

Výhledy a výzvy diabetologie

Novinky ze světové odborné literatury

Na konci tohoto roku se objeví na našem trhu flash glucose monitoring (FGM)... je levnější, ale především je jeho používání velice jednoduché.

str. 105

Diabetologická ordinace 3. tisíciletí

Software Optimed vnímám jako pomocníka při vedení ekonomického chodu odborné ambulance ve vztahu ke zdravotním pojišťovnám.

str. 126

Právníci radí

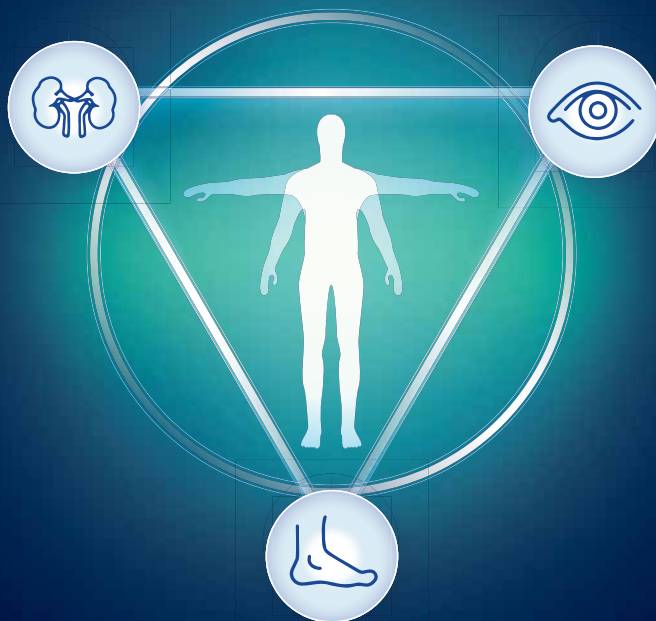
Poskytovatel nese odpovědnost za osobní údaje pacientů a svých zaměstnanců/dodavatelů ve všech stadiích a formách jejich zpracování.

str. 127





Optimální kompenzace diabetu napomáhá snížit riziko mikrovaskulárních komplikací¹



Zkrácená informace o léčivém přípravku

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

Terapeutické indikace: spolu s dietními a režimovými opatřeními ke kontrole glykémie u dospělých pacientů s DM 2, kteří nejsou adekvátně kompenzováni pomocí dietních a režimových opatření a maximální tolerovanou dávkou samotného metforminu, nebo u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací sitagliptinu a metforminu v jednotlivých tabletách. Janumet je též indikován v kombinaci se sulfonylureou (SU) nebo v kombinaci s thiazolidindionem (TZD) spolu s dietními a režimovými opatřeními, pokud maximální tolerovaná dávka metforminu a sulfonylurey nebo TZD neposkytují adekvátní kontrolu glykémie. Janumet je též indikován v kombinaci s inzulinem jako doplněk k dietním opatřením a cvičení ke zlepšení kontroly glykémie u pacientů, pokud stabilní dávka inzulinu a metforminu samotných neposkytuje odpovídající kontrolu glykémie. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku; všechny typy akutní metabolické acidózy, diabetické prekóma; závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min); akutní stavy, které mohou narušit renální funkci; akutní nebo chronické onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii; poškození jater; akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus; kojení. **Dávkování a způsob podání:** u dospělých s normální funkcí ledvin (GFR ≥ 90 ml/min) 2x denně p.o. v průběhu jídla. Obvyklá zahajovací dávka musí obsahovat sitagliptin v množství 50 mg dvakrát denně plus již užívanou dávku metforminu. U pacientů s mírným poškozením ledvin (GFR 60 – 89 ml/min) a s mírnějším stupněm středně závažné poruchy funkce ledvin (GFR 45–59 ml/min) není třeba upravovat dávkování. Bližší informace k úpravě dávky u pacientů s renálním selháváním viz úplný Souhrn informací o přípravku. Pokud je Janumet užíván v kombinaci s SU nebo inzulinem, může být potřebná dávka SU nebo inzulinu nižší, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Bezpečnost a účinnost přípravku Janumet u dětí a dospívajících od narození do 18 let nebyla stanovena. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech. Janumet má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci. Při podezření na závažnou hypersenzitivní reakci na sitagliptin přerušete podávání přípravku Janumet. V preregistračním období byly spontánně hlášeny případy akutní pankreatitidy. Pokud existuje podezření na pankreatitidu, musí být přípravek Janumet a jiné potenciálně podezřelé léčivé přípravky vysazeny. Po uvedení na trh byl u pacientů užívajících inhibitory DPP-4 včetně sitagliptinu hlášen bulózní pemfigoid. Jestliže je podezření na bulózní pemfigoid, přípravek Janumet se má vysadit. Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale závažná metabolická komplikace v důsledku kumulace metforminu. V případě výskytu jakéhokoli typu acidózy je třeba podávání přípravku Janumet ihned přerušit a zahájit vhodná korektivní opatření. V průběhu léčby je třeba pravidelně sledovat sérové koncentrace kreatininu. Přípravek Janumet je třeba vysadit 48 hodin před elektivním chirurgickým zákrokem za použití celkové, subarachnoidální nebo epidurální anestezie. Janumet nemá být nasazen dříve než 48 hodin po zákroku a pouze po ověření normální funkce ledvin. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** souběžné použití s alkoholem se nedoporučuje. Doporučuje se zvážení přínosů a rizik léčby a pečlivé monitorování glykemické kontroly, pokud se souběžně podávají kationtové léčivé přípravky, které se eliminují renální tubulární sekrecí, např. ranolazin, vandetanib, dolutegravir a cimetidin. Je třeba provádět častější kontroly krevní glukózy při léčbě glukokortikoidy, diuretiky, beta-2-agonisty a ACE inhibitory. Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci, má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. **Těhotenství a kojení:** Janumet se nesmí podávat v průběhu těhotenství ani kojení. **Nežádoucí účinky:** S přípravkem Janumet tablety nebyly provedeny žádné terapeutické klinické studie, ale byla prokázána jeho bioekvivalence se sitagliptinem a metforminem podávanými současně. Nejčastěji hlášenými NÚ byly nauzea, zvracení, flatulence, zácpa, bolest hlavy a sucho v ústech. Hypoglykémie byla hlášena v kombinaci s SU a inzulinem. Pacienti mají být upozorněni na možnost hypoglykémie při kombinaci s SU či inzulinem. **Druh obalu a velikost balení:** Neprůhledné blistry (PVC/PE/PVDC a hliník). V ČR je k dispozici balení po 56 a 196 potahovaných tabletách. **Uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. **Reg. čísla:** EU/1/08/455/001–22. **Datum první registrace:** 16. 7. 2008. **Poslední revize textu:** 29. 6. 2018.

Tento přípravek je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Dříve než přípravek předepíšete, seznámte se, prosím, s úplným Souhrnem údajů o přípravku, který naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR:

Merck Sharp & Dohme s. r. o., Na Valentince 3336/4, 150 00, www.msd.cz.

POUZE PRO ODBORNOU VĚŘEJNOST.

Reference: 1. Stratton IM et al. BMJ 2000; 321:405–412



© Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2018. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika
Tel.: +420 233 010 111, e-mail: dpoc_czechoslovak@merck.com
www.msd.cz

07-2019-DIAB-1262219-0001

Vydavatel

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

Vedoucí redaktor

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Redakční rada

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

Odborný redaktor

MUDr. Zuzana Zafarová

Jazykový redaktor

Milan Jablonský

Sazba

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

Tisk

STUDIO WINTER, s.r.o.
Wenzigova 11, 120 00 Praha 2

Odmítnutí odpovědnosti

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

Léky a dávkování

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

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

© AT Mediprint, s.r.o., 2018

Foto na titulní straně:
archiv as. MUDr. Pavlína Piňhové, Ph.D.



OBSAH

Editorial **str. 103**

Novinky ze světové odborné literatury **str. 105**

- Kontinuální monitorování glykemie je z hlediska prevence hypoglykemie účinnější než metoda Flash glucose monitoring – *komentář prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.*
- Kontinuální monitorování glykemie má významný dopad na fyzickou, emoční i partnerskou stránku života diabetiků 1. typu – *komentář prof. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D.*
- Liraglutid 3 mg potvrdil přínos při snižování tělesné hmotnosti v reálné praxi – *komentář prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA*
- Nasazení inhibitoru SGLT-2 u diabetiků 2. typu snižuje výskyt kardiovaskulárních příhod více než ostatní antidiabetika – *komentář doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.*
- Dapagliflozin potvrdil příznivý profil účinnosti a bezpečnosti u diabetiků 2. typu se středně závažným renálním selháním – *komentář prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA*
- U diabetiků se srdečním selháním je agresivní kompenzace glykemie spojena s vyšší mortalitou – *komentář prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.*
- Intenzivní snížení systolického krevního tlaku snižuje výskyt kardiovaskulárních příhod u diabetiků i nediabetiků – *komentář prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.*
- Souvislost mikrovaskulárních komplikací a kardiovaskulárního onemocnění u diabetiků 1. typu – *komentář prof. MUDr. Jiří Řehák, CSc., FEBO*
- Úprava životosprávy nebo metformin mohou omezit riziko rozvoje diabetu u rizikové populace – *komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA*
- Sitagliptin prokázal lepší glykemickou kompenzaci než dapagliflozin u nekompenzovaných diabetiků 2. typu s mírnou renální insuficiencí – *komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA*

Letem světem **str. 124**

Diabetologická ordinace 3. tisíciletí **str. 126**

- Zhodnocení prvních zkušeností s praktickým použitím softwaru Optimed – *MUDr. Dagmar Bartášková*

Právníci radí **str. 127**

Usnadněte svým pacientům život

Ověřeno
českou praxí*

Dávkování
1x denně¹

Lepší GIT
snášenlivost²

Lepší
adherence^{3,4}

* V roce 2017 se v ČR léčilo více než 41 000 diabetiků 2. typu přípravkem Glucophage[®] XR⁵

Zkrácená informace o přípravku:

Glucophage XR 500 mg, Glucophage XR 750 mg, Glucophage XR 1 000 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním. Složení: Metformini hydrochloridum 500 mg, 750 mg či 1 000 mg což odpovídá 390 mg, 585 mg či 780 mg metforminu v jedné tabletě s prodlouženým uvolňováním. **Indikace:** Léčba diabetu mellitu 2. typu zvláště u obézních pacientů tam, kde samotné dietní opatření a cvičení nestačí udržet přiměřenou glykémii. Přípravek Glucophage XR může být užíván v monoterapii nebo v kombinaci s ostatními perorálními antidiabetiky nebo s inzulínem. Bylo prokázáno snížení diabetických komplikací u obézních dospělých pacientů s diabetem 2. typu léčených metforminem v léčbě první volby po selhání dietních opatření. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na metformin nebo na kteroukoli pomocnou látku. Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza). Diabetické prekoma. Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min). Akutní stav s možností narušení funkce ledvin, například dehydratace, závažná infekce, šok. Onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii (zejména akutní nebo zhoršující se chronické onemocnění), například dekompenzované srdeční selhání, nebo respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok. Nedostatečnost jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (>1/10): zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu. Časté (>=1/100 až <1/10): poruchy chuti. **Zvláštní upozornění:** Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiopulmonálním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy. V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen. Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu. **Interakce:** Zvýšené riziko laktátové acidózy při akutní intoxikaci alkoholem, intravenózně podané jodové kontrastní látky mohou vést k renálnímu selhání, které vyvolá akumulaci metforminu a riziko laktátové acidózy. **Dávkování:** Obvyklá úvodní dávka je jedna tableta Glucophage XR 500 mg denně. Dále je dávka upravena dle výsledků glykémie. Maximální denní dávka je 2 g. **Podmínky uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 30 a 60 tablet s prodlouženým uvolňováním. **Registrační čísla:** 18/166/04-C, 18/221/11-C, 18/222/11-C. **Držitel registračního rozhodnutí:** Merck Santé s.a.s., Lyon, Francie. **Datum poslední revize textu:** 13. 01. 2017. Pro Glucophage XR 750 a 1000 mg 18. 10. 2017. **Výdej na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku.**

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

Reference: **1.** Souhrn údajů o přípravku Glucophage[®] XR. **2.** Blonde L et al. Curr Med Res Opin 2004;20:565-572. **3.** Paes AHP et al. Diabetes care 1997;20(10):1512-1517. **4.** Donnelly LA et al. Diab Obes Metab 2009;11:338-342. **5.** IMS data 12/2017.

CZ/GLUP/0218/0008

Merck spol. s r.o.

Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4 | tel: +420 272 084 211 | www.merck.cz



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



Chtělo by se mi napsat, že Kongres ambulanti diabetologie „Aktuality v diabetologii“ v Poděbradech 2018 kontinuálně navazuje na témata nastolená na EASD v Berlíně 2018. Ale nebylo by to správné. V Berlíně se řešily více témata přísně vědecká, my v Poděbradech se věnujeme více věcem praktickým. Ale přece jenom, několik informací, které zazněly na EASD, stojí zato zmínit. Jsou aktualitou a určují, dle mého soudu, směry vývoje diabetologie na několik let kupředu.

Nejlepší prevencí diabetu je pohyb a dieta, k tomu metformin. Nic reálně lepšího jsme zatím nevymysleli. Poctivá analýza klinických studií ukázala, že u pacientů s diabetem se snižuje kardiovaskulární mortalita. Do popředí se tak dostává mortalita celková, která je vedle zmíněných komplikací určována zejména malignitami a infekčními komplikacemi. Proto by měla být léčba diabetu hodnocena nyní spíše podle vlivu na celkovou mortalitu, než jenom na tu kardiovaskulární. Zavržená (vlastními tvůrci) molekula albiglutid přece jenom dokončila velkou, kardiovaskulárně bezpečnostní studii HARMONY. Primární endpoint (standardní velké kardiovaskulární příhody) se snížil statisticky významně, nicméně celý pokles byl „tažen“ snížením rizika infarktu myokardu. Tedy co molekula agonisty receptoru pro GLP-1, to jiný výsledek v jednotlivých ukazatelích (EXCEL, LEADER, SUSTAIN 6, ELIXA). Něco jako hlavolam diabeto-

logie. Nebo také možná jednoduché vysvětlení, na které se zapomíná. Rozdíly jsou prostě dány profilem populace. Proti tomu u gliptinů máme jasno. Linagliptin (CARMELINA) je nepřekvapivě se stejným výsledkem jako kdokoliv jiný v této skupině. Léčba diuretiky (thiazidovými i kličkovými, možná i osmotickými) zvyšuje výrazně riziko amputací u rizikových osob (k uvěření, když zvýšíte viskozitu krve, někam prostě nedoteče). Trendem doby je prokázat, že i u pacientů s nějakým stupněm redukce glomerulární filtrace jsou nová antidiabetika nejen bezpečná, ale i prospěšná. Jako ekvivalent kardiovaskulárního kombinovaného endpointu MACE se objevují různé varianty hodnocení „renálních výstupů“, většinou konstruované tak, aby výsledek ukázal statisticky významnou pravděpodobnost pozitivního efektu (což se nerovná jistotě, dovoluji si připomenout). Některé nové kombinované endpointy nabývají až bizarních podob. Což mě vede k tomu, že si dovolím vyskočit z „vědeckého stylu“, kterým by asi úvodník v odborném časopise měl být sepsán, a navrhnout, že bychom prostě ve studii vždy „sjeli“ statistiku, a pak teprve konstruovali endpointy, které by byly statisticky signifikantní. Každá studie by tedy byla „na jistotu“. Tahle myšlenka je odvozena od historie, kterou mi kdysi povídal přítel Pavel Štolba (ti, kteří ho znali jistě vzpomenou): byl kdesi na stáži, místní vědátory nasypali jakési výsledky do počítače a ANOVA vyplivla nějaké významnosti. Když se

jich zeptal, co to vlastně znamená, a jaký má výsledek reálný význam, řekli, že to sice nevědí, ale důležité je, že signifikance je pod 0,05. Jak jsem koupil, prodávám.

