

# Výhledy a výzvy diabetologie

## Novinky ze světové odborné literatury

... paradox obezity neplatí  
u diabetiků s dobrou fyzickou  
kondicí...

str. 87

## Doporučené postupy v praxi

...souhrn aktualizovaných  
doporučených postupů ESC pro  
diagnostiku a léčbu kardiovasku-  
lárních onemocnění u pacientů  
s diabetem...

str. 116

## Diabetologická ordinace 3. tisíciletí

...uvádíme hlavní charakteristiky  
7 typů pacientů a stručný  
návod, jak s jednotlivými typy  
komunikovat.

str. 122



**forxiga**  
(dapagliflozin)

**xigduo**  
(dapagliflozin  
a metformin HCl)

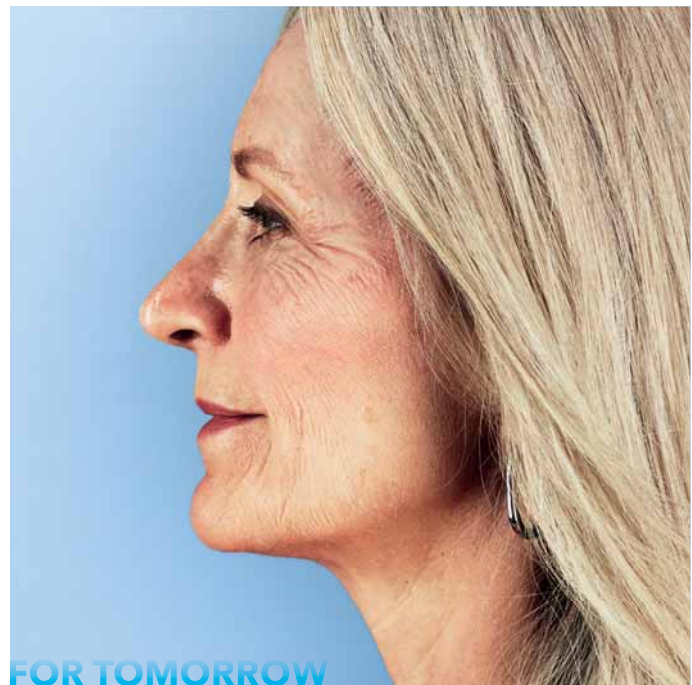
## SNIŽTE GLYKÉMII A CHRAŇTE SRDCE A LEDVINY - JIŽ DNES\*<sup>1</sup>

Potvrzeno ve studii DECLARE a daty z reálné praxe CVD-REAL:

**DAPAGLIFLOZIN VÝZNAMNĚ SNIŽUJE RIZIKO KARDIORENÁLNÍCH KOMPLIKACÍ VAŠICH PACIENTŮ S DM 2. TYPU<sup>1,2</sup>**



FOR TODAY



FOR TOMORROW

**LÉČBA DNES OVLIVNÍ BUDOUCNOST**



**27%**

snížení hospitalizací  
pro srdeční selhání<sup>1</sup>



**47%**

snížení rizika  
progrese nefropatie<sup>1</sup>



Významné a dlouhodobé snížení  
HbA<sub>1c</sub>, hmotnosti a krevního tlaku<sup>1</sup>

Účinnost dapagliflozinu prokázána pro eGFR > 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Při eGFR < 60 nemá být přípravek nasazen, léčba má být ukončena při eGFR trvale nižší než 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**AstraZeneca**

## Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA® 5 mg potahované tablety, FORXIGA® 10 mg potahované tablety

**Kvalitativní a kvantitativní složení:** Dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 5 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 5 mg tableta obsahuje 25 mg laktosy. Dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 10 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktosy. **Terapeutické indikace:** Diabetes mellitus 2. typu (DM2) - jako přídavná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykemie - jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance; - jako přídavná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě DM2. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykemie a kardiovaskulární příhody a studované populace, viz SPC. Diabetes mellitus 1. typu (DM1) - pouze Forxiga 5 mg - jako přídavná léčba k inzulinu u pacientů s BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, pokud podávání samotného inzulinu při optimalizaci léčby nevede k adekvátní kontrole glykemie. **Dávkování a způsob podání:** DM2 - 10 mg dapagliflozinu jednou denně Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulinem nebo inzulinovými sekretagogy, lze uvažovat o jejich snížení dávce, aby se snížilo riziko hypoglykemie. DM1 - 5 mg jednou denně, pouze jako přídavná léčba k inzulinu. Léčba má být zahájována a kontrolována specialisty na léčbu diabetu 1. typu. Přípravek se podává perorálně, jednou denně, kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo. Tablety se polykají celé. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Léčba nemá být zahájena u pacientů s GFR < 60 ml/min a má být ukončena, pokud je hodnota GFR trvale nižší než 45 ml/min. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolat dapagliflozinem představa riziko. DM2 - U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukosu (SGLT2i), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. DM1 - V klinických studiích s dapagliflozinem měli pacienti s DM1 vyšší výskyt příhod DKA než ve skupině s placebem. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni s ohledem na riziko DKA. Více informací viz SPC. Pokud se vyskytnou známky nebo symptomy ketoacidózy, mají být pacienti poučeni, aby si změřili hladiny ketonů. Léčba má být přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo vážného akutního onemocnění a je doporučeno u nich monitorovat ketony (přednostně z krve). U pacientů užívajících SGLT2i, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangrén. Vylučování glukosy může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest. Ve studiích s jiným SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. U pacientů s DM1 a známým rizikem časté nebo závažné hypoglykemie, může být nezbytné snížit dávku inzulinu v době zahájení léčby dapagliflozinem, aby se snížilo riziko hypoglykemie. Nedoporučuje se monitorovat glykemií metodou stanovení 1,5-AG, neboť měření není u pacientů užívajících SGLT2i spolehlivé. **Těhotenství a kojení:** Nejsou dostupné údaje o použití dapagliflozinu u těhotných žen. Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit. Není známo, zda se dapagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Forxiga nemá žádný vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykemie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulinem. **Nežádoucí účinky:** DM2 - Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla hypoglykemie. Často hlášenými nežádoucími účinky byly dále infekce pohlavních orgánů (vulvovaginitida, balanitida) a močových cest, závrať, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidémie a vyrážka. U pacientů nad 65 let bylo hlášeno více nežádoucích účinků, vztahujících se k poruše funkce ledvin nebo selhání ledvin anebo k objemové depleci, ve srovnání s placebem. Frekvence výskytu Fournierovy gangrény není známa. Bezpečnostní profil dapagliflozinu u subjektů s DM1 byl podobný bezpečnosti dapagliflozinu u subjektů s DM2, s výjimkou vyššího výskytu příhod DKA ve studiích s DM1. Dapagliflozin 10 mg se nemá používat k léčbě pacientů s DM1. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevýžaduje se. **Druh obalu a velikost balení:** Al/Al blister, 30x1 a 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/12/795/004-005, EU/1/12/795/009-010. **Datum revize textu:** 19. 11. 2019. © AstraZeneca 2019. Registrovaná ochranná známka FORXIGA je majetkem AstraZeneca plc. Referenční číslo dokumentu: 19112019API. Přípravek Forxiga 5 mg není v ČR hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přípravek Forxiga 10 mg je v ČR 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: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, [www.astrazeneca.cz](http://www.astrazeneca.cz).

## Zkrácená informace o léčivém přípravku XIGDUO® 5 mg/850 mg potahované tablety, XIGDUO® 5 mg/1 000 mg potahované tablety

**Kvalitativní a kvantitativní složení:** Dapagliflozinum 5 mg a metformini hydrochloridum 850 mg nebo 1000 mg v potahované tabletě. **Terapeutické indikace:** Přípravek Xigduo je indikován k léčbě diabetu 2. typu (DM2) jako doplněk k dietní a režimovým opatřením u pacientů, u kterých není glykemie dostatečně upravena maximální tolerovanou dávkou samotného metforminu, v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, k léčbě diabetu u pacientů, u kterých není glykemie dostatečně upravena metforminem a těmito léčivými přípravky, u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací dapagliflozinu a metforminu v jednotlivých tabletách. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykemie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí s normální funkcí ledvin (GFR  $\geq 90$  ml/min): jedna tableta dvakrát denně. U pacientů převedených ze samostatných tablet s dapagliflozinem a metforminem má být celková denní dávka dapagliflozinu 10 mg a dávka metforminu stejná nebo co nejvíce podobná, jako dávka dosud užívaná. GFR má být vyšetřena před zahájením léčby přípravkem s obsahem metforminu. Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin: - Maximální denní dávka metforminu je 3000 mg a má být rozdělena do 2-3 denních dávek. Maximální denní dávka dapagliflozinu je 10 mg. Léčba nemá být zahájena u pacientů s GFR < 60 ml/min a má být ukončena, pokud je hodnota GFR trvale nižší než 45 ml/min. Maximální dávka dapagliflozinu při GFR 45-59 ml/min je 10 mg, maximální denní dávka metforminu je 2000 mg. Zvláště u starších pacientů je nezbytné monitorovat funkci ledvin jako preventivní opatření metforminem navozené laktátové acidózy. Přípravek Xigduo se nesmí podávat pacientům s poruchou funkce jater. Přípravek Xigduo se podává dvakrát denně v průběhu jídla. **Kontraindikace:** Přípravek Xigduo je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku; s jakýmkoli typem akutní metabolické acidózy (laktátová, diabetická ketoacidóza); diabetickým předkomatózním stavem; závažným renálním selháním (GFR < 30 ml/min); akutním stavem, které potenciálně predisponují k interakci funkce ledvin (dehydratace, závažná infekce, šok); akutním nebo chronickým onemocněním, které může vyvolat tkáňovou hypoxii; poruchou funkce jater; akutní intoxikací alkoholem, alkoholismem. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale závažná metabolická komplikace v důsledku kumulace metforminu, složky Xigduo. Doporučuje se monitorovat funkci ledvin před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolat dapagliflozinem představa riziko. U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukosu (SGLT2i), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni s ohledem na riziko DKA. Více informací viz SPC. Pokud se vyskytnou známky nebo symptomy ketoacidózy, mají být pacienti poučeni, aby si změřili hladiny ketonů. Léčba má být přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo vážného akutního onemocnění a je doporučeno u nich monitorovat ketony (přednostně z krve). U pacientů užívajících SGLT2i, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangrén. Vylučování glukosy může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest. Ve studiích s jiným SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. Metformin má být vysazen před nebo v době provedení operace či zobrazovací vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření a za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Souběžné opakované podávání dávek dapagliflozinu a metforminu zdravým dobrovolníkům nemění zásadně farmakokinetiku dapagliflozinu nebo metforminu. Dapagliflozin - může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulinem nebo inzulinovými sekretagogy, je vhodné zvážit snížení dávky těchto přípravků, aby se snížilo riziko hypoglykemie. Metformin - konzumace alkoholu a přípravků s alkoholem se má vyloučit. Doporučuje se pečlivě monitorovat 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 a beta-2-agonisty. **Těhotenství a kojení:** Xigduo se nedoporučuje podávat v průběhu těhotenství ani kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykemie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s přípravky, které způsobují hypoglykemie. **Nežádoucí účinky:** S přípravkem Xigduo nebyly provedeny žádné terapeutické klinické studie, ale byla prokázána bioekvivalence přípravku Xigduo s dapagliflozinem a metforminem podávanými současně. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla hypoglykemie, zejména příkombinované léčbě se sulfonylmočovinou či přidáním k inzulinu, dále gastrointestinální symptomy. Často hlášenými nežádoucími účinky byly dále infekce pohlavních orgánů (vulvovaginitida, balanitida) a močových cest, poruchy chuti, závrať, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidémie a vyrážka. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevýžaduje se. **Druh obalu a velikost balení:** PVC/Aclar/Al blister, 60, resp. 196 potahovaných tablet v neperforovaných blistrech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/13/900/004, EU/1/13/900/010, EU/1/13/900/012. **Datum revize textu:** 19. 11. 2019. © AstraZeneca 2019. Registrovaná ochranná známka XIGDUO je majetkem AstraZeneca plc. Referenční číslo dokumentu: 19112019API. Přípravek Xigduo je v ČR 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: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, [www.astrazeneca.cz](http://www.astrazeneca.cz).

\*LP Forxiga, Xigduo prokázaly signifi kantní snížení hospitalizací pro srdeční selhání, progresse chronického onemocnění ledvin a vzniku a progresse albuminurie  
**Reference:** 1. SmPC přípravků Forxiga, Xigduo. 2. Persson F et al., CVD-REAL Nordic, Diabetes Obesity and Metabolism 2017. DOI: 101111/dom13077. 3. SÚKL, [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)

CC-1146

**AstraZeneca Czech Republic s. r. o.**

U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice | tel.: +420 222 807 111 | [www.astrazeneca.cz](http://www.astrazeneca.cz)



Pacienti s diabetem 2. typu  
mohou po metforminu očekávat více

# VYUŽIJTE POTENCIÁL

**NOVINKA Ozempic® 1 mg**  
Terapie podávaná jednou týdně,  
která spojuje vysokou účinnost a KV přínos<sup>1-5</sup>

**Ozempic® 1 mg od 1. dubna  
2020 dostupný na českém trhu  
a částečně hrazen z veřejného  
zdravotního pojištění<sup>1</sup>**



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

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

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

**Složení:** jeden ml roztoku obsahuje semaglutidum 1,34 mg. Ozempic® 0,25 mg: jedno předplněné pero obsahuje semaglutidum 2 mg v 1,5 ml roztoku. Jedna dávka obsahuje semaglutidum 0,25 mg v 0,19 ml roztoku. Ozempic® 0,5 mg: jedno předplněné pero obsahuje semaglutidum 2 mg v 1,5 ml roztoku. Jedna dávka obsahuje semaglutidum 0,5 mg v 0,37 ml roztoku. Ozempic® 1 mg: jedno předplněné pero obsahuje semaglutidum 4 mg ve 3,0 ml roztoku. Jedna dávka obsahuje semaglutidum 1 mg v 0,74 ml roztoku. **Indikace:** léčba dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu jako doplněk k dietním opatřením a cvičení: jako monoterapie, pokud je metformin považován za nevhodný v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací či jako doplněk k ostatním anti-diabetikům. Výsledky studie týkající se kombinací, vlivů na kontrolu glykemie a na kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Dávkování a způsob podání:** počáteční dávka je 0,25 mg semaglutidu jednou týdně. Po 4 týdnech se má dávka zvýšit na 0,5 mg jednou týdně. Minimálně po 4 týdnech s dávkou 0,5 mg jednou týdně se pro další zlepšení kontroly glykemie může zvýšit dávka na 1 mg jednou týdně. Dávka 0,25 mg semaglutidu není udržovací dávka. Týdenní dávky vyšší než 1 mg se nedoporučují. V případě, že je přípravek Ozempic® přidán ke stávající terapii metforminem a/nebo thiazolidindiony, může se aktuální dávka metforminu a/nebo thiazolidindionu ponechat beze změn. V případě, že je přípravek Ozempic® přidán ke stávající terapii deriváty sulfonylurey nebo inzulinem, je třeba zvážit snížení dávky derivátů sulfonylurey nebo inzulinu, aby se snížilo riziko hypoglykemie. \**Selfmonitoring glukózy v krvi je nezbytný k nastavení dávky derivátů sulfonylurey a inzulinu, zejména při zahájení léčby přípravkem Ozempic a při snížení inzulinu. Doporučuje se postupný přístup ke snižování inzulinu. Nestiže dojde k opomenutí dávky, je třeba ji podat co nejdříve, a to do 5 dnů po opomenutí dávky. Pokud uplynulo více než 5 dní, opomenutá dávka léku se má vynechat a další dávka se má podat v den, na který byla původně naplánována. V každém případě pak pacienti mohou pokračovat v pravidelném schématu dávkování jednou týdně. Přípravek Ozempic® se podává jednou týdně v kteroukoli denní dobu, s jídlem nebo bez jídla subkutánní injekcí do břicha, stehna nebo horní části paže. Den podávání týdenní dávky lze v případě potřeby změnit za předpokladu, že doba mezi dvěma dávkami je alespoň 3 dny (>72 hodin). Po zvolení nového dne podávání je třeba pokračovat v dávkování jednou týdně. **Zvláštní skupiny pacientů:** z důvodu věku není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s léčbou pacientů ve věku ≥75 let jsou omezené. U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené. Použití semaglutidu se nedoporučuje u pacientů v konečném stadiu poruchy funkce ledvin. U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. Při léčbě těchto pacientů semaglutidem je třeba dbát opatrnosti. Bezpečnost a účinnost semaglutidu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** semaglutid se nesmí používat u pacientů s diabetem mellitem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy. Semaglutid není náhrada za inzulín. \**Diabetická ketoacidóza byla hlášena u pacientů závislých na inzulinu, u nichž došlo k rychlému přerušení léčby nebo ke snížení dávky inzulinu při zahájení léčby agonistou receptoru GLP-1. Informace ohledně gastrointestinálních účinků, akutní pankreatitidy, hypoglykemie a diabetické retinopatie viz SPC. **Významné interakce:** semaglutid zpozdjuje vyprazdňování žaludku a má potenciál ovlivnit rychlost absorpce současně podávaných perorálních léčivých přípravků. Semaglutid se musí používat s opatrností u pacientů, kteří dostávají perorální léčivé přípravky vyžadující rychlou gastrointestinální absorpci. Ostatní interakce viz SPC. **Těhotenství a kojení:** semaglutid se nesmí v těhotenství používat. Ženám ve fertilním věku se při léčbě semaglutidem doporučuje používat antikoncepci. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotní, léčba semaglutidem se musí přerušit. Vzhledem k dlouhému poločasů se léčba semaglutidem musí přerušit nejméně 2 měsíce před plánovaným těhotenstvím. Jelikož nelze vyloučit riziko pro kojené dítě, nesmí se semaglutid v období kojení používat. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly gastrointestinální poruchy, včetně nauzey (velmi časté), průjmy (velmi časté) a zvracení (časté). Tyto účinky byly obecně lehké nebo středně závažné a měly krátkou dobu trvání. Další nežádoucí účinky jsou hypoglykemie, snížená chuť k jídlu, závrať, komplikace diabetické retinopatie, cholelitiáza, únava, zvýšené hladiny lipázy a amylázy, snížená hmotnost, zvýšená tepová frekvence \*a akutní pankreatitida. Ostatní viz SPC. **Balení:** 1,5 ml nebo 3 ml skleněná zásobní vložka, vložená do jednorázového předplněného pera. Ozempic® 0,25 mg: jedno předplněné pero obsahuje 1,5 ml roztoku, umožňující podání 4 dávek po 0,25 mg, 1 předplněné pero a 4 jednorázové jehly NovoFine® Plus. Ozempic® 0,5 mg: jedno předplněné pero obsahuje 1,5 ml roztoku, umožňující podání 4 dávek po 0,5 mg, 1 předplněné pero a 4 jednorázové jehly NovoFine® Plus nebo 3 předplněná pera a 12 jednorázových jehel NovoFine® Plus. Ozempic® 1 mg: jedno předplněné pero obsahuje 3 ml roztoku, umožňující podání 4 dávek po 1 mg, 1 předplněné pero a 4 jednorázové jehly NovoFine® Plus nebo 3 předplněná pera a 12 jednorázových jehel NovoFine® Plus. **Uchovávání:** uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Neuchovávejte v blízkosti chladičkové zařízení. Po prvním použití: uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte přípravek Ozempic® před mrazem a nepoužívejte jej, pokud byl zmrazen. Pokud perou nepoužíváte, ponechte uzavřené na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** 3 roky, po prvním otevření: 6 týdnů. **Způsob vydeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 8. února 2018. **Datum revize textu:** 03/2020. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Alle, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** Ozempic® 0,25 mg: EU/1/17/1251/002, Ozempic® 0,5 mg: EU/1/17/1251/003 a EU/1/17/1251/004, Ozempic® 1 mg: EU/1/17/1251/005 a EU/1/17/1251/006. **Další informace získáte z SmPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Evropská 33c, 160 00, Praha 6.**

\* Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku

**Reference:** 1. SPC přípravku Ozempic®. 2. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):275-286. 3. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-1844. 4. SPC přípravku Bydureon. 5. SPC přípravku Trulicity.

CZ20ZM00060

### Vydavatel

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

### Vedoucí redaktor

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

### Redakční rada

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

### Odborný redaktor

MUDr. Zuzana Zafarová

### Jazykový redaktor

Milan Jablonský

### Sazba

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

### Tisk

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

Foto na titulní straně:  
archiv čtenáře časopisu



## OBSAH

**Editorial** ..... **str. 87**

**Novinky ze světové odborné literatury** ..... **str. 90**

- Kombinace canagliflozinu s liraglutidem neprokázala aditivní účinek na snížení HbA<sub>1c</sub>, pouze na pokles tělesné hmotnosti a krevního tlaku – *komentář MUDr. Markéta Pačlíková,*
- Užívání inzulínu glargin nesouvisí se zvýšeným rizikem karcinomu prsu v porovnání s inzulínem NPH a inzulínem detemir – *komentář MUDr. Denisa Janíčková Žďárská, Ph.D.*
- Diabetická neuropatie u diabetu 1. typu souvisí s řadou modifikovatelných rizikových faktorů a socioekonomickou deprivací – *komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA*
- Stoupající glykemie v normoglykemickém a vyšším rozmezí u obecné populace prospektivně souvisí s rizikem mikrovaskulárních i makrovaskulárních diabetických komplikací – *komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA*
- Užívání dalcetrapibu po akutním koronárním syndromu snižuje riziko vzniku diabetu 2. typu – *komentář prof. MUDr. Jan Pítha, CSc.*
- Vliv fyzické zdatnosti a BMI na mortalitu diabetiků – *komentář prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.*
- Glykemie u profesionálních cyklistů s diabetem 1. typu během 7denního závodu – *komentář prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.*
- Léčba agonisty GLP-1 je spojena s nižším výskytem závažných renálních příhod než léčba DPP-4 inhibitory – *komentář prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA*
- Porovnání aplikace inzulínu se systémem uzavřené smyčky s řídicím algoritmem v mobilním telefonu (CLC) a se systémem senzoru a pumpy (SAP) u diabetu 1. typu – *komentář prof. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D.*
- Semaglutid potvrzuje výrazné zlepšení kompenzace glykemie a pokles tělesné hmotnosti i v reálné praxi – *komentář prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.*
- Kardiovaskulární bezpečnost ertugliflozinu potvrdila studie VERTIS CV – *komentář MUDr. Markéta Kubičková*
- Renoprotektivní účinky canagliflozinu prokázané ve studii CREDENCE zatím nelze považovat za efekt celé třídy inhibitorů SGLT2 – *komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA.*

## OBSAH

### Doporučené postupy v praxi ..... str. 116

- Změny v doporučených postupech ESC/EASD pro diabetes, prediabetes a kardiovaskulární onemocnění z roku 2019
- Vymezení populace diabetiků 2. typu s největším prokázaným přínosem inhibitorů SGLT2 – konsenzus českých odborných společností 2020

### Inspirativní osobnosti ..... str. 120

- Rozhovor s JUDr. Václavem Letochou

### Diabetologická ordinace 3. tisíciletí ..... str. 122

- Komunikace s pacientem s chronickým onemocněním

### Letem světem ..... str. 126

#### Odmítnutí odpovědnosti

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

#### Léky a dávkování

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

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

© AT Mediprint, s.r.o., 2020



## 4 důvody proč zvolit Glucophage® XR

Velikost  
tablety<sup>1,2</sup>

Zahajovací  
dávka 500  
i 750 mg<sup>1</sup>

Vyšší  
adherence  
díky  
jedné denní  
dávce<sup>3,4</sup>

Dávkování  
až 3x  
750 mg<sup>1</sup>

### 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. Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza). Diabetické precoma. Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min). Akutní stav s možností narušení funkce ledvin, například dehydratace, závažná infekce, šok. Onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii (zejména akutní nebo zhoršující se chronické onemocnění), například dekompenzované srdeční selhání, nebo respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok. Nedostatečnost jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (>1/10): zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu. Časté (>=1/100 až <1/10): poruchy chuti.

