

# Výhledy a výzvy diabetologie

## Novinky

Hladinu HbA<sub>1c</sub> lze použít pro  
předběžný screening diabetické  
retinopatie.

str. 98

## Letem světem

Pravidelná pohybová aktivita  
u nově diagnostikovaných pacientů  
s diabetem 2. typu je nezávislým  
faktorem, který snižuje riziko  
jakékoliv demence.

str. 106

## Diabetologická ordinace 3. tisíciletí

Těžký stres z diabetu lze čekat  
u každého 4. pacienta s DM1,  
každého 5. pacienta s DM2 léčeného  
inzulinem a každého 6. pacienta  
s DM2 bez inzulínu.

str. 112





JEDINÝ PERORÁLNÍ PŘÍPRAVEK SVÉHO  
DRUHU PRO PACIENTY S DIABETEM 2. TYPU<sup>1</sup>

# DOVOLTE SVÝM PACIENTŮM OBJEVIT NOVÉ MOŽNOSTI



Superiorní snížení hladin HbA<sub>1c</sub> oproti  
přípravkům Januvia® a Jardiance®<sup>1-3</sup>



Konzistentní redukce tělesné  
hmotnosti až o 4,3 kg<sup>1,2,4,a</sup>



Snížení kardiometabolických  
rizikových faktorů<sup>1</sup>

**RYBELSUS**<sup>®</sup>  
semaglutid tablety



<sup>a</sup> Výsledky redukce tělesné hmotnosti jsou z KH PIONEER 4, 52týdenního dvojitě zaslepeného, dvojitě maskovaného klinického hodnocení, jehož se účastnilo 711 dospělých pacientů s diabetem 2. typu a které srovnávalo účinnost a bezpečnost přípravku RYBELSUS<sup>®</sup> oproti liraglutidu a placebu.<sup>4</sup>

## Zkrácená informace o léčivém přípravku Rybelsus<sup>®</sup> 3 mg tablety, Rybelsus<sup>®</sup> 7 mg tablety, Rybelsus<sup>®</sup> 14 mg tablety

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

**Složení:** Rybelsus<sup>®</sup> 3 mg: jedna tableta obsahuje 3 mg semaglutidu. Rybelsus<sup>®</sup> 7 mg: jedna tableta obsahuje 7 mg semaglutidu. Rybelsus<sup>®</sup> 14 mg: jedna tableta obsahuje 14 mg semaglutidu. **Indikace:** léčba dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu ke zlepšení kontroly glykémie jako doplněk k dietnímu opatření a cvičení: jako monoterapie, pokud je metformin považován za nevhodný v důsledku neshášenlivosti nebo kontraindikací či v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě diabetu. Výsledky studie týkající se kombinací, vlivů na kontrolu glykémie a na kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC.

**Dávkování a způsob podání:** počáteční dávka semaglutidu je 3 mg jednou denně po dobu jednoho měsíce. Po jednom měsíci se má dávka zvýšit na udržovací dávku 7 mg jednou denně. Minimálně po jednom měsíci s dávkou 7 mg jednou denně se pro další zlepšení kontroly glykémie může dávka zvýšit na udržovací dávku 14 mg jednou denně. Maximální doporučená jednorázová dávka je 14 mg. Užívání dvou 7mg tablet k dosažení účinku dávky 14 mg nebylo hodnoceno a proto se nedoporučuje. Informace o přecházení mezi perorálním a s. c. semaglutidem viz SPC. Selfmonitoring glukózy v krvi pro nastavení dávky semaglutidu není nutný. Selfmonitoring glukózy v krvi je nezbytný k nastavení dávky s deriváty sulfonylurey a inzulinem, zejména při zahájení léčby semaglutidem a při snížení inzulínu. Doporučuje se postupný přístup ke snižování inzulínu. V případě vynechání dávky se má zapomenutá dávka vynechat a další dávka se má užít následující den. Rybelsus<sup>®</sup> je tableta k perorálnímu podání jednou denně. Má se užívat na lačný žaludek kdykoli během dne, tableta se má polykat celá a zapít douškem vody. Tablety se nesmí dělit, drtit ani kousat, protože není známo, zda to má vliv na absorpci semaglutidu. Pacienti mají počkat nejméně 30 min před jídlem nebo pitím nebo užitím jiných perorálních léčivých přípravků. Čekání kratší než 30 min snižuje absorpci semaglutidu. **Zvláštní skupiny pacientů:** z důvodu věku není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s léčbou pacientů  $\geq 75$  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. Semaglutid se nedoporučuje u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin. U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. Při léčbě těchto pacientů semaglutidem je třeba dbát opatrnosti. Bezpečnost a účinnost semaglutidu u dětí a dospívajících ve věku

Pokračování na další straně...



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

**RYBELSUS**<sup>®</sup>  
semaglutid tablety



...pokračování z předchozí strany.

do 18 let nebyla doposud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** semaglutid se nesmí používat u pacientů s diabetem mellitem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy. Diabetická ketoacidóza byla hlášena u pacientů závislých na inzulínu, u nichž došlo k rychlému přerušení léčby nebo ke snížení dávky inzulínu při zahájení léčby agonistou receptoru GLP-1. Informace ohledně gastrointestinálních účinků, akutní pankreatitidy, hypoglykemie a diabetické retinopatie viz SPC. **Významné interakce:** Semaglutid způsobuje vyprazdňování žaludku, což může ovlivnit absorpci jiných perorálních léčivých přípravků. Ostatní interakce viz SPC. **Těhotenství a kojení:** ženám ve fertilním věku se při léčbě semaglutidem doporučuje používat antikoncepci. Semaglutid se nemá v těhotenství používat. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotní, léčba semaglutidem se musí přerušit. Vzhledem k dlouhému poločasu se léčba semaglutidem musí přerušit nejméně 2 měsíce před plánovaným těhotenstvím. Jelikož nelze vyloučit riziko pro kojené dítě, nemá se semaglutid během kojení používat. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly gastrointestinální poruchy, včetně nauzey, průjmu a zvracení. Závažná hypoglykemie byla pozorována především, když byl semaglutid používán s deriváty sulfonylurey nebo inzulínem. Další nežádoucí účinky jsou snížená chuť k jídlu, komplikace diabetické retinopatie, únava, zvýšené hladiny lipázy a amylázy, \*hypersenzitivita (zahrnuje nežádoucí účinky související s přecitlivělostí, jako je vyrážka a kopřivka), snížená hmotnost, zvýšená srdeční frekvence, cholelitiáza, akutní pankreatitida. Ostatní viz SPC. **Balení:** Al/Al blistry. **Uchovávání:** uchovávejte v původním blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. **Doba použitelnosti:** 3 mg: 24 měsíců, 7 mg a 14 mg: 30 měsíců. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrzení:** přípravek je částečně hrzen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 3. dubna 2020. **Datum revize textu:** 06/2022. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** Rybelsus® 3 mg: EU/1/20/1430/002 (30 tablet), Rybelsus® 7 mg: EU/1/20/1430/005 (30 tablet), Rybelsus® 14 mg: EU/1/20/1430/008 (30 tablet). **Další informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Mississippi House, Karolinská 706/3, 186 00, Praha 8 – Karlín.

\*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku

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

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

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

CZ22RYB00129



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

**RYBELSUS®**  
semaglutid tablety



# Ted', tady, kdekoliv. Spolehlivý záznam aplikace inzulínu.

**Nová chytrá inzulínová pera NovoPen® 6 a NovoPen Echo® Plus automaticky zaznamenávají informace o každé aplikované dávce inzulínu**

- Pacienti s chytrým inzulínovým perem dosáhli až o 2 hodiny déle v Time In Range\*<sup>1</sup>
- Počet vynechaných nebo špatně aplikovaných bolusových dávek inzulínu se průměrně snížil až o 43%<sup>1</sup>

Dočtěte se více na [www.chytrapera.cz](http://www.chytrapera.cz)

\* Time In Range (čas strávený v cílovém rozmezí glykémie)

1. Adolfsson P, Væver Hartvig N, Kaas A, Bech Møller J, Hellman J. Increased Time in Range and Fewer Missed Bolus Injections After Introduction of a Smart Connected Insulin Pen. *Diabetes Technology and Therapeutics*. 2020 Oct;22(10):709-718

NovoPen® 6 a NovoPen Echo® Plus jsou ochranné registrované známky společnosti Novo Nordisk A/S.

CZ22NP600019



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

NovoPen® 6 )  
NovoPen Echo® Plus )





### Vydavatel

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

### Vedoucí redaktor

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

### Redakční rada

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

### Odborný redaktor

MUDr. Zuzana Zafarová

### Jazykový redaktor

Milan Jablonský

### Sazba

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

### Tisk

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

### Odmítnutí odpovědnosti

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

### Léky a dávkování

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

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

© AT Mediprint, s.r.o., 2022

Foto na titulní straně:  
Richardův pramen, Lázně Kynžvart;  
Z archivu čtenáře časopisu.



## OBSAH

### Editorial ..... str. 93

### Novinky ze světové odborné literatury ..... str. 96

- Snížení rizika kardiovaskulárních příhod při časně a přetrvávající kompenzaci glykemie u osob s diabetem 2. typu – *komentář MUDr. Michal Krčma, Ph.D.*
- Bezpečnost empagliflozinu při chronickém onemocnění ledvin – *komentář prim. MUDr. Jan Vachek*
- Glykovaný hemoglobin v diagnostice diabetické retinopatie – *komentář MUDr. Barbora Doležalová*
- Perorální semaglutid umožňuje snížit dávku inzulínu u pacientů s diabetem 2. typu – *komentář MUDr. Michal Žourek, Ph.D.*
- Příznivý vliv liraglutidu na mozkové a kognitivní funkce pacientů s diabetem 2. typu – *komentář MUDr. Eva Račická*
- Cotadutid u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin – *komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA*

### Letem světem ..... str. 106

### Gerontodiabetologie ..... str. 110

- Kontinuální monitorování koncentrace glukózy u pacientů s diabetem 2. typu starších 65 let léčených bazálním inzulínem – *komentář prof. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D., FRCP (Edin)*

### Diabetologická ordinace 3. tisíciletí ..... str. 112

- Emoční zdraví pacientů s diabetem
- Mezinárodní Galénova cena za nejlepší farmaceutický přípravek roku 2022 pro sacubitril/valsartan
- Státní ústav pro kontrolu léčiv schválil úhradu dapagliflozinu pro léčbu pacientů s chronickým onemocněním ledvin s i bez diabetu 2. typu
- Tři předsedové hodnotí vývoj diabetologie nejen v České republice od roku 1989 do současnosti

### Inspirativní osobnosti ..... str. 125

*prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA*

### Nové léky jsou za dveřmi ..... str. 127

- Příznivé výsledky klinických studií fáze III s tirzepatidem – *komentář prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA*

### Zprávy z kongresů ..... str. 130

- Diabetes a riziko zlomenin



# I DALŠÍ PACIENTI TO ZVLÁDNOU BEZ PÍCHÁNÍ DO PRSTU



  
**FreeStyle  
Libre**  
SYSTÉM PRO OKAMŽITÉ MONITOROVÁNÍ GLUKÓZY

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



life. to the fullest.

**Abbott**

## ČTEČKA FREESTYLE LIBRE

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

## SENZOR FREESTYLE LIBRE

**Výrobce:** Abbott Diabetes Care Ltd., Range Road, Witney, Oxon, OX29 0YL, UK. **Oprávněný zástupce pro EU:** Abbott B.V., Wegalaan 9, 2132 JD Hoofddorp, The Netherlands. **Indikace pro použití:** Senzor systému pro okamžité monitorování glukózy FreeStyle Libre při použití s kompatibilním zařízením je indikován pro měření koncentrace glukózy v tkáňovém moku u osob s diabetem mellitem (ve věku od 4

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

Systém pro okamžité monitorování glukózy FreeStyle Libre (Čtečka) a systém pro okamžité monitorování glukózy FreeStyle Libre (Senzor) jsou zdravotnickými prostředky. **Čtěte pečlivě uživatelskou příručku a informace o bezpečném používání.** Číslo notifikované osoby: 2797.

FreeStyle, Libre a související obchodní značky jsou značky společnosti Abbott.  
©2022 Abbott ADC-61906 v1.0 08/2022

## prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc. Centrum diabetologie, IKEM, Praha



Vážení čtenáři a milí kolegové,

otevíráte další číslo časopisu, který přináší novinky z oboru diabetologie a metabolismu. Nemohu jinak, než začít své úvodní slovo optimisticky a vyjádřit radost z toho, že diabetologie zůstává zajímavým a rozvíjejícím se oborem, který v posledních letech přitahuje zájem mladé generace lékařů v souvislosti s novými možnostmi farmakologické léčby hyperglykemie a zejména s pokroky vázanými na využití moderních technologií.

Jsou prázdniny, venku je vedro „...a vagón povrzává uprostřed kukuřičných polí tak pomalu, že motýli létají dovnitř a ven...“, to napsal můj oblíbený básník Ferlinghetti, a mě napadá, že nejlepší by bylo nic nedělat a že filozofie odezdání se nečinnosti má něco do sebe.

Ačkoli změna je život a jen „blbec“ se nemění, občas si říkám, že je docela dobré, když některé věci plynou svým setrvalým rytmem, je na ně spolehnutí a člověk ví (nebo alespoň doufá), že je příště najde tak, jak je opustil. Události posledních dvou let našimi jistotami pořádně otřásl. Pandemii COVID-19, z níž se svět dosud nevzpamatoval, vystřídala ruská invaze na Ukrajině, která v době, kdy úvodník píše, stále pokračuje a člověk nechápe, jak se něco takového může v současné Evropě dít. Zároveň si uvědomuje, jak provázané jsou ekonomiky na světě, jak jedna napájí druhou, jak původně lukrativní přesuny výroby do asijských zemí ovlivní komplikace v dopravě, a výpadky v dodávkách surovin a součástek zastaví výrobu aut, léčiv, hnojiv atd. na celém světě, a jak řetězec pokračuje až k výrobě a distribuci potravin.

Vlak diabetologické péče, do kterého jsem nastoupila začátkem 80. let, naštěstí stále jede, a naopak nabírá na síle a rychlosti. Za čtyřicet let mé praxe se toho hodně změnilo a já si nepřestávám pochvalovat své rozhodnutí věnovat se právě diabetologii, která má u nás dlouhou tradici. Dovolím si připomenout, že už v roce 1984 mělo tehdejší

Československo jako první země v Evropě vládou podporovaný Národní diabetologický program (NDP), u jehož zrodu stáli prof. Rybka, prof. Bartoš, prof. Anděl a další. Ten vedl například k vytvoření sítě specializovaných diabetologických ambulancí, vzniku diabetologických center a změnám ve vzdělávání v oboru diabetologie. V letošním roce končí 3. etapa NDP (2012–2022), která byla zatím nejpečlivěji propracována a na její přípravě se, kromě lékařských odborných společností, podílely i asociace sester a laické organizace; program byl podpořen ministerstvem zdravotnictví ČR, Senátem Parlamentu ČR a měl dokonce záštitu manželky prezidenta republiky. Řadu cílů tohoto programu se podařilo naplnit. Došlo například k vytvoření registru nemocných s diabetem v rámci registru NZRIS, do kterého přispívají všechny zdravotní pojišťovny a z něhož začínáme těžit údaje o kvalitě zdravotní péče, vznikla síť edukačních center pro nemocné s cukrovkou, vzrostl počet podiatrických ambulancí, u nemocných s diabetem poklesl relativní počet vysokých amputací, snížil se počet laserových ošetření oka, prodloužila se doba přežití, snížil se výskyt kardiovaskulárních komplikací, údaje z registru ČENDA ukazují pokles hladin HbA<sub>1c</sub> u dětských pacientů s diabetem a pozitivní trendy vidíme také v léčbě hypertenze a dyslipidemie.

Některé problémy zůstávají nedořešeny a osobně se mě dotýkají neustálé změny, které souvisí se vzdělávacím programem v oboru diabetologie. Za posledních patnáct let se vzdělávací program na popud často nekompetentních rozhodnutí ministerstva zdravotnictví přepracovával celkem pětkrát. Osobně se domnívám, že první změna, kterou bylo sloučení diabetologie a endokrinologie do jednoho vzdělávacího programu, byla veskrze pozitivní, protože posílila postavení oboru a zahrnula také metabolická onemocnění včetně hypertenze, dyslipidemie, obezitologii a problematiku klinické výživy, a to pro dospělé i dětské pacienty. Mladí lékaři tak získali lepší vyhlídky na uplatnění v dalších evropských zemích, z nichž většina má obdobně spojené vzdělávací programy. Ukazuje se však, že nepříznivým

důsledkem úpravy jsou nedostatečné znalosti v interním lékařství, které jsou nutnou podmínkou péče o dospělé diabetiky. To by mohlo částečně upravit prodloužení vzdělávání v kmeni, které je v posledním vzdělávacím programu z r. 2018 upraveno na 30 měsíců. Poměrně významně se však změnila i struktura interního kmene. Kromě nového požadavku na jeden měsíc praxe v ambulanci praktického lékaře zahrnuje poměrně dlouhou praxi na ambulanci pro urgentní neselektovaný příjem. Zcela se změnila forma ověřování znalostí v interním kmeni, který je zakončen zkouškou před komisí. Prakticky jde o návrat ke dvoustupňovému systému z minulých let a zkouška po kmeni odpovídá dřívější atestaci z vnitřního lékařství I. Vlastní specializační vzdělávání je zkráceno na 24 měsíců, ale jeho struktura zůstala zcela zachována, tj. zahrnuje stáže v endokrinologii, diabetologii, metabolismu a výživě jak v dospělosti, tak v dětském věku. Protože se jasně etabloval a paralelně existuje nástavbový obor Dětská endokrinologie a diabetologie pro pediatry, sílí tlaky k vynětí této problematiky ze základního oboru. Nejspíše se proto do dvou let dočkáme další změny. Achich ach!!!

Při letním ohlédnutí za dním v oboru diabetologie, bych ráda připomněla ještě jednu smutnou událost. Počátkem července 2022 zemřel **prof. MUDr. Iwar Klimeš, DrSc.**, který významně přispěl k rozvoji experimentálního i klinického výzkumu v oborech diabetologie i endokrinologie v bývalém Československu. Vzpomínám na něj jako na výborného kamaráda, skvělého vědce, který měl dobré nápady a vždycky dobře poradil, systematicky rozvíjel výzkum v našem oboru na svém pracovišti ve Slovenské Akademii věd v Bratislavě a jako jeden z mála slovenských kolegů zůstal věrný našim společným setkáváním. Potkávali jsme se pravidelně v Luhačovicích na Diabetologických dnech, které jsou tradičním kongresem České diabetologické společnosti, jejímž čestným členem se v roce 2011 stal. Milý Iware, nechť se Ti v endokrinologickém a diabetologickém nebi zpívá a tančí stejně dobře, jako jsi to roztácel ve Smolenicích, kam jsi již v době normalizace zval nejvýznamnější osobnosti světového výzkumu.

Příjemné a poučné počtení přeje do slunečného babího léta  
Terezie Pelikánová

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

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



# Glucophage XR je první perorální antidiabetikum, které lze bezpečně používat během těhotenství<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 inzulínem. Bylo prokázáno snížení diabetických komplikací u obézních dospělých pacientů s diabetem 2. typu léčených metforminem v léčbě první volby po selhání dietních opatření. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na metformin nebo na kteroakoli pomocnou látku. Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza). Diabetické překoma. 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 upravována dle výsledků glykémie. Maximální denní dávka je 2 g. **Těhotenství a kojení:** Pokud je to z klinického hlediska nezbytné, lze zvážit použití metforminu během těhotenství a v perikoncepční fázi jako doplňku nebo alternativy k inzulínu. Metformin je vylučován do mateřského mléka, kojení není během léčby metforminem doporučováno. **Podmínky uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 30 a 60 tablet s prodlouženým uvolňováním. **Registrační čísla:** 18/166/04-C, 18/221/11-C, 18/222/11-C. **Držitel registračního rozhodnutí:** Merck Santé s.a.s., Lyon, Francie. **Datum poslední revize textu:** 12. 3. 2022. Výdej na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku.

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

**Reference:** 1. Souhrn údajů o přípravku Glucophage XR.

CZ-GLUX-00026

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





## Snížení rizika kardiovaskulárních příhod při časně a přetrvávající kompenzaci glykemie u osob s diabetem 2. typu

**Kohortová studie provedená v primární péči ukázala, že dosažení glykemické kompenzace u pacientů s nově diagnostikovaným diabetem 2. typu (DM2) do jednoho roku snižuje riziko velkých kardiovaskulárních (KV) příhod. Následná vysoká variabilita glykemie riziko KV příhod zvyšuje.**

### Metody

Jedná se o výsledky retrospektivní analýzy dat z databáze Oxford-Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre zahrnující ordinace primární péče v Anglii. Do analýzy bylo zařazeno 26 180 osob starších 25 let s nově diagnostikovaným DM2 od 1. ledna 2005, u nichž byla k dispozici hladina HbA<sub>1c</sub> při stanovení diagnózy, po 1 roce a následně nejméně při 5 měřeních. Hodnota HbA<sub>1c</sub> byla rozdělena do 3 kategorií: A < 58 mmol/mol, B ≥ 58 až < 75 mmol/mol a C ≥ 75 mmol/mol. Pacienti pak byli rozděleni podle přesunu mezi těmito kategoriemi po jednom roce od stanovení diagnózy DM2. V následujícím období bylo určeno skóre variability glykemie definované jako rozdíl v naměřené hodnotě HbA<sub>1c</sub> ≥ 55 mmol/mol. Po jednom roce od zjištění DM2 byl hodnocen výskyt velkých nežádoucích KV příhod (MACE) definovaných jako infarkt myokardu, koronární intervence, cévní mozková příhoda a amputace nebo revaskularizace končetiny.

### Výsledky

Po > jednom roce od stanovení diagnózy DM2 došlo k 2 300 případům MACE. Průměrná doba do první MACE byla 635 dní a nejčastěji se jednalo o infarkt myokardu. Při porovnání s pacienty, kteří měli během 1. roku HbA<sub>1c</sub> stále v kategorii A, bylo u pacientů s přesunem z kategorie C do kategorie A zjištěno významné snížení rizika MACE (HR = 0,75, 95% CI 0,60–0,94,  $p = 0,014$ ), zatímco ve skupině, která měla při diagnóze DM2 i po jednom roce stále kategorii B, se riziko MACE nevýznamně zvýšilo (HR = 1,21, 95% CI 0,81–1,81,  $p = 0,34$ ).

Zvýšené riziko MACE bylo také zjištěno u pacientů v nejvyšším kvintilu variability glykemie v porovnání s pacienty v nejnižším kvintilu. Riziko MACE stoupalo také se zvyšujícím se BMI (o 2 % na každý kg/m<sup>2</sup>). Nižší riziko MACE bylo naopak pozorováno u žen, u jedinců s vyšší hladinou HDL cholesterolu a u osob, které nikdy nekouřily.

### Závěr

Dosažení kompenzace HbA<sub>1c</sub> do jednoho roku od stanovení diagnózy DM2 je spojeno s lepšími KV výsledky, nicméně následná vysoká variabilita glykemie riziko KV příhod zvyšuje.

Zdroj: Whyte MB, Joy M, Hinton W, et al. Early and ongoing stable glycaemic control is associated with a reduction in major adverse cardiovascular events in people with type 2 diabetes: A primary care cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Jul; 24(7): 1310–1318.

### Komentář

S diabetiky 2. typu se my diabetologové setkáváme obvykle v pozdějších fázích onemocnění s již vyhasínající sekrecí inzulínu nebo v přítomnosti orgánových komplikací. V začátku onemocnění bývají pacienti v péči praktických lékařů. Už od dob studie UKPDS a zejména od zhodnocení kohorty jejich pacientů po deseti letech, kdy se plně projeví rozdíly v kompenzaci na úmrtnosti i makrovaskulárních komplikacích, víme, jak obrovský význam má léčit pacienty od počátku k co nejlepším cílovým hodnotám kompenzace, pokud je léčba bezpečná.

Autoři analyzovali databázové záznamy 2,9 % obyvatel Anglie a z nich vybrali recentně zachycené diabetiky 2. typu, u nichž byla k dispozici data o kompenzaci v době záchytu a v prvním roce po záchytu. Následně hodnotili dlouhodobou



variabilitu kompenzace (glykovaného Hb) z pěti hodnot glykovaného hemoglobinu, mimo prvního roku po stanovení diagnózy. Po adjustaci na různé interferující faktory bylo prokázáno, že pacienti, kteří nejvíce zlepšili svou kompenzaci během prvního roku léčby (z hodnot nad 75 mmol/mol na hodnoty pod 58 mmol/mol) měli nižší kardiovaskulární riziko nejen než pacienti, kteří svou špatnou vstupní kompenzaci nezlepšili, ale dokonce i než pacienti, kteří byli celou dobu dobře kompenzováni (při prvozáchytu i po roce glykovaný Hb pod 58 mmol/mol). Dalším zjištěním byla korelace vyšší variability glykovaných hemoglobinů po prvním roce léčby s vyšším výskytem kardiovaskulární morbidity.