Konečně nové doporučené postupy. Velkolepé, barevné, s implementací manažerských metod řízení, jistě správně akcentující rozdílnost v indikaci u primární a sekundární prevence. Osobně si nejvíce cením důrazu na komplexitu, po našem řeče-

no, edukaci pacientů. A vůbec nejvíce tohoto textu: **The selection of medication addend to metformin is based on patient preference and clinical characteristics.**

No prostě, jak jsem psal. V Poděbradech o konkrétních problémech běžné diabetologické praxe. V Berlíně o problémech velké diabetologické vědy.

Váš
Milan Kvapil

Máte zájem dostávat ZDARMA do Vaší schránky tento časopis?



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



Kontinuální monitorování glykemie je z hlediska prevence hypoglykemie účinnější než metoda Flash glucose monitoring

Pilotní randomizovaná studie ukázala, že kontinuální monitorování glykemie (CGM) zkracuje dobu strávenou v hypoglykemii u diabetiků 1. typu se zhoršeným povědomím o hypoglykemii účinněji než tzv. bleskové monitorování metodou Flash glucose monitoring (FGM).

Tato studie představuje první přímé porovnání CGM a FGM při snižování rizika hypoglykemie. Zahrnovala 40 diabetiků 1. typu se zvýšeným rizikem hypoglykemie, které bylo definováno jako výskyt závažné hypoglykemie vyžadující pomoc třetí strany v posledních 12 měsících nebo Gold skóre ≥ 4 . (Gold skóre je stupnice, kde pacient sám zvolí na škále od 1 [vždy] do 7 [nikdy] odpověď na otázku „Poznáte, že vám začíná hypoglykemie?“).

Studie proběhla během roku 2016 na jednom pracovišti ve Spojeném království. První 2 týdny probíhalo CGM se zaslepením senzoru (hodnoty glykemie se ukládaly, ale pacient je neviděl). Poté byli pacienti randomizováni v poměru 1 : 1 k 8týdennímu monitorování glykemie pomocí CGM (přístroj Dexcom G5) nebo FGM (přístroj Abbot Freestyle Libre). Primárním sledovaným parametrem byl rozdíl v době strávené v hypoglykemii.

Průměrný věk účastníků byl 49,6 roku (rozmezí 37,5–63,5 roku), 60 % tvořili muži, průměrná délka trvání diabetu byla 30 let (rozmezí 21–36 let) a průměrná vstupní hodnota HbA_{1c} činila 56 mmol/mol (rozmezí 48–63 mmol/mol). Hypoglykemie byla definována jako glykemie $< 3,3$ mmol/l. Vstupní hodnota doby strávené v hypoglykemii byla 4,5 % ve skupině s CGM a 6,7 % ve skupině s FGM. Výsledné hodnoty dosáhly 2,4 % při GCM a 6,8 % při FGM ($p = 0,006$). Významný rozdíl mezi skupinami ve prospěch CGM byl zjištěn i u všech ostatních použitých hraničních hodnot hypoglykemie a také

u strachu z hypoglykemie podle dotazníku HFS-II. Rozdíl mezi skupinami nebyl zjištěn v poklesu Gold skóre ani ve změně HbA_{1c}.

Autoři považují tyto výsledky za klinicky relevantní a podporují používání CGM v klinické praxi.

Zdroj: Reddy M, Jugnee N, El Laboudi A, et al. A randomized controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with Type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia. *Diabet Med.* 2018 Apr; 35(4): 483–490.

Komentář

Hypoglykemie je závažná komplikace léčby inzulínem u osob s diabetem, vede ke zhoršení kvality života, horší kontrole glykemie i k možnosti vzniku náhlé smrti. Těžká hypoglykemie vyžaduje pomoc druhé osoby a je často provázena ztrátou vědomí. O řadě těžkých hypoglykemií se diabetolog nedozví, protože se pacient obává ztráty řídičského průkazu. Častá hypoglykemie bývá příčinou jejího zhoršeného vnímání a obvykle bývá spojena s vysokou variabilitou glykemie.



Donedávna byla jedinou obranou před vznikem hypoglykemie léčba inzulínovou pumpou, spojená s velmi častou sebekontrolou glykemie, a pečlivá reedukace. U malého počtu pacientů byla poslední možností transplantace beta buněk, nebo transplantace pankreatu.

U osob s diabetem 1. typu je výskyt hypoglykemií spojených s jejich horším vnímáním poměrně častý, a proto je indikováno kontinuální monitorování glykemie (CGM), které díky alarmům vede ke snížení rizika výskytu hypoglykemií, nižší variabilitě glykemie a často i k lepší



kompenzaci pacienta. V současnosti používáme inzulinové pumpy, které ve spojení s trvalým kontinuálním monitoringem glykemie zastaví dodávku inzulinu ještě dříve, než se hypoglykemie objeví na podkladě trendu poklesu glykemie. Při jejich používání se často zlepšil i vnímání hypoglykemie.

Na konci tohoto roku se objeví na našem trhu flash glucose monitoring (FSM), který je ve světě již dlouhou dobu používán a téměř každý diabetolog má s tímto systémem kazuistické zkušenosti. Tento způsob monitorace glykemie je levnější, ale především je jeho používání velice jednoduché. Nepotřebuje kalibrovat, není vybaven alarmy, ale umožňuje sledovat glykemie mnohokrát denně, vidět její trend, a to bez nutnosti sebekontroly

glukometrem. Protože je známo, že čím více glykemií pacient měří za den, tím lze očekávat lepší kontrolu a nižší kolísání glykemie.

Závěrem

Uvedená práce ukazuje na statisticky významné snížení výskytu hypoglykemie u diabetiků 1. typu, léčených intenzifikovanou inzulinovou léčbou při použití kontinuální monitorace glykemie (CGM). Použití FSM nevedlo ke snížení výskytu hypoglykemií u vysoce rizikových jedinců. Jak autoři sami uvádějí, jedná se o pilotní studii z jednoho centra u malého počtu extrémně rizikových diabetiků 1. typu, léčených intenzifikovaným inzulinovým režimem.

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

Kontinuální monitorování glykemie má významný dopad na fyzickou, emoční i partnerskou stránku života diabetiků 1. typu

Nedávná metaanalýza, kterou autoři nazývají metasyntézou, publikované literatury věnované kontinuálnímu monitorování glykemie, resp. koncentrace glukózy v intersticiu (CGM), ukázala, že tato technologie využívaná v léčbě diabetu 1. typu významně zasahuje do života pacientů a jejich rodin. Tato zjištění jsou důležitá pro vytvoření vhodných edukačních postupů na zvýšení adherence k využívání CGM.

Systémy pro CGM (skládající se z podkožně zavedeného senzoru bezdrátově propojeného přes vysílač s přijímačem, kterým může být inzulinová pumpa, samostatný přístroj či chytrý mobilní telefon) jsou k dispozici již přes 10 let a jejich využití stále roste. Metasyntéza devíti anglicky psaných článků, publikovaných na toto téma v letech 2007–2017 a týkajících se 343 pacientů, ukázala 6 nových témat s negativními i pozitivními aspekty, na které je třeba se u pacientů s CGM zaměřit.

1) Nošení a ovládání CGM:

- významná je velikost zařízení,
- nošení může být bolestivé/nepříjemné,
- pacienti musí řešit problémy systému,
- do života pacientů zasahují alarmy.

2) CGM představuje zátěž pro běžný život:

- emoční zátěž pro pacienty i jejich blízké,
- narušení spánku,
- obavy z důvodu vysoké ceny systému.

3) Pocit odlišnosti:

- nošení zařízení je viditelnou známkou onemocnění,
- změna tělesného vzhledu.

4) Pacient se cítí sebejistější:

- pocit bezpečí, jistoty,
- nezávislost.

5) Více informací o glykemii:

- zpracování více informací,



- dosažení lepší kontroly glykemie,
- nejistota ohledně spolehlivosti dat.

6) Dopad na vztahy:

- systém může mít pozitivní i negativní vliv na manželský/partnerský vztah pacienta i na vztah k rodičům v případě diabetického dítěte,
- používání systému ovlivňuje vztah mezi pacientem a zdravotníky.

Zdroj: Messer LH, Johnson R, Driscoll KA, Jones J. Best friend or spy: a qualitative meta-synthesis on the impact of continuous glucose monitoring on life with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2018 Apr; 35(4): 409–418.

Komentář

Moderní technologie na jednu stranu v životě mnohé usnadňují, přináší nám ale i zcela nové problémy. Týká se to i diabetologie.

Revoluční změnou prošel v diabetologii selfmonitoring. Za třetinu století se proměnil z vyšetřování glukosurie a ketonurie na kontinuální monitoraci koncentrace glukózy v intersticiu v reálném čase (RT-CGM), kdy pacient zná i trend změny „glykemie“ (správně koncentrace glukózy v intersticiu). Tato technologie má potenciál přiblížit pacienta normoglykemii bez nárůstu rizika výskytu těžší hypoglykemie.¹ Přes všechna pozitiva nevyužívají v současnosti RT-CGM v dostatečné míře všichni ti, kterým by mohl pomoci. Autoři této metaanalýzy se při hledání odpovědi na otázku, proč tomu tak je, pokusili interpretovat zkušenosti získané za posledních 10 let, kdy se RT-CGM prosadil do běžné praxe. Zaměřili se přitom na dopad této technologie na každodenní život jeho uživatelů.

Osobně vidím dvě různé skupiny problémů. S prvním okruhem problémů může diabetolog pomoci, ale zásadní změna je v rukou jiných odborníků. Je to jednak problém finanční náročnosti používání RT-CGM a dále pak otázka přesnosti (technické dokonalosti) vlastní technologie. Aby RT-CGM mělo opravdu efekt na kompenzaci diabetu, musí být používáno co nejvíce. S tím právě souvisí



otázka finanční. Výše úhrady se v různých státech výrazně liší. Příslušným autoritám je potřeba dokázat, že návratnost investice do této technologie sice není okamžitá, ale je pro ekonomiku státu z dlouhodobého hlediska velmi výhodná.

Druhou skupinu pak představují problémy spojené s vlastním uživatelem technologie. Ideální situací by bylo, aby motivovaný a erudovaný odborník pracoval s uvědomělým a dobře edukovaným pacientem, jehož očekávání jsou realistická. Praxe je ovšem jiná. Používání RT-CGM je pro pacienta fyzickou připomínkou přítomnosti diabetu. Autoři metaanalýzy ze zpracovaných článků ilustrativně vybrali citace názorů pacientů i dalších osob na tuto technologii. Jedna paní například trefně uvedla, že si připadá jako „bionická žena“. Nejde ale jen o vlastní senzor s transmitterem a přijímač. Jde o informace, které se na člověka valí a které je potřeba správně interpretovat. Samostatným problémem je například optimální nastavení alarmů, aby zvyšovaly pacientovu bezpečnost, ale neobtěžovaly.² Jeden můj pacient odmítl častější používání RT-CGM s tím, že se cítí „přepípaný“. Někomu zase vadí, že „je sledován“, když rodiče nebo partner mají přehled o denním vývoji glykemií atd.

Shrnula bych současnou situaci takto: každodenní život s RT-CGM představuje jinou dimenzi, se kterou je nutné se naučit pracovat. Je přitom potřeba respektovat, že existují jedinci, pro které tato technologie není přínosem. Naším úkolem je pacienty s touto technologií seznamovat a pomoci jim se s ní naučit co nejlépe pracovat. Základem je akceptace nemoci. Pak teprve může pacient akceptovat nové léčebné přístupy.³ V tomto bodě se od technologií dostáváme do oblasti psychologie. Myslím, že spojení technologií a psychologie je nejen možné, ale velmi žádoucí.

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

Zdroj:

1. Vigersky RA. The benefits, limitations, and cost-effectiveness of advanced technologies in the management of patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 2015 Mar; 9(2): 320–330.



2. Stechova K, Stecha R, Kvapil M. Aviation and technology in diabetes management. *Diabetes Technol Ther.* 2015 May; 17(5): 301–303.

3. Gonder-Frederick LA, Shepard JA, Grabman JH, Ritterband LM. Psychology, technology, and diabetes management. *Am Psychol.* 2016 Oct; 71(7): 577–589.

Liraglutid 3 mg potvrdil přínos při snižování tělesné hmotnosti v reálné praxi

Výsledky první studie, která hodnotila účinnost liraglutidu 3 mg v kombinaci s dietou a cvičením u osob s nadváhou a obezitou v reálné praxi, byly v červnu 2018 prezentovány na Evropském obezitologickém kongresu (ECO) ve Vídni a na výročním kongresu ISPOR v Baltimore v USA. Šestiměsíční léčba vedla k průměrnému snížení tělesné hmotnosti o 8,1 kg a zlepšení kardiometabolických parametrů.

Liraglutid je analog GLP-1 podávaný 1x denně. Podobně jako přirozený lidský GLP-1 vylučovaný po příjmu potravy zvyšuje pocit sytosti. Je indikován k léčbě obezity (BMI ≥ 30 kg/m²) a nadváhy (BMI ≥ 27 až < 30 kg/m²) v kombinaci s dietou a cvičením u dospělých osob s nejméně 1 průvodní poruchou související s obezitou (prediabetes, diabetes 2. typu, hypertenze, dyslipidemie, obstrukční spánková dyspnoe). Svou účinnost prokázal v programu klinických studií fáze IIIa.

Nová retrospektivní studie proběhla v podmínkách reálné praxe v 6 centrech pro léčbu obezity v Kanadě. Zařazeno bylo 311 pacientů, jimž byl předepsán liraglutid 3 mg v kombinaci s dietou a cvičením. Hodnocena byla změna tělesné hmotnosti a kardiometabolických parametrů u skupiny, která užívala léčbu nejméně 4 měsíce (n = 210) a nejméně 6 měsíců (n = 167). Průměrný věk pacientů byl 49,7 roku a 84 % tvořily ženy. Vstupní průměrný BMI činil 40,7 kg/m² a tělesná hmotnost 114,8 kg. Prediabetes mělo 20 % pacientů, diabetes 5 %.