**Zvláštní upozornění:** Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiopulmonálním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy. V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen. Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu. **Interakce:** Zvýšené riziko laktátové acidózy při akutní intoxikaci alkoholem, intravenózně podané jodové kontrastní látky mohou vést k renálnímu selhání, které vyvolá akumulaci metforminu a riziko laktátové acidózy. **Dávkování:** Obvyklá úvodní dávka je jedna tableta Glucophage XR 500 mg denně. Dále je dávka upravena dle výsledků glykémie. Maximální denní dávka je 2 g. **Podmínky uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 30 a 60 tablet s prodlouženým uvolňováním. **Registrační čísla:** 18/166/04-C, 18/221/11-C, 18/222/11-C. **Držitel registračního rozhodnutí:** Merck Santé s.a.s., Lyon, Francie. **Datum poslední revize textu:** XR 500 mg 13.01.2017, XR 750 mg 1.7.2018, XR 1000 mg 18.10.2017. **Výdej na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si, prosím, přečtete úplnou informaci o přípravku.**

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

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

CZ/GLUP/1219/0010a

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



Pacienti s diabetem 2. typu  
mohou po metforminu očekávat více

# VYUŽIJTE POTENCIÁL

## Ozempic®

Terapie podávaná jednou týdně,  
která spojuje vysokou účinnost a KV přínos<sup>1-5</sup>



ÚČINNĚJŠÍ  
SNÍŽENÍ  
GLYKÉMIE<sup>1,2\*</sup>



ÚČINNĚJŠÍ A TRVALEJŠÍ  
SNÍŽENÍ TĚLESNÉ  
HMOTNOSTI<sup>1,3\*</sup>



PROKÁZANÝ  
KARDIOVASKULÁRNÍ  
PŘÍNOS<sup>1,3†</sup>



Pro dospělé s diabetem 2. typu a známým KVO

doporučuje ADA/EASD ve svém konsenzu 2019  
léčbu GLP-1 RA s prokázaným KV přínosem<sup>6</sup>



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

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

**Složení:** jeden ml roztoku obsahuje semaglutidum 1,34 mg. Ozempic® 0,25 mg: jedno předplněné pero obsahuje semaglutidum 2 mg v 1,5 ml roztoku. Jedna dávka obsahuje semaglutidum 0,25 mg v 0,19 ml roztoku. Ozempic® 0,5 mg: jedno předplněné pero obsahuje semaglutidum 2 mg v 1,5 ml roztoku. Jedna dávka obsahuje semaglutidum 0,5 mg v 0,37 ml roztoku. Ozempic® 1 mg: jedno předplněné pero obsahuje semaglutidum 4 mg ve 3,0 ml roztoku. Jedna dávka obsahuje semaglutidum 1 mg v 0,74 ml roztoku. **Indikace:** léčba dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu jako doplněk k dietním opatřením a cvičení: jako monoterapie, pokud je metformin považován za nevhodný v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací či jako doplněk k ostatním anti-diabetikům. Výsledky studie týkající se kombinací, vlivů na kontrolu glykémie a na kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Dávkování a způsob podání:** počáteční dávka je 0,25 mg semaglutidum jednou týdně. Po 4 týdnech se má dávka zvýšit na 0,5 mg jednou týdně. Minimálně po 4 týdnech s dávkou 0,5 mg jednou týdně se pro další zlepšení kontroly glykémie může zvýšit dávka na 1 mg jednou týdně. Dávka 0,25 mg semaglutidum není udržovací dávkou. Týdenní dávky vyšší než 1 mg se nedoporučují. V případě, že je přípravek Ozempic® přidán ke stávající terapii metforminem a/nebo thiazolidindiony, může se aktuální dávka metforminu a/nebo thiazolidindionu ponechat beze změn. V případě, že je přípravek Ozempic® přidán ke stávající terapii derivátů sulfonylurey nebo inzulinem, je třeba zvážit snížení dávky derivátů sulfonylurey nebo inzulinu, aby se snížilo riziko hypoglykémie. \**Selfmonitoring glukózy v krvi je nezbytný k nastavení dávky derivátů sulfonylurey a inzulinu, zejména při zahájení léčby přípravkem Ozempic a při snížení inzulinu. Doporučuje se postupný přístup ke snižování inzulinu. Jestliže dojde k opomenutí dávky, je třeba ji podat co nejdříve, a to do 5 dnů po opomenutí dávky. Pokud uplynulo více než 5 dní, opomenutí dávky léku se má vynechat a další dávka se má podat v den, na který byla původně naplánována. V každém případě pak pacienti mohou pokračovat v pravidelném schématu dávkování jednou týdně. Přípravek Ozempic® se podává jednou týdně v kteroukoli denní dobu, s jídlem nebo bez jídla s subkutánní injekcí do břicha, stehna nebo horní části paže. Den podávání týdně dávky lze v případě potřeby změnit za předpokladu, že doba mezi dvěma dávkami je alespoň 3 dny (>72 hodin). Po zvolení nového dne podávání je třeba pokračovat v dávkování jednou týdně. **Zvláštní skupiny pacientů:** z důvodu věku není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s léčbou pacientů ve věku ≥75 let jsou omezené. U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s podáváním semaglutidum pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené. Použití semaglutidum se nedoporučuje u pacientů v konečném stadiu poruchy funkce ledvin. U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidum pacientům s těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. Vzhledem k léčbě diabetické ketoacidózy, Semaglutidum není náhrada za inzulin. \**Diabetická ketoacidóza byla hlášena u pacientů závislých na inzulinu, u nichž došlo k rychlému přerušení léčby nebo ke snížení dávky inzulinu při zahájení léčby agonistou receptoru GLP-1. Informace ohledně gastrointestinálních účinků, akutní pankreatitidy, hypoglykémie a diabetické retinopatie viz SPC. **Významné interakce:** semaglutidum zpomaluje vyprazdňování žaludku a má potenciál ovlivnit rychlost absorpce současně podávaných perorálních léčivých přípravků. Semaglutidum se musí používat s opatrností u pacientů, kteří dostávají perorální léčivky vyžadující rychlou gastrointestinální absorpci. Ostatní interakce viz SPC. **Těhotenství a kojení:** semaglutidum se nesmí v těhotenství používat. Ženám ve fertilním věku se při léčbě semaglutidem doporučuje používat antikoncepci. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotní, léčba semaglutidem se musí přerušit. Vzhledem k dlouhému poločasů se léčba semaglutidem musí přerušit nejméně 2 měsíce před plánovaným těhotenstvím. Jelikož nelze vyloučit riziko pro kojenné dítě, nesmí se semaglutidum v období kojení používat. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly gastrointestinální poruchy, včetně nauzey (velmi časté), průjmů (velmi časté) a zvracení (časté). Tyto účinky byly obecně lehké nebo středně závažné a měly krátkou dobu trvání. Další nežádoucí účinky jsou hypoglykémie, snížená chuť k jídlu, závrať, komplikace diabetické retinopatie, cholelitiáza, únava, zvýšené hladiny lipázy a amylázy, snížená hmotnost, zvýšená tepová frekvence \*a akutní pankreatitida. Ostatní viz SPC. **Balení:** 1,5ml nebo 3ml skleněná zásobní vložka, vložená do jednorázového předplněného pera. Ozempic® 0,25 mg: jedno předplněné pero obsahuje 1,5 ml roztoku, umožňující podání 4 dávek po 0,25 mg. 1 předplněné pero a 4 jednorázové jehly NovoFine® Plus. Ozempic® 0,5 mg: jedno předplněné pero obsahuje 1,5 ml roztoku, umožňující podání 4 dávek po 0,5 mg. 1 předplněné pero a 4 jednorázové jehly NovoFine® Plus nebo 3 předplněné pero a 12 jednorázových jehel NovoFine® Plus. Ozempic® 1 mg: jedno předplněné pero obsahuje 3 ml roztoku, umožňující podání 4 dávek po 1 mg. 1 předplněné pero a 4 jednorázové jehly NovoFine® Plus nebo 3 předplněné pero a 12 jednorázových jehel NovoFine® Plus. **Uchovávání:** uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C) a nepoužívejte je, pokud byly zmrazeny. Pokud per nepoužíváte, ponechte uzavřené na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** 3 roky, po prvním otevření: 6 týdnů. **Způsob výdeje:** vzhledem k lékařskému předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 8. února 2018. **Datum revize textu:** 03/2020. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** Ozempic® 0,25 mg: EU/1/17/1251/002, Ozempic® 0,5 mg: EU/1/17/1251/003 a EU/1/17/1251/004, Ozempic® 1 mg: EU/1/17/1251/005 a EU/1/17/1251/006. **Další informace získáte z 5mPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Evropská 33c, 160 00, Praha 6.**

\* Všímnete si prosím změny v informacích o léčivém přípravku

**Reference:** 1. SPC přípravek Ozempic®. 2. Pratley RE, Arora VR, Lingvay I, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):275-286. 3. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-1844. 4. SPC přípravek Bydureon. 5. SPC přípravek Trulicity. 6. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020;43(2):487-493.

KV=kardiovaskulární; KVO=kardiovaskulární onemocnění; ADA=American Diabetes Association; EASD=European Association for the Study of Diabetes; GLP-1 RA=agonista receptoru pro glukagon podobný peptid-1.

\*Výsledky platí pro Ozempic® ve všech studiích SUSTAIN, které zahrnovaly placebo a sitagliptin, dulaglutid, exenatid a insulin glargin.<sup>1,2</sup>

†Ve studii SUSTAIN 6 snížil Ozempic® v porovnání s placebem KV riziko (umrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu [IM] nebo nefatální CMP) pacientů s diabetem 2. typu a vysokým KV rizikem ve standardní péči.<sup>1</sup>

CS2OZM00062



## JUDr. Václav Letocha Expředseda sdružení rodičů dětí s diabetes



**„Není silnější motivace než snaha pomoci vlastnímu dítěti v nemoci.“**

**Sdružení rodičů a přátel diabetických dětí v ČR završilo 30 let svého působení. Co bylo v roce 1990 počátečním impulsem pro vznik sdružení a kdo stál u jeho zrodu.**

Diabetické děti byly u nás v osmdesátých letech minulého století léčeny Pur-inzuliny SPOFA, tedy zvířecími inzuliny. Také neměly možnost kontroly aktuální glykemie. Kontroly mohly provádět pouze měřením cukru v moči. V té době nebyla dostupná ani žádná literatura popisující postupy v péči o tyto děti v domácím prostředí, vše vycházelo jen z kusých informací, které pacienti získali při návštěvě v ordinaci. Nedostačující byly i aplikační pomůcky, které neumožňovaly přesné dávkování inzulínu.

Všechny tyto nedostatky v oblasti péče vedly k nespokojenosti rodin s diabetickými dětmi. Rodiče nezůstali jen u kritiky, ale při první příležitosti se chopili iniciativy. Není silnější motivace než snaha pomoci vlastnímu dítěti. Tak vzniklo ve spolupráci s pediatrickými diabetology FN Motol (osobně s panem doc. MUDr. Aloisem Kopeckým, CSc., zakladatelem pediatrické diabetologie v ČR, a MUDr. Janem Leblem, lékařem oddělení diabetologie 2. dětské kliniky FN Motol) v lednu roku 1990 Sdružení rodičů a přátel diabetických dětí

v ČR. Na ustavující schůzce v Motole, za účasti asi dvou set rodičů z celé naší republiky, vznikl přípravný výbor. Bylo potřeba právníka, a tak jsem se přihlásil.

V roce 1990 mělo sdružení 1 317 členů – rodin s diabetickým dítětem. Byly to v podstatě všechny rodiny v ČR. Nyní, v roce 2020, je v ČR již ke 4 000 rodin s diabetickým dítětem. Členů sdružení však postupně ubývá.

Je pravdou, že v roce 1991 se nám podařilo zajistit finanční prostředky ze státní dotace a od sponzorů v celkové výši 38 000 000 Kčs, což umožnilo ve spolupráci s dětskými diabetology vybavit během osmi měsíců všechny diabetické děti v ČR glukometry a během roku a půl převést všechny diabetické děti na humánní inzuliny a postupně i na inzulínová analoga. Tím jsme se dostali na úroveň srovnatelnou s nejvyspělejšími zeměmi světa. Spěchali jsme, od roku 1993 převzaly toto vybavení zdravotní pojišťovny jako standard. Poté jsme už bojovali o navýšení počtu proužků do glukometrů, jehliček do inzulínových per, inzulínových pump a senzorů.

Srovnávám-li péči o diabetiky v ČR z devadesátých let s dnešním stavem, pokrok je obrovský. A jak jsem četl v úvodníku z minulého čísla, neustále pokračuje.

Z dlouholetých zkušeností rodin s diabetickým dítětem zjišťujeme, že nejtěžší v dětském věku bývá období puberty – které je složité samo o sobě – ale i v péči o diabetes. Složité bývá i pro matku, protože záleží jen na ní, jak se smíruje a zvládá postupné osamostatňování diabetika, jak dokáže přenášet své znalosti a dovednosti na něj. A tak matkám přibývá vedle starosti zdravotníka i starost pedagoga. Ale ze zkušeností, které za období třiceti let mám, vím, že to ve velké většině rodiny zvládají.

V péči o diabetické dítě jsou samozřejmě mnohá úskalí. Snad nejsložitější pro rodinu je pochopit, že jde o změnu trvalou. Není to odřené loket, který sice bolí, ale za týden o něm už dítě neví. Tady jde o každodenní vpich injekce až pětkrát denně, každodenní vpich pro kapku krve na měření glyke-

mie pět a vícekrát denně, vpich kanyly inzulinové pumpy, a také nutnost jíst v určenou hodinu, vážit zpočátku stravu a započítávat i fyzické aktivity. To vše musí rodina i dítě překonat. A trvá to do konce života. Doufám, že zatím.

Třicet let – je to polovina nebo třetina života? Názory optimistů a pesimistů se mnohdy rozcházejí. Kvůli CMP jsem vloni musel ukončit funkci předsedy spolku Sdružení rodičů a přátel diabetických dětí v ČR. Ohlédnutí zpátky – dlouhý boj za kvalitu léčby diabetických dětí – mě vcelku uspokojuje. Dosáhli jsme všeho, co jsme si v roce 1990 dali do stanov sdružení. Všemi možnými aktivitami jsme pomáhali rodinám s diabetickým dítětem **v tom nejdůležitějším: v posilování jejich jistoty, že dělají pro své dítě to nejlepší, co dělat mohou.**

JUDr. Václav Letocha

11 LET  
ZKUŠENOSTÍ  
S LÉČBOU<sup>6</sup>

**Eucreas**<sup>®</sup>  
vildagliptin/metformin

## VČASNÁ KOMBINAČNÍ LÉČBA<sup>1-5</sup>

- ✓ Dlouhotrvající kontrola HbA1c déle než 5 let<sup>4</sup>
- ✓ 0 2 roky navíc bez dekompenzace DM2 oproti zahájení léčby metforminem<sup>4,5</sup>
- ✓ Rychlý účinek s nižším rizikem hypoglykémii<sup>\* 1-5</sup>

\* V porovnání s deriváty SU.

Zkrácená informace. EUCREAS<sup>®</sup> 50 mg/850 mg potahované tablety, EUCREAS<sup>®</sup> 50 mg/1000 mg potahované tablety

**Stožení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje vildagliptinum 50 mg a metformini hydrochloridum 850 mg nebo 1000 mg (odpovídá metforminum 660 mg nebo 780 mg). **Indikace:** Eucreas je indikován k léčbě diabetes mellitus typu 2 u dospělých pacientů, u kterých nebylo dosaženo adekvátní úpravy glykemie maximální tolerovanou dávkou perorálně podávaného samotného metforminu (MET), nebo kteří již byli léčeni kombinací samostatně podávaných tablet vildagliptinu a MET. Dále je Eucreas indikován v kombinaci se sulfonylureou (SU) (tj. k trojkombinační léčbě) jako doplněk diety a cvičení u dospělých pacientů, jejichž diabetes není odpovídajícím způsobem kontrolován MET a SU a také v trojkombinační léčbě s inzulinem, jako doplněk diety a cvičení ke zlepšení kontroly glykemie u dospělých pacientů, u kterých nebylo dosaženo adekvátní kontroly glykemie stabilní dávkou inzulinu a samotným MET.

**Dávkování:** Dávkování anti-diabetické léčby by mělo být individualizováno na základě pacientova stávajícího režimu, účinnosti a snášenlivosti, přičemž nesmí být překročena maximální doporučená denní dávka 100 mg vildagliptinu. Léčba může být zahájena buď tabletou o síle 50 mg/850 mg nebo 50 mg/1000 mg podávanou 2x denně, jednu tabletu ráno a druhou večer. Užívání Eucreasu s jídlem nebo hned po jídle může snížit výskyt gastrointestinálních příznaků souvisejících s MET. **Další informace o dávkování – viz úplná informace o přípravku.** **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. "jakýkoli typ metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza), diabetické prekoma, závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min), "akutní stavy s možností změny funkce ledvin (jako dehydratace, závažná infekce, šok, intravaskulární aplikace jodových kontrastních látek), akutní nebo chronické onemocnění, které může být příčinou tkáňové hypoxie (jako srdeční nebo respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok), zhoršená funkce jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus, kojenci. **Zvláštní upozornění/opatření:** Eucreas nemá být podáván u pacientů s diabetem 1. typu. Riziko laktátové acidózy zejména u diabetiků se závažným selháním ledvin. Sledování koncentrace kreatininu v séru nejméně 1x za rok u pacientů s normální funkcí ledvin, nejméně 2-4x za rok u pacientů s hladinami sérovoje kreatininu na horní hranici normálních hodnot a u starších pacientů. Opatrnost je nutná, pokud může dojít ke zhoršení funkce ledvin (např. při zahájení antihypertenzní nebo diuretické léčby, nebo při zahájení léčby přípravky NSA). Eucreas se nedoporučuje u pacientů se zhoršenou funkcí jater, včetně pacientů, kteří mají zvýšené hodnoty ALT nebo AST > 3x nad ULN před zahájením léčby. Jaterní funkční testy by měly být provedeny před zahájením léčby, v 1. roce léčby každé tři měsíce a pak pravidelně. Pokud by zvýšení AST nebo ALT bylo 3x >ULN, při žloutence nebo jiných příznacích jaterního poškození, doporučuje se léčbu ukončit. Po vysazení Eucreasu a normalizaci jaterních testů nesmí být léčba znovu zahájena. Je doporučena pravidelná kontrola a sledování kožních obtíží, jako je tvorba puchýřů nebo vředů. Užívání vildagliptinu bylo spojeno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. Při podezření na pankreatitidu je třeba vildagliptin vysadit; pokud je potvrzena akutní pankreatitida, léčba vildagliptinem nemá být znovu zahájena. U pacientů s akutní pankreatidou v anamnéze je třeba dbát opatrnosti. U pacientů užívajících vildagliptin v kombinaci se SU by měla být zvážena nižší dávka SU, aby se snížilo riziko hypoglykemie. \* Vzhledem k obsahu metforminu musí být podávání přípravku Eucreas ukončeno během operace v celkové, spinální nebo epidurální anestézii. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní. \* Nedoporučuje se podávání dětem a dospívajícím, v průběhu těhotenství a starším pacientům se sníženou funkcí ledvin. **Interakce:** Vildagliptin: klinicky nerelevantní s jinými perorálními anti-diabetiky (glibenklamid, pioglitazon, metformin), amlodipinem, digoxinem, ramiprilem, sinvastatinem, valsartanem nebo warfarinem. \* U pacientů užívajících současně ACE inhibitory může být zvýšené riziko vzniku angioedému. \* Hypoglykemický účinek může být snížen při současném užívání thiazidů, kortikosteroidů, thyroideálních přípravků a sympatomimetik. Metformin: Je nutné vyvarovat se konzumace alkoholu a léčivých přípravků s alkoholem. Opatrnost je třeba u kationtových látek (např. cimetidin), při i.v. aplikaci jodových kontrastních látek, glukokortikoidů, beta-2-agonistů, diuretik a ACE inhibitorů. **Nežádoucí účinky:** Vildagliptin s MET: časté: hypoglykemie, třes, bolesti hlavy, závratě, nauzea. Vildagliptin s MET a SU: časté: hypoglykemie, závratě, třes, hyperhidróza, asténie. Vildagliptin s inzulinem: časté: snížená glukóza v krvi, bolesti hlavy, zimnice, nauzea, gastroezofageální refluxní choroba. Monoterapie vildagliptinem: časté: závratě. Monoterapie metforminem: velmi časté: nauzea, zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu. Během postmarketingového sledování byly hlášeny následující další nežádoucí účinky (frekvence není známa): kopřivka, pankreatitida, bulózní nebo exfoliativní kožní léze, "myalgie". **Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchování:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu (blistru), aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Dostupné velikosti balení:** 60 potahovaných tablet. **Reg. č.:** 50/850 mg: EU/1/07/425/003, 50/1000 mg: EU/1/07/425/009. **Datum registrace:** 14.11.2007. **Datum poslední revize textu SPC:** 22.5.2020. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** \*\*Všimněte si prosím změny (změny) v informacích o léčivém přípravku.

**REFERENCE:** 1. SPC Eucreas<sup>®</sup> 22.5.2020. 2. Bosi E et al. Diabetes Care 2007;30:890-895. 3. Matthews DR, et al. Diabet Med. 2019;36:505-13. 4. Matthews DR, et al. Lancet. 2019 Oct 26;394(10208):1519-1529. 5. Matthews DR et al. (e-pub ahead of print Sep 18, 2019) The Lancet (supplementary appendix). 6. Rozhodnutí SUKL o stanovení výše a podmínek úhrady, 11.5.2009.

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

CZ2007839600/07/2020

 **NOVARTIS** | Reimagining Medicine



## Kombinace canagliflozinu s liraglutidem neprokázala aditivní účinek na snížení HbA<sub>1c</sub>, pouze na pokles tělesné hmotnosti a krevního tlaku

**Nedávno publikovaná studie hodnotila vliv kombinace SGLT2 inhibitoru a agonisty GLP-1 receptorů na HbA<sub>1c</sub>, endogenní produkci glukózy a další parametry u pacientů s diabetem 2. typu nedostatečně kompenzovaných na metforminu.**

### Cíl studie

Autoři vyšli z hypotézy, že přidání liraglutidu ke canagliflozinu bude u pacientů s diabetem 2. typu stimulovat sekreci inzulínu a inhibovat sekreci glukagonu, čímž předejde zvýšení poměru koncentrace glukagonu/inzulín v plazmě a zvýšení endogenní produkce glukózy (EPG), které navozují SGLT2 inhibitory, a tím zvětší pokles glykemie.

### Metody

Do studie bylo zařazeno 45 pacientů s diabetem 2. typu a nedostatečně kompenzovaným HbA<sub>1c</sub> (7–11 % [53–97 mmol/mol]) při léčbě metforminem ± sulfonylureou. Pacienti na začátku studie podstoupili 9hodinové měření EPG. Poté byli randomizováni do 3 skupin: 1) s podáváním liraglutidu 1,2 mg/den, 2) s podáváním canagliflozinu 100 mg/den nebo 3) s podáváním kombinace obou přípravků v uvedených dávkách. Po 16 týdnech léčby byla opět stanovena EPG, dále změna HbA<sub>1c</sub>, tělesné hmotnosti a systolického krevního tlaku oproti vstupu do studie.

### Výsledky

Ve všech 3 skupinách došlo k významnému snížení HbA<sub>1c</sub>. Průměrný pokles činil 1,44 % ve skupině s liraglutidem, 0,89 % ve skupině s canagliflozinem a 1,67 % ve skupině s kombinovanou léčbou. HbA<sub>1c</sub> klesl při kombinované léčbě významně více než při podávání samotného canagliflozinu, byl ale srovná-

telný s poklesem dosaženým se samotným liraglutidem. Rovněž redukce hmotnosti byla ve všech terapeutických skupinách významná (o 1,9 kg u liraglutidu, o 3,5 kg u canagliflozinu a o 6,0 kg u kombinace obou přípravků), přičemž při kombinované léčbě se tělesná hmotnost snížila významně více než při podávání samotného liraglutidu i samotného canagliflozinu. Systolický krevní tlak klesl o 5,1 mmHg při léčbě liraglutidem, o 5,2 mmHg při léčbě canagliflozinem a o 14,1 mmHg při kombinaci obou těchto antidiabetik, což znamená významně větší pokles při kombinované léčbě v porovnání s oběma léky v monoterapii.

Léčba canagliflozinem byla spojena se zvýšením EPG o 9 % ( $p < 0,05$ ) a 50% nárůstem poměru glukagon/inzulín v plazmě. Monoterapie liraglutidem snížila koncentraci glukagonu a potlačila EPG. U pacientů s kombinovanou léčbou se EPG zvýšila o 15 % ( $p < 0,05$ ), přestože byl potlačen nárůst koncentrace glukagonu navozený canagliflozinem a byla zachována inzulínová odpověď.

### Závěr

V této studii liraglutid nedokázal potlačit zvýšení EPG navozené canagliflozinem, přestože zabránil zvýšení plazmatické hladiny glukagonu a snížil inzulínemii, kterou SGLT2 inhibitory navozují. To vysvětluje absenci aditivního účinku liraglutidu a canagliflozinu na pokles HbA<sub>1c</sub>. Tato kombinace může být ale přínosem pro pacienty s diabetem 2. typu díky aditivnímu účinku na snížení tělesné hmotnosti a systolického krevního tlaku.

Zdroj: Muhammed Ali A, Martinez R, Al-Jobori H, et al. Combination Therapy With Canagliflozin Plus Liraglutide Exerts Additive Effect on Weight Loss, but Not on HbA<sub>1c</sub>, in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43: 1234–1241.



