

Výhledy a výzvy diabetologie

Novinky

Inzulin icodex podávaný jednou týdně otevírá novou éru v aplikaci inzulínu u diabetiků 2. typu.

str. 154

Novinky

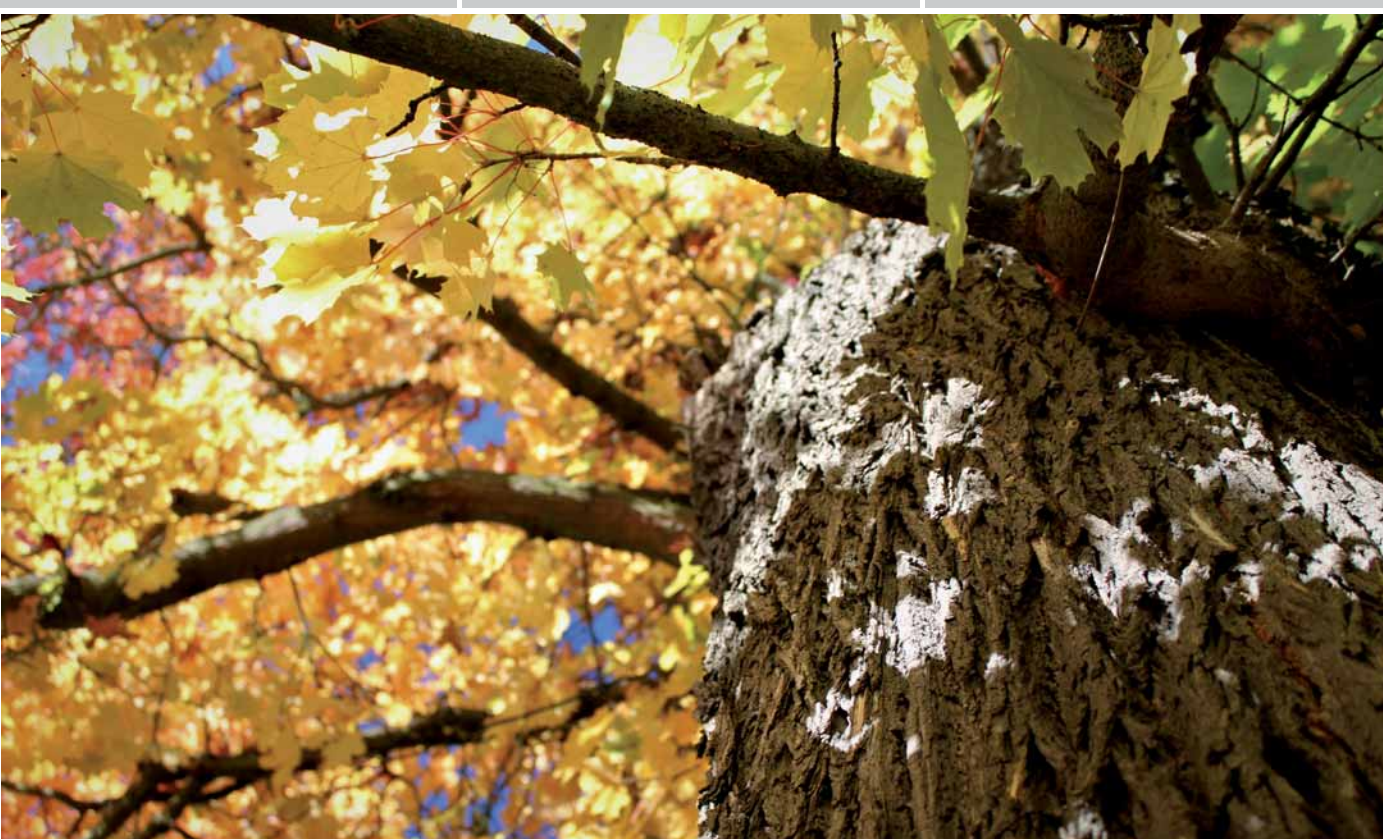
Chorobu modifikující léčba nově vzniklého diabetu 1. typu intralymfatickou injekcí glutamátdekarboxylázy se suplementací vitamínu D.

str. 162

Gerontodiabetologie

Riziko vzniku demence je u diabetiků o 60 % vyšší než u běžné populace a je vyšší u diabetiků s delší dobou trvání diabetu a jeho horší kompenzací.

str. 180



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

Pro pacienty s diabetem 2. typu



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



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

RYBELSUS®
semaglutid tablety

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

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

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

Složení: Rybelsus® 3 mg: jedna tableta obsahuje semaglutidum 3 mg. Rybelsus® 7 mg: jedna tableta obsahuje semaglutidum 7 mg. Rybelsus® 14 mg: jedna tableta obsahuje semaglutidum 14 mg. **Indikace:** léčba dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu ke zlepšení kontroly glykémie jako doplněk k dietním opatřením a cvičení: jako monoterapie, pokud je metformin považován za nevhodný v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací či v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě diabetu. Výsledky studie týkající se kombinací, zejména při zahájení léčby semaglutidem a při snížení inzulínu. Doporučuje se postupný přístup ke snížení inzulínu. V případě vynechání dávky semaglutidu je 3 mg jednou denně po dobu jednoho měsíce. Po jednom měsíci se má dávka zvýšit na udržovací dávku 7 mg jednou denně. Minimálně po jednom měsíci s dávkou 7 mg jednou denně se pro další zlepšení kontroly glykémie může dávka zvýšit na udržovací dávku 14 mg jednou denně. Maximální doporučená jednorázová dávka je 14 mg. Užívání dvou 7mg tablet k dosažení účinku dávky 14 mg nebylo hodnoceno a proto se nedoporučuje. Informace o přecházení mezi perorálním a s. c. semaglutidem viz SPC. Selfmonitoring glukózy v krvi pro nastavení dávky semaglutidu není nutný. Selfmonitoring glukózy v krvi je nezbytný k nastavení dávky s deriváty sulfonylurey a inzulínem, zejména při zahájení léčby semaglutidem a při snížení inzulínu. Doporučuje se postupný přístup ke snížení inzulínu. V případě vynechání dávky se má zapomenutá dávka vynechat a další dávka se má užít následující den. Rybelsus® je tableta k perorálnímu podání jednou denně. Má se užívat na lačný žaludek kdykoli během dne, tableta se má polykat celá a zapít douškem vody. Tablety se nesmí dělit, drtit ani kousat, protože není známo, zda to má vliv na absorpci semaglutidu. Pacienti mají počkat nejméně 30 min před jídem nebo pitím nebo užitím jiných perorálních léčivých přípravků. Čekání kratší než 30 min snižuje absorpci semaglutidu. **Zvláštní skupiny pacientů:** z důvodu věku není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s léčbou pacientů ≥ 75 let jsou omezené. U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené. Semaglutid se nedoporučuje u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin. U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. Při léčbě těchto pacientů semaglutidem je třeba dbát opatrnosti. Bezpečnost a účinnost semaglutidu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla doposud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** semaglutid se nesmí používat u pacientů s diabetem mellitem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy. Diabetická ketoacidóza byla hlášena u pacientů závislých na inzulínu, u nichž došlo k rychlému přerušení léčby nebo ke snížení dávky inzulínu při zahájení léčby agonistou receptoru GLP-1. Informace ohledně gastrointestinálních účinků, akutní pankreatitidy, hypoglykemie a diabetické retinopatie viz SPC. **Významné interakce:** Semaglutid zpoužďuje vyprazdňování žaludku, což může ovlivnit absorpci jiných perorálních léčivých přípravků. Ostatní interakce viz SPC. **Těhotenství a kojení:** ženám ve fertilním věku se při léčbě semaglutidem doporučuje používat antikoncepci. Semaglutid se nemá v těhotenství používat. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotní, léčba semaglutidem se musí přerušit. Vzhledem k dlouhému poločasů se léčba semaglutidem musí přerušit nejméně 2 měsíce před plánovaným těhotenstvím. Jelikož nelze vyloučit riziko pro kojené dítě, nemá se semaglutid během kojení používat. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly gastrointestinální poruchy, včetně nauzey, průjmu a zvracení. Závažná hypoglykemie byla pozorována především, když byl semaglutid používán s deriváty sulfonylurey nebo inzulínem. Další nežádoucí účinky jsou snížená chuť k jídlu, komplikace diabetické retinopatie, únava, zvýšené hladiny lipázy a amylázy, snížená hmotnost, zvýšená srdeční frekvence, cholelitiáza, akutní pankreatitida. Ostatní viz SPC. **Balení:** A1/A1 blistry. **Uchovávání:**

Pokračování na další straně...

uchovávejte v původním blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování. **Doba použitelnosti:** 3 mg: 24 měsíců, 7 mg a 14 mg: 30 měsíců. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 3. dubna 2020. **Datum revize textu:** 11/2020. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** Rybelsus® 3 mg: EU/1/20/1430/002 (30 tablet), Rybelsus® 7 mg: EU/1/20/1430/005 (30 tablet), Rybelsus® 14 mg: EU/1/20/1430/008 (30 tablet). **Další informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Evropská 33c, 160 00, Praha 6.

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

Složení: liraglutidum 6 mg/ml, injekční roztok v předplněném peru. Jedno předplněné pero obsahuje liraglutidum 18 mg ve 3 ml. **Indikace:** léčba dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 10 let s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu jako doplněk k dietě a cvičení: jako monoterapie, pokud je metformin považován za nevhodný v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací či jako doplněk k dalším antidiabetikům. Výsledky studií týkající se kombinací, vlivů na kontrolu glykemie a na kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC body 4.4, 4.5 a 5.1. **Dávkování a způsob podání:** počáteční dávka je 0,6 mg liraglutidu denně. Minimálně po jednom týdnu má být dávka zvýšena na 1,2 mg. Na základě klinické odpovědi lze u některých pacientů předpokládat přínos při zvýšení dávky ze 1,2 mg na 1,8 mg. Proto pro další zlepšení kontroly glykemie se minimálně po jednom týdnu může zvýšit dávka na 1,8 mg. Denní dávky vyšší než 1,8 mg se nedoporučují. V případě, že je přípravek Victoza přidán k terapii sulfonylmočovinou nebo inzulinem, je třeba zvážit snížení dávky sulfonylmočoviny nebo inzulinu, aby se zmenšilo riziko hypoglykemie (viz bod 4.4). Kombinovaná terapie se sulfonylmočovinou nebo thiazolidinonem je platná pouze pro dospělé pacienty. Selfmonitoring glukózy v krvi pro nastavení dávky přípravku Victoza® není nutný. Monitorování glykemie pacientem je nutné kvůli úpravě dávky derivátu sulfonylmočoviny a inzulinu zejména po zahájení léčby přípravkem Victoza® a snížení dávky inzulinu. Doporučuje se postupně snižovat dávky inzulinu. **Zvláštní skupiny pacientů:** U dospívajících a dětí ve věku od 10 let není nutná úprava dávky. U dětí mladších 10 let nejsou dostupné žádné údaje. U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Nejsou žádné zkušenosti s léčbou pacientů v konečném stadiu selhání ledvin. Použití přípravku Victoza® u těchto pacientů se proto nedoporučuje. U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není doporučena žádná úprava dávky. Použití přípravku Victoza® se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Způsob podání: Victoza® nesmí být podána intravenózně nebo intramuskulárně. Victoza® se podává jedenkrát denně kdykoli v průběhu dne, nezávisle na jídle, a může být aplikována subkutánně do břicha, stehna nebo horní části paže. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** liraglutid nesmí být používán u pacientů s diabetem mellitem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy. Liraglutid není náhrada za inzulin. U pacientů se závislostí na podávání inzulinu byla po rychlém vysazení nebo snížení dávky inzulinu hlášena diabetická ketoacidóza (viz bod 4.2). S podáváním pacientům se zánětlivým onemocněním a diabetickou gastroparézou jsou pouze omezené zkušenosti. Používání liraglutidu není u těchto pacientů doporučeno. Nejsou žádné terapeutické zkušenosti s podáváním pacientům s městnavým srdečním selháním třídy IV podle New York Heart Association (NYHA). Liraglutid proto není pro použití u těchto pacientů doporučován. Akutní pankreatitida: při použití agonistů GLP-1 receptoru byla pozorována akutní pankreatitida. Pacienti musí být informováni o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy. Je-li podezření na pankreatitidu, musí být liraglutid vysazen. Pokud je akutní pankreatitida potvrzena, nesmí být léčba liraglutidem znovu zahájena. V klinických studiích byly hlášeny nežádoucí účinky na štítnou žlázu jako například zvětšení štítné žlázy, a to zvláště u pacientů s již dříve existujícím onemocněním štítné žlázy. Liraglutid proto musí být u těchto pacientů používán s opatrností. Pacienti užívající liraglutid musí být upozorněni na potenciální riziko dehydratace v případě gastrointestinálních nežádoucích účinků a musí být seznámeni s bezpečnostními opatřeními, která mají učinit, aby zabránili úbytku tekutin. **Významné interakce:** in vitro je u liraglutidu prokázán velmi nízký potenciál pro farmakokinetické interakce s jinými léčivými látkami s vlivem na cytochrom P450 a vazbu na plasmatické proteiny. Další viz SPC. **Těhotenství a kojení:** přípravek Victoza® nesmějí užívat těhotné ženy, ženy plánující těhotenství a kojící ženy. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly gastrointestinální poruchy, infekce a infestace. Dalšími častými nežádoucími účinky jsou cholelitiáza a cholecystitida (méně časté), bolest hlavy, zvracení, dyspepsie, bolest v horní části břicha, zácpa, gastritida, nadýmání, bráništní distenze, gastroezofageální refluxní choroba, bronchitida, nasofaryngitida, závrať, únava, anorexie, snížená chuť k jídlu, reakce v místě vpichu, bránišní diskomfort, bolest zubů, zrychlený srdeční tep, hypoglykemie, **zpožděné vyprazdňování žaludku*. Po uvedení přípravku Victoza® na trh bylo hlášeno několik případů anafylaktických reakcí. U pacientů léčených liraglutidem byly hlášeny známky a příznaky dehydratace včetně poruchy funkce ledvin a akutního selhání ledvin. U pacientů užívajících přípravek Victoza® v kombinaci se sulfonylmočovinou nebo inzulinem může být zvýšené riziko hypoglykemie, jež může být zmenšeno snížením dávky sulfonylmočoviny nebo inzulinu. Během dlouhodobých kontrolovaných klinických studií fáze 3 s přípravkem Victoza® bylo hlášeno několik případů akutní pankreatitidy (< 0,2 %). Pankreatitida byla rovněž hlášena po uvedení přípravku na trh. Zvýšené hladiny lipázy, zvýšené hladiny amylázy (Pouze z kontrolovaných klinických studií fáze 3b a 4, kde byly měřeny). **Předávkování:** bylo hlášeno až 40násobné (72 mg) předávkování oproti doporučené udržovací dávce. **Hlášené příhody zahrnovaly těžkou nauzeu, zvracení, průjem a těžkou hypoglykémii*. Má být zahájena vhodná podpůrná léčba podle klinických známek a příznaků, které se u pacienta vyskytnou. **Pacienta je nutno pozorovat s ohledem na klinické příznaky dehydratace a musí být monitorována hladina glukózy v krvi*. **Balení:** zásobní vložka v jednorázovém multidávkovacím předplněném peru. Jedno předplněné pero obsahuje 18 mg liraglutidu ve 3 ml. Velikost balení: 2 nebo 3 předplněná pera. **Uchování:** v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Neuchovávejte v blízkosti mrazicího oddílu. Po prvním použití: uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Ponechávejte uzáver na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** 30 měsíců, po prvním použití: 1 měsíc. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 30. 6. 2009. **Datum revize textu:** 09/2020. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** EU/1/09/529/002. **Další informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Evropská 33c, 160 00 Praha 6.

* Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku

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

C221RYB00111

OCHRAŇTE SRDCE A LEDVINY, ZACHRAŇTE ŽIVOT^{1*}

JEDINÝ GLIFLOZIN SCHVÁLENÝ PRO 3 INDIKACE^{1-4*}

forxiga.
(dapagliflozin)

**Jediný gliflozin, který snížil
KV a celkovou mortalitu**

**u pacientů s HFrEF
bez ohledu na
přítomnost DM2^{1-4,6-8}**

**Chrání
srdce a ledviny
před komplikacemi¹**

NOVINKA
**První a jediný gliflozin
schválený pro léčbu
pacientů s CKD
bez ohledu na
přítomnost DM2¹⁻⁵**



NOVINKA
**Nově možné nasadit u pacientů
s eGFR \geq 25 ml/min ve všech indikacích¹**

* Forxiga je indikována: - k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí, - k léčbě dospělých pacientů při nedostatečné kontrole diabetu mellitu 2. typu jako přídavná léčba k dietě a fyzické aktivitě, - k léčbě chronického onemocnění ledvin.

CKD - chronické onemocnění ledvin; SGLT2i - SGLT2 inhibitor; DM2 - diabetes mellitus 2. typu; HF - srdeční selhání; KV - kardiovaskulární; HFrEF - srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; eGFR - odhadovaná glomerulární filtrace.

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

Reference: 1. SPC Forxiga. 2. SPC Invokana. 3. SPC Jardiance. 4. SPC Steglatro. 5. Tisková zpráva AstraZeneca, publikováno 9. 8. 2021, dostupné: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/forxiga-approved-in-the-eu-for-ckd.html>. 6. McMurray JJV et al. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008. 7. Zannad F et al. The Lancet. Published Online August 30, 2020, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9). 8. Packer M, et al. N Engl J Med 2020; 383:1413-1424, DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.

Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA® 10 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: Dapagliflozinum propandiolium monohydricum odpovídající dapagliflozinu 10 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktózy. **Terapeutické indikace:** Diabetes mellitus 2. typu (DM2) - u dospělých pacientů - jako přídavná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykémie - jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance; - jako přídavná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě DM2. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykémie a kardiovaskulární přírůdky a studované populace viz SPC. **Srdeční selhání (SS)** - k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí. **Chronické onemocnění ledvin (CKD)** - k léčbě dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin. **Dávkování a způsob podání:** DM2 - 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovými sekretogy, lze uvažovat o jejich snížení dávce, aby se snížilo riziko hypoglykémie. SS, CKD - 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Přípravek se podává perorálně, jednou denně, kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo. Tablety se polykají celé. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Není nutná úprava dávky s ohledem na funkci ledvin. Nedoporučuje se zahájit léčbu dapagliflozinem u pacientů s eGFR $<$ 25 ml/min. Účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy závisí na funkci ledvin, a je snížena u pacientů s eGFR $<$ 45 ml/min a pravděpodobně chybí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a je třeba zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykémie. Forxiga 10 mg se nedoporučuje k léčbě SS a CKD u pacientů s DM1. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu. Nedoporučuje se upravovat dávku dle věku. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolat dapagliflozinem představitelné riziko. U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni s ohledem na riziko DKA. Více informací viz SPC. Pokud se vyskytnou známky nebo symptomy ketoacidózy, mají být pacienti poučeni, aby si změnilí hladiny ketonů. Po uvedení přípravku SGLT2i na trh byly u pacientů hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perineae (Fournierova gangrén) - jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladnou léčbu a je třeba poučit pacienta. Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest. Zkušenosti s dapagliflozinem u pacientů s SS ve třídě IV podle NYHA jsou omezené. Některé zkušenosti s dapagliflozinem v léčbě CKD u pacientů bez diabetu, kteří nemají albuminurii. Pacienti s albuminurií mohou mít z léčby dapagliflozinem větší prospěch. Ve studiích pacientů s DM2 s SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. Starší pacienti (\geq 65 let) mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece. Pacienti léčení dapagliflozinem budou mít pozitivní výsledek testu na glukózu v moči, což je dáno mechanismem účinku léčivé látky. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Nedoporučuje se monitorovat glykémii metodou stanovení 1,5-AG, neboť měření není u pacientů užívajících SGLT2i spolehlivé. **Těhotenství a kojení:** Některé dostupné údaje o použití dapagliflozinu u těhotných žen. Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit. Není známo, zda se dapagliflozin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Forxiga nemá žádný vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykémie, pokud je užívají s inzulínem nebo inzulínovými sekretogy, jejich frekvence se zvyšuje při kombinaci se SGLT2i s inzulínem. Dalšími častými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, závrať, dysurie, polyurie, polyurie, bolest zad, zvýšené hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidémie a vyrážka. Méně časté jsou plísňové infekce, objemová deplece, žízeň, zácpa, suchost v ústech, nykturie, vulvovaginální pruritus, pruritus genitálu, zvýšený kreatinin či zvýšená močovina v krvi, snížená tělesná hmotnost, zvýšená DKA (při použití u DM2), velmi vzácné angioedém. U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangrén. Celkový bezpečnostní profil dapagliflozinu u pacientů s SS a CKD odpovídá známému bezpečnostnímu profilu dapagliflozinu. Dapagliflozin 10 mg se nemá používat k léčbě pacientů s DM1. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nenížaduje se. **Druh obalu a velikost balení:** Dávkování viz SPC. **Registrační číslo:** EU/1/12/795/007-008, EU/1/12/795/009-010. **Datum revize textu:** 5. 8. 2021. © AstraZeneca 2021. Registrovaná ochranná známka FORXIGA je majetkem AstraZeneca plc. Referenční číslo dokumentu: 05082021AP1. Přípravek Forxiga 10 mg je v ČR částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Na trhu nemusí být aktuálně dostupná všechna balení. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, <http://www.astrazeneca.cz>.

CZ-2627 | Datum přípravy: 9/2021

AstraZeneca Czech Republic s. r. o.

U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, www.astrazeneca.cz

AstraZeneca

Vydavatel

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

Vedoucí redaktor

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Redakční rada

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

Odborný redaktor

MUDr. Zuzana Zafarová

Jazykový redaktor

Milan Jablonský

Sazba

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

Tisk

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

Foto na titulní straně:
archív čtenáře časopisu



OBSAH

Editorial str. 151

Novinky ze světové odborné literatury str. 152

- Dapagliflozin prokázal přínos a je schválen u pacientů s chronickým onemocněním ledvin s diabetem i bez diabetu 2. typu – *komentář prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA*
- Inzulín icodex 1x týdně v porovnání s inzulinem glargin U100 1x denně u pacientů s diabetem 2. typu – *komentář prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.*
- Vliv křehkosti pacientů s diabetem 2. typu na výsledky intenzivní antihyperglykemické a antihypertenzní léčby – *komentář MUDr. Martina Nováková*
- Vliv semaglutidu na postprandiální metabolismus glukózy a lipidů a vyprazdňování žaludku u pacientů s diabetem 2. typu – *komentář prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.*
- Přesnost kontinuálního monitorování glukózy pomocí Dexcom G6 u hospitalizovaných pacientů s diabetem – *komentář prof. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D., FRCP (Edin)*
- Léčba nově vzniklého diabetu 1. typu intralymfatickou injekcí glutamát dekarboxylázy se suplementací vitamínu D – *komentář prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.*
- Genetická predispozice k diabetu a inzulínové rezistenci může být spojena s vyšším rizikem srdečního selhání – *komentář prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA*

Zprávy z kongresů str. 166

- Zpráva z vybraných přednášek ze symposia Mýty, omyly a pravdy v diabetologii
- Semaglutid – jediný GLP-1 RA v tabletě i v injekci
- Zkušenosti s FreeStyle Libre
- Semaglutid jako první perorální GLP-1 agonista v léčbě diabetu 2. typu

OBSAH

Gerontodiabetologie str. 178

- Souhrn doporučení ADA pro péči o geriatrické pacienty s diabetem
- Gerontodiabetologie nebo geriatrická diabetologie?
- Souvislost glykemické kompenzace a diabetických komplikací s rozvojem demence – *komentář doc. MUDr. Iva Holmerová, Ph.D.*

Diabetologická ordinace

3. tisíciletí str. 182

- Časný záchyt diabetické retinopatie s využitím non-mydiatické fundus kamery v ambulanci diabetologa – výsledky pilotního projektu.
- Inzulín 1x týdně

Aktuální statistiky str. 187

- Vývoj preskripce antidiabetik v USA v letech 2015–2019

Odmítnutí odpovědnosti

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

Léky a dávkování

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

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

© AT Mediprint, s.r.o., 2021



4 důvody proč zvolit Glucophage[®] XR

**Velikost
tablety^{1,2}**

**Zahajovací
dávka 500
i 750 mg¹**

**Vyšší
adherence
díky
jedné denní
dávce^{3,4}**

**Dávkování
až 3x
750 mg¹**

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:** 7. 1. 2021. 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. Data on file. 3. Paes AHP et al. Diabetes care 1997;20(10):1512-1517. 4. Donnelly LA et al. Diab Obes Metab 2009;11:338-342.