Výsledky ukázaly klinicky i statisticky významný průměrný pokles tělesné hmotnosti po 6 měsících

léčby o 8,1 kg ($p < 0,001$), což představuje snížení o 7,1 %, přičemž 63,4 % účastníků dosáhlo 5% snížení a 35,2 % 10% snížení tělesné hmotnosti. K významnému snížení tělesné hmotnosti došlo i ve skupině, která dodržovala léčbu nejméně 4 měsíce, a to o 6,9 kg ($p < 0,001$), což znamená -6,2 %. U pacientů s nejméně 6měsíční léčbou byl zjištěn i významný pokles HbA_{1c} o 0,35 % ($p < 0,001$) a systolického tlaku krve o 3,0 mmHg ($p < 0,01$).

Liraglutid byl obecně dobře snášený. Nejčastějšími nežádoucími příhodami byly gastrointestinální účinky.

Zdroj: Wharton S, Liu A, Pakseresht, et al. Real-world effectiveness of liraglutid 3,0 mg for weight management in Canada. *Obes Facts* 2018; 11 (suppl 1): 335 (abstrakt T4PLB2).

Komentář

Před 20 lety bylo předpokládáno, že antiobezitika budou léky působící zejména anorekticky centrálně a nikdo nemohl tušit, že bude tak využíván inkretinový princip v léčbě diabetu a dnes i obezity. Inkretinová analoga, která zcela zásadně změnila diabetologii, mění nyní i obezitologii. Překonávají tak výrazně efekty starších antiobezitik jako je orlistat či fentermin, účinných antiobezitik již neužívaných – sibutramin, i efekty antiobezitik nových (kombinace naltrexon + bupropion), i těch antiobezitik neužívaných zatím v Evropě (lorcaserin, kombinace fentermin + topiramát).





Inkretinový analog liraglutid byl již povolen v Evropské unii jako antiobezitikum u nediabetiků a je již schválen pod označením Saxenda v této indikaci i u nás. Používaná dávka je 2–3x vyšší než dávky používané u diabetu. Komplexně se zlepšuje i profil lipidů a krevní tlak. Bezpečnost podání u nediabetiků byla prokázána a lék nevyvolává hypoglykemie. Efekt na redukci hmotnosti i u nediabetiků byl u liraglutidu prokázán již dávno v klasické, dvojitě slepé studii, která byla prováděna i v ČR a publikována v *Lancetu* již před 10 lety. Pokles hmotnosti po liraglutidu byl dvojnásobný oproti větvi studie, kde byl podáván orlistat. Mechanismus účinku je s velkou pravděpodobností i centrální.

Zde publikovaný abstrakt ukazuje vysokou účinnost liraglutidu u nediabetiků i v běžné reálné praxi. Redukce 8,1 kg za půl roku, resp. 6,9 kg za 4 měsíce, je výsledek převyšující efekt všech starších i novějších antiobezitik.

Významnou skutečností je již před několika lety ve studii SCALE prokázáný efekt liraglutidu na prevenci diabetu a nedávno zjištěný efekt na snížení kardiovaskulárního rizika u diabetiků (studie LEADER, liraglutid v dávce 1,8 mg). Je pravděpodobné, že tyto efekty budou přítomny i u nediabetiků.

Také redukce hmotnosti prokazatelná u diabetiků u řady dalších inkretinových analog bude jistě přítomna i u nediabetiků. Zde však je schválení

ještě daleko, neboť studie u nediabetiků nebyly dosud provedeny. Výjimkou je semaglutid, kde studie u nediabetiků byla prezentována na Evropském obezitologickém kongresu ve Vídni v roce 2018. Ve studii byl srovnáván s liraglutidem, a efekt je až 3x vyšší a v ročním úbytku hmotnosti srovnatelný s bariatrickými operacemi. Semaglutid je podáván 1x týdně a molekula s prodlouženým účinkem obsahuje lipidovou složku podobně jako liraglutid.

Zdá se, že inkretinová analoga se brzy stanou hlavními používanými antiobezitiky u nediabetiků a pokles hmotnosti se stane důležitým vedlejším efektem jejich podání u diabetiků.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA
přednosta III. interní kliniky 1. LF UK
a VFN v Praze

Zdroje:

1. Astrup A, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009; 374(9701): 1606–16.
2. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, Ortiz RV, Wilding JPH, Skjøth TV, Manning LS, Pi-Sunyer X; SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017 Apr 8;389(10077):1399–1409.

Nasazení inhibitoru SGLT-2 u diabetiků 2. typu snižuje výskyt kardiovaskulárních příhod více než ostatní antidiabetika

V červnu 2018 byly publikovány výsledky studie CVD-REAL 2, která prokázala nižší výskyt různých kardiovaskulárních (KV) příhod u diabetiků 2. typu léčených inhibitory SGLT-2 (SGLT-2i) v porovnání s ostatními antidiabetiky a také konkrétně s inhibitory DPP-4 (DPP-4i). Tento přínos SGLT-2i byl prokázán v reálné praxi ve všech zúčastněných

zemích a nezávisle na přítomnosti KV onemocnění a týká se celkové mortality, hospitalizace pro srdeční selhání (SS), infarktu myokardu (IM) a cévních mozkových příhod (CMP).

Výsledky porovnání SGLT-2i se všemi ostatními antidiabetiky pocházejí ze 6 zemí (Jižní Korea, Ja-



ponsko, Singapur, Izrael, Austrálie a Kanada). Údaje byly získány ze zdravotní dokumentace a národních registrů od pacientů, kterým bylo nově předepsáno antidiabetikum (jako iniciální nebo přidáný lék v léčbě diabetu 2. typu). K 235 064 pacientům, u nichž byla zahájena léčba SGLT-2i, byl pomocí propensity skóre přiřazen stejný počet odpovídajících pacientů s nově nasazenou léčbou jinými antidiabetiky (perorální i injekční léky včetně fixních kombinací). Z podávaných SGLT-2i tvořil z hlediska délky expozice 75 % dapagliflozin, 9 % empagliflozin, 8 % ipragliflozin, 4 % canagliflozin, 3 % tofogliflozin a 1 % luseogliflozin. Průměrný věk pacientů byl 57 let, ženy tvořily 45 % a 27 % pacientů mělo KV onemocnění při vstupu do studie. Průměrná délka sledování činila 374 dní ve skupině s SGLT-2i a 392 dní ve skupině s ostatními antidiabetiky.

U uživatelů SGLT-2i byla v porovnání s pacienty léčenými ostatními antidiabetiky zjištěna nižší celková mortalita (HR = 0,51; 95% CI 0,37–0,70; $p < 0,001$), nižší riziko hospitalizací pro SS (HR = 0,64; 95% CI 0,50–0,82; $p = 0,001$), IM (HR = 0,81; 95% CI 0,74–0,88; $p < 0,001$) a CMP (HR = 0,68; 95% CI 0,55–0,84; $p < 0,001$).

V analýze věnované **porovnání SGLT-2i a DPP-4i**, jejíž výsledky byly prezentovány na výročním kongresu ADA v Orlandu v červnu 2018, byly hodnoceny údaje z 12 zemí: kromě 6 výše uvedených ještě z USA, Dánska, Švédsko, Norska, Španělska a Německa. Zařazeno bylo 181 620 diabetiků s nově nasazeným SGLT-2i a stejný počet odpovídajících (dle propensity skóre) diabetiků s nově nasazeným DPP-4i. Z délky expozice připadlo 60 % na dapagliflozin, 24 % na canagliflozin, 12 % na empagliflozin, 3 % na ipragliflozin a 1 % na tofogliflozin. Z DPP-4i pak 50 % na sitagliptin, 19 % na linagliptin, 10 % na saxagliptin, 9 % na vildagliptin, 5 % na alogliptin, 4 % na gemigliptin, 2 % tenegliptin a < 1 % na anagliptin, evogliptin a trelagliptin.

Prínos SGLT-2i byl zjištěn z hlediska všech sledovaných KV parametrů: u celkové mortality (HR = 0,61; 95% CI 0,54–0,69), hospitalizací pro

SS (HR = 0,68; 95% CI 0,60–0,78), výskytu IM (HR = 0,90; 95% CI 0,81–0,99) a CMP (HR = 0,84; 95% CI 0,76–0,93). Výsledky byly opět nezávislé na přítomnosti KV onemocnění při vstupu do studie.

Tato velká mezinárodní studie u diabetiků 2. typu z celého světa ukázala, že nasazení SGLT-2i je spojeno s nižším rizikem širokého spektra KV příhod než nasazení jiného antidiabetika nebo konkrétně DPP-4i.

Zdroje:

1. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, et al; CVD-REAL Investigators and Study Group. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jun 12; 71(23): 2628–2639.
2. Kohsaka S, Lam CSP, Kim DJ, et al; CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower Risk of Cardiovascular Events and Death Associated with Initiation of SGLT-2 vs DPP-4 inhibitors – Analysis from the CVD-REAL 2 study. Prezentováno na ADA 2018, Orlando, USA (poster 124-LB).

Komentář

Diabetes 2. typu jako nozologická jednotka je definován svou patogenezí, etiologií, projevem a výskytem, avšak kromě jednotného patogenetického rysu – hyperglykemie – jde o typicky multifaktoriální nemoc. Problémem je jeho heterogenita, která významně komplikuje léčebné postupy u diabetiků 2. typu. Hlavní pozornost je dnes zaměřena na stále masově se vyskytující KV komplikace a chronické onemocnění ledvin, které postihuje více než polovinu diabetiků 2. typu a mimo jiné je rovněž samotným významným rizikovým faktorem kardiovaskulárních komplikací. Nové lékové skupiny (inkretinové léky, glifloziny) prokázaly a prokazují nejen bezpečnost ve vztahu ke kardiovaskulárnímu a renálnímu onemocnění, ale dokonce i významný benefit při snižování rizika tohoto postižení. Zlatým standardem při hodnocení kardiovaskulární bezpečnosti antidiabetik jsou





dnes randomizované klinické studie s přesně definovanými populacemi pacientů a cíli.

Rozdílů nejen v míře KV rizika mezi populacemi pacientů s diabetem 2. typu, ale i mezi dalšími faktory, neumožňují plnohodnotné srovnávání výsledků těchto studií v jednotlivostech mezi sebou. Diabetici 2. typu se navzájem liší dobou trvání diabetu, která souvisí se stavem endogenní sekrece inzulínu, mírou snížení citlivosti k inzulínu a řadou dalších faktorů (zejména už zmiňovaných renálních funkcí, přítomností mikrovaskulárních komplikací, ale i věkem a dalšími komorbiditami). Teprve denní reálná klinická praxe prověří poznatky z randomizovaných studií v potřebném širokém měřítku. Konkrétní strategie anti-diabetické (včetně inzulínové) léčby je individuální. Měla by reflektovat individuální stav a podmínky konkrétního pacienta i další medikaci (statiny, ACE inhibitory, beta blokátory, diuretika, případně antitrombotická léčba). Jednotlivé kardiovaskulární randomizované klinické studie se zaměřují rozdílně i na primární či sekundární kardiovaskulární prevenci a renální postižení ve vztahu ke zkoumanému léku.

Od června 2015 víme o významném benefitu empagliflozinu u diabetiků 2. typu v sekundární prevenci (se závažným ischemickým postižením srdce, srdečním selháváním a chronickým postižením ledvin). Postupně jsou zveřejňovány výsledky dalších randomizovaných klinických studií: s canagliflozinem (2017) a nyní v listopadu očekáváme závěry ze studie DECLARE s dapagliflozinem. Dapagliflozin je nejdéle používaným gliflozinem na trhu a jeho účinky jsou ověřovány ve studijní populaci, zahrnující více než dvě třetiny pacientů nikoli v sekundárním, nýbrž primárním riziku. Již tisková zpráva Reuters z letošního září naznačila, že příznivé efekty dapagliflozinu pocítí i ti pacienti, kteří ještě neprodělali žádnou kardiovaskulární příhodu – jsou tedy i v primárním riziku. Tato populace pacientů se nejvíce blíží populaci pacientů, se kterou se setkáváme v denní klinické praxi. Pro ni jsou velice významné klinické studie, prováděné u pacientů v běžné klinické praxi v co nejširším měřítku (RWE – Real World Evidence). Ty nejvíce odpovídají složením běžné populace pacientů a v širším reálném

měřítku ověřují analýzy z randomizovaných klinických studií s vybranými skupinami pacientů. Závěry jedné z nich (kvalitní a zodpovědně designované studie Kosiboroda a spolupracovníků), které si můžete přečíst v článku, potvrzují příznivé kardiovaskulární účinky gliflozinů (nejvíce zastoupen je dapagliflozin) nejen u pacientů, zařazených do randomizovaných klinických studií, ale i v běžné praxi. Snížení rizika úmrtí, srdečního selhání i smrti v jeho důsledku, infarktu myokardu i mozkové mrtvice je pro diabetiky 2. typu velmi významné.

Inhibitory SGLT2 jsou především anti-diabetika, která efektivně snižují hyperglykémii. Další příznivé KV (ať už v rámci sekundární či primární KV prevence) či renální účinky jsou významným benefitem v léčbě. Uplatní se u diabetiků 2. typu, kteří již prodělali aterosklerotickou KV příhodu v sekundární prevenci, a také (jak vyplývá i ze struktury populace pacientů, zařazených do klinických studií z reálné klinické praxe, kam patří i CVD Real 2) v prevenci primární. Významným faktem je skutečnost, že podobně jako v randomizované klinické studii DECLARE i v této studii z reálné praxe představují pacienti v primárním riziku dvě třetiny populace diabetiků 2. typu (starší pacienti s vyšším LDL cholesterolem, hypertenzí či kouřením), což příznivý efekt gliflozinů ještě umocňuje.

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

Diabetologické centrum Kliniky gerontologické a metabolické LF UK a FN Hradec Králové

Zdroje:

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377(7): 644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
3. Raz I, Mossenzon O, Bonaca MP et al. Participants Baseline Characteristics. *Diabetes Obes Metab* 2018 (Epub ahead of print).
4. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al.; CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors



versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study. *Circulation*. 2017; 136: 249–259).

5. Birkeland K, Jørgensen ME, Carstensen B et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. www.thelancet.com/diabetes-endocrinology Published online August 3, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30258-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30258-9).
6. Wanner C et al. *NEJM*, 2016, 375: 323–334.
7. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:644–657.
8. Widimský J. Hypertenze a kardiovaskulární prevence 2015; 2: 63–64.
9. ADA. *Diabetes Care*. 2018, 41 (suppl1): S73–S85.
10. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, et al. Lower Cardiovascular Risk Associated with SGLT-2i in > 400,000 Patients: The CVD-REAL 2 Study. *J Am CollCardiol* (in press). DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.009.

Dapagliflozin potvrdil příznivý profil účinnosti a bezpečnosti u diabetiků 2. typu se středně závažným renálním selháním

Výsledky studie DERIVE, publikované v červnu 2018, prokázaly přínos dapagliflozinu v léčbě nedostatečně kompenzovaných diabetiků 2. typu s chronickým onemocněním ledvin stadia 3a (glomerulární filtrace [eGFR] 45–59 ml/min/1,73 m²). V porovnání s placebem snížil dapagliflozin po 24 týdnech léčby HbA_{1c}, tělesnou hmotnost, glykemii nalačno a systolický krevní tlak (sTK), aniž by došlo ke zvýšení výskytu nežádoucích příhod. eGFR při léčbě dapagliflozinem klesla více než u placeba, ale již za 3 týdny po vysazení léčby se vrátila na výchozí hodnotu.