## Komentář

Jak je známo, SGLT2 inhibitory blokují sodíko-glukózo-transportéry v ledvinách a střevě, a tím snižují reabsorpci glukózy nezávisle na inzulínu.<sup>1</sup> Současně také, ne zcela jasným mechanismem, **zvyšují hladinu**



**glukagonu**. Předpokládá se inhibice SGLT2 transportéru na úrovni alfa buňky.<sup>3</sup>

Naopak **inkretinová mimetika** (GLP-1 analoga) zvyšují, v závislosti na příjmu potravy a koncentraci glukózy, sekreci inzulínu a **potlačují sekreci glukagonu, a tudíž i glukoneogenezi v játrech**.<sup>4</sup>

Za fyziologického stavu je koncentrace glukózy stále udržována v rozmezí 4–7 mmol/l. Tato ustálená koncentrace je udržována rovnováhou mezi inzulínem a kontraregulačními hormony (glukagonem...). Zdroj glukózy je zevní a vnitřní. Po požití stravy je zvýšená glykémie a inzulinémie, naopak klesá koncentrace glukagonu. Glukóza je využívána na ATP (glykolýzou) a z přebytku se tvoří glykogen. Vysoká koncentrace inzulínu vede k tvorbě glykogenu, naopak vzestup glukagonu vede ke štěpení glykogenu a vzestupu glykémie.

Druhým zdrojem glukózy je glukoneogeneze. Po nočním hladovění se podílí na výdeji glukózy z 30–60 %. Zdrojem pro glukoneogenezi je laktát (Coriho cyklus), druhým zdrojem pro glukoneogenezi jsou aminokyseliny (zejména alanin a glutamin). Pokles koncentrace inzulínu a vzestup glukagonu vede k degradaci proteinů v játrech.

U všech forem diabetu jsou poměry mezi inzulínem a glukagonem porušeny. Porucha funkce beta buněk je následována zvýšením funkce alfa buněk. Zvýšená koncentrace glukagonu vede ke zvýšené glykogenolýze, glukoneogenezi a ketogenezi, naopak inhibuje tvorbu glykogenu.<sup>2</sup>

V klinické studii se 45 diabetiky 2. typu byl studován efekt kombinace SGLT2 inhibitoru a GLP-1 analoga na sekreci inzulínu a glukagonu. Předpokládá se, že kombinace těchto dvou antidiabetik bude stimulovat sekreci inzulínu, a naopak inhibovat sekreci glukagonu. Sniží se tak poměr

glukagon/inzulín, což zabrání zvýšení endogenní produkce glukózy (EPG), které navozují SGLT2 inhibitory, a tím se glykémie více sníží.

Pacienti byli rozděleni do tří skupin s liraglutidem 1,2 mg/den, s canagliflozinem 100 mg/den a kombinací liraglutidu s canagliflozinem.

Stran vývoje HbA<sub>1c</sub>, hmotnosti a krevního tlaku výsledky studie nejsou překvapivé. Největší pokles HbA<sub>1c</sub>, hmotnosti a krevního tlaku byl u skupiny pacientů s kombinací canagliflozinu a liraglutidu (o 1,67 %, o 6 kg, o 14,1 mmHg). Otázkou zůstává – proč přes jasně doložené farmakologické účinky liraglutidu v této studii nedokázal potlačit zvýšení endogenní produkce glukózy navozené canagliflozinem, přestože zabránil zvýšení plazmatické hladiny glukagonu a snížil inzulinemii.

Výše zmíněné klinické efekty na pokles HbA<sub>1c</sub>, hmotnost a krevní tlak jsou dokázány jak u liraglutidu, tak u canagliflozinu proběhlými klinickými studii.

Účinnost a bezpečnost **liraglutidu** u DM 2. typu byla studována v klinickém **programu LEAD 1–6**.<sup>5,6</sup> Liraglutid se na snížení glykémie účastní zvýšením sekrece inzulínu, které je závislé na glykémii, zvýšením syntézy vlastního inzulínu, na glykémii závislým snížením sekrece glukagonu a zpomalením vyprazdňování žaludku. Na zvířecích modelech je prokázáno zvýšení počtu B buněk, na kterém se účastní i antiapoptický účinek liraglutidu. Zároveň dochází i k funkčním změnám B buněk, zvyšuje se citlivost B buněk na glukózu a zároveň se snižuje sekrece glukagonu v A buňkách.<sup>12</sup>

Efekt liraglutidu na pokles hmotnosti je závislý na dávce,<sup>7</sup> současně liraglutid snižuje hmotnost i u nediabetiků.<sup>8</sup>

Receptory GLP-1 se vyskytují v řadě dalších orgánů a tkání, například v kardiomyocytech, v cévním endotelu či v ledvinách, a mohou být zodpovědné za případné další přímé účinky liraglutidu. Ovlivnění exkrece sodíku v ledvinách a ovlivnění funkce endotelových buněk může být v pozadí konzistentního poklesu systolického krevního tlaku.



Pozitivní kardiovaskulární efekt liraglutidu potvrdila také studie LEADER, kde došlo ke snížení úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Bylo zaznamenáno snížení systolického krevního tlaku (1,2 mmHg), ale vzestup diastolického krevního tlaku a srdeční frekvence.<sup>9</sup>

**Canagliflozin** byl testován ve studiích CANTATA, kdy prokázal velmi dobrou účinnost na pokles glykovaného hemoglobinu, pokles hmotnosti a krevního tlaku. Efekt léku v dávce 300 mg je lepší než v dávce 100 mg a v dávce 300 mg se také projeví mírný inhibiční efekt SGLT1 kotransportéru.<sup>10</sup>

Kardiovaskulární protektivitu prokázala studie CANVAS, jejíž výsledky ukázaly snížení mortality z kardiovaskulárních příčin o 14 %, a také významné zpomalení progresu diabetického onemocnění ledvin. Obavu vyvolalo zvýšení rizika amputací dolních končetin,<sup>11</sup> které se však v dalších klinických studiích nepotvrdilo.<sup>13</sup>

Tato studie má velmi užitečný a fyziologicky třeně mířený cíl, ovšem je zkoušen na malém vzorku pacientů (45 osob). Z předložených faktů víme, že se jednalo o neuspokojivě kompenzované diabetiky 2. typu, ale nevíme délku trvání diabetu, konstituci pacientů (BMI) a stupeň inzulinové rezistence. Liraglutid je přitom nejvíce účinný v časně fázi diabetu 2. typu, kdy zlepšuje první fázi sekrece inzulinu, brání poklesu masy beta buněk a tlumí produkci glukózy v játrech. Můžeme se domýšlet, že se jednalo o pacienty s delším trváním diabetu 2. typu, kdy účinek liraglutidu na beta buňku a hepatocyt byl oslaben. To nic nemění na faktu, že GLP-1 analoga a SGLT2 inhibitory jsou vysoce účinná antidiabetika s příznivým efektem na snížení hmotnosti a krevního tlaku, která jsou schopna se svými farmakologickými účinky doplňovat. Navíc obě skupiny mají potvrzenou kardiovaskulární a renální protektivitu. Včasná kombinace

léčba GLP-1 analoga se SGLT2 inhibitory je pro-  
to perspektivní cestou léčby diabetu.

MUDr. Markéta Paclíková,  
doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

III. interní geronto-metabolická klinika, Fakultní  
nemocnice Hradec Králové, Lékařská fakulta  
Univerzity Karlovy Hradec Králové

Zdroje:

1. DeFronzo A, Northon L, Abdl-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition, *Nat Rev Nephrol* 2017; 13: 11–26.
2. Škrha Jan, *Diabetologie*, 2009; 50–52.
3. Pelikánová T., et al. *Praktická diabetologie*, 6. vydání 2018; 220–222.
4. Hale M Tasyurec. Incretins: Their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus, *Diabetes Metab. Res Rev*, 2014 Jul; 30 (5): 354–71.
5. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009; 373: 473–481.
6. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009; 32: 84–90.
7. Vilsboll T, Knop FK, Christensen M, et al. Weight-Lowering Efficacy of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: A Meta-Analysis. *Diabetes* 2011; 60: 1146–P.
8. Davies MJ, Aronne LJ, Caterson ID, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in adults with overweight or obesity: A post hoc analysis from SCALE randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20: 734–739.
9. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375 (4): 311–322.
10. Kvapil M. Canagliflozin: klinický význam současného vyváženého ovlivnění SGLT2 a SGLT1. *Remedia* 2015; 25: 274–278.
11. Neal B, Canagliflozin and Cardiovascular and renal Events in Type 2 Diabetes, *N Engl J Med* 2017; 377: 644–657.
12. Šmahelová A. Liraglutid. *Farmakoterapie*, 3/2008.
13. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295–2306.



## Užívání inzulínu glargin nesouvisí se zvýšeným rizikem karcinomu prsu v porovnání s inzulínem NPH a inzulínem detemir

**Mitogenní vlastnosti inzulínu glargin pozorované in vitro vyvolaly obavy o možný karcinogenní potenciál tohoto přípravku. Nedávná retrospektivní studie porovnávala výskyt karcinomu prsu u starších žen s nově nasazeným inzulínem glargin s pacientkami, u nichž byla zahájena léčba inzulínem detemir nebo inzulínem NPH (Neutral Protamine Hagedorn).**

### Metody

Sledovanou kohortu tvořily ženy z databáze americké zdravotní pojišťovny Medicare ve věku  $\geq 65$  let, u nichž byl v období září 2006 až září 2015 nasazen inzulín glargin ( $n = 203\,159$ ), inzulín detemir ( $n = 67\,012$ ) nebo inzulín NPH ( $n = 47\,388$ ), a které byly sledovány do května 2017.

### Výsledky

Jakékoliv užívání inzulínu glargin nebylo spojeno se zvýšeným rizikem karcinomu prsu v porovnání

s inzulínem NPH (HR = 0,97, 95% CI 0,88–1,06) ani s inzulínem detemir (HR = 0,98, 95% CI 0,92–1,05). Zvýšené riziko karcinomu prsu u inzulínu glargin oproti inzulínu detemir nebo inzulínu NPH nebylo zjištěno ani v závislosti na délce užívání inzulínu, délce sledování či kumulativní dávce inzulínu. Rovněž porovnání středních a vysokých dávek inzulínu glargin oproti nízkým dávkám tohoto inzulínu neukázalo významný rozdíl ve výskytu karcinomu prsu.

### Závěr

U této retrospektivní kohorty starších amerických žen nebylo nasazení inzulínu glargin spojeno s vyšším rizikem vzniku karcinomu prsu než nasazení inzulínu detemir nebo inzulínu NPH.

Zdroj: Bradley MC, Chillarige Y, Lee H, et al. Similar Breast Cancer Risk in Women Older Than 65 Years Initiating Glargine, Detemir, and NPH Insulins. *Diabetes Care* 2020; 43: 785–792.

### Komentář

Velkým zlomem ve vnímání mitogenní aktivity inzulínu glargin přinesla studie ORIGIN (Gerstein 2012), od jejíž publikace uplynulo již 8 let. Během 5letého sledování byla prokázána bezpečnost užívání inzulínu glargin, a jak již to bývá, v každém závěru studie se odkazuje na další sledování do budoucna, o to více, pokud se jedná o nádorová onemocnění. Zde je prezentována doposud nejrozsáhlejší studie zabývající se problematikou vazby karcinomu a inzulínové terapie. Konkrétně s inzulínem naivními pacientkami hodnotící vztah mezi inzulínem glargin a karcinodem prsu v porovnání s inzulínem detemir a NPH. Do studie bylo zahrnuto téměř 320 000 pacientek (203 159 glargin, 67 012



detemir, 47 388 NPH). Nebyla nalezena žádná asociace mezi jednotlivými typy inzulínů, ani mezi dávkou, délkou užívání či délkou follow-up. Asociace s karcinodem prsu nebyla zachycena ani u nemocných, které měly follow-up  $\geq$  než 5 let (cca 20 % pacientek) či větší inzulínovou dávkou (definována jako  $\geq 60\,000$  vydaných jednotek inzulínu).

Studie je ukázkovým příkladem, kdy real world evidence (RWE) doplňuje klasickou randomizovanou studii, v tomto případě studii ORIGIN. Zatímco v ORIGIN bylo diagnostikováno 56 případů karcinomu prsu (28 v každé větvi), v práci Bradleyho to bylo 6 267 případů (glargin 66 %, detemir 20 %, NPH 14 %).

Silou komentované práce, jak řečeno výše, bylo množství pacientek, které užívaly lék prvně,



délka follow-up, ale také kvalitní zpracování s použitím propensity score, které koresponduje s randomizací klinických studií. Dále pak poskytnutá detailní analýza dávkování (nikoli pouze množství vydaných receptů), trvání užívání či kombinace obou proměnných. Dalším pochvalným momentem budiž zahrnutí inzulinu detemir, reprezentanta inzulínových analog, jako aktivního komparátora k inzulinu glargin, který mohl vyrušit neměřitelné zavádějící faktory. K podobným závěrům dochází i další práce zpracovávající tuto tematiku (Stürmer 2013, Du X 2012). Limitem práce byl věk pacientek, a to  $\geq 65$  let. Pro ostatní věkové rozložení můžeme generalizovat výsledky jen opatrně.

Nicméně máme další důkaz o tom, jak je glargin skvělý. Nemluvě o jeho nástupcích.

MUDr. Denisa Janíčková Žďárská, Ph.D.  
Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Zdroje:

1. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al. ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319–328.
2. Stürmer T, Marquis MA, Zhou H et al. Cancer incidence among those initiating insulin therapy with glargine versus human NPH insulin. *Diabetes Care* 2013; 36: 3517–3525.
3. Du X, Zhang R, Xue Y, et al. Insulin glargine and risk of cancer: a meta-analysis. *Int J Biol Markers* 2012; 27: e241–e246.

## Diabetická neuropatie u diabetu 1. typu souvisí s řadou modifikovatelných rizikových faktorů a socioekonomickou deprivací

**Populační skotská studie hodnotila současnou prevalenci manifestní diabetické periferní neuropatie (DPN) u 5 558 pacientů s diabetem 1. typu a její souvislost s rizikovými faktory a diabetickými komplikacemi.**

### Metody

Přítomnost symptomatické DPN byla u tohoto velkého reprezentativního vzorku pacientů s diabetem 1. typu hodnocena pomocí dichotomizovaného skóre ( $\geq 4$ ) dotazníku Michigan Neuropathy Screening Instrument Patient Questionnaire.

### Výsledky

Průměrný věk zahrnuté populace byl 44,7 roku, 44 % tvořily ženy a průměrná délka trvání diabetu 1. typu byla 20,5 roku. Zjištěná prevalence symptomatické DPN činila 12,9 %. V 67,6 % případů se jednalo o bolestivou neuropatii, hospitalizová-

no bylo z důvodu neuropatie 11 % pacientů s touto diabetickou komplikací a léky doporučené pro léčbu DPN užívalo 47 % z nich.

Z rizikových faktorů stoupal výskyt DPN po úpravě na věk, pohlaví a délku trvání diabetu zejména s rostoucím poměrem obvodů pas/boky, hladinou lipidů, špatnou kompenzací glykémie ( $HbA_{1c}$  75 vs. 53 mmol/mol: poměr šancí [OR] = 1,51, 95% CI 1,21–1,89), kouřením (aktuální kuřáci vs. celoživotní nekuřáci: OR = 1,67, 95% CI 1,37–20,3) a poklesem glomerulární filtrace (eGFR < 30 vs.  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: OR = 1,96, 95% CI 1,03–3,74). Výskyt DPN naopak klesal s rostoucí hladinou HDL cholesterolu (pokles relativního rizika o 23 % na každý mmol/l HDL cholesterolu navíc). Pacienti s neuropatií měli významně častěji i další diabetické komplikace. Významným zjištěním byl také více než dvojnásobně vyšší výskyt DPN u pacientů ze socioekonomicky deprivovaných skupin obyvatelstva.





## Závěr

Diabetická neuropatie představuje u pacientů s diabetem 1. typu stále významnou zátěž. Tato populační studie navíc ukázala, že manifestní DPN souvisí s výskytem modifikovatelných rizikových faktorů a horšími socioekonomickými podmínka-

mi. To naznačuje, na co by se mohly zaměřit intervence cílené na snížení výskytu neuropatie.

Zdroj: Jeyam A, McGurnaghan SJ, Blackbourn LAK, et al. Diabetic Neuropathy Is a Substantial Burden in People With Type 1 Diabetes and Is Strongly Associated With Socioeconomic Disadvantage: A Population-Representative Study From Scotland. *Diabetes Care* 2020; 43: 734–742.

## Komentář

Zase tak moc se toho nezměnilo. Perfektně provedená vědecká studie na robustním vzorku pacientů s diabetem 1. typu ukazuje, že tedy nebyly objeveny žádné nové rizikové faktory. Sám za sebe bych zdůraznil jako rizikový faktor kouření – málo se o něm ví, a málo se na něj klade důraz. Je celkem logické očekávat, že s prodlužujícím se věkem poroste i prevalence diabetické neuropatie. Velmi závažnou skutečností se ukázalo být i postižení CNS, což opět přispívá k progresivnímu zhoršování celkového stavu pacientů.



Máme v rukou jednu jedinou zbraň – prevenci. Časnou diagnostiku, intervenci kyselinou thioktovou a vyvarování se, či alespoň redukování těch nejrizikovějších faktorů.

V této souvislosti bych velmi rád poděkoval společnosti Wörwag, že dlouhodobě zapůjčila diabetologickému centru 2. LF UK Sudoscan, kterým lze diagnostikovat i velmi diskrétní změny v jemných nervových vláknech.

Sumárně se dá říci, že diabetická neuropatie zůstává stále jednou z největších výzev diabetologie, potažmo celé medicíny.

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

## Stoupající glykemie v normoglykemickém a vyšším rozmezí u obecné populace prospektivně souvisí s rizikem mikrovaskulárních i makrovaskulárních diabetických komplikací

*U kohorty dánských jedinců bez diabetu bylo pomocí mendelovské randomizace prokázáno, že se zvyšující se kategorií náhodné glykemie v rozmezí normoglykemie včetně pásma diabetu stoupá riziko vzniku retinopatie, neuropatie, diabetické nefropatie a infarktu myokardu. Tyto výsledky potvrdily i analýzy dalších tří kohort jedinců.*

## Metody

Původní observace a analýzy s mendelovskou randomizací byly provedeny u kohorty 117 193 dánských jedinců, z nichž bylo 112 455 bez diabetu. Validace výsledků byla provedena pomocí analýzy s mendelovskou randomizací u 133 010 jedinců z konsorcia MAGIC, 117 165 jedinců



z CKDGen Consorciem a 452 264 jedinců z UK Biobank. Jedinci bez diabetu byli rozděleni do 5 kategorií vstupní náhodné glykemie: 4,0–5,4, 5,5–6,4, 6,5–7,9, 8,0–11,0 a  $> 11,0$  mmol/l.

## Výsledky

Se stoupající kategorií glykemie rostlo riziko retinopatie, neuropatie, diabetické nefropatie, periferní aterosklerózy a infarktu myokardu (všechna  $p$  pro trend  $< 0,001$ ). Genetické kauzální analýzy ukázaly na každé zvýšení glykemie o 1 mmol/l poměr rizik (HR) vzniku retinopatie 2,01 (95% CI 1,18–3,41), neuropatie 2,15 (95% CI 1,38–3,35) a infarktu myokardu 1,49 (95% CI 1,02–2,17). Nevýznamné bylo zvýšení rizika diabetické nefropatie s eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> HR = 0,97 (95% CI 0,84–1,12) a periferní aterosklerózy HR = 1,19 (95% CI 0,90–1,58).

Údaje z MAGIC, CKDGen Consorciem a UK Biobank ukázaly na každé zvýšení glykemie o 1 mmol/l poměr rizik 4,55 (95% CI 2,69–9,15) u retinopatie, 1,48 (95% CI 0,83–2,66) u periferní neuropatie, 0,98 (95% CI 0,94–1,01) u eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a 1,23 (0,57–2,67) u periferní aterosklerózy.

## Závěr

Výsledky ukazují, že stoupající glykemie v normoglykemickém a vyšším rozmezí u populace bez diabetu prospektivně souvisí s rizikem retinopatie, neuropatie, diabetické nefropatie a infarktu myokardu. Tento vztah se nepotvrdil u rizika periferní aterosklerózy a poklesu eGFR pod 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Zdroj: Emanuelsson F, Marott S, Tybjaerg-Hansen A, et al. Impact of Glucose Level on Micro- and Macrovascular Disease in the General Population: A Mendelian Randomization Study. *Diabetes Care* 2020; 43: 894–902.

## Komentář

Začnu trochu obšrně. Žijete-li v oblasti rovníkového pralesa, s vysokou pravděpodobností nemusíte myslet na to, co budete jíst zítra. Ono se vždy něco najde. Chybí v jídelníčku jenom proteiny, čímž se pragmaticky vysvětluje i kanibalismus. Ale jídla pro Zelené je dosti a hodně.



Teď si představte, že podlehnete mámení nějaké osobnosti, anebo nepřízeň osudu či klimatické změny vás začnou popohánět k objevitelským cestám, projdete v té době „úrodným půlměsícem“, kde zjistíte, že se užíváte lépe a jistěji obilninami (sice se lokálně zdravotní stav zhorší, máte nové nepřátele – hlodavce, ale i nové přátele – kočky – ale jako populace posílíte).

Další změny vás ženou do Evropy. A to je problém. Kdo nemyslel dále než rok, nepřežil. Kdo sežral nenasytně do poloviny roku všechny zásoby, vymřel hladu. Tak tomu se říká velmi intenzivní selekční tlak. Dává vzniknout mutacím, které adaptují naše

tělo, abychom přežili nejen chlad, nejen vybělili kůži, ale začali plánovat.

Ale přece jenom nejsme stejní, máme drobné odchylky v genomu, které se projevují mírnými biochemickými změnami. A jedním z největších výdobytků vědy posledních let je tzv. „Mendelovská randomizace“. Prostě vezmete 100–200 tisíc osob, genotypizujete je a když objevíte gen, v jehož důsledku se, byť velmi mírně, zvýší nebo sníží sledovaný parametr, tak máte vyhráno – budete profesorem.

Porovnáte obě skupiny a zjistíte, zda se liší incidence, resp. prevalence vámi sledované nemoci. Tak takhle se zjistilo, že kyselina močová není rizikovým faktorem ICHS, například. A mnoho věcí. Vše tím nezjistíte, protože řada ukazatelů je ovlivněna polygenně. Ale autorům předkládané práce se povedl husarský kousek. Na mou věčnou otázku, proč máme zrovna tak přesně normální glykemie (ve 25 letech jsem měl oGTT 4,1, 4,1, 4,1), odpověděli (což bylo samozřejmě), že pro středně dlouho žijícího občana je to vyvážená pozice mezi přínosem a negací.



Prakticky to znamená, že naše heslo, které jsme razili a razíme s prof. Rušavým, platí – prevence, časná, intenzivní léčba bez hypoglykemií k cílové normoglykemii. Rád bych zdůraznil nakonec – povšimněte si, jak rozdíl 1 mmol/l významně zvyšuje rizika (což je zajisté podmíněno časem,

resp. integrálem pod křivkou glykemie). Ale žijeme dlouho, diabetes začíná dříve, a pokud to Covid nezmění, měli bychom tato fakta mít stále na paměti – jde o každý mmol/l.

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

## Užívání dalcetrapibu po akutním koronárním syndromu snižuje riziko vzniku diabetu 2. typu

***U pacientů po akutním koronárním syndromu je popsána vysoká incidence diabetu 2. typu, jehož vznik je spojen s horší prognózou těchto nemocných. Placebem kontrolovaná studie dal-OUTCOMES hodnotila, zda může tuto incidenci snížit podávání inhibitoru transferového proteinu pro cholesterol ester, dalcetrapibu, u něhož jsou k dispozici data o snížení rizika vzniku diabetu 2. typu.***

### Metody

Studie zahrnovala 15 871 pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS), kteří byli randomizováni k podávání dalcetrapibu v dávce 600 mg denně nebo placebo. Léčba byla nasazena za 4–12 týdnů po AKS. Během léčby byl po dobu 30 měsíců (medián sledování) zjišťován vznik diabetu 2. typu definovaného jako jakákoliv nežádoucí příhoda související s diabetem, zahájená léčba antidiabetikem,  $HbA_{1c} \geq 48$  mmol/mol (6,5 %) nebo nejméně dva výsledky glykemie nalačno  $\geq 7,0$  mmol/l, nebo náhodné glykemie  $\geq 11,1$  mmol/l.

