulínové léčby a intenzifikace glykemické kontroly: intenzifikace nebo prudší zlepšení glykemické kontroly mohou být spojeny s přechodnou reverzibilní oftalmologickou poruchou refrakce, se zhoršením diabetické retinopatie, s akutní bolestivou periferní neuropatií a s periferním otokem. Podávání inzulínu může způsobit tvorbu protilátek proti inzulínu. Ve vzácných případech si může přítomnost těchto protilátek proti inzulínu vyžadovat úpravu dávky inzulínu, aby byla korigována tendence k hyper- či hypoglykemii. **Pediatrická populace:** pokud je tento léčivý přípravek podáván po začátku posledního jídla dne, doporučuje se pečlivě sledování hladiny glukózy v krvi, aby se zabránilo noční hypoglykemii. Ostatní viz SPC. **Významné interakce:** u řady léčivých přípravků je známa interakce s glukózovým metabolismem. Některé látky mohou snížit či zvýšit potřebu inzulínu. Bližší viz SPC. **Betalokatory** mohou zakrývat příznaky hypoglykemie. Alkohol může zesílit nebo zeslabit hypoglykemický účinek inzulínu. **Těhotenství a kojení:** Fiasp® lze v těhotenství a během kojení používat. **Nežádoucí účinky:** vybrané nežádoucí účinky: alergické reakce, hypoglykemie, lipodystrofie, reakce v místě injekce/infuze, kožní amyloidóza. U pacientů používajících CSII: Reakce v místě infuze (včetně zarudnutí, zánětu, podráždění, bolesti, podlitin a svědění). V místě vpichu se může vyvinout lipodystrofie (včetně lipohypertrofie, lipodystrofie) a kožní amyloidóza vedoucí ke zpomalení lokální absorpce inzulínu. Lipodystrofie byla zaznamenána v místě injekce/infuze u pacientů léčených přípravkem Fiasp® (0,5 % v 0,2 % pro srovnávací přípravek). Průběžné střídání místa vpichu v dané oblasti aplikace může pomoci omezit tyto reakce nebo jim předjet. Další viz SPC. **Balení:** lahvičky: 1 x 10 ml, Penfill®: 5 zásobních vložek po 3 ml, FlexTouch®: 5 předplněných per po 3 ml inj. roztoku. **Uchovávání:** před otevřením: při teplotě 2 °C – 8 °C. Chránit před mrazem a světlem. Během používání či jako zásobní: neuchovávejte při teplotě nad 30 °C, chraňte před mrazem a světlem. Injekční lahvičky a FlexTouch® lze uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C), Penfill®: chraňte před chladem. **Doba použitelnosti:** před otevřením: 30 měsíců. Během používání nebo jako zásobní: maximálně 4 týdny. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 9. 1. 2017. **Datum revize textu:** 08/2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** lahvička: EU/1/16/1160/007, Penfill®: EU/1/16/1160/010, FlexTouch®: EU/1/16/1160/005. **Další informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Mississippi House, Karolinská 706/3, 186 00, Praha 8 – Karlín.

výrazně zlepšenou kontrolu glykemie, mohou zaznamenat změnu svých obvyklých varovných symptomů hypoglykemie. U pacientů s dlouholetým diabetem mohou běžné varovné symptomy vymizet. Pokud dojde k hypoglykemii, projeví se dříve po injekci ve srovnání s rozpustným humánním inzulínem. Je třeba zvážit rychlý nástup účinku u pacientů s doprovodnými nemocemi nebo s léčbou, kdy může být očekávána zpovědná absorpce jídla. Je-li pacient převezen na jiný typ inzulínových léčivých přípravků, může dojít ke změně či potlačení časných varovných příznaků hypoglykemie. Pacienti převáděni na přípravek NovoRapid® z jiných typů inzulínu mohou potřebovat zvýšený počet injekcí denně nebo změnu dávky. Převedení pacienta na jiný typ nebo druh inzulínu musí být provedeno pod přísnou lékařskou kontrolou. Mohou se objevit reakce v místě vpichu – obvykle přechodné. Pravidelné obměňování injekčního místa v rámci jedné oblasti snižuje riziko vzniku těchto reakcí. Ve vzácných případech si mohou reakce v místě vpichu vyžadovat vysazení přípravku NovoRapid®. Pacienti musí být poučeni, aby průběžně střídali místo vpichu za účelem snížení rizika vzniku lipodystrofie a kožní amyloidózy. Existuje možné riziko zpomalení absorpce inzulínu a zhoršení kontroly hladiny glukózy po vpichnutí inzulínu do míst s těmito reakcemi. Byly hlášeny případy, kdy náhlá změna místa vpichu do nedotčené oblasti vedla k hypoglykemii. Po změně místa vpichu z dotčené do nedotčené oblasti se doporučuje monitorování glukózy v krvi a je možné zvážit úpravu dávky antiidiabetik. Pacienti musí být poučeni, že mají před každou injekcí zkontrolovat stítek na inzulínu, aby se vyhnuli náhodné změně přípravku NovoRapid® za jiný inzulínový přípravek. **Významné interakce:** alkohol může zesílit nebo snížit hypoglykemický účinek inzulínu. Pokud byl inzulín užíván v kombinaci s pioglitazonem, byly hlášeny případy srdečního selhání a to zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik srdečního selhání. Pokud je tato kombinace použita, mají 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 inzulínu může způsobit vznik protilátek proti inzulínu. Ve vzácných případech si může přítomnost těchto protilátek proti inzulínu vyžadovat úpravu dávky inzulínu, aby byla korigována tendence k hyper- či hypoglykemii. NovoRapid® nesmí být ředěn či mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky s výjimkou infuzních roztoků. **Nežádoucí účinky:** hypoglykemie, poruchy refrakce, reakce v místě vpichu, edém, anafylaktické reakce, lipodystrofie, kožní amyloidóza. V místě vpichu se může vyvinout lipodystrofie (včetně lipohypertrofie, lipodystrofie) a kožní amyloidóza vedoucí ke zpomalení lokální absorpce inzulínu. Průběžné střídání místa vpichu v dané oblasti aplikace může pomoci omezit tyto reakce nebo jim předjet. Další viz SPC. **Balení:** lahvičky: 1 x 10 ml inj. roztoku, Penfill®: 5 zásobních vložek po 3 ml inj. roztoku, FlexPen®: 5 předplněných per po 3 ml inj. roztoku, PumpCart®: 5 zásobních vložek po 1,6 ml (odpovídající 160 jednotkám). **Uchovávání:** před otevřením při teplotě 2 °C – 8 °C. Chránit před mrazem. Během používání či jako zásobní: injekční lahvičky, Penfill® do 30 °C, chránit před chladem, mrazem a světlem. FlexPen® při teplotě do 30 °C. Lze uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem a světlem. PumpCart®: během používání do 37 °C, jako zásobní do 30 °C. Chraňte před chladem, mrazem a světlem. **Doba použitelnosti:** před otevřením 30 měsíců. Během používání nebo jako zásobní: injekční lahvičky, Penfill®, FlexPen®: maximálně 4 týdny do 30 °C. NovoRapid® PumpCart®: jako zásobní až 2 týdny do 30 °C. Poté může být používán až 7 dní při teplotě do 37 °C v inzulínových infuzních pumpových systémech. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení/prodloužení:** 7.9.1999/30.4.2009. **Datum poslední revize textu:** 09/2020. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880-Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** lahvičky: EU/1/99/119/001, Penfill®: EU/1/99/119/003, FlexPen®: EU/1/99/119/009, PumpCart®: EU/1/99/119/024. **Další informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Mississippi House, Karolinská 706/3, 186 00, Praha 8 – Karlín.

CZ22FSP00033

References:

1. SPC přípravku Fiasp®
2. Heise T et al. Clinical Pharmacokinetics. 2016
3. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, et al. Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26-week multicenter, active controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). Diabetes Care. doi:10.2337/dc16-1771
4. SPC přípravku NovoRapid®



Důvody nedostatečného využívání okamžitého monitorování glukózy u českých diabetiků 1. typu

Ne všichni pacienti s diabetem 1. typu, u nichž by bylo vhodné okamžité monitorování glukózy (FGM), ho chtějí využívat, a to i přes jeho plnou úhradu pojišťovnou. Přednášející na sympoziu společnosti Abbott na diabetologických dnech v Luhačovicích se zabývali možnými důvody tohoto stavu. Docentka Silvie Lacigová prezentovala výsledky průzkumu, pomocí kterého se podařilo vytipovat prediktory odmítání užívání senzorů. PhDr. Markéta Zajčová, jako klinický psycholog, rozebrala překážky na straně lékaře i pacienta, které mohou bránit ochotě diabetiků využívat tuto moderní technologii.

Psychologické aspekty technologií v diabetologii

doc. MUDr. Silvie Lacigová, Ph.D.
(Diabetické centrum, I. interní klinika FN Plzeň)

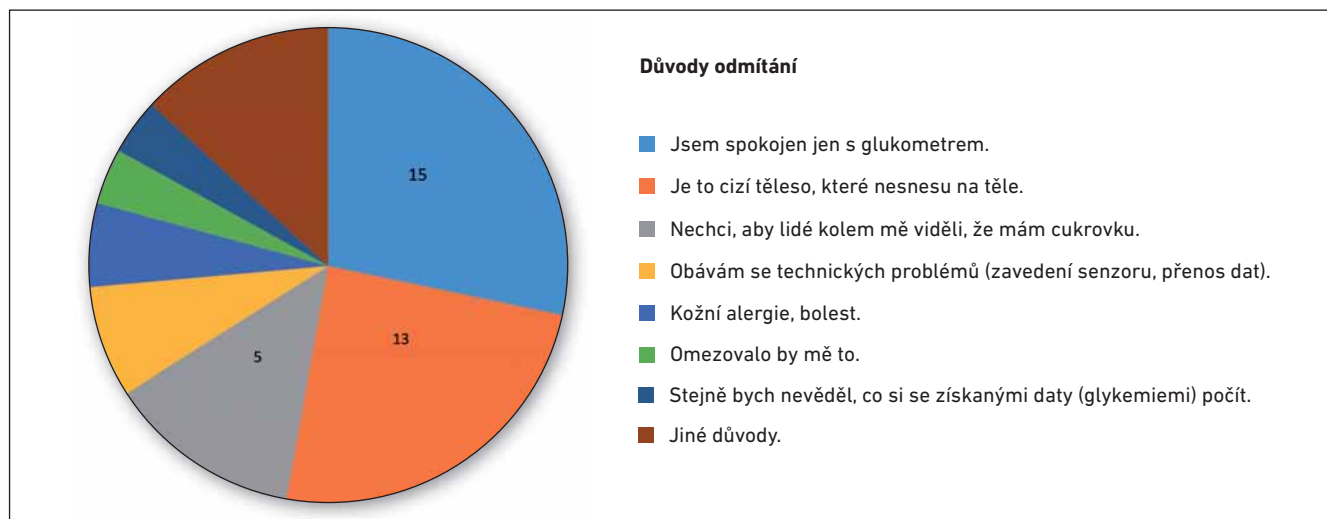
Role moderních technologií, jako je kontinuální nebo okamžité monitorování glukózy, v léčbě diabetu narůstá. Jejich používání koreluje s lepší glykemickou kompenzací, snížením výskytu glykemií i lepší kvalitou života.¹ Přesto jejich výhody nevyužívají všichni pacienti.