V této dvojitě zaslepené studii fáze III s paralelními skupinami bylo randomizováno 160 diabetiků 2. typu k užívání dapagliflozinu 10 mg 1x denně a 161 k podávání placeba. Primárním sledovaným parametrem byla změna HbA_{1c} po 24 týdnech léčby. Zařazení pacienti měli diabetes 2. typu nejméně 1 rok, jejich HbA_{1c} se pohyboval v rozmezí 53–97 mmol/mol, byli ve věku 18–74 let a BMI dosahoval 18–45 kg/m². Zhruba polovina z nich užívala inzulín, 69 %, resp. 64 % metformin a 40 %, resp. 42 % derivát sulfonylurey. Naprostá většina pacientů užívala antihypertenziva.

HbA_{1c} kleslo ve skupině s dapagliflozinem průměrně o 3 mmol/mol, u placeba o 0,26 mmol/mol ($p < 0,001$). Pokud se týká sekundárních sledovaných parametrů, tělesná hmotnost se snížila při léčbě dapagliflozinem o 3,17 kg a při podávání placeba o 1,92 kg, ($p < 0,001$), glykemie nalačno klesla při léčbě dapagliflozinem o 1,2 mmol/l v porovnání s poklesem o 0,3 mmol/l v placebové skupině ($p = 0,001$) a sTK o 4,8 mmHg u dapagliflozinu a o 1,7 mmHg u placeba ($p < 0,05$).

eGFR se ve skupině s dapagliflozinem snížila významně víc než při podávání placeba. Rozdíl v poklesu činil 2,49 ml/min/1,73 m². Za 3 týdny po vysazení léčby se ale eGFR vrátila na vstupní hodnotu a byla o 0,6 ml/min/1,73 m² vyšší než u pacientů ze skupiny s placebem. Výskyt nežádoucích účinků byl v obou skupinách srovnatelný (41,9 % vs. 47,8 %), podobně jako výskyt závažných nežádoucích příhod (5,6 % vs. 8,7 %). Urogenitální infekce byly zjištěny u 4,4 % pacientů s dapagliflozinem a u 4,9 % pacientů s placebem. Nevyskytly se žádné zlomeniny, amputace ani diabetická ketoacidóza.



Autoři uzavírají, že tyto výsledky dokládají příznivý poměr mezi účinností a bezpečností dapagliflozinu u diabetiků 2. typu s chronickým onemocněním ledvin stadia 3a.

Zdroj: Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, et al; DERIVE Study Investigators. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3a): The DERIVE Study. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Jun 11.

Komentář

V prezentované studii dapagliflozin výrazně zlepšil glykemickou kontrolu, tělesnou hmotnost a systolický krevní tlak v periodě 24 týdnů u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (T2DM) a středně pokročilým chronickým onemocněním ledvin (CKD, chronic kidney disease) stadia 3a. Autoři reportovali snížení HbA_{1c} o -0,34 % po 24 týdnech, které však bylo nižší než u pacientů s normální renální funkcí. Popsaný rozsah snížení HbA_{1c} byl podobný jako u ostatních SGLT2 inhibitorů podávaných u pacientů s CKD ve stadiu 3 (např. post-hoc analýza Kohana et al. u T2DM a CKD 3a pacientů či pooled analýza 11 randomizovaných kontrolovaných experimentů Petrykiva et al.).

Positivní účinky dapagliflozinu ve vztahu k tělesné hmotnosti a systolickému krevnímu tlaku (sTK), které byly nezávislé na renální funkci v reportované studii, jsou v souladu s předchozími reporty. Např. v již výše citované studii Petrykiv et al. reportovali též snížení tělesné hmotnosti a sTK při léčbě dapagliflozinem (10 mg denně) bez ohledu na vstupní renální funkci, které bylo doprovázeno zvýšením hematokritu a snížením UACR (Urine Albumin-to-Creatinine Ratio), eGFR (estimated glomerular filtration rate), bikarbonátu a kyseliny močové. Další zajímavostí u referované studie je fakt, že snížení sTK nebylo doprovázeno změnami tepové frekvence (TF). Předchozí studie indikují, že vyšší klidová TF a nižší variabilita TF jsou ruku v ruce rizikovými faktory vzniku ESRD (end-stage renal disease) a četnosti hospitalizací v souvislosti



s CKD. Pro tuto populaci by proto léčba DM, která současně snižuje tělesnou hmotnost a sTK bez ovlivnění TF, mohla být zvláště výhodná.

Léčba SGLT2 inhibitory je spojována s přechodným poklesem eGFR, který je reversibilní po přerušení léčby. Toto obvykle platí pro skupinu pacientů s normální nebo téměř normální renální funkcí, pro které byla léčba dapagliflozinem spojena s reversibilním poklesem eGFR a s dlouhodobou stabilizací eGFR. Zajímavé je, že tento trend k obnovení eGFR směrem k výchozím hodnotám ve 24. týdnu byl pozorován i v populaci námi referované studie (tedy s CKD 3a). Léčba dapagliflozinem byla rovněž spojena s poklesem UACR v období 24 týdnů u pacientů s výchozím UACR ≥ 30 mg/g a s výrazným rozdílem relativně k placebo ve 4. a 12. týdnu. Tento pokles UACR je konzistentní s výsledky předchozích studií s dapagliflozinem. Výskyt nežádoucích účinků (AE, adverse events) byl mezi dvěma skupinami v této studii obecně v rovnováze. Frekvence hypoglykemie, infekce močových cest a genitálních infekcí byla podobná mezi skupinami a nebyly reportovány žádné případy diabetické ketoacidózy či zvýšení hladiny enzymů „jaterního souboru“. Navíc nebyly reportovány žádné AE ve smyslu fraktur kostí nebo amputace, což je opět konzistentní s předchozími studiemi.

Mezi limitace této studie patří délka jejího trvání (6 měsíců), která byla příliš krátká na posouzení dlouhodobých účinků léčby dapagliflozinem. Dále je potřeba konstatovat, že převážná většina pacientů byli běloši euro-asijské rasy (> 87 %), což snižuje možnost zobecňovat výsledky. Dalším potenciálním limitem je fakt, že ze studie byli vyloučeni pacienti s nedávno proběhlými kardiovaskulárními příhodami a rychlým poklesem eGFR při prerandomizační návštěvě, stejně tak jako pacienti léčení vybranými antidiabetickými léky (např. GLP-1 receptor agonisty, či krátce působícím inzulinem). Jak bylo předpokládáno, z pohledu kontroly DM byla účinnost s dapagliflozinem nižší než u pacientů s normální renální funkcí, avšak konzistentní s předchozími studiemi s SGLT2 inhibitory a v souladu s mechanismem účinku závislým na hodnotě GFR, resp. objemu profiltrované glukózy (Fioretto et al). Nicméně, přesto lze konstatovat,



že klinická hodnota dapagliflozinu byla v dané populaci pacientů s T2DM a CKD 3a dobře demonstrována, včetně signifikantních zlepšení v parametrech HbA_{1c} a FPG (fasting plasma glucose), navíc k redukci tělesné hmotnosti a sTK, urikemie a UACR.

Dlouhodobé pozitivní účinky dapagliflozinu u pacientů s CKD jsou v současnosti zkoumány v probíhající studii zaměřené na renální parametry (NCT03036150; DAPA-CKD). Navíc běží další dvě studie zaměřené na kardiovaskulární výstupy – tyto studie jsou cílené na pacienty s T2DM buď s rozvinutým kardiovaskulárním onemocněním, nebo s vícenásobnými kardiovaskulárními rizikovými faktory (NCT01730534; DECLARE-TIMI 58), nebo s chronickým srdečním selháním (NCT03036124; DAPA-HF). Účinnost a bezpečnost dapagliflozinu u pacientů s T2DM, albuminurií a středním omezením renální funkce je taktéž předmětem další probíhající studie (NCT02547935). Lze tedy konstatovat, že v blízké budoucnosti bychom měli mít k dispozici řadu nových dat.

Komentář tedy lze uzavřít tím, že studie DERIVE demonstrovala, že léčba glifloziny (v daném

případě dapagliflozinem v léčebné periodě 24 týdnů) vede u pacientů s T2DM s přítomnou středně pokročilou CKD (definovanou zde jako ve stadiu 3a) k signifikantnímu zlepšení parametrů HbA_{1c}, tělesné hmotnosti a s TK bez nárůstu AE nebo závažných AE. Studie DERIVE se tak přiřadila k dalším studiím podporujícím pozitivní „benefit/risk“ profil dapagliflozinu u pacientů s T2DM a CKD.

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

Zdroje:

1. Fioretto P, Zamboni A, Rossato M, et al. SGLT2 inhibitors and the diabetic kidney. *Diabetes Care* 2016; 39 (suppl 2): S165–S171.
2. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* 2014; 85: 962–971.
3. Petrykiv S, Sjostrom CD, Greasley PJ, et al. Differential effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors at varying degrees of renal function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 751–759.

U diabetiků se srdečním selháním je agresivní kompenzace glykemie spojena s vyšší mortalitou

Analýza studií, zabývajících se vztahem mezi hladinou HbA_{1c} a mortalitou u pacientů s chronickým srdečním selháním, ukázala větší riziko úmrtí při léčbě určitými antidiabetiky s dosažením hodnoty HbA_{1c} < 53 mmol/mol. U pacientů se srdečním selháním, kteří neužívali antidiabetika, ovšem mortalita při hodnotách HbA_{1c} < 53 mmol/mol vyšší nebyla.

Do analýzy bylo zařazeno 14 studií (počet pacientů v jednotlivých studiích 123–49 000). V 6 studiích byli hodnoceni primárně pacienti léčení antidiabetiky a v 8 studiích převážně pacienti, kteří tuto

medikaci neužívali buď proto, že neměli diabetes nebo že byli léčeni jen dietou. Z důvodu designu studií nebylo možné provést metaanalýzu.

Studie bez antidiabetik neukázaly závislost mezi hladinou HbA_{1c} a mortalitou pacientů se srdečním selháním. Naopak studie zahrnující diabetiky léčné inzulínem, sulfonylureou nebo thiazolidindiony uváděly obecně křivku vztahu mezi HbA_{1c} a mortalitou ve tvaru písmene U s nejnižší mortalitou u pacientů s HbA_{1c} 53–63 mmol/mol. U pacientů s nižšími hodnotami HbA_{1c} byla mortalita často vyšší.



Jak uzavírá autor této práce, nepříznivý vliv některých antidiabetik na průběh srdečního selhání může být významnější než přínos intenzivního snížení glykemie z hlediska zmírnění rizika mikrovaskulárních komplikací. Připomíná, že takový přístup je v souladu se současnými standardy léčby diabetu, které doporučují méně agresivní cílové hodnoty glykemie u diabetiků 2. typu se závažnou komorbiditou.

Zdroj: Packer M. Higher mortality rate in patients with heart failure who are taking commonly prescribed antidiabetic medications and achieve recommended levels of glycaemic control. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Jul; 20(7): 1766–1769.

Komentář

V roce 2018 byl v časopise *Diabetes Obes. Metab.* publikován článek prof. Milтона Packera Higher mortality rate in patients with heart failure who are taking commonly prescribed antidiabetic medications and achieve recommended levels of glycaemic control. Jedná se o analýzu studií zabývajících se vztahem mezi hladinou HbA_{1c} a mortalitou u pacientů s chronickým srdečním selháním a hlavní poselství je, že při léčbě určitými antidiabetiky s dosažením hodnoty HbA_{1c} < 7 % je větší riziko úmrtí. U pacientů se srdečním selháním, kteří neužívali antidiabetika, ovšem mortalita při hodnotách HbA_{1c} < 7 % mmol/mol vyšší nebyla.



Profesor Packer je uznávaný americký kardiolog, který byl hlavním řešitelem asi 15 celosvětových klinických studií, z nichž především poslední studie PARADIGMA se sakubitri/valsartanem znamená doslova revoluci v léčbě srdečního selhání a možná tento lék nahradí ACE inhibitory v léčbě srdečního selhání u mnoha pacientů. Já osobně jsem měl tu čest s ním spolupracovat např. na studiích COPERNICUS, OVERTURA či TRUE AHF, a právě na PARADIGMĚ. Profesor Packer byl prezident Americké společnosti pro srdeční selhání v letech 2000–2002. Až do tohoto článku jsem ale nevěděl, že se zajímá i o diabetes mellitus.

Na úvod je třeba si jen upřesnit, že dříve se vydával glykovaný Hb v % – v České republice to byla

procenta IFCC a v USA to byla (vlastně asi jsou dosud) procenta NGSP/DCCT. Výsledky se neshodovaly, obojí měly jiné referenční meze. Přepočet glykovaného hemoglobinu % NGSP/DCCT: (HbA_{1c} [%] – 2,15) x 10,929 (mmol/mol) nebo (HbA_{1c} [%] – 2,15): 0,09148 (mmol/mol) nebo HbA_{1c} IFCC (%) x 10 = mmol/mol. Hodnota 7 % by tedy měla odpovídat asi 53 mmol/mol.

Věnujme se nejprve právě hladině glykovaného hemoglobinu a jak se k tomu staví evropské a české autority, resp. Guidelines.

V roce 2018 byly publikovány dva významné dokumenty Evropské kardiologické společnosti, týkající se léčby diabetes mellitus 2. typu u kardiaků, resp. u nemocných se srdečním selháním a diabetem.^{1,2} Pacienti s diabetes mellitus 2. typu (T2DM) a post ischemickým srdečním onemocněním (ICHS) mají vysokou pravděpodobnost recidiv kardiovaskulárních (KV) příhod. Ve srovnání s ICHS bez diabetu je riziko 1,7x vyšší. Udává se, že T2DM je dokonce významnější rizikový faktor než vlastní nález na koronarografii. Proto je základem léčby T2DM právě snížení rizika KV příhod. Evropská kardiologická společnost doporučuje snížení glykovaného hemoglobinu < 7 % (53 mmol/mol) u všech nemocných s prokázanou ICHS. Doporučení České diabetologické společnosti vycházejí ze závěrů několika rozsáhlých klinických studií a jsou poměrně přísná. Podle nich by hladina glykovaného hemoglobinu **neměla přesahovat 45 mmol/mol** u pacientů bez vážnějších přidružených komplikací. Ze studií totiž vyplývá, že jen při takto dobře léčeném diabetu je jen malé riziko rozvoje mikro- a makrovaskulárních komplikací. Vzhledem k riziku hypoglykemií, které u starších a více nemocných osob mohou být nebezpečné, je ale v praxi vhodné od takto přísných požadavků do určité míry slevit. Zejména u osob staršího věku a pacientů s významným kardiovaskulárním onemocněním proto vyhovují hodnoty **do 60 mmol/mol**. Vztah mezi dobrou kontrolou glykovaného hemoglobinu a mikro- i makrovaskulárními komplikacemi je zřejmý, vztah mezi glykovaným hemoglobinem a krátkou až střednědobou prognózou kardiovaskulárních příhod není přesně definován. Dříve jsme se domnívali, že jakkoliv



dosažená dobrá kontrola glykemie vede ke snížení kardiovaskulárních příhod, dnes se ale zdá, že to neplatí obecně, ale jen pro některé lékové skupiny. Mnohé studie s antidiabetiky byly naplánovány pouze jako studie noninferiority a ne superiority. Dále je třeba rozlišovat studie u nemocných se stabilní ICHS a u nemocných s akutním koronárním syndromem jako např. studie ELIXA a EXAMINE. Souhrn studií uvádí tabulka 1.