CZ/GLUP/1219/0010a





DIABETOLOGIE 2022: **PROJEKT GENERACE**

...JIŽ BRZY!



www.projektgenerace.cz

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



Nevím proč, ale pokaždé, když mám psát úvodník či komentář k problematice některého z oborů, které vycházejí z rodiny „královny interny“, docházím ke stejným závěrům. Lhostejno, zda se jedná o kardiologii, endokrinologii, metabolická onemocnění, nebo jako dnes, o diabetologii. Na nemocného, na chorobu (zdravotní stav), ale také na odborné sdělení v časopisu či na konferenci je třeba pohlížet komplexně. Nejen úzkým (a velmi přesným) pohledem jedné specifické problematiky, ale pohledem široké sítě vzájemně provázaných otázek a odpovědí. Co tato, trochu komplikovaná konstrukce, znamená? Přesně to, co se pokusím popsat v následujících řádcích.

Podívejme se jen na nadpisy klíčových článků a komentářů tohoto čísla *Výhledů a výzev diabetologie*. Hned první článek se zabývá diabetem 2. typu, popisuje komplexněji metabolické cesty, a především končí diagnózou dříve v oblasti diabetologie nepřilíš frekventně diskutovanou: srdečním selháním. A to opomím genetický aspekt zmíněného článku.

Hned následující článek je zaměřen na problematiku semaglutidu. GLP-1 agonisté jsou léky, které mají cíle opravdu velmi různorodé. Léčba diabetu mellitu je jen jedním z nich. Stále více je zdůrazňován jejich efekt antiobezitický, a nejen tyto efekty se odrážejí ve zlepšení kardiovaskulární prevence. Jak se na dnes asi nejvíce zdůrazňovaném účinku kardiovaskulárním podílí ovlivnění lipidového a lipoproteinového metabolismu.

To, co bylo řečeno v předchozím odstavci, platí prakticky bez výjimky i pro skupinu gliflozinů. Kromě

kardiovaskulárních účinků je v předloženém sdělení zdůrazněno pozitivní působení dapagliflozinu u nemocných s chronickým onemocněním ledvin.

Zcela zásadním a narůstajícím problémem stárnoucí populace (především ve vyspělých zemích euroatlantické civilizace) je demence, a je skutečně jen dobře, že se i tato problematika stala subjektem tohoto čísla *„Výhledů a výzev“*.

Hypertenze a její léčba u nemocných s diabetem mellitem není tématem nejnovějším, aktuálnost mu ale vůbec nechybí.

Ještěže toto číslo našeho časopisu obsahuje článek o inzulinoterapii, a také představuje nejmodernější přístupy v kontinuální monitoraci glykemie za využití sofistikovaných technologií. Takže přece jen zůstáváme na poli diabetologie ☺?

Na druhé straně nelze přehlédnout fakt, že ani v časopise zmiňované, dnes již tradiční diabetologické sympozium v Průhonicích, nebylo zdaleka jen o diabetu a glykemii.

Takže bych možná mohl/chtěl/měl uzavřít, že se diabetologie z jedné strany rozvíjí jako superspecializovaný obor, ale současně se vrací do lůna velké matky INTERNY, a toto číslo VVD je toho důkazem. Možná má ovšem pravdu paní docentka Alena Šmahelová, která nedávno (asi trochu s nadsázkou) říkala, že tím velkým základem je diabetologie, která pak prorůstá do mnoha dalších oborů, včetně interny. Takže: Kdo ví ☺?

Hezké čtení

Richard Češka



Dapagliflozin prokázal přínos a je schválen u pacientů s chronickým onemocněním ledvin s diabetem i bez diabetu 2. typu

Studie DAPA-CKD prokázala příznivý vliv dapagliflozinu na renální funkce pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) nezávisle na přítomnosti diabetu 2. typu (DM2).¹ V letošním roce byla publikována analýza výsledků u podskupin pacientů s diabetem a bez diabetu a u podskupin rozdělených podle příčiny CKD.²

Design studie DAPA-CKD

DAPA-CKD¹ byla multicentrická, randomizovaná (v poměru 1 : 1), dvojitě zaslepená studie, která proběhla ve 21 zemích a zařadila 4 304 pacientů s CKD stadia 2–4 léčených ACEI nebo ARB nezávisle na přítomnosti DM2. Pacienti museli mít odhadovanou glomerulární filtraci (GFR) 25–75 ml/min/1,73 m² a poměr albumin (mg) : kreatinin (g) 200–5 000. Pacientům byl ke stávající medikaci přidán buď dapagliflozin v dávce 10 mg 1x denně, nebo placebo. Primární složený sledovaný parametr zahrnoval trvalé snížení eGFR o ≥ 50 % nebo dosažení terminálního stadia selhání funkce ledvin nebo úmrtí z renálních či kardiovaskulárních (KV) příčin.

Výsledky základní části studie DAPA-CKD

Během mediánu sledování 2,4 roku (rozmezí 2,0–2,7 roku) snížil dapagliflozin v porovnání s placebem relativní výskyt primárního sledovaného parametru o 39 % (HR = 0,61, 95% CI 0,51–0,72, $p < 0,0001$). Dapagliflozin vedl k významnému poklesu incidence i u dalších sledovaných parametrů. U renálního složeného parametru, zahrnujícího trvalé snížení eGFR o ≥ 50 % nebo dosažení terminálního stadia selhání funkce ledvin nebo úmrtí z renálních příčin, se jednalo o relativní pokles o 44 % (95% CI 0,45–0,68, $p < 0,001$), u složeného parametru zahrnujícího úmrtí z KV příčin nebo hospitalizaci pro srdeční selhání o relativní po-

kles o 29 % (95% CI 0,55–0,92, $p = 0,009$) a u celkové mortality o relativní pokles o 31 % (95% CI 0,53–0,88, $p = 0,004$). Bezpečnost a snášenlivost dapagliflozinu odpovídaly dříve potvrzenému bezpečnostnímu profilu a výskyt nežádoucích účinků byl srovnatelný s placebem.

Výsledky analýzy podskupin s diabetem a bez diabetu

V lednu 2021 byla v časopise *Lancet* publikována analýza výskytu primárních i sekundárních sledovaných parametrů u předem definovaných podskupin pacientů ze studie DAPA-CKD. DM2 mělo 68 % účastníků této studie, z nichž byla ve 14 % CKD důsledkem diabetické nefropatie. Snížení relativního rizika primárního složeného sledovaného parametru bylo podobné u pacientů s DM2 (HR = 0,64, 95% CI 0,52–0,79) i bez DM2 (HR = 0,50, 0,35–0,72, $p_{\text{pro interakci}} = 0,24$). Podobně tomu bylo i u sekundárních sledovaných parametrů. Relativní riziko renálního složeného parametru snížil dapagliflozin o 43 % u diabetiků (95% CI 0,45–0,73) a o 49 % u nediabetiků (95% CI 0,34–0,75, $p_{\text{pro interakci}} = 0,57$) a relativní riziko úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání o 30 % u diabetiků (95% CI 0,53–0,92) a o 21 % u nediabetiků (95% CI 0,40–1,55, $p_{\text{pro interakci}} = 0,78$). Podíl pacientů se závažnými nežádoucími příhodami a s nežádoucími příhodami, které vedly k vysazení léčby, byl u pacientů s DM2 i bez DM2 srovnatelný.

Přínos dapagliflozinu z hlediska snížení výskytu primárního i sekundárních sledovaných parametrů byl také zjištěn nezávisle na tom, zda byla příčinou CKD diabetická nefropatie, glomerulonefritida, ischemická/hypertenzní CKD nebo CKD jiné/ /neznámé příčiny.



Schválená indikace dapagliflozinu v léčbě CKD u pacientů s diabetem i bez diabetu

Na základě výsledků studie DAPA-CKD je dapagliflozin (Forxiga®, AstraZeneca) od 9. srpna 2021 jako první inhibitor SGLT2 schválen v EU k léčbě CKD u dospělých bez ohledu na přítomnost DM2. Kromě CKD je dapagliflozin schválen u pacientů s diabetem 2. typu ke zlepšení glykemické kompenzace (na základě výsledků studie DECLARE-TIMI)³ a u pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí bez ohledu na přítomnost diabetu (na základě výsledků studie DAPA-HF).⁴

Komentář

Renoprotektivní účinky dapagliflozinu byly prokázány již ve studii DECLARE-TIMI s primárně kardiovaskulárními endpointy a nízkým renálním rizikem.¹

První studií s inhibitory SGLT2 u diabetiků 2. typu s primárně renálními endpointy a vysokým renálním rizikem byla studie CREDENCE, která prokázala renoprotektivní účinky canagliflozinu u pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací 30 ml/min/1,73 m².²

Ve studii DAPA-CKD byl ale dolní limit odhadované glomerulární filtrace pro zařazení do studie 25 ml/min/1,73 m² a 14,5 % zařazených pacientů mělo odhadovanou glomerulární filtraci nižší než 30 ml/min/1,73 m². Studie DAPA-CKD tedy významně rozšířila spektrum pacientů, kteří mohou benefitovat z léčby inhibitorem SGLT2 o pacienty s pokročilejší renální insuficiencí.

Zcela zásadním a novým přínosem studie DAPA-CKD byl průkaz opravdu dramatického renoprotektivního účinku také u pacientů s nediabetickým onemocněním ledvin, kterých bylo mezi pacienty randomizovanými do studie DAPA-CKD 32,5 %. Zatímco u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin máme doklady kromě inhibice systému renin-angiotenzin (studie IDNT)³ také pro (méně výrazný) renoprotektivní účinek pro inhibitor ET_A receptoru



Zdroje:

1. Heerspink HJL, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020; 383(15): 1436–1446.
2. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Jan; 9(1): 22–31.
3. Wiviott SD, et al.; for the DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type-2 diabetes [article and supplementary appendix]. *N Engl J Med.* 2019; 380: 347–357.
4. McMurray J, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381: 1995–2008.

pro endotelin atrasentan (studie SONAR)⁴ a nesteroidní selektivní inhibitor mineralokortikoidního receptoru finerenon (studie FIDELIO),⁵ pro pacienty s nediabetickým onemocněním zatím máme k dispozici jen více než dvacet let staré důkazy pro účinnost inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu.⁶ Ve studii DAPA-CKD přitom byla naprostá většina pacientů léčena inhibitory systému renin-angiotenzin, příznivý účinek dapagliflozinu byl tedy k inhibici systému renin-angiotenzin aditivní.

Renoprotektivní účinek dapagliflozinu byl ve studii DAPA-CKD konzistentní v celém spektru léčených pacientů: byl srovnatelný u pacientů s albuminurií vyšší a nižší než 1 000 mg/kg, i u pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací nižší a vyšší než 45 ml/min/1,73 m².

Diabetici 2. typu s chronickým onemocněním ledvin, ale i nediabetici s chronickým onemocněním ledvin, mají vysokou kardiovaskulární morbiditu i mortalitu. Velmi důležité je tedy, že dapagliflozin ve studii DAPA-CKD také snížil celkovou mortalitu a kardiovaskulární morbiditu (hospitalizace pro srdeční selhání) i mortalitu.

Léčba dapagliflozinem byla ve vysoce rizikové populaci s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 2–4 velmi dobře tolerována. U pacientů s diabetem 2. typu léčených dapagliflozinem nebyly zaznamenány žádné případy diabetické ketoacidózy, a u nediabetiků léčených dapagliflozinem nebyl



zaznamenán žádný případ těžké hypoglykemie. Výskyt nežádoucích účinků byl srovnatelný s placebem, což je v klinických studiích opravdu výjimečné.

Výsledky studie DAPA-CKD mají pro nefrologii zcela zásadní význam a mají potenciál přispět k výraznému zlepšení prognózy pacientů s diabetickým i nediabetickým chronickým onemocněním ledvin.

Nová KDIGO doporučení pro léčbu diabetického onemocnění ledvin⁷ doporučují léčbu SGLT2 inhibitory u všech pacientů s diabetickým onemocněním ledvin. Na základě studie DAPA-CKD by měla být léčba dapagliflozinem dostupná i pro nediabetické pacienty s chronickým onemocněním ledvin v riziku progresu chronické renální insuficience.

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Zdroje:

1. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019, 380: 347–357.
2. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019, 380: 2295–306.
3. Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001, 345: 870–8.
4. Heerspink HJL, Parving H-H, Andress DL et al. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019, 393: 1937–47.
5. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020, 383: 2219–29.
6. The GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997, 349: 1857–63.
7. KDIGO Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2020, 98 (4S): S1–S115.

Inzulin icodec 1x týdně v porovnání s inzulinem glargin U100 1x denně u pacientů s diabetem 2. typu

V časopise *Diabetes Care* byly letos v létě publikovány výsledky dvou studií, které porovnávaly inzulin icodec podávaný 1x týdně s inzulinem glargin U100 podávaným 1x denně. V jedné z nich vedlo převedení pacientů s diabetem 2. typu nedostatečně kompenzovaných na bazální inzulin na inzulin icodec k účinné kontrole glykemie při dobré snášenlivosti a s vyšším procentem času v cílovém rozmezí glykemie (TIR, time in range) v porovnání s inzulinem glargin U100 v 15. a 16. týdnu studie. Ve druhé ze studií byly porovnávány

3 režimy titrace inzulinu icodec a inzulinu glargin U100 u diabetiků 2. typu nedostatečně kompenzovaných při léčbě antidiabetiky. Všechny režimy vykázaly dobrou účinnost a bezpečnost, přičemž nejvyššího průměrného procenta TIR (83 %) bylo dosaženo při titraci dávky inzulinu icodec k cílové hodnotě samostatně měřené glykemie před snídaní 4,4–7,2 mmol/l s úpravou ± 28 jednotek/týden.

Porovnání inzulinu icodec s inzulinem glargin U100 u diabetiků 2. typu



nedostatečně kompenzovaných na bazálních inzulinu¹

Tato multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná studie fáze II zařadila pacienty s diabetem 2. typu nedostatečně kompenzované při léčbě bazálním inzulinem (HbA_{1c} 53–85,5 mmol/mol). Porovnávala 1x týdně podávaný inzulin icodec s úvodní nasycovací dávkou (zdvojnásobení 1. dávky), inzulin icodec bez nasycovací dávky a inzulin glargin U100. Primárním sledovaným parametrem bylo % TIR 3,9–10,0 mmol/l v 15. a 16. týdnu léčby dle kontinuálního monitorování glukózy (CGM).

TIR během 15. a 16. týdne dosáhl 72,9 % u inzulinu icodec s nasycovací dávkou, 66,0 % u inzulinu icodec bez nasycovací dávky a 65,0 % u inzulinu glargin U100. Statisticky významný rozdíl z hlediska tohoto parametru byl zjištěn ve prospěch inzulinu icodec s nasycovací dávkou v porovnání s inzulinem glargin U100. Průměrný HbA_{1c} klesl ze 62,8 na 54,4 mmol/mol ve skupině s inzulinem icodec s nasycovací dávkou a na 57,6 mmol/mol ve skupině s inzulinem glargin U100. Výskyt nežádoucích příhod a hypoglykemií byl ve všech skupinách srovnatelný.

Porovnání různých režimů titrace inzulinu icodec a inzulinu glargin U100 u diabetiků 2. typu nedostatečně kompenzovaných při léčbě antidiabetiky²

V této otevřené studii byli pacienti s diabetem 2. typu a HbA_{1c} 53–85,5 mmol/mol při léčbě antidiabetiky randomizováni k jednomu ze tří titrač-

ních režimů inzulinu icodec 1x týdně k cílové hodnotě samostatně měřené glykemie před snídaní: A) 4,4–7,2 mmol/l s úpravou ± 21 jednotek/týden, B) 4,4–7,2 mmol/l, ± 28 jednotek/týden, nebo C) 3,9–6,0 mmol/l, ± 28 jednotek/týden, nebo k titraci inzulinu glargin U100 1x denně k cílové hodnotě glykemie 4,4–7,2 mmol/l s úpravou ± 4 jednotky/týden. Primárním sledovaným parametrem bylo % TIR 3,9–10,0 mmol/l dle CGM.

Po 16 týdnech léčby se TIR ve všech skupinách zvýšil, a to z 57,0 na 76,6 % při titraci inzulinu icodec A, z 55,2 na 83,0 % při titraci B, z 55,2 na 80,9 % při titraci C a z 51,0 na 80,9 % při podávání inzulinu glargin U100. Ve skupině s titrací inzulinu icodec B byl TIR významně větší než ve skupině s inzulinem glargin U100 ($p = 0,005$). Léčba byla bezpečná, neobjevily se žádné nové bezpečnostní signály, ani žádné příhody těžké hypoglykemie.

Závěr

Výsledky těchto studií dokládají účinnost a dobrou snášenlivost inzulinu icodec podávaného 1x týdně v léčbě pacientů s diabetem 2. typu nedostatečně kompenzovaných při dosavadní léčbě.

Zdroje:

1. Bajaj HS, Bergenstal RM, Christoffersen A, et al. Switching to Once-Weekly Insulin Icodec Versus Once-Daily Insulin Glargine U100 in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Daily Basal Insulin: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2021 Apr 19; 44(7): 1586–1594.
2. Lingvay I, Buse JB, Franek E, et al. A Randomized, Open-Label Comparison of Once-Weekly Insulin Icodec Titration Strategies Versus Once-Daily Insulin Glargine U100. *Diabetes Care*. 2021 Apr 19; 44(7): 1595–1603.

Komentář

Insulin icodec snižuje počet dávek bazálního inzulinu během roku

Nasazení bazálního inzulinu u pacienta s diabetem 2. typu vedlo vždy k diskusím, kdy začít. Při nepostačující kompenzaci



diabetu perorálními antidiabetiky je využití bazálního inzulinu obvykle metodou volby. Dosud se vedle bazálních humánních inzulinů stále více používají bazální analoga, která se aplikují jednou denně. I když je aplikace jednoduchá, pro některé pacienty dosud léčené jen tabletami znamená určitou změnu v náhledu na jejich onemocnění. U starších jedinců může skýtat aplikace problém v zapomínání nebo v potřebě zajistit podání



druhou osobou. Inzulin icodec firmy Novo Nordisk tak představuje novou cestu, neboť aplikace jednou týdně může pacientovi výrazně usnadnit život s inzulínem.

Inzulin icodec vytváří depo při vazbě na albumin, z něhož se pomalu uvolňuje, a tím se prodlužuje jeho poločas působení. Obě uvedené studie porovnaly inzulin icodec (700 j/ml) aplikovaný jednou týdně s inzulínem glargin (100 j/ml), přičemž zhodnotily jednak různou titrací dávky ve vztahu k dosažovaným glykemiím nalačno, jednak porovnaly aplikaci icodecu s „posilovací“ úvodní dávkou anebo bez ní. K hodnocení efektu inzulínů srovnávaných v 15.–16. týdnu aplikace se použilo kontinuálního monitorování glykemií (CGM) s posouzením času stráveného v požadovaném rozpětí glykemií (time in range, TIR). Zároveň byly hodnoceny i změny glykovaného hemoglobinu.

Dávka inzulínu icodec odpovídá sedmidenní dávce inzulínu glargin. Vzhledem k dosažení rovnovážného stavu při aplikaci inzulínu icodec během tří a čtyř týdnů byly o něco lepší výsledky dosaženy se zdvojenou (posilovací) úvodní dávkou než při použití normální sedmidenní dávky. Výsledky této studie demonstrovaly srovnatelný efekt icodecu s glarginem s minimálními rozdíly mezi skupinami, ale k nejlepšímu efektu na TIR došlo u icodecu aplikovaného s „posilovací“ dávkou.

Druhá studie se třemi algoritmy titrace inzulínu icodec podle různých cílových glykemií nalačno

ukázala minimální rozdíly, výbornou toleranci a bezpečnost vzhledem k výskytu hypoglykemií. V této studii byli pacienti dosud bez léčby inzulínem, tedy jen na perorálních antidiabetikách a po nasazení inzulínu došlo ve všech skupinách k výraznému zlepšení TIR. Největšího efektu bylo dosaženo ve skupině, kde icodec byl titrován stejně jako inzulin glargin (± 28 j. u inzulínu icodec, ± 4 j. u inzulínu glargin s cílovou glykemií nalačno 4,4–7,2 mmol/l).

Inzulin icodec tak otevírá novou éru v aplikaci inzulínu u diabetiků 2. typu. Jeho podání jednou týdně usnadňuje pacientům, ale i druhým osobám o ně pečujícím, práci se zajištěním jeho aplikace. Dosažené výsledky ukázaly jeho bezpečnost jak z hlediska minimálního výskytu hypoglykemií, tak i dalších vedlejších účinků. Jeho podstatně vyšší koncentrace odpovídající jednotýdennímu podání (7krát vyšší než u 100 j/ml inzulínu glargin) nezvyšuje objem aplikované dávky. Velmi pomalé uvolňování z albuminu nevede ke zhoršení účinku, který je srovnatelný s inzulínem glargin, a přitom dosahuje ještě o něco lepší kompenzace hodnocené pomocí senzoru.

Týdenní aplikace inzulínu může tudíž rozšířit a zjednodušit použití u řady, zejména starších, diabetiků 2. typu.

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

Vliv křehkosti pacientů s diabetem 2. typu na výsledky intenzivní antihyperglykemické a antihypertenzní léčby

Retrospektivní analýza dat ze studie ADVANCE umožnila posoudit výskyt diabetických komplikací a hypoglykemie, mortalitu a potřebu vysazení antihypertenziv u pacientů s diabetem 2. typu s inten-

zivním a standardním režimem léčby v závislosti na jejich křehkosti, definované jako index křehkosti (FI, frailty index) > 0,21.



Metody

Analyzovány byly údaje 11 140 účastníků studie ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) s diabetem 2. typu průměrného věku 65,8 roku, z nichž bylo 42,5 % žen. Křehkost byla zjištěna u 25,7 % z nich. K porovnání výskytu primárních (mikrovaskulární a makrovaskulární komplikace) a sekundárních sledovaných parametrů (kardiovaskulární mortalita, celková mortalita, výskyt těžké hypoglykemie, vysazení antihypertenziv z důvodu hypotenze/ závratí) při intenzivní kompenzaci glykemie (cíl $HbA_{1c} \leq 47,5$ mmol/mol) a při standardní terapii u křehkých a u ostatních pacientů byl použit Coxův model proporce rizik.