V roce 2021 proběhla v ČR studie, jejímž cílem bylo zjistit, jaké jsou důvody odmítání používání systému FGM FreeStyle Libre (FSL), jaká je charakteristika těchto nemocných a v čem se liší od pacientů, kteří FSL využívají (antropometricky, sociodemograficky, metabolicky a psychologicky). Jednalo se o monocentrickou, observační, dotazníkovou, neanonymní studii, která proběhla od května do srpna 2021. Ze 690 pacientů s diabetem 1. typu na daném pracovišti odmítalo FGM 84. Po vyřazení nemocných starších 75 let a jedinců s těžkým nebo

psychiatrickým onemocněním bylo do průzkumu přizváno 56 „odmítačů.“ Zúčastnilo se jich 66 %. Ze 40 kontrolních pacientů, kteří s oblibou používají moderní technologie, odpovědělo 82 %. Při hodnocení byly použity i 2 psychologické dotazníky – pro hodnocení stresu spojeného s diabetem (DDS, Diabetic distress score)^{2,3} a pro hodnocení typu osobnosti dle lokalizace těžiště kontroly – kdy osoba, která se cítí být unášena osudem, má externí těžiště kontroly, a osoba, která má osud pevně ve vlastních rukou, má interní těžiště kontroly (MHLC, Multidimensional Health Locus of Control Scale).⁴

Výsledky ukázaly důvody odmítání a jejich zastoupení, jak ukazuje obrázek 1. Za faktor, který by je přesvědčil k užívání FGM, uvedlo 13 pacientů senzor zaváděný bez porušení kůže, 7 zhoršení kompenzace diabetu, další nemocní by naopak preferovali implantaci senzoru pod kůži a 9 uvedlo, že je k používání senzoru nepřesvědčí nic.

Z porovnávaných parametrů byli diabetici odmítající FGM, na rozdíl od pacientů využívajících moderní technologie,



Obrázek 1 Důvody odmítání FSL u pacientů s diabetem 1. typu



významně starší (49 vs. 37 let), měli delší trvání diabetu (23,4 vs. 18,6 roku) a častěji se jednalo o muže (61 vs. 38 %). Skupiny se nelišily z hlediska vzdělání, kompenzace diabetu, bydliště, komorbidit, BMI, ani přítomnosti diabetických komplikací. Z psychologických výsledků bylo zjištěno, že pacienti odmítající FGM více spoléhají na lékaře než sami na sebe. Naopak uváděli v porovnání s pacienty využívajícími FGM menší interpersonální distres. Tyto rozdíly mezi skupinami byly významné i po adjustaci na věk.

Navržený model predikce přijetí nebo odmítnutí FGM ukázal, že vyšší věk, externí těžiště kontroly (tj. představa, že jsme unášeni osudem) a částečně i mužské pohlaví jsou prediktory odmítnutí FGM a větší interpersonální distres je naopak prediktorem přijetí přístroje.

Proč nemá každý diabetik 1. typu senzor?

PhDr. Markéta Zajícová, Ph.D.

(klinický psycholog, I. interní klinika FN Plzeň)

Podle průzkumu publikovaného v lednu 2022⁵ dostalo nějaký senzor 58 % pacientů s diabetem 1. typu, kteří se během posledních tří měsíců dostavili na kontrolu. Tento podíl se oproti roku 2020 téměř zdvojnásobil, ale stále je vzhledem k přínosu a dostupnosti FGM dosti nízký. Nejvyšší podíl pacientů se senzory mají diabetologická centra (75 %), dále nemocnice (66 %) a nejméně ambulance (44 %).

Důvodem nízkého využívání senzorů může být pacient, který technologie odmítá nebo nezvládá, lékař, který je příliš přísný nebo naopak příliš benevolentní, dále nedostatek času lékaře nebo nedostatečná edukace pacienta. V některých případech samozřejmě nelze moderní technologie použít z důvodu komorbidit pacienta.

Většina lékařů se domnívá, že hlavním důvodem je odmítnutí FGM ze strany nemocného. Na vině může být neznalost pacienta, který nechápe podstatu onemocnění ani princip technologie, nebo špatně nastavený vztah s lékařem a z něj vyplývající nedůvěra. Dalšími příčinami může být špatná zkušenost pacienta s dřívější technologií, která mohla být zastaralejší a méně uživatelsky příjemná, nebo jeho obavy z reakce okolí na senzor (je hloupý, když to bez senzoru nezvládne), z bolestivosti, omezení, trvalosti nošení, nebo také pocit, že technologie je všudypřítomná, neustále měří a má ho pod stálým dohledem. Lékař má mnohdy pocit, že ví, co je problémem daného pacienta a rovnou mu dává rady. Je ale nutné se pacienta nejprve zeptat a věřit, že zná odpověď, případně mu prostřednictvím otázek pomoci se zo-

rientovat v situaci. Pacient se nad otázkami musí zamyslet sám a dostat šanci vyjádřit své obtíže, obavy, postoje. Stav pacienta je vždy odrazem lékaře. Proto je důležité i neverbální chování, navázání vztahu mezi lékařem a pacientem, ale také psychohygienu a sebekpeče pro lékaře.

Tipy a doporučení

Když lékař doporučuje pacientovi s diabetem FGM, měl by se vyvarovat poučování, příkrášlování nebo strašení. Není vhodné vystupovat jako autorita a ukazovat pacientovi, že postupuje špatně. Přínosné ale není ani slibování nespelnitelného a zmiňování nereálného. Lékař by také neměl prosazovat vlastní pohled a názor beze snahy pochopit přístup a pohled pacienta. Naopak by se měl pacienta více ptát, oceňovat jeho úspěchy a vyjádřit pochopení. Při komunikaci s pacientem je tedy třeba klást více otázek, než dávat instrukci a návodů. Vždy je dobré najít i drobnost, za kterou lze pacienta pochválit. A snažit se pochopit perspektivu pacienta.

Závěr

Po > 3 letech používání FSL je zjevné, že někteří pacienti s diabetem 1. typu odmítají FGM. Nejde přitom o nespolupracující nemocné. Provedený průzkum ukázal, že prediktorem odmítnutí této přínosné moderní technologie, která pacientům zjednodušuje život, je vyšší věk, externí těžiště kontroly a mužské pohlaví. Z uvedeného jasně vyplynula i úloha psychologa v diabetologii. Pro maximální využití přínosných technologií v diabetologii je důležitá kvalitní komunikace mezi lékařem a pacientem, prostor daný nemocnému k vyjádření vlastních postojů, obtíží a obav, ale také spokojenost a sebekpeče lékaře o vlastní tělo a duši.

(red)

Zdroje:

1. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, et al. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 2016 Nov 5; 388(10057): 2254-2263.
2. Polonsky WH, Fisher L, Earles J, et al. Assessing psychosocial distress in diabetes: development of the diabetes distress scale. *Diabetes Care* 2005 Mar; 28(3): 626-631.
3. Fisher L, Hessler DM, Polonsky WH, Mullan J. When is diabetes distress clinically meaningful?: establishing cut points for the Diabetes Distress Scale. *Diabetes Care* 2012 Feb; 35(2): 259-264.
4. Wallston KA, Wallston BS, DeVellis R. Development of the Multidimensional Health Locus of Control (MHLC) Scales. *Health Educ Monogr* 1978 Spring; 6(2): 160-70.
5. IPSOS Healthcare: Modern DM1 Treatment. Final Report. January 2022.



JDE TO I BEZ PÍCHÁNÍ DO PRSTU

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



**FreeStyle
Libre**

SYSTÉM PRO OKAMŽITÉ MONITOROVÁNÍ GLUKÓZY



life. to the fullest.

Abbott

Čtečka FreeStyle Libre

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

Senzor FreeStyle Libre

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

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

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

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

© 2022 Abbott. ADC-53510 v1.0 3/22.



Léčba ran u pacientů se syndromem diabetické nohy s využitím lyofilizovaného transplantátu z lidské amniové membrány

Jedno ze symposií na 58. diabetologických dnech v Luhačovicích bylo věnováno krytí diabetických defektů pomocí Amniodermu®. MUDr. Miroslav Koliba objasnil způsob přípravy tohoto lyofilizovaného štěpu z lidské placenty a zdůraznil jeho výhodné vlastnosti zahrnující urychlení hojení rány, snížení její bolestivosti, omezení jizvení a absenci imunogenity. Účinnost Amniodermu® doložil i výsledky dvou českých studií. Rozebral jeho indikace a podmínky úhrady při použití na specializovaných pracovištích včetně diabetologie. MUDr. Johana Venerová prezentovala výsledky farmakoekonomické analýzy použití aloštěpu z lidské placentární membrány v USA při léčbě diabetického defektu dolní končetiny, které ukázaly, že v porovnání se standardním postupem jde o celkově méně nákladnou terapii i při vyšší ceně samotného produktu. Úspory jsou dány nižším počtem hospitalizací, rehospitalizací, návštěv na pohotovosti a vysokých amputací. To je důležité zejména pro pacienty, jejich kvalitu života a celkovou mortalitu, která se po amputaci významně zvyšuje.

Amnioderm®, tkáň, která daruje život dvakrát

MUDr. Miroslav Koliba, MBA, MHA, LL.M.
(Interní klinika FN Ostrava a LF OU, Ostrava)

Zpracování amniové membrány

Amnioderm® je lyofilizovaný transplantát z lidské amniové membrány (dHAM). Amniová membrána, která je součástí lidské placenty, se díky svým regeneračním schopnostem využívá v medicíně již řadu let, např. v očním lékařství pro krytí poraněného oka. V současné době je na trhu také transplantát z amniové membrány, Amnioderm®, který vykazuje výborné výsledky při hojení dlouhodobě se nehojících ran. Amniová membrána se získává z placenty rodičky, která s tímto před porodem souhlasí. Ještě před sekci je nutné u rodičky vyloučit syfilis, HIV, žloutenku aj. Po porodu se placenta musí zpracovat do 24 hodin a lyofilizovaná membrána se uloží na 180 dnů do karantény z důvodu delší inkubační doby některých krví přenosných chorob. Rodička podstoupí za 180 dní po porodu kontrolní odběry, a teprve v případě negativního výsledku lze membránu použít. Zpracovává se lyofilizací, tj. vysušením mrazem, což je pro danou tkáň ideální způsob konzervace.

Vlastnosti Amniodermu®

Zásadní výhoda amniové membrány spočívá v obsahu biologicky aktivních molekul, zejména cytokinů a růstových faktorů, které aktivně podporují hojení. Zároveň obsahuje i kolagen a elastin a nevyvolává žádnou imunitní odpověď pacienta. Právě kombinace kolagenu s elastinem napomáhá tomu, že se rána hojí až mnohonásobně rychleji, nová tkáň je pružná, nejizevnatí a má vlastnosti zdravé kůže.¹

Amnioderm® vykazuje několik účinků:

- Mechanický – redukuje vysušování rány, poskytuje mechanickou podporu a strukturu pro uchycení, motilitu a proliferaci epitelálních a mesenchymálních buněk.
- Analgetický – chrání volná nervová zakončení v ráně a redukuje koncentraci prozánětlivých a algických cytokinů a peptidů.
- Omezení jizevnatění – brání přerůstání fibroblastů a inhibuje nadměrnou fibrotizaci.
- Epitelizační – řada obsažených růstových faktorů přímo podporuje epitelizaci. Jde zejména o epidermální růstový faktor, keratinocytový růstový faktor a růstový faktor hepatocytů, které aktivují migraci, proliferaci a diferenciaci buněk epitelu.

Amnioderm® v praxi

Amnioderm® je indikován ke krytí chronických ran po vyčerpání standardních krytí. Rány musí být čisté, granulující, bez závažné ischemie a infekce a potřebující podporu epitelizace. Kontraindikace zahrnují maligní onemocnění, alergii na gentamicin a genciánovou violeť. Ošetření a převaz rány s aplikací Amniodermu® je nový výkon v sazebníku VZP pro odbornost diabetologie, dermatovenerologie, chirurgie, cévní chirurgie a geriatrické s číslem výkonu 13067. Amnioderm® je tak plně hrazen ze zdravotního pojištění při splnění indikačních kritérií a dalších 3 podmínek: 1) pracoviště plní interní/externí hodnocení kvality a bezpečí zdravotních služeb (dle zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách), 2) jde o registrované pracoviště pro hojení ran České společnosti pro léčbu rány (ČSLR) či registrovanou podiatrickou ambulanci a 3) pracoviště obdrželo certifikát Institutu pro hojení ran a transplantaci amniové membrány. Seznam certifikovaných pracovišť je uveden na <http://www.cslr.cz/Informace-pro-praxi/>



Databaze-certifik-pracovišť/, seznam podiatrických ambulancí na <https://www.diab.cz/podiatricke-ambulance>.