Na základě těchto výsledků Evropská kardiologická společnost nepovažuje za zásadní hladinu glykovaného hemoglobinu, ale které léky byly použity a jak působí u nemocných se srdečním selháním a dělí je do 3 skupin:

- Léky, které nemají dobrý vliv na srdeční selhání nebo je jejich vliv nejasný – thiazolidindiony, sulfonylurea a DPP4 saxagliptin a alogliptin.
- Léky s neutrálním účinkem na srdeční selhání – insulin glargin, GLP1 agonisté a DPP4 inhibitor sitagliptin.
- Léky s pozitivním účinkem na srdeční selhání – metformin a SGLT2 inhibitory – empagliflozin, canagliflozin a dapagliflozin.

Profesor Packer upozorňuje na studie s diabetiky léčenými inzulinem, sulfonylureou nebo thiazolidindiony, které uváděly obecně křivku vztahu mezi HbA_{1c} a mortalitou ve tvaru písmene U s nejnižší mortalitou u pacientů s HbA_{1c} 53–63 mmol/mol. Je

Studie	Lék	Primární cíl (NNT)	Sekundární cíl (NNT)	Celková mortalita	Specifické nežádoucí účinky
SGLT2 inhibitory					
EMPA-REG OUTCOME	Empagliflozin	ANO (61)	KV úmrtí (45) Hospitalizace pro SS (72)	ANO (39)	Uroinfekce Volumdeplece
CANVAS	Canagliflozin	ANO (72)	Hospitalizace pro SS (104)	NE	Amputace dolních končetin, uroinfekce
GLP-1 agonisté					
LEADER	Liraglutid	ANO (55)	KV úmrtí (79)	ANO (71)	Lokální reakce, nevolnost
SUSTAIN-6	Semaglutid	ANO (43)	Nefatální CMP (97)	NE	Retinopatie, nevolnost
EXSCEL	Exenatide	NE	NE	NE	Karcinom štítné žlázy
Thiazolidindiony					
PROACTIVE	Pioglitazon	NE	ANO (49)	NE	Otoky, srdeční selhání
DPP-4 inhibitory					
SAVOR-TIMI 53	Saxagliptin	NE	Zvýšení hospitalizací pro SS	NE	Vzácně angioedém
EXAMINE	Alogliptin	NE	NE	NE	Neudáno
TECOS	Sitagliptin	NE	NE	NE	Neudáno
Biguanidy					
UKPDS 34	Metformin	ANO (11)	Nefatální IM (16)	ANO (11)	Neudáno
Alfa glukosidaze inhibitor					
STOP-NIDDM	Acarbóza	ANO (40)	Nefatální IM (62)	NE	Neudáno

Tabulka 1: Klinické studie s antidiabetiky a kardiovaskulární příhody

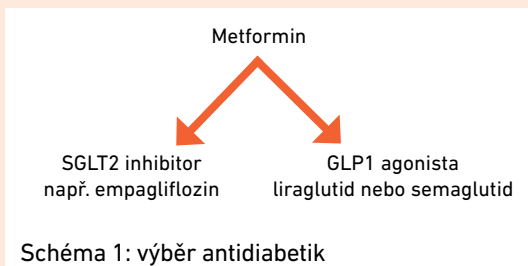


nutno zdůraznit, že podle ESC position 2018¹ jsou sulfonylurea a thiazolidindiony kontraindikovány u nemocných se srdečním selháním.

Prof. Packer uvádí ve svém článku především studie se sulfonylureou a thiazolidindiony, což jsou právě antidiabetika kontraindikovaná u nemocných se srdečním selháním, podobně jako saxagliptin. Tolerovány jsou GLP1 agonisté a sitagliptin, a v dnešní době jsou pravděpodobně jednoznačně doporučené SGLT2 inhibitory, které především ve studiích EMPA REG či CANVAS prokázaly jasný benefit nejen na léčbu diabetes mellitus, ale i při léčbě srdečního selhání a dokonce i na snížení krevního tlaku.

U nemocných s T2DM a prokázaným kardiovaskulárním onemocněním by výběr farmakoterapie diabetu měl být založen na výsledcích klinických studií fáze III, případně post marketingových registrech. Jednoduché schéma klade na první místo metformin, ke kterému přidáváme SGLT2 inhibitor (pravděpodobně skupinový efekt, případně GLP-1 agonistu liraglutid nebo semaglutid (schéma 1).

EMA uvádí, že snížení kardiovaskulárních příhod je hlavním cílem léčby T2DM, a proto upřednostňuje



SGLT2 inhibitory empagliflozin a canagliflozin a GLP1 agonisty liraglutid a semaglutid, protože mají tento efekt prokázán.

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.

Interní kardiologická klinika FN Brno a LF MU Brno

Zdroje:

1. Niessner A, Tamargo J, Koller L et al: Non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with established cardiovascular disease: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *European Heart Journal* 2018; 39: 2274–2281.
2. Seferovic PE, Petrie MC, Filipatos GS et al: Type 2 diabetes mellitus and Heart failure: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *European Heart Journal* 2018; 39: doi 10.1002/ehjhf.1170.

Intenzivní snížení systolického krevního tlaku snižuje výskyt kardiovaskulárních příhod u diabetiků i nediabetiků

Ve studii ACCORD-BP nebyl prokázán významný přínos intenzivního snížení systolického tlaku krve (STK) na výskyt kardiovaskulárních (KV) příhod u diabetiků 2. typu s hypertenzí. Studie SPRINT prokázala příznivý vliv tohoto postupu u hypertoniků bez diabetu. Právě publikovaná sdružená analýza těchto dvou studií ale ukázala, že intenzivní snížení STK pod 120 mmHg by mohlo omezit riziko kardiovaskulárních příhod jak u nediabetiků, tak u diabetiků.

Obě studie randomizovaly pacienty s hypertenzí k cílové hodnotě STK buď < 120 mmHg nebo < 140 mmHg. Primární sledovaný parametr byl složený a zahrnoval nestabilní anginu pectoris, infarkt myokardu, akutní srdeční selhání, cévní mozkové příhody a úmrtí z KV příčin. Celková kohorta čítala 14 094 pacientů. Jejich průměrný věk byl 66 let, ženy tvořily 40 % a průměrná vstupní hodnota STK dosahovala 139,5 mmHg. Diabetes 2. typu mělo 33,6 % pacientů.



Po střední délce sledování 3,26 roku byl výskyt primárního sledovaného parametru 6,6 % ve skupině s intenzivním snížením STK a 8 % ve skupině se standardní cílovou hodnotou STK (poměr rizik [HR] = 0,82; 95% CI 0,73–0,93; $p = 0,002$).

Výskyt KV příhod zahrnutých do primárního sledovaného parametru byl vyšší u diabetiků než u nediabetiků ($p < 0,001$). U pacientů s diabetem 2. typu se primární sledovaný parametr vyskytl u 9,4 % s intenzivním snížením STK a u 10,3 % se standardní antihypertenzní léčbou. Rozdíl ale nebyl statisticky významný ($p = 0,32$). U pacientů bez diabetu činily tyto hodnoty 5,2 %, resp. 6,8 %, což znamená statisticky významný rozdíl ($p < 0,001$).

Vzájemný vztah mezi intenzivním snižováním STK a přítomností diabetu 2. typu nebyl podle Coxova modelu statisticky významný ($p = 0,13$). U diabetiků v primární prevenci bylo zjištěno vyšší 10leté KV riziko, ale nevykázalo interakci s přiřazeným typem antihypertenzní léčby ($p = 0,84$).

Tato práce nenalezla důkaz, že by intenzivní snížení STK nebylo přínosem pro diabetiky 2. typu.

Zdroj: Brouwer TF, Vehmeijer JT, Kalkman DN, et al. Intensive Blood Pressure Lowering in Patients With and Patients Without Type 2 Diabetes: A Pooled Analysis From Two Randomized Trials. *Diabetes Care*. 2018 Jun; 41(6): 1142–1148.

Komentář

Tato společná analýza dvou rozsáhlých studií si klade za cíl posoudit, zda intenzivní snížení krevního tlaku pod 120 mmHg u diabetiků i nediabetiků vede ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod ve srovnání se standardní léčbou zaměřenou na snížení STK pod 140 mmHg.



Podle mého názoru tato společná analýza je problematická díky zcela rozdílné metodologii měření krevního tlaku v obou studiích. Zatímco ve studii ACCORD byl krevní tlak měřen obvyklým způsobem (klinický TK) u diabetických pacientů, ve studii SPRINT bez přítomnosti diabetických osob autoři použili zcela nový přístup – automatické měření krevního tlaku v ordinaci bez přítomnosti zdravotníka. Tento přístup poskytuje výrazně nižší hodnoty ve srovnání s klinickým TK. Je tak obtížné se k diskutované otázce bezpečnosti a výhodnosti intenzivního snížení krevního tlaku pod 120 mmHg vyjádřit díky rozdílnému metodologickému přístupu.

Zdá se pravděpodobné, že v případě dobré tolerance léčby je bezpečné snížit systolický krevní tlak do pásma 120–130 mmHg u diabetiků i nediabetiků, zejména u mladších osob, jak ostatně zmiňují i nová evropská doporučení.

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.
III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Souvislost mikrovaskulárních komplikací a kardiovaskulárního onemocnění u diabetiků 1. typu

Nově publikovaná analýza více než 50letého sledování diabetiků 1. typu ukázala, že u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) je přítomnost proliferativní diabetické retinopatie (PDR) spojena s vyšší prevalencí kardiovaskulárního onemocnění (KVO).

Jednalo se o průřezovou studii sledující 762 obyvatel USA s diabetem 1. typu (Medalists) v jednom centru. Výsledky byly ověřeny u kohorty 675 diabetiků 1. typu z longitudinální finské studie zaměřené na diabetickou nefropatii – Finn-Diane. Zdravotní stav účastníků byl hodnocen



pomocí dotazníků, klinického, oftalmologického a laboratorního vyšetření. CKD bylo definováno jako odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) < 45 ml/min/1,73 m², PDR podle protokolu ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) a výskyt KVO byl zjištěn podle dotazníků nebo registrů propouštěcích zpráv z nemocnice. Souvislost mezi mikrovaskulárními a makrovaskulárními komplikacemi pak byla hodnocena pomocí multivariační logistické regresní analýzy.

Analýza studie Medalists ukázala dvojnásobnou prevalenci KVO (68,2 %) u diabetiků s CKD i PDR (n = 66) v porovnání s diabetiky, kteří měli pouze CKD (n = 30, prevalence KVO 34,5 %), nebo pouze PDR (n = 339, prevalence KVO 42,8 %), obě $p = 0,002$. Přítomnost PDR u diabetiků s CKD vykazovala nezávislou korelaci s výskytem KVO (poměr šancí [OR] = 0,21; 95% CI 0,08–0,58; $p = 0,003$). Ve studii FinnDiane byl také pozorován trend k vyšší prevalenci KVO (37,1 %) u diabetiků s CKD i PDR (n = 170) než u diabetiků s CKD bez PDR (n = 21, prevalence KVO 19,1 %), $p = 0,10$.

Vyšší výskyt kardiovaskulárního onemocnění u diabetiků 1. typu, kteří mají kromě chronického onemocnění ledvin i PDR, naznačuje možnou

existenci společných protektivních faktorů makrovaskulárních komplikací diabetu a diabetické retinopatie.

Zdroj: Gordin D, Harjutsalo V, Tinsley L, et al. Differential Association of Microvascular Attributions With Cardiovascular Disease in Patients With Long Duration of Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018 Apr; 41(4): 815–822.

Komentář

V zásadě mě nepřekvapuje souvislost, že tam, kde není proliferativní diabetická retinopatie (PDR), tam není ani kardiovaskulární onemocnění (KVO). Obě choroby mají stejný původ, a tím je ischemie tkání (sítěnice a srdeční svaloviny), způsobená poškozením cévních stěn v souvislosti s diabetem. Tedy poznatek, že tam, kde není PDR, není ani KVO, ještě nevyovídá o existenci nějakého společného protektivního faktoru. Vypovídá to o velmi podobných tkáňových, resp. vaskulárních změnách, které stojí v pozadí těchto dvou onemocnění.



prof. MUDr. Jiří Řehák, CSc., FEBO
přednosta Oční kliniky FN Olomouc

Úprava životosprávy nebo metformin mohou omezit riziko rozvoje diabetu u rizikové populace

15leté sledování osob s velmi vysokým rizikem rozvoje diabetu 2. typu v programu DPP a DPPOS ukázalo, že intervenční program na úpravu životního stylu nebo podávání metforminu významně snížily riziko rozvoje diabetu o 27 %, resp. o 18 %. Tato terapie nijak neovlivnila rozvoj mikrovaskulárních komplikací, nicméně jejich výskyt byl významně nižší u osob, u nichž k rozvoji diabetu nedošlo.

DPP (Diabetes Prevention Program) je původní americká randomizovaná studie z let 1996–2001, která porovnávala řízenou úpravu životního stylu nebo metformin (za zaslepených podmínek) s placebem z hlediska rozvoje diabetu u osob s velmi vysokým rizikem tohoto onemocnění. Na konci programu bylo všem účastníkům nabídnuto školení věnované úpravě životního stylu. Většina účastníků (2 776, 88 %) této studie byla dále sledována



ve studii DPPOS (DPP Outcome Study) v letech 2002–2013. Účastníci zůstali přiřazeni v původních terapeutických skupinách. Skupina s úpravou životního stylu podstoupila další školení každého půl roku a skupina s medikamentózní léčbou užívala metformin (850 mg 2x denně) za otevřených podmínek. Cílem úpravy životního stylu bylo snížení tělesné hmotnosti o 7 %, zdravá nízkotučná strava a 150 minut středně náročné pohybové aktivity týdně.

Během 15 let sledování došlo k rozvoji diabetu u 55 % účastníků s úpravou životního stylu, u 56 % účastníků s metforminem a u 62 % účastníků s placebem. To znamená významný rozdíl v porovnání s placebem pro úpravu životního stylu ($p < 0,0001$) i pro metformin ($p = 0,001$). Adherence k užívání metforminu (≥ 80 % užitých tablet) činila v DPP 70 % a klesla na 55 % v DPPOS.

