

# Výhledy a výzvy diabetologie

## Novinky ze světové odborné literatury

Použití přístrojů na monitorování fyzické aktivity významně zvyšuje neřízenou pohybovou aktivitu také u diabetiků 2. typu. **str. 53**

## Doporučené postupy v praxi

Efekt bílého pláště je u lékařů výraznější než u sester – lékař diagnostikuje hypertenzi bílého pláště 1,6x častěji než sestra. **str. 70**

## Diabetologická ordinace 3. tisíciletí

Při edukaci často pacienty tlačíme do obranných pozic. Obhajují se místo toho, aby hledali konstruktivní řešení své situace. **str. 75**



# FLEXIBILNÍ POUŽITÍ VE SCHVÁLENÝCH INDIKACÍCH<sup>1</sup>

Přesvědčivé výsledky  
u vhodných pacientů  
s diabetes mellitus 2. typu<sup>1</sup>

Jednou denně  
**Januvia**<sup>®</sup>  
sitagliptinum

Míra kardiovaskulární  
bezpečnosti potvrzena  
studii **TECOS**.<sup>2</sup>



#### Zkrácená informace o léčivém přípravku

**Januvia<sup>®</sup> 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 (clearance kreatininu [CrCl] <sup>3</sup>50 ml/min) není nutno dávku přípravku Januvia upravovat. U pacientů se střednětěžkou poruchou funkce ledvin (CrCl <sup>3</sup>>30 až <50 ml/min) je třeba snížit dávku přípravku Januvia na 50 mg jednou denně, u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl <sup>3</sup><30 ml/min) nebo s terminálním onemocněním ledvin (ESRD) na 25 mg jednou denně. Podávání přípravku Januvia pacientům s těžkou poruchou funkce jater nebylo hodnoceno a je třeba opatrnosti. Januvia se nesmí užívat během těhotenství a kojení. **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. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Klinická data ukazují, že riziko klinicky významných interakcí se současně podáváním léčiv je nízké. Nežádoucí účinky: Nejčastěji hlášenými NÚ byly infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida a bolest hlavy. Hypoglykémie byla hlášena v kombinaci s SU nebo inzulinem. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce a případy akutní pankreatitidy. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Druh obalu a velikost balení:** 14, 28, 30, 56, 84, 90 nebo 98 potahovaných tablet a 50 x 1 potahovaná tableta v perforovaném jednodávkovém blistru. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire N11 9BU, Velká Británie. **Registrační čísla:** EU/1/07/383/013 - 018, 023, 024. **Poslední revize textu:** 28. 1. 2016. Přípravek Januvia je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Merck Sharp & Dohme s. r. o., Hadovka Office Park, Evropská 2588/33a, 160 00, [www.msd.cz](http://www.msd.cz).  
POUZE PRO ODBORNOU VĚŘEJNOST.

Reference: 1. SPC Januvia. 2. Green JB et al. N Engl J Med. 2015;373:232–242



© Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2016. Všechna práva vyhrazena.  
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Evropská 2588/33a, 160 00 Praha 6, Česká republika  
Tel.: +420 233 010 111, e-mail: [dproc\\_czechslovak@merck.com](mailto:dproc_czechslovak@merck.com), [www.msd.cz](http://www.msd.cz)  
01-2017-DIAB-1206834-0000.

01-2018-DIAB-1206834-0000

### Vydavatel

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

### Vedoucí redaktor

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

### Redakční rada

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

### Odborný redaktor

MUDr. Zuzana Zafarová

### Jazykový redaktor

Milan Jablonský

### Sazba

Franklin, s.r.o.  
Rumunská 28, 120 00 Praha 2

### Tisk

Studio Winter, s.r.o.

### Odmítnutí odpovědnosti

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

### Léky a dávkování

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

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

© AT Mediprint, s.r.o., 2017



## OBSAH

**Editorial** ..... **str. 50**

**Novinky ze světové odborné literatury** ..... **str. 53**

- Inzulín degludec + liraglutid lépe snižují HbA<sub>1c</sub> u nekompenzovaných diabetiků 2. typu, než vzestupná titrace inzulínu glargin – *komentář doc. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D.*
- Sitagliptin má neutrální vliv na kardiovaskulární riziko diabetiků 2. typu starších 75 let – *komentář MUDr. Alena Adamíková, Ph.D.*
- Evolocumab účinně snižuje LDL cholesterol nezávisle na přítomnosti poruchy metabolismu glukózy – *komentář prof. MUDr. Richard Češka, CSc.*
- Metformin nezlepšuje dlouhodobě glykemii u déletrvajících diabetu 1. typu, ale mohl by mít význam pro snížení kardiovaskulárního rizika – *komentář prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.*
- Časné zlepšení glykemie a větší pokles HbA<sub>1c</sub> snižují výskyt kardiovaskulárních příhod i mortalitu – *komentář MUDr. Eva Račická*
- Levothyroxin nepřináší starším osobám se subklinickou hypotyreózou žádný zjevný přínos – *komentář prof. MUDr. Václav Zamrazil, DrSc.*
- Pedometry a akcelerometry zvyšují fyzickou aktivitu pacientů s diabetem 2. typu – *komentář as. MUDr. Jan Brož*
- Ertugliflozin prokázal účinnost a bezpečnost v monoterapii diabetu 2. typu – *komentář MUDr. Tomáš Edelsberger*
- *Kombinace nových antidiabetik by mohla více snížit kardiovaskulární riziko – komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA*

**Doporučené postupy v praxi** ..... **str. 70**

- Monitorace krevního tlaku v ambulanci diabetologa

**Zprávy z kongresů** ..... **str. 72**

- Program CANVAS – kongres ADA 2017

**Diabetologická ordinace 3. tisíciletí** ..... **str. 75**

- Edukace diabetiků – je naše edukace efektivní?

prof. MUDr. Alexandra Jirkovská, CSc.  
IKEM



Vážení čtenáři,

pročítala jsem si některé příspěvky do tohoto čísla a jako zaníceného edukátora mne zaujal článek dr. J. Štefánkové o edukaci diabetiků. Paní doktorku jsem měla možnost poznat jako velmi zkušenou edukátorku při společné práci v projektu Skupinová edukace, který v současné době probíhá v některých diabetologických ambulancích pod vedením Pracovní skupiny pro edukaci Výboru ČDS, a z nějž chystáme do konce roku vydat instruktivní brožuru. Ve zmíněném příspěvku se dočteme, že pokud edukujeme příliš direktivně, dostáváme pacienty do komunikační pasti, která vede k non-complianci. Diabetici pak nehledají způsob, jak naše doporučení realizovat, ale jak si omluvit, že to nejde a proč to nejde. To je reakce velmi obecná, jistě se netýká pouze diabetu. Většina z nás nemá ráda, když se nám něco přikazuje a naopak uvítá, když se vede konstruktivní diskuze a když se respektují naše vlastní názory. Ideální je, když se pak dospěje ke shodě a zvolí se optimální řešení. Podobná situace by měla nastat i při edukaci diabetiků. Roli expertů nemusíme opouštět, jen bychom neměli zapomínat na názory pacientů a vidět to i z druhé strany jejich očima.

Ráda bych se zastavila u článku z Oxfordu, publikovaného v časopise Diabetic Medicine. Pojednává o monitoraci fyzické aktivity klasickými krokoměry a novějšími „akcelometry“, které jsou schopny monitorovat čas a intenzitu fyzické aktivity. Metaanalýza ukázala, že diabetici 2. typu, kteří používali tyto přístroje, měli více fyzické aktivity než kontrolní osoby, a to asi o 1 hodinu týdně. Mezi uživateli klasických krokoměrů a uživateli sofistikovanějších systémů nebyl zjištěn rozdíl ve zvýšení fyzické aktivity oproti kontrolním osobám. Také nebyl prokázán jednoznačný vztah mezi zlepšením klinických parametrů (glykovaného hemoglobinu, BMI, krevního tlaku či lipidového profilu) a užíváním těchto zařízení. Do metaanalýzy ale nebyly zařazeny studie, které hodnotily používání programů v „chytrých telefonech, smartphonech“, protože ty působí na změnu chování uživatelů komplexněji – nejen monitorací fyzické aktivity, ale také zasíláním upomínek a motivačních zpráv, sdílením zkušeností na sociálních sítích apod. Napadá mne otázka, kde jsou rozumné hranice pro zasahování technologií do našeho života, kde pomáhají a kde už mohou působit rušivě a negativně. A kdy vzniká závislost na těchto technologiích, která vede mimo jiné k postupné ztrátě našich přirozených vazeb a schopností? Jak se dnes cítíme bez mobilu, bez GPS navi-

gace, prostě „bez signálu“? Asi si s tím musí poradit každý sám za sebe, a hlavně při používání moderních technologií neztratit smysl pro sebereflexi a zdravý rozum, technologie bývají totiž často dobrým služebníkem, ale špatným pánem.

Velice přesvědčivá se mi zdá i dánská studie publikovaná v *Diabetes Care* o kardiovaskulární morbiditě a mortalitě během 2,6 let sledování u diabetiků 2. typu, léčených po zjištění diabetu metforminem. Znovu se v ní ukazuje, že jsou na tom nejlépe ti pacienti, kteří dosáhli do šesti měsíců od začátku léčby nejnižší hodnoty glykovaného hemoglobinu (pod 48 mmol/mol) a také ti, kterým se podařilo nejvíce snížit glykovaný hemoglobin ve srovnání s počáteční hodnotou. To potvrzuje známou zásadu, že ke změnám chování jsou nejvíce přístupní diabetici krátce po zjištění diabetu, kdy je nutné edukaci a selfmonitoringu věnovat největší pozornost.

V tomto čísle najdete řadu dalších zajímavých článků zabývajících se nejen medikamentózní léčbou diabetu, ale i novějšími typy hypolipidemik ve vztahu k riziku diabetu. To jsou jistě témata svázaná s denní praxí v našich ambulancích.

Alexandra Jirkovská

---

Ve vydání **Supplementum** (červen, 2017) časopisu *Výhledy a výzvy diabetologie* byl chybně umístěn komentář paní **prof. MUDr. Alexandry Jirkovské, CSc.** Tento komentář měl být zařazen za článkem „Adherence k léčbě diabetu 2. typu zlepšuje výsledky terapie a snižuje celkové zdravotnické náklady“ na straně 18. Čtenářům i paní profesorce se tímto **velmi omlouváme.**



**Xultophy® 1x denně<sup>1</sup>**

# Udělejte další krok s prokázanou superioritou vs glargin U100:

HbA<sub>1c</sub>

Hmotnost

Hypoglykémie

📉 pokles HbA<sub>1c</sub> 1,8% vs 1,1%<sup>2</sup>

📊 snížení hmotnosti s Xultophy®  
a rozdílem 3,2 kg<sup>2</sup>

👤 o 57% nižší výskyt hypoglykemií<sup>2</sup>

u nedostatečně kompenzovaných diabetiků  
2. typu léčených inzulinem glargin U100<sup>2</sup>

## První kombinace bazálního inzulínu a GLP-1 analogu v jednom peru



### Zkrácená informace o přípravku Xultophy®

injekční roztok v předplněném peru

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

**Složení:** 1 ml roztoku obsahuje 100 jednotek inzulínu degludec a 3,6 mg liraglutidu (vyráběné rekombinantní DNA technologií v *Saccharomyces cerevisiae*), glycerol, fenol, zinkum-acetat, kyselinu chlorovodíkovou a hydroxid sodný (pro úpravu pH), vodu na injekci. Jedno předplněné pero obsahuje 3 ml odpovídající 300 jednotkám inzulínu degludec a 10,8 mg liraglutidu. Jedna dávkovací jednotka obsahuje 1 jednotku inzulínu degludec a 0,036 mg liraglutidu. **Indikace:** léčba dospělých s diabetem mellitus 2. typu. Slouží ke zlepšení kontroly hladiny glukózy v krvi v kombinaci s perorálními přípravky snižujícími hladinu glukózy, pokud tyto přípravky samotné nebo v kombinaci s agonisty receptoru GLP-1 či s bazálním inzulínem neposkytují dostatečnou kompenzaci hladiny glukózy. **Dávkování a způsob podání:** jednou denně subkutánním podáním do stehna, horní části paže nebo břicha, kdykoli v průběhu dne, přednostně ve stejnou denní dobu. Mezi injekcemi musí být vždy zajištěna alespoň 8hodinová prodávka. Přípravek Xultophy® se podává v dávkovacích jednotkách. Jedna dávkovací jednotka obsahuje 1 jednotku inzulínu degludec a 0,036 mg liraglutidu. Předplněné pero umožňuje podat přípravek v dávce o velikosti 1 až 50 dávkovacích jednotek v jedné injekci v příštích po jedné dávkovací jednotce. Maximální denní dávka přípravku Xultophy® je 50 dávkovacích jednotek (50 jednotek inzulínu degludec a 1,8 mg liraglutidu). Počítadlo dávky na peru ukazuje počet dávkovacích jednotek. Dávkování v případě přidatné léčby k perorálnímu léčivému přípravku snižujícímu hladinu glukózy v krvi, převedení z agonisty receptoru GLP-1 či převedení z bazálního inzulínu: viz SPC. **Zvláštní skupiny pacientů:** starší pacienti: přípravek může být podáván starším pacientům. Zkušenosti s léčbou pacientů ve věku ≥75 let jsou omezené. Porucha funkce ledvin: u pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou

funkce ledvin má být sledování hladiny glukózy intenzivnější a dávka má být upravena individuálně. Přípravek není doporučen pro použití u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin, včetně pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění. \*Přípravek Xultophy® může být používán u pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater. Sledování hladiny glukózy má být intenzivnější a dávka má být upravena individuálně. S ohledem na přítomnost liraglutidu ve složení přípravku se nedoporučuje podávat Xultophy® pacientům se závažnou poruchou funkce jater. **Pediatrická populace:** neexistuje žádné relevantní použití přípravku Xultophy® u pediatrické populace. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na jednu nebo obě léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** přípravek se nesmí podávat pacientům s diabetem mellitus 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy. Pokud je dávka přípravku Xultophy® větší, než je potřeba, může dojít k hypoglykémii. Nedostatečné dávkování a/nebo přerušení léčby anti-diabetiky může vést k hyperglykémii a potenciálně k hyperosmolárnímu kómatu. Pokud byl pioglitazon užíván v kombinaci s inzulínovými léčivými přípravky, byly hlášeny případy 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 Xultophy®. Pokud je tato kombinace použita, měli by být pacienti sledováni s ohledem na známky a příznaky srdečního selhání, zvýšení hmotnosti a edém. Pioglitazon musí být vysazen, pokud se objeví jakékoliv zhoršení srdečních příznaků. Podávání přípravku Xultophy® může vést k tvorbě protilátek proti inzulínu degludec a/nebo liraglutidu. Ve vzácných případech může přítomnost těchto protilátek vyžadovat úpravu dávky přípravku Xultophy®, aby se usměrnila tendence k hyperglykémii či hypoglykémii. Použití agonisty receptoru GLP-1, včetně liraglutidu bylo spojeno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. Bylo hlášeno několik případů akutní pankreatitidy. Pacienti je třeba informovat o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy. Je-li podezření na pankreatitidu, je třeba podávání přípravku Xultophy® přerušit. Pokud je akutní pankreatitida potvrzena, nesmí se léčba přípravkem Xultophy® již obnovit. U pacientů s pankreatitidou v anamnéze je třeba dbát zvláštní opatrnosti. Nežádoucí účinky na štítnou žlázu: přípravek Xultophy® musí být používán u těchto