Důkazy z klinických studií

Přínos Amniodermu® v terapii chronických ran různé etiologie potvrdila i česko-slovenská prospektivní, multicentrická studie, která proběhla v roce 2018.² Zařadila 16 pacientů ze 7 pracovišť a po dobu studie proběhlo 166 aplikací Amniodermu®. K úplnému uzavření rány došlo v 50 % případech. U dalších 37 % ran bylo pozorováno výrazné zmenšení rány a pouze 13 % ran na léčbu nereagovalo. Pacienti navíc uváděli vymizení bolestivosti a svědění. Další práce, která proběhla v Podiatrické ambulanci v Ostravě Vratimově, retrospektivně hodnotila účinnost Amniodermu® v léčbě diabetických defektů. V tomto hodnocení zahrnujícím 16 nehojících se ran u 12 diabetiků léčených v letech 2020–2022 vedla aplikace Amniodermu® k úplnému vyhojení 56,3 % ulcerací a k nejméně 50% zmenšení plochy dalších 37,5 % ulcerací. Výsledky budou prezentovány na konferenci Diabetic Foot Study Group v září 2022 v Bratislavě.

Závěr

Amnioderm® je lyofilizovaný transplantát z lidské amniové membrány, určený k hojení nehojících se ran. Snižuje bolestivost rány, napomáhá jejímu uzavření, podporuje granulaci a epitelizaci, omezuje jizvení, má krycí funkci a není imunogenní. Je vhodný na rány s čistou spodinou bez známek zánětu a infekce s dostatečnou průchodností cév v okolí rány. Je k dispozici v 7 velikostech od 2 x 3 po 6 x 6 cm. Je doporučen u spolupracujících pacientů včetně dobře kompenzovaných diabetiků, kteří nemají alergii na gentamicin a genciánovou violeť.

Ekonomický efekt léčby aloštěpy z lidské placentární membrány u pacientů s diabetickým defektem dolní končetiny v USA

MUDr. Johana Venerová

(Diabetologické centrum, Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha)

Léčba diabetické nohy

Syndrom diabetické nohy (SDN) je častou a závažnou komplikací diabetu. Kumulativní riziko vzniku ulcerace v průběhu života má až 34 % diabetiků. Defekty se obtížně hojí, často se stávají chronickými, vykazují zvýšené riziko infekčních komplikací a amputace končetiny. Částečnou amputaci dolní končetiny podstoupí až 12 % pacientů se SDN.

Léčbu SDN zajišťuje multidisciplinární tým. Jejím cílem je co nejrychleji zhojit defekt, a zabránit tak amputaci. Standardní léčba diabetického defektu zahrnuje debridement, vlhké

hojení, léčbu infekce a ischemie a vhodné odlehčení končetiny. Dochází-li ke stagnaci hojení, je doporučeno zařadit do léčebného plánu některou moderní metodu léčby rány. Jedná se o krytí s obsahem kolagenu, biologická krytí a kožní náhrady, rekombinantní růstový faktor získaný z destiček, destičkami obohacenou plazmu, krytí s obsahem stříbra, léčbu podtlakem a hyperbarickou oxygenoterapií.³ Jednou z možností jsou aloštěpy z lidské placentární membrány, které obsahují růstové faktory, kolagen a buňky. Jejich přínos při hojení diabetických ulcerací nohy ukázala již v roce 2013 prospektivní, randomizovaná studie provedená v USA. Po 4 týdnech vedlo krytí aloštěpem z lidské placentární membrány ke zmenšení plochy ran u 97 % pacientů v porovnání se 32 % při běžné péči. Po 6 týdnech byl podíl zmenšených ran 98 % ve skupině s aloštěpem a -2 % ve skupině se standardní péčí.⁴ Pro hojení chronických ran byla od té doby vyvinuta řada produktů odvozených z různých složek placenty a pupečníku. Zpracování amniové membrány kryokonzervací umožňuje zachovat růstové faktory i živé buňky.

Ekonomické aspekty léčby diabetických defektů dolní končetiny aloštěpy z dehydratované lidské amnion chorionové membrány (dHACM)

U moderní finančně nákladnější léčby je vždy třeba posoudit nákladovou efektivitu. Nedávno publikovaná retrospektivní analýza, která hodnotila výsledky léčby diabetického defektu dolní končetiny při použití standardních nebo moderních postupů, zahrnovala i ekonomické aspekty terapie.^{5,6} Analyzováno bylo téměř 70 000 pacientů s diabetem starších 65 let (průměrný věk 70 let, 70 % mužů) z databáze Medicare, kteří byli léčeni pro LEDU v období 1. 10. 2015–1. 10. 2019. Součástí analýzy bylo i porovnání nákladové efektivity při použití standardní léčby a dHACM při dodržení doporučeného postupu použití.

V analyzované skupině pacientů byly vytvořeny 3 srovnatelné kohorty podle propensity skóre, které se lišily typem použité léčby LEDU (standardní léčba, léčba dHACM při dodržení doporučeného postupu použití, moderní léčba jiná než dHACM při dodržení doporučeného postupu použití). Během 1 roku byla hodnocena doba do návštěvy na pohotovosti, do hospitalizace, do rehospitalizace, do vysoké amputace a do nízké amputace. Z hlediska těchto klinických parametrů léčba dHACM ve srovnání se standardní léčbou prokázala významně vyšší účinnost.

Pro ekonomickou analýzu byli pacienti v obou terapeutických ramenech rozděleni do 6 skupin: 1) zhojený defekt po terapii, 2) nezhojený defekt po terapii, 3) zhojený defekt po nízké amputaci, 4) nezhojený defekt po nízké amputaci, 5) zhojený defekt po vysoké amputaci a 6) nezhojený defekt po vysoké amputaci. Během 1. roku nebyla výše výdajů konstantní, pacient mohl být zařazen do jiné skupiny, např. když



po nízké amputaci následovala vysoká. Během 2.–5. roku zůstal pacient zařazený ve stejné skupině a finanční výdaje byly počítány podle typu skupiny do ukončení studie/smrti pacienta. Celkové výdaje na návštěvy pohotovosti, hospitalizace i rehospitalizace byly nižší v rameni s dHACM. Se standardní léčbou byly srovnatelné pouze náklady na ambulantní péči. Výsledky také ukázaly, že dHACM bylo s dodržáním doporučeného postupu použití, tj. zahájení léčby 30–45 dnů od vzniku defektu a pravidelná aplikace po 7–14 dnech, léčeno méně než 10 % pacientů.

Závěr

Výsledky analýzy prokázaly, že léčba diabetického defektu dolní končetiny s dHACM při dodržení doporučeného postupu použití zajišťuje u pacientů Medicare lepší klinické výsledky (méně vysokých amputací, méně hospitalizací, rehospitalizací a návštěv na pohotovosti) než léčba standardní, a to celkově za nižší cenu i při vyšších nákladech na samotnou moderní terapii. (red)


Zdroje:

1. Leal-Marín S, Kern T, Hofmann N, et al. Human Amniotic Membrane: A review on tissue engineering, application, and storage. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2021 Aug; 109(8): 1198-1215.
2. Schmiedova I, Ozanova Z, Stastna E, et al. Case Report: Freeze-Dried Human Amniotic Membrane Allograft for the Treatment of Chronic Wounds: Results of a Multicentre Observational Study. *Front Bioeng Biotechnol* 2021 Jun 24; 9: 649446.
3. Greer N, Foman NA, MacDonald R, Dorrian J, Fitzgerald P, Rutks I, Wilt TJ. Advanced wound care therapies for nonhealing diabetic, venous, and arterial ulcers: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013 Oct 15; 159(8): 532-42.
4. Zelen CM, Serena TE, Denozieri G, Fetterolf DE. A prospective randomised comparative parallel study of amniotic membrane wound graft in the management of diabetic foot ulcers. *Int Wound J* 2013 Oct; 10(5): 502-507.
5. Armstrong DG, Tettelbach WH, Chang TJ, et al. Observed impact of skin substitutes in lower extremity diabetic ulcers: lessons from the Medicare Database (2015-2018). *J Wound Care* 2021 Jul 1; 30(Sup7): S5-S16.
6. Tettelbach WH, Armstrong DG, Chang TJ, et al. Cost-effectiveness of dehydrated human amnion/chorion membrane allografts in lower extremity diabetic ulcer treatment. *J Wound Care* 2022 Feb 1; 31(Sup2): S10-S31.

AMNIODERM®

TKÁŇ, KTERÁ DARUJE ŽIVOT DVAKRÁT

- + snižuje bolestivost rány
- + napomáhá uzavření rány
- + podporuje granulaci a epitelizaci
- + omezuje jizvení tkáně
- + má krycí funkci (zabraňuje dráždění hojící se rány a vstupu infekcí)
- + podporuje novotvorbu cév
- + není imunogenní



**Lyofilizovaný
transplantát
z lidské amniové
membrány
(dHAM) vhodný
k podpoře léčby
chronických ran.**

Fairbairn NG, Randolph MA, Redmond RW. The clinical application of human amnion in plastic surgery. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2014; 67: 662-675.

www.amnioderm.cz

Určeno pro odbornou veřejnost

Zentiva, k. s., marketingové oddělení
U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika, www.zentiva.cz

ZENTIVA

Komorbidity spojené s nadváhou a obezitou ohrožují a omezují život pacientů.²

S VYŠŠÍM BMI STOUPÁ RIZIKO KOMORBIDIT²

- Příčinou neúspěšného hubnutí jsou často **nezvladatelné chutě**.^{3,4}



Mysimba[®]

(naltrexone HCl/bupropion HCl)

8 mg / 90 mg • tablety s prodlouženým uvolňováním



Mysimba **zvyšuje šanci na úspěšné hubnutí**, omezuje hlad a potlačuje nezvladatelné chutě.^{1,5}