Na výsledky je možno pohlížet z několika různých úhlů. Jednak observace potvrzuje známý jev, kdy pacienti profitují z dosažení dobré kompenzace diabetu brzy po prvozáchytu. Pozdější variabilita kompenzace (kolísání glykovaného hemoglobinu) v dalších několika málo letech může pramenit z nonadherence k léčbě, ale i z klinické (pojišťovenské)





inerce, kdy lékař čeká (je nucen čekat) na významné zhoršení kompenzace, aby mohl posílit léčbu.

Pro mne osobně bylo nejzajímavějším zjištěním, že skupina zlepšujících se vstupně dekompenzovaných pacientů předčila skupinu pacientů dobře kompenzovaných celou dobu. Lze předpokládat, že dobře kompenzovaní pacienti od počátku byli méně agresivně léčeni. Naneštěstí studie neposkytuje přehled a rozdíly v užívané medikaci, a tak nelze zodpovědět otázku, zda vyšší „glycemic exposure“ u první skupiny byla více než kompenzována použitím moderních léků, které samy o sobě krom zlepšení kompenzace snižují kardiovaskulární morbiditu (analoga GLP-1, glifoziny).

Výsledky ostatních studií, které prokazují benefit zmíněných lékových skupin, nehledě na úroveň kompenzace diabetu, by této teorii přitakávaly.

Ať už bude vysvětlení jakékoli, máme další argument pro časnou léčbu diabetu 2. typu již od prvzáchytu s cílem co nejrychleji dosáhnout normoglykemie, za použití léků, kterými neškodíme (zejména nezpůsobujeme hypoglykemie) a které jsou dlouhodobě tolerovány, aby nedocházelo ke kolísání úrovně kompenzace.

MUDr. Michal Krčma, Ph.D.  
1. interní klinika FN a LF UK Plzeň

## Bezpečnost empagliflozinu při chronickém onemocnění ledvin

**Sdružená analýza randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studií prokázala bezpečnost empagliflozinu u pacientů s diabetem 2. typu a středně těžkým až těžkým chronickým onemocněním ledvin (CKD).**

### Metody

Do analýzy byli zařazeni pacienti z 19 randomizovaných, placebem kontrolovaných studií fáze I–IV a jednoho randomizovaného, placebem kontrolovaného prodloužení studie, kteří měli CKD kategorie G3a (eGFR 45 až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), G3b (eGFR 30 až < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo G4 (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), a užívali empagliflozin v dávce 10 nebo 25 mg/den. Hodnocena byla doba do výskytu první nežádoucí příhody.

### Výsledky

Z celkového počtu 15 081 pacientů, kteří dostali nejméně jednu dávku empagliflozinu, mělo při vstupu do studie CKD kategorie G3a 1 522 pacientů, kategorie G3b 722 pacientů a kategorie G4 123 pacientů. Demografické a klinické charakteristiky byly v těchto podskupinách pacientů mezi terapeutickými rameny srovnatelné. Výsledky ukázaly srovnatelný výskyt závažných nežádoucích účinků, nežádoucích účinků vedoucích k vysazení léčby i nežádoucích účinků zvláštního zájmu (včetně amputace dolní končetiny a akutního renálního selhání). Riziko deplece objemu a akutního renálního selhání bylo ve sdružené podskupině pacientů s CKD kategorií G3b a G4 a v podskupině pacientů s CKD kategorie G3a srovnatelné při léčbě empagliflozinem i placebem. U pacientů s empagliflozinem bylo zjištěno významně nižší riziko hyperkalemie, a to o 41 %

u pacientů s CKD kategorie G3b/4 (poměr rizik [HR] = 0,59, 95% CI 0,37–0,96,  $p = 0,0323$ ) a o 56 % u pacientů s CKD kategorie G3a (HR = 0,44, 95% CI 0,28–0,68,  $p = 0,0002$ ), a také významně nižší riziko edémů, o 52 % (HR = 0,48, 95% CI 0,26–0,91,  $p = 0,0243$ ), resp. o 53 % (HR = 0,47, 95% CI 0,33–0,68,  $p < 0,0001$ ).

### Závěr

Autoři uzavírají, že užívání empagliflozinu u pacientů s diabetem 2. typu a pokročilým CKD nebylo spojeno s žádnými novými bezpečnostními signály a může snižovat riziko hyperkalemie a otoků.

Zdroj: Tuttle KR, Levin A, Nangaku M, et al. Safety of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: Pooled Analysis of Placebo-Controlled Clinical Trials. *Diabetes Care*. 2022 Jun 2; 45(6): 1445–1452.

### Komentář

Autoři hodnotili bezpečnostní profil empagliflozinu u diabetiků 2. typu s chronickým onemocněním ledvin (CKD) stadií G3a, G3b a G4 v souhrnné analýze 19 randomizovaných, placebem kontrolovaných studií. Míra výskytu závažných nežádoucích příhod (SAE; severe adverse events) byla ve srovnání s placebem podobná ve všech stadiích CKD, i když při stratifikaci podle stadií byla vyšší u CKD G4. Celkově nízký počet nežádoucích příhod a široké intervaly spolehlivosti však ztěžují interpretaci těchto údajů. Důležité je, že míra přerušování léčby z důvodu závažných nežádoucích příhod, včetně natolik významných jako amputace





dolních končetin nebo fraktury, byla v obou skupinách podobná bez ohledu na stadium CKD. Ačkoli výskyt hypoglykemie narůstá s poklesem odhadované glomerulární filtrace (eGFR), kdy dochází i ke snížení clearance inzulinu – a tím např. i snížení spotřeby exogenně dodávaného inzulinu, pacienti léčení empagliflozinem neměli významně vyšší výskyt hypoglykemie. Významné je, že míra výskytu edémů a hyperkalemie – tedy velmi častých průvodních jevů v populaci s chronickým onemocněním ledvin – byla ve větvi s aktivní léčbou snížena. Přitom však nedošlo ke zvýšení objemové deplece a akutního poškození ledvin.

Jde o jeden z důležitých rozdílů mezi inhibitory sodíko-glukózoového kotransportéru 2 (SGLT2i) a klasickými diuretiky. Diuréza, navozená SGLT2i, sama o sobě nevysvětluje dostatečně pozitivní efekty na kardiovaskulární systém, ostatně u tradičních diuretik se příznivé ovlivnění prognózy neprokázalo. Ve studii, která srovnávala dapagliflozin s kličkovým diuretikem bumetanidem, došlo ke snížení zátěže sodíkem a redukcí intersticiální tekutiny v obou větvích. U pacientů léčených dapagliflozinem byly změny volémie jen nepatrné, kdežto u nemocných, kteří dostávali bumetanid, došlo k signifikantní depleci intravaskulárního objemu. Rozdílný účinek při regulaci intersticiální tekutiny (oproti intravaskulárnímu objemu) může být zvláště důležitý u pacientů se srdečním selháním, u nichž je v mnoha případech přítomna intravaskulární kontrakce. Tu diuréza navozená diuretiky často zhoršuje. Schopnost selektivně snižovat množství intersticiální tekutiny odlišuje inhibitory SGLT2 oproti jiným diuretikům a může omezovat nežádoucí reflexní neurohumorální stimulaci, ke které dochází v reakci na kontrakci intravaskulárního objemu u tradičních diuretik. Příznivé ovlivnění autonomního nervového systému empagliflozinem bylo prokázáno ve studii EMBODY, do níž byli zařazeni nemocní s akutním infarktem myokardu a diabetem 2. typu. U těchto nemocných zlepšil empagliflozin autonomní kardiální dysfunkci, hodnocenou pomocí neinvazivních metod, jako variabilita srdeční frekvence včetně turbulence srdeční frekvence, tedy novějšího parametru. Další rozdíl mezi tradičními

diuretiky a inhibitory SGLT2 se týká jejich vlivu na sérové hladiny kyseliny močové. Zatímco inhibitory SGLT2 vykazují urikosurický efekt, podávání kličkových diuretik je spojeno se zvýšením hladiny kyseliny močové, což může přispívat k rozdílným výsledkům v kardiovaskulárních parametrech.

I přes velmi zajímavé údaje a svůj významný přínos však tato studie nepřinesla další informace k míře výskytu euglykemické diabetické ketoacidózy, která je potenciálně závažným, i když však celkově vzácným nežádoucím účinkem inhibitorů sodíko-glukózoového kotransportéru 2.

Empagliflozin je tedy bezpečný u pacientů s diabetem 2. typu se sníženou funkcí ledvin až do CKD G4. Vzhledem k bezpečnostnímu profilu a specifickému přínosu u edémů a hyperkalemie by jej předepisující lékaři měli bez obav předepisovat i pacientům se sníženou eGFR. Bezpečnost empagliflozinu u ostatních nediabetických forem onemocnění ledvin je třeba ještě dále ověřit v dalších studiích. Poznatky ze studie jsou v souladu s pozorováními z dalších studií a klinickou zkušeností.

prim. MUDr. Jan Vachek  
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze,  
Interní oddělení, Klatovská nemocnice a. s.

Zdroje:

1. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW (2018) Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* 20: 479–487.
2. Wilcox CS, Shen W, Boulton DW, Leslie BR, Griffen SC (2018) Interaction between the sodium-glucose-linked transporter 2 inhibitor dapagliflozin and the loop diuretic bumetanide in normal human subjects. *J Am Heart Assoc.* 7: e007046.
3. Shimizu W, Kubota Y, Hoshika Y, et al. Empagliflozin confers renoprotection in acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus. *ESC Heart Fail.* 2021 Oct; 8(5): 4161–4173.
4. M, Tanabe J; EMBODY trial investigators. Effects of empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: the EMBODY trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2020 Sep 25; 19(1): 148. doi: 10.1186/s12933-020-01127-z. PMID: 32977831; PMCID: PMC7519555.

## Glykovaný hemoglobin v diagnostice diabetické retinopatie

**Metaanalýza 20 kvalitních studií doložila dostatečnou přesnost hladiny glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>) v diagnostice diabetické retinopatie.**

### Metody

Cílem čínských autorů bylo získat přesnější data o diagnostickém významu hladiny HbA<sub>1c</sub> pro záchyt diabetické retinopatie. Provedli metaanalýzu výsledků diagnostických

testů z 18 prací zahrnující 20 kvalitně provedených studií s celkovým počtem 2 345 pacientů s diabetickou retinopatií. Vypočetli sdruženou senzitivitu, specificitu, věrohodnostní poměr (LR+, podíl pravděpodobnosti, že nemocný člověk je testem diagnostikován jako pozitivní, a pravděpodobnosti, že zdravý člověk je chybně diagnostikován jako pozitivní), negativní věrohodnostní poměr (LR-, podíl pravděpodobnosti, že nemocný člověk je testem chybně diagnostikován





jako negativní, a pravděpodobnosti, že zdravý člověk je diagnostikován jako negativní), diagnostický poměr šancí (DOR, šance, že je test pozitivní u nemocného člověka násobená šancí, že je test negativní u zdravého člověka) a plochu pod křivkou ROC (grafické vyjádření umožňující posoudit vypovídací schopnost diagnostického testu v závislosti na jeho senzitivitě a specifitě).

## Výsledky

V jednotlivých studiích byly použity různé hraniční hodnoty HbA<sub>1c</sub> od 5,2 do 8,05 %. Výsledky metaanalýzy ukázaly sdružené DOR 18,19 (95% CI 10,99–30,11), senzitivitu 0,81 (95% CI 0,75–0,87), specificitu 0,81 (95% CI 0,72–0,87), LR+ 4,2 (95% CI 2,95–6,00), LR- 0,23 (95% CI 0,17–0,31) a plochu pod ROC křivkou 0,88 (95% CI 0,85–0,90).

Senzitivita a specifita 0,81 ukazuje, že podíl falešně negativních i falešně pozitivních výsledků je 19 %. Plocha pod křivkou ROC odráží přesnost diagnostického testu. Čím víc

se blíží 1, tím je test přesnější. Hodnota 0,88 ukazuje dobrou diagnostickou přesnost hladiny HbA<sub>1c</sub> pro zjištění diabetické retinopatie.

Analýza senzitivity ukázala, že výsledky metaanalýzy se významně nezmění při vyřazení jedné studie, což svědčí pro jejich robustnost a spolehlivost.

## Závěr

Tato studie ukázala diagnostický význam HbA<sub>1c</sub> pro záchyt diabetické retinopatie. Hladinu HbA<sub>1c</sub> lze podle jejích závěrů použít pro předběžný screening diabetické retinopatie. Budoucí studie by měly určit vhodnou diagnostickou prahovou hodnotu nebo nalézt kombinaci tohoto parametru s dalšími výsledky (např. glykemie nalačno, glykemie po 2 hodinách při oGTT), která by zvýšila jeho diagnostickou přesnost.

Zdroj: Zhang B, Zhang B, Zhou Z, Guo Y, Wang D. The value of glycosylated hemoglobin in the diagnosis of diabetic retinopathy: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Endocr Disord* 2021 Apr 26; 21(1): 82.

## Komentář

Metaanalýza autorů Zhanga a kolektivu<sup>1</sup> se zabývá diagnostikou diabetické retinopatie na základě hodnot glykovaného hemoglobinu. Vychází ze studií DCCT a UKPDS, které prokázaly vyšší incidenci diabetické retinopatie u hůře kompenzovaných pacientů. Závěr metaanalýzy je takový, že HbA<sub>1c</sub> je dobrým ukazatelem přítomnosti diabetické retinopatie se specifitou i senzitivitou 81 %.



Cíl studií na toto téma je zřejmý: omezit populaci osob s diabetem, která je indikovaná k vyšetření u očního specialisty. Důvodem je omezená dostupnost očních vyšetření. S tímto problémem se potýkají zdravotní systémy ve vyspělých i méně rozvinutých zemích.

Jak sami autoři uvádějí, metaanalýza má řadu slabin. Jednou z nich je fakt, že různé studie zařazené do metaanalýzy používají různé prahové hodnoty HbA<sub>1c</sub>. Většina z nich leží mezi 53 a 64 mmol/mol. Metaanalýza tedy nekončí jednoznačným závěrem, jaká hodnota již je kritická pro „diagnózu“ diabetické retinopatie.

Metaanalýza určila jak senzitivitu, tak specifitu glykovaného hemoglobinu pro výskyt diabetické retinopatie 81 %. Jistě není problém v tom, že 19 % pacientů je „diagnostikováno“ falešně pozitivně a při cíleném vyšetření u nich retinopatie nebude potvrzena. Je však obtížné si představit, že bychom na základě biochemické analýzy minuli závažnou komplikaci diabetu u 19 % pacientů.

Studie DCCT a UKPDS, na které se autoři odvolávají, daly mimo jiné základ i pro „legacy effect“, tedy efekt dědictví. Pod tímto pojmem se rozumí, že riziko komplikací je dáno souhrnem veškerého času, kdy je organismus exponován hyperglykemií. V recentním článku<sup>2</sup> je efekt dědictví popisován ve studii „The Diabetes and Aging Study“. Zvýšené riziko mikrovaskulárních komplikací je v této studii pozorováno u lidí, kteří měli průměrný glykovaný hemoglobin v prvním roce po diagnóze diabetu nad 48 mmol/mol, a to i po desetiletém sledování (hazard ratio 1,204 [95% CI 1,063–1,365]). Pokud tedy považujeme legacy effect za prokázaný a chceme cílit diagnostiku diabetické retinopatie podle HbA<sub>1c</sub>, musíme současný glykovaný hemoglobin hodnotit také ve světle starších hodnot HbA<sub>1c</sub>, a to již od diagnózy diabetu. Takový odhad rizika by vyžadoval dostupnost všech historických hodnot HbA<sub>1c</sub> a validovaný matematický model, čímž by v běžné praxi byl velmi obtížně realizovatelný.

Považuji proto za štěstí, že v České republice je indikovaný screening diabetické retinopatie pomocí vyšetření očního pozadí minimálně jednou ročně u všech osob s diabetem,<sup>3</sup> a to nezávisle na hodnotě glykovaného hemoglobinu. Realizace screeningu však není bez problémů ani v České republice. Podle veřejně nepublikovaných dat Národního registru hrazených zdravotnických služeb bylo v roce 2015–2016 oftalmologem vyšetřeno pouze 58 % osob, které měly potvrzenou diagnózu diabetu. Důvodem pro vynechání screeningového vyšetření může být kromě jiného absence doporučení od praktického lékaře nebo diabetologa, omezená dostupnost očního lékaře nebo neochota pacienta podstoupit vyšetření v arteficiální mydriáze.



Novou cestou, která může zpřístupnit screening diabetické retinopatie celé populaci osob s diabetem, je využití umělé inteligence.<sup>4</sup> Moderní informační technologie a zobrazovací metody umožnily vznik systémů, které s pomocí automatizovaného učení (deep learning) dokážou rozlišit příznaky diabetické retinopatie na snímku očního pozadí pořízeném non-mydriatickou kamerou. Diagnostické programy pro hodnocení snímků očního pozadí, které mají certifikaci jako zdravotnický prostředek, mají vysokou specifitu a téměř 100% senzitivitu.<sup>5</sup> Mohou tedy u malého procenta pacientů falešně označit přítomnost známk diabetické retinopatie na zdravém očním pozadí, ale zachytí všechny případy již rozvinuté diabetické retinopatie. Vyšetření je možné realizovat v rámci vyšetření u diabetologa. K očnímu specialistovi se tak dostanou pouze indikovaní pacienti, zlepší se tím dostupnost odborného očního vyšetření, a přitom se díky přesunu screeningu do ordinace diabetologa podaří vyšetřit větší podíl pacientů než v současném modelu péče.

Přestože je vztah mezi  $HbA_{1c}$  a komplikacemi diabetu včetně retinopatie prokázán, nemá podle komentované meta-analýzy  $HbA_{1c}$  takovou specifitu ani senzitivitu, abychom uvažovali o jeho využití v diagnostice diabetické retinopatie. I v podmínkách České republiky jsou patrné limity v dostupnosti odborného očního vyšetření, které se v jednotlivých regionech poměrně výrazně liší. Naštěstí se v naší zemi otevírají možnosti screeningu diabetické retinopatie, které jsou založeny na umělé inteligenci a proti  $HbA_{1c}$  mají nesrovnatelně vyšší specifitu a zejména senzitivitu než  $HbA_{1c}$ . Omezovat screening diabetické retinopatie jen na osoby s vyšším  $HbA_{1c}$  je medicínsky neopodstatněné a s ohledem na nízkou specifitu i neetické.

Odborné společnosti v České republice proto screening diabetické retinopatie doporučují bez ohledu na hodnotu  $HbA_{1c}$  a ke zvýšení dostupnosti vyšetření očního pozadí navrhuji přenesení screeningu do ordinace diabetologa. Tento postup je realizovatelný díky pokročilým technologiím, kdy je snímek pořízen pomocí automatické non-mydriatické fundus kamery a hodnocení snímků zajistí autonomními programy, které využívají umělou inteligenci. Například v USA je již tato metoda screeningu hrazena ze zdravotního pojištění. Zda je tento technologický přístup efektivní, bezpečný a ekonomicky udržitelný i v českém zdravotnickém systému, ukáže blízká budoucnost.

MUDr. Barbora Doležalová  
Fakulta zdravotnických studií, Univerzita Pardubice  
a INTENDIA klinika s.r.o., Chrudim

Zdroje:

1. Zhang B, Zhang B, Zhou Z, Guo Y, Wang D. The value of glycosylated hemoglobin in the diagnosis of diabetic retinopathy: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Endocr Disord* 2021 Apr 26; 21(1): 82.
2. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, Karter AJ. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care* 2019; 42: 416–426. <https://doi.org/10.2337/dc17-1144>
3. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu diabetické retinopatie. Doporučení České diabetologické společnosti ČLS JEP, České oftalmologické společnosti ČLS JEP a České vitreoretinální společnosti ČLS JEP. Datum revize 4. 11. 2015. *DMEV* 2016; 2(19): 64–71.
4. Wong TY, et al. Strategies to tackle the global burden of diabetic retinopathy: From epidemiology to artificial intelligence. *Ophthalmologica* 2020; 243: 9–20.
5. Heydon P, et al. Prospective evaluation of an artificial intelligence enabled algorithm for automated diabetic retinopathy screening of 30 000 patients. *Ophthalmol Epub ahead of print*: doi:10.1136/bjophthalmol-2020-316594.

## Perorální semaglutid umožňuje snížit dávku inzulínu u pacientů s diabetem 2. typu

**Post-hoc analýza studie PIONEER 8 ukázala, že přidání p.o. semaglutidu k léčbě pacientů s diabetem 2. typu (DM2) nedostatečně kompenzovaných při léčbě inzulínem umožňuje významně snížit dávky inzulínu v porovnání s placebem. Snížení dávky inzulínu nejméně o 20 % bylo po 1 roce zjištěno u 19,3–32,9 % pacientů s různými dávkami p.o. semaglutidu v porovnání s 5,8 % pacientů s placebem.**

### Cíl a metody

Randomizovaná, 52týdenní studie PIONEER 8 prokázala významný účinek p.o. semaglutidu na snížení glykémie u pacientů s DM2 nedostatečně kompenzovaných inzulínem. Po jednom

roce klesla hladina  $HbA_{1c}$  o 0,6 % při přidání p.o. semaglutidu v dávce 3 mg/den, o 0,8 % v dávce 7 mg/den, o 1,2 % v dávce 14 mg/den a o 0,2 % při přidání placeba. Při zahájení studie bylo doporučeno 20% snížení dávky inzulínu na dobu 8 týdnů, následně nesměla do 26. týdne studie překročit dávku inzulínu před vstupem do studie, a od 26. do 52. týdne mohl zkoušející dávku inzulínu upravit podle svého uvážení. Po 52 týdnech bylo zjištěno snížení dávky inzulínu u pacientů s p.o. semaglutidem a zvýšení dávky inzulínu u pacientů s placebem v porovnání se vstupem do studie. Cílem této post-hoc analýzy prezentované na 82. kongresu ADA v červnu 2022 bylo kvantifikovat snížení dávky inzulínu u těchto pacientů při léčbě jednotlivými dávkami p.o. semaglutidu v porovnání s placebem.





## Výsledky

Snížení dávky inzulínu bylo po 26 i po 52 týdnech zjištěno u většího podílu pacientů s jakoukoliv dávkou p.o. semaglutidu v porovnání s placebem. Tabulka ukazuje podíl pacientů s  $\geq 20\%$  snížením dávky inzulínu po 26 a 52 týdnech při léčbě p.o. semaglutidem v jednotlivých dávkách a při podávání placeba.

Při hodnocení po 26 i po 52 týdnech byl také u všech terapeutických skupin s p.o. semaglutidem zjištěn významně větší podíl pacientů, kteří dosáhli poklesu  $HbA_{1c}$  nejméně o 7 %, a významně větší podíl pacientů, u nichž nedošlo ke zvýšení tělesné hmotnosti. Při léčbě p.o. semaglutidem v jakékoliv dávce bylo po 26 i 52 týdnech také častěji dosaženo složeného cíle:  $HbA_{1c} < 53$  mmol/mol bez hypoglykemie, bez zvýšení tělesné hmotnosti a se snížením dávky inzulínu o  $\geq 20$  %. Na konci studie splňovalo tyto parametry 6,4 % pacientů s p.o. semaglutidem 3 mg/den, 4,8 % pacientů

s p.o. semaglutidem 7 mg/den, 15,6 % s p.o. semaglutidem 14 mg/den a žádný pacient s placebem ( $p < 0,05$  pro všechny dávky semaglutidu vs. placebo).

Výskyt příhod těžké nebo měřením potvrzené hypoglykemie byl nízký a ve všech skupinách srovnatelný. Nebyla zjištěna korelace mezi procentuální změnou dávky inzulínu a změnou hladiny  $HbA_{1c}$  po 26 týdnech léčby.

## Závěr

Přidání p.o. semaglutidu u pacientů s DM2 nedostatečně kompenzovaným inzulínem může současně se zlepšením glykemické kompenzace, minimalizací nárůstu tělesné hmotnosti a nízkým rizikem hypoglykemií pomoci snížit celkovou dávku inzulínu.

Zdroj: Aroda VR, Abildlund MT, Agesen R, et al. Insulin-sparing effects of oral semaglutide: an analysis of PIONEER 8. Prezentováno na 82. kongresu ADA, New Orleans 2022. Poster 721-P.

**Tabulka** Podíl pacientů s  $\geq 20\%$  snížením dávky inzulínu po 26 a 52 týdnech.

Podávaná léčba		p.o. semaglutid 3 mg/den	p.o. semaglutid 7 mg/den	p.o. semaglutid 14 mg/den	Placebo
Pacienti s poklesem dávky inzulínu o $\geq 20$ %	Po 26 týdnech	27,3 %	28,9 %	31,8 %	12,5 %
	Po 52 týdnech	19,3 %	25,0 %	32,9 %	5,8 %

## Komentář

Zajímavá post-hoc analýza studie PIONEER 8, která se zabývá vlivem perorálního semaglutidu u nedostatečně kompenzovaných diabetiků 2. typu na léčbě inzulínem na kvantifikaci snížení dávky inzulínu ve srovnání s placebem. Originální studie PIONEER 8 randomizovala 731 diabetiků 2. typu léčených inzulínem v poměru 1 : 1 : 1 : 1 na ramena se semaglutidem 3 mg, 7 mg, 14 mg a placebem. Po 52 týdnech léčby došlo ve skupinách s perorálním semaglutidem k významnému zlepšení kompenzace ve srovnání s placebem. Více pacientů také dosáhlo kombinovaného endpointu (glykovaný hemoglobin  $< 7$  % bez zvýšení hmotnosti a bez těžkých či symptomatických hypoglykemií).