pacientů s opatrností. Použití přípravku Xultophy® se u pacientů se zánětlivým střevním onemocněním a diabetickou gastroparézou nedoporučuje. Pacienti léčení přípravkem Xultophy® musí být v souvislosti s gastrointestinálními nežádoucími účinky upozorněni na potenciální riziko dehydratace. **Významné interakce:** řada látek ovlivňuje metabolismus glukózy a může vyžadovat úpravu dávky přípravku Xultophy®. Podrobné informace viz SPC přípravku. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byla hypoglykémie a gastrointestinální nežádoucí účinky (nevolnost, průjem, zvracení, zácpa, dyspepsie, gastritida, bolest břicha, gastroezofageální refluxní choroba, břišní distenze, říhání, flatulence a snížená chuť k jídlu), "zvýšené hladiny lipázy a amylázy, cholelitiáza a cholecystitida jako méně časté. Další nežádoucí účinky jsou: alergické reakce projevující se kopřivkou, vyrážkou, svěděním a/nebo otoky obličeje, anafylaktické reakce s příznaky jako hypotenze, palpitacemi, dušností a edémem, reakce v místě vpichu (včetně hematomu v místě vpichu, bolesti, krvácení, erytému, uzlíků, otoku, změny zabarvení kůže, pruritu, pocitu tepla v místě vpichu a zduření v místě vpichu), lipodystrofie, zvýšená tepová frekvence. **Balení:** zásobní vložka o obsahu 3 ml v předplněném peru. Velikost balení 3 předplněná pera. **Uchovávaní:** před prvním otevřením v chladničce (2 °C – 8 °C). Neuchovávejte v blízkosti mrazáčního zařízení. Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněné pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po prvním otevření při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněné pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** 2 roky. Po prvním otevření 21 dnů při maximální teplotě 30 °C. Přípravek je nutně 21 dnů po prvním otevření zlikvidovat. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 18. září 2014. **Datum revize textu:** 07/2017. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S. **Reg. číslo:** EU/1/14/947/001-004. **Další informace získáte z SmPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Evropská 33 c, 160 00, Praha 6

▼ Vsměňte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku

### Reference

1. Xultophy® Souhrnná informace o přípravku, Novo Nordisk, Česká republika 01/2017. 2. Buse J, Pérez Manghi F, García-Hernández P, et al. Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) is superior to insulin glargine (IG) in A1c reduction, risk of hypoglycemia and weight change: DUAL V study. Diabetes. 2015;64(suppl 1):A43-A44. Abstract 166-0R.

Xultophy® je registrovaná ochranná známka společnosti Novo Nordisk.

Novo Nordisk s.r.o., Evropská 33c, 160 00 Praha 6

DIA\_22617



měníme  
diabetes™

Ve společnosti Novo Nordisk měníme diabetes. Poskytujeme inovativní léky, které pomáhají dosáhnout a udržet dobrou kompenzaci diabetu.

NOVINKA  
**Xultophy®**  
insulín degludec/liraglutid injekce



## Inzulin degludec + liraglutid lépe snižují HbA<sub>1c</sub> u nekompenzovaných diabetiků 2. typu, než vzestupná titrace inzulinu glargin

**Multicentrická, randomizovaná, otevřená studie DUAL prokázala non-inferioritu kombinace inzulinu degludec + liraglutid v porovnání se vzestupnou titrací inzulinu glargin z hlediska snížení HbA<sub>1c</sub> u diabetiků 2. typu s nedostatečnou kompenzací při léčbě metforminem a inzulinem glargin. Sekundární analýza ukázala dokonce superioritu kombinace inzulinu degludec + liraglutidu při snižování HbA<sub>1c</sub>, příznivější vliv na tělesnou hmotnost a nižší výskyt hypoglykemií.**

Studie DUAL proběhla v 75 centrech 10 zemí od září 2013 do listopadu 2014 a zahrnovala 557 pacientů s diabetem 2. typu, léčených metforminem v dávce  $\geq 1\,500$  mg/den a glarginem v dávce 20–50 j., s HbA<sub>1c</sub> 7–10 % a s BMI do 40 kg/m<sup>2</sup>. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k podávání inzulinu degludec plus liraglutidu v maximální dávce 50 j./1,8 mg denně nebo inzulinu glargin s titrací dávky 2x týdně k dosažení cílové glykemie 72–90 mg/dl.

Primárním sledovaným parametrem byla změna HbA<sub>1c</sub> po 26 týdnech s hranicí non-inferiority 0,3 %. V případě dosažení non-inferiority kombinace glargin/liraglutid byly hodnoceny sekundární sledované parametry: superiorita z hlediska snížení HbA<sub>1c</sub>, tělesné hmotnosti a výskytu příhod hypoglykemie.

Průměrný věk pacientů byl 58,8 roku a 49,7 % tvořily ženy. Vstupní hodnota HbA<sub>1c</sub> činila 8,4 % ve skupině s kombinací degludec/liraglutid a 8,2 % ve skupině s inzulinem glargin. Studii dokončilo 92,5 % pacientů. Po 26 týdnech bylo při léčbě kombinací inzulin degludec/liraglutid dosaženo většího poklesu HbA<sub>1c</sub> (–1,81 %), než při titraci inzulinu glargin (–1,13 %), což znamená při rozdílu –0,59 % prokázanou non-inferioritu ( $p < 0,001$ ) a kombinace rovněž splňuje kritéria superiority ( $p < 0,001$ ).

Při podávání kombinace inzulin degludec/liraglutid došlo také ke snížení tělesné hmotnosti průměrně o 1,4 kg v porovnání s průměrným zvýšením ve skupině s glarginem o 1,8 kg ( $p < 0,001$ ) a byl zjištěn i významně nižší výskyt hypoglykemických příhod: 2,23 vs. 5,05 příhod na pacienta a rok expozice ( $p < 0,001$ ).

Výskyt nežádoucích příhod byl v obou skupinách srovnatelný s výjimkou častějších nezávažných gastrointestinálních nežádoucích příhod ve skupině s kombinací inzulin degludec/liraglutid: 79 vs. 18.

Zdroj: Lingvay I, Pérez Manghi F, García-Hernández P, et al. DUAL V Investigators. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes: The DUAL V Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Mar 1; 315(9): 898–907.

### Komentář

Autoři studie srovnávali dvě strategie léčby diabetu 2. typu: první spočívala v podávání bazálního inzulinu glargin, který byl titrován podle potřeby bez omezení maximální dávky, zatímco druhá větev pacientů dostávala v kombinaci inzulinu degludec s liraglutidem, který byl titrován 2x týdně s omezením do dávky 50 j./1,8 mg. Obě skupiny pacientů měly za cíl dosáhnout hodnoty glykemie 4–5 mmol/l.

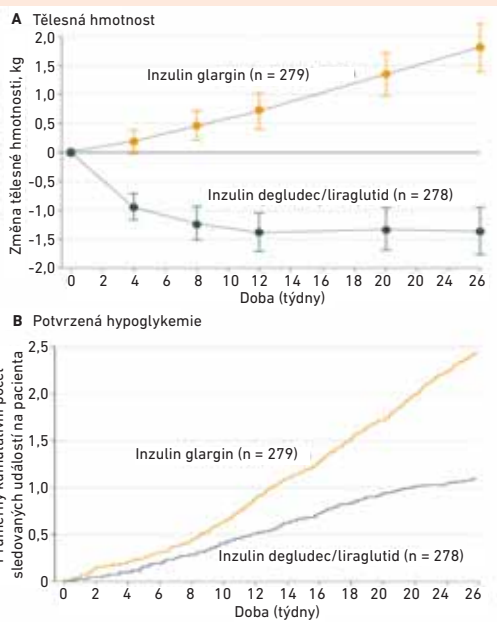
Pojďme se nyní zamyslet nad tím, co z klinického hlediska znamená neomezená titrace bazálního inzulinu pro pacienty s DM 2. typu, kteří nejsou k inzulinu dostatečně citliví. Mezi hlavní obavy všech diabetologů patří přírůstek tělesné hmotnosti, zvýšené riziko hypoglykemie a nedostatečná terapeutická účinnost. I v případě, že pacient





na navyšování dávky bazálního inzulínu dobře zareaguje, hrozí riziko někdy i velmi významného přírůstku tělesné hmotnosti, pokud nesníží příjem potravy, resp. energetický příjem – díky hyperinzulinemii je inhibována lipolýza, a naopak stimulována liponeogeneze. Následky hmotnostního přírůstku na sebe většinou nenechají dlouho čekat, lipotoxicita sekundárně snižuje spotřebu glukózy hlavně ve svalech, dochází ke ztrátě terapeutické účinnosti a k selhání léčby. To je podle mého názoru jeden z nejčastějších důvodů, proč se bazální inzulín netitruje tak, jak je to někdy nezbytné. V současné době ovšem máme k dispozici velice zajímavou kombinaci dvou injekčně podávaných léků ke snížení glykemie: inzulín degludec s liraglutidem. O pozitivním efektu agonistů receptoru pro GLP-1 na celou řadu metabolických parametrů již nějakou dobu víme a klinická zkušenost s nimi je velice dobrá. Liraglutid má navíc pozitivní výsledky z kardiovaskulárně zaměřené studie LEADER a je v současnosti jedním ze dvou léků, které u pacientů s DM 2. typu snižují glykémii a zároveň i kardiovaskulární a celkovou mortalitu. Studie DUAL V je proto z klinického hlediska nesmírně zajímavá. Umožňuje nám porovnat dvě strategie, které se od sebe poměrně významným způsobem liší – strategii čistě inzulínovou, u které máme řadu výše zmíněných obav, a která patrně neovlivňuje přežívání pacientů pomocí neglykemických efektů, a strategii zcela novou, duální, která řeší nedostatek inzulínu, zároveň ovlivňuje pozitivně řadu metabolických parametrů a prodlužuje život. Jak to tedy celé dopadlo?

Celkem bylo randomizováno 557 pacientů, z nichž přes 92 % dokončilo 26 týdnů trvající studii. I v této relativně krátké době pacienti léčení pouze titrovaným bazálním inzulínem přibrali na hmotnosti 1,8 kg, zatímco pacienti na kombinaci IDegLira o 1,4 kg zhubli – graf A. Na této kombinaci měli také pacienti méně hypoglykemií (2,2 na pacienta/rok) než při titrovaném bazálním inzulínu (5,1 na pacienta/rok) – graf B. Hlavním důvodem byla nepochybně významně nižší potřeba inzulínu při kombinaci IDegLira (41 j. degludecu/1,48 mg liraglutidu, rozmezí 16–50 j.) než při léčbě samotným glarginem (66 j. glarginu, rozmezí 16–153 j.). Pacienti na kombinaci IDegLira dostávali na konci



studie v průměru o 25 j. inzulínu méně. Přitom přibližně 40 % z nich dosáhlo na konci studie maximální dávku 50 j./1,8 mg. Na druhém grafu je přitom velmi názorně vidět, že výskyt hypoglykemie jasně stoupá s dávkou inzulínu – zdá se, že přes veškerý pokrok nemáme zatím dostatečně účinné postupy, jak tomuto jevu zabránit.

Jako diabetology nás samozřejmě musí zajímat dopad na glykémii pacienta – výsledek  $HbA_{1c}$ . U pacientů léčených IDegLira poklesl  $HbA_{1c}$  v průměru o 1,8 %, zatímco u druhé skupiny jen o 1,1 %. Odhadovaný rozdíl mezi skupinami byl 0,59 % – výsledek statisticky významně lepší pro IDegLira. Asi čtyřikrát více pacientů dosáhlo  $HbA_{1c} < 6,5$  % bez hypoglykemie a bez nárůstu hmotnosti při kombinaci IDegLira (31,7 %) ve srovnání s glarginem (7,5 %). Takhle nějak bychom si mohli představovat bezpečnou a účinnou léčbu hyperglykemie – určitě si netroufám tvrdit, že kombinace IDegLira je za všech okolností ideální, ale rozhodně je to krok správným směrem a ukázka toho, jak se bude v budoucnu léčba diabetu 2. typu vyvíjet.

doc. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D.  
Diabetologické centrum VFN  
3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha





## Sitagliptin má neutrální vliv na kardiovaskulární riziko diabetiků 2. typu starších 75 let

**Nedávno publikovaná analýza dat ze studie TECOS ukázala, že sitagliptin nezvyšuje kardiovaskulární (KV) riziko diabetiků 2. typu s KV onemocněním ani ve věkové skupině nad 75 let (n = 2 004). Tato léčba není u starších pacientů spojena ani s významně vyšším bezpečnostním rizikem. Jde o dosud největší klinickou studii se sitagliptinem u starší populace provedenou v podmínkách reálné klinické praxe.**

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie TECOS hodnotila vliv sitagliptinu na primární sledovaný složený parametr zahrnující úmrtí z KV příčin, nefatální cévní mozkovou příhodu (CMP), nefatální infarkt myokardu (IM) nebo hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris u pacientů s diabetem 2. typu ( $HbA_{1c} \geq 48$  mmol/mol a  $\leq 64$  mmol/mol) a s KV onemocněním. Autoři studie nyní analyzovali výsledky u pacientů ve věku 75 a více let.