Zkrácené informace o přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název: Mysimba 8mg/90 mg tablety s prodlouženým uvolňováním. **Složení:** Jedna tableta obsahuje naltrexoni hydrochloridum 8 mg, což odpovídá naltrexonom 7,2 mg a bupropioni hydrochloridum 90 mg, což odpovídá bupropionem 78 mg. **Indikace:** Přípravek je indikován jako doplněk k dietě se sníženými obsahem kalorií a při zvýšené fyzické aktivitě v rámci řízení tělesné hmotnosti u dospělých pacientů (≥ 18 let) s počátečním indexem tělesné hmotnosti (Body Mass Index, BMI) ≥ 30 kg/m² (obezita) nebo ≥ 27 kg/m² až < 30 kg/m² (nadváha) za přítomnosti jedné nebo více přidružených chorob souvisejících s hmotností (např. diabetes 2. typu, dyslipidemie nebo kontrolovaná hypertenze). Léčba přípravkem musí být přerušena po 16 týdnech, pokud pacienti neztrátili alespoň 5 % své původní tělesné hmotnosti. **Dávkování a způsob podání:** Po zahájení léčby by dávka měla být zvyšována v průběhu 4 týdnů následovně: Týden 1: Jedna tableta ráno; Týden 2: Jedna tableta ráno a jedna tableta večer; Týden 3: Dvě tablety ráno a jedna tableta večer; Týden 4 a dále: Dvě tablety ráno a dvě tablety večer. Maximální denní dávka přípravku Mysimba jsou dvě tablety 2x denně v celkové dávce 32 mg naltrexon-hydrochloridu a 360 mg bupropion-hydrochloridu. Naltrexon/bupropion by má být s opatrností používán u pacientů nad 65 let a není doporučen u pacientů nad 75 let. Perorální podání. Tablety se polykají celé s dostatečným množstvím vody. Tablety se přednostně užívají s jídlem. Tablety se nesmí řezat, kousat ani dít. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku; pacienti s nekontrolovanou hypertenzí; pacienti s aktuálním záchvatovým onemocněním nebo epileptickými záchvaty v anamnéze; pacienti podstupující akutní vysazení alkoholu nebo benzodiazepinů; pacienti s anamnézou bipolární poruchy; pacienti užívající souběžnou léčbu obsahující bupropion nebo naltrexon; pacienti se současnou nebo předchozí diagnózou bulimie nebo anorexie nervosa; pacienti v současné době závislí na chronicky podávaných opioidech nebo opioidních agonistech (např. mefhadon) nebo u pacientů s akutním vysazením opioidů; pacienti užívající současně podávané inhibitory monoaminoxidázy. Mezi vysazením IMAO a zahájením léčby kombinací naltrexon/bupropion by mělo uplynout minimálně 14 dní. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater; pacienti s terminálním selháním ledvin nebo těžkou poruchou funkce ledvin. **Zvláštní upozornění:** Sebevražda a sebevražedné chování: Metaanalýza placebem kontrolovaných studií s antidepresivy u dospělých pacientů s psychiatrickými poruchami ukázala zvýšené riziko sebevražedného chování při užívání antidepresiv u pacientů mladších než 25 let. Důkladné sledování pacientů, zejména pacientů s vysokým rizikem sebevražedného chování, by mělo doprovázet léčbu kombinací naltrexon/bupropion především na začátku léčby a při změně dávkování. **Záchvaty:** Je třeba zvýšené opatrnosti při předepisování kombinace naltrexon/bupropion u pacientů s predispozičními faktory, které mohou zvýšit riziko záchvatů, zahrnujících: anamnézu poranění hlavy; nadměrnou konzumaci alkoholu nebo závislost na kokainu nebo stimulantech; vzhledem k tomu, že léčba naltrexonem/bupropionem může mít za následek snížení hladiny glukózy u pacientů s diabetem, má se dávka inzulínu anebo perorálních antidiabetických léčivých přípravků posoudit, aby se minimalizovalo riziko hypoglykémie, která může predisponovat pacienty k záchvatu; současně podávání léčivých přípravků, které mohou snížit práh pro vznik záchvatu, zahrnující antipsychotika, antidepresiva, antimalarika, tramadol, theofylin, systémové steroidy, chinolony a sedativní antihistaminika. Pacienti užívající opioidní analgetika; podávání přípravku pacientům podstupujícím chronickou léčbu opioidy je kontraindikováno. **Alergické reakce:** V klinických studiích s bupropionem byly hlášeny anafylaktoidní/anafylaktické reakce. Serotoninový syndrom: Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy serotoninového syndromu. Laktóza: Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami intolerance galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat. **Interakce:** Bupropion je metabolizován na svůj hlavní aktivní metabolit hydroxybupropion především cytochromem P450 CYP2B6; proto existuje potenciál pro interakce při současném podávání s léčivými přípravky, které indukují nebo inhibují CYP2B6. Přestože není metabolizován izoenzymem CYP2D6, bupropion a jeho hlavní metabolit hydroxybupropion inhibují CYP2D6 dráhu a existuje možnost ovlivnění léčivých přípravků metabolizovaných CYP2D6. Souběžné podávání bupropionu s léky, které jsou metabolizovány izoenzymem CYP2D6, mezi které patří určitá antidepresiva (SSRI a mnoho tricyklických antidepresiv, např. desipramin, imipramin, paroxetin), antipsychotika (např. haloperidol, risperidon a thioridazin), beta-blokátory (např. metoprolol) a antiarytmika typu 1C (např. propafenon a flekainid), se má provádět s opatrností a mělo by se zahájit na spodní hranici dávkového rozsahu souběžné podávaného léčivého přípravku. **Těhotenství a kojení:** Naltrexon / bupropion by neměl být užíván během těhotenství nebo u žen, které se v současnosti pokoušejí otěhotnět. Naltrexon / bupropion by neměl být používán během kojení (vylučuje se do mateřského mléka). Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se fertility při kombinovaném použití naltrexonu a bupropionu. **Nežádoucí účinky:** Závažné nežádoucí účinky zahrnují: sebevražedné myšlenky a deprese, záchvaty, erythema multiforme a Stevensův-Johnsonův syndrom, rhabdomyolýza. Další velmi časté nežádoucí účinky zahrnují: Nevolnost (pocit na zvracení), zvracení, zácpa, bolest hlavy. Dalšími častými nežádoucími účinky jsou: úzkost, závrat, pocit závratě, Tremor, potíže se spánkem, dysgeusie, sucho v ústech, potíže s koncentrací, pocit únavy a ospalosti, Tinnitus, rychlá nebo nepravidelná srdeční akce, návaly horka, zvýšený krevní tlak, bolest v břiše, hyperhidróza, vyrážka, pruritus, alopecie, podrážděnost, pocity nervozity. **Držitel registračního rozhodnutí:** Orexigen Therapeutics Ireland Limited, Dublin 2, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/14/988/001 **Balení dostupné na trhu:** 112 tablet. **Datum revize textu:** Listopad 2021. Před předepsáním se seznámte s úplným souhrnem údajů o přípravku. Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci o přípravku získáte na adrese: PharmaSwiss ČR, s.r.o., Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praha 7. URČENO PRO ODBORNOU VEREJNOST.

REFERENCE:

- 1) SPC Mysimba, datum poslední revize listopad 2021
- 2) Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. JAMA. 2003;289(11):76-79.
- 3) Greenway FL. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. Int J Obes (Lond). 2015;39(8):1188-1196.
- 4) Reichelt AC, Westbrook RF, Morris MJ. Integration of reward signaling and appetite regulating peptide systems in the control of food-cue responses. Br J Pharmacol. 2015;172(22):5225-5238.
- 5) Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Telang F. Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2008;363(1507):3191-3200.

PharmaSwiss
Choose More Life
BAUSCH Health

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c, Praha 7 170 00
Tel.: +420 234 719 600
E-mail: czech.info@bauschhealth.com
www.pharmaswiss.cz



OREXIGEN

Mysimba[®] is a registered trademark of
Nalprocion Pharmaceuticals LLC
© 2020 Nalprocion Pharmaceuticals LLC
MYS-0198-001 10/20





Obezita – nemoc těla nebo duše?

Na konci března 2022 proběhly v Praze a v Brně odborné semináře věnované léčbě obezity v současné situaci. Reagovaly na prudký nárůst prevalence obezity během opatření proti šíření SARS-CoV-2. Zejména práce a studium z domova vedly ke změnám v množství a druhu konzumovaných potravin, v realizaci fyzické aktivity a k průměrnému nárůstu hmotnosti o 4–6 kg. MUDr. Dita Pichlerová, Ph.D., se ve své přednášce věnovala především medikamentózní léčbě obezity. Zdůraznila, že znovunabytá kontrola nad stravováním, dosažená díky farmakoterapii, významně pomáhá dodržet doporučený stravovací režim a redukovat tělesnou hmotnost. Pokles tělesné hmotnosti větší než při samotných režimových opatřeních je doložen např. při podávání fixní kombinace bupropion a naltrexon (Mysimba®). MUDr. Jozef Čupka, MPH, se podělil o praktické zkušenosti s léčbou obezity. Doporučil otevření speciální poradny v rámci ordináčnických hodin ambulance, vytipování pacientů, kteří chtějí snížit váhu pomocí krátké intervence, stanovit reálné cíle a pacienty pravidelně kontrolovat. Jak uvedl, kromě farmakoterapie lze využít i podporu pracovní skupiny pro preventabilní onemocnění SVL ČLS JEP. PhDr. Šárka Slabá, Ph.D., v rámci závěrečného workshopu prozradila několik tipů pro dobrou komunikaci mezi lékařem a pacientem, který potřebuje redukovat hmotnost. Komunikaci rozdělila do 5 základních kroků. Tyto základní znalosti z psychologie mohou velmi usnadnit klinickou praxi.

Moderní terapie obezity

MUDr. Dita Pichlerová, Ph.D.

(Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha; OB klinika, Praha; Centrum pohybové medicíny Pavla Koláře, Praha)

Problém nadváhy a obezity

Z důvodu nárůstu počtu osob s nadváhou a obezitou (BMI > 25 kg/m²) během opatření proti šíření SARS-CoV-2 v ČR o 880 000, dosáhl podíl těchto jedinců v české populaci dvou třetin. Procentuálně je podíl obézních vyšší u mužů a stoupá s věkem. Mezi jedinci staršími 46 let má ideální váhu jen 20–22 %. Obezita je přitom spojena s četnými komorbiditami, jako je diabetes 2. typu, kardiovaskulární (KV) onemocnění, spánková apnoe, trombóza, dna, bolest zad, artróza, žlučnickové kameny, NAFLD (nealkoholické tukové jaterní onemocnění), inkontinence, neplodnost, deprese či úzkost.¹⁻⁷ Intervence nadváhy a obezity je i při dosažení poklesu tělesné hmotnosti spojena s tzv. jo-jo efektem, a to 95 % do 5 let od intervence.⁸

Medikamentózní léčba obezity

Příjem a výdej energie podléhá neurohumorální regulaci, která brání organismu v poklesu tělesné hmotnosti a je vůči těžko překonatelná. U obézních jedinců se přidává ještě nucení jíst z důvodu prožívaných emocí. Proto bychom měli pacientům při léčbě obezity nabídnout medikamentózní pomoc. Ta přichází na řadu u jedinců s BMI > 30 kg/m², nebo s BMI > 27 kg/m², pokud mají komplikace. K dispozici jsou dnes léky klinicky ověřené, s prokázanou KV protektivitou a minimem nežádoucích účinků. Mluvíme zejména o kom-

binaci naltrexon + bupropion a o liraglutidu podávaném s.c. 1x denně v dávce 0,6–3 mg. Mezi starší a již málo používané léky patří orlistat, fentermin, fluoxetin a kombinace kofein + efedrin. V letošním roce by měl být pro terapii obezity dostupný také s.c. semaglutid podávaný jen 1x týdně. Při preskripci medikamentózní léčby obezity je ale třeba pacientům zdůraznit, že léky jsou pouze doplňkem další intervence zahrnující zdravé stravování, pitný režim a pravidelný pohyb.

Kombinace bupropion + naltrexon (Mysimba®)

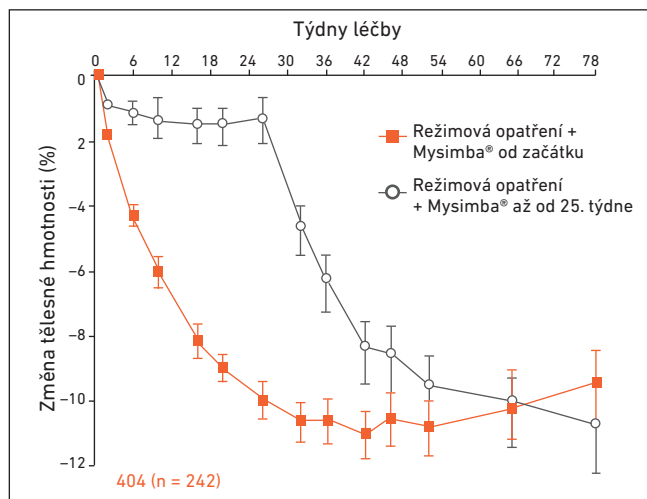
Bupropion se podává v terapii depresivních onemocnění a odvykání kouření, ale snižuje také příjem potravy, protože inhibuje zpětné vychytávání dopaminu a noradrenalinu a aktivuje hypotalamickou anorexigenní osu. Naltrexon je opioidní antagonistu užívaný při léčbě závislosti na opioidech a alkoholu. Díky inhibici opioidních neuronů tlumících anorexigenní osu a inhibici systému „odměňování“ v CNS snižuje příjem potravy.⁹

S kontraindikacemi této fixní kombinace se v praxi setkáváme velmi málo. Nesmí se podávat u pacientů s nekompenzovanou hypertenzí, s epileptickými záchvaty, bipolární poruchou, bulimií nebo anorexií v anamnéze, s tumorem CNS, dále během akutního vysazení alkoholu, benzodiazepinů nebo opioidů a při těžké poruše funkce jater nebo terminálním selhání ledvin. Dále se kombinace bupropion + naltrexon nemá podávat u nemocných léčených inhibitory monoaminoxidázy a 14 dní po jejich vysazení.⁹



Nežádoucí účinky této kombinace se neobjevují často a k vysazení vedou u < 10 % léčených. Jedná se převážně o mírné a přechodné gastrointestinální účinky, které se objevují většinou v období titrace dávky, a dále závratě a bolesti hlavy. Pacienta je třeba o této možnosti předem informovat. V případě jejich výskytu je možné prodloužit období titrace nebo se v titraci vrátit o krok zpět až do vymizení příznaků. Nelze-li dosáhnout plné terapeutické dávky, lze v praxi připustit možnost nižšího dávkování.