Výskyt některé z mikrovaskulárních komplikací (nefropatie, neuropatie, retinopatie) se pohyboval od 11 do 13 % a mezi terapeutickými skupinami se významně nelišil. Jedinou výjimkou byly ženy ze skupiny s úpravou životního stylu, u nichž byla zjištěna významně nižší incidence mikrovaskulárních příhod (8,7 %) než u placebo (11,0 %) i metforminu (11,2 %). U osob, u nichž nedošlo k rozvoji diabetu, byl výskyt těchto komplikací o 28 % nižší než u účastníků s rozvojem diabetu.

Tyto výsledky publikované již v roce 2015 poukazují na význam prevence rozvoje diabetu v současném období hrozící epidemie tohoto onemocnění.

Zdroj: Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Nov; 3(11): 866–875.

Komentář

Jedna z teorií říká, že akcelerovaný rozvoj civilizace byl způsoben krom jiného tím, že se lidstvo dostalo do oblastí, kde muselo plánovat. Ať již více na severu, kde, když si neudělali lidé zásoby na zimu, tak pomřeli, nebo třeba v údolí Nilu, kde taktoval jejich život Nil se svými periodickými záplavami.

Plánování, jak věří manažeři, kteří berou své řemeslo vážně, zlepšuje dlouhodobé výsledky, snižuje náklady a zvyšuje efektivitu. Plánování obyčejného člověka má horizont různý, někteří žijí okamžikem současnosti, takže plánují na pikosekundy dopředu, jiní rozvážně hloubají o tom, jak budeme žít za sto let. Obě krajnosti jsou jistě legitimní, nicméně, ze zkušenosti můžeme říci, že za sto let to bude vždy jinak, než naplánujeme, a na druhé straně, nedohlžení trochu dále než na špičku nosu přivádí své neplánovače většinou do úzkých.



Medicína je tak daleko, že může plánovat – ne osudy jednotlivců, ale statistické změny v populaci v důsledku léčby. Může předpovídat, jaké náklady bude zapotřebí věnovat na léčbu jednotlivých nemocí podle vývoje efektivity terapie, jaké náklady na léčbu, prodloužení života a snížení rizika komplikací. Standardní horizont takovýchto předpovědí je okolo 5–10 let. V diabetologii ale můžeme ze zkušeností dávných studií plánovat, resp. predikovat i delší vývoj. Předpokládáme-li, že se nepodaří diabetes 2. typu vyléčit, ani zabránit jeho pozvolné progresi, můžeme odhadnout, jaké náklady si vyžádá léčba pacientů s diabetem během následujících 20 let. Pokud bychom zakalkulovali výsledky komentované studie, tak také můžeme porovnat náklady na léčbu populace, ve které se díky intervenci diabetu u části nemocných manifestuje o řadu let později. Se známou větší nadějí dožití lze spekulovat, že prodloužení života bez diabetu jistě sníží náklady na jeho terapii už v době, kdy se objeví. Jeho začátek se posune do vyššího věku. Tito pacienti se pak nedožijí komplikací diabetu, které jsou ekonomicky nejnáročnější.



Tato úvaha je ryze teoretická, ale jistě by se dala podložit farmakoekonomickými daty. Není tedy zásadním problémem skutečnost, že svůj komentář neprokládám čísly, ale skutečnost, že ti, jejichž náplní práce je zajištění financí pro léčbu pacientů

s diabetem, nejsou schopni a ochotni dohlédnout mnohem dál než jenom na krátký časový úsek před sebe.

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

Sitagliptin prokázal lepší glykemickou kompenzaci než dapagliflozin u nekompenzovaných diabetiků 2. typu s mírnou renální insuficiencí

U 614 pacientů s diabetem 2. typu nekompenzovaným při léčbě metforminem ± derivátem sulfonylurey a s mírnou renální insuficiencí (eGFR 60–89 ml/min/1,73 m²) ve studii CompoSIT-R prokázala léčba sitagliptinem superioritu v porovnání s dapagliflozinem z hlediska snížení HbA_{1c} a rovněž nižší výskyt nežádoucích příhod souvisejících s léčbou.

V této mezinárodní, dvojité zasklepené, randomizované studii s paralelními skupinami užívalo po dobu 24 týdnů 306 diabetiků 2. typu sitagliptin 100 mg/den a 306 pacientů stejného profilu dapagliflozin 5 mg/den s titrací na 10 mg/den v 95 % případech. Primární hypotézou byla non-inferiorita sitagliptinu v porovnání s dapagliflozinem z hlediska snížení HbA_{1c} po 24 týdnech léčby při předem stanovené hranici non-inferiority jako horní hranice 95% intervalu spolehlivosti (95% CI) rozdílu ve snížení HbA_{1c} mezi terapeutickými skupinami $\delta = 0,3$ % (2,65 mmol/mol). V případě potvrzení non-inferiority měla být testována superiorita definovaná jako $\delta < 0$.

Vstupní HbA_{1c} bylo 60,9 mmol/mol ve skupině s sitagliptinem a 61,2 mmol/mol ve skupině s dapagliflozinem a vstupní eGFR činilo 79,4, resp. 76,9 ml/min/1,73 m². Po 24 týdnech léčby kleslo HbA_{1c} o 5,58 mmol/mol u sitagliptinu

a o 3,92 mmol/mol u dapagliflozinu, což znamená statisticky významný rozdíl (rozdíl -1,67 mmol/mol; 95% CI -2,86 až -0,48; $p = 0,006$) a splnění podmínek non-inferiority i superiority sitagliptinu. Cílové hodnoty HbA_{1c} < 53 mmol/mol dosáhlo 43 % pacientů se sitagliptinem a 27 % pacientů s dapagliflozinem. Srovnatelných výsledků bylo v obou skupinách dosaženo u dvouhodinového postprandiálního zvýšení glykémie.

Analýza bezpečnosti ukázala nižší incidenci nežádoucích příhod souvisejících s léčbou při podávání sitagliptinu. Alespoň jedna nežádoucí příhoda související s léčbou se vyskytla u 7,8 % pacientů se sitagliptinem a u 13,8 % pacientů s dapagliflozinem (rozdíl -5,9; 95% CI -11,0 až -1,0).

Autoři uzavírají, že: „U pacientů s diabetem 2. typu, mírnou renální insuficiencí a nedostatečnou glykemickou kompenzací metforminem ± sulfonylureou vedla léčba sitagliptinem k většímu zlepšení glykemické kompenzace než dapagliflozin a byla obecně dobře snášena.“

Zdroj: Scott R, Morgan J, Zimmer Z, et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of sitagliptin compared with dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and mild renal insufficiency: The CompoSIT-R study. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Jul 18.

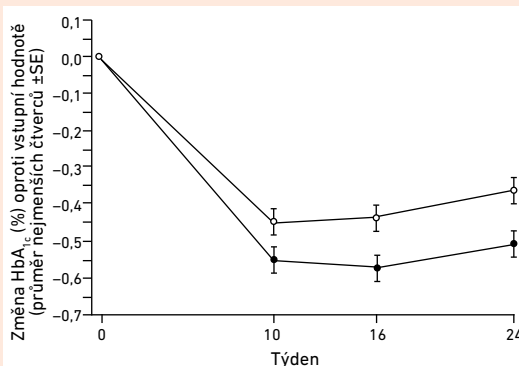


Komentář

Již v prvních metaanalýzách výsledků klinických studií fáze II. a III. se ukazovalo, že glifloziny svou účinnost vyjádřenou snížením glykohemoglobinu odvíjejí od výšky vstupní glykemie. V těch prvních studiích byly, jako obvykle, zařazováni relativně dobře kompenzovaní pacienti, proto první výsledky byly na hranici klinické významnosti. S hlubším pochopením mechanismu účinku bylo jasné, že pro optické zlepšení vlastností gliflozinů je třeba zařazovat hůře kompenzované pacienty. Pak se objevily příznivé výsledky týkající se ovlivnění manifestace srdečního selhání a od této komplikace derivované mortality. Tyto nálezy byly podnětem k diskuzím o zařazení gliflozinů namísto antidiabetika u pacientů s nedostatečným efektem metforminu.



Výrobci gliptinů se ale brání. A brání se správně. Dokladem budiž tato studie. V pásmu vstupní „renální insuficience“ se nachází téměř polovina pacientů s diabetem. Je to ještě oblast, kde se ale dá volně použít metformin. Jsem přesvědčen, že tento stupeň redukce glomerulární filtrace vlastní účinnost gliflozinů významně neovlivní. Klíčové pro pochopení výsledků, dle mého soudu, je vstupní glykovaný hemoglobin. Ten je 60,9 resp. 61,2 mmol/mol (shodou okolností přesně nad hranicí pro hrazení předepsané léčby z prostředků zdravotního pojištění v ČR). Tedy pacienti jsou velmi dobře kompenzovaní, a u této skupiny je potenciál snížit glykohemoglobin gliptinů prostě a jednoduše vyšší než potenciál



gliflozinů. Výsledný rozdíl ve zlepšení kompenzace ve studii je statisticky významný (sitagliptin 100 mg -5,58 mmol/mol [-6,52, -4,65]; dapagliflozin -3,92 mmol/mol [-4,88, 2,95]). Z hlediska klinického je však rozdíl víceméně zanedbatelný.

Nedávno jsme v našem časopise komentovali metaanalýzu, která ukázala to, co zde tvrdím. U dobře kompenzovaných pacientů je efekt gliptinů po metforminu lehce vyšší než efekt gliflozinů. Prémii je méně nežádoucích účinků, lepší adherence pacienta. U špatně kompenzovaných pacientů je absolutní pokles glykohemoglobinu naopak vyšší při léčbě glifloziny. Prostá logika respektující pozvolný vývoj diabetu 2. typu ve smyslu pomalého zhoršování tedy říká, že lepší je co nejdříve přidat k metforminu gliptin (když ne pioglitazon). Za 3–5 let se jeho účinek vyčerpá. Část nemocných se, bohužel, svého gliflozinu dočká.

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

Jediný analog GLP-1 pro snížení tělesné hmotnosti (v kombinaci s dietou a fyzickou aktivitou) schválený Evropskou lékovou agenturou.¹

NYNÍ



mohou Vaši pacienti s OBEZITOU konečně oslavit SNÍŽENÍ HMOTNOSTI

Představujeme přípravek Saxenda®:

Signifikantní a trvalé snížení tělesné hmotnosti za současného zlepšení kardiometabolických rizikových faktorů.^{1,2}

V 1letém klinickém hodnocení bylo zjištěno, že:

- U **9 z 10** pacientů se podařilo snížit hmotnost, přičemž u **1 ze 3** pacientů byl hmotnostní úbytek **> 10 %**²
- Pacienti si **hmotnostní úbytek udrželi** po celou dobu studie¹
- U pacientů došlo také k **významnému zlepšení kardiometabolických rizikových faktorů**^{1,2}



Zkrácená informace o přípravku Saxenda® 6 mg/ml injekční roztok v předplněném peru

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

Složení: 1 ml roztoku obsahuje liraglutidum 6 mg. Jedno předplněné pero obsahuje liraglutidum 18 mg ve 3 ml. **Indikace:** doplňková léčba k dietě se sníženým obsahem kalorií a zvýšené fyzické aktivitě za účelem úpravy hmotnosti u dospělých pacientů s počáteční hodnotou indexu tělesné hmotnosti BMI ≥ 30 kg/m² (obézních) nebo BMI ≥ 27 kg/m² až <30 kg/m² (s nadvažou) za přítomnosti alespoň jedné komorbidity související s hmotností, např. s dysglykemií, hypertenzí, dyslipidemií nebo obstrukční spánkovou apnoí. **Dávkování a způsob podání:** počáteční dávka 0,6 mg jednou denně. Dávka má být zvýšena na 3,0 mg jednou denně v přírůstcích po 0,6 mg v nejméně jednotýdenních intervalech, aby se zlepšila gastrointestinální snášenlivost. Pokud není navýšení na vyšší dávku během dvou po sobě jdoucích týdnů dobře snášeno, zvažte ukončení léčby. Denní dávky vyšší než 3,0 mg se nedoporučují. Přípravek Saxenda® je určen pouze pro subkutánní podání. Nesmí být podán intravenózně nebo intramuskulárně. Podává se jedenkrát denně kdykoli v průběhu dne, nezávisle na jídle. Pokud dojde k vynechání dávky do 12 hodin od obvyklé doby podání, má si ji pacient aplikovat co nejdříve. Pokud do další dávky zbývá méně než 12 hodin, pacient si nemá vynechanou dávku aplikovat a musí pokračovat v režimu podávání jednou denně další obvyklou dávkou. Nesmí docházet k nahrazování vynechané dávky či k navyšování dávky za účelem úpravy vynechané dávky. Aplikuje se injekčně do břicha, stehna nebo horní části paže. **Zvláštní skupiny pacientů:** pacienti s onemocněním diabetu mellitus 2. typu: Saxenda® se nemá používat v kombinaci s jinými agonisty GLP-1 receptoru. Při zahájení podávání přípravku Saxenda® zvažte snížení dávky souběžně podávaného inzulínu nebo sekretagogu inzulínu (např. sulfonylurejy), aby se snížilo riziko hypoglykémie. Starší pacienti (≥ 65 let): z důvodu věku není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s léčbou pacientů ve věku ≥ 75 let jsou omezené a použití u těchto pacientů se nedoporučuje. Porucha funkce ledvin: u pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min) není nutná žádná úprava dávkování. Přípravek Saxenda® není doporučen pro použití u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min) včetně pacientů v konečném stadiu selhání ledvin. Porucha funkce jater: u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není doporučena žádná úprava dávkování. Přípravek Saxenda® se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a u pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater se musí používat s opatrností. Pediatrická populace: bezpečnost a účinnost přípravku Saxenda® u dětí a dospívajících do 18 let nebyly doposud stanoveny. V současnosti dostupné údaje

jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2 viz SPC, na jejich základě však nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na liraglutid nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** u pacientů s onemocněním diabetu mellitus se nesmí Saxenda® používat jako náhrada za inzulín. U pacientů ve věku 75 let nebo výše, léčených dalšími přípravky k úpravě hmotnosti, se sekundární obezitou při endokrinních onemocněních či při poruchách příjmu potravy nebo u pacientů léčených přípravky, které mohou způsobovat nárůst tělesné hmotnosti, s těžkou poruchou funkce ledvin, s těžkou poruchou funkce jater, s městnavým srdečním selháním třídy IV podle NYHA a se závažným onemocněním střev a diabetickou gastroparézou se použití nedoporučuje. Pankreatitida, cholelitiáza a cholecystitida, onemocnění štítné žlázy, srdeční frekvence, dehydratace a hypoglykemie viz SPC. **Významné interakce:** malé pozždění ve vyprazdňování žaludku při používání liraglutidu může ovlivnit absorpci současně podávaných perorálních léčivých přípravků. Saxenda® se nesmí míst s jinými injekčními přípravky (např. inzulíny). Warfarin a další deriváty kumarinu, paracetamol, atorvastatin, griseofulvín, digoxin, lisinopril a perorální antikoncepční přípravky viz SPC. **Těhotenství a kojení:** liraglutid se nemá v těhotenství a během kojení užívat. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotní, má být léčba liraglutidem přerušena. **Nežádoucí účinky:** Přípravek Saxenda® se nedoporučuje pro použití u pediatrických pacientů. Ve dvou dosud dokončených studiích s eskalací dávky byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky gastrointestinální poruchy. Jako velmi časté byly hlášeny nauzea, zvracení, průjem, zácpa. Ostatní viz SPC. **Balení:** zásobní vložka obsažená v jednorázovém předplněném vícedávkovém peru. Jedno pero obsahuje 3 ml roztoku a lze jej použít k aplikaci dávky 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg a 3,0 mg. Velikost balení 3 předplněná pera. **Doba použitelnosti:** 30 měsíců. Po prvním použití 1 měsíc. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Neuchovávejte v blízkosti mrazáckého oddílu. Po prvním použití uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 °C – 8 °C). Ponechávejte uzavřené pero, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Způsob výdeje:** výdej vázán na lékařský předpis. **Způsob hrzení:** přípravek není hrzen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 23. března 2015. **Datum revize textu:** 06/2018. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** EU/1/15/992/002. **Další informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Evropská 33C, 160 00, Praha 6.