Do této věkové skupiny spadalo 14 % účastníků: průměrný věk 78,3 let, 68 % mužů, střední délka trvání diabetu 12 let a střední délka sledování 2,9 roku. Podávání sitagliptinu nebylo u této starší kohorty pacientů spojeno s významným rozdílem ve výskytu primárního sledovaného parametru v porovnání s placebem (poměr rizik [HR] = 1,10; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,89–1,36), což jsou výsledky odpovídající hlavní studii. Léčba sitagliptinem neovlivnila ani výskyt sekundárního sledovaného složeného parametru zahrnujícího úmrtí z KV příčin, nefatální CMP a nefatální IM (HR = 1,01; 95% CI 0,81–1,26), celkovou mortalitu (HR = 1,05; 95% CI 0,83–1,32), ani výskyt hospitalizací pro srdeční selhání (HR = 0,99; 95% CI 0,65–1,49). Výskyt velkých KV příhod byl ve starší věkové skupině v porovnání s pacienty do 75 let až dvakrát vyšší, což odpovídá poznatkům z ostatních studií s diabetiky 2. typu.

Hladina glykemie dosažená při léčbě sitagliptinem byla podobná u starší i mladší kohorty pacientů. Ve starší věkové skupině nebyla zjištěna vyšší incidence hypoglykemie (HR = 1,03; 95% CI 0,62–1,71), zlomenin (HR = 1,21; 95% CI 0,78–1,85), vážných pádů či jiných zranění, ani akutní pankreatitidy nebo karcinomu pankreatu.

Zdroj: Bethel MA, Engel SS, Green JB, et al; TECOS Study Group. Assessing the Safety of Sitagliptin in Older Participants in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). *Diabetes Care*. 2017 Apr; 40(4): 494–501.

### KOMENTÁŘ

Prezentovaná práce vychází z velké, dvojitě zaslepené, randomizované studie TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin), která prokázala kardiovaskulární bezpečnost přidání sitagliptinu oproti placebo u diabetiků 2. typu s  $HbA_{1c} \geq 48$  mmol/mol a  $\leq 64$  mmol/mol a s prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním. Autoři se nyní zabývali skupinou pacientů ve věku  $\geq 75$  let, kterých bylo ve studii TECOS celkem 2 004 (14 %). Ve starší skupině byla vstupně nižší hodnota glykovaného hemoglobinu a přetrvávala po celou dobu studie napříč všemi kontrolami ve srovnání s mladší skupinou. Studie TECOS byla zaměřena především na kardiovaskulární cíle. Primární výstup, složený kardiovaskulární cíl (třítbodový MACE, úmrtí z kardiovaskulární příčiny, výskyt nefatální cévní mozkové příhody, výskyt nefatálního infarktu myokardu) se při porovnání při léčbě sitagliptinem vyskytl ve starší skupině  $\geq 75$  let v 16 % oproti 9 % ve skupině  $< 75$  let. Obdobné nálezy však jsou pozorovatelné obecně u pacientů ve starších věkových kategoriích a odpovídají ostatním kardiovaskulárním studiím.





Například ve studii EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes With Alogliptin Versus Standard of Care), která srovnávala alogliptin oproti placebu v populaci s akutním koronárním syndromem během 1,5 roku, složený kardiovaskulární cíl tříbodový MACE ve skupině  $\geq 65$  let byl 15 % oproti 9 % v mladší skupině. Ve studii SAVOR-TIMI-53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53) porovnávací terapii saxagliptinem oproti placebu za 2,1 roku, byl tříbodový MACE ve skupině  $\geq 75$  let 10 % oproti 7 % u mladší skupiny. Výsledky přímo ve skupině starších pacientů  $\geq 75$  let při hodnocení léčby sitagliptinem oproti placebu vycházely velmi příznivě. Nebyl prokázán

signifikantní vliv na primární výstup (úmrť z kardiovaskulárních příčin, nefatální CMP a IM, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris), ani na celkové úmrť, hospitalizace pro srdeční selhání, výskyt těžkých hypoglykemií, výskyt akutní pankreatitidy a karcinomu pankreatu nebo závažných vedlejších účinků. Sitagliptin je v klinické praxi dlouhodobě ověřeným účinným a bezpečným inhibítorem DPP-4 a nyní je k dispozici i studie, která pozitivní výsledky (dobrou kontrolu diabetu, nízké riziko hypoglykemií a neutrální vliv na KV riziko) potvrzuje ve velké skupině diabetiků starších 75 let, kde výběr správné léčby bez vedlejších účinků je často pro řadu komorbidit obtížný.

MUDr. Alena Adamíková, Ph.D.  
Diabetologické centrum Zlín

## Evolocumab účinně snižuje LDL cholesterol nezávisle na přítomnosti poruchy metabolismu glukózy

**První post hoc analýza placebem kontrolované studie DESCARTES prokázala účinnost evolocumabu (420 mg s.c. 1x měsíčně) při snižování LDL cholesterolu u osob s diabetem 2. typu (DM2), se zvýšenou glykemií nalačno (IFG), s metabolickým syndromem (MetS), i bez přítomnosti těchto stavů. U pacientů s poruchou metabolismu glukózy se změny glykemických parametrů při podávání evolocumabu a placeba nelišily.**

DESCARTES (Durable Effect of PCSK9 Antibody Compared with Placebo Study) byla 52týdenní, placebem kontrolovaná studie, která prokázala více než 50% snížení LDL cholesterolu při léčbě evolocumabem u pacientů s hypercholesterolemií. Zahrnovala 901 pacientů z 9 zemí, kteří užili nejméně 1 dávku léku. Tato post hoc analýza využila jedinečnou možnost porovnat výsledky léč-

by evolocumabem u podskupin pacientů podle přítomnosti poruchy glukózového metabolismu. Hlavním sledovaným parametrem byla procentuální změna LDL cholesterolu po 52 týdnech a bezpečnost léčby.

Ze zařazených pacientů mělo 1202, 293 IFG, 289 MetS (včetně 194 s IFG) a 393 bylo bez glykemické poruchy. Po 52 týdnech snížil evolocumab LDL cholesterol o 50,8 % u pacientů s DM2, o 59,4 % u pacientů s IFG, o 55,0 % u pacientů s MetS a o 58,1 % u pacientů bez glykemické poruchy. Léčba evolocumabem také příznivě ovlivnila hladinu lipoproteinu (a), triglyceridů, HDL cholesterolu a apolipoproteinu B.

V žádné podskupině pacientů nebyly v 52. týdnu pozorovány významné rozdíly v glykemii nalačno,



hladině HbA<sub>1c</sub>, inzulinemii, hladině C-peptidu ani ukazatelů HOMA mezi skupinou s evolocumabem a skupinou s placebem. Nelišil se ani výskyt nově vzniklého diabetu: 6,6 % ve skupině s placebem a 5,6 % ve skupině s evolocumabem. U pacientů s normoglykemií při zařazení do studie činila incidence DM2 1,9 % při podávání placebo a 2,7 % při podávání evolocumabu. Výskyt nežádoucích příhod byl srovnatelný u placebo i evolocumabu, jak u osob s poruchou metabolismu glukózy, tak u osob bez této poruchy.

Zdroj: Blom DJ, Koren MJ, Roth E, et al. Evaluation of the efficacy, safety and glycaemic effects of evolocumab (AMG 145) in hypercholesterolaemic patients stratified by glycaemic status and metabolit syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Jan; 19(1): 98–107.

## KOMENTÁŘ

Komentář k předloženému článku, který je subanalýzou většího projektu, studie DESCARTES, na které se naše centrum významnou měrou podílelo (takže komentář píše s o to větší hrdosťou ☺), začnu vymezením tří základních pojmů.



Evolocumab patří do nové skupiny hypolipidemik, monoklonálních protilátek (MAB) proti enzymu PCSK9 (proprotein konvertáza subtilisin kexin 9), nazývaných také PCSK9 inhibitory. V současné době již máme data, která prokazují nejen mohutný hypolipidemický účinek této léčby, ale dokonce i data klinická. Ze studie GLAGOV víme, že snížení LDL-C je provázeno zmenšením objemu aterosklerotického plátu (stabilizací plátu?), ze studie FOURIER pak můžeme vyvozovat snížení výskytu závažných kardiovaskulárních (KV) příhod. I když jistě PCSK9-i nebudou lékem první volby, představují významné rozšíření našeho armamentária hypolipidemických přípravků pro nejrizikovější nemocné.

Diabetes mellitus je nejenom pandemicky se šířící metabolické onemocnění, ale také, nebo možná především, extrémně významný rizikový

faktor KVO. Velmi často je DM2T součástí clusteru rizikových faktorů v podobě metabolického syndromu.

V současné době jsou pilířem léčby poruch tukuového metabolismu statiny, jejichž podávání je podloženo velmi robustními daty z kontrolovaných klinických studií, které potvrzují nejen snížení KVO, ale v některých studiích i celkové mortality. Na druhé straně nelze nevidět, že i statiny mají nežádoucí účinky a jedním z nich je nárůst nově vzniklého DM2T v některých studiích a v dalších experimentech pak zvýšení glykemie. Je sice pravda, že i diabetici významně profitují z léčby statiny a že „diabetogenní účinky“ statinů jsou možná až zbytečně demonizovány (je třeba léčit 250 nemocných, aby se objevil jeden nový DM2T, snadno léčitelný režimem a metforminem), ale i tak...

A právě otázka diabetogenního působení léků, které významně snižují LDL-C, je v současné době intenzivně studována.

Situaci u statinů jsem krátce popsal výše. Je skutečně třeba být velkým realistou, v žádném případě statiny nevysazovat ani nezpochybovat jejich nasazení u rizikových nemocných. U pacientů, kteří mají riziko, že by u nich statiny mohly metabolismus glukózy negativně ovlivnit (zejména, nebo téměř výlučně pacienti s metabolickým syndromem, pacienti s pozitivní rodinnou anamnézou diabetes mellitus, pacienti s centrální obezitou – vše ve věku nad 60 let) je třeba na eventuální poruchu glycidového metabolismu myslet a glykemii pravidelně kontrolovat.

Ezetimib nemá diabetogenní účinky. Z hlediska nemocných s DM je podstatné zdůraznit, že výsledky studií hovoří jednoznačně pro to, že ezetimib je u diabetiků účinnější. Jedná se nejen o pozitivní ovlivnění lipidů, ale především o redukci KV příhod. Tento klinický účinek má i experimentální vysvětlení. Ezetimib ovlivňuje vstřebávání cholesterolu ve střevě a diabetici mají podle některých studií právě zvýšenou resorpci jako příčinu hypercholesterolemie.

Účinky fibrátů jsou komplexní. Pozitivní ovlivnění hypertriglyceridemie by se mohlo pozitivně



projevit zlepšením glycidového profilu ovlivněním intermediárního metabolismu.

Evolocumab jako zástupce nové skupiny PCSK9-inhibitorů byl studován z hlediska eventuálního ovlivnění glycidového metabolismu v předložené subanalýze studie DESCARTES. Byly studovány glykemické efekty evolocumabu (jeho pozitivní ovlivnění LDL-C a dalších lipidových parametrů bylo prezentováno a publikováno již dříve) u různých skupin nemocných.

Bezpečnost evolocumabu byla prokázána nejen z hlediska glycidového metabolismu. V předloženém článku jsou analyzovány glykemické parametry. A je možno jednoznačně uzavřít, že změny

glykemických parametrů během studie (52 týdnů) se nelišily u aktivně léčené skupiny (evolocumab) a u skupiny užívající placebo. Výsledky byly zcela konzistentní u nemocných s diabetes mellitus, u skupiny nemocných s porušenou glycidovou tolerancí, u nemocných s metabolickým syndromem i u pacientů, kteří měli normální glycidový metabolismus na počátku studie.

I ve světle dalších studií s inhibitory PCSK9 můžeme zatím konstatovat, že tato skupina nových hypolipidemik nemá žádné diabetogenní účinky.

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

## Metformin nezlepšuje dlouhodobě glykemii u déletrvajících diabetu 1. typu, ale mohl by mít význam pro snížení kardiovaskulárního rizika

**Právě publikované výsledky studie REMOVAL nedokládají přínos metforminu pro glykemickou kompenzaci dospělých s dlouhotrvajícím diabetem 1. typu. Metformin přidaný k titrované dávce inzulinu ale u těchto pacientů snížil maximální tloušťku intima/media v karotické tepně (terciální sledovaný parametr), tělesnou hmotnost a hladinu LDL cholesterolu a zvýšil glomerulární filtraci (sekundární sledované parametry).**

Cílem mezinárodní, multicentrické, dvojité zasklepné, placebem kontrolované studie REMOVAL bylo zhodnotit, zda metformin zmírňuje aterosklerózu měřenou podle tloušťky intima/media v arteria carotis communis (cIMT) u diabetiků 1. typu starších 40 let se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Délka trvání diabetu musela být nejméně 5 let a pacienti museli mít nejméně 3 rizikové kardiovaskulární faktory. Pacienti užívali inzulin a byli rando-

mizováni k podávání metforminu v dávce 1 000 mg 2x denně nebo placebo. Primárním sledovaným parametrem byla cIMT (každoroční měření po dobu 3 let) u populace s léčebným záměrem (ITT). Sekundární sledované parametry zahrnovaly hladinu LDL cholesterolu, glomerulární filtraci (eGFR), incidenci mikroalbuminurie, retinopatie, tělesnou hmotnost, dávku inzulinu a endoteliální funkci.

Zařazeno bylo 428 pacientů. Metformin nevedl k významnému snížení cIMT ( $-0,005$  mm/rok,  $p = 0,1664$ ), ale snížil maximální cIMT ( $-0,013$  mm/rok,  $p = 0,0093$ ). Při léčbě metforminem došlo k průměrnému snížení HbA<sub>1c</sub> v průběhu 3 let, ale bylo dáno poklesem v prvních 3 měsících léčby bez dalšího přetrvávání. Tělesná hmotnost klesla při léčbě metforminem průměrně o 1,17 kg, ( $p < 0,0001$ ), LDL cholesterol o 0,13 mmol/l ( $p = 0,0117$ ) a eGFR vzrostla o 4,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>



( $p < 0,0001$ ). Spotřeba inzulínu se při podávání metforminu nesnížila, ani nebyl pozorován vliv na funkci endotelu.

Ve skupině s metforminem vysadilo léčbu významně více pacientů (27 %) než ve skupině s placebem (12 %) zejména z důvodu nežádoucích gastrointestinálních příhod. Metformin nevyšil výskyt hypoglykemie.