### Výsledky

Při vstupu do studie bylo bez diabetu (dle anamnézy, neužívání antidiabetik a  $HbA_{1c}$  a glykemie pod

hraničními hodnotami) 10 645 (67 %) pacientů. Z nich mělo 6 695 (63 %) prediabetes ( $HbA_{1c} \geq 39$  a  $< 48$  mmol/mol) nebo glykemie nalačno  $\geq 5,6$  a  $< 7,0$  mmol/l). Ke vzniku diabetu došlo během sledování ve skupině s dalcetrapibem u 7,6 % pacientů a ve skupině s placebem u 9,7 % pacientů, což představuje pokles absolutního rizika o 2,1 % (poměr rizik 0,77, 95% CI 0,68–0,88,  $p < 0,001$ ). Aby se předešlo jednomu případu nově vzniklého diabetu u pacientů po AKS, je třeba léčit dalcetrapibem 40 pacientů bez diabetu po dobu 3 let nebo 25 pacientů s prediabetem po dobu 3 let. Další výsledky ukázaly, že užívání dalcetrapibu také snížilo podíl pacientů, u nichž došlo k progresi z normoglykemie do prediabetu, a zvýšilo podíl pacientů, kteří přešli z kategorie s diabetem do kategorie bez diabetu.

### Závěr

Autoři uzavírají: „U pacientů po nedávno prodělaném akutním koronárním syndromu je běžný nový vznik diabetu a jeho incidenci významně snižuje léčba dalcetrapibem.“

Zdroj: Schwartz GG, Leiter LA, Ballantyne CM, et al. Dalcetrapib Reduces Risk of New-Onset Diabetes in Patients With Coronary Heart Disease. *Diabetes Care* 2020; 43: 1077–1084.



## Komentář

**Inhibitory CETP vyhozeny dveřmi kardiologie a lipidology; nyní se vracejí oknem díky diabetologům.**



Zvyšování HDL cholesterolu farmakologickými prostředky, konkrétně inhibitory cholesterol ester transfer proteinu (CETP inhibitory) přineslo velké zklamání pro kardiology i lipidology. Tyto léky sice výrazně zvyšovaly HDL cholesterol o 30–120 %, z hlediska redukce klinických příhod však nefungovaly (dalcetrapib), či měly dokonce téměř opačný efekt a přes vyšší krevní tlak zvyšovaly výskyt cévních mozkových příhod (torcetrapib).

Autoři komentované studie se odvážně vydali proti proudu času a sledovali účinek relativně bezpečného dalcetrapibu nikoli na klinické příhody, ale na výskyt diabetes mellitus, tedy na předchůdce a strůjce cévních komplikací. Vybrali si pacienty, kteří již prodělali a přežili akutní koronární syndrom a byli tedy ve velmi vysokém riziku dalších kardiovaskulárních příhod. Sledovali relativně vysoký počet pacientů a zjistili pokles výskytu diabetes mellitus po přibližně 2,5 roku. Jednalo se o post hoc/následnou subanalýzu studie dal-OUTCOMES. Dalcetrapib snížil výskyt diabetes mellitus v absolutních i relativních počtech poměrně výrazně a statisticky významně (o 2 a 23 %). Ekonomicky zajímavý údaj o poměrně velké preventivní efektivitě podávání dalcetrapibu u pacientů s prediabetem (bojovníkům s metabolickým syndromem dobře známé číslo lačné glykemie 5,6–7,0 mmol/l; hodnota glykovaného Hb 5,7– 6,5 %), kdy stačilo 25 léčených osob po dobu 3 let k prevenci vzniku diabetes mellitus u jednoho pacienta, vypadá poměrně optimisticky. U pacientů zcela bez známek poruchy látkové výměny sacharidů bylo toto číslo vyšší (40).

Tato studie je zajímavá i v kontextu trendu, kdy se i pod určitým ekonomickým tlakem uvažuje o podávání léků off-label, tedy na jiná onemocnění, než pro která byly tyto léky s již prokázanou bezpečností vyvinuty. Možná by v tomto proudu, díky výše komentované studii, mohl zůstat i dalcetrapib, který by po původním zklamání na poli zvyšování HDL cholesterolu mohl přinést alespoň trochu radosti diabetologům. Nicméně, přínosnější z tohoto hlediska by byla jistě studie s daleko levnějším metforminem, nebo ještě lépe studie porovnávající oba léky proti sobě, alespoň u pacientů s prediabetem. Zajímavým, ale i kontroverzním bodem je spekulace o možném mechanismu příznivého efektu dalcetrapibu na glykemii/glykovaný hemoglobin. Jedna z hypotéz se opírá o vliv vyššího HDL cholesterolu na větší produkci a sekreci inzulinu beta buňkami pankreatu. Právě vyšší sekrece inzulinu u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a prediabetem, tedy zřejmě i s vysokým výskytem inzulinové rezistence, nemusí být žádoucím účinkem; znovu se dostávají do hry spíše léky zlepšující inzulinovou senzitivitu, opět tedy onen levný metformin. Nicméně, HOMA-IR, tedy parametr inzulinové rezistence, zůstal v této studii nezměněn, takže dalcetrapib zřejmě inzulinovou citlivost nezhoršuje.

I přes uvedené námítky je jistě tato post hoc analýza užitečná z hlediska sledování pacientů po akutním koronárním syndromu a vzniku diabetes mellitus. Většina z nich byla intervenována ve smyslu rekanalizace koronárních tepen, nicméně diabetes mellitus působí i mikrovaskulární postižení, které mechanickými prostředky rekanalizovatelné není, a jeho prevence může být pro další osud pacientů důležitá. Proto je obecně dobré znát léky, které stav mikrocirkulace mohou zlepšit, například právě prevencí diabetu mellitu.

prof. MUDr. Jan Piňha, CSc.

Interní klinika FN Motol, Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha



## Vliv fyzické zdatnosti a BMI na mortalitu diabetiků

**Řada studií ukázala tzv. paradox obezity u osob s diabetem, který naznačuje nižší mortalitu u pacientů s nadváhou a obezitou. Nová americká studie zamíchala těmito výsledky, když do uvedené asociace přidala parametr fyzické zdatnosti.**

### Metody

Analyzováno bylo 8 528 pacientů s diabetem z projektu FIT (Henry Ford Exercise Testing Project). Vyřazení byli jedinci s BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup> a pacienti s onkologickým onemocněním. Fyzická zdatnost byla měřena v MET při fyzickém zátěžovém testu provedeném u lékaře. Pacienti byli rozděleni do 3 kategorií fyzické kondice: špatná (< 6), střední (6–9,9) a dobrá (≥ 10). Dle BMI byli pacienti rozděleni do kategorie normální tělesné hmotnosti (18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>), nadváhy (25–29,9 kg/m<sup>2</sup>) a obezity (≥ 30 kg/m<sup>2</sup>).

### Výsledky

Průměrný věk pacientů byl 58 let a 49 % tvořily ženy. Během 10 let sledování došlo k 1 319 pří-

padům úmrtí. Celkově byla mortalita obézních pacientů s diabetem 2. typu o 30 % nižší než mortalita pacientů s normální tělesnou hmotností ( $p < 0,001$ ). Při použití BMI jako souvislé proměnné byly její vyšší hodnoty spojeny s nižší mortalitou pouze ve skupině se špatnou fyzickou kondicí a ve skupině se střední fyzickou kondicí a obezitou. V porovnání s diabetiky se špatnou kondicí měli pacienti se střední fyzickou kondicí asi o 50 % nižší mortalitu a pacienti s dobrou fyzickou kondicí asi o 70 % nižší mortalitu, a to nezávisle na BMI.

### Závěr

Tato práce ukázala, že paradox obezity neplatí u diabetiků s dobrou fyzickou kondicí, a že dobrá fyzická kondice snižuje mortalitu.

Zdroj: Whelton SP, Paul A. McAuley PA, Dardari Z, et al. Association of BMI, Fitness, and Mortality in Patients With Diabetes: Evaluating the Obesity Paradox in the Henry Ford Exercise Testing Project (FIT Project) Cohort. *Diabetes Care* 2020; 43: 677–682.

### Komentář

V preventivní kardiologii je obezita (tj. BMI 30 kg/m<sup>2</sup> a vyšší) hodnocena jako metabolické onemocnění, které přináší řadu rizikových faktorů pro arteriální hypertenzi, dyslipidemii, aterosklerózu, zvýšený sklon ke koagulaci aj. Především obezita abdominálního (centrálního) typu je v asociaci s vysokým rizikem pro aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění (ASKVO) a také pro diabetes mellitus 2. typu (DM2). Obezita je však v asociaci i s dalšími nemocemi, např. s onemocněním žlučníku, artritidami a artrózami a s řadou maligních nádorů (kolorektální karcinom, karcinom dělohy, ovarií, prsu aj.). Extrémní obezita, neboli morbidní obezita definovaná BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>, většinou nepredisponuje k abdominální kumulaci tuku a není spojena s výše uvedeným kardio-metabolickým rizikem, i když přináší svému



nositeli jiná onemocnění, a to především respirační insuficienci a srdeční selhání<sup>1</sup>.

Řada studií však ukazuje, že obezita nebo nadváha může být protektivní u pacientů s různými chorobami ve vztahu k jejich prognóze včetně mortality. Tento fenomén se nazývá „**paradox obezity**“. Dr. Lavie jej popsal u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS). Tříletá mortalita u pacientů s ICHS rozdělených podle podílu tělesného tuku (TT): vysoký TT > 25 % u mužů a > 35 % u žen a podle BMI: vysoký BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>. Pacienti s nízkým TT a nízkým BMI měli významně vyšší 3letou mortalitu ve srovnání s pacienty s vyšším TT nebo BMI nebo s oběma vyššími parametry<sup>2</sup>. Obezita je v asociaci s poruchou systolické i diastolické funkce levé komory srdeční. Přesto se objevily studie, které prokazovaly, že obézní nemocní se srdečním selháním mají lepší prognózu než hubení nemocní se srdečním selháním. Dokonce i u velkého souboru nemocných s akutním srdečním selháním byl vyšší



BMI v asociaci s nižší hospitalizační úmrtností, a to o 10 % nižší mortalita pro každých 5 jednotek BMI<sup>3</sup>.

Dlouhodobých intervenčních studií provedených u nemocných s DM a zaměřených na redukci hmotnosti a ovlivnění ASKVO není mnoho. Překvapením byla jistě studie **The Look AHEAD** provedená v USA na více než 5 tisících pacientů s DM2 a nadváhou nebo obezitou, kteří byli sledováni téměř 10 let. V intervenční skupině s definovanou dietou a pohybovým režimem došlo k poklesu hmotnosti v průměru o 5,7 %, zatímco v kontrolní skupině o 3,5 %. Tato dlouhodobá studie však nepotvrdila známý fakt z menších klinických studií, že redukce tělesné hmotnosti o 5 % snižuje KV riziko. Na druhé straně došlo k významným změnám u diabetiků s větší redukcí hmotnosti: zlepšila se jejich kvalita života a kontrola glykemie, takže se u nich mohly snižovat dávky antidiabetik. Neúspěch studie při snižování rizika ASKVO vidí autoři studie především v tom, že by bylo třeba dosáhnout větší redukce tělesné hmotnosti v intervenční skupině. Dalším faktorem, který ovlivnil výsledek studie, byla intenzivnější terapie statiny u pacientů v kontrolní skupině než ve skupině intervenční<sup>4</sup>.

Velká skotská studie zaměřená na nemocné s DM2 (téměř 170 tisíc), která sledovala v průměru necelých 5 let vztah mezi BMI a celkovou i specifickou mortalitou, prokázala, že nadváha nese určitou ochranu diabetikům před úmrtím z nejčastějších příčin. Celková i specifická úmrtnost (kardiovaskulární a respirační) byla relativně významně vyšší u diabetiků a diabetiček s BMI 20–24 kg/m<sup>2</sup> ve srovnání s nemocnými s nadváhou, tj. BMI 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>. Mortalita začala stoupat až od BMI 30 kg/m<sup>2</sup>, kdy s každým přírůstkem BMI o 5 kg/m<sup>2</sup> stoupala např. vaskulární mortalita o 24 % u mužů a o 23 % u žen. Vztah mezi BMI a mortalitou měl tedy tvar U křivky (více vyjádřen u mužů než u žen). Tyto výsledky byly samozřejmě adjustované i na další rizikové faktory (věk, kouření, krevní tlak, lipidy, socioekonomický stav, glykovaný hemoglobin), které by mohly ovlivnit mortalitu diabetiků<sup>5</sup>.

Současná studie upravila pohled na „paradox obezity“ u diabetiků a ukázala, že fyzická zdatnost diabetika významně ovlivňuje vztah mezi hmotností

a úmrtností. „Paradox obezity“ byl prokázán pouze u diabetiků s nízkou fyzickou zdatností. Pacienti s vysokou a střední fyzickou zdatností definovanou pomocí jednotek MET (viz výše) měli nižší mortalitu o 50–70 % oproti diabetikům s nízkou fyzickou zdatností, a to bez závislosti na BMI<sup>6</sup>. Jako každá studie, tak i tento **FIT Project** má svoje limity, např. nebyla zjišťována změna hmotnosti u jednotlivých pacientů v průběhu sledování, nebyla známa informace o délce trvání a typu diabetu a ani informace o kontrole diabetu nebyly kompletní. Typ obezity nebyl specifikován (nebyly měřeny obvody pasu a boků ani jiná antropometrie). Na druhé straně to byla velká a dlouhodobá mortalitní studie s rovnoměrným zastoupením mužů a žen i bílé a černé rasy. Fyzická zdatnost byla zjišťována pomocí standardního zátěžového testu (Bruce protocol treadmill stress test). V rámci léčby diabetu u obézních pacientů je v současné době vždy doporučována (kromě jiného) redukce hmotnosti a zvýšení fyzické aktivity. Která z těchto preventivních strategií by byla účinnější na prodloužení života diabetika však zatím nebylo zjištěno.

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

Centrum preventivní kardiologie, Univerzita Karlova,  
Lékařská fakulta v Plzni, 2. interní klinika FN Plzeň

Zdroje:

1. Must A, Spadamo J, Coakley EH et al. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1992; 282: 1523–1529.
2. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor paradox and impact of weight loss. *Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1925–1932.
3. Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR et al. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of BMI and inhospital mortality for 108 927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J* 2007; 153: 74–81.
4. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *NEJM* 2013; 369: 145–154 July 11, 2013DOI: 10.1056/NEJMoa1212914.
5. Logue J, Walker JJ, Leese G et al. Association between BMI measured within a year after diagnosis of type 2 diabetes and mortality. *Diabetes care* 2013; 36: 887–893.
6. Whelton SP, Paul A, McAuley PA, Dardari Z, et al. Association of BMI, Fitness, and Mortality in Patients With Diabetes: Evaluating the Obesity Paradox in the Henry Ford Exercise Testing Project (FIT Project) Cohort. *Diabetes Care* 2020; 43: 677–682.



## Glykemie u profesionálních cyklistů s diabetem 1. typu během 7denního závodu

**Nedávno byla publikována zřejmě vůbec první práce věnovaná kompenzaci glykemie u týmu profesionálních cyklistů s diabetem 1. typu během více-denního světového závodu.**

### Hodnocená populace

Jednalo se o 6 mužů, kteří dokončili Tour de California 2019, 7denní závod dlouhý 1 244 km s převýšením 20 840 m. Průměrný věk těchto mužů byl 29 let ( $\pm 3$  roky), délka trvání diabetu 13 let ( $\pm 7$  let), tělesná hmotnost 70 kg ( $\pm 5,3$  kg) a  $HbA_{1c}$  46 mmol/mol. Všichni užívali stabilní režim několika denních dávek inzulínu (bazál-bolus).

### Glykemie během závodu

Jak ukázalo kontinuální monitorování glykemie, během celého závodu strávili cyklisté 63 % času ve stavu euglykemie (3,9–10 mmol/l). Hypoglykemie 1. stupně (3,0–3,9 mmol/l) byla naměřena po < 1 % času (průměrně 0 %) a hypoglykemie 2. stupně nebyla naměřena vůbec. Ve stavu hyperglykemie 1. stupně (10,1–13,9 mmol/l) jeli závodníci 25 % času a ve stavu hyperglykemie 2. stupně (> 13,9 mmol/l) 11 % času. Podání bolusového

inzulínu bylo během závodu spíše vzácné, a to i přes vysoký příjem karbohydrátů během závodu (76 g/hod), který odpovídá mezinárodním doporučením. To naznačuje, že se závodníci obávali více hypoglykemie než hyperglykemie. Průměrná dávka inzulínu za den byla  $46 \pm 37$  IU.

### Glykemie v noci

Během závodu se postupně prodlužovala doba, kterou strávili závodníci v hypoglykemii v noci. První den závodu to bylo 6 % času v hypoglykemii 1. stupně a 0 % v hypoglykemii 2. stupně, 7. den závodu 12 % v hypoglykemii 1. stupně a 2 % v hypoglykemii 2. stupně.

### Závěr

Tato práce ukázala výbornou glykemii u profesionálních cyklistů během jízdy, ovšem nezanedbatelné procento času stráveného v hypoglykemii během nocí v rámci 7denního závodu.

Zdroj: Scott SN, Christiansen MP, Fontana FY, et al. Evaluation of Factors Related to Glycemic Management in professional Cyclists With Type 1 Diabetes Over a 7-Day Stage Race. *Diabetes Care* 2020; 43: 1142–1145.

### Komentář

Je k dispozici poměrně málo vědeckých informací ohledně extrémní fyzické zátěže u diabetu 1. typu. Autoři retrospektivní studie se u trénovaných profesionálních cyklistů s diabetem 1. typu snažili monitorovat řadu parametrů při 7denním extrémním závodě v délce 1 244 km. Závod byl velice náročný, v průběhu 7 dnů závodníci zdolali 20 840 výškových metrů. V práci jsou prezentována data od 6 osob, dalších 7 osob z týmu ukončilo závod již 3. den z jiných důvodů než pro komplikace spojené s diabetem. Jedná se o ojedinělá data,



protože fyzickou zátěž takové intenzity nezvládá řada zdravých trénovaných osob.

Práce byla prezentována v únoru 2020 na sjezdu ATTD v Madridu a nyní je publikována v *Diabetes Care*. Závodníci byli vybaveni kontinuálním senzorem Dexcom, ani jeden nepoužíval inzulínovou pumpu, a v průběhu závodu pouze ojediněle aplikovali inzulín Fiasp pomocí bolusu. Glykemie byla kontrolována pomocí dlouhodobě působícího inzulínu a pomocí příjmu glukózy.

### Co mne na článku nejvíce zaujalo:

Tvar křivky kontinuálně měřené glykemie. Před závodem byla v průměru glykemie 17 mmol/l, poměrně rychle klesala do cílových hodnot



a v průběhu až 7hodinového závodu byla stabilní. TIR =  $63 \pm 11$  % bez hypoglykemií.

Hypoglykemie v průběhu závodu se prakticky nevyskytovaly, a spíše se objevily vyšší glykemie, což ukazuje na obavy závodníků před hypoglykemií.

Závodníci přijímali průměrně  $76 (\pm 23)$  g glukózy/hod., což je při sedmihodinovém závodu 370–690 g glukózy, a i přes redukci dávek inzulínu měli noční hypoglykemie, které se v průběhu vyskytovaly častěji.

Celková denní dávka inzulínu se snížila v průběhu závodu ze  $46 \pm 37$  na  $33 \pm 30$  j/24 hod. Závodníci používali krátce působící inzulín Fiasp a bazální inzulín Lantus nebo Levemir. Redukovali v průměru o cca 13 j.

Při dostatečném přívodu energie a nižší dávce inzulínu se zvyšoval v průběhu závodu výskyt hypoglykemií v noci. Příčinou by mohlo být zhoršení viscerální neuropatie, která však nebyla měřena.

## Závěr

Jedná se o ojedinelou práci, která monitoruje profesionální cyklisty s diabetem při extrémní fyzické zátěži. Ukazuje na zkušenosti cyklistů při kontrole diabetu v těchto extrémních podmínkách. Práce bohužel neuvádí způsob přípravy sportovců na další den, nevíme dobu nebo kilometry strávené po závodě na trenažéru při vyjždění laktátu. Práce ukazuje na obavy sportovců před vznikem hypoglykemie, která může být příčinou ukončení závodu.

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

## Léčba agonisty GLP-1 je spojena s nižším výskytem závažných renálních příhod než léčba DPP-4 inhibitory

**Velká kohortová studie vycházející z národních registrů Švédska, Dánska a Norska porovnávála výskyt závažných renálních příhod u pacientů s diabetem 2. typu a nově nasazeným agonistou receptorů pro glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1 RA) nebo nově nasazeným inhibitelem dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4i) v běžné klinické praxi.**

### Metody

Studie probíhala v letech 2010–2016. Zařadila 38 731 pacientů s nově nasazenou léčbou GLP-1 RA, z nichž 92,5 % užívalo liraglutid, 6,2 % exenatid, 0,7 % lixisenatid a 0,6 % dulaglutid, a stejný počet pacientů s nově nasazeným DPP-4i odpovídajícího věku, pohlaví a propensity skóre. Průměrný věk pacientů byl 59 let (SD  $\pm 10$  let) a 18 % z nich mělo kardiovaskulární onemocnění. Průměrná doba sledování byla 3 roky. Hlavní sledovaný parametr

byl složený a tvořily ho nutná náhrada funkce ledvin, úmrtí z renálních příčin a hospitalizace z důvodu renální příhody. Sekundárními sledovanými parametry byly jednotlivé složky primárního sledovaného parametru jednotlivě.

### Výsledky

K závažné renální příhodě došlo u 570 pacientů léčených GLP-1 RA, což znamená incidenci 4,8 příhody na 1 000 pacientoroků, a u 722 pacientů s DPP-4i, což dává incidenci 6,3 příhody na 1 000 pacientoroků (HR = 0,76, 95% CI 0,68–0,85, absolutní rozdíl -1,5 příhody na 1 000 pacientoroků). Pokud se týká jednotlivých složek složeného sledovaného parametru, léčba GLP-1 RA v porovnání s DPP-4i významně snížila incidenci nutné náhrady funkce ledvin (HR = 0,73, 95% CI 0,62–0,87) a hospitalizace z důvodu renální příči-





ny (HR = 0,73, 95% CI 0,65–0,83). Mortalita z renálních příčin nevykázala statisticky významný rozdíl mezi terapeutickými skupinami (HR = 0,72, 95% CI 0,48–1,10). Při analýze zahrnující pouze dobu užívání léčby (cenzorování pacientů při vysazení léčby nebo převedení na jiný lék) činil HR pro primární sledovaný parametr 0,60 (95% CI 0,49–0,74) ve prospěch GLP-1 RA.

## Komentář

Je obecnou pravdou, že pacienti s diabetem 2. typu mají vysoké riziko vzniku/progrese chronického onemocnění ledvin (CKD, chronic kidney disease) a chronického selhání funkce ledvin<sup>1</sup>. Je proto pochopitelná snaha o vývoj nových léčiv, která by mohla být zavedena do každodenní praxe a současně přinesla profit pro pacienty s diabetem a CKD<sup>2</sup>.



Agonisté receptoru pro glucagon-like peptid 1 (GLP-1 RA) představují skupinu léčiv určených pro léčbu diabetu 2. typu, která současně vykazuje prospěšné efekty na renální výstupy těchto pacientů. Ve studii *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER)* vykazovali pacienti s vysokým kardiovaskulárním rizikem, randomizovaní na léčbu liraglutidem versus placebo, nižší míru složeného renálního výstupu, včetně nově se vyskytující či přetrvávající makroalbuminurie, přetrvávajícího zdvojnásobení hodnoty sérového kreatininu, vstupu do programu náhrady funkce ledvin (RRT, renal replacement therapy) a úmrtí v důsledku onemocnění ledvin (renal death) (15,0 versus 19,0 případů na 1 000 pacientoroků, míra rizika [HR] = 0,78 [95% CI 0,67–0,92])<sup>3</sup>. Podobná zjištění byla pozorována u kompozitních renálních výstupů ve studii se semaglutidem (SUSTAIN-6) hodnotících kardiovaskulární a jiné dlouhodobé efekty léčby semaglutidem u pacientů s diabetem 2. typu (HR = 0,64 [0,46–0,88])<sup>4</sup> a ve studii s dulaglutidem *Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND)* (HR = 0,85 [0,77–0,93])<sup>5</sup>.

## Závěr

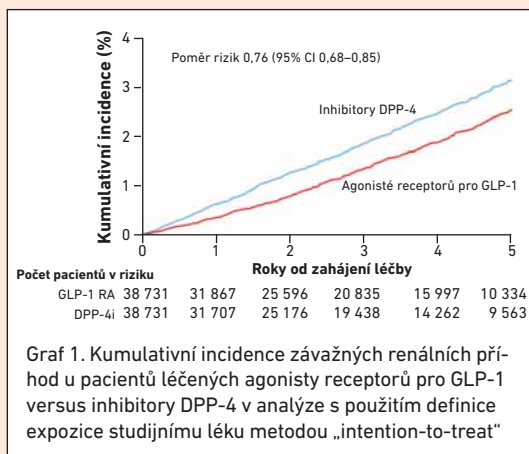
Tato analýza dat z národních registrů tří severoevropských zemí ukázala, že léčba GLP-1 RA snižuje výskyt závažných renálních příhod v porovnání s DPP-4i.