Na sjezdu Americké diabetologické asociace prezentovaný poster ukázal, že podíl pacientů s poklesem dávky inzulínu o více než 20 % byl 19,3 % ve větví se semaglutidem 3 mg, 25 % ve větví se 7 mg a 32,9 % ve větví se 14 mg. Zatímco v placebové větví dosáhlo snížení dávky inzulínu o více než 20 % pouze 5,8 % diabetiků. V absolutních číslech se pokles denní dávky inzulínu pohyboval mezi 7 až 10 jednotkami.



Účinnost semaglutidu na pokles glykovaného hemoglobinu dokazují i data z reálné klinické praxe. Loni publikovaná analýza téměř 1 900 diabetiků 2. typu z americké lékařské databáze prokázala podobné snížení (o 1,1 %) glykovaného hemoglobinu po přidání subkutánního semaglutidu ke stávající terapii. Ve sledované kohortě přitom bylo téměř 40 % diabetiků léčených inzulínem.<sup>1</sup>

Semaglutid je zároveň i výborným antiobezitikem, což dokládá recentně publikovaná studie na téměř 2 000 obézních ne-diabeticích, kteří zhubli po podání 2,4 mg subkutánního semaglutidu jednou týdně 15 % své výchozí hmotnosti.<sup>2</sup>

Inzulín je bezesporu nejúčinnějším antidiabetikem, ale jeho efektivita je vykoupena vysokým rizikem rozvoje hypoglykemií. Proto kombinační léčba, která umožňuje snížení jeho dávky u inzulín dependentních diabetiků, možná dokonce se zlepšením kompenzace, je správným krokem k individualizované léčbě našich pacientů. Perorální semaglutid ve světle provedených studií mezi takové modality jistě patří a rozšiřuje tak portfolio inzulín šetřících léků, kam dosud patřil pouze metformin a thiazolidindiony.

Co si tedy z dosud publikovaných studií odnést do praxe? Semaglutid je nejúčinnější GLP1-RA a v rámci individualizované léčby je určen především pro obézní diabetiky 2. typu,



kteří mají prokázanou koronární aterosklerózu, nebo jsou ve vysokém kardiovaskulárním riziku.

MUDr. Michal Žourek, Ph.D.  
Zástupce přednosta kliniky pro léčebně-preventivní péči,  
I. interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

Zdroje:

1. Visaria J, Uzoigwe C, Swift C, Dang-Tan T, Paprocki Y, Willey VJ. Real-World Effectiveness of Once-Weekly Semaglutide From a US Commercially Insured and Medicare Advantage Population. *Clin Ther*. 2021 May; 43(5): 808–821. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.03.003. Epub 2021 Mar 28. PMID: 33785221.
2. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021; 384(11): 989–1002.

## Příznivý vliv liraglutidu na mozkové a kognitivní funkce pacientů s diabetem 2. typu

**Ve srovnávací, randomizované studii prokázal liraglutid, ale nikoliv dapagliflozin ani akarboza, zlepšení narušené čichové neurální aktivity a kognitivní kapacity u pacientů s diabetem 2. typu (DM2).**

### Metody

Do této čínské studie bylo zařazeno 36 pacientů s DM2, kteří byli nedostatečně kompenzováni při terapii metforminem. Byli randomizováni k 16týdenní léčbě liraglutidem (s titrací dávky od 0,6 do 1,8 mg 1x denně), dapagliflozinem (10 mg 1x denně) nebo akarbozou (postupné zvyšování dávky z 50 na 100 mg 3x denně). Před randomizovanou léčbou a po 16 týdnech jejího podávání bylo provedeno funkční zobrazení mozku MR a soubor vyšetření kognitivních funkcí (Mini Mental State Examination – MMSE, Montreal Cognitive Assessment – MoCA, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status – RBANS, Trail Making Test a Stroop Color-Word Test). Primárním sledovaným parametrem byla změna aktivity mozku navozená čichovým vjemem, sekundární sledované parametry zahrnovaly změnu výsledku testu MMSE, MoCa, okamžité paměti, vizuálně prostorové konstrukce, řeči, pozornosti, odložené paměti, rychlosti zpracování a exekutivních funkcí a také metabolické parametry.

### Výsledky

Při vstupu do studie měli pacienti ve všech 3 terapeutických skupinách srovnatelné charakteristiky (věk, pohlaví, vzdělání, konzumaci alkoholu, kouření, délku trvání diabetu, hladinu HbA<sub>1c</sub> a BMI). Po 16 týdnech léčby došlo ve všech skupinách k srovnatelnému poklesu HbA<sub>1c</sub>. Léčba liraglutidem vedla k významně většímu zlepšení narušené aktivity hippocampu čichovým vjemem a zlepšení dílčích domén kognitivních funkcí zahrnujících odloženou paměť, pozornost

a exekutivní funkce (všechna  $p < 0,05$ ), zatímco dapagliflozin ani akarboza k těmto významným změnám nevedly. Podrobnější analýza naznačila, že příznivý vliv liraglutidu na zdraví mozku a kognitivní funkce lze částečně přičíst jeho přímému působení na levostrannou aktivaci hippocampu a odloženou paměť, ale také zmenšení obvodu pasu, snížení podílu tukové tkáně a zvýšení inzulíniemie nalačno.

### Závěr

Toto přímé porovnání ukazuje příznivý vliv léčby DM2 liraglutidem na narušené kognitivní funkce a aktivaci mozku u pacientů nedostatečně kompenzovaných metforminem. Jeho výsledky naznačují novou strategii léčby u diabetiků s vysokým rizikem poklesu kognitivních funkcí.

Zdroj: Cheng H, Zhang Z, Zhang B, et al. Enhancement of Impaired Olfactory Neural Activation and Cognitive Capacity by Liraglutide, but Not Dapagliflozin or Acarbose, in Patients With Type 2 Diabetes: A 16-Week Randomized Parallel Comparative Study. *Diabetes Care*. 2022 May 1; 45(5): 1201–1210.

### Komentář

V současné době výskyt obezity, diabetu mellitu 2. typu (DM2), a také Alzheimerovy choroby (AD), vzrůstá. Tato neurodegenerativní nemoc, která se klinicky manifestuje syndromem demence, je intenzivně studována právě často ve spojení s výše uvedenými chorobami, neboť v patogenezi více rozšířené sporadické formy hrají významnou úlohu věk, vysoký příjem kalorií, nasycených tuků a komponenty metabolického syndromu, jako hypertenze a DM 2. typu.<sup>1</sup>

Pokles kognitivních funkcí je studován jako komplikace diabetu, která se hlavně týká paměti, pozornosti a exekutivních funkcí.<sup>2</sup> DM2 je spojený s lehkým stupněm morfolo- gických





změn v mozku, které se vyskytují u AD a které bylo možno prokázat i v mozku osob s metabolickým syndromem bez známek demence. Je to atrofie mediálních temporálních struktur hippocampu a amygdal, které lze zjistit při MR, inzulínová rezistence pozitivně koreluje s atrofií amygdal.<sup>3</sup> Současná léčba nemůže zastavit progresi nemoci, ale až 40 % demencí může být zabráněno, či zpomaleno, když přispívající faktory, jako je diabetes či obezita, jsou modifikovány.<sup>4</sup>

Jak autoři připomínají, k výzkumům v poslední době velmi přispívá široké použití funkční MR, která nyní může v reálném čase monitorovat aktivaci či inhibici globálních a regionálních neurocytů současně s vyhodnocováním mozkového parenchymu a mozkových vaskulárních změn při strukturální MR.

Tato randomizovaná studie jako první přímo srovnala účinnost tří antidiabetik na kognitivní funkce u DM 2. typu. Škoda, že autoři nepoužili také léčbu glitazony, neboť v jedné retrospektivní studii u diabetiků, kterým byly podávány glitazony, se později rozvinula AD méně o 20 % než u těch, kteří byli léčeni metforminem nebo inzulinem.<sup>5</sup> Předpokládaným mechanismem účinku těchto léků je úprava inzulínové rezistence, a také protizánětlivé působení.

Hormon GLP-1 vedle působení v beta buňkách pankreatu působí také v mozku, kde stimuluje růst neuronů, brání neurotoxickému působení amyloidu, oxidačnímu stresu nebo glutamátové neurotoxicitě, které jsou zahrnuté v patogenezi AD.<sup>6</sup> Jak již dříve prokázaly experimentální studie, analog GLP-1R liraglutid brání u myši poruchám paměti, ztrátě synapsí, poruchám synaptické plasticity v hippocampu, současně snižuje počet amyloidových plaků v mozkové kůře, hladinu amyloidových oligomerů a zánětlivou aktivaci mikroglii.<sup>7</sup> Metabolické faktory jsou považovány za hlavní modifikovatelné rizikové faktory pro pokles kognitivních funkcí, ale jak ukazuje tato studie, při srovnatelném poklesu HbA<sub>1c</sub> všemi třemi použitými antidiabetiky (liraglutid, dapagliflozin, akarbóza), ke zlepšení odložené paměti, pozornosti a výkonných funkcí došlo pouze po podání liraglutidu, které bylo částečně zprostředkováno aktivací levého hippocampu, což ukazuje na fakt, že benefit liraglutidu může zahrnovat obnovení funkce neuronů hippocampu, neboť receptory GLP-1 jsou vsledku široce distribuovány v mozkových oblastech, které mají vztah k učení a paměti.<sup>8</sup> Práce také prokázala, že metabolické zlepšení, jako zvýšení inzulínu nalačno, zmenšení obvodu pasu a snížení podílu tukové tkáně, přispělo ke zlepšení aktivity mozku a kognice.

Objevují se důkazy o tom, že inzulín má multifaktoriální funkce v mozku, kdy dysregulace inzulínové signální cesty přispívá k nervovému poškození a neurodegeneraci. Inzulín vazbou na své receptory moduluje synaptickou plasticitu a vaskulární funkce přímo účinkem na energetický metabolismus či neurotransmisi a zánět.<sup>9</sup> Metaanalýzy ukazují na fakt, že vysoký obvod pasu je spojený s vyšším rizikem

kognitivního poškození a demence.<sup>10</sup> Ve studii byla prokázána korelace mezi použitím liraglutidu a zmenšením obvodu pasu a zvýšenou mozkovou aktivitou proti komparátorům. Jak je známo ze studií, kde byla použita technika DEXA, je liraglutid účinnější na snížení centrální obezity než například úprava životního stylu se srovnatelným poklesem hmotnosti.<sup>11</sup> Rovněž dysregulace glukózové variability, jako hyperglykemie či hypoglykemie, jsou spojené s vyšším rizikem demence u diabetu<sup>4</sup>. Jak známe z klinické praxe, kombinace metforminu a analogu GLP-1R, jako zde použitého liraglutidu, tato rizika snižuje.

Jak se tedy ukázalo, liraglutid proti dapagliflozinu a akarbóze zlepšil zdravotní stav mozku a kognitivní funkce jak jeho centrálním působením, tak zlepšením metabolismu. Tato studie je sice provedena s menším počtem pacientů a je relativně krátce trvající, nicméně podporuje již známá fakta z dřívějších výzkumů, že liraglutid jako analog GLP-1R může zlepšit kognitivní funkce u diabetiků 2. typu a dává nám návod k zamyšlení, jak volit optimální léčbu pro osoby s DM2 a vysokým rizikem poklesu kognitivních funkcí.

MUDr. Eva Račická

Diabetologická a interní ambulance, Ostrava

Zdroje:

1. Craft S. The Role of Metabolic Disorders in Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol* 2009; 66(3): 300–305.
2. Palta P, Schneider AL, Biessels GJ, Touradjji P, HillBriggs F. Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *J Int Neuropsychol Soc* 2014; 20: 278–291.
3. Den Heijer T, Vermeer SE, van Dijk EJ, Prins ND, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MMB. Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia* 2003; 46: 1604–1610.
4. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020; 396: 413–446.
5. Risner ME, Saunders AM, Altman JF, Ormandy GC, Craft S, Foley IM, Zvartau-Hind ME, Hosford DA, Roses AD. Rosiglitazone and Alzheimer's Disease Study Group: Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to moderate Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics J* 2006; 6(4): 246–254.
6. Brubaker PL. Minireview: update on incretin biology: focus on glucagon-like peptide-1. *Endocrinology* 2010; 151(5): 1984–1989.
7. McClean PL, Parthasarathy V, Faivre E, Hölscher C. The diabetes drug liraglutide prevents degenerative processes in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2011; 31(17): 6587–6594.
8. Graham DL, Durai HH, Trammell TS, et al. A novel mouse model of glucagon-like peptide-1 receptor expression: a look at the brain. *J Comp Neurol* 2020; 528: 2445–2470.
9. Kellar D, Craft S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2020; 19: 758–766.
10. Tang X, Zhao W, Lu M, et al. Relationship between central obesity and the incidence of cognitive impairment and dementia from cohort studies involving 5,060,687 participants. *Neurosci Biobehav Rev* 2021; 130: 301–313.
11. Santilli F, Simeone PG, Guagnano MT, et al. Effects of liraglutide on weight loss, fat distribution, and b-cell function in obese subjects with prediabetes or early type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40: 1556–1564.





## Cotadutid u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin

**Mezinárodní, placebem kontrolovaná studie prokázala příznivé účinky duálního agonisty receptorů pro GLP-1 a receptorů pro glukagon, cotadutidu, na snížení postprandiální glykemie a tělesnou hmotnost u pacientů s diabetem 2. typu (DM2), nadváhou/obezitou a chronickým onemocněním ledvin (CKD).**

### Metody

Do této studie fáze II byli zařazeni dospělí pacienti s DM2 ( $HbA_{1c}$  48–91 mmol/mol) léčení antidiabetiky anebo inzulinem, kteří měli BMI 25–45 kg/m<sup>2</sup> a eGFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Byli randomizováni k podávání cotadutidu v postupně se zvyšující dávce (50–300 µg 1x denně s.c.) nebo placebo po dobu 32 dnů. Primárním sledovaným parametrem byla glykemie hodnocená pomocí testu se smíšeným jídlem.

### Výsledky

Ze 41 pacientů došlo u 21 léčených cotadutidem k významnému snížení plochy pod křivkou glykemie při testu se smíšeným jídlem (-26,71 % vs. +3,68 % ve skupině s placebem,  $p < 0,001$ ), k prodloužení času v cílovém rozmezí glyke-

mie dle kontinuálního monitorování glukózy (+14,79 % vs. -21,23 % u placebo,  $p = 0,001$ ) a k významnému snížení tělesné hmotnosti (-3,41 kg vs. -0,13 kg u placebo,  $p < 0,001$ ). U 18 pacientů, kteří měli při vstupu do studie albuminurii, došlo při léčbě cotadutidem k 51% poklesu poměru albumin : kreatinin v moči, což bylo na hranici statistické významnosti při porovnání s placebem ( $p = 0,0504$ ). Rozdíl mezi terapeutickými skupinami nebyl pozorován z hlediska změny eGFR. Nežádoucí příhody byly popsány u 71,4 % pacientů s cotadutidem a u 35 % pacientů s placebem.

### Závěr

Cotadutid vedl ke zlepšení kompenzace glykemie a snížení tělesné hmotnosti pacientů s DM2 a CKD a vykázal potenciál ke snížení albuminurie. Autoři uvádějí, že se jedná o potenciálně přínosnou léčbu u uvedené populace pacientů a žádoucí jsou dlouhodobější klinické studie.

Zdroj: Parker VER, Hoang T, Schlichthaar H, et al. Efficacy and safety of cotadutide, a dual glucagon-like peptide-1 and glucagon receptor agonist, in a randomized phase 2a study of patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Jul; 24(7): 1360–1369.

### Komentář

To bylo tak. Někdy v roce 2012 jsem na nějakém kongresu narazil na nový pojem „chimérické peptidy“. Chiméra je antický chimérický tvor (žila v Lykii, ve vulkanické roklí Kragu; [https://cs.wikipedia.org/wiki/Chiméra\\_\[mytologie\]](https://cs.wikipedia.org/wiki/Chiméra_[mytologie])). Koho by nechalo akademicky chladným, kdyby mu někdo nabídnul k poslechu tohle téma. Koukal jsem, co ta věda všechno dokáže, prostě neuvěřitelné věci. Pochopil jsem, že jediný obor, před kterým se do nekonečna rýsuje perspektiva růstu, je diabetologie. Naprosto nový způsob přípravy antidiabetik se mi jevil jako malý zázrak.



Byvše oslněn perspektivou možných „zázračných“ efektů, vetknul jsem informaci o „chimérických polypeptidech“ i do článku o budoucnosti terapie diabetu (*Vnitř Lek.* 2013 Aug; 59(8): 713–8), a následně jsme připravili s kolektivem rozsáhlejší text (<https://zdravi.euro.cz/clanek/postgraduální-medicína-priloha/nove-smery-terapie-diabetu-2-typu-467167>), z něhož si pro pochopení významu komentované práce dovoluji citovat: „Glukagon – like peptid-1 (GLP-1) a glukagon pocházejí ze společného prekurzoru, preproglukagonu (který je zdrojem také glicentinu, GIP, GLP-2, IP2, oxyntomodulinu). Tkáňově specifickými procesy tak

vznikají velice podobné homologní molekuly, které hrají významnou roli v glukózové homeostáze. Úloha glukagonu, který je secernován při nízké glykemii  $\alpha$  buňkami pankreatu, je ve srovnání s GLP-1 opačná. Portálním řečištěm se dostává do jaterního parenchymu, kde aktivuje glukagonové receptory, a následně řadou cAMP zprostředkovaných biochemických dějů dojde k aktivaci glukoneogeneze a glykogenolýzy s výsledným vzestupem glykemie v plazmě. Molekulárně genetickými metodami se podařilo vytvořit hybridní strukturu skládající se z N-terminální části glukagonu a C-terminální části GLP-1, která vykazuje dostatečnou afinitu k receptorům obou peptidů...“

**Cotadutid** je členem již velké rodiny chimér(-ických polypeptidů), jejichž představa se rovnala ještě nedávno přeludu. Potíže, které provázely syntézu správné léčivé látky, jako je cotadutid, byly mnohé. Jistě netřeba bujně fantazie, abychom si představili, jak bylo složité „naladit“ a „sladit“, a navíc „vyvážit“ intenzitu jednotlivých účinků (cotadutid – stimulace 5 : 1 v neprospěch glukagonových receptorů). Vše se ale daří, důkazem budiž vedle cotadutidu i „podvojný“ agonista receptoru pro GLP-1 a GIP současně (tirzepatid, podrobně výsledky recentních studií komentuje v tomto čísle VVD prof. Svačina). Ale jsme u cíle, čehož dokladem je publikovaná práce.



**Optimisticky:** neuvěřitelný vývoj možností syntézy polypeptidů s cílovými vlastnostmi, s prokázanou příznivou efektivitou (hnedle na glykemii, hmotnost, albuminurii, NASH/NAFLD a bůhvíco ještě neobjeveného). Pamětníci zaslží, když zavzpomínají na antiobezitický (a metabolický) efekt rimonabantu (ACOMPLIA), kterému byly úspěchy zatřeny, protože si nikdo neuvědomil, že pro některé baculatce je jídlo smyslem života. No a vida, pracuje se na duálním ago/antagonistovi receptorů pro GLP-1 a CB1 (endokanabinoidní systém). Počtete si o budoucnosti – *J Physiol Pharmacol. 2011 Aug; 62(4): 395–402.*

**Realisticky:** studie fáze II, do registrace ještě dlouhý běh. Dosti nežádoucích účinků.

**Fantasticky:** osoby postižené vynuceným hubnutím jsou vždy, když dají na přísné rady podvyživených dietologů a přeženou to s dietami, ohrožení tendencí k lehké hypoglykemii podněcující pátrání po stravě. Tomu stimulace glukagonových receptorů zabrání cotadutidem. Takže nebudou mít i z tohoto důvodu hlad, a budou hubnout i ti, kteří by se normálně vzpěčovali.

Ještěže nám blahobyt udržuje populaci diabetiků 2. typu. Vážme si toho. Protože ke zvládnutí „pandemie“ diabetu nám věda poskytuje další a další možnosti, takže z poměrně jednoduchého oboru, jež vedle dobrých rad měl k dispozici inzulín, prakticky neúčinný a nebezpečný buformin, ještě nebezpečnější a progresi diabetu urychlující glibenklamid, a pouze pro začátečníky (pacienty i lékaře) tolbutamid, se stává velmi sofistikovaná medicínská disciplína, která se nikdy neomrzí, neboť nejméně z 50 % je úspěch terapie závislý na umu a dovednosti získat pro léčbu pacienta. To, podle mého názoru, zamezí v dohledné době převzetí oboru umělou inteligencí. Neboť ta ještě hodně dlouho nezvládne orientaci ve vesmíru lidských emocí. Cotadutid budiž případem nekonečna neomezených možností, jak koncipovat „chimérické“ polypeptidy, které podle přání ovlivní receptory působků, na které jenom pomyslíme a možná i těch, které ještě neznáme.

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



## Letem světem

### 1

Němečtí vědci hodnotili vliv 12týdenního intervalového tréninku s vysokou intenzitou na funkci somatosenzitivních a autonomních nervů u obézních mužů s diabetem 2. typu. I při absenci snížení tělesné hmotnosti zjistili zlepšení senzitivity baroreflexu, klidové srdeční frekvence a regulace ortostatického krevního tlaku. Naopak nepozorovali žádný vliv na funkci a strukturu somatických nervů. Zlepšení kardiovaskulárních autonomních funkcí může být dáno zlepšením kardiorepirační kondice.

Zdroj: Bönhof GJ, Strom A, Apostolopoulou M, et al. High-intensity interval training for 12 weeks improves cardiovascular autonomic function but not somatosensory nerve function and structure in overweight men with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2022 Jun; 65(6): 1048-1057. doi: 10.1007/s00125-022-05674-w. Epub 2022 Mar 11. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-022-05674-w>

### 2

Experimentální studie (u modelu diabetu a obezity u myši) s nově vytvořeným duálním agonistou receptorů pro GLP-1 a pro glukagonový receptor ukázala větší snížení tělesné hmotnosti a zlepšení metabolických parametrů než konvenční agonisté. Může tedy začít vývoj této jediné molekuly jako léčivého přípravku pro léčbu obezity a souvisejících metabolických onemocnění u lidí.

Zdroj: Park BG, Kim GM, Lee HJ, et al. Antiobesity therapeutics with complementary dual-agonist activities at glucagon and glucagon-like peptide 1 receptors. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Jan; 24(1): 50-60. doi: 10.1111/dom.14546. Epub 2021 Sep 24. <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/dom.14546>

### 3

Jedinci s diabetem 2. typu s renální insuficiencí (poměr albumin : kreatinin v moči  $\geq 30$  mg/g nebo eGFR  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) bez albuminurie mají větší riziko poklesu eGFR o  $\geq 50$  % nebo potřeby náhrady funkce ledvin, a také vyšší celkovou mortalitu než diabetici bez renální insuficience a albuminurie. Ukázala to retrospektivní kohortová studie s 8 320 japonskými pacienty s diabetem 2. typu.

Zdroj: Yamamoto Y, Hanai K, Mori T, Yokoyama Y, Yoshida N, Murata H, Shinozaki T, Babazono T. Kidney outcomes and all-cause mortality in people with type 2 diabetes exhibiting non-albuminuric kidney insufficiency. *Diabetologia*. 2022 Jan; 65(1): 234-245. doi: 10.1007/s00125-021-05590-5. Epub 2021 Nov 5. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-021-05590-5>

### 4

Japonští vědci se pokusili ozřejmit mechanismus účinku nového antidiabetika imegliminu na funkci  $\beta$ -buněk. *In vitro* a *in vivo* doložili, že imeglimin moduluje dráhu homeostázy endoplazmatického retikula, což vede k prevenci apoptózy

$\beta$ -buněk. U myších Langerhansových ostrůvků léčba imegliminem posílila funkce mitochondrií, zvýšila sekreci inzulínu, podpořila proliferaci  $\beta$ -buněk a zlepšila jejich přežití, a u buněk lidských Langerhansových ostrůvků a  $\beta$ -buněk odvozených z lidských pluripotentních kmenových buněk vedla k ochraně před apoptózou.

Zdroj: Li J, Inoue R, Togashi Y, et al. Imeglimin Ameliorates  $\beta$ -Cell Apoptosis by Modulating the Endoplasmic Reticulum Homeostasis Pathway. *Diabetes*. 2022 Mar 1; 71(3): 424-439. doi: 10.2337/db21-0123. <https://diabetesjournals.org/diabetes/article-abstract/71/3/424/138943/Imeglimin-Ameliorates-Cell-Apoptosis-by-Modulating?redirectedFrom=fulltext>

### 5

Metaanalýza 21 studií zahrnujících 2 149 dospělých pacientů s diabetem 1. typu ukázala, že kontinuální monitorování glukózy (CGM) vede k významnému snížení hladiny HbA<sub>1c</sub> v porovnání se selfmonitoringem glykemie (SMBG) (průměrně o 2,46 mmol/mol,  $p = 0,0005$ ), přičemž většího přínosu CGM je dosaženo u pacientů se vstupní hladinou HbA<sub>1c</sub>  $> 64$  mmol/mol (průměrný rozdíl 4,67 mmol/mol,  $p < 0,00001$ ). CGM ale neovlivnilo výskyt těžkých hypoglykemií.