Zdroj: Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, et al; REMOVAL Study Group. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Jun 9. [Epub ahead of print]

## Komentář

Primárním cílem dvojité zasklené, placebem kontrolované, 3 roky trvající multicentrické studie bylo posoudit, zda zařazení metforminu do léčby diabetiků 1. typu ovlivní tloušťku poměru intima/media v arteria carotis communis (cIMT). Provedená studie neprokázala vliv metforminu na průměrný cIMT v průběhu 3 let léčby metforminem. Prokázala významné snížení maximálního cIMT (prespecifikovaný terciální výpočet). Nebyl prokázán vliv léčby metforminem na endoteliální funkci (index reaktivní hyperemie) ani na vývoj retinopatie.

U dříve provedených studií s metforminem u osob s diabetem 1. typu byl primární cíl zaměřen na kompenzaci diabetu. Studie ukazovaly přechodné mírné zlepšení  $HbA_{1c}$ , významné snížení denní dávky inzulínu o 6–8 j/24 hodin (0,1 j/kg) a snížení hmotnosti. Sekundárním cílem studie REMOVAL bylo sledování vývoje  $HbA_{1c}$  v průběhu 3 let léčby. Došlo sice k významnému poklesu  $HbA_{1c}$  v prvních 3 měsících studie, ale hodnota  $HbA_{1c}$  se v průběhu studie zhoršovala. Léčba metforminem nevedla ke klinicky významnému



snížení  $HbA_{1c}$ . Došlo k mírnému snížení hmotnosti. Pokles hmotnosti byl sice malý, ale významný a trvalý v průběhu studie. Průměrná dávka inzulínu se v průběhu 3 let nezměnila, stejně tak i výskyt hypoglykemií. Důvodem poněkud odlišných výsledků (sekundárních cílů) ve studii REMOVAL proti dříve provedeným studiím může být výběr pacientů. Průměrný věk zařazených osob s pravděpodobnou aterosklerózou byl 55 let, diabetes 1. typu trval 33 let. Do studie bylo zařazeno pouze 30 % obézních osob (v předešlých podobně zaměřených studiích bylo 50–70 % obézních osob). Dávka inzulínu odpovídala běžné praxi 0,63 j/kg (v dříve provedených studiích byla celková dávka inzulínu 1,1 j/kg).  $HbA_{1c}$  při zařazení do studie byl 64 mmol/mol.

Závěr autorů je nedoporučovat paušálně metformin osobám s déletrvajícím diabetem 1. typu. Již mnoho let se snažíme o individuální přístup k léčbě diabetu. Osobně metformin u vybraných osob s diabetem 1. typu (obezita, nízká pohybová aktivita, vysoká dávka inzulínu) používám. Může mít efekt u diabetiků 1. typu, u kterých se rozvíjí i diabetes 2. typu nebo u osob s významnou inzulínovou rezistencí, vyvolanou po letech trvání diabetu nevhodným životním stylem a nepřiměřeně vysokými dávkami inzulínu.

Primárním cílem studie bylo posoudit, zda metformin ovlivňuje průběh aterosklerózy u osob s diabetem 1. typu. U zdravých osob nebyla v minulosti tato teorie potvrzena. Odhadování účinnosti metforminu na vývoj aterosklerózy u osob nad 50 let s několika rizikovými faktory aterosklerózy a více než 30letým trváním diabetu pomocí vývoje jednoho z rizikových faktorů (cIMT) je klinicky nepřesvědčivé.

Na podkladě této studie se domnívám, že není indikace k léčbě metforminem s cílem prevence dalšího rozvoje aterosklerózy u osob s diabetem 1. typu.

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



# Glucophage® XR

metformini hydrochloridum

...další rozměr účinnosti metforminu.

účinnost  
léku

výsledky  
léčby

zvýšení  
adherence<sup>2</sup>

... rychlá a pohodlná titrace  
díky třem silám.<sup>1</sup>

500 mg XR ➤ 750 mg XR ➤ 1000 mg XR ➤➤➤

#### 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 inzulinem. 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, diabetická ketoacidóza, diabetické prekoma, střední a těžké selhání ledvin nebo dysfunkce ledvin (CrCl < 45 ml/min nebo eGFR < 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), akutní stav s možností narušení funkce ledvin, například dehydratace, těžká 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, vyvolaná kumulací dlouhodobě užívaného metforminu, která má vysokou mortalitu, pokud není rychle léčena. Zvláštní pozornost by měla být věnována stavům s možností poškození funkce ledvin, například v případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení) nebo při zahájení antihypertenzivní nebo diuretické léčby a při zahájení léčby pomocí nesteroidních antiflogistik (NSAID). Při těchto uvedených akutních onemocněních je třeba metformin dočasně vysadit. Riziko laktátové acidózy musí být zváženo v případě nespecifických příznaků, jako jsou svalové křeče s trávicími poruchami, bolesti břicha, těžká astenie. **Interakce:** Zvýšené riziko laktátové acidózy při akutní intoxikaci alkoholem, intravenózně podané jodové kontrastní látky mohou vést k renálnímu selhání, které vyvolá akumulaci metforminu a riziko laktátové acidózy. **Dávkování:** Obvyklá úvodní dávka je jedna tableta Glucophage XR 500 mg denně. Dále je dávka upravena dle výsledků glykémie. Maximální denní dávka je 2 g. **Podmínky uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 30 a 60 tablet s prodlouženým uvolňováním. **Registrační čísla:** 18/166/04-C, 18/221/11-C, 18/222/11-C. **Držitel registračního rozhodnutí:** Merck Santé s.a.s., Lyon, Francie. **Datum poslední revize textu:** 02.11.2015. Výdej na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku. Úplnou informaci o přípravku poskytneme na adrese společnosti Merck spol. s r.o.

#### Reference:

1. Souhrn údajů o přípravku Glucophage® XR. 2. Paes AHP et al. Diabetes care 1997;20(10):1512-1517.

Merck spol. s r.o.

Na Hřebenech II. 1718/10 | 140 00 Praha 4 | Česká republika | [www.merck.cz](http://www.merck.cz)  
telefon: +420 272 084 211

MERCK



## Časně zlepšení glykemie a větší pokles HbA<sub>1c</sub> snižují výskyt kardiovaskulárních příhod i mortalitu

Podle právě publikované dánské populační studie (24 752 diabetiků 2. typu) vede dosažení glykemické kompenzace (HbA<sub>1c</sub> < 6,5 %) do 6 měsíců od zahájení léčby metforminem ke snížení rizika infarktu myokardu (IM), cévní mozkové příhody (CMP) a úmrtí. Riziko těchto příhod také klesá se zvětšujícím se absolutním snížením HbA<sub>1c</sub> oproti vstupní hodnotě.

Do této kohortové studie byli zařazeni všichni pacienti starší 30 let s diabetem 2. typu ze severního Dánska, u nichž byl v letech 2000–2012 poprvé nasazen metformin. Údaje o preskripcích pocházejí z databáze Aarhus univerzity, která pokrývá obyvatelstvo celého severního Dánska. Studie hodnotila dosažení HbA<sub>1c</sub> < 6,5 % a absolutní změnu HbA<sub>1c</sub> po 6 měsících léčby a vliv těchto parametrů na výskyt IM, CMP a na mortalitu (kombinovaný sledovaný parametr). Použita byla Coxova regresní analýza s úpravou na vstupní hodnotu HbA<sub>1c</sub> a další zavádějící faktory. Pacienti hospitalizovaní s IM a CMP byli identifikováni pomocí Dánského národního registru pacientů (DNPR).

Průměrný věk pacientů byl 62,5 roku, 55 % tvořili muži a průměrná délka sledování činila 2,6 roku. Výsledky ukázaly stoupající riziko kombinovaného sledovaného parametru se zvyšujícím se dosaženým HbA<sub>1c</sub> v porovnání s dosažením cílové hodnoty HbA<sub>1c</sub> < 6,5 % po 6 měsících léčby. U hodnot HbA<sub>1c</sub> 6,5–6,99 % byl upravený poměr rizik (HR) = 1,18 (95% CI 1,07–1,30), u hodnot 7,0–7,49 % HR = 1,23 (95% CI 1,09–1,40), u hodnot 7,5–7,99 % HR = 1,34 (95% CI 1,14–1,57) a u hodnot ≥ 8 % HR = 1,59 (95% CI 1,37–1,84). Podobných výsledků bylo dosaženo i u jednotlivých složek kombinovaného sledovaného parametru, u všech věkových skupin pacientů (s nejvýznamnější korelací mezi dosaženou

hodnotou HbA<sub>1c</sub> a výskytem sledovaného parametru u osob starších 70 let), a také nezávisle na přítomnosti komorbidit při vstupu do studie.

Prediktorem výskytu kombinovaného sledovaného parametru byl také absolutní pokles HbA<sub>1c</sub> oproti vstupní hodnotě. V porovnání s nulovou změnou HbA<sub>1c</sub> kleslo riziko výskytu sledovaných příhod o 1 % při snížení HbA<sub>1c</sub> o 1 %, o 8 % při snížení HbA<sub>1c</sub> o 2 %, o 2 % při snížení HbA<sub>1c</sub> o 3 % a o 20 % při snížení HbA<sub>1c</sub> o 4 %.

Zdroj: Svensson E, Baggesen LM, Johnsen SP, et al. Early Glycemic Control and Magnitude of HbA<sub>1c</sub> Reduction Predict Cardiovascular Events and Mortality: Population-Based Cohort Study of 24,752 Metformin Initiators. *Diabetes Care*. 2017 Jun; 40(6): 800–807.

### Komentář

V současné době jednoznačně platí, že léčba diabetes mellitus 2. typu má být účinná a bezpečná, a cílem je zabránit vzniku a také progresi pozdních diabetických komplikací. Snížení hodnoty HbA<sub>1c</sub> pod 53 mmol/mol (7 % dle DCCT) je doporučováno u většiny nemocných v posledních odborných doporučeních, neboť je dokázán účinek na snížení mikrovaskulárních komplikací a neustávají diskuse o tom, zda stejný efekt má těsnější kompenzace také na kardiovaskulární nemoci. Zatímco velké randomizované studie jasný benefit časně kompenzace na kardiovaskulární komplikace neprokázaly, v následném 10letém sledování účastníků studie UKPDS se prokázalo, že časná intenzivní kontrola glykemie ve srovnání se sekvenčním postupem signifikantně snižuje relativní riziko infarktu myokardu a všech příčin mortality. Tento benefit byl





popsán jako tzv. „metabolická paměť“. Bylo publikováno mnoho rozborů zmíněných velkých randomizovaných studií jako PROactive, ADVANCE, VADT, ACCORD, jejich metaanalýza prokázala, že snížení glykemie, a to snížením HbA<sub>1c</sub> o 0,9 %, bylo spojeno se signifikantním snížením nefatálních infarktů myokardu o 17 % a se snížením ischemické choroby srdeční o 15 %. A že trvání diabetu, vyšší hodnoty BMI a incidence těžkých hypoglykemií jsou spojené se zvýšeným rizikem KV úmrtí ve skupině intenzivně léčené. Autoři publikované studie si tedy vytkli jako cíl odpovědět, zda současná doporučení pro časnou těsnou kompenzaci diabetu po zjištění diagnózy diabetes mellitus typu 2 (DM 2T) sníží výskyt kardiovaskulárních příhod i mortalitu.

V populaci 24 752 pacientů, kteří byly po zjištění diagnózy léčení metforminem, se ukázalo několik zajímavých faktů. Výsledky popsaly, že je možno v reálném životě dosáhnout i u pacientů nad 70 let s komorbiditami těsnou kompenzací, což predikuje i pro tyto pacienty nižší riziko KV komplikací či úmrtí. Výsledky mohou být samozřejmě ovlivněny i dalšími faktory, např. že tito pacienti měli nízké riziko hypoglykemie či byli dobře motivováni a měli dobrou complianci, tedy že šlo o jedince zdatné, na které lze aplikovat při krátkém trvání choroby přísnější cíle kompenzace. Velikost poklesu, tedy časná redukce HbA<sub>1c</sub>, je nezávislým prediktorem nižšího kardiovaskulárního rizika a úmrtí, a to také když přihlídneme k hodnotě HbA<sub>1c</sub> před léčbou. Výsledky pak mohou vést k úvaze, že rychlá úprava glykemie časnou léčbou při použití metforminu jako léku 1. volby může vést k vyčlenění, identifikaci určité skupiny pacientů, kteří mají nízké riziko nežádoucích komplikací. Může jít o tzv. „snadněji léčitelné“ pacienty, kteří snad mají určité odlišnosti v patofyziologii a mají jakousi mírnější variantu DM 2T, na rozdíl od těch, kteří mají odpověď nedostačující.

Zde se nabízí k úvaze, že bychom již rádi využili poznatky farmakogenetiky, která zkoumá efekt jednotlivých léků v závislosti na genotypu. Jak jsme mohli slyšet na Kongresu ambulanti diabetologie od profesora Tkáče, existuje již studie, která si dala za cíl identifikovat geny asociované s účinkem metforminu. Studie objevila, že polymorfismus rs11212617A>C v blízkosti genu ATM

byl nejtěsněji spojený s efektem metforminu, takže nosičství jedné alely C bylo spojeno s nižší hladinou HbA<sub>1c</sub> při léčbě metforminem o 0,3 %. Studie pochopitelně dále pokračují, takže lze očekávat, že i farmakokinetické poznatky budou využívány při personalizaci léčby DM 2T. Autoři konstatují, že asi jen polovina pacientů měla provedené měření HbA<sub>1c</sub> v době zahájení léčby, proto z toho lze vyvodit, že pacienti s vysokou hladinou HbA<sub>1c</sub> v počátku studie byli ti, u kterých byla opožděná léčba zahájena, a že stoupající povědomí o časně farmakologické léčbě DM 2T u praktických lékařů vedlo k tomu, že v pozdějších letech studie počet měření HbA<sub>1c</sub> narostl.