Zdroj: Pasternak B, Wintzell V, Eliasson B, et al. Use of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Risk of Serious Renal Events: Scandinavian Cohort Study. *Diabetes Care* 2020; 43: 1326–1335.

Zatímco GLP-1 RA nabízejí cenné léčebné možnosti pro pacienty s diabetem 2. typu, jejich případný pozitivní vliv na renální parametry v běžné klinické praxi zůstává nejasný. V klinických studiích, ve kterých byly hodnoceny renální výsledky, byly výsledky hodnoceny na základě parametrů makroalbuminurie, zatímco analýzy „tvrdých“ koncových bodů, včetně progresu do RRT, byly neprůkazné kvůli omezenému celkovému počtu příhod/událostí<sup>3–5</sup>. Kromě toho, studie kardiovaskulárních výsledků GLP-1 RA zahrnovaly pacienty, u kterých se předtím vyskytlo kardiovaskulární onemocnění, nebo ty, u kterých bylo vysoké kardiovaskulární riziko.

V referované práci s designem kohortové studie autoři použili data z celostátních registrů Švédska, Dánska a Norska k hodnocení klinické renální účinnosti GLP-1 RA. Použití GLP-1 RA se poilo se signifikantně nižším rizikem primárního složeného výsledku závažných renálních příhod (sestavajících ze vstupu do RRT, úmrtí v důsledku onemocnění ledvin a hospitalizace z důvodu renálních příhod) ve srovnání s aktivním komparátorem (inhibitory DPP-4) (Graf č. 1). Asociace byla významná pro RRT i pro hospitalizace z důvodu renální příhody, nikoli však pro úmrtí v důsledku renálních příčin, ačkoli odhad byl podobný jako u jiných sekundárních výsledků.

Přestože klinické studie s GLP-1 RA prokázaly příznivé účinky na makroalbuminurii<sup>3–6</sup>, vliv na „tvrdé“ klinické výstupy, včetně RRT, byl nejasný kvůli omezenému počtu příhod nebo proto, že takové renální výsledky prostě nebyly reportovány<sup>6,7</sup>. S využitím celostátních dat z běžné zdravotní péče ve třech uvedených zemích však výsledky reportované



Graf 1. Kumulativní incidence závažných renálních příhod u pacientů léčených agonisty receptorů pro GLP-1 versus inhibitory DPP-4 v analýze s použitím definice expozice studijnímu léku metodou „intention-to-treat“

práce naznačují, že i přes její observační design lze zjištěné renoprotektivní účinky GLP-1 RA promítnout do běžné klinické praxe, především s ohledem na pozitivní efekt na závažné renální komplikace, včetně zahájení RRT a hospitalizace z důvodu renálních příhod. Dále je důležité poznamenat, že asociace mezi léčbou GLP-1 RA a sníženým rizikem závažných renálních příhod byla pozorována u pacientů (při zařazování do kohorty) se závažným kardiovaskulárním onemocněním i bez něj a také u pacientů s CKD i bez něj. Reportovaná studie navíc rozšířila data (s použitím dat ze skandinávského registru z klinických studií) i z předchozí observační studie, jež ukázala, že použití liraglutidu bylo spojeno se sníženým rizikem závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod<sup>8</sup>.

Dále je zajímavý fakt, že v reportované studii bylo snížení renálního rizika hodnoceno na základě asociace GLP-1 RA a primárních výsledků pozorované pouze během prvních dvou let od vstupu do kohorty, zatímco během dalších 3–5 let autoři nepozorovali žádné statisticky významné konsekvence. I když primární analýzy směřovaly k odhadu komplexního efektu zahájení léčby GLP-1 RA na renální výstupy (metodou „intention to treat“), zjištěná rozdílná míra asociace v průběhu doby studie je pravděpodobně vysvětlitelná „on-treatment“ účinkem GLP-1 RA a relativně krátkým trváním léčby u řady zařazených pacientů. Navíc se autoři studie snažili omezit možný efekt „confounding“ rizika (záměna rizika, jež způsobuje daný jev)

a proto použili metodu propensity skóre, které jednak zahrnovalo širokou škálu charakteristik zařazených pacientů a jednak omezili zařazování nových pacientů do studie jen na ty, kteří neměli v anamnéze informaci o užívání ani jednoho ze studovaných léků.

Pokud jde o léčivo použité jako komparátor, autoři se rozhodli pro inhibitory DPP-4, které se používají v podobných klinických situacích a v podobném stadiu onemocnění. Současně dalším důvodem byl i fakt, že inhibitory DPP-4 nemají žádné nebo pouze omezené účinky na renální výstupy, i když v tomto smyslu je k dispozici méně dat<sup>9</sup>. Např. ve studii Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus–Thrombolysis in Myocardial Infarction 53 (SAVOR-TIMI 53) míra složeného renálního výstupu (definovaného jako zdvojnásobení hodnoty sérového kreatininu, vstup do chronické dialyzační léčby či podstoupení transplantace ledvin a dosažení hodnoty sérového kreatininu > 6,9 mg/dl / > 600 μmol/l) byla podobná u všech pacientů, tedy u těch podstupujících léčbu DPP-4, i u těch užívajících placebo (2,2 % versus 2,0 %, HR = 1,08 [95% CI 0,88–1,32]<sup>10</sup>). Podobně i ve studii Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care (EXAMINE) změny v eGFR a četnost vstupu do chronické dialýzy byly obdobné u obou skupin, tj. léčených alogliptinem versus placebem<sup>11</sup>. Konečně i ve studii Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin (CARMELINA) se v případě linagliptinu versus placebo významně neprojeví rozdíly v sekundárním renálním kompozitním výsledku<sup>12</sup> a ve studii Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin (TECOS) byl reportován pokles eGFR klinicky podobný v obou větvích studie, tedy aktivní léčba versus placebo. Přitom průměrná délka follow-upu ve studii TECOS představovala jen 72 % doby sledování pacientů ve srovnání s námi reportovanou studií s léčbou inhibitory DPP-4<sup>13</sup>. Závěrem k problematice efektu DPP-4 inhibitorů na renální rizika je však nutno konstatovat, že pokud nebyly neutrální stran těchto rizik, tak by to znamenalo, že míra rizika snížení závažných renálních příhod spojených s GLP-1 RA může být v reportované studii podhodnocena.



Reportovaná studie vykazuje jistá omezení. Za prvé, autoři analyzovali GLP-1 RA jakožto třídu léčiv – přitom nejčastějšími GLP-1 RA byly jen dva zástupci této skupiny, tedy liraglutid (92,5 % z celkové doby sledování uživatelů GLP-1 RA) a exenatid (6,2 %). Závěry studie jsou tedy primárně aplikovatelné na liraglutid a, jak bylo očekáváno, výsledky byly podobné jako v předchozích analýzách pacientů, kteří dostávali liraglutid versus inhibitory DPP-4<sup>9</sup>. Posouzení závažných renálních příhod u ostatních GLP-1 RA proto zůstává předmětem dalšího výzkumu. Za druhé, expozice studijnímu léčivu byla hodnocena na základě naplnění daných podmínek studie, a proto případná nízká adherence k užívání studijního léku mohla ovlivnit výsledky až směrem k nulové/negativní hodnotě. Za třetí, ačkoli stanovení kódů a diagnóz zaznamenávaných do skandinávských zdravotních registrů obecně vykazují vysokou citlivost a pozitivní prediktivní hodnotu<sup>14,15</sup>, ověřovací studie konkrétních kódů použitých k definování výsledku v reportované studii nebyla provedena. Nakonec je potřeba konstatovat, že i když autoři použili aktivní komparátor, design definovaného „nového subjektu studie“ a zahrnuli i širokou škálu charakteristik pacientů za použití propensity skóre, observační povaha studie znamená, že neměřené a reziduální „confounding“ faktory nelze vyloučit. Je proto pochopitelné, že i vlivem postmarketingových zpráv o akutním poškození ledvin<sup>16</sup>, se používání GLP-1 RA u pacientů s poškozením ledvin doporučuje jen s opatrností a naopak, používání DPP-4 inhibitorů může být častější i u pacientů s horší renální prognózou.

Snížení rizika spojené s použitím GLP-1 v reportované studii nastalo krátce po zahájení léčby a přetrvávalo v primárních analýzách během prvních dvou let sledování a dále po celou dobu studie v „as-treated“ analýzách. Avšak mechanismy, kterými mohou GLP-1 chránit ledviny, a zejména načasování léčby GLP-1 RA s ohledem na jejich zřetelné renoprotektivní účinky, ještě nejsou zcela objasněny. Bylo naznačeno, že GLP-1 RA mohou pozitivně ovlivňovat renální výstupy působením na tělesnou hmotnost<sup>17</sup>, krevní tlak<sup>18,19</sup>, postprandiální lipidový profil<sup>19</sup> a zánět nebo fibrózu<sup>18</sup>. GLP-1 mohou také ovlivnit hemodynamiku ledvin, ačkoli

to nebylo stoprocentně prokázáno v mechanisticky pojatých klinických studiích.

Závěrem lze říci, že v této analýze celostátních registrů ze tří zemí bylo použito GLP-1 ve srovnání s inhibitory DPP-4 spojeno se sníženým rizikem závažných renálních příhod.

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

Zdroje:

1. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 510–533.
2. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, et al. ADVANCE-Collaborative Group. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2013; 83: 517–523.
3. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 839–848.
4. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–1844.
5. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. REWIND Investigators. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 131–138.
6. Muskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 859–869.
7. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228–1239.
8. Svanström H, Ueda P, Melbye M, et al. Use of liraglutide and risk of major cardiovascular events: a register-based cohort study in Denmark and Sweden. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 106–114.
9. Muskiet MHA, Wheeler DC, Heerspink HJL. New pharmacological strategies for protecting kidney function in type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 397–412.
10. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–1326.
11. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in



- patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–1335.
12. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. CAR-MELINA Investigators. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 69–79.
  13. Cornel JH, Bakris GL, Stevens SR, et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on kidney function and respective cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: outcomes from TECOS. *Diabetes Care* 2016; 39: 2304–2310.
  14. Schmidt M, Schmidt SAJ, Sandegaard JL, et al. The Danish National Patient Registry: a review of content, data quality, and research potential. *Clin Epidemiol* 2015; 7: 449–490.
  15. Ludvigsson JF, Andersson E, Ekbom A, et al. External review and validation of the Swedish national inpatient register. *BMC Public Health* 2011; 11: 450.
  16. NovoNordisk. VICTOZA: liraglutide injection: highlights of prescribing information [Internet], 2017. Available from <http://www.novo-pi.com/victoza.pdf>. Accessed 15 March 2018.
  17. Sun F, Chai S, Li L, et al. Effects of glucagon like peptide-1 receptor agonists on weight loss in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 157201.
  18. Muskiet MHA, Tonneijck L, Smits MM, et al. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13: 605–628.
  19. Muskiet MHA, Tonneijck L, Smits MM, et al. Pleiotropic effects of type 2 diabetes management strategies on renal risk factors. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 367–381.

## Porovnání aplikace inzulínu se systémem uzavřené smyčky s řídicím algoritmem v mobilním telefonu (CLC) a se systémem senzoru a pumpy (SAP) u diabetu 1. typu

**Randomizovaná, otevřená, multicentrická tříměsíční studie porovnávala čas strávený v hypoglykémii a v hyperglykémii při použití mobilního systému řízení aplikace inzulínu s uzavřenou smyčkou (CLC, kdy kontrolní algoritmus provádí mobilní elektronické zařízení uživatele, např. chytrý telefon) a systému senzoru a pumpy (SAP) u 127 pacientů s diabetem 1. typu.**

### Metody

Hodnocení mělo 2 primární cíle: prokázat superioritu CLC oproti SAP z hlediska času stráveného v hypoglykémii (< 3,9 mmol/l) a noninferioritu CLC v porovnání se SAP z hlediska času stráveného v hyperglykémii (> 10 mmol/l) podle kontinuálního monitorování glykémie. Studie proběhla od listopadu 2017 do května 2018. Zařazení pacienti museli mít diabetes 1. typu déle

než 1 rok, být starší 14 let a mít vstupní hodnotu  $HbA_{1c} < 91$  mmol/mol.

### Výsledky

Čas v hypoglykémii klesl ve skupině s CLC z 5 % při vstupu do studie na 2,4 % během sledování a ve skupině se SAP ze 4,7 % na 4,0 % (průměrný rozdíl -1,7 %, 95% CI -2,5 až -1,0 %,  $p < 0,0001$  pro superioritu). Čas v hyperglykémii klesl ve skupině s CLC ze 40 % při vstupu do studie na 34 % během sledování a ve skupině se SAP ze 43 % na 39 % (průměrný rozdíl -3,0 %, 95% CI -6,1 až +0,1 %,  $p < 0,0001$  pro noninferioritu).

### Závěr

Studie prokázala, že mobilní CLC je vhodný systém pro aplikaci inzulínu u diabetiků 1. typu a při-



náší některé výhody oproti vestavěnému systému, pokud je zachována stabilní konektivita mezi jednotlivými komponentami.

Zdroj: Kovatchev B, Anderson SM, Raghinaru D, et al. Randomized Controlled Trial of Mobile Closed-Loop Control. *Diabetes Care*. 2020 Mar; 43(3): 607–615.

## Komentář

Bylo by krásné, kdyby pacienti s diabetem 1. typu stačilo implantovat pankreatické ostrůvky upravené tak, aby je tělo nemělo tendenci odhrobit a pacient by jen čas od času přišel na kontrolu, zda vše funguje tak, jak má. Nebylo by nutné měřit si glykemie, aplikovat inzulín, řešit hypoglykemie a člověk by ani nemusel nosit na těle nějaký přístroj... Nám, diabetologům, by sice ubylo práce, ale to bychom nějak vyřešili. Jenže popsané biologické řešení úplné inzulínopenie je zatím utopie, byť výzkum tímto směrem pokračuje. Diabetologové se tedy nemusí obávat, že by přišli o živobytí (spíš naopak) a pacientům skýtá reálnou naději na zlepšení kompenzace, t.č. pouze řešení technické.



Optimalizace technického řešení, tj. automatického dávkování inzulínu inzulínovou pumpou podle aktuální glykemie a trendu jejího vývoje (exaktně řečeno dle koncentrace glukózy v intersticiu), velmi pokročila díky vývoji zaměřenému na glukózové senzory a na algoritmy řídicí úpravu dávky inzulínu. Příslušné algoritmy mohou pak „běhat“ buď přímo v inzulínové pumpě tak, jak je tomu u dvou v současnosti již schválených systémů nebo mohou být integrovány do „mobilní platformy“, tj. například do mobilního telefonu.

Nic nemá ale jen samé výhody. Vždy se najde nějaká ta nevýhoda. Zřejmě výhody použití mobilního telefonu, jak se v článku dočtete, jsou celkem tři. První je fakt, že mobilní telefon patřičných technických parametrů má dnes hodně lidí a takové přístroje propojitelné s lecčím jsou tedy již běžnou součástí našeho života. Další výhodou je to, že obvykle si mobil nepořizujeme na velmi dlouhou dobu, ale za nějaký čas si koupíme novější model. Takto je tedy snazší „držet krok“ i s technickým pokrokem ve vývoji řídicích algoritmů. A v poslední řadě je zde nezpochybnitelná psychologická

výhoda. Když budete něco dělat s telefonem například v restauraci, nikomu to nepřijde divné a vy přitom budete třeba zadávat obsah sacharidů do bolusového kalkulátoru. Pokud kvůli stejné operaci musíte vyndat z pod oblečení inzulínovou pumpu a nepoučené okolí například zahlédne, že máte na těle přístroj sice vypadající jako mobil, ale z kterého vede hadička, mohou vás v lepším případě považovat za mimozemšťana a v horším za teroristu...

A co nevýhody? Nevýhodou je spolehlivost konektivity mezi jednotlivými prvky systému, do kterého je tedy navíc ještě vřazen další přístroj. A to se ukázalo být příslovečnou „Achillovou patou“ tohoto technického řešení i ve studii, jejíž výsledky jsou obsahem článku.

Ve studii byly proti sobě srovnávány na úctyhodném počtu účastníků systém CLC (closed-loop control tj. uzavřená smyčka), kdy příslušný software (inControl AP software) byl nainstalován do mobilního telefonu, s dnes již „klasikou“, tj. s terapií SAP (Sensor Augmented Pump). Co si tedy pod systémem CLC představit? Pacient měl inzulínovou pumpu Accu-Chek Spirit Combo, senzor a transmitter Dexcom (G4 nebo G5) a samozřejmě ten mobil s nainstalovaným softwarem. Propojení bylo zajištěno přes Bluetooth, resp. Bluetooth Low Energy a inControl Cloud, který umožňuje externí kontrolu pacienta, ale tato nebyla v této studii využívána. Používaný algoritmus upravuje dávku inzulínu à 5 minut, má v sobě zabudovaný bezpečnostní (proti-hypoglykemický) modul a je naprogramován tak, aby glykemie ráno byla v rozmezí 6,1–6,7 mmol/l. Prandiální dávku inzulínu zadávali pacienti s využitím bolusového kalkulátoru. Autorům této multicentrické studie šlo zejména o prokázání, že CLC s mobilní platformou je lepší než SAP, co se týká hypoglykemií (doba, kdy má pacient glykemie méně než 3,9 mmol/l) a není horší s ohledem na dobu strávenou v hyperglykemií (doba, kdy je glykemie vyšší než 10 mmol/l). Pro



úplnost jen připomenou, že terapie SAP při aktivaci příslušné („protihipoglykemické“) funkce umožňuje pouze automatické zastavení bazální dávky s ohledem na hypoglykemii, ale pumpa bazální dávku při vzestupu glykemie automaticky nezvyšuje. Není tedy překvapivé, že studie své cíle naplnila a uživatelé CLC měli zajištěné krásné a stabilní glykemie zejména v noci, což je důležité s ohledem na bezpečnost a rovněž je výhodné, když pacient vstupuje do nového dne s dobrou glykemií.

Nicméně účastníci studie používali CLC pouze 69 % času (tato hodnota je medián, rozpětí doby užívání CLC módu bylo 50–80 %) a příčinou byla zejména ztráta konektivity. Třicet účastníků z celkového počtu 65 randomizovaných do CLC skupiny navíc postihl nepříjemný problém, pro který musel být CLC mód dočasně přerušeno. Šlo o to, že systém začal vypočítávat dávku inzulínu podle neaktuálních hodnot koncentrace glukózy, protože nastal problém v přenosu glykemických dat. Naštěstí tato malfunkce nevedla k žádnému negativnímu zdravotnímu dopadu na pacienta.

Vývoj opravdu pokračuje překotným způsobem. Tato studie v délce trvání 13 týdnů probíhala na přelomu let 2017 a 2018. V publikování ji ale „předběhla“ mladší sesterská studie pocházející od stejných autorů, která po dobu 6 měsíců

srovnávala CLC zabudovaný v inzulínové pumpě (jedná se o technologii Control IQ využívající stejný inControl algoritmus jako výše uváděná mobilní platforma) se SAP.

V každém případě nám výsledky této studie jasně připomínají, že každá technika může selhat a že otázka přenosu dat (rychlost přenosu, zachování jejich integrity, ale v neposlední řadě i bezpečnosti dat) musí být prioritou při přípravě a uvádění do života nových „smart“ technologií, a to zejména pokud mají mít zdravotnické využití. Stále tedy platí staré vojenské úsloví – „bez spojení není velení“. Jen pozor, aby nám do toho spojení nepronikl nepřítel...

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

Zdroje:

1. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, et al. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 381(18): 1707–1717. doi: 10.1056/NEJMoa1907863.
2. Haghi M, Thurow K, Stoll R. Wearable Devices in Medical Internet of Things: Scientific Research and Commercially Available Devices. *Health Inform Res.* 2017; 23(1): 4–15. doi: 10.4258/hir.2017.23.1.4.
3. Muzny M, Henriksen A, Giordanengo A, et al. Wearable sensors with possibilities for data exchange: Analyzing status and needs of different actors in mobile health monitoring systems. *Int J Med Inform.* 2020; 133: 104017. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2019.104017.

## Semaglutid potvrzuje výrazné zlepšení kompenzace glykemie a pokles tělesné hmotnosti i v reálné praxi

**V rámci kongresu Americké diabetologické asociace byly v červnu 2020 publikovány výsledky 2 studií s agonisty receptorů pro GLP-1 (GLP-1 RA) provedených v podmínkách reálné praxe. Ve studii PATHWAY se jednalo o porovnání různých možností intenzifikace léčby diabetu 2. typu nedostatečně kompenzovaného 2 antidiabetiky. Největšího snížení glykovaného hemoglobinu ( $HbA_{1c}$ ) a tělesné hmotnosti bylo dosaženo při přidání GLP-1 RA.**

**Studie EXPERT dále ukázala, že i změna léčby z jakéhokoliv GLP-1 RA na semaglutid je spojena s poklesem  $HbA_{1c}$  a tělesné hmotnosti pacientů.**

### Studie PATHWAY

První práce porovnávala intenzifikaci léčby pacientů s diabetem 2. typu nedostatečně kompenzovaných 2 perorálními antidiabetiky. Využila údaje



z databáze USA Explorys z období od 3. 1. 2013 do 31. 10. 2018. V té době ještě nebyl v USA schválen semaglutid. Porovnávalo bylo přidání GLP-1 RA, jiného perorálního antidiabetika a inzulínu. Tyto tři kohorty byly vyváženy podle propensity score matching. Zařazeni byli dospělí pacienti s preskripcí 2 různých perorálních antidiabetik v průběhu 180 dní před preskripcí dalšího antidiabetika. Analyzovány byly údaje od 4 792 osob s měřenými hodnotami HbA<sub>1c</sub> a od 3 927 s měřenou tělesnou hmotností.

Jak ukázaly výsledky, přidání GLP-1 RA bylo spojeno s významně vyšší pravděpodobností dosažení hladiny HbA<sub>1c</sub> < 7 % a snížení tělesné hmotnosti než jiná perorální antidiabetika. Ještě větší přínos přidání GLP-1 RA byl pozorován v porovnání s přidáním inzulínu.

## Studie EXPERT

Autoři této práce využili údaje o preskripcích z americké databáze Explorys k 12. květnu 2019. Analyzovali dospělá s diabetem 2. typu s nejméně 1 preskripcí semaglutidu a preskripcí jakéhokoliv jiného GLP-1 RA během předcházejícího roku, u nichž byl stanoven HbA<sub>1c</sub> a tělesná hmotnost během 90 dnů před preskripcí semaglutidu a za

6 a po 12 měsících po jeho nasazení. Nalezli 365 takových pacientů s naměřenými hodnotami HbA<sub>1c</sub> a 480 pacientů s požadovanými údaji o tělesné hmotnosti.

Výsledky ukázaly, že nezávisle na předchozím podávaném GLP-1 RA klesl po nasazení semaglutidu HbA<sub>1c</sub> o 2,2 % u pacientů se vstupní hodnotou HbA<sub>1c</sub> > 9 % a o 1,1 % u pacientů se vstupním HbA<sub>1c</sub> > 7 %. Tento pokles přetrvával i po 12 měsících. Tělesná hmotnost se po převedení na semaglutid snížila průměrně o 2,2 kg za 6 měsíců a o 3,5 kg za 12 měsíců.

## Závěr

Dvě samostatné studie ukázaly, že v reálné praxi mají pacienti s diabetem 2. typu nekompenzovaným 2 antidiabetiky největší šanci na dosažení cílových hodnot HbA<sub>1c</sub> a poklesu tělesné hmotnosti při přidání GLP-1 RA, a také, že převedení z jakéhokoliv GLP-1 RA na semaglutid je spojeno s poklesem HbA<sub>1c</sub> a tělesné hmotnosti.

Zdroj: Tisková zpráva NovoNordisk. Switching to Ozempic® from another GLP-1 RA significantly reduced blood sugar and weight in people with type 2 diabetes in routine clinical practice. 13. 6. 2020. Dostupné na <https://www.novonordisk.com/bin/getPDF.2318291.pdf>

## Komentář

Kongres Americké diabetologické asociace v červnu 2020 byl sice „jenom“ virtuální, ale přesto přinesl řadu zajímavých výsledků. Jedním z nich je prezentace dvou studií s agonisty GLP-1 receptorů (GLP-1 RA) provedených v podmínkách reálné praxe. První studie PATHWAY srovnávala vliv různých typů intenzifikace léčby neuspokojivě kompenzovaných pacientů s diabetem 2. typu na dvojkombinaci perorálních antidiabetik. Studie využila údajů z americké databáze Explorys z období od 3. 1. 2013 do 31. 10. 2018. Porovnávalo bylo přidání jiného perorálního antidiabetika, GLP-1



RA nebo inzulínu. Aby bylo možné kohorty přímo porovnávat bylo využito metody propensity score matching. Zařazeni byli dospělí pacienti s preskripcí 2 různých perorálních antidiabetik v průběhu 180 dní před preskripcí dalšího antidiabetika. Analyzovány byly údaje od 4 792 osob s měřenými hodnotami HbA<sub>1c</sub> a od 3 927 s měřenou tělesnou hmotností. Přidání GLP-1 RA bylo spojeno s významně vyšší pravděpodobností dosažení hladiny HbA<sub>1c</sub> < 7 % a snížení tělesné hmotnosti než využití jiných perorálních antidiabetik. Ještě větší rozdíl v pozitivních efektech přidání GLP-1 RA byl pozorován v porovnání s nasazením léčby inzulínem. Pro upřesnění je potřeba ještě uvést, že ve sledovaném období byla jen velmi malá část pacientů léčena



nejúčinnějším GLP-1 RA semaglutidem, který v té době ještě nebyl na trhu v USA dostatečně dlouho využíván.