Výsledky

Křehkost byla podle výsledků nezávislým prediktorem výskytu všech primárních i sekundárních sledovaných parametrů. U křehkých pacientů byl zjištěn mírně oslabený efekt intenzivní glykemické kompenzace: poměr rizik kombinovaného parametru mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací v porovnání se standardní terapií u nich činil 1,03 (95% CI 0,90–1,19), zatímco u pacientů bez křehkosti byl tento poměr rizik 0,84 (95% CI 0,74–0,94) ve prospěch intenziv-

ní glykemické kompenzace ($p = 0,02$). Podobný trend byl pozorován i z hlediska přínosu intenzivního snižování krevního tlaku: poměr rizik diabetických komplikací v porovnání se standardní terapií byl u křehkých pacientů 0,97 (95% CI 0,83–1,13) a u pacientů bez křehkosti 0,86 (95% CI 0,77–0,97) ve prospěch intenzivní glykemické kompenzace. Celkovou mortalitu snížila intenzivní glykemická kompenzace u pacientů bez křehkosti relativně o 17 % (HR = 0,83, 95% CI 0,71–0,98), ovšem u skupiny křehkých pacientů ji významně neovlivnila (HR = 1,11, 95% CI 0,92–1,34). Výskyt těžké hypoglykemie dosáhl u křehkých pacientů 8,39/1 000 pacientoroků v porovnání s 4,80/1 000 pacientoroků u ostatních pacientů ($p < 0,001$). Z hlediska potřeby vysazení antihypertenziv nebyl mezi skupinou křehkých pacientů a skupinou ostatních pacientů zjištěn rozdíl.

Závěr

Tato retrospektivní analýza ukázala, že křehkost je u pacientů s diabetem 2. typu prediktorem horších výsledků léčby a oslabuje i efekt intenzivní kompenzace glykemie a hypertenze.

Zdroj: Nguyen TN, Harris K, Woodward M, et al. The Impact of Frailty on the Effectiveness and Safety of Intensive Glucose Control and Blood Pressure-Lowering Therapy for People With Type 2 Diabetes: Results From the ADVANCE Trial. *Diabetes Care*. 2021 May 25; 44(7): 1622–1629.

Komentář

Práce v podobě retrospektivní analýzy dat ze studie ADVANCE se zaměřila na křehké geriatrické pacienty s diabetem 2. typu, v čemž spatřuji její význam, jelikož donedávna klinické studie křehké geriatrické pacienty vynechávaly, respektive vysoký věk a křehkost většinou odpovídaly vylučovacím kritériím těchto studií.

Z pohledu geriatra lze starší populaci klasifikovat podle dvou základních kritérií. První z nich je kalendářní věk nad 65 let, což samo o sobě není pro hodnocení klinického a funkčního stavu seniora



příliš objektivní. Za podstatně významnější považuji druhé kritérium, které vymezuje geriatrického pacienta jako člověka vyššího věku, u něhož involuční a chorobné změny natolik ovlivňují funkční stav a schopnosti, že dochází ke zhoršení adaptability, regulačních mechanismů a tolerance k zářím.

Pacienty seniorského věku tedy můžeme dělit na seniory zdatné, seniory nezávislé a velmi specifickou skupinu tvoří právě senioři křehcí. V této skupině jde o jedince s nízkou soběstačností, vysokým rizikem pádu, zhoršenými kognitivními schopnostmi (demence středního až těžkého stupně), a také psychickou a emoční labilitou (deprese).



Současně jsou tito pacienti polymorbidní, často trpící chronickou bolestí, nezdědka užívající velké množství léků, které mnohdy vedou až k nežádoucí polypragmazi, která zhoršuje stav pacienta a je pro něj značně riziková.

Cílem péče o křehkého geriatrického pacienta by mělo být co nejdelší zachování jeho funkčního a psychického stavu, bez zbytných a pacienta nepřiměřeně zatěžujících vyšetření a invazivních či intenzivních způsobů léčby, to vše především s ohledem na zachování důstojnosti v posledních fázích života.

Uvedená práce prokázala, že křehkost je u pacientů s diabetem 2. typu prediktorem horších výsledků léčby a oslabuje i efekt intenzivní kompenzace glykemie a hypertenze. Tento fakt pro mne, jako pro geriatra, není udivující. Spíše naopak, vždyť geriatrická křehkost patří i mezi významné prediktory mortality. Nabízí se otázka, zda se snažit

o těsnou kompenzaci diabetu či hypertenze u pacienta trpícího syndromem geriatrické křehkosti. Vždyť u těchto pacientů se již opravdu nemusíme obávat rozvoje komplikací diabetu či hypertenze, a naopak hypoglykemie či hypotenze mohou být pro tyto pacienty fatální. Navíc některé prostředky, používané k dosažení dobré kompenzace, u křehkých pacientů selhávají. Mám na mysli zejména režimová opatření jako jsou dieta, dostatek pohybu a celková compliance pacienta s kognitivním deficitem.

Je třeba si uvědomit, že křehký geriatrický pacient je v mnoha ohledech specifický, přístup k němu by měl být vždy individuální a v souladu s jeho vlastními potřebami.

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

Vliv semaglutidu na postprandiální metabolismus glukózy a lipidů a vyprazdňování žaludku u pacientů s diabetem 2. typu

V britské, placebem kontrolované studii, vykázal semaglutid příznivý vliv na parametry metabolismu glukózy a lipidů nalačno i postprandiálně a pomalejší vyprazdňování žaludku.

Metody

Jednalo se o dvojitě zaslepenou, překříženou studii, provedenou na jednom pracovišti, ve které byli pacienti s diabetem 2. typu ve věku 18–75 let s HbA_{1c} 42,1–74,9 mmol/mol při léčbě metforminem randomizováni k podávání semaglutidu (s eskalací na 14 mg) p.o. 1x denně, nebo placeba s překřížením terapeutických ramen po 12 týdnech léčby a 5–9 týdnech vymývací fáze. Na konci každého terapeutického období dostávali pacienti

během 4 dní testovací fáze (kdy byla předepsána standardizovaná pohybová aktivita a režim spánku) 2 typy standardizované snídaně (standardní nebo s vysokým obsahem tuků) a další 3 standardizovaná jídla během dne. Odběry krve na stanovení glykemie, hladiny glukagonu, inzulinu a C-peptidu probíhaly 2. den testovacího období před standardní snídaní a během pěti hodin po ní. Vyprazdňování žaludku bylo měřeno podle absorpce paracetamolu podaného na začátku jídla 3. den. Po snídani s vysokým obsahem tuků proběhl 4. den odběr krve na stanovení glykemie, hladiny glukagonu, inzulinu, C-peptidu, triglyceridů, VLDL cholesterolu, volných mastných kyselin a apolipoproteinu B48.



Výsledky

Zařazeno bylo 15 pacientů průměrného věku 58 let, HbA_{1c} 6,9 %, tělesné hmotnosti 94 kg a délky trvání diabetu 3 roky, z nichž 87 % tvořili muži. Po 12týdenní léčbě semaglutidem byla zjištěna významně nižší glykemie, hladina C-peptidu, triglyceridů, VLDL cholesterolu a apolipoproteinu B48 nalačno. Po standardní snídani byla ve skupině se semaglutidem pozorována menší plocha pod křivkou glykemie (AUC_{0-5h}) a hladiny glukagonu a menší nárůst glykemie za 5 hodin po jídle. Výsledky získané během 8 hodin po snídani bohaté na tuky ukázaly významně nižší AUC hladiny triglyceridů, VLDL a apolipoproteinu B48, a menší nárůst hladiny triglyceridů při léčbě semaglutidem. Během první hodiny po jídle bylo ve skupině, která užívala semaglu-

tid, zjištěno také pomalejší vyprazdňování žaludku, a to o 31 %. Nežádoucí příhody se objevily u 93,3 % pacientů při užívání semaglutidu a u 92,9 % pacientů při užívání placeba. Rozdíl byl dán převážně gastrointestinálními nežádoucími příhodami.

Závěr

Tato studie ukázala, že semaglutid u pacientů s diabetem 2. typu významně zlepšuje metabolismus glukózy a lipidů a zpomaluje vyprazdňování žaludku. Autoři předpokládají, že tyto výsledky jsou klinicky relevantní.

Zdroj: Dahl K, Brooks A, Almazedi F, et al. Oral semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays gastric emptying, in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Jul; 23(7): 1594–1603.

Komentář

V záplavě velkých studií, zaměřených na ovlivnění kardiovaskulárních a renálních komplikací diabetu, trochu zanikají menší studie, jejichž cílem je podrobněji popsat jednotlivé střípky mechanismů působení nových antidiabetik. Dostáváme se tak do paradoxní situace, kdy víme, že některé léky ze skupiny GLP-1 agonistů i gliflozinů vedou ke snížení kombinovaných kardiovaskulárních komplikací, ale stále neznáme detailní mechanismus, jakým k tomu dochází. Obecně je akceptováno, že v případě gliflozinů jde spíše o působení na hemodynamické parametry, zatímco v případě GLP-1 agonistů jde především o vlivy antiaterogenní.



Krásným příkladem studie, která nám umožňuje pochopit mechanismy působení GLP-1 agonistů – v tomto případě perorálního semaglutidu – do větších detailů, je nedávno publikovaná práce K. Dahla a spoluautorů otištěná v časopise *Diabetes Obes Metab.*

V této dvojitě zaslepené, překřížené studii, byli zařazení pacienti s diabetem 2. typu ve věku 18–75 let s HbA_{1c} 42,1–74,9 mmol/mol při léčbě metforminem randomizováni k podávání perorálního

semaglutidu (s postupným navyšováním dávky až na 14 mg) 1x denně, nebo placeba s překřížením terapie po 12 týdnech léčby a 5–9 týdny bez léčby (tzv. vymývací fáze). Změny metabolických parametrů byly sledovány po 2 typech standardizované snídani (standardní anebo s vysokým obsahem tuků). Zároveň byla pomocí absorpce paracetamolu měřena rychlost vyprazdňování žaludku. Po snídani s vysokým obsahem tuků byly měřeny hladiny glykemie, glukagonu, inzulínu, C-peptidu, triglyceridů, VLDL cholesterolu, volných mastných kyselin a apolipoproteinu B48. Po 12týdenní léčbě perorálním semaglutidem byla zjištěna významně nižší glykemie, hladina C-peptidu, triglyceridů, VLDL cholesterolu a apolipoproteinu B48 nalačno. Po standardní snídani byla ve skupině se semaglutidem pozorována menší plocha pod křivkou glykemie (AUC_{0-5h}) a hladiny glukagonu, a menší nárůst glykemie za 5 hodin po jídle. Výsledky získané během 8 hodin po snídani bohaté na tuky ukázaly významně nižší AUC hladiny triglyceridů, VLDL a apolipoproteinu B48 a menší nárůst hladiny triglyceridů při léčbě semaglutidem. Během první hodiny po jídle bylo ve skupině, která užívala semaglutid, zjištěno také pomalejší vyprazdňování žaludku, a to o 31 %.

Výsledky této studie jsou důležité z celé řady důvodů. V první řadě prokazují významné pozitivní



účinky semaglutidu na změny hladin postprandiálních lipidů. Podobné výsledky byly prokázány například pro liraglutid podávaný subkutánně 1x denně. Jde však o první průkaz podobného efektu perorálně podávaného GLP-1 agonisty. Tyto výsledky tak ještě více potvrzují fakt, že perorální podávání semaglutidu, jehož vstřebávání probíhá výlučně v žaludku, vede k podobně intenzivnímu účinku na hladiny postprandiálních lipidů jako u injekčních GLP-1 agonistů. Mimochodem, postprandiální hyperlipidemie je považována za minimálně srovnatelný, spíše však ještě významnější, rizikový faktor vzniku kardiovaskulárních komplikací, jako jsou hladiny lipidů nalačno. Žádné jiné antidiabetikum nemá na postprandiální hyperlipidemii podobně signifikantní efekt jako právě GLP-1 agonisté. Může tak jít o důležitý mechanismus ovlivnění aterosenního procesu a v dlouhodobém horizontu i kardiovaskulárních komplikací.

Druhým mimořádně zajímavým zjištěním studie je významné zpomalení rychlosti vyprazdňování žaludku přítomné i po 12 týdnech léčby perorálním semaglutidem. Toto zjištění je zajímavé v kontextu dříve prokazané skutečnosti, že GLP-1 agonisté s delším poločasem (například opět již zmiňovaný liraglutid) mají efekt na zpomalování žaludku spíše

jen na počátku léčby. Posléze dochází na podkladu tachyfylaxe k postupnému snížení tohoto efektu. Tímto se GLP-1 agonisté s delším poločasem odlišují od krátkodoběji působících GLP-1 agonistů (například exenatid a lixisenatid). Zde k tachyfylaxi nedochází a zpomalení vyprazdňování žaludku je jedním ze zásadních mechanismů snížení příjmu potravy a poklesu postprandiální hyperglykemie.

S ohledem na fakt, že semaglutid je díky své struktuře a vazbě na albumin nepochybně dlouhodobě působícím GLP-1 agonistou, nabízí se vysvětlení, že nepřítomnost tachyfylaxe na zpomalování vyprazdňování žaludku by mohla být například důsledkem faktu, že je přímo v žaludku vstřebáván a lokálně tak může působit jinými mechanismy, než dlouhodobě působící GLP-1 agonisté podávaní subkutánně. V každém případě je článek K. Dahla a spoluautorů velmi zajímavým příspěvkem zapadajícím do širokého spektra pleiotropních účinků GLP-1 agonistů. Výsledky navíc naznačují, že svou roli by mohlo hrát i lokální působení na žaludeční sliznici. Tuto hypotézu však bude jistě nutné ještě ověřit dalšími studiemi.

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

Přesnost kontinuálního monitorování glukózy pomocí Dexcom G6 u hospitalizovaných pacientů s diabetem

Retrospektivní zhodnocení dat ze tří klinických studií doložilo spolehlivost kontinuálního monitorování glukózy (CGM) systémem Dexcom G6 u hospitalizovaných pacientů s diabetem 1. nebo 2. typu léčených inzulínem.

Metody

Cílem této práce bylo porovnat údaje z CGM pomocí Dexcom G6 u hospitalizovaných pacientů s diabetem léčených inzulínem mimo jednotky in-

tenzivní péče s výsledky intermitentního monitorování glykemie z kapilární krve pomocí testů *in vitro* v místě péče o pacienta (point-of care, POC). Autoři použili data ze dvou intervenčních a jedné observační studie. Parametry pro hodnocení přesnosti metody zahrnovaly průměrný absolutní relativní rozdíl (MARD), medián absolutního relativního rozdílu (ARD) a podíl hodnot naměřených při CGM s odchylkou do 15 mg/dl (0,8 mmol/l), 20 mg/dl (1,1 mmol/l) a 30 mg/dl (1,7 mmol/l) od referenč-



ních hodnot glykemie naměřených pomocí POC při glykemii > 5,6 mmol/l a do 15, 20 a 30 % při glykemii a ≤ 5,6 mmol/l. Klinická spolehlivost byla hodnocena pomocí Clarkovy analýzy chybové mířky (CEG).

Výsledky

Ze zařazených 2 018 pacientů mělo 96 % diabetes 2. typu. Jejich průměrný věk byl 60,6 roku, 66 % tvořili muži a průměrný BMI činil 33,4 kg/m². Celkem bylo hodnoceno 4 067 párových hodnot koncentrace glukózy/glykemie. MARD činil 12,8 % a medián ARD 10,1 %. Podíl měření, která splňovala kritéria % 15/15, % 20/20 a % 30/30, byl 68,7, 81,7, resp. 93,8 %. Podle analýzy CEG bylo 98,7 %

všech hodnot v zóně A nebo B. MARD i medián ARD byly vyšší v případě hypoglykemie (< 3,9 mmol/l) a těžké anemie (hemoglobin < 70 g/l).

Závěr

Podle uvedených výsledků je CGM pomocí technologie Dexcom G6 spolehlivým nástrojem použitelným při hospitalizaci nekriticky nemocných pacientů s diabetem 1. i 2. typu léčených inzulínem.

Zdroj: Davis GM, Spanakis EK, Migdal AL, et al. Accuracy of Dexcom G6 Continuous Glucose Monitoring in Non-Critically Ill Hospitalized Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2021 Jun 7; 44(7): 1641–1646.

Komentář

Glukózové senzory se v současné době stávají novým standardem monitorace glukózy u pacientů s diabetem. Jejich největší bezprostřední přínos pociťují pacienti s diabetem 1. typu v rámci kontinuální monitorace glukózy v reálném čase (rt-CGM) ve spojení s inzulínovými pumpami s hybridním uzavřeným okruhem (AHCL), výhodná a pohodlná je ovšem i samostatná kontinuální monitorace (ať už v reálném čase, nebo intermitentně skenovaná).

Diskutuje se také o možném využití CGM u pacientů s diabetem 2. typu a ukazuje se, že i u některých skupin pacientů s touto diagnózou bude kontinuální monitorace přínosná. Jakými dalšími způsoby bude možné používat glukózové senzory, naznačuje komentovaná studie. Studie není komplikovaná designem, jde o souhrnnou analýzu tří výzkumných projektů, v nichž bylo získáno přes 4 000 párových hodnot měření CGM pomocí továrně kalibrovaného senzoru Dexcom G6 a referenční metodou v podmínkách hospitalizace mimo prostředí intenzivní péče. Přesnost senzoru byla podle očekávání vysoká. Závěr studie lze shrnout



stručně: technologie Dexcom G6 je spolehlivým nástrojem použitelným při hospitalizaci pacientů s diabetem 1. i 2. typu léčených inzulínem na standardním lůžkovém oddělení. Zavedení rt-CGM je tedy na lůžkovém oddělení možné, je přesné.

Nyní se však musíme zamyslet, jakým způsobem by měla monitorace glukózy senzorem v nemocnici probíhat a k jakému účelu sloužit. Měli by ji mít všichni pacienti léčení inzulínem? S možností monitorovat glukózu v reálném čase totiž vyvstává nutnost reagovat okamžitě na případný nepříznivý vývoj glykemie a je nezbytné určit, kdo musí hodnoty glukózy sledovat a kdo a jakým způsobem na ně musí reagovat. Zdravotnický personál by musel být perfektně proškolený. Pokud bychom chtěli šetřit v této oblasti lidské zdroje, nabízí se možnost použít za hospitalizace uzavřený okruh pro automatické dávkování inzulínu, tedy systém rt-CGM a pumpu s AHCL. I zde bychom však museli následně řešit otázku, kdo bude celý systém obsluhovat a jakým způsobem při ukončení hospitalizace vrátíme pacientovi léčbu podle obvyklé klinické praxe.

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



Léčba nově vzniklého diabetu 1. typu intralymfatickou injekcí glutamát dekarboxylázy se suplementací vitamínu D

Podle nedávné studie se intralymfatické injekční podávání glutamát dekarboxylázy (GAD65) a suplementace vitamínu D jeví jako slibná léčba u pacientů s nově vzniklým diabetem 1. typu, kteří mají haplotyp HLA DR3-DQ2.

Cíl studie

Cílem této mezinárodní studie s českou účastí bylo zhodnotit účinnost rekombinantní lidské glutamát dekarboxylázy konjugované na hydroxid hliníkový (GAD-alum), podávané intralymfatickou injekcí spolu s perorální suplementací vitamínem D na zachování endogenní sekrece inzulinu u všech pacientů s diabetem 1. typu diagnostikovaným během posledních 6 měsíců, a také u jednotlivých předem specifikovaných genetických podskupin těchto pacientů.

Metody

Jednalo se o randomizovanou, placebem kontrolovanou studii, do které bylo zařazeno 109 pacientů ve věku 12–24 let s diabetem 1. typu diagnostikovaným před 7–193 dny, kteří měli v séru autoprotilátky proti GAD65 a hladinu C-peptidu nalačno $> 0,12$ nmol/l. Byli randomizováni k podání 3 intralymfatických injekcí se 4 mg GAD-alum s odstupem 1 měsíce a vitamínu D 2000 IE/den p.o. po dobu 120 dnů nebo placebo. Primárním sledovaným parametrem byla změna sérové hladiny C-peptidu (průměrná plocha pod křivkou) po stimulaci testem smíšenou stravou za 15 měsíců po vstupu do studie.

Výsledky

U celého souboru se primární sledovaný parametr u pacientů s aktivní léčbou a s placebem významně nelišil: poměr efektu léčby 1,091, in-

terval spolehlivosti (CI) 0,845–1,406, $p = 0,5009$. Ovšem u podskupiny 29 pacientů s HLA DR3-DQ2 (DRB1*03, DQB1*02:01) vedla aktivní léčba k většímu zachování plochy pod křivkou hladiny C-peptidu než podávání placebo u pacientů se stejným haplotypem ($n = 15$) (poměr efektu léčby 1,557, CI 1,126–2,153, $p = 0,0078$). Slibný trend při podávání aktivní léčby byl pozorován i u některých sekundárních sledovaných parametrů. Z nežádoucích příhod byly hlášeny jen mírné a přechodné reakce na aplikaci injekce.

Závěr

Jak uzavírají autoři studie: „Intralymfatické podání GAD-alum je jednoduchá, dobře tolerovaná léčba, která spolu se suplementací vitamínu D zřejmě dokáže udržet hladinu C-peptidu u pacientů s nově vzniklým diabetem 1. typu s haplotypem HLA DR3-DQ2. Jde o chorobu modifikující léčbu diabetu 1. typu s využitím precizní medicíny.“

Zdroj: Ludvigsson J, Sumnik Z, Pelikanova T, et al. Intralymphatic Glutamic Acid Decarboxylase With Vitamin D Supplementation in Recent-Onset Type 1 Diabetes: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase IIb Trial. *Diabetes Care*. 2021 May 21; 44(7): 1604–1612.

Komentář

Stoupající incidence diabetu 1. typu u dětí i dospělých indukuje snahy o rozpoznání patogeneze tohoto onemocnění s cílem zavedení efektivní prevence, přičemž toto úsilí se prozatím nesetkávalo s výraznými úspěchy hodnými pozornosti klinicky zaměřených diabetologů. Zatímco predikce diabetu 1. typu je stále přesnější a cílenější a umožňuje zavedení screeningových programů



s výraznými úspěchy hodnými pozornosti klinicky zaměřených diabetologů. Zatímco predikce diabetu 1. typu je stále přesnější a cílenější a umožňuje zavedení screeningových programů



v některých evropských zemích, preventivní diabetologie zůstává zdánlivě stále v počátečních stádiích. I zde se ale situace začíná měnit. V roce 2019 byla publikována studie o efektivitě podávání protilátky proti CD3 (teplizumab) na rozvoj diabetu u dětí v pozdní prediabetické fázi – jedna kúra tohoto biologika byla schopna prodloužit interval bez diabetu o 3 roky, což je výsledek vskutku pozoruhodný a zaznamenáníhodný.

Ukazuje se však stále více, že diabetes 1. typu není monolitní onemocnění, minimálně z imunologického hlediska lze vysledovat různou rychlost destrukce beta buněk, vycházející z rozdílného genetického podkladu a imunologického nastavení jedince. I proto nelze očekávat, že by budoucí preventivní nástroj mohl zahrnovat všechny pacienty, bude třeba přizpůsobovat preventivní strategii a výběr vhodného léku předpokládané reakci organismu. Tímto prismatem je třeba pohlížet na studii *Léčba nově vzniklého diabetu 1. typu intralymfatickou injekcí glutamát dekarboxylázy se suplementací vitamínu D* publikovanou v prestižním časopise *Diabetes Care*.