V souvislosti se zahájením léčby inzulinem se často používá termín „klinická inerce“, ale tento pojem má své místo v léčbě DM 2T obecně, jak si můžeme ukázat na výsledcích kohorty 105 477 pacientů s DM 2T z registru z Velké Británie.<sup>1</sup> V době diagnózy byla průměrná hodnota HbA<sub>1c</sub> 65 mmol/mol a 11 % sledovaných mělo anamnézu kardiovaskulárního onemocnění. U pacientů s hodnotou HbA<sub>1c</sub> konzistentně nad 53/58 mmol/mol (n = 23 101/11 281) dva roky po diagnóze ve 26/22 % nikdy nebyla provedena intenzifikace léčby. V porovnání s pacienty, kteří dosáhli léčbou HbA<sub>1c</sub> < 53 mmol/mol u pacientů s hodnotou HbA<sub>1c</sub> ≥ 53 mmol/mol bylo roční zpoždění intenzifikace spojeno se signifikantním zvýšením rizika infarktu myokardu, cévních mozkových příhod, srdečního selhání a kombinovaného výstupu KV příhod o 67 %, 51 %, 64 % a 62 % resp. Také opoždění v intenzifikaci léčby u HbA<sub>1c</sub> nad 58 mmol/mol bylo spojeno s obdobně zvýšeným rizikem makrovaskulárních příhod. Podíváme-li se na výsledky dánské studie, pak vidíme, že u pacientů, kteří nedosáhli hodnoty HbA<sub>1c</sub> pod 53 mmol/mol, jen malé procento z nich s vysokou hodnotou HbA<sub>1c</sub> mělo po 6 měsících při léčbě metforminem léčbu intenzifikovanou dalším antidiabetickým lékem, např. ve skupině pacientů se vstupní hodnotou nad 7,5 % DCCT (60 mmol/mol) mělo po 6 měsících léčby pouze metformin 90 % diabetiků a jejich HbA<sub>1c</sub> byl dále nad 7,0 % DCCT, stejně tak v případě hodnoty HbA<sub>1c</sub> po 6 měsících nad 7,5 % DCCT (58,5 mmol/mol) bylo metforminem



léčeno 85 % těchto pacientů. Také při hodnocení změny HbA<sub>1c</sub> po 6 měsících byli v registru pacienti, u kterých i přes vzestup HbA<sub>1c</sub> o 1 % resp. 2 %, byl v 91 % a v 79 % ponechán pouze metformin.

Data dánských autorů jsou dalším příspěvkem, který potvrzuje, že je plně indikována časná a intenzivní léčba co nejdříve po zjištění diagnózy diabetu. Data z reálné praxe dokladují, že velké vstupní snížení HbA<sub>1c</sub> a dosažení nízké hodnoty HbA<sub>1c</sub> během 6 měsíců po nasazení léčby metforminem je ve spojení s nižším rizikem kardiovaskulárních příhod a úmrtí u pacientů s DM 2T. Ukazuje se, že nejen dosažená hodnota HbA<sub>1c</sub>, tedy úroveň kompenzace, ale také absolutní pokles HbA<sub>1c</sub> proti

vstupní hodnotě predikuje snížené riziko kardiovaskulárních výsledků a mortalitu, nezávisle na vstupní hodnotě HbA<sub>1c</sub>. I když jde o observační studii, možná, že výsledky lze použít jako pomůcku časné predikce pro identifikaci pacientů s DM 2T, kteří mají zvýšené riziko KV komplikací a úmrtí a měli bychom jim věnovat pozornost. A nezapomenout na časnou a bezpečnou intenzifikaci léčby.

Zdroj: 1. Paul, S.L., Klein, K., Thorsted, B.L. et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 2015; 14: 100. DOI 10.1186/s12933-015-0260-x.

MUDr. Eva Račická

Diabetologická a interní ambulance, Ostrava

## Levothyroxin nepřináší starším osobám se subklinickou hypotyreózou žádný zjevný přínos

**Podle nové studie publikované v *New England Journal of Medicine* není léčba subklinické hypotyreózy levothyroxinem po dobu 1 roku u osob starších 65 let přínosem z hlediska příznaků, kvality života, ani dalších sledovaných parametrů.**

Podávání levothyroxinu u subklinické hypotyreózy je kontroverzní obecně. Britští autoři se ve své práci zaměřili na přínos této léčby u starších osob. Do randomizované, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené studie bylo zařazeno 737 osob starších 65 let s přetrvávající subklinickou hypotyreózou: hladina thyreotropního hormonu (TSH) 4,60–19,99 mIU/l, hladina volného thyroxinu v rámci normálního rozmezí. Z nich bylo 368 přiřazeno k podávání levothyroxinu v iniciální dávce 50 µg denně, v případě hmotnosti < 50 kg nebo přítomnosti ischemické choroby srdeční 25 µg denně, s následnou úpravou dávky dle hladiny TSH. Zbývajících 369 pacientů dostávalo odpovídajícím způsobem placebo.

Studie měla 2 primární sledované parametry: změnu skóre příznaků hypotyreózy a skóre únavy v dotazníku kvality života (QoL), související se štítnou žlázou po 1 roce léčby. Obě skóre mají rozsah 0–100, přičemž vyšší skóre odpovídá větší závažnosti příznaků. Sekundární sledované parametry zahrnovaly QoL související se zdravím (EQ-5D), sílu stisku, kognitivní funkce, krevní tlak, tělesnou hmotnost, BMI, obvod pasu, každodenní aktivity a fatální i nefatální kardiovaskulární příhody.

Průměrný věk pacientů byl 74,4 let a 53,7 % tvořily ženy. Průměrná vstupní hladina TSH byla 6,40 mIU/l. Po 1 roce tato hladina klesla na 5,48 mIU/l ve skupině s placebem a na 3,63 mIU/l ve skupině s levothyroxinem při průměrné dávce 50 µg/den ( $p < 0,001$ ). Autoři nezaznamenali významný rozdíl v průměrné změně skóre příznaků hypotyreózy mezi skupinami (+0,2 u obou skupin) ani skóre únavy (+3,2 u placeba a +3,8 u levothyroxinu, 95% CI rozdílu –2,1 až 2,9). Pozorován nebyl



ani významný vliv podávání levothyroxinu na žádný ze sekundárních sledovaných parametrů v porovnání s placebem. V obou skupinách byl také zjištěn podobný výskyt předem definovaných závažných nežádoucích příhod: fibrilace síní, srdeční selhání, zlomeniny, nově diagnostikovaná osteoporóza.

Zdroj: Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017 Jun 29; 376(26): 2534–2544.

## KOMENTÁŘ

Práce se zabývá problematikou, která je v současné době aktuální, tj. otázkou léčby subklinických poruch funkce štítné žlázy (subklinická hypertyreóza a subklinická hypotyreóza). Obecně dosud nebylo dosaženo plné jednoty názorů na indikaci léčby subklinických poruch štítné žlázy. Zvláště diskutabilní je otázka léčby subklinických tyreopatií ve stáří. Většina autorů podporuje názor, že subklinická hypertyreóza (tyreotoikóza) je indikací léčby tyreostatiky. Méně shody existuje v indikaci léčby subklinické hypotyreózy ve stáří. Tato práce se opírá o pečlivé vyšetření poměrně početného souboru osob s mírnou převahou žen a nesporným mírným vzestupem hladiny TSH. Při léčbě levothyroxinem došlo i v průměrné dávce 50 ug denně k signifikantnímu poklesu TSH do normálních hodnot. Tato úprava hladiny TSH nevedla k žádným nepříznivým účinkům, ale v podstatě neovlivnila celkový stav sledovaných osob. Objevila se pouze hraniční úprava tzv. Tiredness Score.



Tento výsledek studie, která byla provedena zcela lege artis, vcelku potvrzuje dosud publikované výsledky, které v souladu s touto studií neprokazují statisticky významné účinky levothyroxinu na zdravotní stav a laboratorní nálezy u starších osob se subklinickou hypotyreózou. Vysvětlení není jednoznačné ani obecně uznávané. Může jít o fakt, že na psychické změny u subklinické hypotyreózy – nejen v seniu – má výraznější vliv podávání trijodthyroninu. Pro to svědčí některé nálezy u klinicky manifestní hypotyreózy, kde k úpravě psychických změn a výsledků různým psychologických testů do optimálních hodnot je potřeba kombinace levothyroxinu i trijodthyroninu. Tento nálezy však není jednoznačný a obecně akceptovaný. Další, podle mého názoru málo pravděpodobné vysvětlení, je dosažená hladina TSH. Některé práce, především z USA, považují dosaženou hladinu 3,63 mIU/l za příliš vysokou a propagují názor, že normální hladina TSH v eutyreóze by měla být nižší. Obecně však tento názor není přijatý a nedoporučuje ho ani Evropská tyreoidální asociace (ETA).

Z klinického hlediska je zřejmé, že léčba levothyroxinem u starších osob se subklinickou hypotyreózou je problematická, protože nepřináší žádné statisticky významné změny klinického stavu ani laboratorních nálezů (počítitelně s výjimkou poklesu TSH). Práce ovšem neřeší možné vlivy této léčby ve speciálních případech, například u diabetiků. V současné době však nepovažuje většina kliniků léčbu levothyroxinem u starších osob se subklinickou hypotyreózou za indikovanou.

prof. MUDr. Václav Zamrazil, DrSc.  
Endokrinologický ústav, Praha





## Pedometry a akcelerometry zvyšují fyzickou aktivitu pacientů s diabetem 2. typu

***Nedávná metaanalýza 12 klinických studií ukázala, že použití přístrojů na monitorování fyzické aktivity významně zvyšuje neřízenou pohybovou aktivitu také u diabetiků 2. typu. Vliv používání pedometrů a akcelerometrů byl srovnatelný. Nebyl ovšem prokázán účinek na hodnotu HbA<sub>1c</sub>, ani další klinické parametry.***

Rostoucí popularita monitorování fyzické aktivity pomocí krokoměrů a akcelerometrů, a motivační vliv těchto zařízení při podpoře pohybu u obecné populace, naznačují možný přínos také v léčbě diabetu 2. typu. Britští autoři proto provedli systematický průzkum literatury (v databázích Medline, Embase, Web of Science, CINAHL, SportDiscus a Cochran Central Register) a metaanalýzu vyhledaných kontrolovaných studií, které hodnotily vliv pedometrů nebo akcelerometrů na fyzickou aktivitu diabetiků 2. typu. Primárním sledovaným parametrem byl objem fyzické aktivity (počet minut nebo kroků za týden) a HbA<sub>1c</sub>. Sekundární sledované parametry zahrnovaly tělesnou hmotnost, krevní tlak a lipidový profil.

Bylo identifikováno 12 studií s celkovým počtem 1 458 účastníků. Věk pacientů se pohyboval od 35 do 89 let, HbA<sub>1c</sub> byl v rozmezí 48 až 63 mmol/mol a průměrná délka trvání diabetu byla ve 4 studiích 0,5–6 let, ve 3 studiích 7–11 let a v 5 studiích nebyla uvedena. Všichni účastníci byli mobilní a neměli renální, kardiovaskulární ani neurologické komplikace. V 10 studiích měli účastníci ve vysoké míře sedavý způsob života a obezitu. Délka sledování se pohybovala od 5 týdnů do 18 měsíců (průměr 8 měsíců). Celkem 9 studií hodnotilo pedometry a 3 akcelerometry.

Metaanalýza náhodných účinků ukázala celkové zvýšení neřízené fyzické aktivity při používání přístrojů pro její monitorování. Analýza podskupin nenašla významný rozdíl mezi použitím pedomet-

rů a akcelerometrů na zvýšení fyzické aktivity a další hodnocení podskupin naznačilo lepší efekt u pacientů s délkou trvání diabetu do 5 let. Délka intervence neměla na výsledek vliv. Nebyl ovšem zjištěn významný dopad monitorování fyzické aktivity na HbA<sub>1c</sub>, tělesnou hmotnost, BMI, krevní tlak ani lipidový profil.

Zdroj: Baskerville R, Ricci-Cabello I, Roberts N, Farmer A. Impact of accelerometer and pedometer use on physical activity and glycaemic control in people with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis: *Diabet Med.* 2017 May; 34(5): 612–620.

### Komentář

Je známo, že zvýšení fyzické aktivity, samozřejmě nad určitou míru, přináší snížení mortality a morbidit jak u nediabetiků, tak i u diabetiků. I přes opakovanou edukaci se však v rámci populace diabetiků 2. typu nedaří tohoto kýženého zvýšení dosáhnout. Jednou z možností, jak se jednoduchým způsobem pokusit stimulovat fyzickou aktivitu, je použití krokoměrů (měří kroky) a akcelerometrů (měří dobu fyzické aktivity a její intenzitu). O průkaz toho, zda jsou tyto „měřiče“ skutečně efektivní v navýšování fyzické aktivity, se pokusili autoři této metaanalýzy, do které bylo zahrnuto 12 studií (3 s akcelerometry a 9 s krokoměry), pět z nich probíhalo v rámci běžného života bez minimálních intervencí (účastníci dostali pouze tištěný motivační manuál), součástí zbývajících studií byly další intervence, ovšem studie měly vždy kontrolní skupinu pacientů bez těchto intervencí.



Výsledkem metaanalýzy bylo pozitivní zjištění, že míra aktivity je používáním přístrojů zvýšena, bohužel bez současného pozitivního vlivu na HbA<sub>1c</sub> a BMI, krevní tlak a lipidový profil. Lze



tedy říci, že benefit těchto přístrojů na zvýšení fyzické aktivity existuje, ale míra tohoto zvýšení nepřekračuje hranice „metabolických změn“.

V této souvislosti nelze nezmínit zcela novou sféru elektronických „pohybových intervencí“, kterou otevřela hra Pokémon Go, využívající rozšířenou realitu. Pro ty, kteří se s ní zatím nesetkali, jde o hru, která zapojenému hráči přes jeho mobilní telefon zobrazuje různé typy pokémonů (animované postavičky, převzaté ze známého japonského seriálu) v jeho okolí (které při pohledu do mobilu mířícím správným směrem skutečně vidí). Hráč se k jejich lapení musí reálně pohybovat městem či krajinou. Jednak, aby našel pokémona, jednak aby nabral „střelivo“, které je třeba k jeho lapení.

Hra umožňuje celou řadu dalších aktivit, mimo jiné boje v tělocvičnách, ke kterým se je nutno též fyzicky přiblížit. V posledním roce vyšlo několik studií ukazujících nárůst fyzické aktivity u hráčů této hry a rozšířená realita obecně je nyní další sférou, která se stran vlivu na navýšení fyzické aktivity v populaci i v rámci cílových skupin pacientů intenzivně zkoumá (viz např. článek v odkazu).

Ji-Young An, Nigg, Claudio R. The promise of an augmented reality game – Pokémon GO.

*Ann Transl Med.* 2017 May; 5(Suppl 1): S11. doi: 10.21037/atm.2017.03.12.

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

## Ertugliflozin prokázal účinnost a bezpečnost v monoterapii diabetu 2. typu

**Inhibitor SGLT2, ertugliflozin, prokázal v rámci klinického vývojového programu VERTIS účinnou kontrolu glykemie v monoterapii diabetu 2. typu v dávce 5 a 15 mg po dobu 26 týdnů. Kromě toho vedl ke snížení tělesné hmotnosti a vykázal dobrou snášenlivost.**

Výsledky této 52týdenní, multicentrické, randomizované studie fáze III (VERTIS MONO) byly publikovány na konci roku 2016. Týkají se 26týdenní, dvojitě zaslepené fáze, kontrolované placebem. Na ni navazuje další 26týdenní fáze s aktivním komparátorem.