Studie zahrnující 404 pacientů doložila 4x rychlejší hubnutí s kombinací bupropion + naltrexon v porovnání se samotnými dietními a pohybovými opatřeními (obr. 1).¹⁰ Další práce¹¹ hodnotila vliv medikamentózní léčby obezity na bažení po jídle. Autoři využili validovaný dotazník monitorující jídelní chování. U více než 3 000 pacientů bylo při podávání kombinace naltrexon + bupropion v porovnání s placebem zjištěno větší snížení hladu, snazší kontrola konzumace jídla, ale také snížení frekvence a síly bažení po jídle a snadnější odolání tomuto bažení. Omezení chutí a lepší kontrola jídelního chování byly pozorovány již za 8 týdnů od zahájení léčby. Navíc bylo zjištěno, že čím lepší byla počáteční kontrola chutí/jídelního chování, tím výraznější byl dlouhodobý pokles tělesné hmotnosti.



Obrázek 1. Úbytek tělesné hmotnosti u obézních jedinců při přidání kombinace naltrexon + bupropion k režimovým opatřením.¹⁰

Závěr

Chutě a hlad jsou skutečným problémem většiny obézních pacientů a hlavní příčinou selhání intervencí na snížení tělesné hmotnosti. Znalosti pacienti většinou mají. Při snižování hmotnosti ale selhávají z nedostatku vůle. Proto jim znovunabytá kontrola nad stravováním dosažená při

medikamentózní léčbě obezity významně pomáhá dodržet stravovací režim doporučený nutričním terapeutem. Farmakoterapie a bariatrie účinně zasahuje do regulačních mechanismů příjmu potravy – omezuje hlad a potlačuje chuť. Otázkou do diskuse je doživotní terapie antiobezitiky.

Současnost a budoucnost managementu nadváhy i obezity v primární péči ČR

MUDr. Jozef Čupka, MPH

(Pracovní skupina pro preventabilní onemocnění SVL ČLS JEP, Praktický lékař a Obezitologická poradna – Praha 6)

Problém obezity

Podle doporučeného postupu pro praktické lékaře zahrnuje diagnostika obezity stanovení BMI a obvodu pasu. Normální hodnoty BMI jsou v rozmezí 18,5–24,9 kg/m², normální hodnoty obvodu pasu jsou u mužů < 94 cm a u žen < 80 cm. Druhý parametr zohledňuje riziko dané rozložením tělesného tuku.

Obezita je multifaktoriální onemocnění dané faktory genetickými, environmentálními, imunitními, endokrinními, zdravotními a neurobehaviorálními. Začíná obvykle jako problém se životním stylem, který následně vede k narušení energetické regulace. To je výsledkem poruchy hypothalamických signálů. Tyto signály vedou ke zvýšení nastavené hodnoty tělesné hmotnosti daného jedince.

Důvodů, proč se věnovat léčbě obezity, je řada. V EU postihuje obezita a nadváha více než 50 % populace. Týká se 80 % pacientů s diabetem 2. typu, 35 % pacientů s ICHS a 55 % pacientů s hypertenzí. Vykazuje souvislost s nádory gastrointestinálního traktu, gynekologickými nádory, karcinomem prsu a nádory ledvin. Každé 13. úmrtí v EU souvisí s nadváhou a obezitou. A poslední roky ukázaly, že obezita je spojena se 48% zvýšením rizika těžkého průběhu COVID-19.

Obezita a COVID-19

Mechanismy spojující obezitu se závažným průběhem COVID-19 zahrnují snížené respirační funkce u obézních osob, další komorbidity provázející obezitu, jako je KV onemocnění, diabetes 2. typu, nemoci ledvin a jater a metabolické riziko dané přítomností hypertenze, prediabetu, rezistence na inzulin a dyslipidemie. Obezita a nadbytek nitrobřišního tuku jsou spojeny s nižší kardiorespirační a metabolickou rezervou a imunitní hyperreaktivitou, což nahrává vyšší závažnosti infekce SARS-CoV-2.^{13,14}

Metaanalýza 75 studií, které hodnotily souvislost mezi obezitou a COVID-19, ukázala, že obézní jedinci mají o 46 % vyšší



riziko nákazy, o 113 % vyšší riziko hospitalizace, o 74 % vyšší riziko přijetí na JIP a o 48 % vyšší mortalitu. Je známo, že u lidí s BMI > 30 kg/m² fungují nedostatečně vakcíny proti chřipce, což zřejmě platí i pro očkování proti COVID-19. Během léčby pacientů s COVID-19 bylo zjištěno, že vyšší glykemie narušuje funkci imunitních buněk a příjem mastných kyselin ovlivňuje zánětlivé reakce. Zatímco ω -6 mastné kyseliny působí prozánětlivě, ω -3 mastné kyseliny protizánětlivě. Obstrukční spánková apnoe a respirační dysfunkce u osob s obezitou zvyšují riziko pneumonie spojené s hypoventilací, plicní hypertenzí a srdečním selháním. Velký obvod pasu a větší tělesná hmotnost ztěžují péči o pacienty v nemocnicích. Náhlý nástup syndromu akutní respirační tísně, což je primární příčina úmrtnosti na COVID-19, je vyšší u jedinců s obezitou. Akumulace adipocytů navíc podporuje produkci cytokinů a prokoagulační stav s rizikem mikroembolizací.¹⁵

Léčba obezity v ambulanci

Podle nedávného průzkumu by zhruba 71 % obézních chtělo, aby zdravotník zahájil konverzaci o váze. Pouze 3 % bylo touto konverzací uraženo. Výsledky také ukázaly, že trvá 3–6 let, než obézní pacient a zdravotník začnou mluvit o hubnutí.¹⁶

Pro řešení obezity je v rámci ambulance přínosná specializovaná poradna (v rámci/návaznosti na ordinaci hodiny). V praxi to znamená vyhledat formou krátké intervence pacienty z vlastní ordinace, kteří touží snížit tělesnou hmotnost. Poradna díky prováděným výkonům zvýší příjmy ordinace, pozvedne kredibilitu a zlepší zdraví pacientů, čímž sníží náklady na léčbu komorbidit. Jako úvodní intervenci lze použít posouzení stavu (skrínigové dotazníky, laboratorní nálezy, obtíže) a informování pacienta o výsledku. Další možností je jasné doporučení ke snížení hmotnosti. Nejpoužívanější technikou krátké intervence je motivační rozhovor. Jeho cílem je vhodnými otázkami pomoci pacientovi, aby si lépe uvědomil rizika obezity a výhody snížení hmotnosti. Jako intervenci lze využít i předání edukačního materiálu nebo motivační vliv rodiny.

V rámci SVL ČLS JEP existuje Pracovní skupina pro preventabilní onemocnění. Nabízí podporu v managementu obezity v ordinaci praktického lékaře a spolupráci s nutričními terapeuty. Formou telemedicíny lze využít podporu pohybové aktivity u pacientů nezávisle na práci lékaře (aktuálně i projekt FTVS a 1. LF UK). Vede jednání na úrovni zdravotních pojišťoven o možnostech financování intervencí ze zdravotního pojištění.

V praxi je při léčbě obezity třeba zdůraznit pacientovi zdravotní dopady neléčené obezity, stanovit kolik procent váhy

je třeba redukovat, aby bylo dosaženo zdravotního přínosu a zapsat reálný cíl. Je třeba mít na mysli, že motivace nutná ke změně má při redukci hmotnosti výkyvy. Každý motivovaný pacient s nadváhou/obezitou je vhodný k farmakoterapii s ohledem na profil léku. Postupnou titrací dávky lze snížit výskyt nežádoucích účinků. Pacient by měl vědět, že obezita je celoživotní problém a že medikaci na podporu snížení nadváhy lze užívat i trvale nebo opakovaně. Před zahájením farmakoterapie je třeba probrat s pacientem cenu léku a po 3 měsících zhodnotit výsledek. Nutné je aktivně diskutovat fyzickou aktivitu a pacienta pravidelně kontrolovat včetně jídelníčku.

U obézních pacientů může pokles tělesné hmotnosti o 5 % vést k ústupu hypertenze a hyperglykemie, pokles o 5–10 % předejít rozvoji diabetu 2. typu, může zlepšit dyslipidemii, syndrom polycystických ovarií a NAFLD. Poklesem o 10–15 % lze zmírnit KV onemocnění, inkontinenci, spánkovou apnoe nebo osteoartrózu kolene a poklesem o > 15 % vést k remisi diabetu 2. typu, snížit KV mortalitu a zmírnit srdeční selhání.¹⁷⁻²¹

Závěr

Léčbu obezity lze považovat za prevenci řady nemocí. Až 80 % chronických neinfekčních nemocí (kardiovaskulárních, metabolických, nádorových) je preventabilních změnou životního stylu, který může významně prodloužit délku života ve zdraví a přinést značné finanční úspory.

Obezita – nemoc těla nebo duše?

PhDr. Šárka Slabá, Ph.D.

(Klinická psycholožka, 1. LF UK a VFN Praha)

Komunikace s pacientem o obezitě

Lékaři, kteří se nezabývají primárně léčbou obezity, často uvádějí, že je pro ně problematické, jak sdělit pacientovi, který potřebuje redukovat tělesnou hmotnost, že je obézní a je potřeba to změnit. Výzkumy ukazují, že pacienti upřednostňují výrazy „hmotnost“, „váha“, „BMI“, a nelíbí se jim výrazy „nadbytek tuku“ či „obezita“. Použití výrazů, které pacienti preferují, může zlepšit komunikaci a péči o pacienta. Lze použít věty:

- „Můžeme si dnes pohovořit o vaší hmotnosti/váze/BMI?“
- „Jaké jsou cíle, které byste si mohl stanovit, pokud jde o vaši váhu/BMI?“
- „Jakou změnou ve své životospřávě byste chtěl začít?“

Důležitá je následně také reakce pacienta. Když se začíná obhajovat, pravděpodobně cítí ze strany lékaře přílišný tlak. Někdy je pacient velmi mluvný, nedá se mu vstoupit do řeči,



což může naznačovat jeho úzkost a nejistotu. Na druhou stranu, pokud pacient nemluví téměř vůbec, měl by se lékař zamyslet nad tím, zda má dostatek prostoru a jestli je vůbec téma rozhovoru pro něj zajímavé či aktuální. Je kontraproduktivní pokračovat ve stylu komunikace, která nefunguje (poznáme hlavně podle reakce typu „ano, ale“). Naopak výhodné je reagovat především na vyjádření pacienta, která jsou směrem k žádoucí změně.

Uvádíme několik postupů, které u pacientů s potřebou redukce hmotnosti v ordinaci lékaře mohou fungovat:

- sledovat úspěchy a pokroky a pojmenovat je (uznání, ocenění),
- před každou radou se zeptat, co už pacient ví a co by ho zajímalo, a po každé radě se zeptat, co on na to,
- být empatický, více naslouchat,
- jednat s pacientem s respektem,
- opakovaně pacienta ujišťovat, že lékař rozumí jeho problémům,
- pochopit příběh: mnohdy souvisí nárůst hmotnosti se životní událostí, kterou pacient nezvládl podle svých předstáv, uznání této časové osy lékařem pak pomáhá pacientovi přijmout sám sebe a identifikovat faktory spojené se zvyšováním váhy,
- poukazovat na silné stránky: zajímat se o věci/situace, které pacient zvládl, a ocenit je, což posílí pacientovo sebevědomí a víru, že je schopen dosáhnout úspěchu.

5 kroků k efektivní komunikaci s pacientem s vyšším BMI (modifikace 5A)

1. Získání souhlasu: vyjádření empatie a pochopení.
2. Posouzení situace pacienta: identifikace příčin přibírání, cílů důležitých pro pacienta, klasifikace obezity, komorbidit a zdravotních rizik.
3. Možnosti řešení: úprava stravy a pohybu, farmakoterapie, bariatrie, kognitivně behaviorální terapie, ovlivnění spánku, stresu, psychologická podpora.
4. Konkrétní plán: nastavení reálných cílů, změna návyků, odsouhlasení dlouhodobého postupu.
5. Podpora a sledování postupu: doporučení zdrojů (informace, asistence), domluva pravidelných kontrol, pomoc s překážkami.