Zdroj: Teo E, Hassan N, Tam W, Koh S. Effectiveness of continuous glucose monitoring in maintaining glycaemic control among people with type 1 diabetes mellitus: a systematic review of randomised controlled trials and meta-analysis. *Diabetologia*. 2022 Apr; 65(4): 604-619. doi: 10.1007/s00125-021-05648-4. Epub 2022 Feb 9. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-021-05648-4>

### 6

Celostátní korejská studie ukázala, že pravidelná pohybová aktivita u nově diagnostikovaných pacientů s diabetem 2. typu (hodnocená pomocí krátké formy dotazníku IPAQ – Physical Activity Questionnaire – Short Form) je nezávislým faktorem, který snižuje riziko jakékoliv demence, Alzheimerovy choroby i vaskulární demence. U 133 751 nově zachycených pacientů s diabetem 2. typu se během mediánu 4,8 let objevilo 3 240 nových případů demence. Incidence byla nižší u jedinců s pravidelnou pohybovou aktivitou a v menší míře i u těch, kteří s ní začali po stanovení diagnózy diabetu.

Zdroj: Yoo JE, Han K, Kim B, et al. Changes in Physical Activity and the Risk of Dementia in Patients With New-Onset Type 2 Diabetes: A Nationwide Cohort Study. *Diabetes Care*. 2022 May 1; 45(5): 1091-1098. doi: 10.2337/dc21-1597. <https://diabetesjournals.org/care/article-abstract/45/5/1091/144601/Changes-in-Physical-Activity-and-the-Risk-of?redirectedFrom=fulltext>

### 7

Nízká dávka s.c. podaného dasiglukagonu zajistila bezpečnou a účinnou prevenci hypoglykemie navozené aplikací inzulínu s rychlejším vzestupem glykemie než p.o. podaná





glukóza. Jde o výsledky randomizované, překřížené studie fáze II se 3 rameny zahrnující 20 dospělých pacientů s diabetem 1. typu. Dasiglucagon je nový rozpustný glukagon připravený k okamžitému použití, který nevyžaduje rekonstituci.

Zdroj: Laugesen C, Ranjan AG, Schmidt S, Nørgaard K. Low-Dose Dasiglucagon Versus Oral Glucose for Prevention of Insulin-Induced Hypoglycemia in People With Type 1 Diabetes: A Phase 2, Randomized, Three-Arm Crossover Study. *Diabetes Care*. 2022 Jun 2; 45(6): 1391-1399. doi: 10.2337/dc21-2304.

<https://diabetesjournals.org/care/article-abstract/45/6/1391/145035/Low-Dose-Dasiglucagon-Versus-Oral-Glucose-for?redirectedFrom=fulltext>

## 8

Jak ukázala post hoc analýza 6 randomizovaných studií fáze III, u pacientů s diabetem 2. typu může být léčba dulaglutidem v monoterapii nebo přidání k jiné antidiabetické léčbě bez současného podávání inzulínu spojená se snížením glykemické variability (GV). Snížení GV bylo s dulaglutidem větší než s inzulínem glargin. Přidání dulaglutidu k inzulínu glargin vykazovalo nižší GV než podávání samotného inzulínu glargin. Autoři upozorňují na klinickou relevantnost těchto zjištění vzhledem k tomu, že nižší GV může být spojena s lepšími výsledky léčby diabetu.

Zdroj: Jódar E, Romera I, Wang Q, et al. Glycaemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus treated with dulaglutide, with and without concomitant insulin: Post hoc analyses of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Apr; 24(4): 631-640. doi: 10.1111/dom.14615. Epub 2021 Dec 19.

<https://doi.org/10.1111/dom.14615>

## 9

Perorální semaglutid dle sdružených dat ze studií programu PIONEER vede k většímu snížení HbA<sub>1c</sub> a tělesné hmotnosti v porovnání s komparátory u všech podskupin pacientů rozdělených podle věku, délky trvání diabetu, BMI, vstupní hladiny HbA<sub>1c</sub>, rasy či etnického původu. Větší pokles HbA<sub>1c</sub> byl pozorován u pacientů s horší vstupní kompenzací (HbA<sub>1c</sub> > 75 mmol/mol).

Zdroj: Aroda VR, Bauer R, Christiansen E, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide by subgroups of patient characteristics in the PIONEER phase 3 programme. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Jul; 24(7): 1338-1350. doi: 10.1111/dom.14710. Epub 2022 May 9.

<https://doi.org/10.1111/dom.14710>

## 10

Kardiorenální výsledky u pacientů léčených ertugliflozinem ve studii VERTIS CV byly nezávislé na antidiabetické léčbě podávané v době zařazení do studie. Z 8 246 pacientů užívalo při zařazení 76 % metformin, 47 % inzulín, 41 % sulfonylureu a 11 % inhibitory DPP-4, přičemž 67 % pacientů bylo na kombinované terapii. Sledovanými parametry byly kombinace úmrtí z KV příčin, IM nebo CMP, kombinace úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání, dále KV

mortalita, hospitalizace pro srdeční selhání a kombinace úmrtí z renálních příčin, náhrady funkce ledvin nebo zdvojnásobení hladiny kreatininu.

Zdroj: Dagogo-Jack S, Cannon CP, Cherney DZI, et al. Cardiorenal outcomes with ertugliflozin assessed according to baseline glucose-lowering agent: An analysis from VERTIS CV. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Jul; 24(7): 1245-1254. doi: 10.1111/dom.14691. Epub 2022 Mar 29.

<https://doi.org/10.1111/dom.14691>

## 11

Vzhledem k tomu, že empagliflozin snížil u menších kohort pacientů s diabetem 2. typu množství jaterního tuku, byla provedena post hoc analýza dat studie EMPA-REG OUTCOME, která hodnotila jeho vliv na riziko nealkoholové steatózy a fibrózy jater. Výsledky ukázaly, že empagliflozin může u diabetiků 2. typu s kardiovaskulárním onemocněním snížit riziko steatózy, nikoliv fibrózy. Lepší kardiorenální výsledky dosažené s empagliflozinem s tímto efektem zřejmě nesouvisí.

Zdroj: Kahl S, Ofstad AP, Zinman B, et al. Effects of empagliflozin on markers of liver steatosis and fibrosis and their relationship to cardiorenal outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Jun; 24(6): 1061-1071. doi: 10.1111/dom.14670. Epub 2022 Mar 8.

<https://doi.org/10.1111/dom.14670>

## 12

Kyselina bempedoová je první ze třídy inhibitorů ATP-citrátlyázy (ACL), což je enzym zapojený do syntézy cholesterolu podobně jako HMG-CoA reduktáza, na kterou cílí statiny. Cílem post hoc analýzy 3 randomizovaných, placebem kontrolovaných studií bylo zhodnotit vliv kyseliny bempedoové na glykemické a lipidové parametry jedinců s hypercholesterolemií. Výsledky ročního sledování ukázaly významné snížení hladiny LDL-cholesterolu bez ohledu na přítomnost poruchy metabolismu glukózy. Současně nedošlo ke zhoršení glykemických parametrů ani ke zvýšení incidence nově vzniklého diabetu.

Zdroj: Leiter LA, Banach M, Catapano AL, et al. Bempedoic acid in patients with type 2 diabetes mellitus, prediabetes, and normoglycaemia: A post hoc analysis of efficacy and glycaemic control using pooled data from phase 3 clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2022 May; 24(5): 868-880. doi: 10.1111/dom.14645. Epub 2022 Feb 3.

<https://doi.org/10.1111/dom.14645>

## 13

Data z UK Biobank od zhruba půl milionu osob ve věku 40 až 69 let ukázala, že současná přítomnost diabetu 2. typu a hypertenze je spojena s horším zdravím mozku (dle strukturního vyšetření MR) a horšími kognitivními funkcemi než přítomnost pouze 1 z těchto onemocnění.

Zdroj: Newby D, Garfield V. Understanding the inter-relationships of type 2 diabetes and hypertension with brain and cognitive health: A UK Biobank study. *Diabetes Obes Metab*. 2022 May; 24(5): 938-947. doi: 10.1111/dom.14658. Epub 2022 Feb 24.

<https://doi.org/10.1111/dom.14658>



## 14

Analýza dat populační studie zahrnující 31 966 pacientů s diabetem starších 40 let z Lombardie ukázala, že užívání metforminu je spojeno se sníženým rizikem hospitalizace a mortality z důvodu COVID-19.

Zdroj: Ojeda-Fernández L, Foresta A, Macaluso G, et al. Metformin use is associated with a decrease in the risk of hospitalization and mortality in COVID-19 patients with diabetes: A population-based study in Lombardy. *Diabetes Obes Metab.* 2022 May; 24(5): 891-898. doi: 10.1111/dom.14648. Epub 2022 Jan 25.

<https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.14648>

## 15

Imeglimin přidaný k monoterapii inzulinem u japonských pacientů s nedostatečně kompenzovaným diabetem 2. typu vedl v porovnání s placebem k významnému snížení hladiny HbA<sub>1c</sub> a vykázal srovnatelný bezpečnostní profil. Účinnost přetrvávala 52 týdnů. Autoři této multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené studie TIMES3 došli k závěru, že imeglimin je potenciální novou terapeutickou možností v uvedené indikaci.

Zdroj: Reilhac C, Dubourg J, Thang C, et al. Efficacy and safety of imeglimin add-on to insulin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (TIMES 3): A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial with a 36-week open-label extension period. *Diabetes Obes Metab.* 2022 May; 24(5): 838-848. doi: 10.1111/dom.14642. Epub 2022 Feb 8.

<https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.14642>

## 16

Receptor pro melanokortin 4 hraje klíčovou roli při regulaci chuti k jídlu a pocitu sytosti. Agonista tohoto receptoru bremelanotid byl hodnocen ve dvou randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích. U premenopauzálních žen

s BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> vedl k významně většímu snížení kalorického příjmu a tělesné hmotnosti.

Zdroj: Spana C, Jordan R, Fischkoff S. Effect of bremelanotide on body weight of obese women: Data from two phase 1 randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Jun; 24(6): 1084-1093. doi: 10.1111/dom.14672. Epub 2022 Mar 15.

<https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.14672>

## 17

Liraglutid i semaglutid snížily výskyt velkých kardiovaskulárních příhod (MACE = úmrtí z KCV příčin, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda) u pacientů s diabetem 2. typu a vysokým kardiovaskulárním rizikem nezávisle na přítomnosti periferní aterosklerózy. Ukázala to analýza dat studií SUSTAIN 6 a LEADER.

Zdroj: Verma S, Al-Omran M, Leiter LA, et al. Cardiovascular efficacy of liraglutide and semaglutide in individuals with diabetes and peripheral artery disease. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Jul; 24(7): 1288-1299. doi: 10.1111/dom.14700. Epub 2022 Apr 11.

<https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.14700>

## 18

Norská populační studie HUNT4 Survey, provedená v letech 2017–2019, ukázala nízkou prevalenci nedidiagnostikovaného diabetu, což svědčí pro dobře zavedený systém záchytu tohoto onemocnění. Jedinci s nedidiagnostikovaným diabetem měli velmi vysoké hladiny HbA<sub>1c</sub> a horší profil kardiovaskulárního rizika než účastníci se známým diabetem nebo bez diabetu.

Zdroj: Bjarkø VV, Haug EB, Sørgerd EP, Stene LC, Ruiz PL, Birkeland KI, Berg TJ, Gulseth HL, Iversen MM, Langhammer A, Åsvold BO. Undiagnosed diabetes: Prevalence and cardiovascular risk profile in a population-based study of 52,856 individuals. The HUNT Study, Norway. *Diabet Med.* 2022 Jun; 39(6): e14829. doi: 10.1111/dme.14829. Epub 2022 Mar 21.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dme.14829>



**PROJEKT GENERACE:**  
DIABETOLOGIE 2023

II. ročník

Májový  
kongres

**PRAHA | 19. 5. 2023**



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





## Kontinuální monitorování koncentrace glukózy u pacientů s diabetem 2. typu starších 65 let léčených bazálním inzulinem

**Analýza dat ze studie MOBILE ukázala, že i ve věkové skupině od 65 let vede u pacientů s diabetem 2. typu (DM2) léčených bazálním inzulinem kontinuální monitorování koncentrace glukózy (CGM) k prodloužení času v cílovém rozmezí glykemie (TIR) v porovnání se selfmonitoringem glykemie pomocí glukometru (BGM). Přínos CGM oproti BGM byl u pacientů starších 65 let minimálně stejný nebo větší než u pacientů do 65 let věku.**

### Cíl a metody

MOBILE byla randomizovaná, otevřená studie s paralelními skupinami, která proběhla na 15 pracovištích v USA. Zařadila 175 pacientů s DM2 ve věku 33–79 let léčených bazálním inzulinem, ale nikoliv bolusovými dávkami inzulinu. Pacienti po dobu 8 měsíců používali CGM nebo BGM (1–3x denně). Cílem této analýzy bylo zhodnotit vliv CGM na zlepšení kompenzace glykemie samostatně u osob mladších a starších 65 let. Autoři sledovali také bezpečnost a psychosociální dopad CGM v obou věkových skupinách.

### Populace ve studii

Pacienti byli rozděleni do věkové skupiny 65–79 let ( $n = 42$ , průměrný věk  $69 \pm 4$  roky) a 33–64 let ( $n = 133$ , průměrný věk  $53 \pm 7$  let). Ostatní demografické a diabetické charakteristiky byly mezi věkovými skupinami podobné. Průměrná doba používání CGM byla v obou věkových skupinách 5,5 dne za týden. Cílové rozmezí glykemie bylo stanoveno na 3,9–10 mmol/l.

### Výsledky

Ve věkové skupině  $\geq 65$  let klesla průměrná hodnota  $HbA_{1c}$  o 1,08 % při používání CGM a o 0,38 % při používání BGM. Používání CGM vedlo k adjustovanému průměrnému poklesu  $HbA_{1c}$  o 0,65 %, což je více než ve věkové skupině mladší 65 let, kde pokles činil -0,35 %. TIR se u pacientů starších 65 let prodloužil o 16 % při používání CGM a klesl o 5 % při BGM (rozdíl 19 %,  $p = 0,01$ ). Ve věkové skupině

do 65 let se TIR prodloužil o 18 % při CGM a o 8 % při BGM (rozdíl 12 %,  $p = 0,003$ ). Přínos CGM oproti BGM byl v obou věkových skupinách pozorován také z hlediska průměrné glykemie a času stráveného v hyperglykémii  $> 10$  mmol/l,  $> 13,9$  mmol/l a  $> 16,7$  mmol/l. V žádné věkové skupině nebyly zjištěny významné rozdíly v celkové dávce inzulinu. Výskyt hypoglykemie byl nízký s malým rozdílem mezi CGM a BGM v obou věkových skupinách. Těžká hypoglykemie se objevila u 1 pacienta s BGM ve věkové skupině  $< 65$  let a u 1 pacienta s CGM ve věkové skupině  $\geq 65$  let.

Změna parametrů kvality života byla v obou věkových skupinách podobná. Skóre stresu z diabetu u pacientů starších 65 let kleslo během 8 měsíců o 0,3 bodu při CGM a o 0,4 bodu při BGM, stejně jako ve věkové skupině do 65 let. Skóre celkové spokojenosti s CGM bylo po 8 měsících 4,0 z 5 ve věkové skupině  $> 65$  let a 4,1 ve věkové skupině do 65 let.

### Závěr

Jak uzavírají sami autoři: „V této studii s dospělými s DM2 léčenými bazálním inzulinem bez bolusového inzulinu dosáhli účastníci ve věku  $\geq 65$  let, kteří používali CGM, většího prodloužení TIR a zkrácení doby v hyperglykémii než účastníci, kteří používali BGM, a tento přínos se jevil přinejmenším stejný jako u mladších dospělých.“

Zdroj: Bao S, Bailey R, Calhoun P, Beck RW. Effectiveness of Continuous Glucose Monitoring in Older Adults with Type 2 Diabetes Treated with Basal Insulin. *Diabetes Technol Ther.* 2022 May; 24(5): 299-306.

### Komentář

Ačkoliv je starší populace obvykle považována za rizikovější z hlediska komorbidit, přístup k nejmodernějším terapiím a technologiím u nich bývá často omezený. Zejména u křehkých seniorů bývá stáří komplikováno kognitivními poruchami, které jim komplikují samostatné zvládnání



nemocí, tato populace také častěji potřebuje pečovatele. Je proto nesmírně důležité se na tuto populaci zaměřovat také v klinických studiích a zkoušet cesty, jak pacientům přístup k nejmodernější léčbě a technologiím zlepšit, samozřejmě za předpokladu, že pro ně budou bezpečné a prospěšné a nebudou je zbytečně zatěžovat.

Kontinuální monitorace glukózy (CGM) dnes postupně nahrazuje používání klasických glukometrů, u kterých je pro



měření nutné získat vzorek krve, obvykle z prstu. Tento proces bývá u starších pacientů v řadě případů komplikovaný. Příčinou problémů může být porucha jemné motoriky, porucha zraku, nedostatečné množství nanesené krve, případně při kognitivních poruchách nesprávný postup při skladování testovacích proužků, případně používání proužků po expiraci. Používání glukózových senzorů při CGM sice vyžaduje jednorázovou časovou a edukační investici do instalace softwaru do mobilního telefonu, případně zaučení při používání přijímače CGM, následným benefitem je však snadný přístup k hodnotám glukózy u pacienta prakticky v jakoukoliv dobu, a tyto hodnoty glykemie mohou být navíc sdíleny s rodinnými příslušníky, pečovateli a zdravotníky. Je tak možné kontrolovat nejen účinnost a bezpečnost léčby, ale také compliance a adherenci pacienta.

Ve studii MOBILE byly porovnány dvě skupiny pacientů rozdělené podle věku, hranicí byl věk 65 let. Průměrný věk první skupiny byl 53 let, ve druhé skupině starších pacientů byl průměrný věk 69 let. Po 8 měsících se významně zlepšila

kompenzace diabetu v obou skupinách a přínos CGM pro starší pacienty byl přinejmenším srovnatelný s výsledky u jejich mladších protějšků. Studie MOBILE ukázala, že starší pacienti léčení bazálním inzulínem mohou profitovat z používání CGM podobně jako mladší lidé. Navíc u nich došlo i ke zlepšení kvality života, také srovnatelnému s mladšími pacienty. Je tedy možné se domnívat, že pro ně používání CGM nebylo nadměrně zatěžující, nebo alespoň že prospěch z používání CGM převyšoval jejich zátěž spojenou s používáním této technologie.

Domnívám se proto, že komentovaná studie nám zejména ukazuje, že bychom se neměli v našich úvahách o indikaci moderních diabetologických technologií více zaměřovat nebo dokonce omezovat pouze na pacienty mladší, z našeho zažitého pohledu přirozeně více adherující k technologiím. I senioři mohou s kontinuální monitorací glukózy dosahovat vynikajících výsledků bez nadměrné zátěže.

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

# CUKRŮVKA.cz



**Chcete-li se dozvědět co nejvíce informací  
o diabetu, navštivte internetové stránky  
[cukrovka.cz](http://cukrovka.cz)**

PŘIPRAVOVÁNO VE SPOLUPRÁCI S DIABETICKOU ASOCIACÍ ČR  
PODPOROVÁNO PARTNERY WEBU, SPOLEČNOSTMI

**Zentiva, k.s., Viatris CZ s.r.o., BENU Česká republika s.r.o.**



## Emoční zdraví pacientů s diabetem

*Diabetes není jen tělesné onemocnění, ale má behaviorální, psychologický i sociální dopad, a vyžaduje od pacienta vysokou míru spolupráce, sebekázně a odhodlání. Emoční a psychické problémy, jako je stres a deprese, jsou u dospělých diabetiků časté a jsou spojeny se suboptimální adhezí k léčbě, komplikacemi diabetu, sníženou kvalitou života a zvýšenými náklady na zdravotní péči.*

*Nadace Diabetes UK vydala v roce 2019 praktického průvodce pro zdravotníky, který přináší informace a rady vycházející z doložených poznatků pro podporu emočního zdraví pacientů s diabetem 1. i 2. typu. Jeho cílem je rozšířit znalosti o psychických problémech dospělých s diabetem a podpořit komunikaci s pacienty na toto téma. Přinášíme stručný souhrn obsahu této 200stránkové brožury, která je volně ke stažení na [https://www.diabetes.org.uk/resources-s3/2019-03/0506%20Diabetes%20UK%20Australian%20Handbook\\_P4\\_FINAL\\_1.pdf](https://www.diabetes.org.uk/resources-s3/2019-03/0506%20Diabetes%20UK%20Australian%20Handbook_P4_FINAL_1.pdf) nebo pomocí uvedeného QR kódu.*



### Komunikace

Pacienti s diabetem chtějí, aby s nimi zdravotníci hovořili o všech aspektech života a léčby souvisejících s onemocněním. Aby mohli pacienti diskutovat o svých psychických problémech, potřebují empatický styl komunikace. Způsob komunikace ze strany zdravotníka může ovlivnit ochotu pacienta popsat své problémy spojené s diabetem, motivaci, sebejistotu, schopnosti a úspěchy. Komunikační dovednosti zdravotníků se přitom zlepšují s praxí.

### Rady

- Zjistěte, v jaké životní situaci pacient právě je, a posuzujte ho podle ní, nikoliv podle situace, ve které by podle vás měl být, ani podle své situace.
- Kvalitu konzultace zvyšuje naslouchání a otevřená empatická komunikace (verbální i neverbální).
- Konzultace je obvykle účinnější, pokud poměr času, kdy mluví pacient a kdy mluví zdravotník, je mírně ve prospěch pacienta.

### Sdělení diagnózy

Začít žít s diabetem znamená osvojit si nové znalosti a dovednosti a používat je do konce života. Na diagnózu diabetu reagují pacienti různě: u některých převládají negativní emoce (šok, smutek, stres, strach, sebeobviňování), někteří pacienti to příliš neřeší, pro některé to může znamenat úlevu po období nejistoty. Reakce je ovlivněna typem zjištěného diabetu, osobností pacienta a jeho dosavadními zkušenostmi s onemocněním (výskyt v rodině, příznaky). Většina pacientů ale v určitých chvílích potřebuje podporu ze strany zdravotníků, rodiny a přátel.

### Rady

- Představte si, jak byste se cítili vy, kdybyste měli žít s diabetem.

- Mějte na paměti, že sdělení diagnózy může u pacientů vyvolat různé emoce.
- Pacientům empaticky naslouchajte, pomáhejte jim a ujišťujte je, že jim můžete poskytovat podporu související s životem s diabetem stále.
- Mějte na paměti, že zřejmě navazujete s pacientem doživotní terapeutický vztah.

### Stres z diabetu

Jde o emoční stres vyplývající z doživotní zátěže dané potřebou kontroly onemocnění. Těžký stres z diabetu lze čekat u každého čtvrtého pacienta s DM1, každého pátého pacienta s DM2 léčeného inzulinem a každého 6. pacienta s DM2 bez inzulinu. Velký stres z diabetu je spojen se suboptimálním terapeutickým přístupem ze strany pacienta, horšími hodnotami HbA<sub>1c</sub> (optimální hodnoty HbA<sub>1c</sub> ale nevyklučují přítomnost stresu z diabetu) a častějším výskytem těžkých hypoglykemií. Stres z diabetu je někdy mylně považován za depresi, u pacientů s diabetem je přitom častější než deprese. Pravděpodobnost stresu z diabetu je vyšší při léčbě inzulinem.

### Rady

- Při každé konzultaci je třeba dát pacientovi prostor, aby vyjádřil své pocity týkající se života s diabetem.
- Stres z diabetu je suspektní u pacientů se suboptimální hladinou HbA<sub>1c</sub> nebo velkou variabilitou glykemie, u pacientů, kteří vynechávají kontroly, nedostatečně si monitorují glykémii nebo vynechávají dávky léků, mají další stresory (např. finanční problémy, nezaměstnanost aj.) nebo narušené vztahy se zdravotníky, partnerem či příbuznými, nebo jsou během konzultací pasivní či agresivní.
- K identifikaci stresu z diabetu lze použít škálu Problem Areas In Diabetes (PAID) nebo Diabetes Distress Scale (DSS).





- Pacientům se stresem z diabetu vysvětlíte, že jde o častý problém daný zátěží spojenou s léčbou diabetu. Společně vytvoříte plán dalších kroků, např. další edukace, revize plánu léčby, poradenství při úpravě životního stylu, psychologická nebo sociální podpora.
- Řešení stresu z diabetu je nejlépe zvládnutelné v rámci komplexní diabetické péče.
- U některých pacientů může být přínosem doporučení k psychologovi nebo psychiatrovi.