Do studie bylo zařazeno 461 mužů a žen starších 18 let s nedostatečnou kompenzací glykemie ( $HbA_{1c}$  53–91 mmol/mol; 7,0–10,5 %) při dietě a úpravě pohybového režimu (bez antidiabetické léčby nejméně 8 týdnů před zařazením). Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 k podávání placeba, ertugliflozinu 5 mg nebo ertugliflozinu

15 mg 1x denně ráno. Primárním sledovaným parametrem byla změna  $HbA_{1c}$  od vstupu do studie do 26. týdne.

Nejmenší čtverce (LS) průměrného poklesu  $HbA_{1c}$  po 26 týdnech léčby byly významně větší ve skupinách s ertugliflozinem 5 i 15 mg ( $p < 0,001$  vs. placebo). Po úpravě na placebo činila změna LS průměrného  $HbA_{1c}$  oproti vstupní hodnotě  $-10,82$  mmol/mol ( $-0,99$  %) při dávce ertugliflozinu 5 mg a  $-12,67$  mmol/mol ( $-1,16$  %) při dávce 15 mg. Pravděpodobnost dosažení  $HbA_{1c} < 53$  mmol/mol (7,0 %) byla také významně vyšší ve skupinách s ertugliflozinem: 28,2 % při dávce 5 mg, 35,8 % při dávce 15 mg a 13,1 % u placeba ( $p$  pro obě dávky vs. placebo  $< 0,001$ ). Podávání ertugliflozinu vedlo k významnému snížení dvouhodinové postprandiální glykemie a k významnému poklesu tělesné hmotnosti: LS průměrného poklesu po úpravě na placebo činily 1,76 kg oproti vstupní hodnotě při dávce 5 mg a 2,16 kg při dávce



ce 15 mg ( $p < 0,001$  vs. placebo). Změny krevního tlaku nebyly při léčbě ertugliflozinem statisticky významné.

U pacientů ve skupinách s ertugliflozinem byl pozorován vyšší výskyt genitálních mykóz než u placebo: u žen 16,4 % (5 mg) a 22,6 % (15 mg) vs. 5,6 % u placebo, u mužů 3,4 % (5 mg) a 5,6 % (15 g) vs. 1,2 % u placebo. Výskyt symptomatické hypoglykemie, nežádoucích účinků souvisejících s infekcí močových cest a hypovolemie byl ve všech skupinách srovnatelný.

Zdroj: Terra SG, Focht K, Davies M, et al. Phase III, efficacy and safety study of ertugliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise alone. *Diabetes Obes Metab.* 2017 May; 19(5): 721–728.

## KOMENTÁŘ

Skoro by se chtělo říct, že se s glifloziny roztrhl pytel. No, není divu, že se farmaceutický průmysl snaží seč může, protože tato skupina perorálních antidiabetik si prozatím vede velmi dobře. Dokonce natolik, že možná budeme moci časem „půjčovat“ glifloziny kardiologům a nefrologům.

Ve výše zmíněné studii, kterou vám předkládáme k laskavé pozornosti, byl zkoumán ertugliflozin, nový vysoce selektivní inhibitor receptorů SGLT2 ve dvou silách (5 resp. 15 mg 1x denně). Dle výsledků se dá konstatovat, že v této studii obstál zcela očekávaně. Povedlo se mu významně překonat v pozitivním smyslu placebo z hlediska kontroly glykemie, což byl primární sledovaný parametr studie. Pokles glykovaného hemoglobinu po 26 týdnech podávání činil přibližně 1 % DCCT, v případě 15 mg ertugliflozinu dokonce 1,16 %. Rovněž u dalších sekundárních sledovaných cílů



došlo k předpokládaným a žádoucím změnám. Jedná se o redukcii hmotnosti, pokles krevního tlaku a pokles postprandiální glykemie. Ve všech třech případech byl ertugliflozin nejen statisticky, ale i na první pohled mnohem účinnější ve srovnání s placebem, a tak mu lze, podobně jako dalším molekulám ze třídy gliflozinů, přičknout s trochou nadsázky i přívlastky antiobezitikum a antihypertenzivum.

Na druhé straně naplnil ertugliflozin i tu méně příjemnou přidruženou stránku podávání ertugliflozinů, týkající se vyššího výskytu genitálních mykóz. Pouze v několika případech (4, resp. 3) vedly tyto komplikace k nutnosti vysadit sledovanou medikaci. Jak už víme za těch několik let používání gliflozinů v naší každodenní praxi, tyto nežádoucí účinky léčby inhibitory SGLT2 se vyskytují relativně často, ale ve většině případů je lze zvládnout pomocnou antimykotickou léčbou a řádnou edukací. Pozitivní skutečností plynoucí z výsledků studie VERTIS MONO byl dále minimální výskyt hypoglykemií a infekcí močových cest srovnatelný s placebem.

Přímé srovnávací studie mezi jednotlivými glifloziny nejsou k dispozici (a nejspíše ani nebudou), a tak lze jen stěží posoudit, nakolik je a bude ertugliflozin jiný než jeho předchůdci, zejména dapagliflozin a empagliflozin. K tomu bude potřeba zcela jistě znát výsledky dalších studií programu VERTIS srovnávající ertugliflozin s ostatními antidiabetiky (glimepirid, sitagliptin), které budou dostupné během několika měsíců, stejně tak jako výsledky studie kardiovaskulární bezpečnosti VERTIS CV Study, na které si bude potřeba počkat o něco déle. Pokud si ertugliflozin povede stejně dobře, jako tomu bylo v případě výše prezentované pilotní studie VERTIS MONO, lze očekávat, že se úspěšně zařadí mezi moderní antidiabetika ze třídy gliflozinů.

MUDr. Tomáš Edelsberger  
Diabetologická ambulance, Krnov



## Kombinace nových antidiabetik by mohla více snížit kardiovaskulární riziko

***Pokles kardiovaskulárního (KV) rizika u diabetiků 2. typu, zjištěný v posledních letech ve studiích s novými antidiabetiky, je možná příslibem světlejších zítřků. Liraglutid, semaglutid, pioglitazon a empagliflozin kromě snížení glykemie snižují i KV riziko, a to zřejmě odlišnými mechanismy. To naznačuje možnost, že jejich kombinace by mohla mít přinejmenším aditivní KV přínos.***

U diabetiků 2. typu jsou stále hlavní příčinou smrti KV onemocnění. Snížení HbA<sub>1c</sub> má na pokles KV rizika a mortality diabetiků 2. typu jen malý vliv. Nedávno publikované studie LEADER a SUSTAIN-6 prokázaly, že u diabetiků 2. typu s vysokým rizikem KV onemocnění snižují agonisté receptoru pro GLP1 (RA GLP1) výskyt primárního sledovaného složeného parametru zahrnujícího úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu (IM) a nefatální cévní mozkovou příhodu (CMP), a to liraglutid o 13 % a semaglutid o 24 %. Studie EMPA-REG OUTCOME a PROactive (jako sekundární sledovaný parametr) také prokázaly významné snížení výskytu KV příhod u diabetiků 2. typu léčených empagliflozinem, resp. pioglitazonem. Pioglitazon navíc ve studii IRIS snížil incidenci CMP/IM u osob s inzulinovou rezistencí bez přítomnosti diabetu.

Vzhledem k tomu, že příznivý KV vliv empagliflozinu je pravděpodobně zprostředkován hemodynamicky, zatímco u RA GLP1 a pioglitazonu jde o přímý vliv na cévy se zmírněním aterosklerózy, zdá se, že kombinace empagliflozinu s pioglitazonem nebo s RA GLP1 by mohla mít aditivní nebo dokonce synergický KV přínos. To podporuje i fakt, že empagliflozin snižuje KV mortalitu, zatímco pioglitazon a RA GLP1 v první řadě snižují výskyt nefatálního IM a CMP.

Primárním cílem léčby diabetu 2. typu je: 1) zlepšit metabolickou kompenzaci a předejít mikrovasku-

lárním komplikacím a 2) normalizovat KV rizikové faktory s cílem snížit KV morbiditu a mortalitu. Výsledky posledních studií ukazují, že liraglutid, semaglutid, pioglitazon a empagliflozin snižují výskyt makrovaskulárních příhod nezávisle na kompenzaci diabetu a zmírňují tradiční KV rizikové faktory. I když tento přínos dosud nebyl prokázán u diabetiků s nižším KV rizikem, navrhuji autoři právě publikovaného původního článku upřednostňovat tato 4 antidiabetika při kombinaci s metforminem před přípravky, které podobným způsobem snižují HbA<sub>1c</sub>, ale neprokázaly zmírnění KV rizika.

Zdroj: Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Del Prato S, et al. Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes: Has the Dawn of a New Era Arrived? *Diabetes Care*. 2017 Jul; 40(7): 813–820.

### Komentář

V renomovaném časopise zazněl hlas, který byl očekáván již dlouho. Práce je dle mého soudu směrovkou do budoucnosti. Je logickým vyústěním racionálního zhodnocení výstupů klinických studií. Nicméně několik důležitých souvislostí, které z abstraktu zřetelně nevyplývají, je vhodné akcentovat.



1. Diabetes 2. typu je progresivní onemocnění, u něhož se kardiovaskulární riziko v čase mění. Z této skutečnosti vyplývá vhodnost dynamicky proměnlivé taktiky terapie proti rigidnímu přístupu.

2. Léčba diabetu patří k těm oblastem medicíny, kde spolupráce nemocného a jeho adherence k terapii má větší význam, než vlastní léčba (většinou). A compliance je opět podmíněna nežádoucími účinky. Lze proto odvodit, že v některých situacích bude mít terapie bez prokázaného snížení KV rizika větší úspěch



než léčba s tímto důkazem, kterou ale pacient neužívá.

3. Diabetes 2. typu je heterogenní onemocnění z hlediska patofyziologického. Glifloziny mohou u pacientů s nerozpoznaným diabetem LADA navádět k vysazení inzulínu, bez kterého se ale pacient neobejde, jelikož mu hrozí ketoacidóza. Efekt inkretinové terapie je omezený u nemocných s pokročilou deteriorací sekrece inzulínu, naopak, pozitivní přínos pioglitazonu je zřetelný zejména u pacientů s klinicky významnou inzulínovou rezistencí.

Jsem rád, že autoři na první místo smyslu léčby diabetu zařadili snížení rizika specifických komplikací diabetu (normalizací glykémie). Druhý cíl osobně vnímám jako prémii terapie, protože při důsledném využití léčby hyperlipidemie a hypertenze se zejména u pacientů s diabetem 2. typu a krátkým průběhem nemoci KV riziko shoduje s obecnou nediabetickou populací.

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

[www.dm2t.cz](http://www.dm2t.cz)



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



**aktuality KAŽDÝ DEN**



odborné články, komentáře, výsledky klinických studií, kalendář akcí



kazuistiky, zpravodajství z domácích a zahraničních kongresů



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







## Monitorace krevního tlaku v ambulanci diabetologa

Komplexní péče o diabetika zahrnuje i měření krevního tlaku (TK). Technice měření TK je nutno také věnovat pozornost, proto několik praktických připomenutí:

Měří se v místnosti s příjemnou teplotou. Nemocný sedí s opřenými zády, obě nohy spočívají na podložce. Během vyšetření nemá křížit nohy, neboť křížení DK nad koleny zvyšuje krevní tlak tím, že vytlačuje větší množství krve směrem k srdci (STK asi o 7 mmHg a DTK asi o 2 mmHg), zkřížení nohou v kotnicích TK neovlivňuje. Měření se provádí na podložené paži pacienta se správně širokou manžetou umístěnou ve výši srdce. Nafukovací část manžety by měla obepnout minimálně 80 % paže, neboť použití krátké a úzké manžety u obézních pacientů (obvod paže > 32 cm) vede k falešnému nadhodnocení měřených hodnot. Měření začínáme po chvíli klidu (5–10 minut), poté bychom měli změřit TK alespoň 2x s odstupem 1–2 minut. Pokud se měření hodně liší, měli bychom ho provést víckrát, stejně jako u pacienta s arytmií. První naměřená hodnota TK v ordinaci bývá u pacientů výrazně vyšší. Tepová frekvence by měla být stanovena po druhém měření. Při prvním vyšetření pacienta je vhodné změřit tlak na obou pažích. Je-li rozdíl ve změřeném systolickém tlaku mezi pažemi > 10 mmHg, měli bychom měřit tlak na paži s vyššími hodnotami. U diabetiků s podezřením na ortostatickou hypotenzi je vhodné TK změřit i vestoje za 1–3 minuty po postavení. Pokles STK o > 20 mmHg nebo diastolického TK o > 10 mmHg svědčí pro ortostatickou hypotenzi. Je určitou samozřejmostí, která se ale vždy obtížně dodržuje, že pacient před měřením tlaku nesmí nejméně 30 minut pít kávu, kolu, energetické nápoje či kouřit, neboť tyto podněty mohou vést k jeho krátkodobému vzestupu, stejně jako by neměl cvičit, zkeslení tedy vyvolá i skutečnost, že do ordinace dobíhají na poslední chvíli. Za přesnost měření je vždy zodpovědný lé-

kař, pokud má měření provádět pouze sestra, je na jeho zvážení, zda je dostatečně zkušená a zodpovědná. Přesnost auskultačního měření sestrou by měla být kontrolována. Hodnoty krevního tlaku, které v ordinaci naměří lékař, jsou u identických pacientů průměrně o 7,0/3,8 mmHg vyšší než hodnoty naměřené sestrami. Efekt bílého pláště je tedy u lékařů výraznější než u sester a lékař při měření diagnostikuje hypertenzi bílého pláště 1,6x častěji než sestra.

### Tonometry

Při nepřímém měření TK v ordinaci se používají tyto přístroje:

#### 1. Rtuťový tonometr

Podmínkou přesného měření je kolmá pozice rtuťové trubice, stupnice by se měla nacházet během měření zhruba ve výši očí pozorovatele. V poslední době se množí snahy tonometry s obsahem toxické rtuti zakázat. V r. 2009 Evropská komise vydala zákaz používání měřicích zařízení obsahujících rtuť, avšak s dočasnou výjimkou vztahující se právě na tonometry. Nové přístroje postupně nebudou v prodeji ve většině zemí EU. I přes některé optimistické průzkumy žádná z náhrad rtuťového tonometru nedosahuje jeho spolehlivosti. Je ale pravdou, že tonometr obsahuje 60–100 g toxické rtuti, která může při jeho rozbití představovat zdravotní riziko.