Reference: 1. SPC přípravku Saxenda®. 2. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. Liraglutide in weight management: a double-blind randomized controlled trial.

OBE/14/18



Další novinky ze světové odborné literatury – stručný přehled

1

Podle dat ze studií ACCORD-BP a SPRINT, čítajících 13 946 pacientů, je dosažená hodnota systolického krevního tlaku hluboko pod cílovou hodnotou spojena s vyšším výskytem kardiovaskulárních příhod a vyšší celkovou mortalitou. Platí to pro obě cílové hodnoty STK porovnávané v těchto studiích: < 120 mmHg a < 140 mmHg.

Zdroj: Kalkman DN, Brouwer TF, Vehmeijer JT, et al. J Curve in Patients Randomly Assigned to Different Systolic Blood Pressure Targets: An Experimental Approach to an Observational Paradigm. *Circulation*. 2017 Dec 5; 136(23): 2220–2229.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28939617>

2

Post-hoc analýza studií AWARD-2, -4 a -5 poprvé ukázala účinné snížení HbA_{1c} při léčbě pacientů s LADA (latentním autoimunitním diabetem u dospělých) dulaglutidem. Diagnóza LADA byla stanovena podle přítomnosti protilátek proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (GADA) a glykemická kompenzace při léčbě dulaglutidem byla srovnatelná u 188 pacientů s LADA a u 2 278 diabetiků 2. typu bez GADA.

Zdroj: Pozzilli P, Leslie RD, Peters AL, et al. Dulaglutide treatment results in effective glycaemic control in latent autoimmune diabetes in adults (LADA): A post-hoc analysis of the AWARD-2, -4 and -5 Trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jun; 20(6): 1490–1498.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29377522>

3

Příznivý vliv ovocných polyfenolů na metabolický syndrom byl zčásti objasněn v experimentální studii u myši s navozenou obezitou. Ukázala, že arktické bobule (ostružiník moruška, medvědice alpská a brusnice brusinka) prostřednictvím osy střev-játra chrání tyto myši před metabolickou endotoxemií, inzulínovou rezistencí a steatózou jater, což významně zlepšilo jaterní clearance inzulínu.

Zdroj: Anhê FF, Varin TV, Le Barz M, et al. Arctic berry extracts target the gut-liver axis to alleviate metabolic endotoxaemia, insulin resistance and hepatic steatosis in diet-induced obese mice. *Diabetologia*. 2018 Apr; 61(4): 919–931.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29270816>

4

Dalším důkazem objasňujícím účinky polyfenolů proti obezitě, metabolickým a gastrohepatálním poruchám jsou výsledky experimentální studie, ve které extrakt z brusinek odvrátil stravou navozenou inzulínovou rezistenci a steatózu jater. U léčených myši byla zjištěna expanze *Akkermansia muciniphila* ve střevě, což odkazuje na význam gastro-hepatální osy.

Zdroj: Anhê FF, Nachbar RT, Varin TV, et al. A polyphenol-rich cranberry extract reverses insulin resistance and hepatic steatosis independently of body weight loss. *Mol Metab*. 2017 Dec; 6(12): 1563–1573.

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29107524

5

Lidská monoklonální protilátka proti glukagonovému receptoru (REMD-477) prokázala v randomizované, placebem kontrolované studii s 21 diabetiky 1. typu lepší glykemickou kontrolu a snížení potřeby inzulínu za 6–12 dnů po jediné dávce 70 mG (biologický poločas 7–10 dní).

Zdroj: Pettus J, Reeds D, Cavaiola TS, et al. Effect of a glucagon receptor antibody (REMD-477) in type 1 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018 May; 20(5): 1302–1305.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29283470>

6

Devět let pokračující přínos intenzivního snížení systolického tlaku krve na cílovou hodnotu < 120 mmHg v porovnání se standardní cílovou hodnotou < 140 mmHg u diabetiků 2. typu s vysokým kardiovaskulárním rizikem prokázala post-hoc analýza studie ACCORDION. Výskyt kombinace úmrtí z KV příčin, nefatálního infarktu myokardu a nefatální CMP snížila intenzivní antihypertenzní léčba o 25 % více ($p = 0,02$).

Zdroj: Buckley LF, Dixon DL, Wohlford GF 4th, et al. Effect of intensive blood pressure control in patients with type 2 diabetes mellitus over 9 years of follow-up: A subgroup analysis of high-risk ACCORDION trial participants. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jun; 20(6): 1499–1502.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29424469>



7

Bezpečnost intranazálního humánního inzulínu potvrzuje přehled 18 studií s 832 pacienty a délkou trvání 21 dní až 9,7 roku. Neobjevily se žádné případy symptomatické hypoglykemie, závažné nežádoucí příhody, ani nedošlo k vysazení léčby z důvodu nežádoucích příhod. Není ale dostatek dat potvrzujících dlouhodobou bezpečnost.

Zdroj: Schmid V, Kullmann S, Gfrörer W, et al. Safety of intranasal human insulin: A review. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Jul; 20(7): 1563–1577.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29508509>

8

U diabetiků 1. typu jde zvýšená mortalita na vrub především akutním diabetickým komplikacím a ischemické chorobě srdeční. U pacientů, u nichž se nerozvine albuminurie, je mortalita na ICHS stále čtyřnásobná v porovnání s nediabetiky. Tyto výsledky vycházejí z dat celonárodního finského registru diabetiků a studie FinnDiane.

Zdroj: Groop PH, Thomas M, Feodoroff M, et al. Excess Mortality in Patients With Type 1 Diabetes Without Albuminuria—Separating the Contribution of Early and Late Risks. *Diabetes Care.* 2018 Apr; 41(4): 748–754.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29378776>

www.dm2t.cz



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



aktuality KAŽDÝ DEN



odborné články, komentáře, výsledky klinických studií, kalendář akcí



kazuistiky, zpravodajství z domácích a zahraničních kongresů



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





Zhodnocení prvních zkušeností s praktickým použitím softwaru Optimed

Všichni ambulantní specialisté jistě zažili během své praxe tu chvíli, kdy drželi v ruce vyúčtování vykázaných výkonů za uplynulý rok a řešili co se situací, když dostanou proplaceno např. jen 75 % vykázané práce.

V roce 2017 jsme měli možnost v naší ambulanci zkoušet modelaci práce tak, aby výsledná úhrada daná smlouvou se zdravotní pojišťovnou (dále ZP) byla při dodržení daných pravidel pochopitelně co nejvyšší. Software Optimed je navržen pro lékaře, zejména ambulantní specialisty. Cílem je předcházet nena-dálým výkyvům v ekonomickém chodu ambulance.

Jak systém funguje:

Nejprve je potřeba zadat data referenčního období (vždy nejméně 2 roky proti hodnocenému období), podle kterých systém modeluje předpokládané výnosy pro běžící rok.

Jedná se o:

- Počet URČ (unicitních rodných čísel), lze nalézt na každém vyúčtování od ZP.
- PURO (průměrnou úhradu na jedno URČ), opět lze nalézt na každém vyúčtování. Částku si můžeme i sami vypočítat. Jedná se o podíl částky: počet uznaných výkonů (pozor, ne vykázaných) a počet pojištěnců.
- Hodnotu bodu pro danou odbornost a zdravotnické zařízení.
- Výslednou úhradu pro danou odbornost v referenčním období (tato informace je poskytnuta až v zasláné výsledné úhradě, což bývá obvykle duben až květen).
- Měsíční zálohu, pokud pojišťovna nějakou poskytuje.

Poté, co jsme systém nasatili informacemi o referenčním období, přichází další část činnosti. Pravidelným zadáváním vykázaných dávek, tedy přesně těch dat, které posíláme měsíčně do ZP, systém modeluje to, co ambulance potřebuje, a rovněž doporučuje opatření tak, aby výsledná úhrada daná úhradovým vzorcem byla co nejoptimálnější.

Pokud pravidelně kontrolujeme aktuální stav ambulance, lze předem přijmout opatření, která zabrání finančnímu propadu. Systém totiž modeluje

předpokládanou úhradu, kterou v hodnoceném období můžeme od dané ZP očekávat. To vše na podkladě našeho systému práce a dat z referenčního období. Můžeme tedy například v červenci vidět, že pokud se podržíme stávající výkonnosti, bude výsledná úhrada větší nebo naopak menší než v uplynulém roce.

Ideální pro běžný provoz je v průběhu měsíců června až července zhodnotit uplynulý čas a podívat se, co je možno plánovat jinak. Systém nám pomůže konkrétním doporučením. Například: není třeba zvát tolik nových pacientů, ale snažte se vykazovat více výkonů. Nebo naopak snažte se zvát nové pacienty. Pak je již jen na lékaři, kde chce mít výkonnost své ambulance, kolik nových pacientů chce nebo může přijmout.

Systém Optimed jsme zkušebně používali v průběhu roku 2017 a snažili se řídit jeho radami. Čekali jsme trochu s napětím, zda-li výsledná úhrada, kterou systém předpověděl pro rok 2017, bude stejná jako úhrada skutečná, tedy ta, která nakonec přijde od zdravotních pojišťoven. Výsledné číslo bylo stejné.

Lze tedy konstatovat, že použitím systému Optimed lze snadno a rychle modelovat výslednou úhradu, kterou lze od dané ZP za uplynulé období očekávat. Systém rovněž modeluje PURO pro další referenční období. Jeho včasnou znalostí můžeme hodnotu včas navýšit a vylepšovat tak ekonomickou situaci ambulance i 2 roky dopředu.

Data získaná ze systému lze rovněž použít jako podklady pro námitkové řízení se zdravotními pojišťovnami, pokud nedochází k úhradě vykázané zdravotní péče, či penalizace z jiného důvodu. Lze využít i odborníky, kteří pomohou se správným sestavením odvolání.

Software Optimed vnímám jako pomocníka při vedení ekonomického chodu odborné ambulance ve vztahu ke zdravotním pojišťovnám. Jeho služby se mohou v budoucnosti vyplatit.

MUDr. Dagmar Bartášková
Diabetologická a endokrinologická amb., Praha 4

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

dnes se vrátíme ke GDPR (obecnému nařízení o ochraně osobních údajů), o kterém jsme Vám poskytli základní informace v jednom z předchozích vydání.

Dnem 25. května 2018 nabylo účinnosti **Nařízení Evropského Parlamentu a Rady (EU) 2016/679 o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů a o volném pohybu těchto údajů, a o zrušení směrnice 95/46/ES, tzv. GDPR.**

Toto nařízení přináší změny v oblasti ochrany osobních údajů, zejména co se týče některých nových povinností osob, které osobní údaje zpracovávají, ale i v oblasti práv subjektů těchto údajů, tedy nás všech.

S ohledem na to, že za sebou máme přípravu implementace GDPR a příslušné dokumentace již pro řadu poskytovatelů, rádi bychom se podělili zejména o nedostatky, které se opakují a které si vyžadují více pozornosti, nejen s ohledem na GDPR, ale nakládání s citlivými osobními daty vůbec.

Na základě námi zpracovávaných analýz pro jednotlivé poskytovatele se ukazuje, že v současné době nejslabší stránky systému ochrany osobních údajů (pacientů, ale i zaměstnanců nebo dodavatelů) patří zejména do následujících oblastí:

1. Zabezpečení a přístup k osobním údajům

Přístupy do listinné zdravotnické dokumentace nebo dokumentace o zaměstnancích nejsou často dostatečně zabezpečeny, např. v uzamykatelné skříni, místnosti chráněné zabezpečovacím systémem apod. Jako klasický příklad nedostatečné ochrany je možné uvést i úklidové služby zajišťované pronajímatelem prostor ordinace, kdy osoby pověřené pronajímatelem k úklidu mají přístup k nezabezpečené zdravotnické dokumentaci bez jakéhokoliv dozoru poskytovatele.

V rámci elektronické formy zpracování osobních údajů řada poskytovatelů sdílí uživatelské účty



Mgr. Petr Panýr



Mgr. Ondřej Novák

a přístupová hesla do systémů mezi vícero zaměstnanci, případně nemá nastavena dostatečně silná hesla pro jejich zabezpečení. Unikátní přístupy umožňují vyšší míru kontroly nad aktivitou jednotlivých osob v systému, možnost limitace přístupových oprávnění pro osoby, které plný přístup nepotřebují, snadné ukončení přístupu pro bývalé zaměstnance apod.

Je nutné si dále uvědomit, že poskytovatel nese odpovědnost za osobní údaje pacientů a svých zaměstnanců/dodavatelů ve všech stádiích a formách jejich zpracování, včetně momentu jejich předávání a uložení u zpracovatelů, které využívá pro navazující činnosti.

2. Uzavření zpracovatelských smluv/doložek

Jedná se o smlouvy a doložky s externími dodavateli služeb, kteří pro poskytovatele zpracovávají osobní údaje (např. účetní, IT podpora, poskytovatel zdravotnického software apod.). Uzavření zpracovatelské smlouvy/doložky je povinným požadavkem GDPR a bez uzavření takové smlouvy není možné souladu s GDPR dosáhnout. Většina poskytovatelů, pro které jsme GDPR zpracovávali, takové mechanismy nastaveny nemá, a proto jsme pro ně připravili příslušné dokumenty, nebo přímo podmínky s externím dodavatelem vyjednali.

3. Telefonická a emailová komunikace s pacienty

Komunikace s pacienty je v rámci poskytování zdravotních služeb významné téma. Z hlediska ochrany osobních údajů a GDPR se skloňuje



hlavně otázka komunikace prostřednictvím emailu a telefonu, a to zejména v případě, kdy jsou jimi komunikovány informace o zdravotním stavu.

Z hlediska GDPR se jedná o vysoce rizikovou záležitost (pokud nedochází alespoň k nějaké formě šifrování), a proto je vhodnější se sdělování informací o zdravotním stavu (= zvláštní kategorie osobních údajů) telefonicky a emailem vyhnout, je-li to možné.