### Strach z hypoglykemie

Strachem z hypoglykemie označujeme silné obavy dané rizikem nebo předchozím výskytem hypoglykemie, které narušují kvalitu života pacienta a výsledky léčby diabetu. Nejedná se o běžné obavy z možné hypoglykemie. Strach z hypoglykemie postihuje zhruba každého sedmého diabetika a může se objevit i u členů domácnosti. Je spojen se suboptimální kompenzací a častějšími komplikacemi a symptomy diabetu. Strach z hypoglykemie může být přítomen bez ohledu na výskyt hypoglykemie u daného pacienta a jeho hladinu  $HbA_{1c}$ . Ke zhodnocení strachu z hypoglykemie a následné diskusi lze využít dotazník Hypoglycaemia Fear Survey-II Worry scale (HFS-II W). Postižené osoby mají často nedostatečné informace o hypoglykemii, znají mnohdy jen „postupy pro přežití“. Zmírnit tento strach může psychologicko-edukační intervence.

#### Rady

- Suspektní je strach z hypoglykemie u pacientů, kteří užívají méně inzulínu, než mají předepsáno, nebo často svačí, vyhýbají se fyzické aktivitě nebo nechtějí zůstat sami, velmi často si kontrolují glykemii nebo mají vyšší glykemii a jsou s tím spokojeni.
- Nezapomínejte, že pacienti se mohou o svém strachu z hypoglykemie nebo o zkušenostech s hypoglykemií se zdravotníkem zdráhat hovořit.
- Pacientovi je třeba vysvětlit, že strach je normální reakcí na ohrožení a určitá míra strachu je příznivá (např. pomáhá všimnout si příznaků hypoglykemie nebo je motivací ke kontrole glykemie), ovšem nadměrný strach může nepříznivě ovlivnit zdraví a kvalitu života pacienta.
- Při řešení strachu z hypoglykemie je třeba se zaměřit na dostatečnou edukaci pacienta o hypoglykemii, její prevenci a řešení včetně porovnání rizik spojených s hyperglykemií a s hypoglykemií. Lze využít spolupráci se členy rodiny.
- Druhým důležitým bodem je zajistit pacientovi pocit bezpečí – zjistit priority pacienta, informovat ho o reálném riziku hypoglykemie, společně stanovit cílové rozmezí glykemie a zrevidovat terapii.

### Bariéry užívání inzulínu

Jde o negativní myšlenky a pocity týkající se zahájení, užívání nebo intenzifikace léčby inzulínem. Z diabetiků 2. typu, u nichž je inzulín indikován, není primárně ochoten tuto léčbu zahájit každý 4. a intenzifikovat každý 10. Tito pacienti často odkládají nebo snižují dávky inzulínu nebo si ho sami vysazují, což vede k suboptimální kompenzací a rozvoji komplikací diabetu. K identifikaci těchto osob lze použít dotazník Insulin Treatment Appraisal Scale (ITAS). K dispozici jsou jen omezené empirické poznatky, jak tyto bariéry minimalizovat. Doporučeno je spolu s pacientem najít individuální strategii k jejich překonání.

#### Rady

- Pacientům je třeba vysvětlit progredující charakter diabetu 2. typu a související potřebu změny léčby v průběhu času. Důležité je zdůraznit, že zahájení léčby inzulínem neznamená selhání.
- Každý pacient má k odmítání inzulínu jiné důvody. Zeptejte se jich na ně.
- Ujistěte pacienta, že obavy z inzulínu i jeho užívání jsou běžné. Vysvětlíte, že jde o účinnou léčbu pro kompenzaci glykemie a prevenci diabetických komplikací.
- Možností je sepsat seznam „pro“ a „proti“ užívání inzulínu.
- Lze také předepsat inzulín „na zkoušku“ na předem domluvené období.

### Deprese

Velká deprese je psychiatrická porucha charakterizovaná přetrvávajícím (nejméně 2 týdny) stavem smutku nebo ztrátou zájmu a potěšení z aktivit, které dříve pacienta těšily. Přítomny mohou být i další příznaky, jako změny tělesné hmotnosti, poruchy spánku, nedostatek energie, podrážděnost, potíže s koncentrací, pocit vlastní bezcennosti či viny a vracející se myšlenky na sebevraždu. U diabetiků jsou středně těžké až těžké příznaky deprese 2–3x častější než u obecné populace – postihují každého 3. pacienta s DM2 léčeného inzulínem, každého 4. s DM2 bez inzulínu a každého 5. s DM1. Jejich přítomnost je spojena se suboptimální kompenzací  $HbA_{1c}$ , zvýšeným výskytem stresu z diabetu, menší spokojeností s léčbou a zhoršenou kvalitou života. Některé příznaky deprese se mohou překrývat s příznaky diabetu (únava, poruchy spánku, změny tělesné hmotnosti a stravovacích zvyklostí). Depresi lze účinně léčit psychoterapeuticky i medikamentózně.

#### Rady

- Ke zjištění přítomnosti deprese lze využít jednoduché dotazníky, např. Patient Health Questionnaire Nine (PHQ-9).



Dotazník lze zobrazit pomocí tohoto QR kódu. Přítomnost velké deprese je nutné potvrdit klinickým vyšetřením.



- Léčba deprese závisí na její tíži, okolnostech a preferencích pacienta. U velké deprese je potřebná spolupráce s praktickým lékařem anebo psychiatrem.
- Pozornost je třeba věnovat i příznakům mírné deprese, protože se může rozvinout velká deprese.

### Úzkostné poruchy

Úzkostná porucha je psychiatrické onemocnění charakterizované častými intenzivními a nadměrnými obavami přetrvávajícími nejméně 6 měsíců, které značně zasahují do každodenních činností a vyvolávají silný stres. Zahrnuje nervozitu, úzkost či balancování na hraně a neschopnost tyto pocity ovládnout. Výskyt anxiózních poruch je u diabetiků v rozmezí obecné populace, nicméně může zhoršovat metabolické výsledky léčby, zvyšovat riziko diabetických komplikací, deprese a zhoršovat kvalitu života. Někdy pacienti těžko odliší úzkostnou ataku od hypoglykemie (pocení, bušení srdce, třes a nauzea).

#### Rady

- K identifikaci pacientů s příznaky úzkostné poruchy lze využít krátký dotazník, např. Generalized Anxiety Disorder Seven (GAD-7). Dotazník lze zobrazit pomocí tohoto QR kódu. K potvrzení diagnózy je potřebné klinické vyšetření.
- Úzkostné poruchy lze účinně léčit psychoterapeuticky nebo medikamentózně.
- Léčba úzkostné poruchy závisí na její tíži, okolnostech a preferencích pacienta. Někdy je potřebná spolupráce s praktickým lékařem anebo psychiatrem.
- Pozornost je třeba věnovat i příznakům mírné anxiety, protože se může rozvinout úzkostná porucha.



### Problémy s příjmem potravy

Spadají sem jak subklinické odchylky ve stravovacích návycích, tak syndromy poruchy příjmu potravy. Mezi odchylky patří omezování příjmu potravy, záchvatovitě a nadměrně jedení a postupy ovlivňování tělesné hmotnosti, syndromy pak zahrnují anorexii, bulimii, záchvatovitě přejídání. U diabetiků jsou tyto poruchy vzácné. Nejčastěji se objevuje

záchvatovitě jedení a omezování/vynechávání inzulínu. Odchylky v příjmu potravy jsou spojeny s horšími výsledky léčby diabetu a nadváhou či obezitou, poruchy příjmu potravy pak s časným rozvojem komplikací diabetu a vyšší morbiditou a mortalitou.

#### Rady

- V klinické praxi lze jako první krok k záchytu těchto odchylek a poruch použít dotazník SCOFF upravený pro pacienty s diabetem. K potvrzení poruchy příjmu potravy je nutné klinické vyšetření.
- Účinná léčba vyžaduje multidisciplinární týmový přístup, který současně řeší problémy s příjmem potravy a léčbu diabetu.
- Pacientů je třeba se citlivým způsobem přímo ptát na jejich stravovací návyky, přístup ke stravování a regulaci tělesné hmotnosti.
- U pacientů s problémy s příjmem potravy není vhodné doporučovat snížení tělesné hmotnosti.
- Známkou vynechávání dávek inzulínu, které mohou svědčit pro poruchu příjmu potravy, svědčí akutní změny HbA<sub>1c</sub> a opakovaná ketoacidóza.

### Odeslání k psychologovi/psychiatrovi

Pacienti s diabetem upřednostňují řešení psychických aspektů diabetu se zdravotníkem, který je pro diabetes léčí. Pokud ale má pacient poruchy příjmu potravy nebo velkou depresi a vy nemáte v léčbě těchto poruch praxi, je nutné jej odeslat k odborníkovi. V některých případech je nutné pacienta odeslat akutně, např. u poruchy příjmu potravy s přímým ohrožením nebo v případě akutního rizika sebevraždy.

#### Rady

- Pokud odesíláte pacienta k psychologovi/psychiatrovi, promluvte si s ním o tom, a zeptejte se ho na jeho pohled a pocity.
- Ujistěte pacienta, že o něj budete i nadále pečovat, a zajímejte se o výsledky vyšetření a léčbu u specialisty. Můžete využít tuto příležitost k revizi terapeutického plánu.
- Komunikujte s psychologem/psychiatrem svého pacienta a koordinujte postup.

Zdroj: Bateman J, Davies M, Sturt J, Walker R, de Zoysa N. Diabetes and emotional health – A practical guide for healthcare professionals supporting adults with Type 1 and Type 2 diabetes.

(red)



## Mezinárodní Galénova cena za nejlepší farmaceutický přípravek roku 2022 pro sacubitril/valsartan

*Diabetes mellitus (DM) je významný rizikový faktor vzniku srdečního selhání a naopak. Patogeneze vzniku srdečního selhání u diabetu 2. typu (DM2) je komplexní a lze ji z velké části přičíst toxickým kardiovaskulárním (KV) účinkům hyperglykemie (diabetická kardiomyopatie) a častým komorbiditám, jako je hypertenze, ICHS či obezita, a také diabetické neuropatii. Častý je také vznik DM2 u pacientů se srdečním selháním, tzv. kardiogenní DM, který vede k dalšímu zhoršování srdečních funkcí. Nové život zachraňující léky v léčbě srdečního selhání vykazují příznivý metabolický profil a nižší incidenci kardiogenního DM.<sup>1</sup> Patří mezi ně duální inhibitor neutrální endopeptidázy a receptorů AT1 pro angiotensin II (ARNI), sacubitril/valsartan (Entresto®, Novartis), indikovaný k léčbě symptomatického chronického srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí (HFrEF) u dospělých pacientů.<sup>2,3</sup> U této populace prokázal snížení KV morbidity a mortality. Nedávno bylo u tohoto přípravku doloženo také zlepšení kompenzace glykemie a inzulínové senzitivity u pacientů s obezitou a DM2. Některé studie také naznačují protektivní účinky sacubitril/valsartanu (sac/val) u diabetické nefropatie.<sup>2</sup> Jeho mechanismus účinku spočívá v simultánní inhibici neprilysinu (neutrální endopeptidázy), kterou zajišťuje aktivní metabolit sacubitrilu, a v blokadě receptorů typu 1 pro angiotensin II, kterou navozuje valsartan. Doporučení Evropské kardiologické společnosti řadí sac/val na přední místo u pacientů s HFrEF (ejekční frakce levé komory, EFLK  $\leq 40$  %), u nichž má nahradit dosavadní léčbu inhibitorem ACE s cílem snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání a mortality. Nově je doporučeno zvážit sac/val také u pacientů se srdečním selháním se středně sníženou ejekční frakcí (HRmrEF, EFLK 41–49 %).<sup>4</sup> Na základě unikátního mechanismu účinku a přínosu u pacientů se srdečním selháním získal sac/val v květnu 2022 mezinárodní Galénovu cenu za nejlepší farmaceutický přípravek roku 2022.<sup>5</sup> Přinášíme přehled vybraných studií se sac/val týkajících se pacientů s diabetem, které byly publikovány v posledních dvou letech.*

### Příznivé metabolické, kardiologické i renální účinky sac/val u diabetiků i nediabetiků

Italští autoři v návaznosti na *post hoc* analýzu studie PARADIGM-HF, která ukázala zlepšení glykemické kompenzace u pacientů s DM2 a HFrEF léčených 12 měsíců sac/val v porovnání s enalapilem, hodnotili u 90 pacientů s HFrEF dlouhodobé účinky sac/val na renální funkce, metabolické parametry a inzulínovou senzitivitu. Zařadili 60 pacientů s DM2 a 30 pacientů bez DM s EFLK  $< 35$  %, kteří byli stále symptomatictí i při optimální farmakoterapii HFrEF (třídy NYHA II–IV). Po 30 měsících pozorovali významné zlepšení HbA<sub>1c</sub>, glykemie a inzulínemie nalačno, hladiny IGF-1, indexu HOMA a hladiny LDL cholesterolu. Kromě toho došlo k významnému zlepšení renálních funkcí, hladiny NTpro-BNP a echokardiografických parametrů. U pacientů s diabetem bylo zjištěno významné snížení užívání antidiabetik a inzulínu.<sup>6</sup>

### Zlepšení metabolismu glukózy při léčbě sac/val bez antidiabetik – kazuistika

Japonští autoři publikovali kazuistiku pacienta s HFrEF a poruchou glukózového metabolismu, u něhož zahájili léčbu sac/val. Před touto léčbou měl glykemii nalačno

7,4 mmol/l a inzulínemii nalačno 11,4  $\mu$ U/ml (index inzulínové rezistence HOMA-IR 3,77, model funkce  $\beta$ -buněk HOMA- $\beta$ , 57,8 %). Za 23 dní po nasazení ARNI, aniž by užíval antidiabetika, klesla u tohoto pacienta glykemie nalačno na 3,9 mmol/l (bez výskytu příznaků hypoglykemie) a inzulínemie nalačno na 5,4  $\mu$ U/ml (HOMA-IR 0,93, HOMA- $\beta$  277,7 %). Tyto údaje ukazují, že sac/val může u pacientů s HFrEF a DM2 zlepšit inzulínovou senzitivitu a funkci  $\beta$ -buněk.<sup>7</sup>

### Přínos sac/val u pacientů s HFmrEF a DM2

Čínská studie hodnotila účinnost a bezpečnost sac/val v porovnání s valsartanem v léčbě HFmrEF po akutním infarktu myokardu u 170 pacientů s DM2. Po 12 měsících byl ve skupině se sac/val zjištěn menší rozměr levé komory na konci diastoly, větší EFLK a nižší riziko opakovaných hospitalizací než ve skupině s valsartanem. Bezpečnost a snášenlivost sac/val byla dobrá.<sup>8</sup>

### Příznivé renální účinky sac/val u diabetiků i nediabetiků

Studie PARAGON-HF, která zařadila 4 796 pacientů se srdečním selháním a EFLK  $\geq 45$  % (včetně 2 388 diabetiků),





ukázala, že v průběhu 192 týdnů léčby vede sac/val ke zpomalení poklesu eGFR a snížení rizika složeného renálního parametru zahrnujícího pokles eGFR o  $\geq 50$  %, konečného stadia renálního selhání nebo úmrtí z renálních příčin. Přínos sac/val byl srovnatelný u pacientů s diabetem i bez diabetu.<sup>9</sup>

### Úprava lipidových parametrů při léčbě sac/val

Ve stejné studii, která zahrnovala 43 % diabetiků a 64 % pacientů léčených statiny vedl sac/val v porovnání s valsartanem k významně většímu snížení hladiny triglyceridů, přičemž nejsilnější byl tento účinek u nemocných se vstupní hypertriglyceridemií. Pozorováno bylo také zvýšení hladiny HDL cholesterolu a snížení hladiny LDL cholesterolu.<sup>10</sup>

### Lepší účinnost při vysoké adhezenci k léčbě dokládá účinnost sac/val

Američtí autoři se zaměřili na souvislost mezi adhezencí k léčbě sac/val a výsledky u pacientů 90 dnů po hospitalizaci pro HFrEF. Z 897 pacientů starších 65 let dosáhlo  $\geq 80$  % adherence k léčbě sac/val 32,9 %. V porovnání s pacienty s horší adhezencí u nich bylo zjištěno významně nižší adjustované riziko hospitalizací z jakýchkoliv příčin (o 34 % po 90 dnech a o 31 % po 1 roce) a významně nižší celková mortalita (o 58 % po 90 dnech a o 47 % po 1 roce).<sup>11</sup>

### Stejný vliv sac/val na remodelaci srdce u diabetiků i nediabetiků

Post hoc analýza studie PROVE-HF zjišťovala, zda u pacientů s HFrEF, kteří mají DM2, dochází při léčbě sac/val ke srovnatelné remodelaci srdce jako u pacientů bez diabetu. Ze 794 pacientů v této studii mělo DM2 45,5 %. Po 12 měsících bylo zjištěno podobné zlepšení EFLK u pacientů s DM2 (z 28,3 na 37 %) jako bez DM2 (z 28,1 na 38,3 %), dalších echokardiografických parametrů i výsledku celkového skóre dotazníku zdravotního stavu KCCQ-OS

(Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score): ze 71 na 83 u pacientů s DM2 a ze 76 na 88 u pacientů bez DM2.<sup>12</sup>

(red)

Zdroje:

1. Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Bargiota A, et al. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *J Clin Med*. 2021 Aug 19; 10(16): 3682.
2. Esser N, Paquot N. Intérêt de la combinaison sacubitril/valsartan dans le diabète de type 2 [Potential role of sacubitril/valsartan combination in type 2 diabetes]. *Rev Med Suisse* 2021 Aug 25; 17(747): 1418–1422.
3. SPC Entresto. [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz). (navštíveno 14. 7. 2022)
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021 Sep 21; 42(36): 3599–3726.
5. The Galien Foundation Announces Winners of the 2022 Prix Galien UK Awards at the Natural History Museum, London. 13. 5. 2022. dostupné na: <https://www.prnewswire.co.uk/news-releases/the-galien-foundation-announces-winners-of-the-2022-prix-galien-uk-awards-at-the-natural-history-museum-london-852118296.html>.
6. Armentaro G, D'Arrigo G, Miceli S, et al. Long Term Metabolic Effects of Sacubitril/Valsartan in Non-Diabetic and Diabetic Patients With Heart Failure Reduced Ejection Fraction: A Real Life Study. *Front Physiol* 2022 May 25; 13: 897109.
7. Kashiwagi Y, Nagoshi T, Ogawa K, et al. Heart Failure Treatments Such As Angiotensin Receptor/Nepriylisin Inhibitor Improve Heart Failure Status and Glucose Metabolism. *Cureus* 2022 Mar 2; 14(3): e22762.
8. Ye F, Li H, Chen X, et al. Efficacy and safety of sacubitril valsartan in treating heart failure with midrange ejection fraction after acute myocardial infarction in diabetic patients. *Medicine* (Baltimore) 2022 Feb 4; 101(5): e28729.
9. Peikert A, Vaduganathan M, Mc Causland F, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus valsartan on renal function in patients with and without diabetes and heart failure with preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF. *Eur J Heart Fail* 2022 May; 24(5): 794–803.
10. Selvaraj S, Claggett BL, Packer M, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on Serum Lipids in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc* 2021 Sep 7; 10(17): e022069.
11. Carnicelli AP, Li Z, Greiner MA, et al. Sacubitril/Valsartan Adherence and Postdischarge Outcomes Among Patients Hospitalized for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2021 Dec; 9(12): 876–886.
12. Khan MS, Felker GM, Piña IL, et al. Reverse Cardiac Remodeling Following Initiation of Sacubitril/Valsartan in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JACC Heart Fail* 2021 Feb; 9(2): 137–145.

# LÉK VAŠÍ 1. VOLBY JAKO SOUČÁST ZÁKLADNÍ TERAPIE HFrEF<sup>1</sup>

**- 20%**

snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí nebo první hospitalizace pro srdeční selhání vs. enalapril ( $p < 0,001$ )<sup>2</sup>

**- 42%**

snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí a rehospitalizace pro srdeční selhání při nasazení za hospitalizace vs. enalapril ( $p = 0,007$ )<sup>3</sup>



zlepšení ve fyzických a společenských aktivitách vs. enalapril<sup>4</sup>



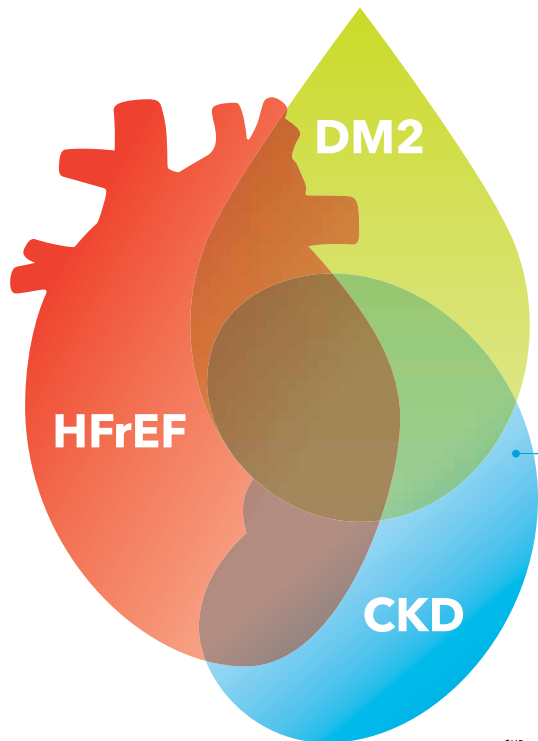
## Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety • Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety • Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety

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

**REFERENCE:** 1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;00:1-128. 2. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al; for the PARADIGM-HF Investigators. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993–1004. 3. Morrow DA, Velazquez EJ, et al. Clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure randomly assigned to sacubitril/valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial. Circulation. 2019;139(19):2285–2288. 4. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL, et al. Effects of sacubitril/valsartan on physical and social activity limitations in patients with heart failure: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. JAMA Cardiol. 2018;3(6):498–505. 5. The Galien Foundation Announces Winners of the 2022 Prix Galien UK Awards at the Natural History Museum, London [online]. 13.5.2022. Dostupné z: <https://www.pnewsire.co.uk/news-releases/the-galien-foundation-announces-winners-of-the-2022-prix-galien-uk-awards-at-the-natural-history-museum-london-852118296.html>

# FORXIGA NOVĚ HRAZENA PRO LÉČBU CKD<sup>1-3</sup>

  
**forxiga**  
(dapagliflozin)



## 3 INDIKACE 3 ÚHRADY<sup>1-3</sup>

**OD 1. 8. 2022 NOVĚ  
S ÚHRADOU PRO CKD<sup>1,3</sup>**

**První a jediný gliflozin  
hrazený pro léčbu pacientů s CKD  
bez ohledu na přítomnost DM2<sup>1,3</sup>**

**Možné nasadit u pacientů s eGFR  $\geq$  25 ml/min  
ve všech indikacích bez limitu pro vysazení<sup>1\*</sup>**

CKD – chronické onemocnění ledvin; DM2 – diabetes mellitus 2. typu; HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrační rychlost.

\* Forxiga je indikována k léčbě: – dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí, – dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších při nedostatečné kontrole diabetu mellitu 2. typu jako přídatná léčba k dietě a fyzické aktivitě, – dospělých pacientů s CKD.

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

Reference: 1. SPC Forxiga. 2. SÚKL, www.sukl.cz. 3. ROZHODNUTÍ sp. zn. SUKLS272051/2021, č. j. suk131805/2022, které nabylo právní moci dnem 13. 7. 2022.