I druhá studie s názvem EXPERT využila k analýze údaje o preskripci z americké databáze Explorys k 12. květnu 2019. Analyzováni byli dospělí pacienti s diabetem 2. typu s nejméně jednou preskripcí semaglutidu a zároveň preskripcí jakéhokoliv jiného GLP-1 RA během předcházejícího roku, u nichž byl stanoven  $HbA_{1c}$  a tělesná hmotnost během 90 dnů před preskripcí semaglutidu a za 6 a po 12 měsících po jeho nasazení. Nalezeno bylo 365 pacientů s naměřenými hodnotami  $HbA_{1c}$  a 480 pacientů s požadovanými údaji o tělesné hmotnosti. Výsledky ukázaly, že nezávisle na konkrétním předchozím podávaném GLP-1 RA klesl po nasazení semaglutidu  $HbA_{1c}$  o 2,2 % u pacientů se vstupní hodnotou  $HbA_{1c} > 9\%$  a o 1,1 % u pacientů se vstupním  $HbA_{1c} > 7\%$ . Tento pokles přetrval i po 12 měsících. Tělesná hmotnost se po převedení na semaglutid snížila průměrně o 2,2 kg za 6 měsíců a o 3,5 kg za 12 měsíců.

V obou případech se jedná o velmi zajímavé výsledky, které naznačují nové velmi atraktivní možnosti léčby diabetu 2. typu. Studie PATHWAY jasně ukazuje, že nasazení GLP-1 RA v relativně časném stadiu diabetu 2. typu (ještě před nasazením inzulínu) je smysluplným krokem, který vede k lepší kompenzaci diabetu a poklesu hmotnosti. Z prospektivních kardiovaskulárních studií víme, že liraglutid, dulaglutid i semaglutid jsou navíc spojeny s významnou kardioprotektivitou i nefroprotektivitou. V úvahu bychom jistě měli brát i komfort pro pacienta zejména u dulaglutidu a semaglutidu aplikovaného pouze 1x týdně a minimální riziko hypoglykemie. Bohužel proti praktickému využití těchto výhod stojí v České republice úhradový systém, který plnou úhradu GLP-1 agonistů omezuje pouze na pacienty s výrazně dekompenzovaným diabetem a obezitou 2. a vyššího stupně.

Možná ještě zajímavější jsou výsledky studie EXPERT prokazující klinicky významné snížení

glykovaného hemoglobinu i tělesné hmotnosti po nahrazení různých GLP-1 agonistů semaglutidem. Výsledky jsou velmi nadějně a ukazují, že ani u pacientů, kde není zlepšení kompenzace diabetu při léčbě jinými GLP-1 RA dostatečné, máme ještě jinou možnost než intenzifikaci přidáním inzulínu či převedením na fixní kombinaci inzulín/GLP-1 RA. Možná, že řada z vás již tuto možnost i ve své klinické praxi vyzkoušela. Sám mohu říci, že účinnost semaglutidu zejména v dávce 1 mg 1x týdně je skutečně u většiny pacientů vyšší než u jiných GLP-1 agonistů.

Samozřejmě, že výše popsané výsledky je potřeba interpretovat uvážlivě a uvědomit si limity citovaných studií. Obě studie byly založeny na retrospektivní analýze dat o preskripci z americké databáze Explorys. Takováto analýza může naznačit a ukázat existující rozdíly a vždy je třeba výsledky interpretovat v kontextu dalších studií optimálně včetně přímého randomizovaného srovnání různých přístupů. Výsledky studie PATHWAY lze jistě dobře doplnit řadou přímých porovnání účinnosti a bezpečnosti GLP-1 RA s perorálními antidiabetiky a inzulínem, jejich závěry odpovídají výsledkům studie.

Efekt převedení pacientů z různých GLP-1 agonistů na semaglutid je v současné době studován v probíhající prospektivní studii SWITCH, jejíž výsledky by měly být v horizontu několika let také k dispozici. V České republice můžeme jen doufat, že nadějně výsledky studií s GLP-1 RA se více odrazí v ochotě plátců hradit tuto účinnou léčbu. Je bohužel smutnou skutečností, že úhradová omezení se za celou dobu od zavedení GLP-1 RA do terapie diabetu 2. typu vůbec nezměnila. Třeba teď nastal ten správný čas, i s ohledem na to, že nespokojivě kompenzovaný obézní diabetik 2. typu je jednoznačně nejrizikovějším pacientem i z hlediska komplikací nákazy COVID-19.

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





## Kardiovaskulární bezpečnost ertugliflozinu potvrdila studie VERTIS CV

**Na kongresu ADA 2020 byly publikovány výsledky studie VERTIS CV. Prokázaly noninferioritu ertugliflozinu v porovnání s placebem při snížení výskytu kardiovaskulárních (KV) příhod u pacientů s diabetem 2. typu (DM2) a známým KV onemocněním. Zjištěné účinky ertugliflozinu, zejména ohledně srdečního selhání, odpovídaly přínosu pozorovanému u třídy inhibitorů SGLT2.**

### Design studie

Cílem studie VERTIS CV bylo zhodnotit KV bezpečnost ertugliflozinu u pacientů s DM2 a známým aterosklerotickým KV onemocněním. Pacienti byli randomizováni k užívání ertugliflozinu 5 mg, ertugliflozinu 15 mg nebo placeba. Zařazení pacienti museli být starší 40 let, mít DM2 a hladinu HbA<sub>1c</sub> 53–91 mmol/l při stabilní dávce antidiabetik nejméně 8 týdnů před zařazením, a diagnostikované aterosklerotické onemocnění postihující koronární, cerebrovaskulární nebo periferní řečiště. Nesměli mít glomerulární filtraci < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a srdeční selhání třídy NYHA III/IV. Délka sledování činila 3,5 roku. Primární sledovaný parametr byl složený a zahrnoval úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu (IM) nebo cévní mozkovou příhodu (CMP).

### Populace ve studii

Zařazeno bylo 8 246 osob průměrného věku 64,5 roku, z nichž bylo 30 % žen. Průměrná délka trvání diabetu byla 13 let. Metformin užívalo 76 % pacientů, inzulin 48 %, GLP-1 RA 3,5 %. ICHS mělo 76 % pacientů, po prodělaném IM bylo 48 % a cerebrovaskulární onemocnění mělo 23 % pacientů. Statin užívalo 82 % a protidestičkovou léčbu 85 % zařazených.

### Výsledky

Primární sledovaný parametr byl ve skupině s ertugliflozinem i ve skupině s placebem zaznamenán u 11,9 % pacientů (HR = 0,97, 95% CI 0,85–1,11,

$p < 0,001$  pro noninferioritu). Srovnatelný byl i výskyt jednotlivých složek primárního sledovaného parametru. K úmrtí z KV příčin došlo u 1,8 % pacientů s ertugliflozinem a u 1,9 % s placebem, k IM u 1,7 %, resp. u 1,6 % pacientů a k CMP u 0,8 % pacientů v obou skupinách. Léčba ertugliflozinem byla spojena s významně nižším rizikem hospitalizace pro srdeční selhání (2,5 % vs. 3,6 %,  $p = 0,006$ ), s větším poklesem HbA<sub>1c</sub> po 18 týdnech léčby při obou dávkách ( $p < 0,0001$ ), a s větším snížením tělesné hmotnosti (o 2,4 kg při dávce 15 mg a o 2,8 kg při dávce 5 mg v porovnání s placebem). Sledované renální parametry (úmrtí z renálních příčin, nutná náhrada funkce ledvin, zdvojnásobení sérového kreatininu) vykázaly pouze trend k lepším výsledkům ve skupině s ertugliflozinem. Výskyt hypoglykemie byl u aktivní léčby srovnatelný s placebem (27,2 % vs. 28,8 %), podobně jako výskyt amputací (2,0 vs. 1,6 %,  $p > 0,05$ ). U ertugliflozinu byla zjištěna vyšší četnost infekcí močových cest (12,1 % vs. 10,2 %,  $p < 0,05$ ).

### Závěr

Ertugliflozin je 4. inhibitor SGLT2, který prokázal KV bezpečnost srovnatelnou s placebem. Zřejmě se jedná o class effect, podobně jako je tomu u snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání. Příznivý vliv na renální funkce byl u ertugliflozinu zaznamenán pouze v podobě trendu.

Zdroj: Cannon CP. Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes Trial - VERTIS CV. Virtuální kongres ADA, 16. 6. 2020. Dostupné na <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2020/06/16/11/24/vertis> (navštíveno 8. 7. 2020).

### Komentář

Diabetes mellitus je závažné chronické onemocnění provázené zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Hlavní příčinou morbidity a mortality diabetiků jsou aterosklero-





tické choroby, definované jako ICHS, cerebrovasikulární onemocnění nebo postižení periferních končetinových tepen. Neméně významným problémem diabetiků je srdeční selhání, které dále morbiditu a mortalitu zvyšuje. U diabetiků se vyskytují oba typy srdečního selhání, se zachovanou i redukovanou ejekční frakcí.

U nemocných se srdečním selháním je výskyt DM 3–4krát vyšší než u nemocných bez srdečního selhání. Léčba vlastního srdečního selhání se u diabetiků neliší oproti nemocným bez DM, ale v terapii diabetu jsou preferována anti-diabetika s prokázanou kardioprotektivou, zejména SGLT2 inhibitory (glifloziny), u nichž byl studiem opakovaně potvrzen vliv na redukci počtu hospitalizací pro srdeční selhání (EMPA-REG Outcome – empagliflozin, program Canvas – kanagliflozin, Declare-TIMI 58 – dapagliflozin).

Dalším faktorem zhoršujícím prognózu diabetiků je přítomnost mikrovaskulárních komplikací, a to zejména diabetické onemocnění ledvin, které je považováno za nezávislý rizikový faktor pro KV onemocnění a mortalitu. Potenciál k příznivému ovlivnění diabetického onemocnění ledvin mají rovněž SGLT2 inhibitory.

Čtvrtým, „nejmladším“ zástupcem gliflozinů, dostupným v České republice, je ertugliflozin.

Ertugliflozin je vysoce selektivní inhibitor sodíko-glukózoového kotransportéru 2. typu (SGLT2i), který snižuje glykemii prostřednictvím zvýšené exkrece glukózy močí, což je spojeno s osmotickou diurézou a ztrátou kalorií. Podobně jako ostatní zástupci gliflozinů, kromě glykemie snižuje i krevní tlak, tělesnou hmotnost (objem tělesného tuku, včetně viscerálního), obvod pasu, tedy další rizikové faktory metabolického syndromu.

Účinnost ertugliflozinu byla opakovaně potvrzena několika studiem programu Vertis, kde byl porovnáván s různými typy standardní terapie – s metforminem, sitagliptinem, sulfonylureovými anti-diabetiky, placebem. (VERTIS MET, VERTIS MONO, VERTIS SITA, VERTIS SU, VERTIS FACTORIAL).

Nově publikovaná randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická

studie VERTIS CV si kladla jako primární cíl potvrdit kardiovaskulární bezpečnost ertugliflozinu. Studovaná populace 8 246 diabetiků 2. typu, s délkou trvání DM 13 let, průměrným HBA<sub>1c</sub> 8,2 % dle DCCT a BMI 32, byla vysoce riziková. 100 % účastníků mělo potvrzené přítomné aterosklerotické onemocnění. Jednalo se tedy o velmi křehkou diabetickou populaci. Primární složený cíl (smrt z kardiovaskulárních příčin, nefatální IM, nefatální cévní mozková příhoda) byl zachycen v obou skupinách, placebové i ertugliflozinové, u 11,9 % účastníků. Studie tedy potvrdila noninferioritu ertugliflozinu proti placebu.

V ertugliflozinové větvi byl významně nižší výskyt hospitalizace pro srdeční selhání (sekundární cíl). Pozitivní vliv ertugliflozinu na mortalitu kardiovaskulární ani celkovou prokázán nebyl. Bylo pozorováno příznivé ovlivnění renálních parametrů ve větvi léčené ertugliflozinem, ale oproti placebu pouze statisticky nevýznamně.

Léčba ertugliflozinem byla pacienty dobře snášena. Podobně jako u jiných gliflozinů byl pozorován významně vyšší výskyt genitálních mykóz a uroinfekcí. Nebyl zachycen statisticky významný rozdíl ve výskytu amputací dolních končetin ani ve výskytu diabetické ketoacidózy.

Závěrem lze konstatovat, že studii VERTIS CV byla potvrzena kardiovaskulární bezpečnost ertugliflozinu, a tím i oprávnění k jeho používání v léčbě DM 2. typu.

Výsledky studie nezpochybňují dosud prokázané příznivé efekty SGLT2 inhibitorů na kardiorenální parametry ve smyslu class effectu. Přesto vyvstává otázka možné unikátnosti jednotlivých dosud používaných zástupců skupiny SGLT2 inhibitorů ve smyslu jejich potenciálu ovlivnit prognózu nemocných s diabetem.

MUDr. Markéta Kubíčková  
III. interní gerontometabolická klinika  
Fakultní nemocnice Hradec Králové

Zdroje:

1. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979; 59: 8–13.
2. Greenberg BH, Abraham WT, Albert NM et al. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients



- hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart failure (OPTIMIZEHF). *Am Heart J* 2007; 154(2): 277.e1–8. Dostupné z DOI. *Erratum in Am Heart J* 2007; 154(4): 646.
3. Sasso FC, Chiodini P, Carbonara O, et al. Nephropathy In Type 2 Diabetes Study Group. High cardiovascular risk in patients with Type 2 diabetic nephropathy: the predictive role of albuminuria and glomerular filtration rate. The NID2 Prospective Cohort Study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2269–2274.
  4. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287: 2570–2581.
  5. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011; 364: 829–841.
  6. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent?: results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey. *Diabetes Care* 2005; 28: 1588–1593.
  7. Haffner SM, Lehto S, Rönkä T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–234.
  8. Bertoluci MC, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2017; 9: 25.
  9. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest*, 2014, 124, 499–508.
  10. Zinman B, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2015; 373(22): 2117–2128.
  11. Neal B, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2017; 377(7): 644–657.
  12. Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2019; 380(4): 347–357.

## Renoprotektivní účinky canagliflozinu prokázané ve studii CREDENCE zatím nelze považovat za efekt celé třídy inhibitorů SGLT2

***I když 3 dokončené studie s inhibitory SGLT2 zaměřené na kardiovaskulární (KV) výsledky (CVOT: EMPA-REG OUTCOME, CANVAS a DECLARE-TIMI 58) naznačily možný renoprotektivní účinek u pacientů s diabetem 2. typu, jedinou studií se SGLT2i přímo zaměřenou na renální parametry je dodnes studie CREDENCE s canagliflozinem.***

Studie CREDENCE zařadila pacienty s vyšším renálním rizikem než CVOT a její primární sledovaný parametr zahrnoval převážně renální ukazatele. Celkový výskyt renálních sledovaných parametrů byl ve studii CREDENCE výrazně vyšší než ve všech 3 CVOT dohromady (183 příhod/4 401 pacientů vs. 69 příhod/34 322 pacientů), což dokládá vyšší statistickou sílu studie CREDENCE z hlediska renálních parametrů. Tato

studie ukázala, že léčba canagliflozinem snížila během 3 let relativní riziko složeného primárního sledovaného parametru zahrnujícího konečné stadium renálního onemocnění, zdvojnásobení sérové hladiny kreatinu nebo úmrtí z renálních či KV příčin o 30 % v porovnání s placebem. Relativní riziko čistě renálního složeného sledovaného parametru zahrnujícího konečné stadium renálního onemocnění, zdvojnásobení sérové hladiny kreatinu nebo úmrtí z renálních příčin snížil canagliflozin v porovnání s placebem v této studii o 34 %. Canagliflozin se tak stal prvním SGLT2i, který byl v USA (vedle kompenzace glykémie a snížení KV rizika) schválen ke snížení renálního rizika pacientů s diabetem 2. typu. Doporučení EASD zahrnují preferenci všech SGLT2i u diabetiků 2. typu s vysokým KV rizikem, a to nejen ke



snížení glykemie, KV mortality a rizika hospitalizace pro srdeční selhání, ale i ke snížení progresse diabetického onemocnění ledvin.

## Závěr

Dokud ale nebudou publikovány studie s ostatními SGLT2i zaměřené na renální parametry, nelze zá-

věry studie CREDENCE s canagliflozinem extrapolovat na celou třídu SGLT2i.

Zdroj: Schernthaner G, Groop PH, Kalra PA, et al. SGLT-2 Inhibitor Renal Outcome Modification in Type-2 Diabetes: Evidence from Studies in Patients with High or Low Renal Risk. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Jul; 22(7): 1024–1034.

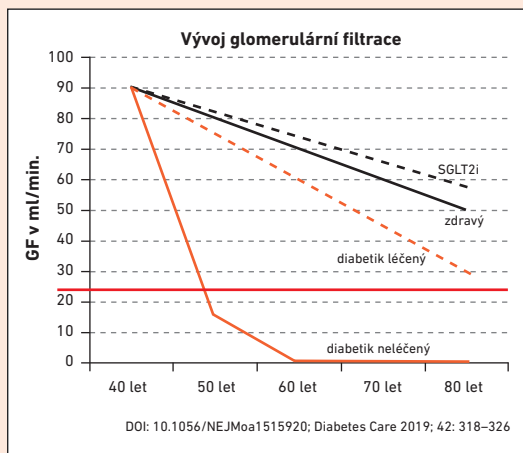
## Komentář

Nelze než souhlasit se závěrem autorů sdělení – medicína je postavena na důkazech. Pokud jsou vždy prezentovány ve stejném duchu na různých fórech, je to ta pravá „vědecká medicína“.



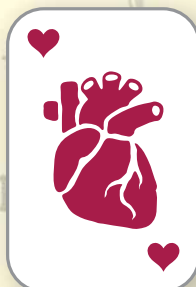
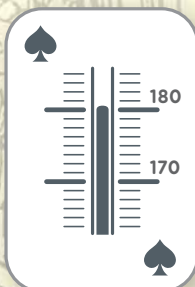
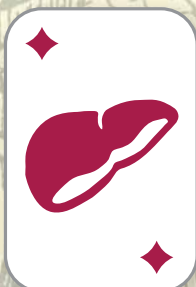
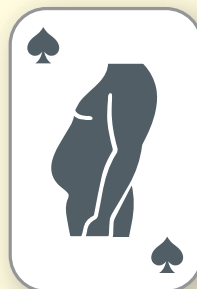
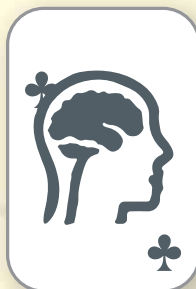
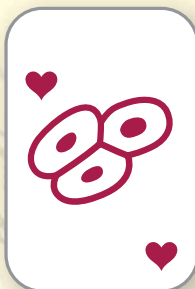
Nicméně, je třeba si uvědomit, že z dostupných dat se zdá, že zdravému myokardu nijak klinicky zásadně glifloziny nepomohou (možná budoucnost přinese důkazy, které tento názor změní), v této situaci jsou to osmotická diuretika, antihypertenziva a antihyperglykemika..

Myslím si, že to nikdo nečekal, alespoň to vyplývá z prvních prací s glifloziny – od poklesu eGFR pod 1 ml/s zpomalují progresi. Ověřoval jsem si to laickými přepočty, pak byla publikovaná studie CREDENCE, ta to potvrdila. Že glifloziny mají tuto vlastnost je malý zázrak, který opět posune medicínu a léčbu pacientů s renálním poškozením dále. Kardiovaskulární důsledky byly probrány, veskrze se dají abstrahovat na působení osmoticko-diuretické, jako hlavní efektor úspěchu, ale že dojde



k prezervaci eGFR, to je skutečně malý zázrak. Připravil jsem neumělý graf, lze mu cokoliv vytknout, ale to hlavní znázorňuje správně. U poškozených glomerulus snižuje pokles filtrace pod rychlost poklesu, která je fyziologická. A to je tedy něco.

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



**Kongres ambulantní diabetologie**

# **„Aktuality v diabetologii Poděbrady 2020“**

**5.-7. 11. 2020**

**Lázeňská kolonáda v Poděbradech**

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



## Změny v doporučených postupech ESC/EASD pro diabetes, prediabetes a kardiovaskulární onemocnění z roku 2019

Na začátku roku 2020 vydala Česká kardiologická společnost souhrn aktualizovaných doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro diagnostiku, prevenci a léčbu kardiovaskulárních (KV) onemocnění u pacientů s diabetem/prediabetem připravených ve spolupráci s Evropskou asociací pro studium diabetu (EASD) v roce 2019. Přinášíme přehled změn a nových doporučení oproti doporučeným postupům z roku 2013.

### Stanovení kardiovaskulárního rizika

U pacientů s diabetem a hypertenzí nebo podezřením na KV onemocnění je doporučeno klidové EKG. K detekci aterosklerotických plátů jako ukazatele KV rizika je vhodné zvážit sonografii karotických nebo femorálních tepen. Zvážit lze také screening postižení věnčitých tepen pomocí CT angiografie a funkčního zobrazení, stanovení koronárního kalciového skóre nebo indexu kotník-paže (ABI) jako ukazatele rizika. Měření tloušťky intimy-medie při sonografii karotid není doporučeno.

### Kompenzace glykemie

U prediabetu je doporučena úprava životního stylu k oddálení/prevenci progresu do diabetu 2. typu.

U pacientů s diabetem 2. typu by mělo být zváženo použití selfmonitoringu ke zjednodušení optimální kontroly glykemie. Doporučuje se předcházet hypoglykemiím.

Metformin by měl být zvážen u pacientů s diabetem 2. typu a nadváhou bez KV onemocnění a ve středním KV riziku. U pacientů s diabetem 2. typu a KV onemocněním nebo ve velmi vysokém/vysokém KV riziku je doporučen empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, liraglutid, semaglutid nebo dulaglutid ke snížení výskytu KV příhod. Empagliflozin a liraglutid jsou doporučeny také ke snížení rizika úmrtí, a to empagliflozin u pacientů s KV onemocněním a liraglutid také

v případě velmi vysokého/vysokého KV rizika. U diabetiků s vysokým rizikem srdečního selhání není doporučen saxagliptin.

### Léčba vysokého krevního tlaku

U hypertenze jsou doporučeny změny životního stylu. Pro kompenzaci krevního tlaku pacientů s prediabetem jsou vhodnější sartany než beta-blokátory/diuretika. Doporučuje se zahájit farmakoterapii kombinací sartan + blokátor Ca kanálu nebo thiazidové diuretikum. U pacientů s diabetem by mělo být zváženo domácí monitorování krevního tlaku a 24hodinové ambulantní monitorování pro stanovení krevního tlaku a úpravu antihypertenzní terapie.

Cílový systolický krevní tlak (STK) je u pacientů s diabetem 130 mmHg, případně < 130 mmHg, pokud je tolerován, nesmí ale klesnout pod 120 mmHg. U osob starších 65 let se cílový STK pohybuje v rozmezí 130–139 mmHg. Cílový diastolický tlak krve (DTK) je < 80 mmHg, nikoliv ale < 70 mmHg.

### Léčba dyslipidemie

U pacientů s diabetem 2. typu ve středním KV riziku je doporučen cílový LDL-cholesterol < 2,6 mmol/l, u pacientů ve vysokém KV riziku < 1,8 mmol/l a snížení jeho hladiny nejméně 50 %, a u pacientů ve velmi vysokém riziku je doporučen cílový LDL-cholesterol < 1,4 mmol/l a snížení jeho hladiny nejméně 50 %.



Statiny mohou být zváženy u asymptomatických pacientů s diabetem 1. typu starších 30 let. Nejsou doporučeny u žen, které mohou otěhotnět.

U pacientů ve velmi vysokém KV riziku s perzistujícím vysokým LDL-cholesterolem navzdory léčbě maximálně tolerovanou dávkou statinu v kombinaci s ezetimibem nebo u pacientů s intolerancí statinu je doporučen inhibitor PCSK9.

## Protidestičková léčba

U pacientů s diabetem se středním KV rizikem se kyselina acetylsalicylová (ASA) pro primární prevenci nedoporučuje. U pacientů s diabetem s vysokým/velmi vysokým rizikem může být ASA v dávce 75–100 mg/den zvážena v primární prevenci, pokud nejsou přítomny jasné kontraindikace.