Závěr

Hmotnost není chování a neměla by být cílem změny chování – tím by měla úprava chování, které k tomuto stavu vedlo, tedy změna návyků a kvality života.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

Zdroje:

1. Sharma AM. M, M, M & M: a mnemonic for assessing obesity. *Obes Rev* 2010 Nov; 11(11): 808-809.

2. Guh DP, Zhang W, Bansback N, et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009 Mar 25; 9: 88.
3. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 2010 Mar; 67(3): 220-229.
4. Simon GE, Von Korff M, Saunders K, et al. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch Gen Psychiatry* 2006 Jul; 63(7): 824-830.
5. Church TS, Kuk JL, Ross R, et al. Association of cardiorespiratory fitness, body mass index, and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2006 Jun; 130(7): 2023-2030.
6. Li C, Ford ES, Zhao G, et al. Prevalence of self-reported clinically diagnosed sleep apnea according to obesity status in men and women: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006. *Prev Med* 2010 Jul; 51(1): 18-23.
7. Hosler AS. Prevalence of self-reported prediabetes among adults participating in a community-based health awareness program, New York State. *Prev Chronic Dis* 2009 Apr; 6(2): A48. Epub 2009 Mar 16.
8. Wadden TA. Treatment of obesity by moderate and severe caloric restriction. Results of clinical research trials. *Ann Intern Med* 1993 Oct 1; 119(7 Pt 2): 688-693.
9. SPC Mysimba. www.sukl.cz
10. Halseth A, Shan K, Walsh B, et al. Method-of-use study of naltrexone sustained release (SR)/bupropion SR on body weight in individuals with obesity. *Obesity* (Silver Spring) 2017 Feb; 25(2): 338-345.
11. Dalton M, Finlayson G, Walsh B, Halseth AE, Duarte C, Blundell JE. Early improvement in food cravings are associated with long-term weight loss success in a large clinical sample. *Int J Obes* (Lond) 2017 Aug; 41(8): 1232-1236.
12. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol* 2020 Jul; 16(7): 341-342.
13. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation* 2020 Jul 7; 142(1): 4-6.
14. Lockhart SM, O'Rahilly S. When Two Pandemics Meet: Why Is Obesity Associated with Increased COVID-19 Mortality? *Med* (NY) 2020 Dec 18; 1(1): 33-42.
15. Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH, Alsukait RF, Alluhidan M, Alazemi N, Shekar M. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev* 2020 Nov; 21(11): e13128.
16. Catterton ID, Alfadda AA, Auerbach P, et al. Gaps to bridge: Misalignment between perception, reality and actions in obesity. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 1914-1924.
17. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al; Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract* 2016 Jul; 22 Suppl 3: 1-203.
18. Look AHEAD Research Group. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016 Nov; 4(11): 913-921.
19. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018 Feb 10; 391(10120): 541-551.
20. Benraouane F, Litwin SE. Reductions in cardiovascular risk after bariatric surgery. *Curr Opin Cardiol* 2011 Nov; 26(6): 555-651.
21. Sundström J, Bruze G, Ottosson J, et al. Weight Loss and Heart Failure: A Nationwide Study of Gastric Bypass Surgery Versus Intensive Lifestyle Treatment. *Circulation* 2017 Apr 25; 135(17): 1577-1585.

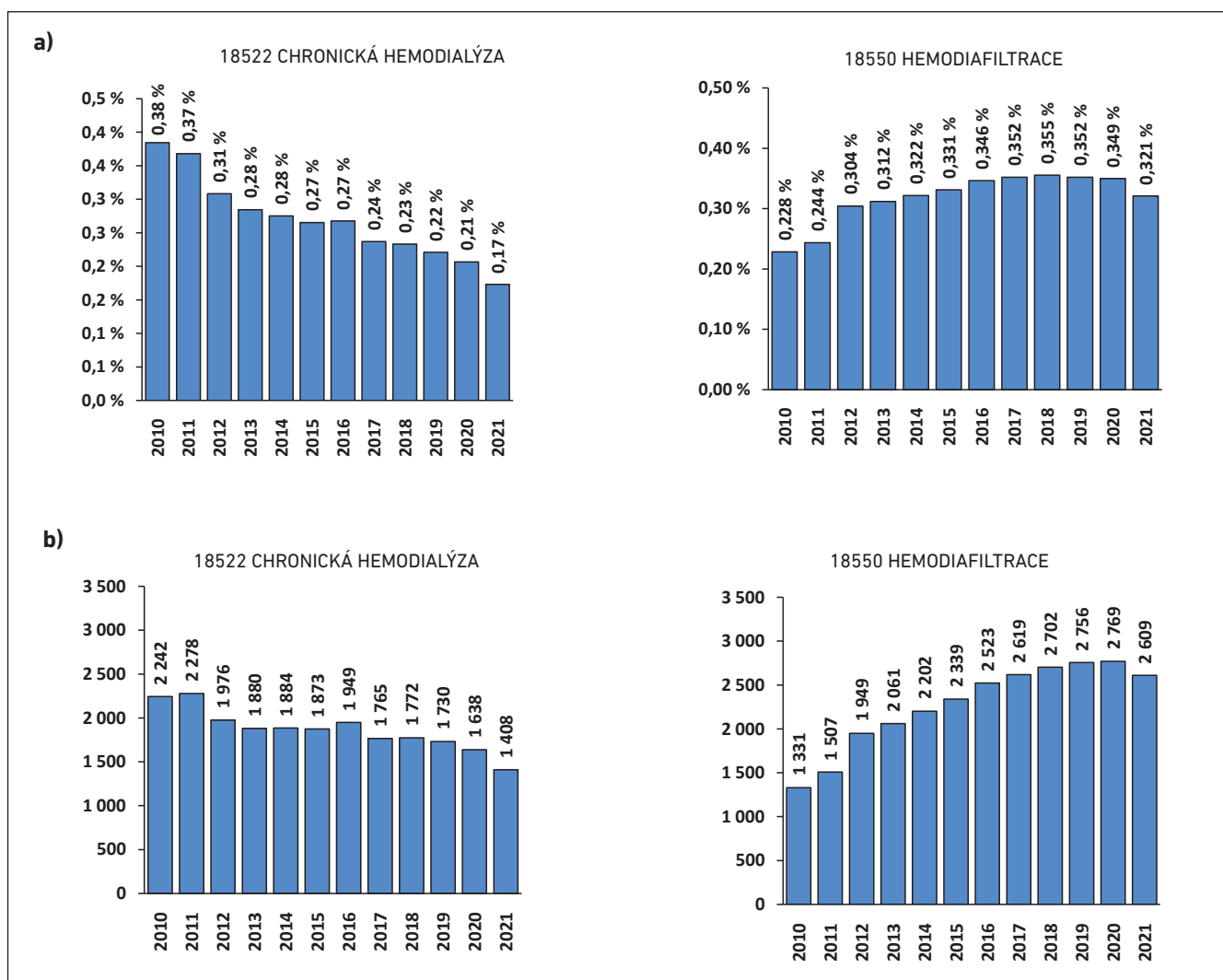


Informační poušť ozelení diabetologický registr

Do doby před zdokumentováním přínosu normalizace krevního tlaku a zejména pak přínosu ACEi pro prevenci, resp. zpomalení progresu „diabetické nefropatie“ (nově „diabetického onemocnění ledvin“ – DKD), byla doba do terminálního selhání ledvin u nemocných s diabetem, u nichž se manifestovala proteinurie, průměrně 5–7 let. Důsledná intervence hypertenze a ACEi (později i sartany) prodloužila tuto dobu na dvojnásobek. Po více než čtvrtstoletí medicína čekala na novou terapii, která by zásadním způsobem zpomalila pokles eGFR („vypočtená glomerulární filtrace“). Tato situace nastala nyní. Nečekaným (dle mého soudu však nezásad-

nějším) přínosem gliflozinů je dlouhodobé snížení rychlosti poklesu eGFR u pacientů s DKD (*N Engl J Med* 2020; 383: 1436–46). Pozitivní vliv byl prokázán u pacientů nejen s DKD, ale u všech nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD).

Diabetologický registr ČR již nyní přináší informace o incidenci a prevalenci terminálních stadií DKD (graf 1a, 1b), nicméně zřejmě nejdůležitější zdroj informací je těsně před finálním dokončením a publikací. Do konce tohoto roku budou součástí registru také laboratorní hodnoty. Dostaneme



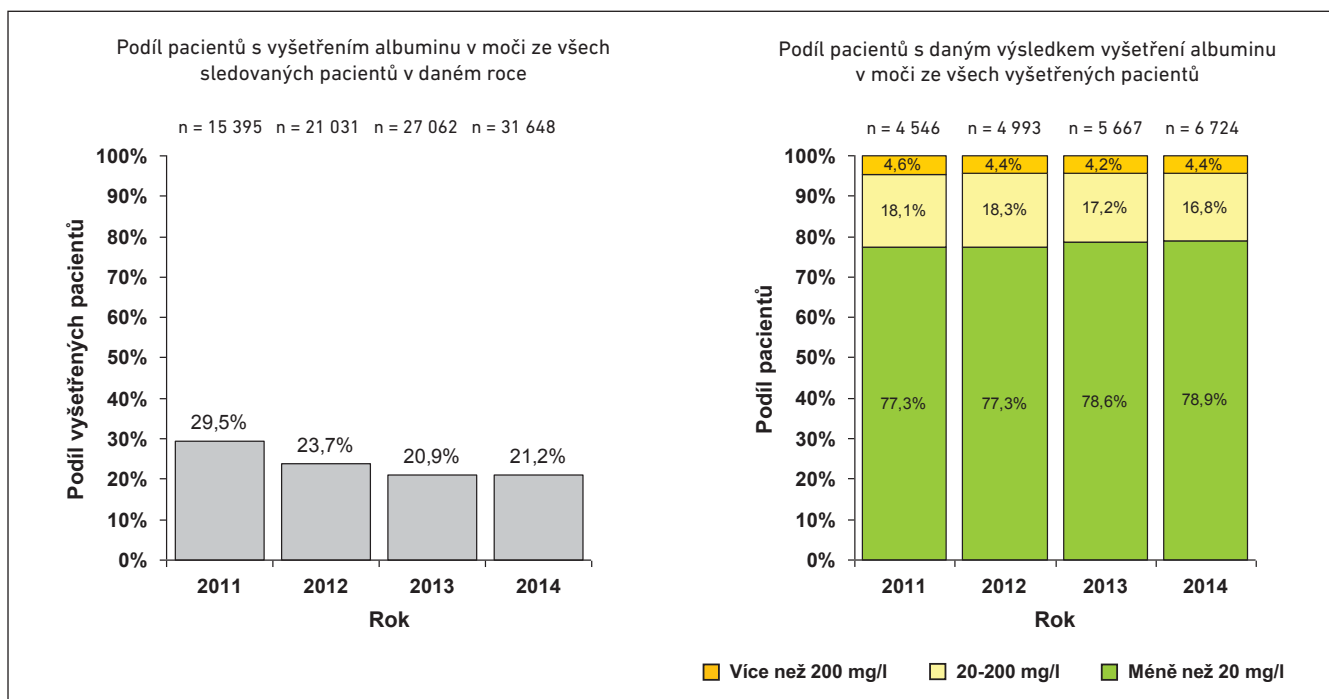
Graf 1 Provedené výkony hemodialýzy u pacientů s DM. Podíl pacientů s antidiabetickou léčbou s provedeným výkonem v daném roce (%) (1a). Počet pacientů s antidiabetickou léčbou s provedeným výkonem v daném roce (1b). Zdroj dat: NRHZS 2010–2021; osoby, které mají v daném roce vykázaný sledovaný výkon a zároveň záznam o antidiabetické léčbě (ATC skupiny A10A a/nebo A10B).