Vedoucím autorského kolektivu je profesor Johnny Ludvigsson, nestor a opravdová legenda preventivní i klinické dětské diabetologie. Tento neobyčejný muž se v 80. letech mj. podílel na objevu protilátek proti dekarboxyláze kyseliny glutamové, objasnil roli tohoto enzymu v diabetogenním procesu, a možné úloze modifikované kyseliny glutamové v prevenci diabetu 1. typu zasvětil posledních 20 let svého života. Základní princip je prostý, jde o podávání jednoho z autoantigenů s cílem vytvoření imunologické tolerance. Tento koncept prokázal efektivitu *in vitro*, následná menší studie fáze II prokázala, že podávání GAD subkutánně způsobilo zpomalení destrukce beta buněk. Velkou ranou byl však negativní výsledek fáze III, který načas zpomalil tempo profesora Johnnyho Ludvigssona. Johnny se nicméně nevzdal své myšlenky, opustil subkutánní podávání proteinu GAD a na základě animálních experimentů a rozvíjejících se znalostí o patogenezi diabetu 1. typu a jeho imunologické podstatě zahájil podávání GAD přímo do místa, kde

imunitní reakce z definice probíhá, tedy do lymfatických uzlin.

Pod sonografickou kontrolou byl tenkou jehlou aplikován GAD (nebo placebo v poměru 1 : 1) do inguinálních lymfatických uzlin dětem a mladým dospělým s recentním diabetem 1. typu za účelem prodloužení funkce beta buněk, tedy koncentrace stimulovaného C-peptidu. Studie měla výraznou českou stopu, přibližně 50 % zahrnutých pacientů pocházelo z motolské Pediatrické kliniky a diabetologického centra IKEM.

Výsledky prezentované grafy zde uváděného článku lze interpretovat různě. Primární cíl splněn nebyl – pokles plochy pod křivkou C-peptidu se nelišil mezi skupinami placebo a GAD. Pokud se nicméně pacienti rozdělili podle pozitivivity HLA-DQ2, signifikantní efekt účinné látky je u HLA-DQ2 pozitivních zjevný. Škarohlídi budou jistě namítat, že studie vyšla negativně a jako taková by se měla prezentovat, na druhou stranu nás historie medicíny opakovaně učí, že náhodné a neočekávané nálezy posouvají naše znalosti a léčebné strategie kupředu, aniž bychom je předem zahrnuli do primárního cíle. Logickým pokračováním této „pozitivně/negativní“ studie je projekt Diagnode-3, který se rozeběhne v příštím roce a bude otevřen též pacientům v České republice. Proti zde prezentované studii Diagnode-2 bude obsahovat pre-screening, aby do studie mohli vstoupit pouze pacienti nesoucí HLA-DQ2, zbytek designu bude více méně totožný s Diagnode-2. Jak tato studie dopadne je, jako vždy, těžko předvídat. Pokud negativně, bude projekt GAD jako potenciální preventivní nástroj pro diabetes 1. typu definitivně odmítnut. Pokud by se ale podařilo prokázat efekt, dostane přibližně polovina pacientů s diabetem 1. typu šanci zpomalit autoimunitní proces a jejich následovníci účinnou látku pro sekundární prevenci. Proto považují studii Diagnode-2 za jeden z nejzajímavějších projektů letošního roku v oblasti prevence diabetu 1. typu.

prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.
Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha



Genetická predispozice k diabetu a inzulínové rezistenci může být spojena s vyšším rizikem srdečního selhání

Pomocí mendelovské randomizace a dat ze studií s celogenomovou analýzou se britští autoři pokusili odhadnout kauzální vztah mezi genetickou náchylností k diabetu 2. typu (DM2), inzulínovou rezistencí (IR) a rizikem srdečního selhání (HF).

Výsledky této práce ukázaly kauzální souvislost mezi genetickou náchylností k DM2 a rizikem HF: poměr šancí (OR) = 1,13 na každé zvýšení rizika DM2 o 1 logaritmickou jednotku, 95% CI 1,11–1,14, $p < 0,001$. Analýza senzitivity ovšem ukázala směrovou pleiotropii. Vztah mezi DM2 a HF byl slabší po úpravě na přítomnost ischemické choroby srdeční, body mass index, hladinu LDL cholesterolu a krevní tlak. Zjištěna byla také souvislost mezi genetickou predispozicí k IR a vyššímu riziku HF: OR = 1,19 na každé zvýšení rizika IR o 1 logaritmickou jednotku, 95% CI 1,00–1,41, $p = 0,041$. Nebyl nalezen vztah mezi hladinou inzulínu, glyke-

mií nalačno ani hladinou HbA_{1c} a rizikem HF. Při hodnocení opačné kauzální závislosti bylo zjištěno zvýšené riziko DM2 u osob s genetickou náchylností k HF: OR = 1,49, 95% CI 1,01–2,19, $p = 0,042$, ovšem i zde analýza senzitivity odhalila směrovou pleiotropii.

Závěr

Výsledky zjištěné pomocí mendelovské randomizace a celogenomové analýzy naznačují potenciální kauzální roli DM2 a IR v etiologii HF, ovšem vzhledem k obousměrné závislosti a směrové pleiotropii mohou být tyto výsledky do určité míry zkreslené.

Zdroj: Mordi IR, Lumbers RT, Palmer CNA, et al. HERMES Consortium. Type 2 Diabetes, Metabolic Traits, and Risk of Heart Failure: A Mendelian Randomization Study. *Diabetes Care*. 2021 Jun 4; 44(7): 1699–1705.

Komentář

Jan Řehoř Mendel se narodil v první polovině 19. stol. Je to hodně dávno, tak dávno, že si to skoro nikdo z nás nepamatuje. Obecně se však soudí, že věda o dědičnosti by se pohnula mnohem rychleji kupředu, kdyby mohl spolupracovat s dalším velkým, Charlesem Darwinem. Ale protože minulost neměníme, můžeme pouze žasnout nad současnými možnostmi, které nabízí genetika, technologie analýzy genů, výpočetní technika...



Jedním z takových zázraků je mendelovská randomizace. V principu je to velmi jednoduchá metoda. Najdemež znak fenotypu, který je statisticky významně provázán s jiným znakem. Ale ouha. V řadě situací není, bohužel, běžnými metodami jednoznačně prokazatelné, že vztah mezi těmito

znaky je kauzální. To vede k pestrým diskuzím, vzniku řady vědeckých prací a postulování spousty hypotéz. Je prostě o čem se bavit. Typickým příkladem budiž vztah urikemie a komplikací aterosklerózy. Publikování vašich prací vám sice nabídne možnost státi se panem profesorem, ale nevede k ozřejmění skutečného vztahu.

Mendelovskou randomizací můžete kauzalitu zejména vyvrátit, někdy i potvrdit. Prostě najděte gen, jehož různé alely jsou provázány s různou manifestací sledovaného znaku (kvalitativní nebo kvantitativní). Pro kyselinu močovou byl tento gen nalezen, a tak se zjistilo, že ti, kteří mají geneticky podmíněnou vyšší urikemii, nemají odlišné riziko komplikací aterosklerózy v porovnání s těmi, kteří mají geneticky podmíněnou nízkou urikemii. Což vylučuje příčinnou souvislost mezi urikemií a aterosklerózou. Tento výsledek přinesly analýzy evropské (dánské) populace,



a byl ověřen zprvu nedůvěřivými Američany na jejich populaci.

Ačkoliv metodicky je tento výzkum celkem jednoduchý, vlastní provedení je složité – základním předpokladem úspěšného provedení je analýza desetitisíců genomů. Přesto však přibývají práce, které používají tuto metodu k ozřejmění kauzality. Jednou z recentních je komentovaná analýza rizikových faktorů srdečního selhání.

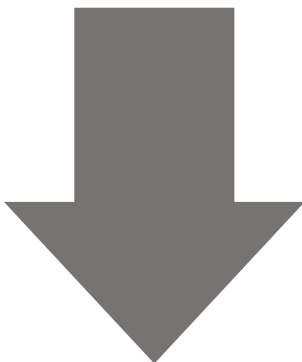
Závěr je, dle mého soudu, na současnou dobu velmi střízlivý. Emoce jsou skryty v pozadí, stejně jako nabídka dalšího podrobnějšího vztahu mezi typickými patologiemi provázejícími diabetes mellitus 2. typu a rizikem srdečního selhávání.

Pro náš časopis jsem vybral tuto práci zejména z důvodu připomenutí složitosti biologických vazeb, které provázejí na první pohled tak jednoduchou nemoc, jako je diabetes (*de facto* pouze zvýšená glykemie, že). A také jako připomenutí skutečnosti, která je překryta spoustou informací

o možnostech současné terapie, jenž hovoří zejména o klinických aspektech a hemodynamických dopadech (samozřejmě klíčově důležitých pro terapii a pacienty) srdečního selhání. Myslím si totiž, že pro správné vnímání celé problematiky je klíčové rozvrstvení příčiny úmrtí pacientů s manifestovaným srdečním selháním. Velmi zjednodušeně je to totiž tak, že nemocní se sníženou ejekční frakcí umírají nejčastěji v důsledku selhání srdečního svalu jako pumpy. A pacienti se zachovalou ejekční frakcí umírají většinou na jiné příčiny. Tyto, s jistou mírou aproximace, můžeme většinou zahrnout pod jmenovatel „pozdní komplikace diabetu“. Tedy rozdílné příčiny vysoké mortality. Zdá se, že u jedněch je to skutečně selhání srdce, u druhých je to důsledek negativního dopadu dlouhodobě trvajících metabolických odchylek.

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

Máte zájem dostávat ZDARMA do Vaší schránky tento časopis?



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



V netradičním termínu na začátku září proběhla ve Starých Splavech vzdělávací akce nazvaná Mýty, omyly a pravdy v diabetologii. Shrnuli jsme pro vás několik přednášek, které nás zaujaly.

Mezihra mezi historií a budoucností v diabetologii

Jak uvedl svoji přednášku prof. MUDr. Michal Anděl, CSc., budoucnost je to, co začíná dnes. Historie je interpretace minulosti. Historie diabetu 2. typu začala neolitickou revolucí, kdy odklon od života lovců a sběračů k životu pastevců a pěstitelů vedl k zásadní změně životního stylu. Do stravy se dostalo mnohem více sacharidů (obilí, rýže, kukuřice), více nasycených mastných kyselin, méně nenasyčených mastných kyselin a menší druhová rozmanitost konzumovaných rostlin a živočichů. Začaly se objevovat zdroje potravní nesnášenlivosti a alergie. Nejstarší civilizační onemocnění – celiakie a diabetes 2. typu mají kořeny ve změně výživy po neolitické zemědělské revoluci. Změnil se i charakter pohybu z chůze, běhu a boje na práci na polích a jiné jednostranné činnosti provozované řemeslníky, vojáky, kněžími či vládoucí vrstvou.

Historické milníky diabetologie začínají vznikem pojmu diabetes, který jako první doložitelně použil Arateus z Kappadokie v 1. století př. n. l. Thomas Willis si v 17. století všiml sladké chuti moči u některých pacientů s polyurií. Claude Bernard popsal v roce 1850 význam glukózy a jaterního glykogenu. Minkowski a Mehring v roce 1889 ukázali, že pankreatektomie u psa vede k diabetu, a v roce 1902 dokázal Sobolev, že podvaz ductus pancreaticus k diabetu nevede. Objev inzulinu v letech 1920–1922 byl oceněn Nobelovou cenou. V roce 1936 popsal Himsworth jako první necitlivost k inzulinu. Pražští Němci Carl a Therese Cori získali v roce 1947 Nobelovu cenu za objev Coriho esteru a Coriho cyklu. V roce 1955 byla udělena další Nobelova cena v souvislosti s diabetologií, tentokrát Fredericku Sangerovi za objev struktury inzulinu. V roce 1959 objevili Samuel Berson a Rosalin Yallow princip radioimunoanalýzy (RIA), přičemž inzulin byl první látkou, která byla pomocí této me-

tody stanovena. A v roce 1987 popsal Francesco Botazzo diabetes 1. typu jako důsledek autoimunitní inzulitidy. Od roku 1956 až dosud jsou objevena stále nová a nová antidiabetika.

Hvězdné období diabetologie je spojeno s pokusy vedoucími k objevu inzulinu a proběhlo právě před 100 lety mezi květnem 1920 a lednem 1921. Přes ligaci ductus pancreaticus, pankreatektomií a extrakci inzulinu (isletinu) u psů, extrakci inzulinu ze 4týdenních hovězích plodů a podání inzulinu feně po pankreatektomii se vývoj dostal k prvnímu podání inzulinu u člověka, kterým byl 11. 1. 1922 14letý chlapec v těžké ketoacidóze. Efekt objevu inzulinu u diabetu 1. typu lze demonstrovat na 3letém chlapci vážícím 7,5 kg, který během 2 měsíců léčby inzulinem od prosince 1922 do února 1923 přibral na 15 kg. Ve 20. letech se používal nejprve psí, pak hovězí a vepřový inzulin. Jeho první depotizace byla provedena ve 30. letech a purifikace v 70. letech 20. století. V roce 1982 byl identifikován gen pro inzulin a jeho syntéza a přenesení do *E. coli* vedly k produkci prvního humánního inzulinu. 90. léta přinesla první inzulinová analoga humánního inzulinu, která díky záměně některých aminokyselin v inzulinových řetězcích dosahují rychlejšího vstřebávání a delšího účinku.

Od 80. let začal vývoj dnes běžně používaných inzulinových pump a senzorů, který vedl až k vyvinutí systému uzavřené klíčky. Technologický pokrok umožnil miniaturizaci těchto přístrojů. Technologie v diabetologii dnes konkurují kardiostimulátorům a defibrilátorům a změnilo tento obor z konzervativní na moderní lékařskou disciplínu.

V současné době rozeznáváme přes 50 stavů, které se projevují jako diabetes. Hlavní otázky



dnešní diabetologie zahrnují možnost časně detekce inzulinidity a její terapie, konverze somatické buňky na β -buňku, ochrany β -buněk u diabetu 2. typu, pochopení syndromu inzulinové rezistence a pleiotropních účinků inzulinu a převedení objevu výzkumu v těchto oblastech do terapeutických a dietologických opatření s přesahem do preventivní medicíny. Diabetes je klasicky propo-

jen s obezitou, metabolickým syndromem, aterosklerózou, hypertenzí a dyslipidemií, celý obor diabetologie s kardiologií, nefrologií, neurologií, oftalmologií a nově i onkologií. Ukazuje se, že rizika nádorového onemocnění u diabetu 2. typu jsou stejně tak významná jako rizika kardiovaskulární.

(red)

Nová doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání

Prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., představil ve Starých Splavech nová doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání (HF) publikovaná v srpnu 2021. Připomněl, že v diagnostice HF je třeba v případě nálezu v osobní anamnéze, při fyzikálním vyšetření či na EKG svědčícím pro HF stanovit natriuretické peptidy a při hladině BNP ≥ 35 pg/ml či NT-proBNP ≥ 125 pg/ml provést echokardiografii. Klasifikace levostranného HF dle ejekční frakce (EF) doznala v nových doporučeních změnu, protože kromě HF se sníženou EF (< 40 %) a HF se zachovanou EF (≥ 50 %) uznává i kategorii HF s mírně sníženou EF (40 až < 50 %). Jelikož je HF heterogenní syndrom, je třeba se po stanovení diagnózy zamyslet také nad jeho etiologií.

Nová doporučení nechávají výběr třídy léků v terapii HS na ošetřujícím lékaři. Kromě ACEI, β -blokátorů a antagonistů mineralokortikoidních receptorů (úroveň doporučení 1A) je jako náhrada ACEI u pacientů s HFrEF doporučen ke snížení rizika hospitalizací pro HF nebo úmrtí sacubitril/valsartan (1B), a také nezávisle na přítomnosti diabetu dapagliflozin nebo empagliflozin (1A). Doporučení vychází z výsledků klinických studií, kdy ve studii PARADIGM-HF snížil sacubitril/valsartan v porovnání s enalapilem riziko úmrtí z kardiovaskulárních (KV) příčin nebo hospitalizace pro HF o 20 %,

KV mortalitu o 20 %, hospitalizace pro HF o 21 % a celkovou mortalitu o 16 %. Studie PIONEER HF a TRANSITION nově prokázaly, že významně lepších výsledků léčby je dosahováno, pokud je sacubitril/valsartan nasazen ještě v době hospitalizace pro dekompenzaci HF. Jak uvádějí doporučení sacubitril/valsartan může být nasazen namísto ACEI nebo sartanu nejméně 36 hodin po jejich vysazení, ale může být zvaženo i u pacientů dosud neléčených ACEI.

Další významnou novinkou je doporučení inhibitorů SGLT2 u diabetiků i nediabetiků s HF. Ve studii EMPEROR snížil empagliflozin v porovnání s placebem relativní riziko hospitalizace pro HF nebo úmrtí z KV příčin o 25 %, a to u diabetiků i nediabetiků. Navíc zpomalil pokles renálních funkcí na úroveň zdravé populace. Při jeho podávání nedošlo ke zvýšení výskytu hypovolemie, hypotenze, hypoglykemie, ani infekcí močových cest. U diabetiků se nevyskytla diabetická ketoacidóza a u nediabetiků nevedl k poklesu glykemie. Podobných výsledků bylo dosaženo i s dapagliflozinem ve studii DAPA-HF. V porovnání s placebem snížil riziko úmrtí z KV příčin, hospitalizace nebo urgentního ošetření z důvodu HF o 25 % u diabetiků a o 27 % u nediabetiků. Metaanalýza obou těchto studií uvedené výsledky potvrdila a prokázala



i pokles celkové mortality a nefroprotektivní účinky gliflozinů u pacientů s HF.

Konkrétně si lze přínos použití sacubitril/valsartanu a přidání gliflozinů v léčbě HF podle nedávno

publikovaného modelu představit jako prodloužení života 60letého pacienta o 5,25 roku. Sdílení gliflozinů v různých indikacích mezi diabetology a kardiology vyžaduje jejich užší spolupráci s cílem zlepšení prognózy pacientů.

(red)

Rizika léčby diabetu ve vyšším věku

Jak ve své přednášce ve Starých Splavech uvedla MUDr. Alena Adamiková, Ph.D., nejvyšší prevalence diabetu je ve věkové kategorii 60–75 let. Vyšší věk společně s omezenou dostupností péče vlivem problémů s dopravou, soběstačností či financemi a informovaností pacientů patří k limitním faktorům léčby. Aktualizace doporučení ADA (Americké diabetologické asociace) z ledna 2021 pro léčbu diabetu ve vyšším věku zdůrazňují individualizaci léčby s cílem minimalizovat riziko hypoglykemie. Nabádají také k využívání kontinuálního monitorování glykemie u starších pacientů s diabetem 1. i 2. typu na inzulinových režimech. Doporučené cílové hodnoty HbA_{1c} ve vyšším věku jsou 53–58 mmol/mol u osob se zachováním kognitivních funkcí a malým výskytem komorbidit a 65–69 mmol/mol u polymorbidních pacientů s kognitivním deficitem a funkční závislostí.

Snaha o minimalizaci rizika hypoglykemií u starších diabetiků je mimo jiné dána i obtížemi při rozpoznávání těchto stavů z důvodu chybné interpretace příznaků (závrať, poruchy zraku, demence). Nedávné hodnocení 40 diabetiků starších 69 let ukázalo 93% podíl nerozpoznaných hypoglykemií. Hypoglykemie je u starších diabetiků spojena s poklesem fyzických funkcí, vyšším rizikem demence, ztráty nezávislosti, pádů, zlomenin, a také s vyšší mortalitou. Na druhé straně je u starších diabetiků kvůli obavám z hypoglykemie často zbytečně odkládána léčba in-

zulinem, která by mohla podstatně zlepšit jejich kondici. Proto je třeba volit inzulinoterapii s nízkým rizikem hypoglykemie. Metaanalýza studií EDITION 1, 2 a 3 s pacienty od 65 let ukázala nižší výskyt nočních hypoglykemií a vyšší podíl pacientů s dosažením cílových hodnot glykemie bez hypoglykemií s inzulinem glargin U-300 v porovnání s inzulinem glargin U-100. V subanalýze studie BRIGHT byla u diabetiků nad 70 let dosažena lepší kompenzace při srovnatelném výskytu hypoglykemií při podávání inzulinu glargin U-300 v porovnání s inzulinem degludek U-100. V porovnání s různými inzulinovými režimy vedla k nejvyššímu podílu diabetiků 2. typu s dosažením cílových hodnot HbA_{1c} fixní kombinace inzulinu glargin s lixisenatidem. Při porovnání s inzulinovým režimem bazál-bolus bylo podávání uvedené fixní kombinace spojeno s nižším výskytem hypoglykemií. Režim inzulinoterapie by měl být u starších pacientů navíc co nejjednodušší. Ovšem využívání technologií, např. pro kontinuální monitorování glykemie u pacientů s diabetem 1. typu, by nemělo být ukončováno pouze z důvodu vyššího věku pacienta.

U pacientů s diabetem ve vyšším věku je nutný individualizovaný přístup, protože tito jedinci spadají do různých kategorií funkční zdatnosti, od elitních seniorů, přes seniory zdatné, nezávislé, po křehké, závislé až zcela závislé.

(red)



Mozek – opomíjený orgán v diabetologii, aneb jak chránit mozek diabetika

Prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D., představil ve Starých Splavech tři možné mechanismy, jakými se může mozek uplatňovat v patofyziologii inzulinové rezistence a diabetu. Mozek se centrálním mechanismem podílí na regulaci glykemie svým působením na funkci β -buněk a produkci glukózy v játrech. Podle první hypotézy je sekrece inzulinu u obézních prediabetiků a diabetiků méně citlivá na glykemii a více reaguje na centrální signály. V praxi je z hlediska této hypotézy vhodné soustředit doporučenou fyzickou aktivitu u diabetiků s neobvyklou odpovědí na léčbu na agresivní, dobrodružství, hbitost a neuromuskulární koordinaci. Druhou hypotézou je koncept sobeckého mozku. Mozek jako hlavní konzument glukózy v organismu upřednostňuje svoje potřeby regulací metabolismu. Poškození aktivního vychytávání glukózy v mozku pak může vést ke kompenzatornímu přejídání. Tuto teorii ale zastínila hypotéza mozkové inzulinové rezistence. Nedávno bylo zjištěno, že inzulin ovlivňuje senzorické a kognitivní funkce, a že přímo působí v mozku lidí, zejména v hypothalamu. Moduluje příjem potravy, tělesnou hmotnost a celkový metabolismus. U obézních osob či jedinců s viscerální akumulací tuku nebo genetickými predispozicemi se může rozvinout mozková inzulinová rezistence. Potlačení této rezistence by

mohlo představovat nový přístup k léčbě metabolických chorob včetně diabetu.

Profesor Rušavý také ukázal, že mozek je cílovým orgánem komplikací diabetu. S prodlužující se délkou života nabývá na významu výskyt demence. U osob s diabetem 1. typu byl zjištěn úbytek šedé i bílé mozkové hmoty, a to zejména při výskytu hypoglykemií, mikroangiopatie a při dlouhodobě zvýšeném HbA_{1c} . Nedávná studie potvrdila menší celkový objem mozku a nižší IQ u dětí s diabetem 1. typu (DM1) ve věku 6–12 let v porovnání s nediatetiky. Tento nálezkoreloval s hyperglykemií, zvýšeným HbA_{1c} a vysokou variabilitou glykemie. Z toho jasně vyplývá potřeba co nejtěsnější kompenzace glykemie u dětí s DM1 z důvodu správného růstu a funkce mozku. U dospělých s DM1 s mediánem věku 56 let bylo zjištěno zvýšené riziko vzniku demence při výskytu těžké hypoglykemie (o 66 %) a ketoacidózy (více než dvojnásobně) s 6násobným nárůstem při kombinaci obou těchto komplikací diabetu. V prevenci rozvoje demence u diabetiků bychom se proto měli snažit o eliminaci hyperglykemie, minimalizaci variability glykemie, dosažení 90–100 % doby strávené v cílovém rozmezí glykemie a minimální výskyt hypoglykemie.