#### 2. Tonometr k auskultačnímu měření s elektronickým převodníkem

(Digitální auskultační tonometr bez rtuti)

Princip měření je založený na elektronickém převodníku statického tlaku na elektronický signál, který je zobrazený různým způsobem. Vedle přístrojů pro čistě auskultační měření jsou i hybridní dvojsystémové digitální tonometry, které zobrazují tlak v manžetě, a s nimiž lze měřit jak aus-



kultační metodou, tak oscilometricky po přepnutí do automatického módu. Pro auskultační měření TK nelze doporučit používání přístroje pouze pro oscilometrické měření, neboť deflace probíhá ve větších krocích, než je vyžadováno pro správné auskultační měření.

### 3. Digitální tonometr, měřící na oscilometrickém principu

V obecné rovině je vhodnější provádět v ordinaci auskultační měření TK, ale výsledek měření založeného na oscilometrickém principu je podstatně méně závislý na osobě, která jej provádí.

Vedle tohoto přístroje, pokud ho používáme, musíme mít v ordinaci k dispozici také přístroj umožňující auskultační měření, abychom mohli porovnat výsledky.

### 4. Aneroidní tonometr (deformační tonometr)

Obsahuje tenkostěnnou kovovou krabičku, která se působením atmosférického tlaku více či méně deformuje. Nevýhodou aneroidů je skutečnost,

že membrána mění své fyzikální vlastnosti v závislosti na atmosférickém tlaku, teplotě, vlhkosti a stupni opotřebení.

Každý jednotlivý tonometr používaný ve zdravotnickém zařízení má mít povinnou metrologickou kontrolu ve lhůtě dvou roků. To se týká všech tonometrů. Zásadně máme používat pouze přístroje, které byly validovány podle mezinárodního přijatého protokolu. Tyto přístroje pro klinické použití jsou uvedené na stránkách [www.dableducational.org](http://www.dableducational.org).

Pro přístroje používané k domácímu měření není toto ověření vyžadováno. Jako minimum je čas od času vhodné provést měření domácím přístrojem při návštěvě lékaře a porovnat jeho výsledek přímo v ordinaci s hodnotami naměřenými auskultačně.

Literatura u autorky.

MUDr. Eva Račická  
Diabetologická a interní ambulance, Ostrava

Registrujte se na  
[www.vvdcasopis.cz](http://www.vvdcasopis.cz)  
nebo pište na email:  
[info@atmediprint.cz](mailto:info@atmediprint.cz)

Máte zájem dostávat  
**ZDARMA**  
do Vaší schránky tento  
**ČASOPIS?**



## Program CANVAS – kongres ADA 2017

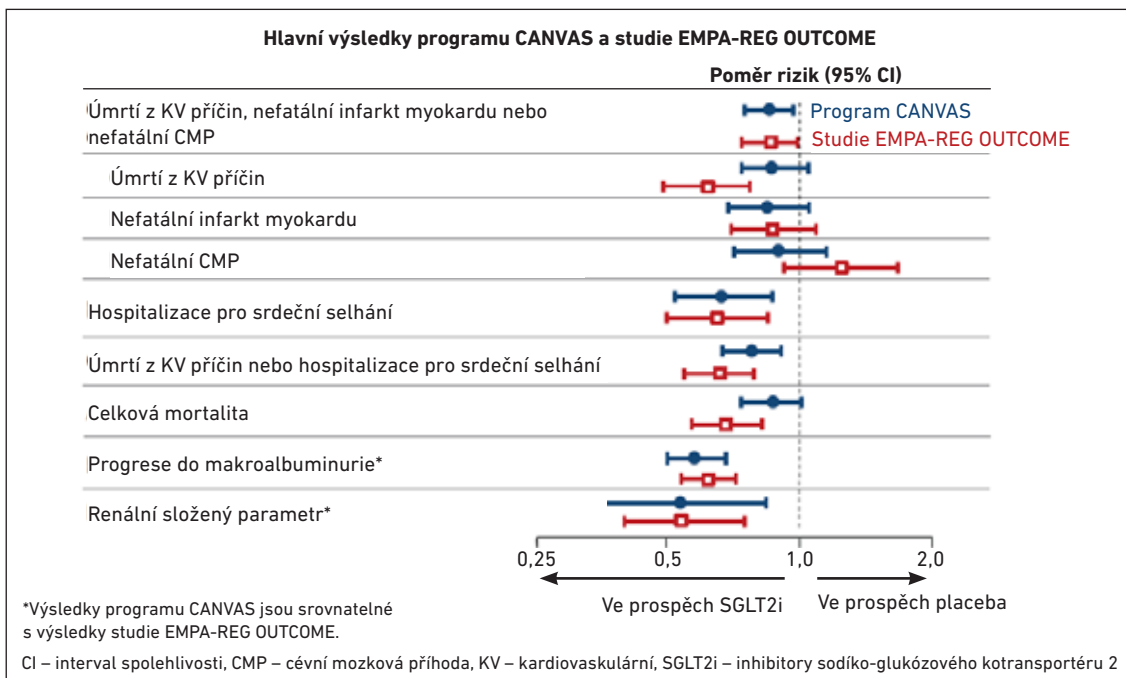
Jedním z největších „taháků“ na kongresu Americké diabetologické asociace byla prezentace studií z programu CANVAS. I když jsem tam nebyl, pozorně jsem sledoval dění na dálku, prostudoval jsem si publikaci a prezentace z kongresu (vše podstatné můžete údajně dohledat na adrese [www.georgeinstitute.org](http://www.georgeinstitute.org); já to na této adrese nenašel, přes google to jde; originální publikace je volně k dispozici na PubMedu: DOI: 10.1056/NEJMoa1611925).

Od publikace výsledků studie EMPA-REG OUTCOME se spekulovalo, jestli její výsledek bude typický pro všechny zástupce třídy SGLT2 inhibitorů, nebo jestli se jedná o jedinečnou vlastnost molekuly. Právě výsledky programu CANVAS měly napovědět, která z možností je pravděpodobnější.

Popravdě, každý si nadále může trvat na svém názoru. Trendy jsou podobné, ale výsledky nejsou

úplně totožné. Nejlépe tyto rozdíly a podobnosti vystihuje obrázek prezentovaný právě na ADA, který ve volné úpravě přikládáme (obr. 1).

Proč ty rozdíly? Dovolte malou spekulaci – skoro vše je podmíněno rozdílem v populaci, která vstoupila do studie. Za nejdůležitější považuji rozdíl v prevalenci kardiovaskulárních příhod při vstupu do studie. V programu CANVAS bylo v „sekundární prevenci“ pouze něco okolo 2/3 osob. Při subanalýze nebyl vliv canagliflozinu statisticky významný právě ve skupině pacientů bez anamnézy kardiovaskulárního onemocnění. Menším dílem se může podílet skutečnost, že významná část pacientů byla léčena dávkou 300 mg canagliflozinu. Tato dávka má nejen mohutnější antidiabetický účinek v porovnání s 25 mg empagliflozinu, ale současně více ovlivňuje postprandiální glykemii pro-



Obrázek 1.



ti dávce 100 mg canagliflozinu, protože zčásti inhibuje vstřebávání glukózy ze střeva. Kombinace výše uvedených skutečností může statisticky významně vysvětlit vyšší počet amputací, a to zejména distálních. Nicméně, prostor pro setrvalé zastávání skálopevných názorů ve smyslu class/non-class účinek je stále dostatečně velký. I když trochu nalomen recentními publikacemi, popisujícími účinek zejména dapagliflozinu u pacientů v reálném světě.<sup>1</sup>

V originální prezentaci je publikována multivariánní analýza rizikových faktorů pro amputace. S trochou tolerance můžete přijmout obrázek nemocného, který je ohrožen zřejmě ischemickou nekrózou dolní končetiny při intenzivní osmoticko-diuretické terapii, který nám právě tato analýza vykresluje.

Je to v první řadě nemocný s diabetem po amputaci. Tento pacient má dlouhotrvající diabetes, ischemickou chorobu srdeční, špatnou kompenzaci a neuropatii. Celkem podle očekávání je to také ten, který je léčen inzulinem, má rovněž nefropatii a někdo mu předepsal kličková diuretika. Navíc, ke své škodě, je to muž. A, a to je důležité, jedno jakého věku.

Zjistíte jste si všimli, že výše popsany pacient je sám o sobě kandidátem na komplikaci končící amputací. Naštěstí, v programu CANVAS se jednalo o komplikaci celkem řídkou, takže přes statisticky významný rozdíl není třeba toto nebezpečí zveličovat. Osobně vnímám výsledek pouze jako připomenutí, že s diuretiky nejsou žádné žerty. Že diuretika mohou precipitovat kritickou ischemii, víme dlouho.<sup>2</sup> Bohužel, také jsem podobné příhody po furosemidu viděl v začátcích své sekundářské praxe. Proto si myslím, ale nemohu nijak dokázat, že zmíněné komplikace léčby canagliflozinem jsou vlastně důsledkem jeho intenzivního účinku, který druhotně ovlivňuje reologické vlastnosti krve a hemodynamiku se všemi dopady na humorální regulace krevního oběhu.

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

Zdroje:

1. Kosiborod M, et al. CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study. *Circulation*. 2017 May 18. pii: CIRCULATIONAHA.117.029190.
2. Sharefkin JB, Silen W. Diuretic agents: inciting factor in nonocclusive mesenteric infarction? *JAMA*. 1974 Sep 9; 229(11): 1451–3.

## Canagliflozin snižuje výskyt kardiovaskulárních příhod

Integrované údaje ze dvou studií CANVAS, které byly významným tématem na kongresu Americké diabetologické společnosti v červnu 2017, ukázaly, že canagliflozin u diabetiků 2. typu (DM2) se zvýšeným kardiovaskulárním (KV) rizikem snižuje výskyt primárního složeného parametru zahrnujícího KV mortalitu, nefatální infarkt myokardu (IM) a nefatální cévní mozkové příhody (CMP). Oproti placebo byl při podávání canagliflozinu zjištěn vyšší výskyt amputací převážně v oblasti prstů dolních končetin a metatarzu. Výsledky také naznačily možný přínos canagliflozinu při snížení rizika progresu albuminurie.

### Metody

Canagliflozin je inhibitor SGLT2, který již prokázal účinnost v léčbě DM2 z hlediska snížení glykemie, tělesné hmotnosti, krevního tlaku a albuminurie. Program CANVAS byl věnován účinkům canagliflozinu na KV a renální parametry a bezpečnosti léčby. Zahrnuje údaje ze studií CANVAS a CANVAS-R z 30 zemí od 10 142 diabetiků 2. typu s vysokým KV rizikem (věk  $\geq$  30 let a symptomatické KV onemocnění v anamnéze, nebo věk  $\geq$  50 let a  $\geq$  2 KV rizikové faktory). Účastníci byli randomizováni k podávání canagliflozinu 100 nebo 300 mg nebo placeba



a sledování průměrně 188,2 týdne. Sekundární sledované parametry v rámci sekvenčního testování zahrnovaly celkovou mortalitu, KV mortalitu a progresi albuminurie (> 30% zvýšení albuminurie nebo vznik mikroalbuminurie či makroalbuminurie). Pokud nejsou v rámci sekvenčního testování některé výsledky statisticky významné, jsou ostatní parametry hodnoceny jako výzkumné.

## Pacienti

Průměrný věk účastníků byl 63,3 roku, 35,8 % tvořily ženy, průměrná délka DM2 činila 13,5 roku, 65,6 % účastníků mělo při vstupu do studie KV onemocnění, 22,6 % mikroalbuminurii a 7,6 % makro-albuminurii. Studie dokončilo 96,0 % účastníků.

## Výsledky – účinnost

Při léčbě canagliflozinem klesl v porovnání s placebem HbA<sub>1c</sub> o 0,58 %, tělesná hmotnost o 1,6 kg a krevní tlak o 3,93/1,39 mmHg (všechna  $p < 0,00$ ). Výskyt primárního sledovaného parametru byl ve skupině s canagliflozinem o 14 % nižší než u placeba (u 26,9 vs. u 31,5 účastníků/1 000 pacientoroků; 95% CI 0,75–0,97;  $p < 0,001$ ). Celková mortalita ani KV mortalita se při léčbě canagliflozinem významně nesnížily. K progresi albuminurie došlo méně často při léčbě canagliflozinem (u 89,4 vs. u 128,7 účastníků/1 000 pacientoroků; HR = 0,73;

95% CI 0,67–0,79). Složený parametr, zahrnující přetrvávající 40% pokles eGFR, potřebu substituce renálních funkcí a celkovou mortalitu, se rovněž vyskytl méně často ve skupině s canagliflozinem (HR = 0,60; 95% CI 0,47–0,77). Vzhledem k předem specifikovanému sekvenčnímu testování nelze ovšem výsledky týkající se renálních parametrů považovat za statisticky významné.

## Výsledky – bezpečnost

Výskyt nežádoucích příhod odpovídal předchozím výsledkům. Ve skupině s canagliflozinem byl zaznamenán vyšší počet amputací v oblasti dolní končetiny (u 3,6 vs. u 3,4 účastníků/1 000 pacientoroků; HR = 1,97; 95% CI 1,41–2,75), přičemž v 71 % případů byla amputace nejvýše na úrovni metatarzu.

## Závěr

Ve dvou studiích s diabetiky 2. typu a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem měli pacienti léčení canagliflozinem nižší riziko kardiovaskulárních příhod než pacienti léčení placebem, ale větší riziko amputace, převážně na úrovni prstů dolních končetin nebo metatarzu.

Zdroj: Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Jun 12. [Epub ahead of print].





## Edukace diabetiků – je naše edukace efektivní?

Diabetes mellitus je chronické onemocnění. K jeho zvládnutí je kromě farmakologické léčby velmi důležitá úprava životního stylu. Není to jen „prosté podání prášku“, ale něco daleko komplexnějšího. Cukrovka se dotýká každodenního života člověka, jídla, pohybu... Tyto věci my změnit nemůžeme, může to jen sám pacient. **Naše léčebné možnosti jsou ovlivněny spoluprací pacienta.** A právě proto je diabetologie krásným oborem medicíny. Kromě klasické kurativy je to i **umění komunikace a motivace pacienta k další spolupráci.**

Proces, při kterém předáváme informace pacientovi a motivujeme ho k další spolupráci, se nazývá **edukace.** Edukace je velmi dobře definovaná ve Standardech ČDS. Jsou tam popsány fáze a podrobně obsah edukace. Co se píše o formě?