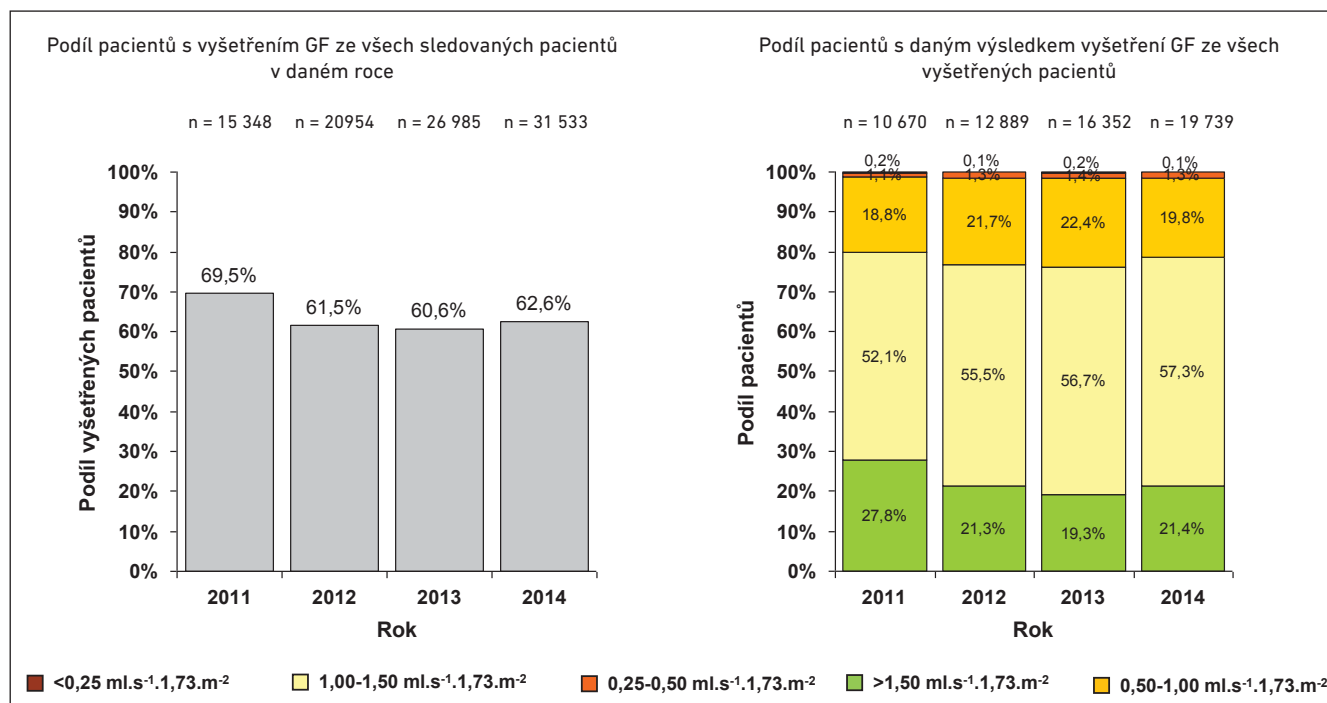
tak do rukou přesné průřezové informace o aktuální prevalenci (a výhledově i incidenci) jednotlivých stadií DKD (G1–5, A1–3). Budeme moci také vyhodnotit přínos nových možností léčby diabetu v reálné praxi.

Přirozený, věkem podmíněný pokles eGFR se odhaduje na průměrný 1 ml/min ročně, u pacientů s diabetem ve stadiu DKD G3 a výše pak okolo 2–4 ml/min ročně. Znamená to, že 65letý pacient (tedy na hranici seniorního věku), který má eGFR 60 ml/min, se reálně může dožít terminálního selhání ledvin. Optimistické analýzy dat

z klinických studií ukazují, že při kompletním využití potenciálu současné medicíny může být tato rychlost snížena na úroveň blížící se věkem podmíněnému poklesu. Což by v praxi znamenalo, že diabetik zařazený do programu chronické náhrady funkce ledvin bude výjimkou. Na anonymní data o prevalenci patologické albuminurie a snížené funkce ledvin, která byla poskytnuta Diabetické asociaci ČR společností Synlab Czech s.r.o. (grafy 2 a 3), budeme tak vzpomínat stejně, jako nyní vzpomínáme na dobu bez PC, mobilů a internetu (pokud jsme vzpomínek schopni).



Graf 2 Vyšetření albuminu v moči u pacientů s DM ze souboru všech pacientů s diabetem s laboratorním vyšetřením glykovaného hemoglobinu v jednotlivých letech období 2011–2014. V čase mírně klesá podíl pacientů se záznamem vyšetření albuminu v moči u pacientů, kteří měli v daném roce provedeno vyšetření glykovaného hemoglobinu. Zdroj: laboratorní data Synlab Czech s.r.o. Analýzu pro Diabetickou asociaci ČR provedl Institut biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita, ve spolupráci s ÚZIS.



Graf 3 Sumarizace vyšetření glomerulární filtrace (GF) u pacientů s DM v jednotlivých letech období 2011–2014. Hodnoty GF byly vypočteny na základě rovnice MDRD z hodnoty vyšetření kreatinu, věku a pohlaví pacienta. Stupně chronického poškození ledvin byly určeny dle doporučení NKF. GF byla hodnocena pouze u pacientů starších 18 let. Podíl pacientů s vyšetřením GF odpovídá podílu dospělých pacientů s vyšetřením kreatinu ze všech pacientů, kteří měli v daném roce provedeno vyšetření glykovaného hemoglobinu. Zdroj: laboratorní data Synlab Czech s.r.o. Analýzu pro Diabetickou asociaci ČR provedl Institut biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita, ve spolupráci s ÚZIS.

CELOSVĚTOVĚ PRVNÍ A JEDINÝ
GLP-1 RA V TABLETĚDOVOLTE SVÝM
PACIENTŮM
OBJEVIT NOVÉ MOŽNOSTI

Pro pacienty s diabetem 2. typu



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



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

RYBELSUS®
semaglutid tablety

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

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

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

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

Pokračování na další straně...

...pokračování z předchozí strany.

přerušit nejméně 2 měsíce před plánovaným těhotenstvím. Jelikož nelze vyloučit riziko pro kojené dítě, nemá se semaglutid během kojení používat. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly gastrointestinální poruchy, včetně nauzey, průjmu a zvracení. Závažná hypoglykemie byla pozorována především, když byl semaglutid používán s deriváty sulfonylurey nebo inzulinem. Další nežádoucí účinky jsou snížená chuť k jídlu, komplikace diabetické retinopatie, únava, zvýšené hladiny lipázy a amylázy, snížená hmotnost, zvýšená srdeční frekvence, cholelitiáza, akutní pankreatitida. Ostatní viz SPC. **Balení:** Al/Al blistry. **Uchovávání:** uchovávejte v původním blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. **Doba použitelnosti:** 3 mg: 24 měsíců, 7 mg a 14 mg: 30 měsíců. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 3. dubna 2020. **Datum revize textu:** 12/2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** Rybelsus® 3 mg: EU/1/20/1430/002 (30 tablet), Rybelsus® 7 mg: EU/1/20/1430/005 (30 tablet), Rybelsus® 14 mg: EU/1/20/1430/008 (30 tablet). **Další informaci získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Mississippi House, Karolinská 706/3, 186 00, Praha 8 – Karlín.

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

Složení: liraglutidum 6 mg/ml, injekční roztok v předplněném peru. Jedno předplněné pero obsahuje liraglutidum 18 mg ve 3 ml. **Indikace:** léčba dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 10 let s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu jako doplněk k dietě a cvičení: jako monoterapie, pokud je metformin považován za nevhodný v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací či jako doplněk k dalším antidiabetikům. Výsledky studií týkající se kombinací, vlivů na kontrolu glykemie a na kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC body 4.4, 4.5 a 5.1. **Dávkování a způsob podání:** počáteční dávka je 0,6 mg liraglutidu denně. Minimálně po jednom týdnu má být dávka zvýšena na 1,2 mg. Na základě klinické odpovědi lze u některých pacientů předpokládat přínos při zvýšení dávky ze 1,2 mg na 1,8 mg. Proto pro další zlepšení kontroly glykemie se minimálně po jednom týdnu může zvýšit dávka na 1,8 mg. Denní dávky vyšší než 1,8 mg se nedoporučují. V případě, že je přípravek Victoza® přidán k terapii sulfonamocovinou nebo inzulinem, je třeba zvážit snížení dávky sulfonamocoviny nebo inzulinu, aby se zmenšilo riziko hypoglykemie (viz bod 4.4). Kombinovaná terapie se sulfonamocovinou nebo thiazolidindionem je platná pouze pro dospělé pacienty. Selfmonitoring glukózy v krvi pro nastavení dávky přípravku Victoza® není nutný. Monitorování glykemie pacientem je nutné kvůli úpravě dávky derivátu sulfonamocoviny a inzulinu zejména po zahájení léčby přípravkem Victoza® a snížení dávky inzulinu. Doporučuje se postupně snižování dávky inzulinu. **Zvláštní skupiny pacientů:** U dospívajících a dětí ve věku od 10 let není nutná úprava dávky. U dětí mladších 10 let nejsou dostupné žádné údaje. U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Nejsou žádné zkušenosti s léčbou pacientů v konečném stadiu selhání ledvin. Použití přípravku Victoza® u těchto pacientů se proto nedoporučuje. U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není doporučena žádná úprava dávky. Použití přípravku Victoza® se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Způsob podání: Victoza® nesmí být podána intravenózně nebo intramuskulárně. Victoza® se podává jedenkrát denně kdykoli v průběhu dne, nezávisle na jídle, a může být aplikována subkutánně do břicha, stehna nebo horní části paže. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** liraglutid nesmí být používán u pacientů s diabetem mellitem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy. Liraglutid není náhrada za inzulin. U pacientů se závislostí na podávání inzulinu byla po rychlém vysazení nebo snížení dávky inzulinu hlášena diabetická ketoacidóza (viz bod 4.2). S podáváním pacientům se zánětlivým onemocněním střev a diabetickou gastroparézou jsou pouze omezené zkušenosti. Používání liraglutidu není u těchto pacientů doporučeno. Nejsou žádné terapeutické zkušenosti s podáváním pacientům s městnavým srdečním selháním třídy IV podle New York Heart Association (NYHA). Liraglutid proto není pro použití u těchto pacientů doporučován. Akutní pankreatitida: při použití agonistů GLP-1 receptoru byla pozorována akutní pankreatitida. Pacienti musí být informováni o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy. Je-li podezření na pankreatitidu, musí být liraglutid vysazen. Pokud je akutní pankreatitida potvrzena, nesmí být léčba liraglutidem znovu zahájena. V klinických studiích byly hlášeny nežádoucí účinky na štítnou žlázu jako například zvětšení štítné žlázy, a to zvláště u pacientů s již dříve existujícím onemocněním štítné žlázy. Liraglutid proto musí být u těchto pacientů používán s opatrností. Pacienti užívající liraglutid musí být upozorněni na potenciální riziko dehydratace v případě gastrointestinálních nežádoucích účinků a musí být seznámeni s bezpečnostními opatřeními, která mají účinit, aby zabránili úbytku tekutin. **Významné interakce:** in vitro je u liraglutidu prokázán velmi nízký potenciál pro farmakinetické interakce s jinými léčivými látkami s vlivem na cytochrom P450 a vazbu na plasmatické proteiny. Další viz SPC. **Těhotenství a kojení:** přípravek Victoza® nesmějí užívat těhotné ženy, ženy plánující těhotenství a kojící ženy. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly gastrointestinální poruchy, infekce a infestace. Dalšími častými nežádoucími účinky jsou cholelitiáza a cholecystitida (méně časté), bolest hlavy, zvracení, dyspepsie, bolest v horní části břicha, zácpa, gastritis, nadýmání, břišní distenze, gastroezofageální refluxní choroba, bronchitida, nasofaryngitida, závrať, únava, anorexie, snížená chuť k jídlu, reakce v místě vpichu, břišní diskomfort, bolest zubů, vyrážka, zrychlený srdeční tep, hypoglykemie, zpožděné vyprazdňování žaludku. Po uvedení přípravku Victoza® na trh bylo hlášeno několik případů anafylaktických reakcí. U pacientů léčených liraglutidem byly hlášeny známky a příznaky dehydratace včetně poruchy funkce ledvin a akutního selhání ledvin. U pacientů užívajících přípravek Victoza® v kombinaci se sulfonamocovinou nebo inzulinem může být zvýšené riziko hypoglykemie, jež může být zmenšeno snížením dávky sulfonamocoviny nebo inzulinu. Během dlouhodobých kontrolovaných klinických studií fáze 3 s přípravkem Victoza® bylo hlášeno několik případů akutní pankreatitidy (< 0,2 %). Pankreatitida byla rovněž hlášena po uvedení přípravku na trh. Zvýšené hladiny lipázy, zvýšené hladiny amylázy (Pouze z kontrolovaných klinických studií fáze 3b a 4, kde byly měřeny.) **Předávkování:** bylo hlášeno až 40násobné (72 mg) předávkování oproti doporučené udržovací dávce. Hlášené příhody zahrnovaly těžkou nauzeu, zvracení, průjem a těžkou hypoglykemií. Má být zahájena vhodná podporná léčba podle klinických známk a příznaků, které se u pacienta vyskytnou. Pacienta je nutno pozorovat s ohledem na klinické příznaky dehydratace a musí být monitorována hladina glukózy v krvi. **Balení:** zásobní vložka v jednorázovém multidávkovacím předplněném peru. Jedno předplněné pero obsahuje 18 mg liraglutidu ve 3 ml. Velikost balení: 2 nebo 3 předplněná pera. **Uchovávání:** v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Neuchovávejte v blízkosti mrazicího oddílu. Po prvním použití: uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Ponechávejte uzávěr na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** 30 měsíců, po prvním použití: 1 měsíc. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 30. 6. 2009. **Datum revize textu:** 09/2020. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** EU/1/09/529/002. **Další informaci získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Mississippi House, Karolinská 706/3, 186 00, Praha 8 – Karlín.