(red)



Semaglutid – jediný GLP-1 RA v tabletě i v injekci

Přestože je injekční semaglutid na trhu již několik let, stále se objevují nové studie dokládající jeho účinnost týkající se různých aspektů léčby diabetu 2. typu. Nejzajímavější z nich shrnul na vzdělávací akci nazvané Mýty, omyly a pravdy v diabetologii, která proběhla v září 2021 ve Starých Splavech, MUDr. Michal Krčma, Ph.D.

Úvod

Agonisté receptorů pro GLP-1 (GLP-1 RA) dosahují své účinnosti snížením chuti k jídlu, zpomalením vyprazdňování žaludku a střevní motility, zvýšením sekrece inzulínu a snížením sekrece glukagonu při hyperglykemii, podporou proliferace a potlačení apoptózy β -buněk, snížením glukoneogeneze v játrech, zvýšením senzitivity svalové tkáně k inzulínu, a tím zvýšením vychytávání glukózy, ale také podporou natriurézy a prostřednictvím vazodilatačních a kardiovaskulárních účinků.¹ Jejich efekt se proto projeví u řady patologických změn spojených s diabetem 2. typu.

Vliv injekčního a perorálního semaglutidu na tělesnou hmotnost

Kromě své výborné účinnosti na snížení HbA_{1c} vykazuje perorální i injekční semaglutid i velmi příznivý vliv na tělesnou hmotnost pacientů. Zajímavé zjištění přinesla práce, která ukázala, že užívání s.c. semaglutidu je spojeno se snížením kalorického příjmu o 723 kcal/den bez volných omezení, což odpovídá asi 80 g tuku. Pacienti v této studii uváděli menší pocit hladu, méně časté myšlenky na jídlo a méně časté bažení po jídle.² Silný vliv s.c. semaglutidu na potlačení chuti k jídlu může být dán jeho lepším průnikem přes hematoencefalickou bariéru, který vykazuje podobně jako liraglutid v porovnání s ostatními GLP-1 RA. Porovnání s.c. semaglutidu s liraglutidem ovšem ukázalo významně větší pokles HbA_{1c} i tělesné hmotnosti ve skupině se s.c. semaglutidem.³ Pokles tělesné hmotnosti při léčbě injekčním semaglutidem navíc nelze svádět na gastrointestinální vedlejší účinky, neboť ve stu-

diích SUSTAIN nebyl významný rozdíl v poklesu tělesné hmotnosti mezi pacienty s nauzeou a zvracením a ostatními pacienty.⁴

Nefroprotektivní účinky GLP-1 RA

Dokladem nefroprotektivního působení injekčního semaglutidu je placebem kontrolovaná studie SUSTAIN-6,⁵ ve které tento přípravek během 104 týdnů významně snížil riziko incidence nebo zhoršení nefropatie. Pokles relativního rizika dosáhl 36 %. Tento přínos byl významný především u pacientů s BMI do 30 kg/m². Snížení rizika incidence/zhoršení nefropatie bylo pozorováno i při léčbě liraglutidem. Při této léčbě byl efekt patrný zejména u nemocných s BMI \geq 35 kg/m².⁶

Nefroprotektivní účinky GLP-1 RA lze podle nedávno publikované práce vysvětlit několika mechanismy. Jednak snižují prostřednictvím aktivace proteinkinázy A oxidační stres, čímž prodlužují život podocytů. Dále díky zvýšení sekrece atriálního natriuretického peptidu indukují natriurézu, a navíc cestou snížené epitel-mezenchymální tranzice tubulárních buněk potlačují tubulointersticiální fibrózu.⁷

injekční a perorální semaglutid a kardiovaskulární riziko

Kardiovaskulární (KV) přínos s.c. semaglutidu dokládá významné snížení relativního rizika výskytu závažných kardiovaskulárních příhod (MACE: nefatální infarkt myokardu [IM], nefatální cévní mozková příhoda [CMP], KV mortalita) o 26 % v porovnání s placebem, kdy pokles relativního rizika nefatálních CMP dosáhl 49 %. Ten-



to efekt s.c. semaglutidu byl nezávislý na délce trvání diabetu. Nově bylo také prokázáno, že s.c. semaglutid snižuje riziko výskytu rozšířeného KV parametru zahrnujícího kromě MACE také koronární revaskularizaci, hospitalizaci pro srdeční selhání nebo nestabilní anginu pectoris.⁸

Semaglutid v aktuálních doporučeních

Na základě výsledků stále přibývajících klinických studií figuruje s.c. semaglutid v aktuálních doporučeních Americké diabetologické asociace (ADA) a Evropské asociace pro studium diabetu (EASD) z roku 2020 mezi přípravky preferovanými u pacientů s diabetem 2. typu a známým aterosklerotickým KV onemocněním nebo vysokým rizikem rozvoje takového onemocnění, dále u diabetiků se srdečním selháním nebo chronickým onemocněním ledvin, u nichž je kontraindikován inhibitor SGLT2 nebo kteří jej netolerují či mají sníženou eGFR, dále u pacientů s potřebou minimalizace výskytu hypoglykemií a také u pacientů s nutným snížením/nezvyšováním tělesné hmotnosti.⁹

Perorální semaglutid

Ke vstřebávání perorálního semaglutidu dochází v žaludku.¹⁰ Ve studii PIONEER 2,¹¹ ve které byl porovnáván s empagliflozinem, prokázal během 52 týdnů větší snížení HbA_{1c}, podobný pokles tělesné hmotnosti a významně větší podíl pacientů s dosažením HbA_{1c} < 53 mmol/mol. Perorální semaglutid byl hodnocen v programu klinických studií PIONEER. Kromě porovnání s empagliflozinem prokázal významně větší snížení HbA_{1c} a tělesné hmotnosti v monoterapii v porovnání s placebem^{12,13} a v dávce 14 mg (ve 26. týdnu také v dávce 7 mg) v porovnání se sitagliptinem.¹⁴ Porovnání s liraglutidem ukázalo srovnatelný pokles HbA_{1c} a významně větší snížení tělesné hmotnosti u p.o. semaglutidu.¹⁵ Studie PIONEER 6 potvrdila také KV bezpečnost p.o. semaglutidu, ve které prokázal non-inferioritu vůči placebo ve výskytu MACE (3,8 vs. 4,8 %) během 83 týdnů sledování. KV mortalita

tu snížil p.o. semaglutid v této studii v porovnání s placebem relativně o 51 %.¹⁶

Perorální semaglutid v praxi

Perorální semaglutid (Rybelsus®, Novo Nordisk) je k dispozici ve 3 silách. Počáteční dávka je 3 mg 1x denně, která by měla být po 1 měsíci zvýšena na 7 mg 1x denně. V případě potřeby je možné dávku dále zvýšit, maximálně na 14 mg 1x denně. Přípravek nevykazuje klinicky významné interakce. Měl by být podáván ráno nalačno a zapít douškem vody (do 120 ml) nejméně 30 minut před tím, než bude pacient jíst, pít nebo užije další medikaci, současné užívání s jiným lékem by mohlo vést ke změně jeho absorpce. Ze zdravotního pojištění je hrazen podobně jako s.c. semaglutid (Ozempic®, Novo Nordisk) v základní a zvýšené úhradě.

Závěr

Semaglutid v injekci je optimální možností u pacientů s diabetem 2. typu časně po metforminu, zvláště u pacientů s aterosklerotickým postižením. Program studií SUSTAIN prokázal superioritu jeho účinku na snížení HbA_{1c} v porovnání s placebem i dalšími antidiabetiky. Semaglutid v s.c. formě je v současnosti nejúčinnějším GLP-1 RA z hlediska snížení tělesné hmotnosti. V porovnání se standardní dávkou liraglutidu vede k lepší glykemické kompenzaci. Bylo prokázáno, že léčba s.c. semaglutidem je spojena s nižším rizikem výskytu KV příhod, zejména CMP. Kromě toho snižuje s.c. semaglutid riziko incidence nebo zhoršení nefropatie. Pro klinickou praxi je důležité, že semaglutid v injekci i v tabletě lze podávat bez snížení dávek i u pacientů s renální insuficiencí. Dostupnost semaglutidu v s.c. i p.o. formě tak rozšiřuje možnosti léčby diabetu 2. typu. (red)

Zdroje:

1. Müller TD, Finan B, Bloom SR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab.* 2019 Dec; 30: 72–130.
2. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects



- with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Sep; 19(9): 1242–1251.
3. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab.* 2020 Apr; 46(2): 100–109.
 4. Ahrén B, Atkin SL, Charpentier G, et al. Semaglutide induces weight loss in subjects with type 2 diabetes regardless of baseline BMI or gastrointestinal adverse events in the SUSTAIN 1 to 5 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Sep; 20(9): 2210–2219.
 5. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10; 375(19): 1834–1844.
 6. Verma S, McGuire DK, Bain SC, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists liraglutide and semaglutide on cardiovascular and renal outcomes across body mass index categories in type 2 diabetes: Results of the LEADER and SUSTAIN 6 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Dec; 22(12): 2487–2492.
 7. Kawanami D, Takashi Y. GLP-1 Receptor Agonists in Diabetic Kidney Disease: From Clinical Outcomes to Mechanisms. *Front Pharmacol.* 2020 Jun 30; 11: 967.
 8. Verma S, Bain SC, Monk Fries T, et al. Duration of diabetes and cardiorenal efficacy of liraglutide and semaglutide: A post hoc analysis of the LEADER and SUSTAIN 6 clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Jul; 21(7): 1745–1751.
 9. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020 Feb; 43(2): 487–493.
 10. Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Sci Transl Med.* 2018 Nov 14; 10(467): eaar7047.
 11. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al. PIONEER 2 Investigators. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care.* 2019 Dec; 42(12): 2272–2281.
 12. Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, et al. Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 Oct 17; 318(15): 1460–1470.
 13. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, et al. PIONEER 1 Investigators. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2019 Sep; 42(9): 1724–1732.
 14. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. PIONEER 3 Investigators. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 Apr 16; 321(15): 1466–1480.
 15. Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al. PIONEER 4 investigators. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet.* 2019 Jul 6; 394(10192): 39–50.
 16. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Aug 29; 381(9): 841–851.



Zkušenosti s FreeStyle Libre

Na tradiční diabetologické konferenci ve Starých Splavech představovala prof. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D., zkušenosti se systémem okamžitého měření glukózy FreeStyle Libre. Popsala příznivé výsledky retrospektivního hodnocení kompenzace glykemie u 115 diabetiků 1. typu, kteří začali tento systém používat, a také kazuistiky tří pacientů, u nichž měl systém rozdílný přínos.

Systém okamžitého měření glukózy pomocí senzoru a čtečky, tzv. flash glucose monitoring, není třeba českým diabetologům představovat. V diabetologickém centru interní kliniky FN Motol v Praze proběhla ale retrospektivní studie, jejíž autoři se v čele s MUDr. Martinou Tuháčkovou pokusili popsat zkušenosti s touto technikou v reálné české klinické praxi. Primárně byla studie zaměřena na ekonomický přínos zavedení plné úhrady 26 kusů senzorů pro FreeStyle Libre na pacienta s diabetem 1. typu za rok.

Zařazeni byli pacienti, kterým byl v roce 2020 předepsán systém FreeStyle Libre a měli dostupné údaje o výsledcích léčby za rok 2019. Jednalo se o soubor 115 pacientů s diabetem 1. typu zahrnující 64 žen a 51 mužů průměrného věku 42 let (rozmezí 22–75 let) s průměrnou dobou trvání diabetu 21 let (rozmezí 0–48 let). Celkem 33 pacientů bylo léčeno inzulínovou pumpou a 57 % mělo předchozí zkušenost s FreeStyle Libre.

A jaké byly výsledky? V roce 2020 vyčerpalo 30 pacientů všech 26 senzorů, 55 pacientů vyčerpalo 15–25 kusů senzorů, 28 pacientů ≤ 13 kusů a u 2 pacientů nebyly údaje k dispozici. Ukázalo se, že počet vyčerpaných senzorů byl prediktorem kompenzace glykemie.

Medián hladiny glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) zařazených pacientů v roce 2019 činil 63 mmol/mol (rozmezí 29–120 mmol/mol). V roce 2020 při používání FreeStyle Libre klesl medián HbA_{1c}

při první kontrole na 62 mmol/mol (rozmezí 30–118 mmol/mol, $p = 0,004$) a při poslední kontrole pak ještě na 61 mmol/mol (rozmezí 30–121 mmol/mol, $p < 0,001$). Procento času v cílovém rozmezí glykemie (TIR) bylo možné sledovat až v roce 2020, kdy při první kontrole činilo 49,5 % a při druhém měření 46,5 %, což byl statisticky nevýznamný rozdíl.

Ve druhé části své přednášky se prof. Štechová zaměřila na kazuistiky demonstrující rozdílný přínos okamžitého měření glukózy pomocí systému FreeStyle Libre u jednotlivých pacientů.

Kazuistika 1

Muž narozený v roce 1982 má diabetes 1. typu od 2 let věku. Vzhledem k suboptimální glykemické kompenzaci v dětství nedosáhl predikované tělesné výšky, rozvinula se u něj neproliferativní diabetická retinopatie a mikroalbuminurie, které ale nadále neprogredují. Dlouhodobě používá inzulínovou pumpu. Až do začátku roku 2019 se u něj hladina HbA_{1c} pohybovala kolem 60 mmol/mol a do svého systému terapie si nechtěl nechat zasáhnout. V červenci 2019 se nechal přesvědčit k používání systému FreeStyle Libre, které bylo provázeno postupným poklesem HbA_{1c} až na hodnoty jedince bez diabetu (35–40 mmol/mol) od května 2020. Při kontrole v květnu 2021 činil odhad HbA_{1c} 30 mmol/mol, průměrná glykemie za posledních 28 dní byla 5,2 mmol/l. Průměrný počet skenů za den byl 14. Sám pacient hodnotil systém okamžitého měření glukózy jako velmi přínosný.



Kazuistika 2

Žena narozená v roce 1985 má diabetes 1. typu od roku 2000 a již 10 let používá inzulinovou pumpu. Kromě toho má pacientka celiakii a hypofunkci štítné žlázy na podkladě autoimunitní thyreoiditidy. Do poloviny roku 2019 se u ní hladina HbA_{1c} pohybovala v rozmezí 60–65 mmol/mol. Po zahájení používání FreeStyle Libre klesly hodnoty na 55 mmol/mol, ovšem na přelomu let 2020/2021, kdy pacientka uváděla, že systém okamžitého měření glukózy používala jen občas, HbA_{1c} opět vzrostl na 65 mmol/mol. Na poslední kontrole v dubnu 2021, kdy již pacientka opět uváděla pravidelné používání FreeStyle Libre, byla odhadovaná hladina HbA_{1c} 45 mmol/mol, průměrná glykemie za posledních 28 dnů 7,5 mmol/l. Ke zvýšení glykemie dochází u této pacientky zejména ve večerních hodinách, kdy z psychologických důvodů často holduje sladkostem. Průměrný počet skenů za den byl 23. Pacientka sama poznala přínos pravidelného používání FreeStyle Libre.

Kazuistika 3

Muž narozený v roce 1997 má diabetes 1. typu od 10 let věku. Jde o pacienta s řadou komorbidit zahrnujících celiakii, autoimunitně podmíněnou hypofunkci štítné žlázy, arteriální hypertenzi a dyslipidemii, který vykazuje velmi špatnou compliance se zdravotními opatřeními a doporučenou terapií. Hladina HbA_{1c} se u něj pohybuje od roku

2018 nadále i při používání FreeStyle Libre mezi 85 a 99 mmol/mol. V srpnu 2019 měl odhad HbA_{1c} 102 mmol/mol, průměrnou glykemii za posledních 14 dní 15,7 mmol/l a čas strávený v hyperglykémii činil 84 %. Průměrný počet skenů byl 7. V květnu 2021 byla kompenzace nadále neuspokojivá, během 4 dnů měření byla 5x zjištěna hyperglykemie v rozmezí 14,9–21,4 mmol/l. U tohoto pacienta je tedy přínos systému diskutabilní.

Na závěr své přednášky prof. Štěchová shrnula, že retrospektivní analýza přínosu okamžitého monitorování glukózy pomocí systému FreeStyle Libre v podmínkách české klinické praxe u 115 pacientů s diabetem 1. typu ukázala významný pokles mediánu HbA_{1c} v 1. roce používání v porovnání s předchozím rokem a který také koreloval s adherencí pacientů k používání senzorů. V průběhu používání FreeStyle Libre byl také u některých jedinců zjištěn trend k významnému prodloužení doby v cílovém rozmezí glykemie (TIR) (porovnání 1. a 2. kontroly při používání systému, nikoliv s předchozím obdobím). Jednotlivé kazuistiky pak podporují hypotézu, že prediktorem většího zlepšení kompenzace diabetu při používání FreeStyle Libre je předchozí dobrá spolupráce pacienta, zejména dostatečná frekvence selfmonitoringu, dále parametry předchozí kompenzace, počet provedených skenů, a také počet odebraných a skutečně použitých senzorů.

(red)



JDE TO I BEZ PÍCHÁNÍ DO PRSTU¹

Vyzkoušejte systém pro okamžité monitorování glukózy.



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



FreeStyle
Libre

SYSTÉM PRO OKAMŽITÉ MONITOROVÁNÍ GLUKÓZY



life. to the fullest.

Abbott

1. Ke změření hodnot koncentrace glukózy nejsou potřeba lancety. Měření glykémie glukometrem z krve je nutné v případě prudkých změn hladiny cukru, kdy hladina cukru v tkáňovém moku nemusí přesně odrážet hladinu krevního cukru, nebo v případě hypoglykémie či počínající hypoglykémie, nebo případě, kdy příznaky neodpovídají hodnotám naměřeným systémem.

FreeStyle Libre a související ochranné známky jsou ochrannými známkami společnosti Abbott. Ostatní ochranné známky jsou majetkem příslušných vlastníků. Systém pro okamžité měření glukózy FreeStyle Libre je zdravotnický prostředek. © 2021 Abbott. ADC-39127 v1.0



Semaglutid jako první perorální GLP-1 agonista v léčbě diabetu 2. typu

Česká republika patří mezi první země Evropy, kde mohou lékaři využít v léčbě svých pacientů s diabetem 2. typu perorální semaglutid (Rybelsus®, Novo Nordisk), dosud podávaný stejně jako ostatní agonisté receptorů pro GLP-1 RA pouze v s.c. injekcích. Perorální léčba peptidovým přípravkem představuje, díky vědeckému pokroku umožňujícímu vstřebávání jeho celé nedegradované molekuly v žaludku, významný milník v diabetologii.

17. září 2021 proběhlo u příležitosti uvedení perorálního semaglutidu na český trh sympozium, na kterém přední čeští odborníci seznámili lékařskou veřejnost se všemi aspekty této inovativní léčby, která může posunout užívání GLP-1 RA do časnějších fází léčby diabetu 2. typu. Program placebem kontrolovaných klinických studií PIONEER prokázal vynikající účinnost p.o. semaglutidu na snížení HbA_{1c} a tělesné hmotnosti v porovnání se sitagliptinem, empagliflozinem a liraglutidem při minimálním riziku hypoglykemie a dobré snášenlivosti, která odpovídá s.c. semaglutidu. Doložena byla i jeho kardiovaskulární bezpečnost s významným snížením celkové mortality v porovnání s placebem. Pacienti mají nyní možnost užívat semaglutid s.c. 1x týdně nebo p.o. 1x denně ve 3 různých dávkách umožňujících postupnou titraci.

Semaglutid p.o. je tableta k perorálnímu podání 1x denně. Doporučuje se užívat na lačný žaludek

nejlépe ráno. Po užití je třeba počkat nejméně 30 minut, než je možné jíst, pít nebo užít další perorální léky. Zkrácení tohoto intervalu snižuje absorpci semaglutidu. Perorální semaglutid je částečně hrazen ze zdravotního pojištění v základní a zvýšené úhradě stejně jako injekční semaglutid. Jeho dávku je třeba postupně titrovat. Počáteční dávka je 3 mg 1x denně a podává se po dobu 1 měsíce. Poté se má zvýšit na udržovací dávku 7 mg 1x denně. Nejdříve po 1 měsíci s dávkou 7 mg se pro další zlepšení kontroly glykemie může zvýšit na udržovací dávku 14 mg 1x denně.

Perorální forma podání v porovnání s injekční léčbou dává možnost využití multifaktoriálního efektu GLP-1 RA v časných fázích onemocnění. Včasná intenzifikace léčby znamená snadnější dosažení cílů glykemické kompenzace a snížení rizika závažných komplikací.

(red)

DOVOLUJEME SI VÁS POZVAT NA

**XXVIII. KONGRES
ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI
ČLS JEP**

**20.-23. 10. 2021
VÝSTAVIŠTĚ BRNO,
PAVILON E**





Souhrn doporučení ADA pro péči o geriatrické pacienty s diabetem

V lednu 2021 vydala Americká diabetologická asociace (ADA) aktualizaci doporučení pro léčbu diabetu u starších dospělých týkající se populace nad 65 let věku. V této věkové skupině má diabetes více než třetina osob a polovina má prediabetes. Péče o pacienty s diabetem vyššího věku se může z mnoha důvodů značně lišit od péče o mladší pacienty. Důvodem je vyšší riziko úmrtí, častější funkční disabilita, rychlý úbytek svalové hmoty, průvodní choroby, polymedikace a geriatrické syndromy, jako je pokles kognitivních funkcí, výskyt deprese, inkontinence, chronické bolesti či riziko pádů se všemi důsledky. Výskyt těchto stavů může významně ovlivnit terapeutické přístupy a cíle u daného pacienta. Přinášíme proto stručný souhrn doporučení pro péči o diabetiky vyššího věku.

Diagnostika:

- pravidelné hodnocení zdravotního, psychického, funkčního i sociálního stavu,
- screening geriatrických syndromů,
- screening pro časný záchyt poklesu kognitivních funkcí,
- hodnocení výskytu hypoglykemie na každé kontrole (kontinuální monitorování u starších pacientů s diabetem 1. typu),
- individualizovaný screening diabetických komplikací se zaměřením na funkční zhoršení.

Terapeutické cíle:

- u osob se zachováním kognitivních funkcí a malým výskytem komorbidit cílová hodnota HbA_{1c} 53–58 mmol/mol,
- méně přísné cílové hodnoty glykemie u polymorbidních pacientů s kognitivním deficitem a funkční závislostí (HbA_{1c} 65–69 mmol/mol),
- u pacientů v konečném stadiu chronických chorob nebo s poklesem kognitivních funkcí či na konci života je cílem glykemické kompenzace pouze vyhnout se hypoglykemii a symptomatické hyperglykemii, méně přísná může být i léčba dyslipidemie, cílem je dobrá kvalita života,
- léčba hypertenze, dyslipidemie a kardiovaskulárních rizik k individualizovaným cílům.

Farmakoterapie:

- volba přípravků s nízkým rizikem hypoglykemie,
- deintenzifikace a zjednodušení farmakoterapeutických režimů (vyhnout se nadměrné léčbě),
- ověřit cenovou dostupnost/úhradu předepsaných léků,
- individualizovaný screening diabetických komplikací se zaměřením na funkční zhoršení.

Úprava životního stylu:

- optimální výživa a pravidelná fyzická zátěž,
- u obézních je cílem lehký pokles hmotnosti, úprava jídelníčku a pohybová aktivita.

Pacienti vyžadující pečovatelskou péči:

- edukace personálu, poskytujícího pečovatelskou péči a rehabilitaci, o léčbě diabetu u starší populace.

(red)

Zdroj: American Diabetes Association. 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan; 44(Suppl 1): S168-S179. doi: 10.2337/dc21-S012. PMID: 33298423.