*„Edukační program s přesně definovanou strukturou formou individuální nebo skupinové edukace by měl být veden v **příjemném přátelském duchu** především **formou diskuse** se sdělováním vlastních **zkušeností pacientů** (nikoliv striktními příkazy), s využitím maximální možné **motivace nemocného.** Praktické ukázky, praktický nácvik samotným pacientem, opakování a dostatek edukačních materiálů a názorných praktických pomůcek je nezbytným požadavkem.“*

V běžné praxi se často edukace mění na vysvětlování, poučování, dávání rad. Máme pocit, že toho pacientovi musíme již při prvním setkání sdělit co nejvíce, nejlépe všechno. Abychom na nic nezapomněli, máme naučené univerzální větičky, které opakovaně používáme. Myslíme si, že my sami víme, co náš pacient potřebuje vědět, co je pro něj nejlepší. Pacient je pasivním příjemcem informací.

Toto naše přesvědčení vychází z paternalistického pojetí medicíny, ve kterém je lékař ten vševědoucí a určuje pacientům, co mají dělat. Tento přístup se stále využívá a je efektivní v akutní medicíně

a v chirurgických oborech. Tam je potřeba dát jasné pokyny: „Máte zlomenou nohu – dáme ji do sádry a nebudete na ni našlapovat...“ Pacient v podstatě ani jinou možnost nemá. Nedodržení doporučení bývá provázeno zhoršeným hojením nebo bolestivostí a navíc ví, že nemoc bude trvat omezenou dobu, proto se režimu podřídí.

Naopak diabetes je chronické onemocnění, na celý život. Většinou nedělá žádné potíže, nebolí. Pacient si ani neuvědomuje, že je nemocný a my chceme, aby něco ve svém životě změnil. Porušení režimu se neprojeví okamžitě. Nedostává jasný signál ze svého těla, že je něco špatně. Hlavním důvodem k léčbě může být jen dlouhodobá hrozba těžko představitelných pozdních komplikací. Pacient se v každém okamžiku svého života sám rozhoduje, co bude jíst, jak se bude pohybovat, co bude dělat. Správnost rozhodnutí v konečném důsledku ovlivní průběh jeho diabetu a úspěšnost léčby. Je to běh na dlouhou trať.

Jaký je výsledek direktivní edukace? Respektuje pacient naše doporučení? Co si z takové edukace odnese?

V době mého mladického nadšení, když jsem se začínala diabetologii věnovat a pacienti ke mně přicházeli od jiných kolegů, měla jsem pocit, že pacienti o své nemoci nevědí základní věci. Říkala jsem si, že nebyli dostatečně edukováni. Zahrnula jsem je spoustou, z mého pohledu velmi důležitých informací a divila jsem se, že ani po „mé skvělé edukaci“ toho nevědí o moc víc. S pokorou jsem se v duchu svým kolegům omlouvala. Přemýšlela jsem nad tím, proč pacienti neslyší nebo možná slyší a nerozumí? Proč nedělají to, co jim doporučíme?

Začala jsem si více všimnout způsobu komunikace a zjistila jsem, že často pacienty tlačíme do obranných pozic. Obhajují se místo toho, aby hledali konstruktivní řešení své situace.



„Měl byste zhubnout...“

„To vím, ale už jsem držel tolik diet a vždy to je jenom na chvíli, potom naberu víc, než co jsem zhubl...“

„Ano, ale já už skoro nejím. Nevím, co mám ještě ubrat...“

„Měla byste se více pohybovat...“

„Když já jsem unavená, když přijdu z práce domů“

„Já mám pohybu dost, pořád kolem dětí, vařím, uklízím. Vždyť já si nesednu...“

„Snižte příjem příloh a pečiva na polovinu...“

„Už nemám, co ubrat. K snídani si dávám jen takhle tenoučký krajíček chleba, k obědu 2 brambůrky...“

„Snižte množství živočišných tuků...“

„My tučné vůbec nejíme...“

Určitě si sami ze své praxe vybavíte další podobné dialogy. Co se tady děje? Hrajeme se svými pacienty hru „Ano, ale...“, která nemá řešení a rozhodně nevede k žádné změně. Naopak je od našich doporučení vzdaluje, protože oni **nehledají způsob jak to udělat, ale způsob jak si omluvit, že to nejde a proč to nejde.**

### Proč se pacienti brání a omlouvají?

Představte si, když nejste o něčem přesvědčeni. Váháte mezi dvěma možnostmi. Přijde váš partner a začne vás o jedné z možností přesvědčovat, že je lepší. Co uděláte? Budete s ním ve všem souhlasit nebo budete hledat důvody, proč jeho názor není ten správný? Je prokázáno, že ve většině případů se přikloníte k té druhé variantě a budete ji

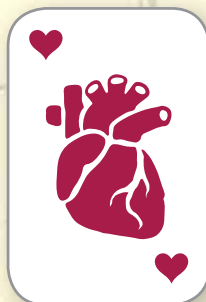
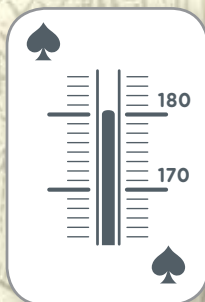
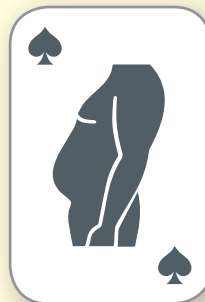
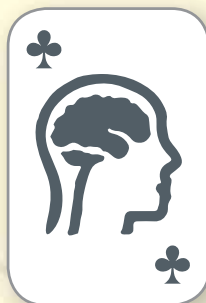
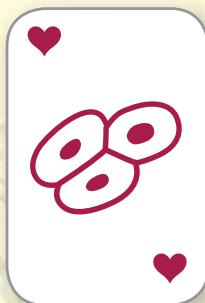
obhajovat, aniž byste v úvodu byli o tom takto přesvědčeni. Není to proto, že byste vůči svému partnerovi měli averzi nebo se už v úvodu chtěli hádat nebo oponovat, ale probudí se ve vás tzv. **„obhajovací reflex“**. Potřebujeme vyjádřit svůj názor. Mít možnost svobodné volby, svobodného rozhodnutí. Čím víc jedna strana bude tlačit, tím víc se druhá strana bude obhajovat.

Stejný mechanismus funguje i při edukaci. Pacientům radíme, co mají dělat, navrhuje naše nápady, poskytujeme hotová řešení. Přebíráme aktivitu a zodpovědnost pacienta na sebe. Nevědomou a zcela reflexní reakcí na naše doporučení je pacientova potřeba chránit si svoji autonomii, a tak na naše doporučení reaguje obhajováním jiného názoru. Říká, proč to dělat nelze, že to, co doporučujeme, už zkusel a bylo bez efektu, že si nemyslí, že situace je natolik závažná, že potřebuje něco změnit.

Tento způsob komunikace navíc vytváří atmosféru napětí a stresu. My se necítíme dobře, protože se nám práce nedaří. A když je takových pacientů více, často si říkáme, zda to má smysl. Jak se cítí pacient, který se musí celou dobu obhajovat? **Dostáváme se do komunikační PASTi (poučování, arogance, stres, tenze), která vede k non-complianci pacientů.**

Jak se z této pasti dostat a čím nahradit poučování – o tom v příštím čísle.

MUDr. Jozefína Štefánková, Ph.D.  
Diabetologická ambulance, Hradec Králové



**Kongres ambulantní diabetologie**

# **„Aktuality v diabetologii Poděbrady 2017“**

**2.-4. 11. 2017  
Lázeňská kolonáda v Poděbradech**

[www.kongresAD.cz](http://www.kongresAD.cz) • [www.gsymposion.cz](http://www.gsymposion.cz)

# FLEXIBILNÍ POUŽITÍ VE SCHVÁLENÝCH INDIKACÍCH<sup>1</sup>

**Přesvědčivé výsledky  
u vhodných pacientů  
s diabetes mellitus 2. typu<sup>1</sup>**

**Janumet<sup>®</sup>**  
(sitagliptinum/metformini hydrochloridum)

Míra kardiovaskulární  
bezpečnosti potvrzena  
**studií TECOS.<sup>2</sup>**



#### Zkrácená informace o léčivém přípravku

**Janumet<sup>®</sup> 50 mg/850 mg a 50 mg/1 000 mg potahované tablety (50 mg sitagliptinum a 850 nebo 1 000 mg metformini hydrochloridum v jedné tabletě).**

**Terapeutické indikace:** spolu s dietními a režimovými opatřeními ke kontrole glykémie u dospělých pacientů s DM 2, kteří nejsou adekvátně kompenzováni pomocí dietních a režimových opatření a maximální tolerovanou dávkou samotného metforminu, nebo u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací sitagliptin a metformin v jednotlivých tabletách. Janumet je též indikován v kombinaci se sulfonylureou (SU) nebo v kombinaci s thiazolidindionem (TZD) spolu s dietními a režimovými opatřeními, pokud maximální tolerovaná dávka metforminu a sulfonylurey nebo TZD neposkytuje adekvátní kontrolu glykémie. Janumet je též indikován v kombinaci s inzulínem jako doplněk k dietním opatřením a cvičení ke zlepšení kontroly glykémie u pacientů, pokud stabilní dávka inzulínu a metforminu samotných neposkytuje odpovídající kontrolu glykémie. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku; všechny typy akutní metabolické acidózy, diabetické překóma; závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min); akutní stavy, které mohou narušit renální funkci; akutní nebo chronické onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii; poškození jater; akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus; kojení. **Dávkování a způsob podání:** u dospělých s normální funkcí ledvin (GFR ≥ 90 ml/min) 2x denně p.o. v průběhu jídla. Obvyklá zahajovací dávka musí obsahovat sitagliptin v množství 50 mg dvakrát denně plus již užívanou dávku metforminu. U dospělých se středně závažnou poruchou funkce ledvin (GFR 30 – 60 ml/min) je třeba upravit (snížit) dávku dle stupně ledvinového poškození – bližší viz úplný Souhrn informací o přípravku. Pokud je Janumet užíván v kombinaci s SU nebo inzulínem, může být potřebná dávka SU nebo inzulínu nižší, aby se snížilo riziko hypoglykémie. U pacientů s mírným poškozením ledvin není nutná úprava dávkování. Bezpečnost a účinnost přípravku Janumet u dětí a dospívajících od narození do 18 let nebyla stanovena. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech. Janumet má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci. Při podezření na závažnou hypersenzitivní reakci na sitagliptin přerušete podávání přípravku Janumet. V peregistračním období byly spontánně hlášeny případy akutní pankreatitidy. Pokud existuje podezření na pankreatitidu, musí být přípravek Janumet a jiné potenciálně podezřelé léčivé přípravky vysazeny. Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale závažná metabolická komplikace v důsledku kumulace metforminu. V případě výskytu jakéhokoliv typu acidózy je třeba podávání přípravku Janumet ihned přerušit a zahájit vhodná korektivní opatření. V průběhu léčby je třeba pravidelně sledovat sérové koncentrace kreatininu. Přípravek Janumet je třeba vysadit 48 hodin před elektivním chirurgickým zákrokem za použití celkové, subarachnoidální nebo epidurální anestezie. Janumet nemá být nasazen dříve než 48 hodin po zákroku a pouze po ověření normální funkce ledvin. Janumet se musí vysadit před vyšetřením nebo v době vyšetření pomocí kontrastních látek s obsahem jódu a znovu nasadit 48 hodin po vyšetření a pouze po ověření normální funkce ledvin. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** souběžné použití s alkoholem se nedoporučuje. Doporučuje se pečlivě monitorování glykemické kontroly, pokud se souběžně podávají kationtové léčivé přípravky, které se eliminují renální tubulární sekrecí. Je třeba provádět častější kontroly krevní glukózy při léčbě glukokortikoidy, diuretiky, beta-2-agonisty a ACE inhibitory. Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci, má být u pacientů léčených metforminem zahájováno s opatrností. **Těhotenství a kojení:** Janumet se nesmí podávat v průběhu těhotenství ani kojení. **Nežádoucí účinky:** S přípravkem Janumet tablety nebyly provedeny žádné terapeutické klinické studie, ale byla prokázána jeho bioekvivalence se sitagliptinem a metforminem podávanými současně. Nejčastěji hlášenými NU byly nauzea, zvracení, flatulence, zácpa, bolest hlavy a suchost v ústech. Hypoglykémie byla hlášena v kombinaci s SU a inzulínem. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky (četnost není známa): reakce přecitlivělosti včetně anafylaxe, intersticiální plicní nemoc, angioedém, vyrážka, kopřivka, kožní vaskulitida a exfoliativní kožní stavy včetně Stevens-Johnsonova syndromu, pankreatitida, artralgie, myalgie, bolesti v končetinách a zádech, zhoršení renálních funkcí včetně akutního selhání ledvin, pruritus, bulózní pemfigoid a arthropatie. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Při řízení nebo obsluze strojů je třeba mít na paměti, že při použití sitagliptinu byly hlášeny případy závratí a somnolence. Pacienti mají být upozorněni na možnost hypoglykémie při kombinaci s SU či inzulínem. **Druh obalu a velikost balení:** Neprůhledné blistry (PVC/PE/PVDC a hliník). V ČR je k dispozici balení po 56 a 196 potahovaných tabletách. Uchovávání: Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie. **Reg. čísla:** EU/1/08/455/001 – 22. **Datum první registrace:** 16. 7. 2008 **Poslední revize textu:** 12.12.2016 Tento přípravek je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplným Souhrnem údajů o přípravku, který 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., Hadovka Office Park, Evropská 2588/33a, 160 00, www.msd.cz .

POUZE PRO ODBORNOU VĚŘEJNOST.

Reference: 1. SPC Januvia. 2. Green JB et al. N Engl J Med. 2015;373:232–242



Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2016. Všechna práva vyhrazena.  
**Merck Sharp & Dohme s.r.o.** Evropská 2588/33a, 160 00 Praha 6, Česká republika  
Tel.: +420233010111, [www.msd.cz](http://www.msd.cz), email: [dpec\\_czechslovak@merck.com](mailto:dpec_czechslovak@merck.com)  
01-2017-DIAB-1206833-0000

01-2018-DIAB-1206833-0000