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

**Kvalitativní a kvantitativní složení:** Dapagliflozinum propanolium monohydricum odpovídající dapagliflozinum 10 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktosy. **Terapeutické indikace:** Diabetes mellitus 2. typu (DM2) – u dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších - jako přídatná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykémie - jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance; - jako přídatná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě DM2. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykémie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Srdeční selhání (SS)** – k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí. **Chronické onemocnění ledvin (CKD)** – k léčbě dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin. **Dávkování a způsob podání:** DM2 - 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovými sekretagogy, lze uvažovat o jejich snížené dávce, aby se snížilo riziko hypoglykémie. SS, CKD – 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Přípravek se podává perorálně, jednou denně, kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Není nutná úprava dávků s ohledem na funkci ledvin. Nedoporučuje se zahájit léčbu dapagliflozinem u pacientů s eGFR  $<$  25 ml/min. Účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy závisí na funkci ledvin, a je snížena u pacientů s eGFR  $<$  45 ml/min a pravděpodobně chybí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a je třeba zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykémie. Dapagliflozin se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu. Nedoporučuje se upravovat dávku dle věku. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolaný dapagliflozinem představovat riziko. U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2), 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. Po uvedení přípravku SGLT2i na trh byly u pacientů hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (Fournierova gangréna) - jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladnou léčbu a je třeba poučit pacienta. Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest. Zkušenosti s dapagliflozinem u pacientů se SS ve třídě IV podle NYHA jsou omezené. Nejsou žádné zkušenosti s dapagliflozinem v léčbě CKD u pacientů bez diabetu, kteří nemají albuminurii. Pacienti s albuminurií mohou mít z léčby dapagliflozinem větší prospěch. Ve studiích pacientů s DM2 s SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. Starší pacienti ( $\geq$  65 let) mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece. Pacienti léčení dapagliflozinem budou mít pozitivní výsledek testu na glukózu v moči, což je dáno mechanismem účinku léčivé látky. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Nedoporučuje se monitorovat glykémii metodou stanovení 1,5-AG, neboť měření není u pacientů užívajících SGLT2i spolehlivé. Dapagliflozin může zvyšovat renální exkreci lithia a hladina lithia v krvi se může snížit, koncentrace lithia v séru se má kontrolovat častěji\*. **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 hypoglykémie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulínem. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly infekce pohlavních orgánů, výskyt hypoglykémii byl srovnatelný s placebem, jejich frekvence se zvýšila při kombinaci se SU či inzulínem. Dalšími častými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, závrata, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidemie a vyrážka. Méně časté jsou plísňové infekce, objemová deplece, žízeň, zácpa, sucho v ústech, nykturie, vulvovaginální pruritus, pruritus genitálu, zvýšený kreatinin či zvýšená močovina v krvi, snížená tělesná hmotnost, vzácně DKA (při použití u DM2), velmi vzácně angioedém a tubulointersticiální nefritida\*. U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangrény. Celkový bezpečnostní profil dapagliflozinu u pacientů s SS a CKD odpovídal známému bezpečnostnímu profilu dapagliflozinu. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevyžaduje se. **Druh obalu a velikost balení:** Al/Al blister, 28 a 98 potahovaných tablet v neperforovaných kalendářních blistrech; 30x1 a 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/11/12/795/007-008, EU/11/12/795/009-010. **Datum revize textu:** 15. 7. 2022.

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

© AstraZeneca 2022. Registrovaná ochranná známka FORXIGA je majetkem AstraZeneca plc. Referenční číslo dokumentu: 15072022API. Přípravek Forxiga 10 mg je v ČR hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Na trhu nemusí být aktuálně dostupná všechna balení. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, <http://www.astrazeneca.cz>.

CZ-3514 | Datum přípravky: 8/2022

**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)

**AstraZeneca** 





## Státní ústav pro kontrolu léčiv schválil úhradu dapagliflozinu pro léčbu pacientů s chronickým onemocněním ledvin s i bez diabetu 2. typu<sup>1-3</sup>

**Schválení se opírá o indikaci a pozitivní výsledky klinické studie fáze III DAPA-CKD, které představují nejvýznamnější pokrok v péči o pacienty s chronickým onemocněním ledvin za posledních více než 20 let.**

Od 1. srpna letošního roku mohou nefrologové, diabetologové a internisté dapagliflozin 10 mg (Forxiga, výrobce AstraZeneca) předepsat s úhradou pro léčbu dospělých pacientů s CKD (CKD – chronické onemocnění ledvin), a to nezávisle na tom, zda má pacient diabetes 2. typu nebo ne.<sup>1-3</sup>

Přípravek Forxiga (dapagliflozin 10 mg) od společnosti AstraZeneca, je první inhibitor sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2), který byl před rokem schválen v Evropské unii (EU) pro léčbu chronického onemocnění ledvin u dospělých pacientů s diabetem typu 2 (DM2 – diabetes mellitus 2. typu) i bez něj.

Nyní, po roce, získává úhradu pro pacienty s CKD v České republice. Přípravek Forxiga je tak nyní hrazen pro pacienty s diabetem 2. typu, srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí a nově i pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin.<sup>1-3</sup>

Dapagliflozin je hrazen u dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR – odhadovaná glomerulární filtrační rychlost) v rozmezí 25–75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a poměrem albumin/kreatinin v rozmezí 200–5 000 mg/kg, kteří jsou léčeni stabilní dávkou inhibitoru angiotensin-konvertujícího enzymu (ACEI – inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu), nebo blokátorem receptoru typu 1 pro angiotensin II (ARB – blokátory angiotensinových receptorů), nebo u kterých je terapie těmito přípravky kontraindikována.<sup>1-3</sup>

Chronické onemocnění ledvin je závažný, progresivní stav definovaný sníženou funkcí ledvin, a je často spojován se zvýšeným rizikem srdečních onemocnění nebo mrtvice.<sup>4-6</sup> Postihuje 840 milionů lidí na celém světě a přibližně 47 milionů v EU.<sup>6,7</sup> Nicméně, úroveň potvrzených diagnóz zůstává nízká a až 90 % pacientů si svého onemocnění není vědomo.<sup>6</sup>

Nyní se dapagliflozin stává díky získání úhrady z veřejného zdravotního pojištění mnohem dostupnějším a dává naději na zlepšení prognózy těchto pacientů.<sup>1-3,8</sup>

Studie DAPA-CKD prokázala, že přípravek Forxiga u pacientů s CKD stadia 2–4 a zvýšeným vylučováním albuminu močí, po přidání ke standardní léčbě inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátory angiotensinových receptorů (ARB), snížil riziko zhoršení funkce ledvin a progresu do terminálního stadia onemocnění ledvin (ESKD – konečné [terminální] stadium onemocnění ledvin) i rizika kardiovaskulárního (KV) nebo renálního úmrtí o 39 % (primární kompozitní cílový ukazatel), ve srovnání s placebem (ARR – absolutní redukce rizika = 5,3 %,  $p < 0,0001$ ).<sup>1,8</sup>

Přípravek Forxiga, ve srovnání s placebem, také významně snížil relativní riziko úmrtí z jakékoli příčiny o 31 % (ARR = 2,1 %,  $p = 0,0035$ ).<sup>1,8</sup> Bezpečnost a snášenlivost přípravku Forxiga ve studii DAPA-CKD odpovídaly již dříve potvrzenému bezpečnostnímu profilu přípravku a míra výskytu nežádoucích účinků byla srovnatelná s placebem.<sup>1,8</sup>

Zdroje:

1. SPC Forxiga.
2. Státní ústav pro kontrolu léčiv – [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).
3. ROZHODNUTÍ sp. zn. SUKLS272051/2021, č. j. sukl131805/2022, které nabylo právní moci dnem 13. 7. 2022.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [Internet]. Chronic kidney disease in the United States, 2019; [cited 2021 Jul 08]. Available from: <https://www.cdc.gov/kidneydisease/publications-resources/2019-national-facts.html>.
5. Segall L, et al. Heart failure in patients with chronic kidney disease: a systematic integrative review. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 937398.
6. Bikbov B, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020; 395(10225): 709–733.
7. Jager KJ, et al. A single number for advocacy and communication—worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 2019; 34(11): 1803–1805.
8. Heerspink HJL, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020; 383(15): 1436–1446.



### Komentář

Nové podmínky úhrady dapagliflozinu otevřely do nedávné doby naprosto netušené možnosti pro léčbu diabetiků 2. typu. Doposud bylo v České republice velmi obtížné využít potenciálu nové léčby u nemocných, jejichž kompenzace diabetu nebyla ještě kritická, ale současně vykazovali již přítomnost závažných orgánových renálních nebo kardiálních patologií (ať již v souvislosti s diabetem, či bez vztahu k diabetu). Důvodem bylo tzv. indikační omezení (ne každý pacient mohl uhradit cenu terapie i při zohlednění zpětné úhrady ZP). Ve svém komentáři se pokusím přiblížit tento skutečně zásadní zlom z několika úhlů pohledu.



**Vědecké podklady.** Nejdůležitější pro schválení indikace dapagliflozinu k terapii chronického onemocnění ledvin (CKD), jakožto i pro definování indikačních omezení, byly výsledky studie DAPA-CKD (*N Engl J Med* 2020; 383: 1436–46). Do studie byli zařazeni pacienti s CKD, které se manifestovalo snížením eGFR (odhadnuté glomerulární filtrace podle CKD-EPI; rozmezí 25–75 ml/min/m<sup>2</sup>, což je v přepočtu 0,41 ml/s/m<sup>2</sup> až 1,25 ml/s/m<sup>2</sup>; tedy hranice se nekryly přesně s rozmezím pro stadia G4–G2) a **současně** s přítomnou pozitivní albuminurií (UAR; poměr albumin/kreatinin v rozmezí 200–5 000 mg/g, v přepočtu 22–565 mg/mmol [někdy jsou uváděny jednotky g/mol – číselné hodnoty jsou identické], což odpovídá víceméně stadiu A3, pouze zčásti také A2 [horní hranice 30 mg/mmol]; podle staré, ale kliniky ještě užívané terminologie – jsou to nemocní s pozitivní proteinurií, tedy manifestní diabetickou nefropatií).

Primární endpoint byl sestaven z poklesu eGFR o více než 50 %, konečného stadia selhání ledvin (ESKD) a úmrtí z renálních nebo kardiovaskulárních příčin. Studie byla předčasně ukončena z etických důvodů, protože aktivní terapie výrazně zlepšila prognózu proti placebu. Dapagliflozin snížil riziko manifestace události zahrnuté do primárního ukazatele o 39 % ( $p < 0,001$ ), riziko úmrtí z jakékoliv příčiny snížil o 31 % ( $p < 0,004$ ), riziko kompozitního renálního ukazatele (snížení eGFR, ESKD, mortalita z renálních příčin) bylo nižší v aktivní větvi o 44 % ( $p < 0,01$ ).

**Klinické aspekty.** Z podrobnějších analýz studie DAPA-CKD vyplývá, že výsledek je platný bez rozdílu pro pacienty s diabetem i bez diabetu (diabetiky bylo 68 % účastníků), pro nemocné mladší i starší 65 let, pro pacienty s poměrem albumin/kreatinin vyšším i nižším než 100 mg/mmol, s eGFR nižším i vyšším než 0,75 ml/s/m<sup>2</sup>. Dapagliflozin není náhradou standardní účinné léčby CKD, naopak, jeho význam tkví zejména v superponování jejího efektu; léčbu ACEI nebo ARB mělo téměř 99 % osob. Statiny užívalo 65 % účastníků. Z dalších prespecifikovaných subanalýz a paralelních studií vyplývá, že účinek dapagliflozinu je shodný u pacientů

s CKD etiologie diabetické i nediabetické (*Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Jan; 9(1): 22–31; *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Nov; 9(11): 743–754). Dapagliflozin je stejně dobře účinný i u pacientů s CKD stadia G4 (*J Am Soc Nephrol.* 2021 Sep; 32(9): 2352–2361), v podrobné analýze účinku dapagliflozinu v podskupinách podle rizika definovaného KDIGO byl přínos terapie prokázán napříč podskupinami (*Diabetologia.* 2022 Jul; 65(7): 1085–1097). Na klinický efekt dapagliflozinu nemá vliv přítomnost či nepřítomnost kardiovaskulárního onemocnění (*Circulation.* 2021 Feb 2; 143(5): 438–448), podobně nebyl prokázán vliv stupně CKD (G4–G2) na mortalitu (*Eur Heart J.* 2021 Mar 31; 42(13): 1216–1227). Pozitivní vliv dapagliflozinu na snížení rizika ESKD, kombinovaného ukazatele mortality a hospitalizace pro srdeční selhání byl prokázán i u pacientů s anamnézou srdečního selhání (*JACC Heart Fail.* 2021 Nov; 9(11): 807–820). Analýza poklesu albuminurie prokázala rozdíl efektu dapagliflozinu mezi diabetiky a nediabetiky (u nediabetiků zjištěno poloviční snížení UAR), autoři hodnotí výsledek jako důkaz, že vlastní efekt dapagliflozinu je zprostředkován spíše ovlivněním hemodynamiky glomerulu než ovlivněním albuminurie (*Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Nov; 9(11): 755–766).

V kontextu citovaných výsledků je jistě vhodné připomenout starší subanalýzu studie DECLARE-TIMI 58 (*Diabetes Care.* 2020 Feb; 43(2): 468–475), která prokázala konzistentní pozitivní a bezpečný efekt dapagliflozinu nejen u diabetiků vyššího věku ( $\geq 65$  let), ale i velmi vysokého věku ( $\geq 75$  let).

**Praktické rady pro diabetology, jak využít indikačního omezení.** Přesné znění indikačního omezení dapagliflozinu pro přiznání úhrady ZP pro terapii diabetu definuje skupiny pacientů – dvojkombinace s metforminem nebo inzulinem, či trojkombinaci s metforminem a inzulinem, vždy podmíněno vstupním glykohemoglobinem nad 60 mmol/mol. Dapagliflozin je také hrazen u pacientů s chronickým srdečním selháním s EF menší nebo rovnou 40 % a eGFR větší než 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, u kterých i přes optimální léčbu přetrvává symptomatologie třídy NYHA II až III (na přítomnosti diabetu nezávislá indikace). Indikace je postavena na výsledcích studie DAPA-HF (*N Engl J Med* 2019; 381: 1995–2008). Nově se vztahuje indikační omezení na všechny pacienty s CKD v rozmezí snížení eGFR a ACR shodným se vstupními kritérii studie DAPA-CKD (což je také na diabetu nezávislá indikace).

Dapagliflozin je možné předepsat diabetikovi s CKD pro jakoukoliv smysluplnou a bezpečnou terapii, a to v indikaci intervence CKD, nebo manifestního srdečního selhání, anebo jako antidiabetikum. Kvalifikovaně lze odhadnout počet pacientů, pro které platí nově hrazená indikace – týká se přibližně 10–20 % (VVD 2022; 7(2): 85–87), což, převedeno na absolutní počty, znamená navýšení počtu léčených diabetiků z necelých 70 000 aktuálně na 120–140 000 jenom



u diabetologů. Tito nemocní mohou mít díky dapagliflozinu prospěch z nejmodernější komplexní terapie diabetu.

Diabetolog, díky dapagliflozinu, může pečovat o své pacienty skutečně komplexně, a to preventivně i terapeuticky. Tato situace přímo vybízí k akcentaci soustředění na přítomnost CKD (obavy z poddiagnostikování nejsou na místě, kreatinin je vyšetřen každoročně u 80 % pacientů) a srdečního selhání (simplifikované doporučení viz VVD 2022; 7(1): 16-19).

**Dapagliflozin je možné indikovat u pacientů s diabetem jako terapii diabetu, nebo jako léčbu srdečního selhání či jako terapii CKD. Znamená to, že v situacích, kdy skutečně může dapagliflozin prodloužit život, není jeho hrazení limitováno poměrně přísnými omezeními, která limitují jeho použití pouze jako antidiabetika.**

**Příklad ze života I. Situace:** pacient, 69 let, inzulinorezistentní DM2, kompenzace hraniční ( $HbA_{1c}$  58 mmol/mol), diabetická periferní neuropatie, diabetická retinopatie zatím neproliferativní, po IM se sníženou EF 38 %, CKD G3aA1 (eGFR 0,8 ml/s/m<sup>2</sup>; ACR 1,2 mg/mmol). **Terapie:** statin, ezetimib, ACEI, betablokátor, ASA, sitagliptin v redukované dávce. **Cíl:** zlepšení kompenzace k prevenci progresu specifických komplikací, prevence kritického zhoršení srdečního selhání, prodloužení života. **Akce:** Forxiga 10 mg. **Výsledek:** zkuste sami. **Oprávnění indikace:** HFrEF.

**Příklad ze života II. Situace:** pacient, 58 let, DM2, kompenzace výborná ( $HbA_{1c}$  48 mmol/mol), bez nespécifických i specifických komplikací diabetu vyjma CKD kombinované etiologie

ve stadiu G2A2 (eGFR 1,0 ml/s/m<sup>2</sup>; ACR 22 mg/mmol). **Terapie:** statin, ARB, pioglitazon, linagliptin. **Cíl:** zpomalení progresivního úbytku renálních funkcí, prodloužení života. **Akce:** Forxiga 10 mg. **Výsledek:** uvidíte na vlastní oči. **Oprávnění indikace:** CKD.

**Příklad ze života III. Situace:** pacient, 72 let (biologicky 62 let), DM2, kompenzace – nedaří se ( $HbA_{1c}$  74 mmol/mol; FG 6–7 mmol/l, asymetricky vyšší PPG), bez nespécifických i specifických komplikací diabetu. **Terapie:** statin, ARB, metformin XR 2 g, inzulin degludek 46 j, repaglinid 3x 2 mg. **Cíl:** prevence specifických komplikací diabetu, prodloužení života. **Akce:** Forxiga 10 mg; místo repaglinidu a nově 2x denně IDegAsp místo IDegAsp. **Výsledek:** nechte se překvapat. **Oprávnění indikace:** DM2.

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

Poznámka: V běžné praxi se většinou stanovuje albumin v moči a poměr albumin/kreatinin. Některé laboratoře při vyšší hodnotě stanovují v moči bílkovinu (což je levnější a logické, protože koncentrace bílkoviny v moči nemůže být nižší v porovnání s albuminem, naopak měla by být většinou vyšší). V tomto stanovení je obsažena vzpomínka na celkem logické rozdělení diabetické nefropatie – pro připomenutí, běžné metody vyšetření bílkoviny v moči prokáží pozitivitu při odpadech vyšších než 0,5 g/24 hodin. Objev významu albuminurie nabídl možnost prevence progresu diabetické nefropatie, což dříve, když byla diagnostikována diabet. nefropatie ve stadiu proteinurickém, nebylo realizovatelné. Pro tyto případy uvádíme ještě rozmezí indikace pro hodnoty přepočtené proteinurie, které by měly odpovídat hodnotám albuminurie: Limit ACR 200–5000 mg/g = 22,6–565 g/mol To odpovídá proteinurii v rozmezí: 53,223 g/mol (0,05 g/mmol) – 905,356 g/mol (0,9 g/mmol).





## Tři předsedové hodnotí vývoj diabetologie nejen v České republice od roku 1989 do současnosti

*Následující zaznělo na IX. ročníku mezioborového sympozia „Diabetes mellitus: prevence a léčba diabetických komplikací“, které proběhlo dne 9. září 2022 v Hradci Králové pod záštitou Geriatrické interní kliniky 2. LF UK a FN v Motole, České diabetologické společnosti ČLS JEP a Diabetické asociace České republiky. Odborným garantem byla doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D., která pozvala ke „kulatému stolu“ prof. Pelikánovou, prof. Škrhu a prof. Kvapila, aby se s publikem podělili o své pohledy na vývoj v diabetologii v posledních třech dekádách nejen v České republice, ale i ve světě.*

### 1989–1999

V České republice proběhl zejména dynamický společenský vývoj, který se velmi intenzivně promítl do struktury, organizace a celkové koncepce zdravotní péče. Diabetologie byla v té době samostatný atestační obor. Díky „Diabetologickému programu“, který inicioval zejména prof. Rybka, byla v Československu a později v České republice velmi dobře zorganizovaná péče o diabetiky v síti diabetologických ordinací, které obvykle vedle lékaře a sestry měly přímou spolupráci s dietní sestrou. Začala se budovat síť diabetologických center.

**EDUKACE.** Inspirace zejména aktivitami prof. Assala a prof. Bergreera vedly k zavádění nových přístupů v edukaci (pacient již nebyl objektem příkazů, ale spolupracujícím členem týmu, který pečoval o diabetes). V IKEM začaly probíhat první kurzy edukace, edukátor byl implementován do diabetologického týmu (což po dlouhých jednáních vedlo k přijetí navržených kódů zdravotních výkonů, kterými byla edukace ohodnocena).

**IIT/CSII.** Poznání fyziologického průběhu sekrece inzulínu, zavedení selfmonitoringu, edukace a jednoduchá aplikační technika pomocí inzulínových aplikátorů umožnilo koncepci intenzivní/intenzifikované terapie diabetu u diabetiků 1. typu (tehdy IDDM). Přelomem v léčbě byla možnost adaptace dávky inzulínu rozděleného na prandiální a bazální dávky podle aktuální glykemie, množství sacharidů a plánovaného pohybu. Ze současného pohledu nedoceněný pokrok – pacient nemusel dodržovat rigidně režim šesti jídel v přesnou denní dobu při aplikaci inzulínu 1–2x denně. Edukovaný se stal svobodným. Ze současného pohledu byly tehdejší inzulínové pumpy (česká IP 1003) nepovedenými pokusy, ale byly to první kroky k současnému „uzavřenému okruhu“. Na IIT byla v České republice nastavena postupně naprostá většina pacientů s diabetem 1. typu (výjimečný světový úspěch),

a to zejména díky již fungujícím diabetologickým centřům a specializovaným diabetologickým ordinacím.

**Dvě důležité studie (DCCT a UKPDS)** jasně prokázaly, že cílem léčby nemůže být pouze snaha o dosažení asymptomatického stavu, ale cílem musí být jednoznačně co nejlepší kompenzace diabetu ve smyslu normoglykemie. Studie DCCT také ukázala na limity tehdejších možností – čím lepší glykemie, tím vyšší riziko hypoglykemie. Česká republika se také zařadila mezi země, kde se realizovala možnost **transplantace slinivky**. Současná světová pozice transplantací prováděných v IKEM se odvíjí od tehdejších začátků.

Česká republika se „blýskla“ **uspořádáním kongresu EASD 1992**. Do Prahy se přijel podívat neuvěřitelný počet účastníků, a kongres byl velkým úspěchem české diabetologie. Naši předsedové si zavzpomínali na rok 1992 veselými historkami. Tehdy kritické problémy dnes hodnotí s úsměvem jako patálie, které vznikaly i proto, že kongres byl prvním takto velkým mezinárodním kongresem v České republice; přitom organizace, které dnes vše profesionálně zabezpečí, tehdy nebyly k dispozici, takže prakticky o vše se staral organizační výbor vlastními silami. Lví podíl na úspěchu měl a má doposud prof. Škrha. Dobré jméno, které má česká diabetologie v Evropě, se odvíjí právě od tohoto kongresu.

### 2000–2010

**ČDS ČLS JEP** jako první v republice vytvořila doporučené postupy pro léčbu. Akční fungování zabezpečila vznikem profesionálního sekretariátu, založením stránek ([www.diab.cz](http://www.diab.cz)). Začala velmi aktivně vstupovat do jednání o výkonech zdravotní péče (to postupně vedlo k vytvoření velmi dobrých ekonomických podmínek, ve kterých mohou pracovat diabetologické ordinace v současnosti). Začala aktivně prosazovat dostupnost nejnovějších možností léčby pro pacienty. Ve spolupráci s VZP získala



první reálný přehled o kvalitě péče cestou analýz dat, což vyústilo ke vzniku „**diabetologického registru**“, který je v současnosti před spuštěním.

**Klinické studie, které ovlivnily vývoj diabetologie.** Kauza rosiglitazonu vedla k potřebě vyhodnocení kardiovaskulární bezpečnosti antidiabetické léčby. Příмым důsledkem této skutečnosti je pak i objev pozitivních dopadů nových tříd antidiabetik (gliflozinů a inkretinů). Publikace výsledků studií **VADT, ADVANCE a extenze UKPDS** potvrdily, že skutečně intenzivní terapie diabetu 2. typu vede ke snížení nejen specifických, ale i makrovaskulárních komplikací. Tím bylo zažehnáno nebezpečí rezignace na intenzivní léčbu z důvodu zastavení studie ACCORD. Výsledkem, který se promítá do současnosti, bylo také odhalení rizika **hypoglykemií u diabetiků 2. typu**. Pochopení závažnosti rizika hypoglykemií vedlo k preferenci nových skupin antidiabetik, tehdy zejména léčby odvozené od účinku GLP-1. Ze současného pohledu byla stejně tak přelomová studie **Treat-to-Target**, která ukázala bezpečnost a výhody nových analog bazálního inzulínu (v tomto případě inzulín glargin).

## 2011–2021

Nové třídy antidiabetik prokázaly nejen svou bezpečnost a účinnost, ale přinesly jasný průkaz **ovlivnění rizika závažných terminálních aterosklerotických komplikací**. Glifloziny a agonisté receptoru pro GLP-1 prokazatelně prodlužují život pacientům s diabetem 2. typu. Zejména glifloziny svým osmoticko-diuretickým efektem snižují riziko kritické manifestace **srdečního selhání**. Také jsou intervencí, která po dlouhé době skutečně klinicky významně snižuje rychlost progresivního úbytku glomerulární filtrace a významně **zlepšuje prognózu pacientů s CKD**.



*Zleva prof. Škrha, prof. Pelikánová a prof. Kvapil*

**Technologie** pronikají do diabetologie exponenciální rychlostí, jsou již k dispozici systémy s „uzavřenou smyčkou“. Za přelomový předěl lze jistě označit okamžité monitorování glykemie, které konkuruje posledním verzím glukózových senzorů.

Všechny nejnovější výtobytky vývoje jsou k dispozici v České republice.

## 2022

Pravděpodobně nejdůležitější krok, který ovlivní péči o diabetiky v České republice, bude vyhodnocení posledního schváleného „**Diabetologického programu 2012–2022**“ s nadějí, že bude přijat další program podpory péče o pacienty s diabetem v příštím desetiletí.

# Zažijte svobodu\*

s první a jedinou fixní kombinací inzulínů 2 v 1,  
která zajišťuje bazální i postprandiální kontrolu<sup>1-5</sup>



**Dávkování  
1x denně  
k hlavnímu  
jídlu<sup>1</sup>**



**Cílí na kontrolu  
jak FPG tak  
i PPG<sup>1</sup>**



**Flexibilní dávkovací  
režim, který může  
pomoci udržet  
pacienty na cestě  
k úspěšné léčbě<sup>1,6</sup>**



## Ryzodeg® chytré a flexibilní řešení pro pacienty při převodu z léčby premixovým inzulínem<sup>1,6</sup>

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

Na obrázku je figurant, nikoliv reálný pacient.