U pacientů léčených monoterapií ASA, duální protidestičkovou léčbou (DAPT) nebo perorálními antikoagulancii, kteří jsou ve vysokém riziku krvácení do gastrointestinálního traktu, je doporučeno současné podávání inhibitorů protonové pumpy.

U pacientů s diabetem ve velmi vysokém KV riziku, kteří tolerovali DAPT bez významných krvácivých komplikací, by mělo být zváženo prodloužení DAPT na dobu > 12 měsíců a ≤ 3 roky.

## Léčba ischemické choroby srdeční

Revaskularizační techniky jsou stejné u pacientů s diabetem i bez diabetu. U pacientů s diabetem a ICHS s postižením více tepen s vhodnou anomií věnčitých tepen pro revaskularizaci a nízkou predikovanou chirurgickou mortalitou je CABG superiorní k PCI.

## Léčba srdečního selhání

U pacientů s diabetem a srdečním selháním je doporučena přístrojová léčba (ICD, CRT nebo CRT-D). U diabetiků se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) při přetrvávajících symptomech navzdory léčbě ACEI, betablokátory a MRA je doporučen sacubitril/valsartan místo ACEI. V případě HFrEF a nemoci dvou nebo tří te-

pen se u diabetiků doporučuje CABG. U pacientů se srdečním selháním a diabetem při sinusovém rytmu a srdeční frekvenci  $\geq 70$ /min, pokud jsou symptomatictí navzdory plné léčbě srdečního selhání, by měl být zvážena ivabradin. Aliskiren (přímý reninový inhibitor) není u HFrEF u diabetiků doporučen.

Ke snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání jsou doporučeny inhibitory SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin nebo dapagliflozin). Metformin by měl být zvážena u pacientů s diabetem a srdečním selháním, pokud je eGFR  $> 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. GLP1-RA a inhibitory DPP-4, sitagliptin a linagliptin, mají neutrální efekt na riziko srdečního selhání a mohou být zváženy. Zvážit lze také léčbu inzulínem. U pacientů se srdečním selháním nejsou doporučeny DPP-4 inhibitory, saxagliptin, a thiazolidindiony.

## Léčba arytmií

U pacientů s diabetem a fibrilací síní (paroxysmální nebo perzistentní) je doporučeno upřednostnit nová perorální antikoagulancia (dabigatran, rivaroxaban, apixaban nebo edoxaban). Doporučena je prevence hypoglykemií jako potenciálního spouštěče arytmií. U pacientů s častou komorovou ektopií by měla být zvážena diagnostika strukturálního onemocnění srdce.

## Ateroskleróza periferních tepen

U pacientů s diabetem a symptomatickou ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK) může být zvážena rivaroxaban v nízkých dávkách 2,5 mg dvakrát denně s ASA 100 mg jednou denně.

## Chronická renální insuficience

Ke snížení progresu diabetické nefropatie jsou doporučeny inhibitory SGLT2.

Léčba inhibitory SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin nebo dapagliflozin) je spojena s nižším rizikem výskytu renálních cílových ukazatelů a je doporučena, pokud eGFR je 30 až  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ve studii CREDENCE u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin s albuminurií








(eGFR 30 až < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, UACR > 300 až < 5 000 mg/g) snížil canagliflozin relativní riziko výskytu renálních parametrů (zdvojnásobení sérového kreatininu, ESKD a úmrtí z renálních nebo KV příčin) během 23 let o 30 % v porovnání s placebem.

(red)

Zdroj: Tábořský M, Linhart A, Rosolová H, Špinar J. Doporučené postupy ESC pro diabetes, prediabetes a kardiovaskulární onemocnění, vypracované ve spolupráci s EASD, 2019. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2020; 62: 105–138.

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







## Vymezení populace diabetiků 2. typu s největším prokázaným přínosem inhibitorů SGLT2 – konsenzus českých odborných společností 2020

S přibývajícimi vědeckými poznatky o nových antidiabetických se mění oficiální doporučení pro jejich podávání. To se týká také inhibitorů SGLT2. Přesné vymezení skupin diabetiků, pro které jsou glifloziny největším přínosem, se mezi doporučeními jednotlivých mezinárodních společností trochu liší. Zástupci českých odborných společností proto připravili mezioborový konsenzus, jehož cílem je přesněji definovat populaci pacientů, které na podkladě dosud známých výsledků velkých randomizovaných klinických studií a údajů z reálné klinické praxe nejvíce profitují z farmakoterapie glifloziny v časně fázi léčby. Citujeme z tohoto konsenzuálního českého doporučení:

Lékem první linie zůstává z pragmatických a ekonomických důvodů metformin, pokud není kontraindikován a je tolerován. Léky druhé linie jsou bez ohledu na hodnoty HbA<sub>1c</sub> pro pacienty:

- s vysokým kardiovaskulárním rizikem: SGLT2 inhibitory nebo GLP-1 RA;
- se srdečním selháním: SGLT2 inhibitory;
- se snížením renálních funkcí:
  - při eGFR < 1,5 ml/s nebo albuminurii > 30 mg/24 h či poměru albumin/kreatinin (ACR) > 3 mg/mmol: SGLT2 inhibitory;
  - při eGFR < 1,5 ml/s spolu s makroalbuminurií > 300 mg/24 h či ACR > 30 mg/mmol (i při dostatečné kompenzaci diabetu metforminem + dalším antidiabetikem): SGLT2 inhibitory (i jako náhrada dalšího antidiabetika v kombinaci).

Léčba SGLT2 inhibitory by měla být ukončena při poklesu eGFR < 0,5 ml/s pro nedostatek dat o jejich účinnosti a bezpečnosti.

Individuální postup u daného pacienta se může lišit dle jeho stavu, průvodních onemocnění a rozhodnutí lékaře.

(red)

Zdroj: Škrha J, Prázný M, Haluzík M, et al. Doporučení pro užití SGLT2 inhibitorů u pacientů s kardiovaskulárním a renálním rizikem. *Acta Med.* 2020 (1): 35.



**Vážení čtenáři,**

zprvu náhodná setkání na diabetologických sympoziích a sjezdech s dr. Letochou přerostla v těsnou a intenzivní spolupráci na půdě DAČR. Postupně jsem se dozvídal, že vybavení inzulinovými pery pro děti – dosažitelné pro všechny děti – byla vlastně zásluha hlavně pana doktora. A tak jsem se jednou, protože na začátku jsem se hodně zajímal o edukaci, vydal do sídla SRPDD. Dr. Letocha mi ukázal nejen běžné letáky a brožury, ale také vymakané způsoby, jak náročně například pomocí barevných listů do zpětného projektoru vysvětlit i nechápavým, proč si aplikovat inzulin dříve před jídlem. Bylo to velmi poučné, inspirativní, a hlavně jsem si odnesl potvrzení poznatku, že kdo chce, tak pomoci může vždy, a chce-li moc, tak vždy vymyslí nové způsoby, které napomohou pochopení principů léčby. A to je základ terapie diabetu. Je mi moc líto hendikepu, který pana doktora postihl, nicméně stále je členem DAČR a stále je aktivním podporovatelem té nejlepší léčby diabetu dětí v naší zemi.

**Váš Milan Kvapil**



**V rámci naší nové rubriky jsem měla příležitost setkat se s velmi vzácným člověkem, expředsedou Sdružení rodičů a přátel diabetických dětí v ČR, JUDr. Václavem Letochou.**

Byl tak laskav, přijal mě, i když v loňském roce prodělal CMP. Přivítala mě paní Letochová a během záhy zavoněla skvělá káva a já v rozhovoru s panem doktorem strávila krásné a inspirativní odpoledne. Mimochodem, pan doktor vypadá skvěle 😊!

**Pane doktore, máte krásný byt „v oblacích“.**

No ano, vítám Vás, podívejte na to panorama Prahy, Vyšehrad, máme krásný výhled. Jsme tu už přes rok, hned na patře bydlí dcera, je to bezvadná náhoda!

**Je mnoho věcí, které byly v rámci Vašeho sdružení řečeny, publikovány... A mne zajímá Vaše motivace k tomu, že jste 30 let dělal předsedu a byl tak úspěšný v naplnění Vašich cílů.**

Moje jednání asi nejlépe vystihuje Archimédův citát: „Dejte mi pevný bod a pohnu Zemí.“ Jak víte, měl jsem nemocného syna, v 7 letech u něj byl diagnostikovaný diabetes mellitus 1. typu. Bylo to v roce 1985. V té době tady existovaly pouze zvířecí inzuliny, ale ve světě už byly dostupné i humán-



ní inzuliny a pacienti v zahraničí si tak mohli vybírat z více možností. Můj cíl byl jednoduchý a zároveň složitý. Aby nejenom můj syn, ale všechny děti v této republice měly přístup k humánnímu inzulínu a k výběru, zkrátka aby i ony měly dostupnou tu nejlepší léčbu, která již existuje. To byl můj pevný bod, léčba pro **děti!** A pohnout Zemí? Dostat tu nejlepší léčbu ke každému dítěti.

## To se Vám skutečně povedlo, ale řekněte mi, jak?

Myslím, že když se podívám zpět a v čase si promítnu všechna ta jednání, zajišťování financí, právníkové postupy, a tak dále... To hlavní, co člověk musel mít, **byla odvaha. Nebát se!** Necouvnout ani o krok. Vždyť se jednalo o děti! O budoucnost, o to, aby došly to nejlepší, co bylo k dispozici jinde na světě.

Důležitá byla i Saintvincentská deklarace, kterou ČR přijala a podepsala, byla to platforma na jejímž základě vznikla v roce 2006 i Diabetická asociace ČR, pro kterou jsem jako právník připravoval podklady a jejímž prezidentem se po založení stal profesor Rybka ze Zlína, nestor české diabetologie. Všechny tyto aktivity, u jejichž vzniku jsem jako právník měl možnost být, pomohly změnit a rozvinout přístup diabetických dětí k léčbě.

Naše Sdružení rodičů a přátel diabetických dětí zajišťovalo a shánělo prostředky i na edukace, tábory pro diabetické děti. Prosadil jsem příspěvek na péči... Je toho skutečně mnoho, co bylo třeba udělat.

## Pane doktore, je něco, co jste chtěl a potřeboval prosadit a nešlo to?

Počet proužků na měření aktuální glykemie. Na začátku jsme měli k dispozici 50 proužků na čtyři měsíce... to nebylo ani na měření každý den... Dlouho jsme bojovali za navýšení počtu proužků v úhradě, že je to nedostatečné, že je třeba měřit glykemií každé ráno, že je potřeba alespoň 200 proužků... až mě to napadlo: je potřeba bojovat za odstranění chyby v zákoně. A najednou to šlo 😊. V roce 2018 vyšel dodatek k zákonu o zdravotnických službách a je k dispozici 500 proužků!

Tak jsem mohl skončit, protože i tento cíl byl splněný!

## Předsednictví jste předal?

Ano, dosáhl jsem „svého“! Děti a jejich rodiče si mohou vybrat z té nejlepší možné léčby.

## Co Vy osobně v nejbližší době plánujete?

Teď je důležité, abych co nejvíce rehabilitoval a pečoval o sebe. Mám skvělou ženu a děti, kteří se o mě starají. Pozítří odjždíme na chalupu v Orlických horách, užít si léto!

## Pane doktore, za celou redakci, moc Vám děkuji za rozhovor a přeji pevné zdraví!

Rozhovor vznikl dne 23. 7. 2020.



## Komunikace s pacientem s chronickým onemocněním

Komunikace s pacientem zásadně ovlivňuje compliance s léčbou. Zdraví je vedle práce a vztahů jedním ze zásadních faktorů určujících kvalitu života. Chronická choroba znamená pro člověka velkou zátěž. Pacient s chronickým onemocněním od lékaře očekává nejen péči, ale i podporu, porozumění, uklidnění, naději a srozumitelné informace. Základem komunikace s chronicky nemocným je porozumění. Lékař je pro pacienta autoritou, protože dokáže diagnostikovat a léčit. Chronicky nemocný podvědomě čeká uzdravení, a když se jeho očekávání neplní, je zklamán a ztrácí v lékaře důvěru. Polemizuje o jeho kompetenci i o terapeutickém režimu a následně nedodržuje lékařem stanovenou léčbu, případně se obrací na léčitele. Lékař je chováním pacienta zklamán, což se odráží v jeho přístupu.

**Schopnost lékaře komunikovat s chronicky nemocným, správná míra tolerance a porozumění tak ovlivňují compliance pacienta s léčbou. V tomto ohledu může být pro lékaře pomůckou komunikační strategie zvolená podle základní typologie pacientů. Na základě přednášky doc. PhDr. Dr. phil. Laury Janáčkové, CSc. uvádíme hlavní charakteristiky 7 typů pacientů rozpoznatelné během prvních vteřin po příchodu do ordinace podle jejich non-verbálního vyjadřování a stručný návod, jak s jednotlivými typy komunikovat.**

### 1) ÚZKOSTNÝ PACIENT

Má schoulené držení těla, těkavý pohled, nejistá gesta a klopií zrak. Dominuje u něj váhání a nerozhodnost. V řeči dělá pomlky, opakuje dotazy, vyjadřuje obavy a žádá ujištění. Často se odvolává na autority, vyjadřuje pochybnosti, výčitky a objevuje se u něj sebeobviňování.

### KOMUNIKACE

Hovořte pomalu, klidným hlasem. Podejte vyčerpávající informace. Vyvarujte se nátlaku na pacienta, aby se rozhodl ve smyslu buď – anebo. Signalizujte dostatek času, i když ho nemáte. Nabízejte alternativy, sdělte mu své zkušenosti. Uvažujte za pacienta nahlas, ale nečiňte za něj rozhodnutí.

### 2) ÚZKOSTNĚ AGRESIVNÍ PACIENT

Má napnutou šíji a je křečovitě vzpřímený. Jeho gesta jsou obranářská, jako založené ruce na prsou, ruce v pěst, pevně sevřené rty. Z pacienta vyzařuje stísněnost a nervozita, má „pláč na krajíčku“. Je nesdílný, strohý, jízlivý a útočný. Vyjadřuje pocit křivdy, vlastní sebeobětování.

### KOMUNIKACE

Udržujte oči ve stejné výšce, jako má pacient (horizontální pohled z očí do očí). Naznačte pacientovi ochotu, hovořte klidně, věcně a srozumitelně. Pozor, nezrychlujte tempo řeči ani nezvyšujte hlas. Skočí-li vám pacient do řeči, vyčkejte. Důležité je nahradit „ne“ výrazem „ano, ale“.

### 3) PACIENT AGRESOR

Má napjaté držení těla – vypnutý hrudník, paže v pohotovostní poloze, roztažené chřípí, doširoka otevřené nebo naopak přivřené oči. Bez ohledu prosazuje své zájmy a objevují se u něj zkratkovité reakce. Hovoří hlučně, nespisovně, používá vulgární výrazy. Všimnete si u něj pomalého myšlení, nelogičnosti, podezíravosti a vztahovačnosti.

### KOMUNIKACE

Dívejte se mu rázně z očí do očí. Hovořte pomalu, klidně, věcně, srozumitelně, a hlavně



neosobně a bez afektu. Gestikulujte pomalu. Nejednejte nadřazeně, ale stůjte si za svými stanovisky. Nabídněte pacientovi možnost důstojného ústupu.

#### 4) PEDANTSKÝ PACIENT

Má pevné držení těla, disciplinovaně uspořádaná gesta a vystupuje zdánlivě sebejistě a ukázněně. Jeho výraz je důstojný, zodpovědný. Je oblečen střizlivě a má pečlivě upravený zevnějšek a kolmé vrásky na čele. Mluví jasně, strukturovaně, zdánlivě racionálně. V případě rozporu ale vyjadřuje nedůtklivost, podrážděnost a je zdrženlivý vůči novým věcem. Můžete u něj pozorovat neměnné zásady, pořádkumilovnost, pečlivost a rozškatlukované vidění světa.

##### KOMUNIKACE

U takového pacienta se vyvarujte překotnosti a zmatečného jednání. Nezahlcujte ho informacemi, ale podané informace musejí být vyčerpávající. Vhodné je předložit pacientovi plán péče a léčby. Dejte najevo názorovou příbuznost, respekt k zásadám. Nikdy nesmíte bagatelizovat jeho hodnoty. Naopak, apelujte na jeho zkušenosti.

#### 5) UZAVŘENÝ PACIENT

Chodí pomalu a klidně, minimalizuje své pohyby a gesta, má neurčitý a neměnný výraz tváře a nevyhledává oční kontakt. Nevyhledává ani přítomnost druhých, je nedůvěřivý. Hovoří odměřeně, ironicky, se zraňující upřímností. Ironizuje druhé i sám sebe.

##### KOMUNIKACE

Jednejte neosobně, klidně a důstojně. Informace podávejte věcně a stručně, neopakujte se. Nenechávejte se vyvést z míry mlčením. Vyvarujte se

emotivních projevů, nereagujte na dvojsmysly a narážky. Využijte nedokončení věty, pomlky. Takový pacient potřebuje dostatek času.

#### 6) TEATRÁLNÍ (HYSTERICKÝ) PACIENT

Má živou mimiku a prudká gesta, kterými plně vyjadřuje své emoce. Jeho projevy zoufalství, hněvu, roztomilosti atd. jsou teatrální. V řeči převažují emotivní výjevy postrádající logiku. Při konfliktu se dočkáte křiku a slovních výpadů. Pacient vše prožívá silně emotivně.

##### KOMUNIKACE

Je dobré omezit pacientovi možnost pohybu, např. ho usadit do židle s opěradlem a područkami. Je třeba hovořit věcně, stručně a jednoznačně a vracet hovor k předmětu věci. Pomohou obraty a tvrzení, která vylučují možnost polemiky. Váš přístup musí být autoritativní, ale je třeba se vyvarovat despektu a agresivity. Měli byste zůstat k pacientovi přátelští.

#### 7) MOCENSKÝ TYP PACIENTA

Pacient sám sebe prezentuje velmi sebevědomě. Používá rozmáchlá gesta, kterými naznačuje zaujímání většího prostoru. Vystupuje okázale, nadřazeně a přezíravě. Rád se poslouchá.

##### KOMUNIKACE

Nemůžete-li se takovému pacientovi hned věnovat, dejte mu již v čekárně najevo, že jste si ho všimli. V ordinaci ho ale nezahlcujte informacemi a nepoužívejte příliš odborných výrazů. Vyvarujte se poučování – je třeba s ním jednat jako s rovnocenným partnerem. Pokud je to možné, pohybujte se okolo jeho osoby, aby měl pocit, že je středem vaší péče. Přesto se vyvarujte podbízivého jednání. Jednejte důstojně a na úrovni.



## Stejná komunikační rovina při jednání s pacientem

Důležitým aspektem komunikace s pacientem je jednání na stejné komunikační rovině. Předejdete tak nedorozumění. Každý jednotlivec při jednání vystupuje v komunikační/osobnostní rovině rodiče, dospělého, nebo dítěte. Člověk, který jedná jako rodič, ochraňuje, ví, pečuje, kárá, trestá, nabádá, zakazuje, hlásá pravdy, hodnotí, kritizuje, nese tradici. Člověk vystupující jako dospělý pracuje, uzavírá dohody, myslí, řeší, zařizuje, umí,

jedná a předvídá na základě znalostí. Dítě v nás pociťuje, raduje se, zlobí, truceje, pláče, bojí se, trpí nejistotou, nemyslí, chce, prožívá, čaruje. Komunikace, při které nemá dojít k nedorozumění, musí probíhat vždy na stejné rovině vyjadřování rodič – rodič („To je hrozné, vidíte!“), dospělý – dospělý („Já jsem OK, ty jsi OK.“), dítě – dítě („Čumáčku, beruško.“). Pacient většinou komunikuje jako dítě. Lékař by se měl vyvarovat jednání s pacientem z pozice rodiče. Komunikaci je třeba vést na úrovni dospělý – dospělý.

# Ideální kombinace pro patogenetickou terapii diabetické polyneuropatie

## První krok

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

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



úhrada ZP\*

## Druhý krok

### Thiogamma® 600 oral kyselina tioktová 600 mg

Potahované tablety s rychlou a uniformní biologickou dostupností



#### Thiogamma Turbo Set 600 mg infuzní roztok:

**Složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje 1 167,70 mg meglumini thioctas (odpovídá 600 mg acidum thiocticum). **Indikace:** Parestézie při diabetické polyneuropatii. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je jedna injekční lahvička denně po dobu 2-4 týdnů s následnou možností přechodu na perorální lékovou formu. Podání formou intravenózní infuze. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v platném SPC. **Zvláštní upozornění:** Přípravek je určen pouze pro dospělé pacienty. Pacient musí být přiměřeně sledován, neboť v souvislosti s parenterálním podáním přípravku (především u pacientů s dekompenzovaným nebo neadekvátně kontrolovaným diabetem a špatným celkovým stavem) byly hlášeny alergické reakce včetně anafylaktického šoku. Při výskytu raných příznaků (svědění, nauzea, slabost) musí být léčba okamžitě přerušena. **Lékové interakce:** Současné užívání přípravku vede ke snížení účinnosti cisplatinu. Může být zesílen hypoglykemizující účinek inzulínu a perorálních antidiabetik, zejména v počátečním období terapie je doporučeno provádět pravidelné kontroly glykemie (v ojedinělých případech nutná redukce dávky inzulínu nebo perorálních antidiabetik). **Fertilita, těhotenství a kojení:** Těhotné a kojící ženy smějí být léčeny přípravkem pouze, pokud je léčba nezbytná. **Nežádoucí účinky:** Přípravek nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Velmi vzácné: reakce v místě vpichu, alergické kožní reakce (kopřivka, svědění, ekzém a vyrážka), systémové alergické reakce (včetně šoku), změny nebo poruchy chuti, svalové křeče, diplopie, purpura, trombopatie. Není známo: po rychlém intravenózním podání se může objevit pocit tlaku v hlavě a dýchací potíže, zlepšená utilizace glukosy může vyvolat pokles hladiny cukru v krvi (vertigo, diaforéza, bolest hlavy a poruchy vidění). **Podmínky uchování:** Uchovávat v původním obalu při pokojové teplotě. Vzhledem k citlivosti na světlo je nutné infuzní roztok okamžitě chránit ochranným obalem. **Dostupná balení:** Balení s 1 nebo 10 injekčními lahvičkami s obsahem 50 ml roztoku. **Držitel rozhodnutí o registraci:** WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG, Calwer Str. 7, 71034 Böblingen, Německo; <http://www.woerwagpharma.de> **Reg. č.:** 87/003/14-C. **Datum registrace:** 2. 1. 2014. **Datum poslední revize textu SPC:** 29.04.2020 **Způsob výdeje a úhrady:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

\*ZULP ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz), 1.8.2020)

#### Thiogamma 600 Oral potahované tablety:

**Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje 600 mg acidum thiocticum. **Indikace:** Parestézie při diabetické polyneuropatii. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 1 tableta denně. Tablety se užívají ráno, 30 minut před jídlem, nerozkousané. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v platném SPC. **Zvláštní upozornění:** Přípravek je určen pouze pro dospělé pacienty. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktasy nebo s malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat. **Lékové interakce:** Současné užívání přípravku vede ke snížení účinnosti cisplatinu. Zásadně nepodávat současně se sloučeninami kovů (železo, hořčík, vzhledem k obsahu vápníku ani s mléčnými výrobky). Může být zesílen hypoglykemizující účinek inzulínu a perorálních antidiabetik, zejména v počátečním období terapie je doporučeno provádět pravidelné kontroly glykemie (v ojedinělých případech nutná redukce dávky inzulínu nebo perorálních antidiabetik). **Fertilita, těhotenství a kojení:** Těhotné a kojící ženy smějí být léčeny přípravkem pouze pokud je léčba nezbytná. **Nežádoucí účinky:** Přípravek nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Velmi vzácné: nauzea, zvracení, bolest břicha, průjem, alergické kožní reakce (vyrážka, kopřivka a svědění), změny a/nebo poruchy chuti. Zlepšená utilizace glukosy může vyvolat pokles hladiny cukru v krvi (vertigo, diaforéza, bolest hlavy a poruchy vidění). **Podmínky uchování:** Uchovávat v původním obalu při pokojové teplotě. **Dostupná balení:** PVC/PVDC/Al blistr s 30, 60 nebo 100 potahovanými tabletami. **Držitel rozhodnutí o registraci:** WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG, Calwer Str. 7, 71034 Böblingen, Německo; <http://www.woerwagpharma.de> **Reg. č.:** 87/327/99-C **Datum registrace:** 10. 5. 1999. **Datum poslední revize textu SPC:** 18.06.2020 **Způsob výdeje a úhrady:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG, Bucharova 2657/12, 158 00 Praha 5, [info@woerwagpharma.cz](mailto:info@woerwagpharma.cz), [www.woerwagpharma.cz](http://www.woerwagpharma.cz)

THI00820





## Letem světem

1

Adherence k užívání ACE inhibitoru anebo statinu u 443 dospívajících s diabetem 1. typu byla ve studii AddIT, trvající 2–4 roky, relativně vysoká (80,2 % při hodnocení pomocí systému MEMS a 85,7 % dle počtu tablet). V průběhu léčby ale klesala z 92,9, resp. 96,3 % při první kontrole na 76,3, resp. 79,0 % na konci studie. Prediktory nižší adherence byly vyšší věk a suboptimální kompenzace glykemie při vstupu do studie.