Gerontodiabetologie nebo geriatrická diabetologie?

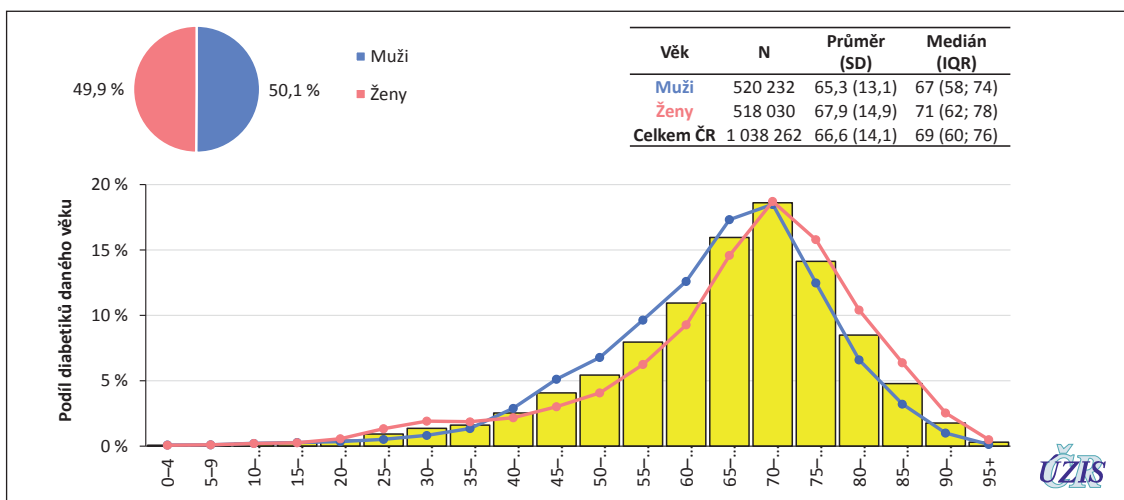
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

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

Jedním z tak trochu osobních cílů je naplnění nového podboru, který jsme vymysleli s přáteli. Název vystihuje vše – GERONTODIABETOLOGIE (nebo GERIATRICKÁ DIABETOLOGIE – rozvažujeme, co by bylo vhodnější). Myšlenka vznikla velmi jednoduše, je derivována z překvapivých údajů „diabetologického registru“. Překvapivých proto, že již první data ukázala, že z více než milionu pacientů s diabetem v České republice je nadpoloviční většina starší 70 let (graf 1). Pro tuto populaci nejsou k dispozici standardní studie, netestují se běžně antidiabetika (krom několika prospektivních studií jsou většinou publikovány analýzy větších souborů provedené ex post), takže hovořit o „medicíně založené na důkazech“ je tak trochu eufemismus.

Ostatně, prozkoumáte-li standardy věnované tomuto tématu z poslední doby, většina tvrzení

a doporučení se opírá o „názor expertů“ (na toto spojení začínám být lehce alergický). Jestliže navíc přijmeme myšlenku, že populace geriatrických pacientů potřebuje specifické přístupy zohledňující jejich věk (a k věku vázané fyziologické i patofyziologické změny organismu), pak to u pacientů s diabetem platí dvojnásob. Je to tedy nezpochybnitelně tak, že v naší zemi existuje populace více než půl milionu osob s diabetem, která vyžaduje specifický přístup. Proto jsme přesvědčeni, že etablování nového podboru, který sdruží lékaře několika odborností, je správný krok správným směrem. A protože změna je život, který je sám o sobě vývojem, rozhodl jsem se, že do každého vydání našeho časopisu najdu jeden až dva články týkající se této problematiky a poprosím vždy někoho z odborníků – geriatrů o laskavý komentář.



Graf 1. Demografický profil osob s diabetem mellitem. Pohlaví a věková struktura osob, u kterých byl v roce 2020 zaznamenán diabetes mellitus. Poměr pohlaví u diabetiků je vyrovnaný – 50 % diabetiků tvoří muži a 50 % ženy. Průměrný věk mužů je o tři roky nižší než průměrný věk žen (65 vs. 68 let). Zdroj dat: NRHZS 2020; pacienti se záznamem potvrzujícím DM v roce 2020 (N = 1 038 262)



Souvislost glykemické kompenzace a diabetických komplikací s rozvojem demence

Velká britská kohortová studie sledovala během 6 let incidenci demence u pacientů s diabetem 2. typu. Zjistila zvýšené riziko u pacientů s hypoglykemií, mikrovaskulárními komplikacemi, vyšší dlouhodobou průměrnou hladinou HbA_{1c} a její vysokou variabilitou.

Cíl studie

Diabetes 2. typu je známý rizikový faktor rozvoje demence. Britští autoři se pokusili ozřejmit roli kompenzace glykemie a přítomnosti diabetických komplikací při vzniku demence.

Metody

Analyzovali data 457 902 pacientů s diabetem 2. typu starších 50 let z databáze U.K. Clinical Practice Research Datalink z období 1987–2018. Vyřadili pacienty s demencí při diagnóze diabetu nebo během prvních dvou let po jejím stanovení. Vyhledali údaje o výskytu hypoglykemie, retinopatie, nefropatie, neuropatie, diabetické nohy a dalších komplikací, jako je diabetická kóma či diabetický bércový vřed. U pacientů s nejméně třemi záznamy o stanovení HbA_{1c} během prvních tří let sledování určili jeho průměrnou hladinu a koeficient variability. Použili Coxovu regresní analýzu k odhadu upravených poměrů rizik (HR) vzniku demence a 95% interval spolehlivosti (95% CI).

Populace

Průměrný věk pacientů při vstupu do studie byl 64,5 roku, 52,1 % tvořili muži, průměrná vstupní hladina HbA_{1c} byla 57 mmol/mol, 42,3 % pacientů bylo obézních a 19 % kouřilo. Během sledování došlo k hypoglykémii u 3,8 % pacientů a u 22,5 % se objevily mikrovaskulární komplikace.

Výsledky

Během 6 let sledování se demence objevila u 28 627 (6,3 %) zařazených pacientů s diabetem 2. typu. Vyšší riziko demence bylo pozorováno u jedinců s výskytem hypoglykemie (HR = 1,30, 95% CI 1,22–1,39) a s mikrovaskulárními komplikacemi (HR = 1,10, 95% CI 1,06–1,14). U 372 287 pacientů se záznamy o HbA_{1c} bylo riziko vzniku demence spojeno také s dlouhodobou průměrnou hladinou tohoto parametru. Na každé zvýšení HbA_{1c} o 1 % po úpravě na jeho variabilitu se relativní riziko demence zvýšilo o 8 % (HR = 1,08, 95% CI 1,07–1,09). Podobně souvisel s rizikem vzniku demence i koeficient variability HbA_{1c} po úpravě na jeho průměrnou hladinu. Na každé zvýšení tohoto indexu o 1 směrodatnou odchylku vzrostlo relativní riziko demence o 3 % (HR = 1,03, 95% CI 1,01–1,04).

Závěr

Účinná kompenzace glykemie s eliminací hypoglykemií a s dosažením prevence mikrovaskulárních diabetických komplikací hraje významnou roli při zachování kognitivních funkcí pacientů s diabetem 2. typu.

Zdroj: Zheng B, Su B, Price G, et al. Glycemic Control, Diabetic Complications, and Risk of Dementia in Patients With Diabetes: Results From a Large U.K. Cohort Study. *Diabetes Care*. 2021 May 25; dc202850.



Komentář

doc. MUDr. Iva Holmerová, Ph.D.

Centrum pro studium dlouhověkosti a dlouhodobé péče FHS UK, Praha

V současné době žije v České republice 160 tisíc lidí s demencí, z toho cca 30 % ve fázi lehké demence, ale celých 70 % ve fázi demence rozvinuté a těžké, tedy těch, kteří potřebují pomoc a péči druhé osoby, a to zpravidla po většinu dne. Demence je syndromem, který vzniká v důsledku zejména neurodegenerativních a vaskulárních onemocnění, její nejčastější příčinou je Alzheimerova choroba, na níž se zaměřila také většina výzkumného úsilí posledních desetiletí k hledání léku, který by progresi tohoto onemocnění zastavil či zpomalil. Takový lék však zatím nemáme k dispozici, a proto je klíčová péče o lidi žijící s demencí, podpora jejich pečujících rodinných příslušníků, nastavení symptomatické terapie, zejména kognitivní, a zavedení psychosociálních intervencí, které mohou do značné míry zlepšit kvalitu života, jak lidí žijících s demencí, tak jejich rodinných příslušníků. V současné době je však také známo, že existují preventivní opatření, zaměřená na limitování rizikových faktorů demence. Tato preventivní opatření by mohla zabránit vzniku či alespoň oddálení vzniku syndromu demence, a to až ve 30–40 %. Jedním z významných rizikových faktorů demence je právě diabetes mellitus, onemocnění, jehož dopad na kvalitu života je všeobecně znám. Riziko demence představuje další z aspektů jeho závažnosti.

Demence a diabetes 2. typu mají pravděpodobně daleko více společného, než by se na první pohled mohlo zdát. V současné době existuje již mnoho epidemiologických dat, prokazujících, že diabetes 2. typu je významným rizikovým faktorem demence, a to nejen demence vaskulární, ale také Alzheimerovy nemoci. Některé faktory etiopatogeneze Alzheimerovy nemoci a diabetu 2. typu jsou podobné, jedná se zejména o inzulínovou rezistenci, ale i další patogenetické mechanismy. Význam diabetu jako zásadního rizikového faktoru vaskulárních poruch je také zcela nepochybný. Ty mohou způsobovat různé typy vaskulární demence, ale i dřívější manifestaci demence

u onemocnění neurodegenerativních, včetně Alzheimerovy nemoci. Zpráva *Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission*, stejně tak jako její předchůdkyně z roku 2017, zdůrazňují význam dobré kompenzace diabetu v prevenci demence. I tyto zprávy vycházejí z velmi robustních dat. Šlo o metaanalýzu celkem 14 kohort zahrnujících 2,3 miliony diabetiků 2. typu, z nichž 102 174 trpělo nějakým typem demence. Tyto studie ukázaly, že riziko vzniku demence je u diabetiků o 60 % vyšší než u běžné populace a je vyšší u diabetiků s delší dobou trvání diabetu a jeho horší kompenzací. Daleko kontroverznější výsledky jsou však ze sledování efektu léčby diabetu: zatímco například některé studie prokázaly příznivý vliv metforminu na udržení dobrého stavu kognitivních funkcí a snížení incidence demence, jiné studie tyto efekty neprokázaly, takže nelze činit jednoznačný závěr. Je tedy zřejmé, že diabetes představuje rizikový faktor demence, ale který z užívaných léků má potenciál toto riziko zmírnit, není dosud zřejmé. Například ani intenzifikované léčebné režimy neprokázaly (s ohledem na incidenci demence) žádný benefit oproti standardním režimům.

Výsledky prezentované studie, podle mého názoru, neprotiřečí tomu, co je již o vztahu demence a diabetu, respektive jeho dobré kompenzace, známo. Dlouhodobě je pro pacienty výhodné, aby jejich diabetes byl co nejlépe kompenzován a riziko mikrovaskulárních komplikací bylo co nejmenší. To je nepochybně významné i pro prevenci demence. Výsledky zdůrazňují však jeden, podle mého, velice významný faktor, hypoglykemii, která poškozuje mozek a ve svých důsledcích zhoršuje kognitivní funkce. Riziko hypoglykemie nelze zejména u pacientů vyššího věku podceňovat, proto vypracovaly naše odborné společnosti ČLS JEP (Česká diabetologická společnost a Česká gerontologická a geriatrická společnost) společně doporučení *Doporučené postupy v léčbě starších pacientů s diabetes mellitus v ČR*, a to již v roce 2013.



Časný záchyt diabetické retinopatie s využitím non-mydriatické fundus kamery v ambulanci diabetologa – výsledky pilotního projektu.

Milan Kvapil^{1,2,3}, Šárka Pitrová⁴, Pavla Všeťečková¹, Karel Hejduk^{1,5}, Ondřej Ngo^{1,5}, Monika Ambrožová¹, Ondřej Májek^{1,5}, Monika Nováková^{1,2,3}

¹Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, Národní screeningové centrum, Praha

²Česká diabetologická společnost, ČLS JEP

³Interní geriatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

⁴Česká oftalmologická společnost, ČLS JEP

⁵Institut biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Praha

Pilotní projekt časného záchytu diabetické retinopatie a makulárního edému byl zaměřen na populaci dospělých diabetiků v péči diabetologů. Cílem bylo zvýšit procento realizovaných oftalmologických vyšetření zavedením vyšetření prostřednictvím non-mydriatické fundus kamery se vzdáleným centralizovaným hodnocením snímků sítnice oftalmologem. Snímání sítnice oka probíhalo v ambulanci diabetologů. Čistá změna (s korekcí na vývoj pokrytí nestudijních center) pokrytí oftalmologickým vyšetřením v průběhu projektu oproti období před projektem dosáhla téměř +5 %. Příspěvek pilotního projektu k pokrytí cílové populace oftalmologickým vyšetřením činil 5,2 %.

Úvod

Rozvojem screeningových programů v ČR jako jedním z akčních plánů (AP 7) Národní strategie Zdraví 2020 byl pověřen Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR). Pro jednotné hodnocení stávajících screeningových programů a zavádění nových programů časného záchytu onemocnění bylo třeba vybudovat metodické, personální a technické zázemí. Za tímto účelem bylo ve spolupráci s MZ ČR a za dotační podpory Operačního programu Zaměstnanost (OPZ) zřízeno v roce 2017 Národní screeningové centrum (NSC), jako součást ÚZIS ČR. V březnu 2018 zahájilo NSC pilotní projekt Časný záchyt diabetické retinopatie a makulárního edému u pacientů s diabetem 1. nebo 2. typu. Projekt probíhal přes tři roky, z toho dva roky byla v praxi ověřována inovativní screeningová metoda vzdáleného hodnocení snímků oftalmologem. Předpokladem projektu bylo, že nabídnutím možnosti vyšetření prostřednictvím non-mydriatické fundus kamery v ambulanci diabetologa se zvýší záchyt mikroangio-

patických komplikací diabetu v časných, a to zejména a terapeuticky ovlivnitelných stádiích. Důvodem pro realizaci tohoto pilotního projektu bylo zjištění charakteristik takto nastaveného procesu snímání očního pozadí během návštěvy diabetika v ambulanci diabetologa a ověření praktické realizovatelnosti vyšetření v ambulantní praxi.

Design

Vyšetření non-mydriatickou fundus kamerou je neinvazivní, nebolestivé, rychlé a jednoduché vyšetření, založené na snímání sítnice oka. Fundus kamera poskytuje barevné snímky po osvětlení sítnice pacientova oka, neposkytuje bezprostředně žádné diagnózy nebo patologické analýzy nebo závěry. Hodnocení snímků sítnice provedl smluvně zajištěný oftalmolog. Přenos snímků z fundus kamery proběhl elektronicky, zabezpečeným přenosem. Popis snímku byl proveden do dvou dnů a jeho výsledek a doporučení jsou uloženy spolu se snímky sítnice v archivu snímků.



Pořízení snímků sítnice v ambulanci diabetologa provedla sestra sítnicovou kamerou bez předchozí přípravy pacienta, tedy bez aplikace mydriatik. Na displeji kamery zadala základní údaje o pacientovi pro potřeby hodnocení snímků čtecím centrem a pořízené snímky sítnice prostřednictvím kamery elektronicky odeslala do centrálního archivu obrazové dokumentace (tzv. PACS = Picture Archiving and Communication System). Dodavatelem řešení MARIE PACS v tomto projektu byla společnost OR-CZ. PACS byl instalován centrálně na serverových prostředcích ÚZIS ČR a byly do něj napojeny fundus kamery ze všech připojených pracovišť. Po uložení vyšetření do PACS, kdy se jedná řádově o sekundy, byla již data k dispozici očnímu lékaři. Oční lékař měl k vyšetření přístup přes webový DICOM prohlížeč MARIE WebVision. Hodnocení snímků sítnice mohlo tedy probíhat centralizovaně na vybraném pracovišti se zkušenými očními lékaři. Čtecím centrem byla v projektu oční klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Lékař čtecího centra snímky zhodnotil a uložil přímo ke snímkům, kde měl výsledek k dispozici diabetolog.

Metodika

Cílovou populaci tvořily osoby s diagnostikovaným diabetem 1. nebo 2. typu nebo sekundárním diabetem mellitem nebo MODY (maturity onset diabetes of the young). Odstup od posledního vyšetření u oftalmologa byl více než 14 měsíců. Vylučujícím kritériem byla v minulosti již diagnostikovaná diabetická retinopatie (DR) nebo makulární edém (ME). Před zařazením do projektu pacient podepsal informovaný souhlas s účastí v projektu a souhlas se zpracováním osobních údajů. Na rozdíl od běžné praxe nebyl pacient odeslán k oftalmologovi, kde by mu bylo provedeno vyšetření očního pozadí, ale vyšetření bylo provedeno přímo v ordinaci lékaře odpovědného za dispenzarizaci prostřednictvím tzv. non-mydriatické fundus kamery.

Do pilotního projektu byli zapojeni poskytovatelé zdravotních služeb, 23 diabetologických ordinací, 3 ordinace praktických lékařů s diabetologickým kódem a oční klinika definovaná jako centrum odečítání dat získaných z non-mydriatické fundus kamery. Pilotního projektu se účastnilo 28 lékařů a 30 sester. Výběr center zohledňoval geo-

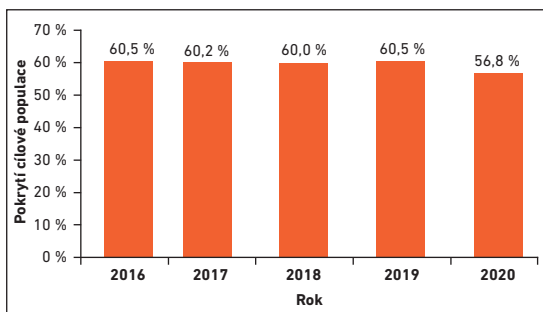
grafickou a sociální rozmanitost populace České republiky s cílem získat reprezentativní vzorek pracovišť, jejichž výsledky bude možné následně extrapolovat na celý zdravotnický systém. Pilotní projekt zahrnoval ordinace z 11 krajů ČR.

Pro vyhodnocení pilotního projektu byla zajištěna komplexní informační podpora, která byla tvořena zejména dostupnými datovými zdroji Národního zdravotnického informačního systému (NZIS). Tyto zdroje dat byly doplněny klinickými údaji o pacientovi, které souvisely s tématem pilotního projektu. Sběr klinických dat probíhal elektronickou formou pomocí webové aplikace Research Data Capture (REDCap)^{1,2}. Vyhodnocení pilotního projektu se skládalo ze tří základních analýz: Deskriptivní analýzy dat, dopadové analýzy a zjednodušeného modelového ekonomického hodnocení.

Vyšetření očního pozadí jednou ročně je uváděno odbornými společnostmi (Česká diabetologická společnost, Česká oftalmologická společnost a Česká vitreoretinální společnost) v doporučených postupech dispenzarizace pacientů s diabetem³. V posledních letech se pohybuje pokrytí cílové populace diabetiků oftalmologickým vyšetřením okolo 60 % ročně, stále tedy velká část pacientů oční kontroly pravidelně v doporučeném intervalu neabsolvuje (cca 40 %, viz graf). V roce 2020 podíl léčených diabetiků vyšetřených u oftalmologa mírně klesl, tento rok byl však specifický z důvodu pandemie COVID-19.

Výsledky a diskuse

Do projektu bylo zařazeno celkem 3 610 pacientů. Průměrný věk těchto pacientů byl **64 let**. Do projektu se zapojilo více mužů než žen (**muži 58 %**). Pacienti nejčastěji dosáhli **středoškolského vzdělání (74,3 %)**. Nejvíce pacientů je registrováno ve **Všeobecné zdravotní pojišťovně ČR (téměř 70 %)**. Většina pacientů trpěla **diabetem mellitem 2. typu (94,2 %)**. **Průměrná délka trvání diabetu byla 10,7 let**. Ze zaznamenaných klinických údajů v celém souboru pacientů vyplynulo, že mezi nejčastější komplikace diabetu, které bývají asociované s diabetickou retinopatií, patřila **dyslipidemie, nefropatie a ischemická choroba srdeční**.



Graf Podíl léčených pacientů s DM vyšetřených u oftalmologa (Zdroj dat: ÚZIS ČR)

U některých pacientů nebylo možné pořídit v rámci screeningového vyšetření snímek sítnice, zejména z důvodu malé zornice, případně jejich snímky byly nehodnotitelné. **Celkový podíl nehodnotitelných nebo nepořízených snímků odpovídá přibližně 11 % (CI 9,8–11,9 %). Hodnocení záchyty diabetické retinopatie probíhalo u 3 220 pacientů s pořízenými a hodnotitelnými snímky. Při screeningovém vyšetření bylo odhaleno 473 pacientů (14,7 %) s podezřením na diabetickou retinopatii (ve 3 případech v kombinaci s makulárním edémem). U dalších 3 pacientů (0,1 %) byl objeven samostatný nález svědčící pro makulární edém. Celková pozitivita screeningu byla téměř 15 % (CI 13,6–16,1 %).** U většiny pacientů, kteří měli podezření na diabetickou retinopatii, byla zjištěna **neproliferativní forma tohoto onemocnění (97,5 %).** V rámci screeningového vyšetření u diabetologa bylo odhaleno dalších **208 pacientů (6,5 %) s jiným nálezem, nejčastěji se jednalo o věkově podmíněnou makulární degeneraci.**

U pacientů s výsledkem screeningu svědčícím pro DR nebo ME byl častěji zastoupen diabetes mellitus 1. typu v porovnání se všemi pacienty zařazenými do projektu (9,9 % vs. 4,5 %). Změna je pozorovatelná také u **délky trvání diabetu (13,3 let vs. 10,7 let).** Hodnota mediánu hladiny glykovaného hemoglobinu u pacientů s podezřením na DR nebo ME byla 56 mmol/mol, což je o 4 jednotky vyšší hodnota než u všech zařazených pacientů do projektu.

Na základě výsledků screeningu u diabetologa lze jako potenciálně rizikové faktory výskytu

diabetické retinopatie nebo makulárního edému označit typ diabetu, délku trvání diabetu a hladinu glykovaného hemoglobinu. Nejrizikovější skupinou diabetiků byli v tomto případě pacienti trpící DM 1. typu, kteří měli více než 2x vyšší šanci na onemocnění diabetickou retinopatií či makulárním edémem než pacienti trpící DM 2. typu. S narůstající délkou trvání diabetu se zvyšuje riziko onemocnění diabetickou retinopatií nebo makulárním edémem. To stejné platí pro zvyšující se hodnotu glykovaného hemoglobinu od 61 mmol/mol.