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

**Složení:** 1 ml roztoku obsahuje insulinum degludecum/insulinum aspartum 100 jednotek v poměru 70/30 (odpovídá insulinum degludecum 2,56 mg a insulinum aspartum 1,05 mg). FlexTouch®: jedno předplněné pero obsahuje insulinum degludecum/insulinum aspartum 300 j/3 ml roztoku. Penfill®: jedna zásobní vložka obsahuje insulinum degludecum/insulinum aspartum 300 j/3 ml roztoku. **Indikace:** léčba diabetes mellitus u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let. **Dávkování a způsob podání:** Ryzodeg® je rozpustný inzulínový přípravek obsahující bazální inzulín degludecum a rychle účinkující prandiální inzulín aspart. Je třeba dávkovat dle individuálních potřeb pacienta. Úpravy dávek se doporučuje provádět na základě měření plazmatické hladiny glukózy nalačno. Úprava dávky může být nutná v případě, že je pacient vystaven zvýšené fyzické námaze, mění svou obvyklou dietu nebo po dobu souběžné probíhajícího onemocnění. Pouze subkutánní podání. DM 2. typu: lze podávat jednou nebo dvakrát denně s hlavním jídlm samostatně, v kombinaci s perorálními antidiabetiky a s bolusovým inzulínem. Při podávání jednou denně, je třeba zvážit změnu podávání na dvakrát denně v případě, že je zapotřebí vyšších dávek, např. aby se zamezilo hypoglykémii. Dávku je třeba rozdělit dle individuálních potřeb pacienta a aplikovat s hlavními jídly. Doporučovaná počáteční celková denní dávka je 10 jednotek s jídlm, následovaná individuálními úpravami dávek. DM 1. typu: lze podávat jednou denně s hlavním jídlm v kombinaci s krátkodobě/rychle působícím inzulínem při zbývajících jídlích. Doporučovaná počáteční dávka představuje 60–70 % celkové denní potřeby inzulínu. Ryzodeg® je určen k použití jednou denně v době jídla v kombinaci s krátkodobě/rychle působícím inzulínem při zbývajících jídlích s následujícími individuálními úpravami dávek. Ryzodeg® umožňuje flexibilní načasování podávání inzulínu za předpokladu, že se dávka aplikuje s hlavním jídlm. Pokud pacient dávku přípravku Ryzodeg® vynechá, může užít další dávku s příštím hlavním jídlm téhož dne a poté pokračovat v běžném dávkování. Pacienti nemají brát žádnou dávku navíc, aby nahradili dávku vynechanou. Ryzodeg® se aplikuje subkutánní injekcí do břišní stěny, do horní části paže nebo do stehna. Místa vpichu mají být v rámci jedné oblasti vždy obměňována, aby se snížilo riziko lipodystrofie a kožní amyloidózy. Více viz SPC. **Zvláštní skupiny pacientů:** Ryzodeg® mohou používat starší osoby a pacienti s poruchou renálních a jaterních funkcí. Sledování hladiny glukózy má být intenzivnější a dávka inzulínu má být upravena individuálně. S použitím tohoto léčivého přípravku u dětí ve věku do 2 let nejsou klinické zkušenosti. Ryzodeg® mohou používat dospívající a děti ve věku od 2 let. Při přechodu z jiného inzulínového režimu na Ryzodeg® je zapotřebí zvážit snížení celkové dávky inzulínu na individuálními základě, aby se minimalizovalo riziko hypoglykemie. U dětí ve věku 2 – 5 let má být Ryzodeg® používán se zvláštní opatrností, z důvodu vyššího rizika závažné hypoglykemie. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** vynechání jídla, neplánovaná namáhavá fyzická zátěž nebo příliš vysoká dávka inzulínu mohou vést k hypoglykémii. U dětí je nutno zvláště dbát na to, aby byly sladěny dávky inzulínu s příjemem jídla a fyzickou aktivitou. Zvláště u dětí ve věku 2 až 5 let, může být ve srovnání s režimem bazál-bolus léčba přípravkem Ryzodeg® spojena s vyšším výskytem závažné hypoglykemie. Přidružené onemocnění, zejména infekce a horečky, obvykle zvyšuje pacientovu potřebu inzulínu. Přidružené onemocnění ledvin, jater či onemocnění postihující nadledvinu, podvěsek mozkový nebo štítnou žlázu může vyžadovat změny v dávce inzulínu. Podání inzulínu s rychlým účinkem se doporučuje v situacích se závažnou hypoglykemií. Nedostatečné dávkování a/nebo přerušování léčby u pacientů vyžadujících inzulín může vést k hypoglykémii a potenciálně i diabetické ketoacidóze. Dále mohou souběžná onemocnění, hlavně infekce, vést k hypoglykémii a tím způsobit vyšší potřebu inzulínu. U DM 1. typu vedou neléčené hypoglykemické stavy v konečném důsledku až k diabetické ketoacidóze, která je potenciálně letální. Pacienti musí být poučeni, aby průběžně střídali místo vpichu za účelem snížení rizika vzniku lipodystrofie a kožní amyloidózy. Existuje možné riziko zpomalení absorpce inzulínu a zhoršení kontroly hladiny glukózy po vpíchnutí inzulínu do míst s těmito reakcemi. Byly hlášeny případy, kdy nálhá změna místa vpichu do nedotčené oblasti vedla k hypoglykémii. Po změně místa vpichu z dotčené do nedotčené oblasti se doporučuje monitorování glukózy v krvi a je možné zvážit úpravu dávky antidiabetik. Převedení pacienta na jiný typ inzulínu: musí probíhat pod lékařským dozorem a může vést k potřebě změny dávkování. Pioglitazon: pokud je zvažována léčba pioglitazonem v kombinaci s přípravkem Ryzodeg® musí být pacienti sledováni s ohledem na známky a příznaky srdečního selhání, zvýšení hmotnosti a edém. Intenzifikovaná léčba inzulínem s prudkým zlepšením glykemické kontroly může být spojena s přechodným zhoršením diabetické retinopatie, zatímco dlouhodobé zlepšení glykemické kontroly snižuje riziko progresu diabetické retinopatie. Pacienty je zapotřebí poučit, aby před každou injekcí kontrolovali štítek inzulínu, aby nedošlo k náhodné záměně mezi přípravkem Ryzodeg® a jinými inzulínovými přípravky. **Významné interakce:** u řady léčivých přípravků je známa interakce s glukózovým metabolismem. Perorální antidiabetika, agonisté receptoru GLP-1, inhibitory monoaminoxidázy (MAOI), beta-blokátory, inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE), salicyláty, anabolické steroidy a sulfonamidy mohou snížit potřebu inzulínu. Perorální antikoncepce, thiazidy, glukokortikoidy, hormony štítné žlázy, sympatomimetika, růstový hormon a danazol mohou zvýšit potřebu inzulínu. Beta-blokátory mohou zakrývat příznaky hypoglykemie. Oktreotid/lanreotid může zvýšit nebo snížit potřebu inzulínu. Alkohol může zesílit nebo snížit hypoglykemický účinek inzulínu. **Těhotenství a kojení:** s použitím přípravku Ryzodeg® u těhotných a kojících žen neexistují žádné klinické zkušenosti. Co se týče embryotoxicity a teratogenity, reprodukční studie na zvířatech neprokázaly žádný rozdíl mezi inzulínem degludecum a humánním inzulínem. **Nežádoucí účinky:** hypoglykemie, reakce v místě vpichu, periferní edém, lipodystrofie, kožní amyloidóza, hypersenzitivita a kopřivka. Při použití inzulínových přípravků může dojít k alergickým reakcím. Okamžité alergické reakce na samotný inzulín nebo pomocné látky mohou potenciálně ohrozit život pacienta. V místě vpichu se může vyvinout lipodystrofie (včetně lipohypertrofie, lipotrofie) a kožní amyloidóza vedoucí ke zpomalení lokální absorpce inzulínu. Průběžné střídání místa vpichu v dané oblasti aplikace může pomoci omezit tyto reakce nebo jim předjet. Více viz SPC. **Balení:** FlexTouch®: 5 předplněných per o obsahu 3 ml, Penfill®: 5 zásobních vložek o obsahu 3 ml. **Uchovávání:** před prvním použitím: v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Neuchovávejte v blízkosti mrazáčního zařízení. Uchovávejte pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po prvním otevření: FlexTouch® neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Lze uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C). Ponechávejte uzávěr na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem. Penfill® neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před chladem. Uchovávejte zásobní vložky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** 30 měsíců. Po prvním otevření maximálně 4 týdny. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrzení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 21. ledna 2013. **Datum revize textu:** 07/2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** Penfill®: EU/1/12/806/007, FlexTouch®: EU/1/12/806/004. **Další informace získáte z SmPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Mississippi House, Karolínská 706/3, 186 00, Praha 8 – Karlín.

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

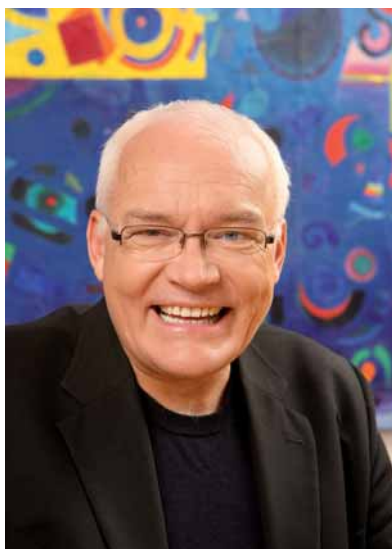
C22R2G00031



**RYZODEG®**

70% inzulín degludecum a  
30% inzulín aspart injekce





**V tomto čísle časopisu *Výhledy a výzvy diabetologie* vám přinášíme rozhovor s další významnou osobností na poli medicíny, prof. MUDr. Milanem Kvapilem, CSc., MBA, z Geriatrické interní kliniky 2. LF UK a FN Motol v Praze.**

**Pane profesore, jak jste se na dnešek vyspal?**

Děkuji za inspirativní otázku, libě.

**Pane profesore, doba je jistě turbulentní, pro každý pohled do budoucnosti platí, že je spíše věštěním, přesto, zkuste nám předestřít svůj náhled na brzký vývoj péče o diabetiky, resp. diabetologie – rizika a příležitosti.**

Záludnější otázku jste mi nemohla předestřít (směje se). Platí, že prognózovat budoucnost lze lineárně (o což se pokusím), ale s vědomím, že nějaký překvapivý objev nebo skoková změna podmínek všechny předpovědi zhatí. Takovou „černou labutí“ může být kupříkladu reálná možnost implantace nově vypěstovaných  $\beta$  buněk vzdorujících destrukci – v podstatě by zmizela potřeba extenzivní distribuce diabetologických center. Ale lineárně – velkým úspěchem bude, když se podaří udržet ekonomickou situaci diabetologických ambulancí, očekávám spíše malý reálný propad. Postupně se zlevní léčba. Letos generika sitagliptinu a vildagliptinu, druhý biosimilární glargin, v brzké době generika gliflozinů. Toto by mělo vést k další extenzi používání „nových“ antidiabetik. Výsledkem by mělo být zlep-

šení průměrné kompenzace pacientů s diabetem a méně komplikací. Rozšíření indikací dapagliflozinu na chronické srdeční selhávání a chronické onemocnění ledvin s jeho hrazením posune diabetology více k mé představě specializované interní péče. Doufám tedy, že dojde k odklonu od schématu oboru, který léčí jenom glykemií. Více se začnou používat expertní systémy, které budou koketovat s využitím potenciálu umělé inteligence. To souvisí se snazším využitím nových technických pomůcek a zdomácnění využití technologie i mimo diabetologická centra jako běžné součásti provozu. Naplnění tohoto „snu“ souvisí i s ekonomickou dostupností kontinuálního monitorování glykemie jakéhokoliv typu běžně i pro pacienty s diabetem 2. typu léčené inzulinem, kterých je přibližně 160 000.

Věřím a doufám, že se standardem stane dostupnost edukátora v diabetologické ambulanci. A na okraj – druhý způsob prognózování je nelineární, založený na fantazírování. Líbí se mi, protože mám rád sci-fi. Mezi tyto předpovědi může patřit třeba vymizení diabetu 2. typu prostřednictvím hladomoru. Je to sci-fi nebo jedna z možných budoucností? Jak si na chleba vezdejší vyděláme? Kdopak se o nás postará? Nikdo, jen my sami. Tak budeme muset prokázat, že riziková je i glykemie nad 4,8 mmol/l, pak nebude kam dřív skočit. Jo, obchodníci s deštěm si vždy na své přijdou.

**Které ze současných výtobytků medicíny, kterými disponuje diabetologie, zmizí na stránkách knih popisujících z paměti vymazanou historii, a které se podle vašeho názoru budou dále rozvíjet?**

Fenomén svítání. Kdo si na tento pojem dnes v běžné praxi vzpomene? Přitom, v době, kdy jsem začínal s diabetologií byl jedním z témat vysoce odborných diskuzí, ve kterých akademici potvrzovali dokonalost své bezbřehé orientace v oboru. Přičemž ze současného pohledu zřejmě naprostá většina tehdy řešených případů byla důsledkem nepochopení farmakodynamiky NPH inzulinu. Ten byl upřednostňován proti 24 hodin „táhnoucím“ superdepům proto, že jako jediný depotní inzulin mohl být použit v aplikátorech. Tedy jako vždy směna „něco za něco“. Ne, že by nemohl ten fenomén existovat a v současnosti být zaznamenán. Ale myslím, že většina případů byly artefakty. Navíc, v současnosti je přes 90 % mladších pacientů s diabetem léčeno inzulinovými pumpami. Takže dawn fenomen zapadl down. Na otázku, co zmizí, je asi nejjednodušší odpověď, že vše, pro co bude účinnější, bezpečnější, jednodušší a efektivnější náhrada. Ovšem, lidé nejsou monolitem neměnných vlastností, ale dynamické a košaté živoucí bytosti. Proto i to, co



se zdá být zavrženo, může být opět navráceno na místo, kde přinese prospěch. Příkladem budiž pioglitazon, který se snad konečně dostává na místo příslušící jeho pozitivním vlastnostem. Mimo diabetologii je asi nejnázornějším pří-  
během historie thalidomidu – má na svědomí hekatombu zmrzačených dětí, nyní zachraňuje životy v onkologických protokolech.

## A nyní trochu napřímo – co podle vašeho názoru přinese příštích 7 let českým diabetologům a diabetikům?

Snad jsem pochopil dobře, že vaše otázka očekává, že v odpovědi zejména zmíním bohužel a přínosnou existenci sedmi let velmi oblíbeného časopisu Výhledy a výzvy diabetologie. Je to správně?

### Ano.

Máme odpracováno, tak tedy deset reálných pozitiv: 1) dalších sedm let existence časopisu VVD, který se stane ikonickým, 2) zlepšení péče o pacienty s diabetem kvantifikovatelné incidencí komplikací, mortalitou a glykohemoglobinem, 3) možnost screenování diabetické retinopatie nonmydiatickými funduskamerami přímo v ambulanci diabetologa, 4) zařazení aktivní depistáže nejčastějších nádorových onemocnění do standardu péče o diabetiky, 5) možnost stanovit NT-proBNP v diabetologické ordinaci, 6) fungující diabetologický registr, 7) možnost porovnat průměrné výsledky z vlastní ambulance s průměrem (mediánem) kraje nebo České republiky cestou diabetologického registru, 8) široce dostupný systém edukátorů, 9) nastolení plnohodnotné spolupráce s praktickými lékaři, 10) standardní dostupnost nejnovější terapie diabetu a jeho kompli-

kací bez, z vědeckého pohledu, iracionálních omezení (což znamená překonání ekonomických zábrán, pro což je ale předpokladem prosperita naší země, a ta se zdá být nyní ve hvězdách).

## Zkuste nám, prosím, říci, co považujete za hlavní cíle, jejichž dosažení by podle vašeho názoru mohlo být předpokladem upevnění jedinečnosti systému diabetologické péče v České republice?

Kompletní analýzy z diabetologického registru.

## A na závěr mi dovoluňte se zeptat s klasiky: A co na to pacient? Mlčí?

V začátcích mého předsednictví ČDS ČLS JEP jsem si pro sebe definoval základní postulát, že vše, co bychom měli činit, by v té či oné podobě mělo napomoci zlepšení péče o pacienty s diabetem. To je smysl existence diabetologie (i medicíny jako celku). Nemohu to dokázat, ale že smysl a cíl našeho snažení tkví ve prospěchu nemocným, je má víra, kterou mi potvrdily výsledky vývoje nespočtu situací, a to jak v diabetologii, tak při vedení největší interní kliniky v zemi po dobu jednadvaceti let. Pokud máte stále na mysli tento základní smysl vaší činnosti, nikdo nebude ošizen a všichni budou hřáni teplem dobrých výsledků. Což, jak se zdá, není v blízké budoucnosti zanedbatelný přínos. Ale vážněji – Diabetická asociace ČR, vědoma si naléhavosti současného vývoje, hodlá opět výrazněji podpořit snahy o zlepšení péče o **všechny** diabetiky. Pacienti nemlčí, jen skromně připomínají, že jsme tu pro ně, a ne naopak. To jen počítač stále mlčí a Kubrt má těžký týden, nepomůže ani Staníkův čulibrk, natož pak vozebnouch (redakce pro neznalé doplňuje odkaz: <https://www.youtube.com/watch?v=aYeN7W4jD7Y>).



## Příznivé výsledky klinických studií fáze III s tirzepatidem

*Tirzepatid je nový duální agonista receptorů pro GLP-1 a GIP (na glukóze závislý inzulinotropní polypeptid). Díky biologickému poločasů okolo 5 dní se podává subkutánně 1x týdně. Ve 24týdenní studii fáze IIb vedl u pacientů s diabetem 2. typu (DM2), z nichž někteří užívali metformin, k významnému snížení HbA<sub>1c</sub> a tělesné hmotnosti v porovnání s placebem a s agonistou GLP-1, dulaglutidem (1,5 mg). V porovnání s placebem i s dulaglutidem ale v dávce 15 mg vykázal více gastrointestinálních nežádoucích účinků a větší snížení chuti k jídlu mírné až střední intenzity. Pro zlepšení gastrointestinální snášenlivosti bylo vytvořeno schéma postupné pomalé eskalace dávky vždy po 1 měsíci, které bylo hodnoceno v programu klinických studií fáze III SURPASS.*

### Program klinických studií fáze III SURPASS

V červenci 2021 byly v časopise *Lancet* publikovány výsledky studie **SURPASS-1**,<sup>1</sup> ve které prokázal tirzepatid v monoterapii zlepšení kompenzace glykemie a snížení tělesné hmotnosti v porovnání s placebem u pacientů s DM2 nedostatečně kompenzovaných úpravou životního stylu.

Jednalo se o dvojitě zaslepenou, randomizovanou studii, do které bylo zařazeno 478 dospělých pacientů bez předchozí injekční léčby DM2. Při vstupu do studie byl jejich průměrný věk 54 let, průměrné HbA<sub>1c</sub> 63 mmol/mol, délka trvání diabetu 4,7 roku a BMI 31,9 kg/m<sup>2</sup>. Pacienti byli randomizováni k užívání tirzepatidu v udržovací dávce 5 mg, 10 mg, 15 mg nebo placebo. Dávka tirzepatidu byla eskalována ve fixním režimu se zvyšováním dávky o 2,5 mg každé 4 týdny až do dosažení udržovací dávky.

Po 40 týdnech prokázaly všechny dávky tirzepatidu větší snížení HbA<sub>1c</sub>, glykemie nalačno a tělesné hmotnosti než placebo, a také vedly u významně většího podílu pacientů k dosažení cílových hodnot HbA<sub>1c</sub>. V porovnání s placebem klesla průměrná hladina HbA<sub>1c</sub> o 21 mmol/mol více u pacientů s tirzepatidem 5 mg, o 21 mmol/mol s tirzepatidem 10 mg a o 23 mmol/mol s tirzepatidem 15 mg (všechna  $p < 0,0001$ ). Cílové hladiny HbA<sub>1c</sub> < 53 mmol/mol dosáhlo 87–92 % pacientů ze skupin s tirzepatidem v porovnání s 20 % pacientů s placebem, cílové hladiny ≤ 48 mmol/mol 81–86 % vs. 10 % pacientů a cílové hladiny < 39 mmol/mol 31–52 % vs. 1 % pacientů. Při léčbě tirzepatidem došlo k průměrnému snížení tělesné hmotnosti o 7 až 9,5 kg. Nejčastější nežádoucí účinky byly gastrointestinální. Jednalo se o nauzeu (12–18 % u tirzepatidu vs. 6 % u placebo), průjem (12–14 % vs. 8 %), a zvracení (2–6 % vs. 2 %). Byly mírné až střední závažnosti a přechodné. U pacientů s tirzepatidem nebyly hlášeny žádné případy klinicky významné (< 3 mmol/l) ani těžké hypoglykemie.

O měsíc později publikoval *New England Journal of Medicine* závěry studie **SURPASS-2**.<sup>2</sup> Ta ukázala superioritu tirzepatidu v porovnání se semaglutidem s.c. z hlediska poklesu HbA<sub>1c</sub> u pacientů s DM2 nedostatečně kompenzovaných při podávání metforminu.

Do této otevřené, 40týdenní studie bylo zařazeno 1 879 pacientů, kteří byli randomizováni k užívání tirzepatidu v udržovací dávce 5 mg, 10 mg, nebo 15 mg 1x týdně s.c., nebo semaglutidu v dávce 1 mg 1x týdně s.c. Dávka tirzepatidu byla eskalována ve výše popsaném fixním režimu. Iniciální dávka semaglutidu 0,25 mg/týden byla každé 4 týdny zdvojnásobena až do dosažení dávky 1 mg/týden.

Vstupní hladina HbA<sub>1c</sub> činila 67 mmol/mol, průměrný věk pacientů 57 let a průměrná tělesná hmotnost 93,7 kg. Tirzepatid prokázal ve všech dávkách non-inferioritu i superioritu oproti s.c. semaglutidu z hlediska primárního sledovaného parametru, kterým byl pokles hladiny HbA<sub>1c</sub> do 40. týdne (všechna  $p < 0,001$ ). S tirzepatidem bylo také dosaženo významně většího poklesu tělesné hmotnosti než se semaglutidem, a to průměrně o 1,9 kg, 3,6 kg, resp. 5,5 kg, při dávkách 5 mg, 10 mg, resp. 15 mg (všechna  $p < 0,001$ ). Nejčastější nežádoucí účinky byly gastrointestinální a byly ve všech terapeutických skupinách mírné až střední závažnosti. Nauzea byly popsána u 17–22 % pacientů s tirzepatidem a 18 % pacientů se semaglutidem, průjem u 13–16 %, resp. 12 % pacientů, a zvracení u 6–10 %, resp. 8 % pacientů. Hypoglykemie se objevila u 0,6 % pacientů s tirzepatidem 5 mg, u 0,2 % pacientů s tirzepatidem 10 mg, u 1,7 % s tirzepatidem 15 mg a u 0,4 % pacientů se semaglutidem.

V srpnu 2021 vyšly v časopise *Lancet* také výsledky studie **SURPASS-3**,<sup>3</sup> která prokázala superioritu tirzepatidu oproti titrované dávce inzulinu degludek u pacientů s DM2 nedostatečně kompenzovaných při léčbě metforminem a pří-





padně také inhibítorem SGLT2 z hlediska poklesu HbA<sub>1c</sub> a tělesné hmotnosti. Léčba tirzepatidem byla navíc spojena s nižším rizikem hypoglykemií.

Jednalo se o otevřenou, multicentrickou studii, do které byli zařazeni dospělí pacienti s DM2, nadváhou nebo obezitou a hladinou HbA<sub>1c</sub> 53–91 mmol/mol dosud neléčení inzulinem, kteří v posledních 3 měsících užívali stabilní dávku metforminu v monoterapii nebo v kombinaci s inhibítorem SGLT2. Pacienti byli randomizováni k užívání tirzepatidu v udržovací dávce 5 mg, 10 mg, nebo 15 mg, nebo inzulinu degludek. Dávka tirzepatidu byla opět eskalována z iniciální dávky 2,5 mg 1x týdně s.c. o 2,5 mg každé 4 týdny na udržovací dávku. Iniciální dávka inzulinu degludek 10 j./den byla titrována každý týden k dosažení glykemie nalačno < 5 mmol/l. Délka léčby byla 52 týdnů. Primárním sledovaným parametrem byla non-inferiorita tirzepatidu 10 a 15 mg oproti inzulinu degludek z hlediska změny HbA<sub>1c</sub>.