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

CZ22RYB00092



Novo Nordisk s.r.o.
Karolinská 706/3, Karlín, 186 00 Praha 8
Tel.: +420 233 089 611, www.novonordisk.cz

RYBELSUS®
semaglutid tablety

KONSENZUS ADA/EASD 2018
PRO LÉČBU DM 2. TYPU:



když je čas na inzulín, zvolte bazální inzulín
s nižším rizikem hypoglykémie^{1*}

SNIŽTE RIZIKO HYPOGLYKÉMIE U SVÝCH PACIENTŮ S INZULINEM TRESIBA® VS. GLARGIN U100²⁻⁴

*U pacientů bez známého ASKVO nebo CKD, pokud je potřeba minimalizovat riziko hypoglykémie.¹

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Tresiba® 100 jednotek/ml injekční roztok v zásobní vložce Penfill®, Tresiba® 200 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru FlexTouch®

Složení: insulínium degludecum. Penfill®: 100 jednotek insulínu degludeck/1 ml (odpovídá 3,66 mg insulínu degludeck), jedna zásobní vložka obsahuje 300 jednotek insulínu degludeck ve 3 ml roztoku. FlexTouch®: 200 jednotek insulínu degludeck/1 ml (odpovídá 7,32 mg insulínu degludeck), jedno předplněné pero obsahuje 600 jednotek insulínu degludeck ve 3 ml roztoku. **Indikace:** léčba diabetes mellitus u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 1 roku. **Dávkování a způsob podání:** Tresiba® je bazální inzulín určený pouze k subkutánnímu podání jednou denně kdykoliv v průběhu dne, přednostně ve stejnou denní dobu. V situacích, kdy není aplikace ve stejnou denní dobu možná, umožňuje přípravek Tresiba® flexibilitu v načasování podávání inzulínu, mezi injekcemi však musí být vždy zajištěna alespoň 8hodinová prodleva. Ohledně flexibility doby podání dávky přípravku Tresiba® u dětí a dospívajících nejsou klinické zkušenosti. U DM 2. typu lze přípravek Tresiba® použít samostatně nebo v jakékoliv kombinaci s perorálními antidiabetiky, s agonisty GLP-1 receptoru i s bolusovým inzulínem. U DM 1. typu se Tresiba® musí kombinovat s krátkodobě/rychle působícím inzulínem, aby se pokryla prandiální potřeba inzulínu. Tresiba® 100 jednotek/ml: může být podána dávka 1–80 jednotek v injekci v průřezích po 1 jednotce. Tresiba® 200 jednotek/ml: může být podána dávka 2–160 jednotek v injekci v průřezích po 2 jednotkách. Počítadlo dávky ukazuje počet jednotek bez ohledu na sílu a při převodu pacienta na novou sílu se neprovádí žádná konverze dávkování. Pacienti s DM2: doporučovaná počáteční denní dávka je 10 jednotek. Při přechodu z bazálních inzulínů, bazál-bolus inzulínů, premixovaných inzulínů nebo samostatně míchaných inzulínů lze převedení z bazálního inzulínu na přípravek Tresiba® provést na základě předchozí dávky bazálního inzulínu v poměru jednotek jedna ku jedné. Je zapotřebí zvážit snížení dávky o 20 % oproti předchozí dávce bazálního inzulínu a následnou úpravu dávky na individuálním základě při: převedení na přípravek Tresiba® z bazálního inzulínu podávaného dvakrát denně či při převedení na přípravek Tresiba® z inzulínu glargin (300 jednotek/ml). Pacienti s DM1: přípravek Tresiba® je určen k použití jednou denně s prandiálními inzulíny. Při převedení z jiných inzulínů je třeba zvážit snížení dávky o 20 % oproti předchozí dávce bazálního inzulínu či oproti bazální složce v režimu kontinuální subkutánní inzulínové infuze a poté dávku individuálně upravit na základě glykemické odpovědi. Pokud je přípravek Tresiba® přidáván k agonistům GLP-1 receptoru, je počáteční denní doporučená dávka 10 jednotek. Pokud jsou agonisté GLP-1 receptoru přidávány k přípravku Tresiba®, doporučuje se snížit dávku přípravku o 20 %, aby se minimalizovalo riziko hypoglykémie. Více viz SPC. Tresiba® se dodává v předplněném peru (FlexTouch®) určeném k použití s injekčními jehlami NovoFine® nebo NovoTwist® či v zásobní vložce (Penfill®) navržené k použití s aplikátory inzulínu Novo Nordisk a injekčními jehlami NovoFine® nebo NovoTwist®. Tresiba® se nesmí nahazovat ze zásobní vložky předplněného pera do injekční stříkačky. Tresiba® se aplikuje subkutánní injekcí do stehna, horní části paže nebo břišní stěny. Místa vpichu musí být v rámci jedné oblasti vždy

obměňována, aby se snížilo riziko lipodystrofie a kožní amyloidózy. Pacienti mají být poučeni, aby vždy používali novou jehlu. Více viz SPC. **Zvláštní skupiny pacientů:** přípravek Tresiba® může být použit u dospívajících a dětí ve věku od 1 roku. Při přechodu z bazálního inzulínu na přípravek Tresiba® je třeba individuálně zvážit snížení dávky bazálního i bolusového inzulínu, aby bylo minimalizováno riziko hypoglykémie. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** hypoglykémie: příliš vysoká dávka inzulínu, vynechání jídla nebo neplánovaná namáhavá fyzická zátěž mohou vést k hypoglykémii. Hypoglykémie může představovat riziko při řízení či obsluze strojů. Při výrazně zlepšené kontrole hladiny glukózy může dojít ke změně obvyklých varovných symptomů hypoglykémie. U pacientů s dlouholetým diabetem mohou běžné varovné symptomy vymizet. **Hyperglykémie:** podání inzulínu s rychlým účinkem se doporučuje v situacích se závažnou hyperglykemií. Nedostatečné dávkování a/nebo přerušování léčby u pacientů vyžadujících inzulín může vést k hyperglykémii a potenciálně k diabetické ketoacidóze. Přidružené onemocnění, zejména infekce a horečky, obvykle zvyšuje pacientovu potřebu inzulínu. Přidružené onemocnění ledvin, jater či onemocnění postihující nadledviny, pอดवेशek mozkový nebo štítnou žlázu může vyžadovat změny v dávce inzulínu. **Převedení pacienta na jiný typ, značku nebo výrobce inzulínu musí probíhat pod lékařským dozorem a může vést k potřebě změny dávkování. Pacienti musí být poučeni, aby průběžně střídali místo vpichu za účelem snížení rizika vzniku lipodystrofie a kožní amyloidózy. Existuje možné riziko zpomalení absorpce inzulínu a zhoršení kontroly hladiny glukózy po vpichnutí inzulínu do míst s těmito reakcemi. Byly hlášeny případy, kdy náhlá změna místa vpichu do nedotčené oblasti vedla k hypoglykémii. Po změně místa vpichu z dotčené do nedotčené oblasti se doporučuje monitorování glukózy v krvi a je možné zvážit úpravu dávky antidiabetik. Pacienty je zapotřebí poučit, aby před každou injekcí kontrolovali štítek inzulínu, aby nedošlo k náhodné záměně mezi dvěma různými silami přípravku či jinými inzulínovými přípravky. Pokud byl pioglitazon užíván v kombinaci s inzulínem, byly hlášeny případy srdečního 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 Tresiba®. Pokud je tato kombinace použita, musí 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 inzulínu může způsobit vznik protilátek proti inzulínu. Ve vzácných případech si může přítomnost těchto protilátek proti inzulínu vyžádat úpravu dávky inzulínu, aby byla korigována tendence k hyper- či hypoglykémii. Aby se zamezilo chybám v dávkování a možnému předávkování, pacienti ani zdravotníci personál nikdy nesmějí používat injekční stříkačku k natažení přípravku ze zásobní vložky předplněného pera. **Významné interakce:** interakce s glukózovým metabolismem – viz SPC. Může být zapotřebí upravit dávky a načasování souběžně užívaných inzulínových přípravků s rychlým nebo krátkodobým účinkem nebo jiné souběžné antidiabetické léčby. **Těhotenství a kojení:** Léčbu přípravkem Tresiba® lze během těhotenství zvážit, pokud je to**

klinicky nutné. Doporučuje se pečlivé monitorování kontroly hladiny glukózy a individuální úprava dávky inzulínu. Co se týče embryotoxicity a teratogenity, reprodukční studie na zvířatech neprokázaly žádný rozdíl mezi inzulínem degludeck a humánním inzulínem. **Nežádoucí účinky:** hypoglykémie, časté: reakce v místě vpichu, lipodystrofie, periferní edém, hypersenzitivita, kopřivka, kožní amyloidóza. Při použití inzulínových přípravků může dojít k alergickým reakcím. Okamžité alergické reakce na samotný inzulín nebo pomocné látky mohou potenciálně ohrozit život pacienta. V místě vpichu se může vyvinout lipodystrofie (včetně lipohypertrofie, lipodystrofie) a kožní amyloidóza vedoucí ke zpomalení lokální absorpce inzulínu. Průběžná cyklická změna místa vpichu v dané oblasti aplikace může pomoci omezit tyto reakce nebo jim předjet. Reakce v místě vpichu jsou obvykle mírné a přechodné a normálně vymizí během pokračování léčby. Více viz SPC. **Balení:** Penfill®: 5 zásobních vložek o obsahu 3 ml. FlexTouch®: 3 předplněná pera o obsahu 3 ml. **Uchovávání:** před prvním použitím: v chladničce (2 °C – 8 °C). Neuchovávejte v blízkosti mrazákových zařízení. Chraňte před mrazem. Po prvním otevření: lze uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C). Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Penfill®: Uchovávejte zásobní vložky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. FlexTouch®: Uchovávejte pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** 30 měsíců. Po prvním otevření maximálně 8 týdnů. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 21. leden 2013. **Datum revize textu:** 01/2022. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dánsko. **Reg. číslo:** Penfill®: EU/1/12/807/007, FlexTouch®: EU/1/12/807/013. **Další informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Mississippi House, Karolínská 706/3, 186 00, Praha 8 – Karlín.

FlexTouch®, NovoFine®, NovoTwist®, Penfill® a Tresiba® jsou registrované ochranné známky společnosti Novo Nordisk.

Glargin U100, použitý ve všech studiích, byl vyroben společností Sanofi.

ADA (American Diabetes Association). ASCVO (aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění). CKD (chronické onemocnění ledvin). EASD (European Association for the Study of Diabetes).

Reference: 1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. 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* 2018; doi: 10.1007/s00125-018-4729-5. 2. Marso SP, McGuire DK, Zimmerman B, et al for the DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2017; 377:723–732. 3. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, de la Rosa R, Handelsman Y, Troelsen L, Kvist K, Norwood P. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318(1):45–56. 4. Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318(1):33–44.

CZZ2TSM0090