V případě, že měl pacient pozitivní screening, tedy výsledek svědčící pro diabetickou retinopatii nebo makulární edém, bylo mu indikováno vyšetření u oftalmologa. Vzhledem k časově omezenému sběru dat nebyly u velké části pacientů informace o vyšetření regionálním oftalmologem k dispozici. Z celkových 476 pacientů s pozitivním výsledkem screeningu se **dostavilo k oftalmologickému vyšetření 202 pacientů (42,4 %).** Z těchto pacientů bylo oftalmologem potvrzeno 109 případů (54,0 %) diabetické retinopatie v různých stádiích této nemoci. **Převážně se jednalo o neproliferativní formu onemocnění.**

Přidanou hodnotou pilotního projektu byla diagnostika jiných nálezů v rámci screeningu. Bylo odhaleno celkem **208 pacientů s jiným nálezem.** Mezi nejčastější jiné nálezy patří **věkově podmíněná makulární degenerace, glaukom, katarakta, epiretinální membrána a další.**

V rámci dopadové analýzy pilotního projektu bylo **ukázáno navýšení pokrytí cílové populace oftalmologickým vyšetřením u pacientů pocházejících z diabetologických ordinací zařazených do pilotního projektu** oproti ostatním diabetologickým ordinacím ČR. **Čistá změna** (s korekcí na vývoj pokrytí nestudijních center) **pokrytí oftalmologickým vyšetřením v průběhu projektu oproti období před projektem dosáhla téměř +5 %.** **Příspěvek pilotního projektu k pokrytí cílové populace oftalmologickým vyšetřením činil 5,2 %.**

Nedostatečná efektivita stávajících opatření stran záchyty časných stadií DR a ME spolu s jeho vysokou prevalencí a mírou závažnosti zdravotních



i sociálních komplikací, které mohou výrazně snížit kvalitu života pacienta a vést k jeho invaliditě, vyvolává potřebu realizace nových opatření, která zvýší účast pacientů s diabetem na screeningu tohoto onemocnění. Navrhovaný program potenciálně snižuje bariérovost v přístupu ke zdravotní péči provedením vyšetření v ambulanci dispenzarizujícího lékaře bez nutnosti návštěvy dalšího specialisty u většiny vyšetřených.

Závěr

Do projektu bylo zařazeno celkem 3 610 pacientů v péči lékařů odpovědných za dispenzární péči o diabetiky. Při screeningovém vyšetření bylo odhaleno 14,7 % pacientů s podezřením na diabetickou retinopatii. U 0,1 % pacientů byl objeven samostatný nálezní svědčící pro makulární edém. Celková pozitivita screeningu byla téměř 15 % (95% interval spolehlivosti 13,6–16,1 %). U většiny pacientů, kteří měli podezření na diabetickou retinopatii, byla zjištěna neproliferativní forma tohoto onemocnění (97,5 %). V rámci screeningového vyšetření u diabetologa bylo odhaleno dalších 6,5 % pacientů s jiným nálezem, nejčastěji se jednalo o věkově podmíněnou makulární degeneraci. Někteří pacienti na základě pozitivního výsledku z vyšetření fundus kamerou podstoupili oční vyšetření u regionálního oftalmologa, u 54 % pacientů byla diagnóza DR/ME potvrzena. Výsledky pilotního projektu zaměřeného na praktické ověření technologické inovace v podobě pořízení snímků sítnice diabetika non-mydriatickou fundus kamerou přímo u diabetologa a jejich vzdáleného hodnocení oftalmologem byly posouzeny z pohledu Health technology assessment (HTA).

Čistá změna (s korekcí na vývoj pokrytí nestudijních center) pokrytí oftalmologickým vyšetřením v průběhu projektu oproti období před projektem dosáhla téměř +5 % a navržený proces má tedy potenciál zvýšit pokrytí populace, pozornost si nicméně zaslouží potenciálně problematická účast pozitivně testovaných pacientů na navazujícím vyšetření u oftalmologa.

Rozšířením diagnostického pokrytí se zvýší záchyt mikrovaskulárních komplikací diabetu v časných, režimově a terapeuticky ovlivnitelných, stadiích.

Uvedený časný záchyt povede ke snížení rizika ztráty zraku, což je primárním cílem screeningového programu, a zachová tak soběstačnost a přijatelnou kvalitu života nemocných⁴.

Podrobné informace jsou dostupné na webu projektu <https://nsc.uzis.cz/zdraveoci/> a své případné dotazy můžete posílat na adresu retino.nsc@uzis.cz

Publikace vznikla v rámci realizace pilotního projektu Časný záchyt diabetické retinopatie a makulární edému u pacientů s diabetem 1. nebo 2. typu, reg. č. CZ.03.2.63/0.0/0.0/15_039/0008165, který byl podpořen z Evropského sociálního fondu (Operační program Zaměstnanost).

Autoři článku děkují lékařům a sestřím diabetologických ambulancí a ambulancí praktických lékařů pro dospělé, kteří se do pilotního projektu zapojili, za jejich účast v projektu, za čas věnovaný nad rámec běžných pracovních povinností a vstřícnou spolupráci.

Zdroje:

1. Harris, P. A., Taylor, R., Minor, B. L., Elliott, V., Fernandez, M., O'Neal, L., McLeod, L., Delacqua, G., Delacqua, F., Kirby, J., Duda, S. N., & REDCap Consortium (2019). The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *Journal of biomedical informatics*, 95, 103208. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103208>
2. P. A. Harris, R. Taylor, R. Thielke, J. Payne, N. Gonzalez, J. G. Conde. „Research electronic data capture (REDCap)- A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support“, *J. Biomed. Inform.*, roč. 42, č. 2, s. 377–381, dub. 2009, doi: 10.1016/j.jbi.2008.08.010.
3. Česká diabetologická společnost, Standardy a doporučení, Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu diabetické retinopatie – aktualizace 2016 [online], Praha, Česká diabetologická společnost, MeDitorial © 2018 [cit.20.8.2019], Dostupné z: <http://www.diab.cz/dokumenty>
4. Kvapil, M. et al. Časný záchyt diabetické retinopatie s využitím non-mydriatické fundus kamery v ambulanci diabetologa – výsledky pilotního projektu. *Diabetologie* 2021, Triton, Praha 2021.



Evropská unie
Evropský sociální fond
Operační program Zaměstnanost



NSC
ČASNÝ ZÁCHYT
DIABETICKÉ
RETINOPATIE



Inzulin 1x týdně

Novinka mezi inzuliny, inzulin icodec podávaný 1x týdně, má potenciál změnit charakter léčby diabetu 2. i 1. typu.

Inzulin byl poprvé izolován právě před sto lety a jeho terapeutické používání započalo ve 20. letech minulého století. Nejprve byla třeba z důvodu jeho krátkodobého působení aplikace několikrát denně. Od té doby neutuchají snahy vyvinout přípravky s inzulinem s delším biologickým poločasem, které by umožnily jeho méně časté parenterální podávání, a snížily tak zátěž, jakou injekční léčba pro pacienty představuje.

Postupem doby vyšlo najevo, že sekrece inzulinu má 2 složky – bazální a postprandiální, čemuž se přizpůsobila i léčba. Terapii dále usnadnil self-monitoring glykemie pacienty. Cíle nižšího denního počtu injekcí a nižšího rizika hypoglykemie se podařily splnit s příchodem inzulinových analog 1. a později ještě příznivější 2. generace.

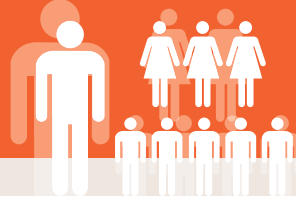
Po úspěchu agonistů receptorů pro GLP-1 v léčbě diabetu 2. typu podávaných 1x týdně se rozšířily snahy o vývoj inzulinu se stejně nízkou frekvencí dávkování. V loňském roce byly publikovány výsledky první klinické studie s inzulinem aplikovaným 1x týdně – inzulinem icodec. V této studii byl inzulin icodec 1x týdně porovnáván s inzulinem glargin podávaným 1x denně u pacientů s diabetem 2. typu dosud neléčených inzulinem. Jednalo se o dvojité maskovanou studii s léčbou k cílové hodnotě HbA_{1c}. Oba inzuliny vykázaly

srovnatelný pokles hladiny HbA_{1c} i výskyt hypoglykemií. V tomto čísle časopisu *Výhledy a výzvy diabetologie* najdete v rubrice *Novinky* souhrn dvou studií s inzulinem icodec v porovnání s inzulinem glargin U100 u pacientů s diabetem 2. typu s předchozí léčbou inzulinem i dosud bez inzulinoterapie. Jejich příznivé výsledky rozšiřují poznatky o účinnosti a bezpečnosti nového inzulinu podávaného 1x týdně.

Inzulin icodec podávaný 1x týdně může výrazně změnit dosavadní management pacientů s diabetem. U diabetiků 2. typu může podstatně snížit zátěž danou každodenní aplikací injekcí a zvýšit adherenci i perzistenci na léčbě. Lze si také dobře představit kombinaci inzulinu 1x týdně s GLP-1 RA podávaným 1x týdně a jejich potenciální fixní kombinaci, která by znamenala terapii diabetu v podobě jediné injekce týdně.

Inzulin podávaný 1x týdně může být atraktivní i pro pacienty s diabetem 1. typu, i když zde budou potřeba další studie. Bazální inzulin s aplikací 1x týdně by umožnil těmto pacientům zabývat se na každodenní bázi pouze aplikací prandiálního inzulinu v době jídla s úplnou flexibilitou počtu, doby a složení jídel.

Zdroj: Skyler JS. Weekly Insulin Becoming a Reality. *Diabetes Care*. 2021 Jun 21; dci210011.



Vývoj preskripce antidiabetik v USA v letech 2015–2019

Průzkum preskripce antidiabetik (mimo inzulin) u praktických lékařů v USA v letech 2015–2019 ukázal dynamický vývoj používání jednotlivých přípravků v 1. i 2. linii léčby diabetu 2. typu.

Metody

Američtí autoři publikovali výsledky deskriptivní analýzy průřezových dat z reprezentativního národního auditu ambulantní praxe praktických lékařů v USA nazvaného IQVIA National Disease and Therapeutic Index. Zaměřili se na předepisování neinzulinových antidiabetik během kontrol u praktického lékaře u osob s diabetem 2. typu starších 35 let od 1. 1. 2015 do 31. 12. 2019.

Výsledky

Roční počet návštěv u lékaře z důvodu diabetu 2. typu klesl z 30,1 milionu v roce 2015 na 29,5 milionu v roce 2019. Na návštěvách, na kterých bylo předepsáno jediné antidiabetikum, klesl podíl preskripce metforminu v monoterapii z 57 % případů v roce 2015 na 46 % v roce 2019. Ve stejném období se zvýšil podíl návštěv s preskripcí GLP-1 RA v monoterapii ze 4,3 na 8,5 %, a podíl návštěv, na kterých byl v monoterapii předepsán inhibitor SGLT2, ze 7,3 na 19,5 %. Pokud se týká návštěv u lékaře,

na kterých byl předepsán metformin v kombinaci s dalším antidiabetikem, podíl návštěv s preskripcí inhibitorů DPP-4 ve 2. linii léčby se snížil z 21,0 na 20,8 % a s preskripcí derivátu sulfonylurey ze 45,2 na 32,7 %, zatímco podíl návštěv s preskripcí inhibitorů SGLT2 ve 2. linii vzrostl ze 14,5 na 21,2 % a s preskripcí GLP-1 RA z 9,8 na 18,2 %.

Závěr

Během posledních 5 let došlo v USA k významným změnám v předepisování neinzulinových antidiabetik praktickými lékaři. Je charakterizován mírným poklesem předepisování metforminu v monoterapii, sníženým předepisováním derivátů sulfonylurey a značným nárůstem používání inhibitorů SGLT2 a GLP-1 RA v 1. i 2. linii léčby diabetu 2. typu.

Zdroj: Heyward J, Christopher J, Sarkar S, et al. Ambulatory noninsulin treatment of type 2 diabetes mellitus in the United States, 2015 to 2019. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Aug; 23(8): 1843–1850.

Komentář

Milan Kvapil¹, Klára Benešová^{2,3}, Jiří Jarkovský^{2,3}, Ladislav Dušek^{2,3}

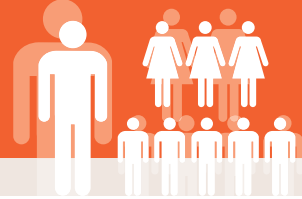
¹Interní geriatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Institut biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

³Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

Těžce by se dal komentovat citovaný článek roztumně a nezbytečnými slovy. Velmi zjednodušeně totiž lze říci, že na preskripci antidiabetik v USA měla vliv koronavirová pandemie proti-

nající se s pochopením přínosu nových antidiabetik, který provázejí ataky proti zavedené a ověřené terapii (o jejichž motivaci můžeme dlouze diskutovat).

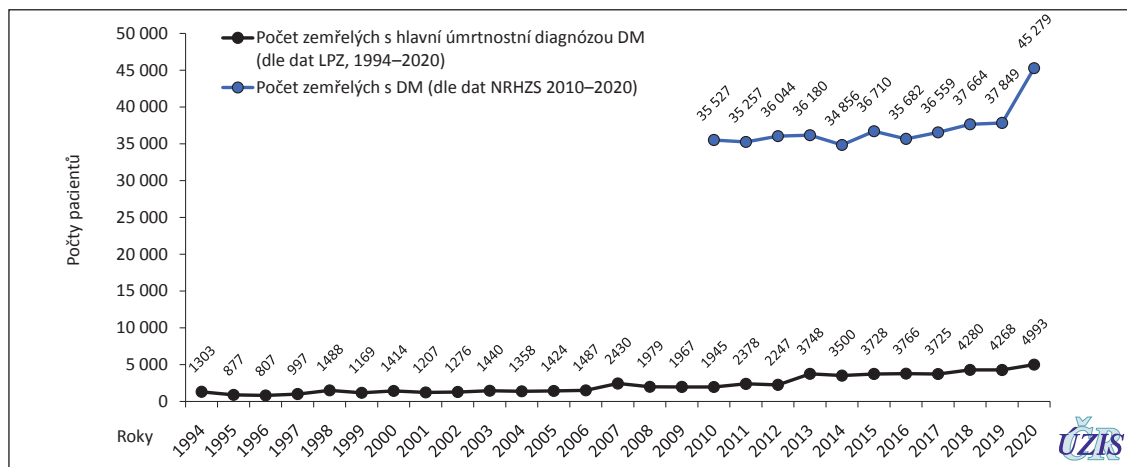


To, co by snad mohlo být trochu zajímavé, a současně umožňuje porovnat trendy v USA s trendy v naší zemi, jsou jedinečná data, která nabízí Národní registr hrazených zdravotních služeb (NRHZZS). Zkusme si tedy položit první otázky.

skokovému navýšení mortality (**graf 1**) a snížení jinak trvalého lineárního nárůstu počtu pacientů (**graf 2**). Oba jevy spolu zřejmě souvisí, ale bude nutné provést další, podrobné analýzy, zahrnující i rok 2021, které blíže popíšou příčiny změn.

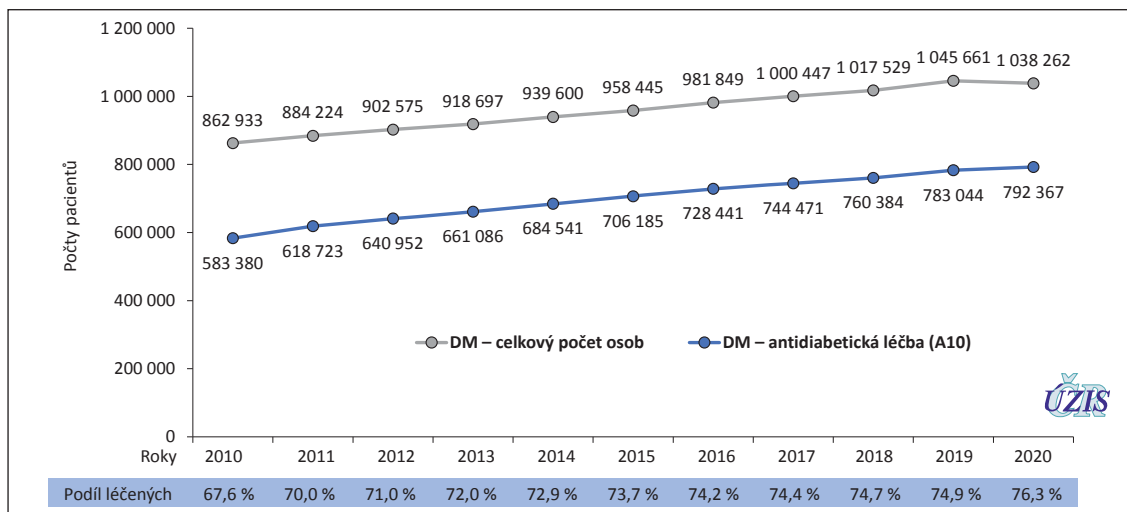
1. Měla vliv na populaci pacientů s diabetem pandemie? Ano měla, došlo ke dvěma změnám –

2. Jaký je vývoj absolutního počtu a relativního počtu osob léčených vybranými antidiabeti-



Graf 1. Počet zemřelých s diabetem mellitem z dat NRHZZS ve srovnání s DM vykázaným jako hlavní příčinou úmrtí dle dat LPZ (list o prohlídce zemřelého). U diabetu mellitu lze pozorovat setrvalý nárůst počtu zemřelých, u kterých byla vyhodnocena tato úmrtelnou diagnózou jako základní příčina úmrtí. V roce 2020 byl DM základní příčinou úmrtí 5 tisíc osob. Dle dat NRHZZS ve stejném období zemřelo téměř desetkrát více osob s přítomnou diagnózou DM, v roce 2020 pozorujeme také prudký nárůst počtu zemřelých v souvislosti s COVID-19.

Zdroj dat: NRHZZS 2010–2020; LPZ 1994–2020.



Graf 2. Vývoj počtu pacientů se známou diagnózou DM v České republice. Celkový počet diabetiků zahrnuje všechny osoby, které na základě vykázaných dat splní definici kritérium pro DM. Za léčené diabetiky považujeme pacienty, kteří mají v daném roce záznam o léčbě inzulinem a/nebo perorálními antidiabetiky (léčiva z ATC skupiny A10A a/nebo A10B). Osoby, u kterých není dostupný žádný záznam o antidiabetické léčbě, mohou být léčeny pouze dietou a/nebo se jedná o prediabetes.

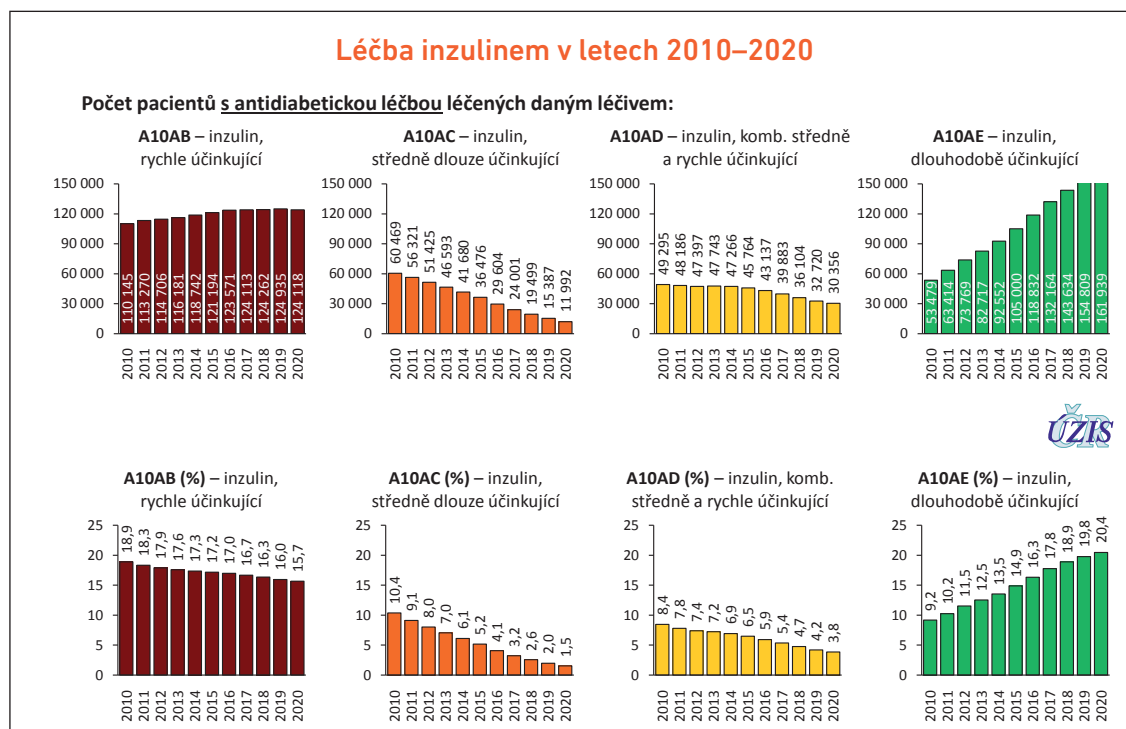
Zdroj dat: NRHZZS 2010–2020; osoby se záznamem potvrzujícím DM v jednotlivých letech 2010–2020.



ky? Vývoj odpovídá trendům využití moderní terapie (**grafy 3–6**). Také potvrzuje, že v České republice je léčen metforminem prakticky každý, kdo jej toleruje nebo nemá kontraindikace (oploštění křivek nárůstu). Stejně tak lze usoudit z oploštění nárůstu počtu pacientů léčených gliptiny, že tuto terapii dostává každý, kdo splňuje kritéria indikačního omezení a současně u něhož terapie prokazatelně zlepšuje kompenzaci.

3. Jsou patrné rozdíly v preskripci jednotlivých léčebných látek v jedné ATC podskupině, které

by mohly být vysvětleny parametry farmakodynamiky, farmakokinetiky nebo vlivu na complianci pacienta? Ano jsou. Typicky viz **graf 7**. Popisuje počet pacientů, jimž byly předepsány jednotlivé molekuly ze skupiny agonistů receptoru pro GPL 1. Tyto se liší skutečně významně svými vlastnostmi, vlastní účinnost se trochu liší, ale z klinického pohledu je to rozdíl ne zcela zásadní, tedy minoritní. Jako hypotézu k dalšímu testování lze položit tuto tezi: snížení počtu aplikací (injekčních) od dvou denně k jedné týdně zvyšuje complianci pacientů, což současně vede k preferenci této terapie lékaři (i pacienti).



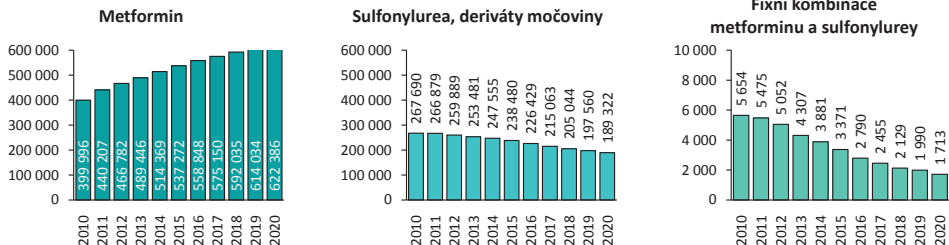
Graf 3. Absolutní počet a prevalence předepisování základních skupin inzulinů. Podíl pacientů (%) s antidiabetickou léčbou léčených daným léčivem = prevalence. Jako základ pro výpočet 100 % = diabetici, kteří mají v daném roce záznam o antidiabetické léčbě (ATC skupiny A10A a/nebo A10B).

Zdroj dat: NRHZS 2010–2020.