S ohledem na to, že je to však mnohdy právě pacient, který tento způsob komunikace vyžaduje, je aktuálně v rámci praxe považováno za minimum pro zahájení/pokračování v takové komunikaci získání alespoň výslovného souhlasu pacienta s telefonickou komunikací o zdravotním stavu s tím, že k takové komunikaci bude poskytovatelem přistoupeno pouze po sdělení sjednaného hesla pacientem, případně souhlasu pacienta s komunikací o zdravotním stavu prostřednictvím emailové adresy sdělené pacientem.

Pacient by měl být krátce poučen o důvodech takového souhlasu (riziko tohoto druhu komunikace s ohledem na osobní údaje pacienta) a souhlas podepsat, bude-li takový druh komunikace vyžadovat. Souhlas navrhujeme založit do zdravotnické dokumentace příslušného pacienta. Tyto souhlasy však poměrně často v dokumentaci chybí.

4. Vyšší úroveň zabezpečení

V současné době málokterý poskytovatel používá vyšší úroveň zabezpečení, jako například šifrování emailové komunikace nebo šifrování nosičů dat (počítače, notebooky, telefony, externí disky apod.), kdy v případě ztráty nosiče není možné bez hesla získat údaje zde uložené, nebo podporované verze počítačových operačních systémů s odpovídajícími bezpečnostními mechanismy (často jsou používány starší operační systémy, které již nejsou podporovány výrobcem, a jsou proto ve vztahu k elektronickému zpracování osobních údajů považovány za nedostatečné – typicky např. Windows XP). S ohledem na aktuální podobu elektronického světa a internetu se však patrně brzy tyto vyšší mechanismy zabezpečení údajů stanou standardy v této oblasti.

ZÁVĚR

Jsme samozřejmě připraveni Vám být s GDPR a jeho implementací i nadále nápomocni, stejně tak v oblasti úhrad zdravotních služeb, vyúčtování zdravotních pojišťoven a dalších témat, která zasahují do činnosti ambulantních specialistů.

Mgr. Petr Panýr, Mgr. Ondřej Novák
AK Panýr

Ideální kombinace pro patogenetickou terapii diabetické polyneuropatie

První krok

Thiogamma® Turbo-Set sol inf 50 ml/600 mg

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



úhrada ZP*

Druhý krok

Thiogamma® 600 oral kyselina tioktová 600 mg

Potahované tablety s rychlou a uniformní biologickou dostupností



Thiogamma Turbo Set 600 mg infuzní roztok:

Složení: Jedna injekční lahvička obsahuje 1 167,70 mg meglumini thioctas (odpovídá 600 mg acidum thiocticum). **Indikace:** Parestézie při diabetické polyneuropatii. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je jedna injekční lahvička denně po dobu 2-4 týdnů s následnou možností přechodu na perorální lékovou formu. Podání formou intravenózní infuze. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v platném SPC. **Zvláštní upozornění:** Přípravek je určen pouze pro dospělé pacienty. Pacient musí být přiměřeně sledován, neboť v souvislosti s parenterálním podáním přípravku (především u pacientů s dekompenzovaným nebo neadekvátně kontrolovaným diabetem a špatným celkovým stavem) byly hlášeny alergické reakce včetně anafylaktického šoku. Při výskytu raných příznaků (svědění, nauzea, slabost) musí být léčba okamžitě přerušena. **Lékové interakce:** Současné užívání přípravku vede ke snížení účinnosti cisplatin. Může být zesílen hypoglykemizující účinek inzulínu a perorálních antidiabetik, zejména v počátečním období terapie je doporučeno provádět pravidelné kontroly glykemie (v ojedinělých případech nutná redukce dávky inzulínu nebo perorálních antidiabetik). **Fertilita, těhotenství a kojení:** Těhotné a kojící ženy smíjí být léčeny přípravkem pouze, pokud je léčba nezbytná. **Nežádoucí účinky:** Přípravek nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Velmi vzácné: reakce v místě vpichu, alergické kožní reakce (kopřivka, svědění, ekzém a vyrážka), systémové alergické reakce (včetně šoku), změny nebo poruchy chuti, svalové křeče, diplopie, purpura, trombopatie. Není známo: po rychlém intravenózním podání se může objevit pocit tlaku v hlavě a dýchací potíže, zlepšená utilizace glukosy může vyvolat pokles hladiny cukru v krvi (vertigo, diaforeza, bolest hlavy a poruchy vidění). **Podmínky uchování:** Uchovávat v původním obalu při pokojové teplotě. Vzhledem k citlivosti na světlo je nutné infuzní roztok okamžitě chránit ochranným obalem. **Dostupná balení:** Balení s 1 nebo 10 injekčními lahvičkami s obsahem 50 ml roztoku. **Držitel rozhodnutí o registraci:** WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG, Calwer Str. 7, 71034 Böblingen, Německo; <http://www.woerwagpharma.de> **Reg. č.:** 87/003/14-C. **Datum registrace:** 2. 1. 2014. **Datum poslední revize textu SPC:** 16. 1. 2015. **Způsob výdeje a úhrady:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. *ZULP (www.sukl.cz, 17.11.2017)

Thiogamma 600 Oral potahované tablety:

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje 600 mg acidum thiocticum. **Indikace:** Parestézie při diabetické polyneuropatii. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 1 tableta denně. Tablety se užívají ráno, 30 minut před jídelm, nerozkousané. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v platném SPC. **Zvláštní upozornění:** Přípravek je určen pouze pro dospělé pacienty. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficiem laktasy nebo s malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat. **Lékové interakce:** Současné užívání přípravku vede ke snížení účinnosti cisplatin. Zásadně nepodávat současně se sloučeninami ková (železo, hořčík, vzhledem k obsahu vápníku ani s mléčnými výrobky). Může být zesílen hypoglykemizující účinek inzulínu a perorálních antidiabetik, zejména v počátečním období terapie je doporučeno provádět pravidelné kontroly glykemie (v ojedinělých případech nutná redukce dávky inzulínu nebo perorálních antidiabetik). **Fertilita, těhotenství a kojení:** Těhotné a kojící ženy smíjí být léčeny přípravkem pouze pokud je léčba nezbytná. **Nežádoucí účinky:** Přípravek nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Velmi vzácné: nauzea, zvracení, bolest břicha, průjem, alergické kožní reakce (vyrážka, kopřivka a svědění), změny a/nebo poruchy chuti. Zlepšená utilizace glukosy může vyvolat pokles hladiny cukru v krvi (vertigo, diaforeza, bolest hlavy a poruchy vidění). **Podmínky uchování:** Uchovávat v původním obalu při pokojové teplotě. **Dostupná balení:** PVC/PVDC/Al blistr s 30, 60 nebo 100 potahovanými tabletami. **Držitel rozhodnutí o registraci:** WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG, Calwer Str. 7, 71034 Böblingen, Německo; <http://www.woerwagpharma.de> **Reg. č.:** 87/327/99-C **Datum registrace:** 10. 5. 1999. **Datum poslední revize textu SPC:** 01. 12. 2015. **Způsob výdeje a úhrady:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

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

THIO0117





NEČEKEJTE... ...MOTIVUJTE PACIENTY VIDITELNÝMI VÝSLEDKY.



Významné snížení HbA_{1c}
-1,2 % po 24 týdnech přidání k metforminu vs. kontrola ($p < 0,04$)²

DALŠÍ VÝHODY



Snížení hmotnosti
-4,54 kg po 2 letech přidání k metforminu vs. baseline³



Snížení krevního tlaku
systolický TK: -5,1 mm Hg po 24 týdnech⁴

NOVÉ BALENÍ XIGDUO BEZ DOPLATKU⁵
XIGDUO 5 MG/1000 MG 196 TABLET

Doplatek
pro pacienta:
0 Kč

Zkrácená informace o léčivém přípravku. XIGDUO® 5 mg/850 mg nebo 5 mg/1 000 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: Dapagliflozinum 5 mg a metformini hydrochloridum 850 mg nebo 1000 mg v potahované tabletě. **Terapeutické indikace:** Spolu s dietními a režimovými opatřeními ke kontrole glykémie u dospělých pacientů od 18 let s diabetem 2. typu, kteří nejsou adekvátně kompenzováni maximální tolerovanou dávkou samotného metforminu anebo metforminu v kombinaci s dalšími léčivými přípravky snižujícími hladinu glukózy, včetně inzulínu, u pacientů, u kterých není glykémie adekvátně upravena metforminem samotným nebo v kombinaci s těmito léčivými přípravky a dále u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací dapagliflozinu a metforminu v jednotlivých tabletách. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí s normální funkcí ledvin (GFR > 90 ml/min): jedna tableta dvakrát denně. Celková denní dávka dapagliflozinu 10 mg a dávka metforminu má být stejná nebo co nejvíce podobná, jako dávka dosud užívaná. V kombinaci s inzulímem nebo SU lze podat nižší dávku inzulínu nebo SU pro snížení rizika hypoglykémie. Pacienti s poruchou ledvin GFR 60–89 ml/min: Maximální denní dávka metforminu je 3000 mg a má být rozdělena do 2–3 denních dávek. GFR má být vyšší než před zahájením léčby přípravky s obsahem metforminu. Pacienti s GFR < 60 ml/min: přípravek Xigduo se nedoporučuje používat. Účinnost dapagliflozinu je závislá na funkci ledvin a je snížena u středně těžké poruchy funkce ledvin a pravděpodobně neúčinná u těžké poruchy ledvin. Přípravek Xigduo se nesmí podávat pacientům s poruchou funkce jater. Zahajování léčby u pacientů ve věku 75 let a starších se v důsledku omezených terapeutických zkušeností nedoporučuje. **Kontraindikace:** Přípravek Xigduo je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku; s jakýmkoli typem akutní metabolické acidózy (laktátová, diabetická ketoacidóza); diabetickým předkomatózním stavem; závažným renálním selháním (GFR < 30 ml/min); akutními stavy, které potenciálně predisponují k alteraci funkce ledvin (dehydratace, závažná infekce, šok); akutním nebo chronickým onemocněním, které může vyvolat křakovou hypoxii; poruchou funkce jater; akutní intoxikací alkoholem, alkoholismem. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** V klinických studiích a v peregistračním období byly u pacientů léčených SGLT2 hlášený případy DKA. V případě nespecifických symptomů je třeba zvážit riziko DKA a před zahájením léčby dapagliflozinem je třeba zvážit rizikové faktory. Dapagliflozin se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu a je třeba sledovat rizika laktátové acidózy. Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale závažná metabolická komplikace v důsledku kumulace metforminu, složky Xigduo. Doporučuje se monitorovat funkce ledvin před zahájením podávání dapagliflozinu, obsaženém v přípravku Xigduo a dále alespoň jednou za rok. Nedoporučuje se podávat dapagliflozin pacientům, kterým jsou podávána kličková diuretika nebo pacientům s objemovou deplecí. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolat dapagliflozinem představovat riziko. Jako preventivní opatření se nedoporučuje podávat dapagliflozin pacientům souběžně léčeným pioglitazonem. Doporučuje se věnovat zvýšenou pozornost pacientům s již zvýšeným hematokritem. V případě výskytu jakéhokoli typu acidózy je třeba podávání přípravku Xigduo ihned přerušit a zahájit vhodná korektivní opatření. Přípravek Xigduo je třeba vysadit 48 hodin před elektivním chirurgickým zákrokem za použití celkové, subarachnoidální nebo epidurální anestezie. Přípravek Xigduo nemá být nasazen dříve než 48 hodin po zákroku a pouze po ověření normální funkce ledvin. Xigduo se musí vysadit před nebo v době vyšetření pomocí kontrastních látek s obsahem jódu a znovu nasadit 48 hodin po vyšetření a pouze po ověření normální funkce ledvin. Doporučuje se monitorovat případné kožní poruchy. Více informací viz SPC. Ve studiích s jiným SGLT2 byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulímem nebo inzulínovými sekretagogy, je vhodné zvážit snížení těchto přípravků, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Metformin–konzumace alkoholu a přípravků s alkoholem se má vyloučit. Doporučuje se pečlivě monitorování glykemické kontroly, pokud se souběžně podávají kalorienové léčivé přípravky, které se eliminují renální tubulární sekrecí. Je třeba provádět častější kontroly krevní glukózy při léčbě glukokortikoidy, diuretiky a beta-2-agonisty. Některé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci (např. NSAID, ACE, diuretika) a při jejich užívání je třeba monitorovat renální funkce. Nedoporučuje se monitorovat glykemií metodou stanovení 1,5-AG, neboť měření není u pacientů užívajících SGLT2 spolehlivé. **Těhotenství a kojení:** Xigduo se nesmí podávat v průběhu těhotenství ani kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykémie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s přípravky, které způsobují hypoglykémii. **Nežádoucí účinky:** S přípravkem Xigduo nebyly provedeny žádné terapeutické klinické studie, ale byla prokázána bioekvivalence přípravku Xigduo s dapagliflozinem a metforminem podávanými současně. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla hypoglykémie. Kombinovaná léčba se sulfonymocímovinou a přidání k inzulínu vykazovala vyšší frekvenci hypoglykémie. Často hlášenými nežádoucími účinky byly dále infekce pohlavních orgánů (vulvovaginální, balanitida) a močových cest, závrať, dysurie, polyurie, gastrointestinální poruchy, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu, dyslipidémie a vyrážka. U pacientů nad 65 let bylo hláseno více nežádoucích účinků, vztahujících se k poškození ledvin nebo selhání ledvin anebo k objemové depleci, ve srovnání s placebem. **Klinická účinnost a bezpečnost:** viz úplné znění SmPC. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevyžaduje. **Druh obalu a velikost balení:** PVC/PCTFE/Al blistr, 60, resp. 196 potahovaných tablet v neperforovaných blistrech. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/13/900/004, EU/1/13/900/010, EU/1/13/900/012 **Datum revize textu:** 23. 11. 2017. © AstraZeneca 2017. Registrovaná ochranná známka XIGDUO je majetkem AstraZeneca plc. Referenční číslo dokumentu: Z31 12017AP v1. Přípravek Xigduo® je v ČR částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, www.astrazeneca.cz

* Povolíme si s novými informacemi v textu. POUZE PRO ODBOURNOU VĚŘNOST.

Reference: 1. Data on file (IQVIA Data: IQVIA Longitudinal Prescription Data (LRX), January 2018 (Germany); IQVIA Total Patient Tracker, February 2018 (US); IQVIA Longitudinal Patient Databases (CSD LPD), February 2018 (UK); IQVIA Longitudinal Patient Databases (CSD LPD), December 2016 (Spain); IQVIA NPA Market Dynamics Data, April 2014-February 2018 (Japan); IQVIA Longitudinal Patient Database (LRX), March 2015 (Korea)). 2. Rosenstock J et al. Composite endpoint analysis of dapagliflozin versus saxagliptin as add-on therapy in patients with T2D inadequately controlled with metformin. Poster presented at the 14th Annual World Congress on Insulin Resistance, Diabetes & Cardiovascular Disease (WORDC), Los Angeles, CA, USA, December 1–3, 2016. 3. Bolinder U, Ljunggren O, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. Diabetes Obes Metab. 2014;16:159–169. 4. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2010; 375: 2223–2233. 5. www.suki.cz