Zdroj: Niechcial E, Acerini CL, Chiesa ST, et al. Medication Adherence During Adjunct Therapy With Statins and ACE Inhibitors in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020 May; 43(5): 1070–1076. doi: 10.2337/dc19-0884. <https://care.diabetesjournals.org/content/early/2020/02/26/dc19-0884>

2

Přínos intenzivní kompenzace glykemie u pacientů s diabetem 2. typu ve studii ADVANCE se nelišil u podskupin rozdělených podle vstupního rizika aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění a hladiny HbA<sub>1c</sub>. Tyto vstupní parametry neměly vliv na snížení výskytu velkých cévních příhod a celkové mortality při intenzivní kompenzaci glykemie ani na riziko hypoglykemie po dobu 5 let sledování.

Zdroj: Tian J, Ohkuma T, Cooper M, et al. Effects of Intensive Glycemic Control on Clinical Outcomes Among Patients With Type 2 Diabetes With Different Levels of Cardiovascular Risk and Hemoglobin A<sub>1c</sub> in the ADVANCE Trial. *Diabetes Care* 2020 Jun; 43(6): 1293–1299. <https://doi.org/10.2337/dc19-1817>. <https://care.diabetesjournals.org/content/43/6/1293.abstract>

3

V observačním prodloužení studie DCCT nazvaném EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) byla prokázána role glykemie jako druhého nejvýznamnějšího rizikového faktoru (po věku) pro výskyt první kardiovaskulární (KV) příhody u diabetiků 1. typu. Nová analýza souvislosti mezi jednotlivými rizikovými faktory a KV příhodami během 29 let sledování ukázala, že nejsilnějším modifikovatelným rizikovým faktorem první KV příhody i následných KV příhod je hladina HbA<sub>1c</sub>.

Zdroj: Bebu I, Schade D, Braffett B, et al. DCCT/EDIC Research Group. Risk Factors for First and Subsequent CVD Events in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care*. 2020 Apr; 43(4): 867–874. doi: 10.2337/dc19-2292. <https://care.diabetesjournals.org/content/early/2020/01/28/dc19-2292>

4

Pacienti s diabetem, u nichž je zjištěn kolorektální karcinom (CRC), nemají vyšší pravděpodobnost záchytu CRC ve vyšším stadiu onemocnění ani vyšší mortalitu na CRC než nediabetici. Ukázala to kanadská retrospektivní populační studie. Zjistila ale vyšší celkovou mortalitu diabetiků s CRC v porovnání s nediabetiky s CRC, což poukazuje na potřebu lepší mimoonkologické péče o diabetiky s tímto nádorovým onemocněním.

Zdroj: Qiang JK, Sutradhar R, Giannakeas V, et al. Impact of diabetes on colorectal cancer stage and mortality risk: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2020 May; 63(5): 944–953. doi: 10.1007/s00125-020-05094-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31993714/>

5

Porovnání renálních účinků ertugliflozinu s glimepiridem nebo placebem u diabetiků 2. typu v retrospektivní analýze dvou randomizovaných studií ukázalo, že po počátečním poklesu eGFR (což je známý efekt inhibitorů SGLT2) se glomerulární filtrace vrátí k vstupním hodnotám. I přes srovnatelný pokles HbA<sub>1c</sub> v terapeutických skupinách byla po 104 týdnech eGFR při léčbě ertugliflozinem vyšší než při podávání komparátoru. Kromě toho ertugliflozin snížil UACR u pacientů se vstupní albuminurií.

Zdroj: Cherney DZI, Heerspink HJL, Frederich R, et al. Effects of ertugliflozin on renal function over 104 weeks of treatment: a post hoc analysis of two randomised controlled trials. *Diabetologia*. 2020 Jun; 63(6): 1128–1140. doi: 10.1007/s00125-020-05133-4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228910/>

6

V prospektivním, otevřeném, randomizovaném porovnání inzulínu glargin U300 a inzulínu glargin U100 užívalo 176 hospitalizovaných pacientů s nedostatečně kompenzovaným diabetem 2. typu režim bazál-bolus s úpravou dávky inzulínu k cí-





lové glykemii 3,9–10 mmol/l. Výsledky ukázaly srovnatelnou glykemickou kompenzaci s nižším výskytem klinicky významné hypoglykemie u inzulínu glargin U300.

Zdroj: Pasquel FJ, Lansang MC, Khowaja A, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Glargine U300 and Glargine U100 for the Inpatient Management of Medicine and Surgery Patients With Type 2 Diabetes: Glargine U300 Hospital Trial. *Diabetes Care*. 2020 Jun; 43(6): 1242–1248. doi: 10.2337/dc19-1940.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32273271/>

## 7

Vysoká glykemie daná genetickými variantami je kauzálně spojena se zvýšeným rizikem nespecifikované demence, ale nikoliv Alzheimerovy choroby ani vaskulární demence. Ukázala to analýza s mendelovskou randomizací využívající data 115 875 jedinců ze dvou dánských populačních studií. Poměr rizik nespecifikované demence u osob s glykemií > 7 mmol/l v porovnání s osobami s glykemií 5–6 mmol/l činil 1,15 (95% CI 1,01–1,32,  $p = 0,039$ ).

Zdroj: Benn M, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Frikke-Schmidt R. Impact of glucose on risk of dementia: Mendelian randomisation studies in 115,875 individuals. *Diabetologia*. 2020 Jun; 63(6): 1151–1161. doi: 10.1007/s00125-020-05124-5.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32172311/>

## 8

K úplnému vyhojení chronických diabetických běrcových vředů došlo při použití cyklické tlakové topické kyslíkové terapie aplikované na ránu po dobu 12 týdnů u 41,7 % pacientů v porovnání s 13,5 % u pacientů se samotnou standardní péčí. V této mezinárodní, randomizované, dvojitě zaslepené a dvojitě maskované studii tak měli pacienti s topickou kyslíkovou terapií > 4,5násobnou šanci na 100% vyhojení rány (OR = 4,57, 97,8% CI 1,19–17,57).

Zdroj: Frykberg RG, Franks PJ, Edmonds M, et al. TW02 Study Group. A Multinational, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Cyclical Topical Wound Oxygen (TW02) Therapy in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers: The TW02 Study. *Diabetes Care*. 2020 Mar; 43(3): 616–624. doi: 10.2337/dc19-0476.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31619393/>

## 9

Nechirurgická léčba periodontitidy u pacientů s diabetem 2. typu může podle modelové studie

provedené v USA snížit riziko ztráty zubu o 34 % a riziko rozvoje jednotlivých mikrovaskulárních komplikací diabetu o 17,7–20,5 %. Poskytování léčby periodontitidy je podle této studie u pacientů s diabetem 2. typu nákladově efektivní.

Zdroj: Choi SE, Sima C, Pandya A. Impact of Treating Oral Disease on Preventing Vascular Diseases: A Model-Based Cost-effectiveness Analysis of Periodontal Treatment Among Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020 Mar; 43(3): 563–571. doi: 10.2337/dc19-1201.

<https://care.diabetesjournals.org/content/early/2019/12/26/dc19-1201>

## 10

Zjištěná prevalence diabetické periferní neuropatie (DPN) u kohorty pacientů s diabetem 1. typu v národním registru USA (T1D Exchange Clinic Registry, 5 936 pacientů) činí 11 %. Jde o nižší číslo, než uvádějí dříve publikované práce, což odráží současnou klinickou péči. Vliv na rozvoj DPN mají i faktory mimo délku trvání a kompenzaci diabetu, a to kardiovaskulární rizikové faktory, závažná hypoglykemie, diabetická ketoacidóza a nižší socioekonomický stav.

Zdroj: Mizokami-Stout KR, Li Z, Foster NC, et al; for T1D Exchange Clinic Network; T1D Exchange Clinic Network. The Contemporary Prevalence of Diabetic Neuropathy in Type 1 Diabetes: Findings From the T1D Exchange. *Diabetes Care*. 2020 Apr; 43(4): 806–812. doi: 10.2337/dc19-1583.

<https://care.diabetesjournals.org/content/early/2020/02/06/dc19-1583>

## 11

Jak ukázala analýza dat ze studie ACCORD, dlouhodobá variabilita HbA<sub>1c</sub> mezi kontrolami je u diabetiků silným prediktorem celkové mortality. Významná souvislost s celkovou mortalitou byla zjištěna u všech tří hodnocených parametrů variability HbA<sub>1c</sub>, a to u populace s intenzivní i se standardní kompenzací glykemie. Kombinace vysokého HbA<sub>1c</sub> a vysoké variability HbA<sub>1c</sub> souvisela s vyšší celkovou mortalitou pouze ve skupině s intenzivní kompenzací. Variabilita HbA<sub>1c</sub> byla ovšem ve skupině s intenzivní kompenzací nižší.

Zdroj: Sheng CS, Tian J, Miao Y, et al. Prognostic Significance of Long-term HbA(1c) Variability for All-Cause Mortality in the ACCORD Trial. *Diabetes Care*. 2020 Jun; 43(6): 1185–1190. doi: 10.2337/dc19-2589. Epub 2020 Mar 30.

<https://care.diabetesjournals.org/content/early/2020/03/27/dc19-2589>

**12**

Diabetické onemocnění ledvin (DKD) bez albuminurie není spojeno s vyšší mortalitou ani s vyšším rizikem kardiovaskulárních (KV) onemocnění v porovnání s diabetiky bez DKD. Pokles eGFR je u DKD bez albuminurie pomalejší než u ostatních fenotypů DKD. Nepříznivým prognostickým faktorem je u těchto pacientů spíše přítomnost KV onemocnění.

Zdroj: Yokoyama H, Araki SI, Kawai K, et al. JDDM Study Group. The Prognosis of Patients With Type 2 Diabetes and Nonalbuminuric Diabetic Kidney Disease Is Not Always Poor: Implication of the Effects of Coexisting Macrovascular Complications (JDDM 54). *Diabetes Care*. 2020 May; 43(5): 1102–1110. doi: 10.2337/dc19-2049.

<https://care.diabetesjournals.org/content/early/2020/02/27/dc19-2049>

**13**

Retrospektivní, průřezová analýza spotřeby antidiabetik v USA (průzkum NHANES 2003–2016 zahrnující 6 323 dospělých pacientů) ukázala nárůst podílu pacientů, kteří užívají alespoň jedno antidiabetikum, z 58 % na 67 %. Mezi lety 2003/4 a 2015/6 vzrostlo užívání metforminu a inzulínových analogů a kleslo užívání sulfonylurey, TZD a humánních inzulínů. Ani po doporučeních ADA z roku 2012 se volba antidiabetika významně neliší v závislosti na věku pacienta, tělesné hmotnosti či přítomnosti kardiovaskulárního onemocnění.

Zdroj: Le P, Chaitoff A, Misra-Hebert AD, et al. Use of Antihyperglycemic Medications in U.S. Adults: An Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2020 Jun; 43(6): 1227–1233. doi: 10.2337/dc19-2424. 31.

<https://care.diabetesjournals.org/content/early/2020/03/30/dc19-2424>

**14**

Pokles mikrovaskulárních funkcí závislých na endotelu je u diabetiků rychlejší při užívání sulfonylurey a při nárůstu tělesné hmotnosti. Pokles tělesné hmotnosti a lepší kompenzace glykemie

ho zpomaluje. Podle autorů této 3leté britské studie je proto třeba se při výběru antidiabetika zaměřit kromě kompenzace glykemie také na pokles tělesné hmotnosti, zejména v časných stádiích diabetu.

Zdroj: Casanova F, Gooding KM, Shore AC, et al. Weight change and sulfonylurea therapy are related to 3 year change in microvascular function in people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2020 Jun; 63(6): 1268–1278. doi: 10.1007/s00125-020-05125-4.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228909/>

**15**

Rok trvající randomizovaná telefonická intervence zaměřená na edukaci a selfmanagement diabetu u převážně latinsko-americké a afroamerické populace New Yorku (Bronx A1C) vedla nejen ke zlepšení kompenzace glykemie, ale během dalších 4 let snížila také využívání zdravotnických služeb a zdravotní náklady. To dokládá dlouhodobý efekt této intervence.

Zdroj: Tabaei BP, Howland RE, Gonzalez JS, et al. Impact of a Telephonic Intervention to Improve Diabetes Control on Health Care Utilization and Cost for Adults in South Bronx, New York. *Diabetes Care*. 2020 Apr; 43(4): 743–750. doi: 10.2337/dc19-0954.

<https://care.diabetesjournals.org/content/early/2020/02/06/dc19-0954>

**16**

Retrospektivní, observační, kohortová studie zahrnující 10 426 diabetiků 2. typu ukázala, že užívání metforminu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, zejména stadia 3b, snižuje celkovou mortalitu a riziko rozvoje konečného stadia selhání ledvin. Navíc není spojena s vyšším rizikem laktátové acidózy.

Zdroj: Kwon S, Kim YC, Park JY, et al. The Long-term Effects of Metformin on Patients With Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Diabetes Care*. 2020 May; 43(5): 948–955. doi: 10.2337/dc19-0936.

<https://care.diabetesjournals.org/content/early/2020/02/27/dc19-0936>

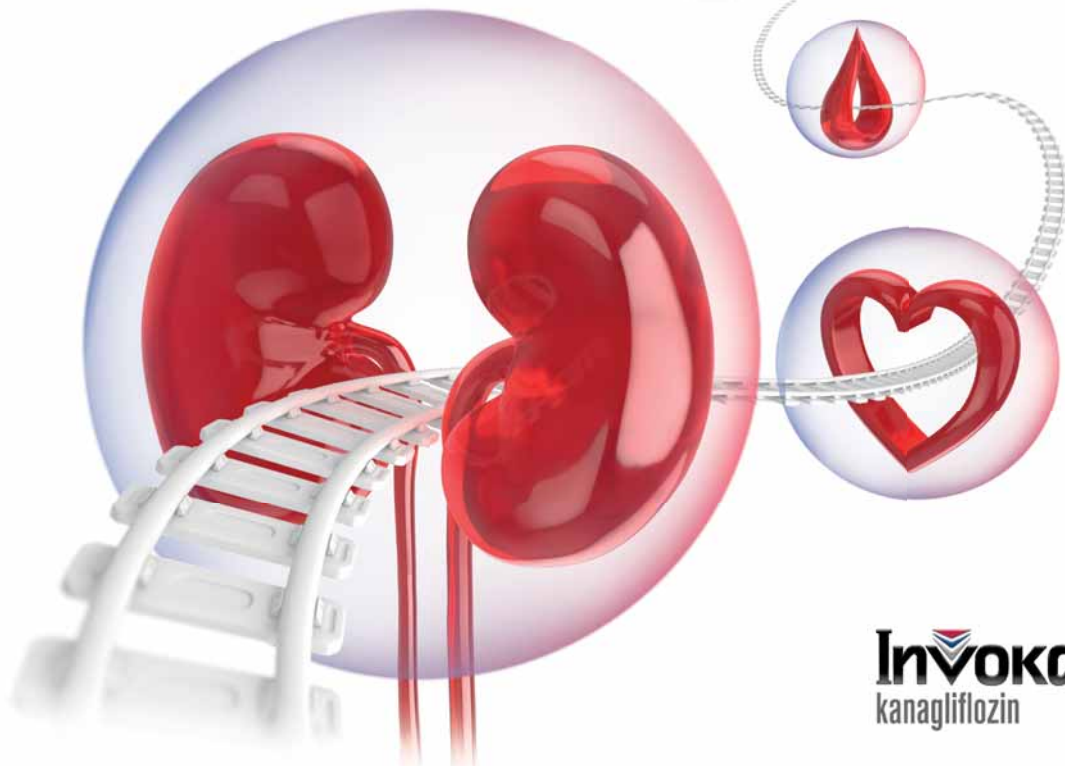
# Cesta ke trojité ochraně u pacientů s DM2 začíná u ledvin



**Přípravek Invokana poskytuje trojitou ochranu proti renálním příhodám, KV příhodám a zvýšení HbA1c<sup>1-4</sup>**



**INVOKANA® (KANAGLIFLOZIN)** má nyní důkazy o zpomalení progresse diabetického onemocnění ledvin<sup>1</sup>



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

**Léčivá látka a léková forma:** canagliflozinum hemihydricum odpovídající canagliflozinu 100 mg (300 mg) v jedné potahované tabletě. **Indikace:** Léčba dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem typu 2 jako přídatná léčba k dietě a cvičení v monoterapii, pokud se metformin považuje za nevhodný v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací, nebo jako přídatná léčba k dalším léčivým přípravkům k léčbě diabetu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku. **Dávkování a způsob použití:** Perorálně jednou denně, nejlépe před prvním denním jídlem. Tablety se polykají celé. Doporučená počáteční dávka je 100 mg jednou denně. U pacientů tolerujících dávku 100 mg jednou denně, kteří mají eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo CrCl  $\geq 60$  ml/min a je u nich potřeba přísnější kontrola glykemie, lze zvýšit dávku na 300 mg jednou denně. U pacientů s prokázanou objemovou deplecí se před zahájením léčby doporučuje korekce tohoto stavu. Používá-li se canagliflozin jako přídatná léčba s insulinem nebo insulinovým sekretagogem, lze zvážit nižší dávku insulinu nebo insulinového sekretagoga, aby se snížilo riziko hypoglykemie. U pacientů  $\geq 65$  let je nutno vzít v úvahu funkci ledvin a riziko objemové deplece. Při léčbě diabetické nefropatie se má jako přídatná léčba ke standardní léčbě použít dávka 100 mg jednou denně. Doporučení k úpravě dávky podle hodnot eGFR viz úplný souhrn údajů o přípravku. Canagliflozin

se nemá používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Bezpečnost a účinnost canagliflozinu u dětí ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. **Zvláštní upozornění:** U pacientů léčených canagliflozinem byly hlášeny vzácné případy diabetické ketoacidózy (DKA), a to včetně život ohrožujících stavů. U pacientů s podezřením na DKA nebo potvrzenou DKA je nutné léčbu inhibitory SGLT2 okamžitě ukončit. V dlouhodobých klinických studiích canagliflozinu u diabetických pacientů typu 2 s prokázanou kardiovaskulární chorobou nebo s nejméně 2 rizikovými faktory kardiovaskulární choroby bylo u pacientů léčených canagliflozinem pozorováno přibližně dvojnásobné zvýšení rizika amputace v oblasti dolní končetiny. Případy nekrotizující fasciitidy v oblasti perinea byly hlášeny u pacientů užívajících SGLT2 inhibitory. Při zvýšené exkreci glukózy v moči byly v klinických studiích hlášeny u žen vulvovaginální kandidóza a u mužů balanitida a balanopostitida. **Interakce:** Canagliflozin může zvýšit účinek diuretik a riziko dehydratace a hypotenze. Kombinace s insulinem a insulinovým sekretagogem může způsobit hypoglykémii. Induktory UGT enzymů (třezalka tečkovaná, rifampicin, barbituráty, fenytoin, karbamazepin, ritonavir, efavirenz) mohou vést ke snížení expozice canagliflozinu. Cholestyramin může potenciálně snižovat expozici canagliflozinu. Pacienti užívající digoxin nebo jiné srdeční glykosidy je nutno monitorovat. **Těhotenství a kojení:** Canagliflozin nemá být užíván během těhotenství a kojení. Při zjištění těhotenství má být léčba přerušena. Vliv canagliflozinu na fertilitu u člověka nebyl studován,

u zvířat nebyly pozorovány žádné účinky. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky z klinických studií byly hypoglykemie v kombinaci s insulinem nebo derivátem sulfonylurey, vulvovaginální kandidóza, infekce močových cest (pyelonefritida a uresepe byly nahlášeny během postmarketingového sledování) a polyurie nebo polakisurie. Pacienti s poruchou funkce ledvin a pacienti ve věku  $\geq 75$  let měli vyšší výskyt nežádoucích účinků spojených s deplecí objemu. Další nežádoucí účinky viz SPC. **Balení:** PVC/Al blister perforovaný jednodávkový, 30x1 a 100x1 potahovaných tablet. **Podmínky uchování:** Doba použitelnosti 3 roky. Nevyžadovány žádné zvláštní podmínky uchování. **Jméno držitele registrace:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **Místní zástupce držitele rozhodnutí o registraci:** Mundipharma GesmbH. **Austrie – organizační složka ČR, Karolinská 650/1, CZ-18600 Praha 8, Česká republika. Registrační čísla:** EU/1/13/884/001-008. **Datum revize textu:** 06/2020. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím přípravku se seznáme s úplným souhrnem údajů o přípravku.



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

# JANUVIA® JAKO PRVNÍ VOLBA K METFORMINU



**Zkrácená informace o léčivém přípravku**  
Januvia® 25, 50 a 100 mg potahované tablety (25, 50 nebo 100 mg sitagliptinu v jedné potahované tabletě)

**Indikace:** U pacientů s diabetem mellitem 2. typu je přípravek Januvia indikován ke zlepšení kontroly glykémie: v monoterapii u pacientů, u kterých úprava stravy a cvičení samotná neposkytují dostatečnou kontrolu glykémie a u kterých metformin není vhodný; v **dvojkombinační perorální terapii** 1. s metforminem, 2. se sulfonylureou (SU), 3. s thiazolidindionem (TZD), 4. s inzulinem (s metforminem nebo bez něj); v **trojkombinační perorální terapii** 1. s SU a metforminem, 2. s TZD a metforminem. Dvojkombinační i trojkombinační terapie je indikována, pokud léčba uvedenými léčivými látkami samotnými spolu s úpravou stravy a cvičením nezajistí dostatečnou úpravu glykémie.

**Dávkování a způsob podání:** 100 mg p. o. jednou denně v monoterapii nebo v kombinované léčbě. Lze užívat nalačno i s jídlem. U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace [GFR] 60 až < 90 ml/min) a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 45 až < 60 ml/min) není nutno dávku upravovat. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR ≥ 30 až < 45 ml/min) je dávka přípravku Januvia 50 mg jednou denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR ≥ 15 až < 30 ml/min) nebo v terminálním stadiu onemocnění ledvin (ESRD) (GFR < 15 ml/min) je dávka 25 mg jednou denně. Podávání přípravku Januvia pacientům s těžkou poruchou funkce jater nebylo hodnoceno a je třeba opatrnost. Januvia se nesmí užívat během těhotenství a kojení. \*Sitagliptin nemá být používán u dětí a dospívajících ve věku od 10 do 17 let z důvodu nedostatečné účinnosti. U pediatrických pacientů ve věku do 10 let nebyl sitagliptin hodnocen. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na kteroukoli složku přípravku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Přípravek Januvia se nemá podávat pacientům s DM 1. typu nebo používat k léčbě diabetické ketoacidózy. Při použití přípravku Januvia v kombinaci s SU nebo s inzulinem může být žádoucí snížit dávku SU nebo inzulinu, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Užívání inhibitorů DPP-4 je spojováno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. Pokud existuje podezření na pankreatitidu, musí být přípravek Januvia a jiné potenciálně podezřelé léčivé přípravky vysazeny. Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených sitagliptinem hlášeny závažné hypersenzitivní reakce. Jestliže je podezření na hypersenzitivní reakci, je nutno užívání přípravku Januvia přerušit. Po uvedení na trh byl u pacientů užívajících inhibitory DPP-4 včetně sitagliptinu hlášen bulózní pemfigoid. Jestliže je podezření na bulózní pemfigoid, přípravek Januvia se má vysadit. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Klinická data ukazují, že riziko klinicky významných interakcí se současně podávanými léčivými je nízké. **Nežádoucí účinky:** Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky, včetně pankreatitidy a hypersenzitivních reakcí. Hypoglykémie byla hlášena v kombinaci se SU nebo inzulinem. Nejčastěji hlášené NÚ (bez ohledu na kauzální souvislost s medikací) zahrnovaly infekci horních cest dýchacích a nasofaryngitidu, dále pak osteoartritidu a bolest končetin. \*Profil nežádoucích účinků u pediatrických pacientů s DMT2 ve věku od 10 do 17 let byl v klinických hodnoceních srovnatelný s profilem pozorovaným u dospělých. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Druh obalu a velikost balení:** 14, 28, 30, 56, 84, 90 nebo 98 potahovaných tablet a 50×1 potahovaná tableta v perforovaném jednodávkovém blistru. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. **Registrační čísla:** EU/1/07/383/013-018, EU/1/07/383/023 a EU/1/07/383/024. **Poslední revize textu:** 28. 5. 2020. \*Všimněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku.

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