U 1 437 pacientů, kteří tvořili populaci s léčebným záměrem (ITT), došlo po 52 týdnech léčby k poklesu průměrné hladiny HbA<sub>1c</sub> 65,8 mmol/mol o 1,93 % s tirzepatidem 5 mg, o 2,2 % s tirzepatidem 10 mg, o 2,37 % s tirzepatidem 15 mg a o 1,34 % s inzulinem degludek. Hranice pro non-inferioritu (0,3 %) byla splněna. Rozdíl ve snížení HbA<sub>1c</sub> byl navíc statisticky významně větší u všech skupin s tirzepatidem než u skupiny s inzulinem degludek (všechna  $p < 0,0001$ ). Rovněž podíl pacientů s dosažením HbA<sub>1c</sub> < 53 mmol/mol v 52. týdnu byl u všech 3 dávek tirzepatidu vyšší než u inzulinu degludek (82–93 % vs. 61 %,  $p < 0,0001$ ). Průměrná tělesná hmotnost klesla z 94,3 kg po 52 týdnech o 7,5–12,9 kg ve skupinách s tirzepatidem, zatímco s inzulinem degludek se zvýšila o 2,3 kg. Z nežádoucích příhod byla při léčbě tirzepatidem v porovnání s inzulinem degludek zaznamenána vyšší incidence nauzey (12–24 % vs. 2 %), průjmu (15–17 % vs. 4 %), snížení chuti k jídlu (6–12 % vs. 1 %) a zvracení (6–10 % vs. 1 %). Hypoglykemie (< 3 mmol/l) byla hlášena u 1–2 % pacientů s tirzepatidem, ale u 7 % pacientů s inzulinem degludek. Vysazení léčby pro nežádoucí příhody bylo častější u tirzepatidu.

Výsledky studie **SURPASS-5**<sup>4</sup> byly publikovány v časopise *JAMA* v letošním roce. Tato práce doložila významné zlepšení glykemické kompenzace u pacientů s DM2 po přidání tirzepatidu k dosavadní léčbě inzulinem glargin. Jednalo se opět o mezinárodní, randomizovanou studii, do které bylo zařazeno 475 dospělých s DM2 s nedostatečnou kompen-

zací při podávání inzulinu glargin 1x denně ± metforminu. K této léčbě byl přidán buď tirzepatid v dávce 5 mg, 10 mg, nebo 15 mg 1x týdně s.c., nebo placebo. Eskalace dávky tirzepatidu probíhala stejně jako ve studiích SURPASS-1, 2 a 3. Primárním sledovaným parametrem byla průměrná změna HbA<sub>1c</sub> po 40 týdnech léčby.

Průměrný věk pacientů byl 61 let, vstupní hladina HbA<sub>1c</sub> 8,31 %. Průměrná změna HbA<sub>1c</sub> oproti vstupu do studie v porovnání s placebem činila -1,24 % u tirzepatidu 5 mg, -1,53 % u tirzepatidu 10 mg a -1,47 % u tirzepatidu 15 mg (všechna  $p < 0,001$ ). Rovněž pokles tělesné hmotnosti byl při přidání tirzepatidu větší než při přidání placeba, a to o 7,1 kg při dávce 5 mg, o 9,1 kg při dávce 10 mg a o 10,5 kg při dávce 15 mg (všechna  $p < 0,001$ ). Cílové hladiny HbA<sub>1c</sub> < 53 mmol/mol dosáhlo významně více pacientů s tirzepatidem než s placebem (85–90 % vs. 34 %,  $p < 0,001$ ). Nejčastější nežádoucí příhody, které se při léčbě tirzepatidem vyskytovaly častěji než u placeba, byly průjem (12–21 % vs. 10 %) a nauzea (13–18 % vs. 3 %).

## Závěr

Duální agonista receptorů pro GLP-1 a GIP tirzepatid tedy prokázal významný přínos z hlediska glykemické kompenzace a snížení tělesné hmotnosti a příznivý profil bezpečnosti u pacientů s DM2, kteří dosud nebyli medikamentózně léčeni, v porovnání s placebem, dále u pacientů nedostatečně kompenzovaných při podávání metforminu v porovnání se semaglutidem s.c., u pacientů nedostatečně kompenzovaných při léčbě metforminem ± inhibítorem SGLT2 v porovnání s inzulinem degludek, a také po přidání k inzulinu glargin v porovnání s placebem u pacientů, kteří nebyli při této léčbě kompenzováni.

(red)

## Zdroje:

1. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021 Jul 10; 398(10295): 143–155.
2. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021 Aug 5; 385(6): 503–515.
3. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet* 2021 Aug 14; 398(10300): 583–598.
4. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022 Feb 8; 327(6): 534–545.



## Komentář

Program studií SURPASS 1–5 je ve zde publikovaném článku uveden velmi komplexně s dobře shrnutými výsledky. Uvádí všechna významná data o klinickém využití tirzepatidu, nového duálního agonisty receptorů pro GLP-1 a GIP podávaného 1x týdně. Již studie fáze IIb ukázaly výrazný efekt tohoto nového antidiabetika na kompenzaci diabetu 2. typu a na pokles hmotnosti diabetiků v porovnání s placebem a 1,5 mg dulaglutidu. Podání 1x týdně je velmi výhodné a dobře tolerované, a tirzepatid bude tak čtvrtým antidiabetikem podávaným injekčně 1x týdně. To je pacienty velmi dobře akceptováno. Je otázkou, zda by neměl tento lék být řazen do nové lékové skupiny mimo ostatní inkretinová analoga. Tirzepatid více snižuje chuť k jídlu, více redukuje tělesnou hmotnost a má také více nežádoucích gastrointestinálních účinků. Ty se ale daří dobře eliminovat postupným navyšováním dávky léku.



V dalších studiích fáze III programu SURPASS byl tirzepatid srovnáván s placebem, DPP-4 inhibitory, semaglutidem, inzulínovými analogy glargin a degludek. Efekt na kompenzaci

diabetu je srovnatelný nebo větší než u komparátorů. Velmi zajímavé jsou výrazně vyšší efekty na pokles hmotnosti. Srovnání bylo provedeno s u nás dostupnými dávkami léků. Podávání vyšších antidiabetických dávek dulaglutidu 3 mg a 4,5 mg a semaglutidu 2 mg je v Evropě sice již schváleno, ale u nás zatím není dostupné. Jak by dopadlo takové srovnání s vyššími dávkami je zatím nejisté.

Tirzepatid lze tedy považovat za významný nový typ antidiabetika se snadnou aplikací 1x týdně se srovnatelným nebo vyšším efektem na kompenzaci diabetu než dosud užívaná antidiabetika. Výrazně větší je efekt na pokles hmotnosti a tirzepatid bude tedy dnes velmi vhodným lékem pro diabetiky 2. typu s obezitou a nadváhou. Je pravděpodobné, že budou brzy provedeny i studie u obezních nediabetiků a prediabetiků, a že se tento lék v budoucnu pravděpodobně přidá i mezi antiobezitika. Bezpečnostní profil tirzepatidu je velmi dobrý. Tirzepatid tak pravděpodobně vstoupí na trh jako jedno z nejúčinnějších antidiabetik s velmi dobrým efektem na redukcii hmotnosti a dobrým bezpečnostním profilem.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA  
III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu,  
1. lékařská fakulta UK a VFN v Praze



## Diabetes a riziko zlomenin

**Pacienti s diabetem představují rizikovou skupinu pro rozvoj osteoporózy. Dochází u nich především ke zhoršení kvality kostní hmoty. U pacientů s diabetem 2. typu (DM2) zůstává paradoxně zachovaná kostní minerální denzita (BMD) i při zhoršené kvalitě kostí, což ztěžuje časný záchyt osteoporózy. V řadě případů je u nich proto osteoporóza zachycena až s první osteoporotickou zlomeninou, která může být život ohrožujícím stavem.**

**Přinášíme souhrn mezioborového dialogu prof. MUDr. Martina Prázného, CSc., Ph.D., s doc. MUDr. Vítem Zikánem, Ph.D. (oba III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze), věnovanému problematice osteoporózy u pacientů s diabetem, který proběhl 29. 6. 2022. Celé 40minutové video můžete shlédnout na <https://www.msdpolekare.cz/video-mezioborove-dialogy-9-diabetes-a-kost/>.**

### Problematika osteoporózy

Osteoporózu má v ČR téměř 750 000 osob. Až do výskytu zlomenin jde o asymptomatické onemocnění, a proto bývá diagnostikována pozdě. Navíc zůstává mnohdy neléčená, a to i u pacientů po osteoporotické zlomenině. V ČR je léčeno pouze asi 24 % žen a 12 % mužů, kteří mají podle DXA osteoporózu. Na záchytu a péči o tyto nemocné by se měli podílet nejen osteologové, ale také praktičtí lékaři a diabetologové.

### Souvislost diabetu a osteoporózy

Osteoporóza je systémové metabolické onemocnění skeletu charakterizované snížením BMD, ale také zhoršením kvality kosti v takovém rozsahu, že je zvýšena náchylnost ke zlomeninám. Kvalita kosti je dána složením organické matrix a kostního minerálu a zastoupením a aktivitou kostních buněk. U pacientů s diabetem dochází především ke zhoršení kvality kostní hmoty. Osteoporóza postihuje 33 % žen a 15 % mužů starších 50 let, ve věku nad 70 let je to již 47 % žen a 39 % mužů. Osteoporotickou zlomeninu utrpí v ČR každoročně zhruba 44 000 žen a 28 000 mužů. Riziko těchto zlomenin exponenciálně stoupá s věkem. Jde o zlomeniny předloktí, obratlů a kyčle. Tyto zlomeniny jsou spojeny s vyšší mortalitou. Po zlomenině proximálního femuru dosahuje roční mortalita 15–25 %. Zlomeniny krčku femuru se u pacientů s diabetem 1. typu (DM1) objevují o 10–15 let dříve než u obecné populace. U DM2 bylo doloženo zvýšené riziko osteoporotických zlomenin kyčle, předloktí, dolních končetin i obratlů. Osteoporotická zlomenina krčku femuru je u diabetiků spojena s dvojnásobně vyšší mortalitou v porovnání s nediabetiky. Následky těchto zlomenin zahrnují i snížení soběstačnosti, invalidizaci a zhoršení kvality života.

Osteoporóza a nízkotraumatické zlomeniny patří mezi nepříznivé zdravotní dopady diabetu. Patogeneticky se v rozvoji osteoporózy u pacientů s DM1 uplatňuje převážně sní-

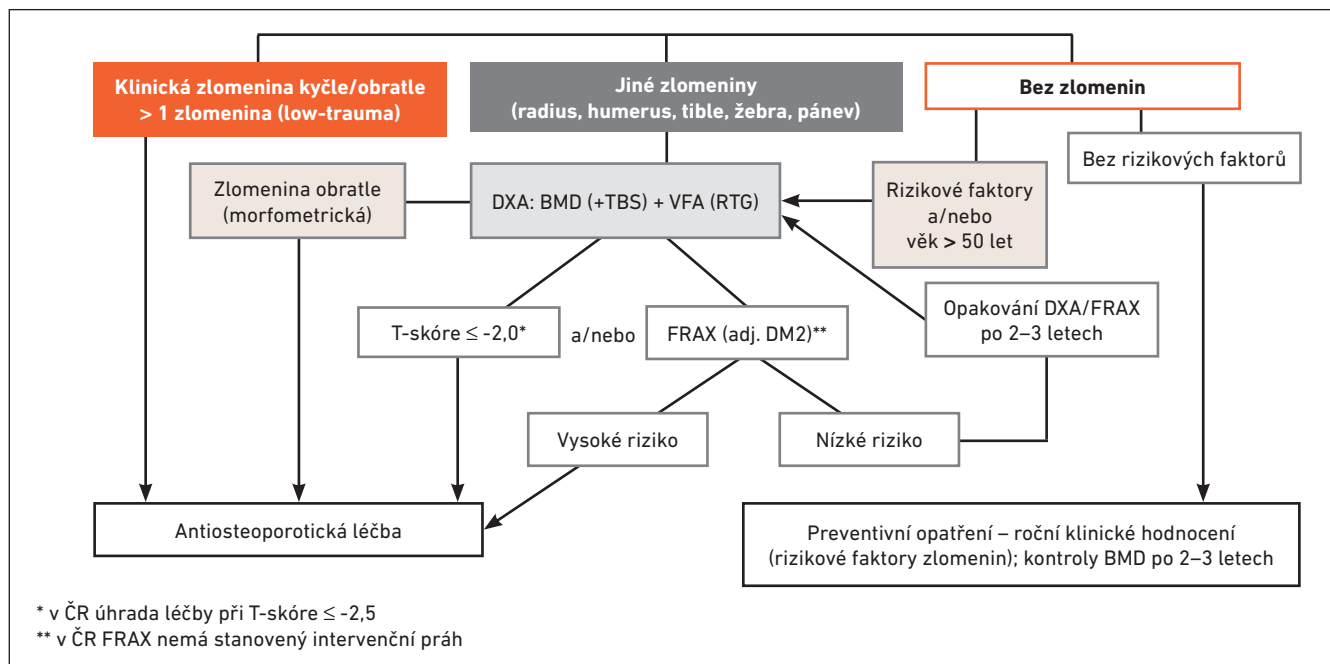
žená BMD a u pacientů s DM2 zhoršená kvalita kostního kolagenu v důsledku kumulace produktů pokročilé glykace (AGE). V obou případech je důsledkem snížení pevnosti kosti. Důvodem zachování BMD u osob s DM2 je vyšší BMI, vyšší HbA<sub>1c</sub> a hyperinzulinemie. U DM2 tak paradoxně vysoká BMD maskuje sníženou kvalitu kosti, která je daná útlumem kostní remodelace a zvyšuje riziko zlomenin. U DM2 a při léčbě thiazolidindiony bylo také zjištěno zvýšené množství tuku v kostní dřeni spojené se zvýšeným rizikem zlomenin. Z antidiabetik je diskutován také možný vliv inhibitorů SGLT2 na zvýšení kostní resorpce a rizika zlomenin. Výsledky studií jsou ale nejednotné. Riziko osteoporotických zlomenin zvyšuje také hypoglykemie, a to prostřednictvím pádů.

### Diagnostika osteoporózy

Důvodem pozdní diagnózy osteoporózy je dlouhý bezpříznakový průběh, nedostatečná detekce pacientů s rizikovými faktory, nedostatečný záchyt kompresních zlomenin obratlů. V diagnostice se používá DXA (dvouenergiiová rentgenová absorpciometrie), která hodnotí BMD. Vyšetřuje se proximální femur, páteř, předloktí, popř. se provádí celotělový scan. Normální nález odpovídá T-skóre +2,5 až -1 a osteoporóza je definována jako T-skóre  $\leq -2,5$ . Studie ale ukazují nejvyšší absolutní počet zlomenin u pacientů s osteopenií. Intervenční práh určený na základě BMD tak umožňuje léčit nejvýše třetinu osob, jež utrpí zlomeninu. To ukazuje, že riziko osteoporotických zlomenin je dáno také kvalitou kostní hmoty. U pacientů s DM2 by proto při hodnocení T-skóre bylo vhodné používat korekční faktor, např. snížení o 0,5 bodu.

Skóre pro výpočet pravděpodobnosti zlomeniny krčku femuru v následujících 10 letech (FRAX) zohledňuje několik rizikových faktorů, včetně DM1. Přítomnost DM2 ovlivní toto riziko podobně jako přítomnost revmatoidní artritidy. Skóre FRAX lze stanovit u pacientů ve věku 40–90 let po vyplnění online dotazníku.





**Obrázek** Algoritmus zhodnocení rizika zlomenin u pacientů s diabetem

U pacientů s DM1 je DXA indikována nad 50 let věku, v mladším věku v případě mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací, dlouhodobě špatné kompenzace, trvání diabetu > 25 let, malabsorpce, jiných sekundárních příčin osteoporózy, pozitivní rodinné anamnézy nebo prodělané nízkotraumatické zlomeniny. U pacientů s DM2 je DXA indikována také od 50 let věku, dále při nízkotraumatické zlomenině, při dlouhodobé léčbě thiazolidindiony nebo glifloziny, při trvání DM2 > 5 let, při vysokém skóre FRAX a v případě bariatrické operace. Vhodné je také vyloučit zlomeniny obratlů u pacientů se silnými bolestmi zad a snížením tělesné výšky, zejm. při T-skóre < 2, při anamnéze nízkotraumatické zlomeniny, při dlouhodobé léčbě thiazolidindiony či při trvání diabetu > 5 let. Kromě bočního rentgenového snímku lze využít otočné rameno denzitometru s výhodou nižší radiační zátěže a současného vyšetření při BMD. (Obrázek)

## Léčba osteoporózy

Léčení osteoporózy u pacientů s diabetem zahrnuje léčbu základního onemocnění (diabetu, malabsorpce, hormonální rovnováhy), dále nefarmakologická opatření, jako je úprava stravy, pohybová aktivita a prevence pádů, a farmakologickou léčbu cílenou na kost v případě trvajících vysokého rizika zlomenin. Bylo doloženo, že riziko zlomenin je nižší u osob se zdravým mikrobiomem. Ten podporuje středomořská strava, fermentované mléčné výrobky a vitamin D. Pevnost a modelace kosti je určována fyzickou aktivitou.

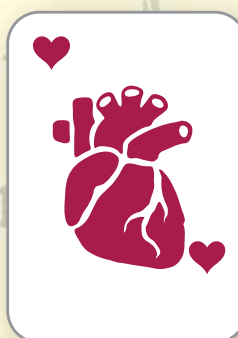
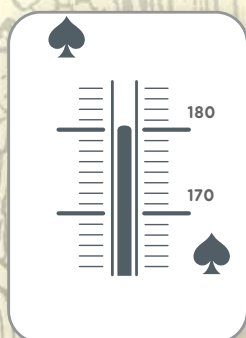
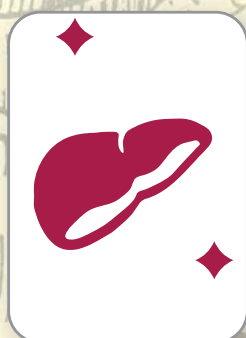
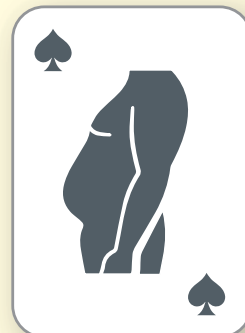
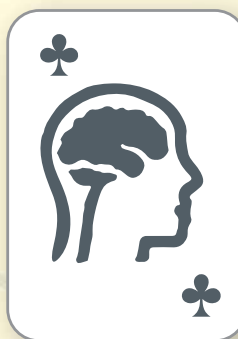
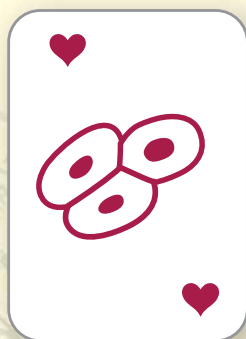
Vhodným pohybem je chůze. Pohybová aktivita také posiluje svaly (předchází sarkopenii) a zvyšuje obratnost, tj. předchází pádům. Riziko pádů u diabetiků zvyšuje hypoglykemie, nykturie, porucha zraku, porucha rovnováhy, malá svalová síla, ortostatická hypotenze, poškozené klouby, ulcerace a periferní neuropatie. Osteoanabolické a antiresorpční přípravky (alendronát, risedronát, ibandronát, kyselina zoledronová, denosumab, hormonální substituční léčba, raloxifen, teriparatid) byly hodnocené u obecné populace zahrnující i pacienty s diabetem. Přípravky mají řadu nežádoucích účinků, které je třeba pečlivě zvážit, protože se jedná o dlouhodobou léčbu. Je třeba zajistit také dostatečný přísun vápníku a vitaminu D.

## Závěr

Posouzení rizika zlomenin by mělo být nedílnou součástí vyšetření pacientů s diabetem. V rámci prevence osteoporózy je vhodné podávat antidiabetika s neutrálním nebo pozitivním účinkem na kostní metabolismus, zajistit dostatečnou pohybovou aktivitu a dostatek kalcia a vitaminu D. Léčbu osteoporózy je třeba zahájit při výskytu nízkotraumatické zlomeniny nebo při vysokém riziku zlomenin (dle FRAX nebo T-skóre). Prevence i léčba osteoporózy vyžaduje mezioborový přístup.

(red)

Zdroj: Mezioborové dialogy č. 9 – *Diabetes a kost*. Dostupné na: <https://www.msdpolekare.cz/video-meziooborove-dialogy-9-diabetes-a-kost/>.



**Kongres ambulantní diabetologie**

# **„Aktuality v diabetologii Poděbrady 2022“**

**24.-26. 11. 2022**

**Lázeňská kolonáda v Poděbradech**

8



8

# Kongres ambulantní diabetologie „Aktuality v diabetologii Poděbrady 2022“

24.–26. 11. 2022, Lázeňská kolonáda v Poděbradech

## PŘEDBĚŽNÝ PROGRAM

### ČTVRTEK 24. 11. 2022

- 16.00 **zahájení kongresu**  
To nejdůležitější z registru pro českou diabetologickou obec  
Udělení ceny Diabetické asociace České republiky (DAČR), z.s.
- 16.30 – 17.00 **Výroční vyzvaná přednáška prof. Rybky**  
*Olišovský Jindřich /Brno/*
- 17.00 – 17.45 **firemní symposium**
- 17.45 – 18.00 **přestávka**
- 18.00 – 19.30 **Vrozené a naučené v chování**  
*Höschl Cyril /Praha/*

### PÁTEK 25. 11. 2022

- 8.30 – 10.15 **BLOK: MEZIOBOROVÁ SPOLUPRÁCE I – Nefrologie stíhá diabetologii**  
Jak se to pěkně rýmuje: GF, eGFR, ClCr, Cocrcoft, CKD(-EPI), MDRD  
Diabetik může také onemocnět nediabetickou nefropatií  
Kdy konzultovat nefrologa a neztrapnit se?
- 9.30 – 10.15 **firemní symposium**
- 10.15 – 10.30 **přestávka**
- 10.30 – 12.10 **BLOK: NOVÉ LÉČIVÉ LÁTKY PRO DIABETIKY NA DOHLED I**  
Inclisiran  
Icodec a IcoSema
- 11.10 – 12.10 **firemní symposium**
- 12.10 – 13.00 **přestávka**
- 13.00 – 15.00 **BLOK: MEZIOBOROVÁ SPOLUPRÁCE II – Průniky kardiologie a diabetologie**  
Jak může poznat selhávající srdce neselhávající diabetolog? Prakticky upotřebitelné výstupy ze 40 stran „How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC)“  
Možnosti prevence klinické manifestace HFpEF v diabetologické ambulanci  
Kardiologie pro seniory  
Telemedicína vás nemine
- 14.30 – 15.00 **firemní symposium**
- 15.00 – 15.15 **přestávka**
- 15.15 – 17.00 **BLOK: 1 + 2 = problém aneb obezita u pacienta s DM1**  
Patofyziologická specifika problému  
Co může obezitolog nabídnout pacientovi s DM1  
Nezapomínejme na endokrinní příčiny obezity

- 16.10 – 16.55 **firemní symposium**
- 16.55 – 17.20 **přestávka**
- 17.20 – 19.00 **BLOK: NOVÉ LÉČIVÉ LÁTKY PRO DIABETIKY NA DOHLED II**  
Tirzepatid  
Imeglimin
- 18.00 – 19.00 **firemní symposium**

### SOBOTA 26. 11. 2022

- 8.30 – 10.10 **BLOK: NEČEKANÁ, ALE POTŘEBNÁ POMOC**  
Paliativní léčba diabetiků  
Kam nechodí slunce, tam chodí lékař  
Diabetik, diabetolog a čas  
Jak edukují diabetologové s podporou psychologa?
- 10.15 – 10.25 **přestávka**
- 10.25 – 12.00 **BLOK: INFORMACE NEJEN OKRAJOVÉ**  
Kožní změny u pacienta s diabetem  
Je možné dosáhnout remise diabetu 2. typu?  
Perorální inzulin „update“!  
Pokora po covidománii  
Co chybí našim diabetikům? Přece Vitamin B12!  
Co čeká diabetologii v roce 2023?
- 12.00 **Co Poděbradský rok 2022 přinesl?**  
závěr kongresu

## PARALELNÍ PROGRAM:

### KURZ TECHNOLOGIE V DIABETOLOGII – čtvrtek 24. 11. dopoledne

#### WORKSHOPY

#### – pátek 25. 11. dopoledne

- A: **firemní workshop**
- B: **Pokročilá terapie chronických ran amniovou membránou AMNIODERM®**
- C: **Existují věková omezení pro antidiabetika?**
- D: **Aktivní depistáž onkologických onemocnění v ambulanci diabetologa**

### PARALELNÍ SEKCE „FÓRUM MLADÝCH DIABETOLOGŮ“ – pátek 25. 11. odpoledne

#### Blok A „Před diabetem“

- Prediabetes: epidemiologie a klinické důsledky  
Prediabetes: může být provázen specifickými komplikacemi?  
Prediabetes: prevence a intervence





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



# JANUVIA<sup>®</sup> JAKO PRVNÍ VOLBA K METFORMINU

## Zkrácená informace o léčivém přípravku

**Januvia<sup>®</sup> 25, 50 a 100 mg potahované tablety** (25, 50 nebo 100 mg sitagliptinu v jedné potahované tabletě)

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

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

Přípravek Januvia je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. 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.



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