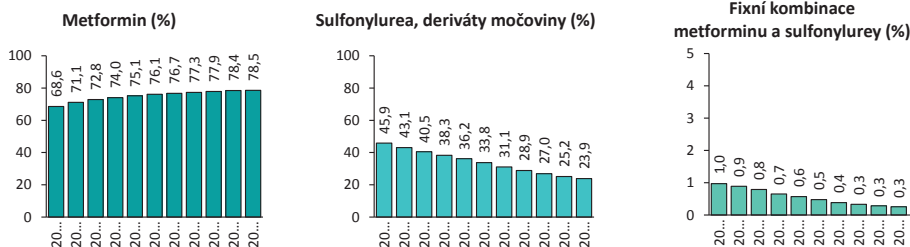
Léčba perorálními antidiabetiky v letech 2010–2020

Počet pacientů s antidiabetickou léčbou léčených daným léčivem:



Podíl pacientů s antidiabetickou léčbou léčených daným léčivem:

100 % = diabetici, kteří mají v daném roce záznam o antidiabetické léčbě (ATC skupiny A10A a/nebo A10B)

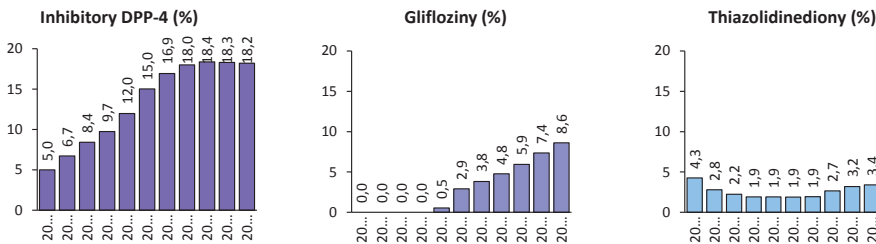
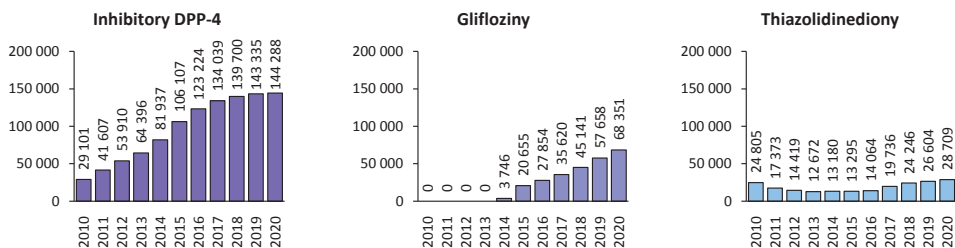


Zdroj dat: NRHZS 2010–2020.

Graf 4. Absolutní počet a prevalence předepisování metforminu, sulfonylurey a fixní kombinace MET/SU. Podíl pacientů (%) s antidiabetickou léčbou léčených daným léčivem = prevalence. Jako základ pro výpočet 100 % = diabetici, kteří mají v daném roce záznam o antidiabetické léčbě (ATC skupiny A10A a/nebo A10B).

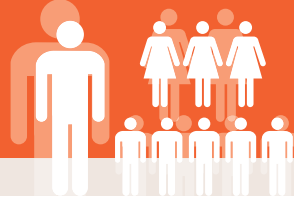
Léčba perorálními antidiabetiky v letech 2010–2020

Počet pacientů s antidiabetickou léčbou léčených daným léčivem:



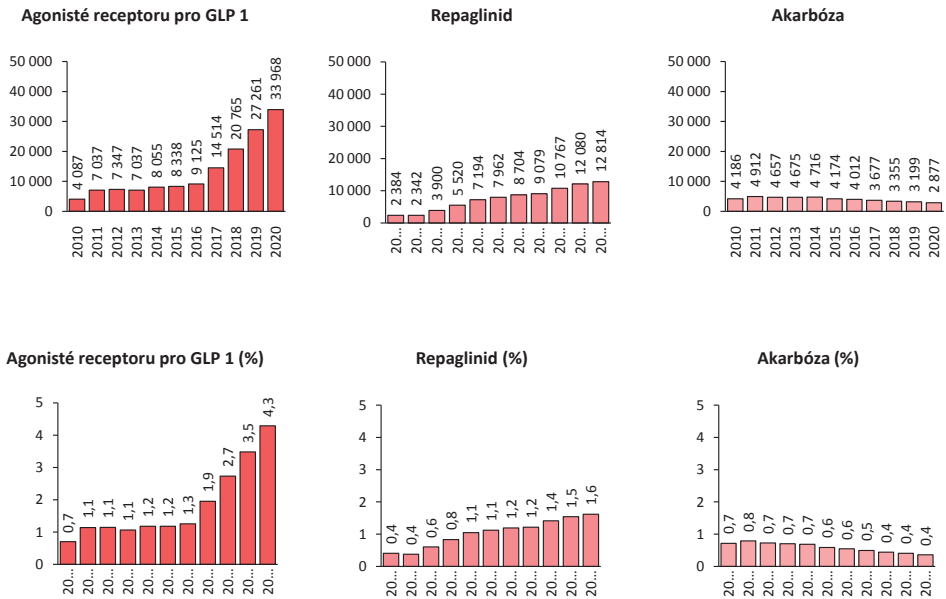
Zdroj dat: NRHZS 2010–2020.

Graf 5. Absolutní počet a prevalence předepisování glitazonů, gliflozinů a gliptinů. Podíl pacientů (%) s antidiabetickou léčbou léčených daným léčivem = prevalence. Jako základ pro výpočet 100 % = diabetici, kteří mají v daném roce záznam o antidiabetické léčbě (ATC skupiny A10A a/nebo A10B).



Léčba perorálními antidiabetiky v letech 2010–2020

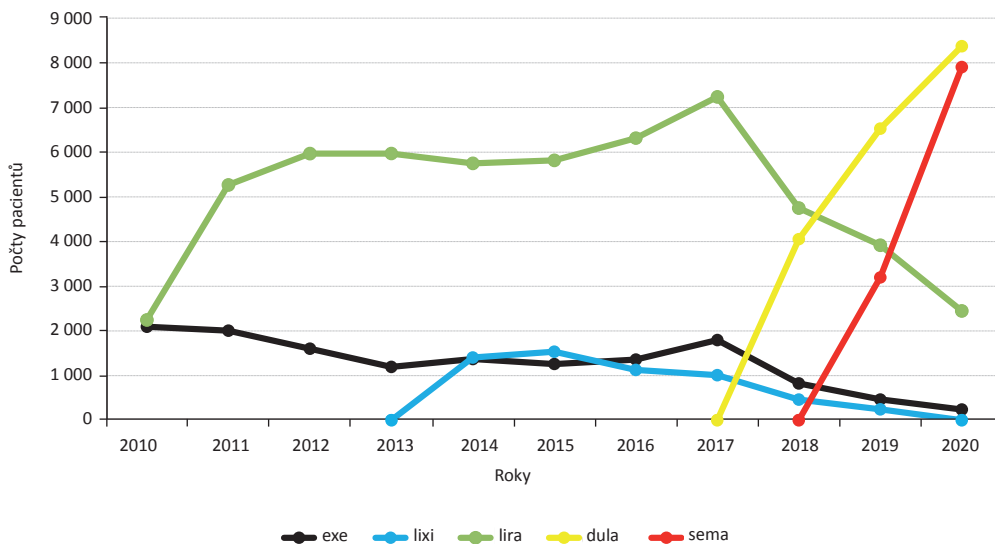
Počet pacientů s antidiabetickou léčbou léčených daným léčivem:



Graf 6. Absolutní počet a prevalence předepisování agonistů receptoru pro GLP-1, akarbózy, repaglinidu. Podíl pacientů (%) s antidiabetickou léčbou léčených daným léčivem = prevalence. Jako základ pro výpočet 100 % = diabetici, kteří mají v daném roce záznam o antidiabetické léčbě (ATC skupiny A10A a/nebo A10B).

Zdroj dat: NRHZS 2010–2020.

Agonisté receptoru pro GLP-1



Graf 7. Grafy znázorňují počty pacientů v daném roce, u nichž byl nejméně jednou předepsán jeden z představitelů molekul ze skupiny zahrnující agonisty receptoru pro GLP 1. Hodnoceny jsou tyto léčivé látky: exenatid (exe), lixisenatid (lixi), liraglutid (lira), dulaglutid (dula), semaglutid (sema).

Zdroj dat: NRHZS 2010–2020.

Zkrácená informace o léčivém přípravku
Fiasp® 100 j./ml injektivní roztok v injektivní lahvičce
Fiasp® 100 j./ml FlexTouch® injektivní roztok v předplněném peru
Fiasp® 100 j./ml Penfill® injektivní roztok v zásobní vložce

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

Zkrácená informace o léčivém přípravku
NovoRapid® 100 j./ml injektivní roztok v injektivní lahvičce
NovoRapid® FlexPen® 100 j./ml injektivní roztok v předplněném peru
NovoRapid® Penfill® 100 j./ml injektivní roztok v zásobní vložce
NovoRapid® PumpCart® 100 jednotek/ml injektivní roztok v zásobní vložce

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

References:

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

jídla nebo neplánovaná namáhavá fyzická zátěž mohou vést k hypoglykémii. Nedostatečné dávkování nebo přerušování léčby může vést k hypoglykémii a k diabetické ketoacidóze, které mohou mít fatální následky. Pacienti musí být poučeni, aby průběžně střídali místo vpichu za účelem snížení rizika vzniku lipodystrofie a kožní amyloidózy. Existuje možné riziko zpomalení absorpce inzulínu a zhoršení kontrolu hladiny glukózy po vpichnutí inzulínu do míst s těmito reakcemi. Bly hlášený případy, kdy náhla změna místa vpichu do nedotčené oblasti vedla k hypoglykémii. Po změně místa vpichu z dotčené do nedotčené oblasti se doporučuje monitorování glukózy v krvi a je možné zvažít úpravu dávky antidiabetik. Kombinace pioglitazonu a inzulínových léčivých přípravků: pokud byl pioglitazon užíván v kombinaci s inzulímem, byly hlášený případy kongestivního srdečního selhání, a to zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik kongestivního srdečního selhání. Tuto skutečnost je nutno vzít v úvahu, pokud je zvažována léčba pioglitazonem v kombinaci s inzulínovými léčivými přípravky. Pokud je tato kombinace použita, musí být pacient sledován s ohledem na známky a příznaky kongestivního srdečního selhání, zvýšení hmotnosti a edém. Pioglitazon musí být vysazen, pokud se objeví jakékoliv zhoršení srdečních příznaků. Zahájení inzulínové léčby a intenzifikace glykemické kontroly: intenzifikace nebo prudké zlepšení glykemické kontroly mohou být spojeny s předchodnou reverzibilní oftalmologickou poruchou refrakce, se zhoršením diabetické retinopatie, s akutní bolestivou periferní neuropatií a periferním otokem. Podávání inzulínu může způsobit tvorbu protilátek proti inzulínu. Ve vzácných případech si může přítomnost těchto protilátek proti inzulínu vyžadovat úpravu dávky inzulínu, aby byla korigována tendence k hyper- či hypoglykémii. Pediatrická populace: pokud je tento léčivý přípravek podáván po začátku posledního jídla dne, doporučuje se pečlivě sledování hladin glukózy v krvi, aby se zabránilo noční hypoglykémii. Ostatní viz SPC. **Významné interakce:** u řady léčivých přípravků je známa interakce s glukozovým metabolismem. Některé látky mohou snížit či zvýšit potřebu inzulínu. Blíže viz SPC. **Metabolizování** mohou zakrývat příznaky hypoglykemie. Alkohol může zesílit nebo zeslabit hypoglykemický účinek inzulínu. **Těhotenství a kojení:** Fiasp® lze v těhotenství a během kojení používat. **Nežádoucí účinky:** vybrané nežádoucí účinky: alergické reakce, hypoglykemie, lipodystrofie, reakce v místě injekce/infuze, kožní amyloidóza. U pacientů používajících CSII: Reakce v místě infuze (včetně zarudnutí, zánětu, podráždění, bolesti, podlitin a svědění). V místě vpichu se může vyvinout lipodystrofie (včetně lipohypertrofie, lipodistrofie) a kožní amyloidóza vedoucí ke zpomalení lokální absorpce inzulínu. Lipodystrofie byla zaznamenána v místě injekce/infuze u pacientů léčených přípravkem Fiasp® (0,5 j./0,2 j. pro srovnávací přípravek). Průběžné střídání místa vpichu v dané oblasti aplikace může pomoci omezit tyto reakce nebo jim předjít. Další viz SPC. **Balení:** lahvičky: 1 x 10 ml, Penfill®: 5 zásobních vložek po 3 ml, FlexTouch®: 5 předplněných per po 3 ml inj. roztoku. **Uchování:** před otevřením: při teplotě 2 °C – 8 °C. Chránit před mrazem a světlem. Během používání či jako zásobní: neuchovávejte při teplotě nad 30 °C, chraňte před mrazem a světlem. Injektivní lahvičky a FlexTouch® lze uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C), Penfill®: chraňte před chladem. **Doba použitelnosti:** před otevřením: 30 měsíců. Během používání nebo jako zásobní: maximálně 4 týdny. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 9. 1. 2017. **Datum revize textu:** 08/2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** lahvičky: EU/1/16/1160/007, Penfill®: EU/1/16/1160/010, FlexTouch®: EU/1/16/1160/005. **Další informací získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Evropská 33c, 160 00 Praha 6.

zlepšeno kontrolu glykemie, mohou zaznamenat změnu svých obvyklých varovných symptomů hypoglykemie. U pacientů s dlouholetým diabetem mohou běžné varovné symptomy vymizet. Pokud dojde k hypoglykémii, projeví se dříve po injekci ve srovnání s rozpustným humánním inzulímem. Je třeba zvláště rychle nastoupit účinku u pacientů s doprovodnými nemocemi nebo s léčbou, kdy může být očekávána způsobilá absorpce jídla. Je-li pacient převeden na jiný typ inzulínových léčivých přípravků, může dojít ke změně či potlačení časných varovných příznaků hypoglykemie. Pacienti převádění na přípravek NovoRapid® z jiných typů inzulínu mohou potřebovat zvýšený počet injekcí denně nebo změnu dávky. Převedení pacienta na jiný typ nebo druh inzulínu musí být provedeno pod přísnou lékařskou kontrolou. Mohou se objevit reakce v místě vpichu – obvykle předchodné. Pravidelně obměňování injektivního místa v rámci jedné oblasti snižuje riziko vzniku těchto reakcí. Ve vzácných případech si mohou reakce v místě vpichu vyžadovat vysazení přípravku NovoRapid®. Pacienti musí být poučeni, aby průběžně střídali místo vpichu za účelem snížení rizika vzniku lipodystrofie a kožní amyloidózy. Existuje možné riziko zpomalení absorpce inzulínu a zhoršení kontrolu hladiny glukózy po vpichnutí inzulínu do míst s těmito reakcemi. Bly hlášený případy, kdy náhla změna místa vpichu do nedotčené oblasti vedla k hypoglykémii. Po změně místa vpichu z dotčené do nedotčené oblasti se doporučuje monitorování glukózy v krvi a je možné zvažít úpravu dávky antidiabetik. Pacienti musí být poučeni, že mají před každou injekcí zkontrolovat stítek na inzulínu, aby se vyhnuli náhodné změně přípravku NovoRapid® za jiný inzulínový přípravek. **Významné interakce:** alkohol může snížit hypoglykemický účinek inzulínu. Pokud byl inzulín užíván v kombinaci s pioglitazonem, byly hlášený případy srdečního selhání a to zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik srdečního selhání. Pokud je tato kombinace použita, mají být pacienti sledováni s ohledem na známky a příznaky srdečního selhání, zvýšení hmotnosti a edém. Pioglitazon musí být vysazen, pokud se objeví jakékoliv zhoršení srdečních příznaků. Podávání inzulínu může způsobit vznik protilátek proti inzulínu. Ve vzácných případech si může přítomnost těchto protilátek proti inzulínu vyžadovat úpravu dávky inzulínu, aby byla korigována tendence k hyper- či hypoglykémii. NovoRapid® nesmí být ředěn či mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky s výjimkou infuzních roztoků. **Nežádoucí účinky:** hypoglykemie, poruchy refrakce, reakce v místě vpichu, edém, anafylaktické reakce, lipodystrofie, kožní amyloidóza. V místě vpichu se může vyvinout lipodystrofie (včetně lipohypertrofie, lipodistrofie) a kožní amyloidóza vedoucí ke zpomalení lokální absorpce inzulínu. Průběžné střídání místa vpichu v dané oblasti aplikace může pomoci omezit tyto reakce nebo jim předjít. Další viz SPC. **Balení:** lahvičky: 1 x 10 ml inj. roztoku, Penfill®: 5 zásobních vložek po 3 ml inj. roztoku, FlexPen®: 5 předplněných per po 3 ml inj. roztoku, PumpCart®: 5 zásobních vložek po 1,6 ml (odpovídají 160 jednotkám). **Uchování:** před otevřením při teplotě 2 °C – 8 °C. Chránit před mrazem. Během používání či jako zásobní: injektivní lahvičky, Penfill® do 30 °C, chránit před chladem, mrazem a světlem. FlexPen® při teplotě do 30 °C. Lze uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem a světlem. PumpCart®: během používání do 37 °C, jako zásobní do 30 °C. Chraňte před chladem, mrazem a světlem. **Doba použitelnosti:** před otevřením 30 měsíců. Během používání nebo jako zásobní: injektivní lahvičky, Penfill®, FlexPen®: maximálně 4 týdny do 30 °C. NovoRapid® PumpCart®: jako zásobní až 2 týdny do 30 °C. Poté může být používán až 7 dní při teplotě do 37 °C v inzulínových infuzních pumpových systémech. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení/prodloužení:** 7.9.1999/30.4.2009. **Datum poslední revize textu:** 09/2020. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880-Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** lahvičky: EU/1/99/119/001, Penfill®: EU/1/99/119/003, FlexPen®: EU/1/99/119/009, PumpCart®: EU/1/99/119/024. **Další informací získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Evropská 33c, 160 00 Praha 6.

CZ21FSP00021



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

Fiasp[®]

Rychlejší odpověď inzulínu na jídlo

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

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

Rychlejší

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

Flexibilní

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

Účinný

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

Dobře známý

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

2X RYCHLEJŠÍ PRŮNIK DO KREVNÍHO OBĚHU

vs. NovoRapid^{®1,2†}



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

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

20%

snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí oproti enalaprilu ($p < 0,001$)^{1,2}

21%

snížení rizika hospitalizace kvůli srdečnímu selhání oproti enalaprilu ($p < 0,001$)^{1,2}



Lepší kvalita života ve srovnání s enalapilem²⁻⁵



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

Zkrácená informace • **Stožení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje 24,3 mg, 48,6 mg nebo 97,2 mg sacubitrilum a 25,7 mg, 51,4 mg nebo 102,8 mg valsartanum (jako sacubitrilil e valsartanil natrii complexus). **Indikace:** K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí u dospělých pacientů. **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka přípravku Entresto je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denně. Dávka by měla být zdvojnásobena za 2-4 týdny do dosažení cílové dávky jedna tableta 97 mg/103 mg dvakrát denně, podle tolerance pacienta. Při problémech s tolerancí (systolický krevní tlak ≤ 95 mmHg, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce) se doporučuje úprava dávek souběžných léčivých přípravků, přechodná titrace dávek přípravku Entresto směrem dolů nebo jeho vysazení. **Kontraindikace:** Současné užívání ACE inhibitorů. Přípravek Entresto nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitorem. Angioedém související s předchozí léčbou ACE inhibitorem nebo s léčbou ARB v anamnéze. Dědičný nebo idiopatický angioedém. Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Závažná porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholelitiáza. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** **Dvojnásobná blokáda RAAS** • Léčba kombinací sacubitril/valsartan nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru. Pokud je léčba přípravkem Entresto ukončena, léčba ACE inhibitorem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky kombinace sacubitril/valsartan. • Kombinace sacubitril/valsartan s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje. • Přípravek Entresto obsahuje valsartan, a proto nemá být podáván současně s jiným přípravkem obsahujícím ARB. **Hypotenze** • Léčba nemá být zahájena, dokud STK není ≥ 100 mmHg. U pacientů léčených kombinací sacubitril/valsartan byly hlášeny případy symptomatické hypotenze, zejména u pacientů ve věku ≥ 65 let, pacientů s renálním onemocněním a pacientů s nízkým STK (< 112 mmHg). Při zahajování léčby kombinací sacubitril/valsartan nebo během titrace dávek je třeba rutinně monitorovat krevní tlak. Symptomatická hypotenze se objeví pravděpodobně, pokud byl pacient v objemové depleci, např. při léčbě diuretiky, dietním omezení soli, průjmu nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemové deplece mají být korigovány před zahájením léčby kombinací sacubitril/valsartan, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyvážena oproti riziku objemového přetížení. **Porucha funkce ledvin** • Pacienti s lehkou a středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze. U pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění se podávání přípravku Entresto nedoporučuje. Užívání kombinace sacubitril/valsartan může být spojeno se sníženou funkcí ledvin. Riziko může být dále zvýšeno dehydratací nebo současným užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID). **Hyperkalemie** • Léčba nemá být zahájena, pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l. Užívání kombinace sacubitril/valsartan může být spojeno se zvýšeným rizikem hyperkalemie, i když hypokalemie se může také vyskytnout. Pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l, je třeba zvážit vysazení. **Angioedém** • U pacientů léčených kombinací sacubitril/valsartan byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání kombinace sacubitril/valsartan ihned ukončeno a má být poskytnuta vhodná léčba a sledování až do doby kompletního a trvalého ústupu známek a příznaků. Přípravek nesmí být znovu podán. Angioedém spojený s otokem laryngu může být fatální. Pokud je pravděpodobné, že je obstrukce dýchacích cest způsobena otokem jazyka, glottis nebo hrtanu, je třeba nasadit rychle vhodnou terapii, např. roztok adrenalinu 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) a/nebo přijmout opatření nutná k zajištění průchodných dýchacích cest. Pacienti černé rasy mají zvýšenou výskyt k rozvoji angioedému. **Pacienti se stenózou renální arterie** • Kombinace sacubitril/valsartan může zvyšovat hladinu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů s bilaterální nebo unilaterální stenózou renální arterie. U pacientů se stenózou renální arterie je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se sledovat renální funkce. **Pacienti s poruchou funkce jater** • U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami AST/ALT více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí je k dispozici omezená klinická zkušenost. U těchto pacientů může být expozice zvýšena a bezpečnost není stanovena. Pokud se přípravek používá u těchto pacientů, doporučuje se dbát opatrnosti. **Interakce:** Opatrnosti je zapotřebí při současném podání se statiny, sildenafilem, lithiem, kalium setřicími diuretiky včetně antagonistů mineralokortikoidů (např. spironolakton, triamteren, amilorid), náhradami draslíku nebo solemi s obsahem draslíku, nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních COX-2 inhibitorů, inhibitorů OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (např. rifampin, cyclosporine) nebo MPR2 (např. ritonavir). **Těhotenství a kojení:** Užívání kombinace sacubitril/valsartan se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství. Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojenečků novorozenců/děti se přípravek nedoporučuje během kojení. **Nežádoucí účinky: Velmi časté:** Hyperkalemie, hypotenze, porucha funkce ledvin. **Časté:** Kašel, anemie, hypokalemie, hypoglykemie, závrať, bolest hlavy, synkopa, ortostatická hypotenze, průjem, nauzea, gastritida, selhání ledvin, únava, astenie. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 14, 20, 28, 56, 168 nebo 196 potahovaných tablet nebo vícenásobná balení obsahující 168 (3 balení po 56) nebo 196 (7x28) potahovaných tablet (pouze dvě nejvyšší síly). **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/15/1058/001-022. **Datum registrace:** 19.11.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 19.5.2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.*

REFERENCE: 1. SPC přípravku Entresto. Poslední verze textu 19.5.2021. 2. McMurray JJV et al. NEJM 2014;371:993-1004. 3. Packer et al. Circulation 2015;131:54-61. 4. Lewis EF et al. Circ Heart Fail 2017;10:e003430. 5. Chandra A et al. JAMA Cardiol 2018;3(6):498-505.

ENTRESTO™
je ochranná známka
společnosti Novartis AG.

CZ2106185816/06/2021