



KAZUISTIKY
v diabetologii

MS1 | **20**
24
ROČNÍK 22

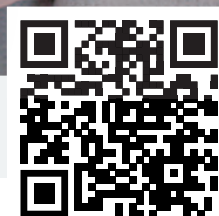
Rybelsus – zkušenosti českých lékařů



Novo Nordisk pro lékařské odborníky

Informace, vzdělávání a inspirace v oblasti
léčby diabetu, obezity a vzácných onemocnění

www.novomedportal.cz



informace
o produktech



edukační
video



odborné
akce



kazuistiky

Rybelsus

zkušenosti českých lékařů



Obsah

Veronika Ambrožová

Někdy to chce čas ... 4

Dana Burdová

Lze zlepšit prognózu diabetiků 2. typu po cévní mozkové příhodě? 6

Barbara Buzová

Překvapivý úspěch perorálního semaglutidu Rybelsus v léčbě pacienta s diabetem 2. typu s intolerancí řady antidiabetik 9

Lubica Cibičková

Efektivita dlouhodobé terapie perorálním semaglutidem u pacientky s ischemickou chorobou srdeční 11

Tereza Didičová

Komplexní přístup ke komplikacím diabetu, deintenzifikace inzulínového režimu pomocí perorálního semaglutidu (Rybelsus) 14

Dana Fialkovičová

Hodnocení účinku perorálního semaglutidu v praxi 17

Lucie Chlupáčová

Přípravek Rybelsus jako cesta k deintenzifikaci terapie pacienta léčeného intenzifikovaným inzulínovým režimem 19

Denisa Janíčková Žďárská

Se semaglutidem k postupnému vysazení intenzifikovaného inzulínového režimu u diabetes mellitus 2. typu 21

Petr Maule

Rybelsus – čím dříve, tím lépe 24

Eva Mikulková

Rybelsus – dobrý pomocník bez ohledu na věk 27

Katarína Nováková

Diabetik 2. typu s anamnézou ischemické CMP – Jak může diabetolog ovlivnit jeho prognózu a kvalitu života? 29

Michal Polícar

Výhody včasné intenzifikace léčby perorálním semaglutidem 33

Jana Psottová

Moje zkušenosti s perorálním semaglutidem při časném zahájení léčby u pacienta s diagnózou diabetes mellitus 2. typu a infarktem myokardu 35

Jana Psottová

Moje zkušenosti s léčbou perorálním semaglutidem u pacienta s diagnózou diabetes mellitus 2. typu s prodělanou cévní mozkovou příhodou 37

Zdeněk Rušavý, Barbora Pavlíková, Martina Breburdová

Lze snížit reziduální kardiovaskulární riziko pomocí GLP-1 analog? 39

Pavla Smejkalová

Rybelsus – účinné antidiabetikum mnoha tváří 41

Klára Snášelová

Pacient po akutní koronární příhodě léčený perorálním semaglutidem 43

Ondřej Vrtal

Užití perorálního semaglutidu v léčbě diabetika 2. typu 45

Miroslava Weissová

Zázraky se dějí 47

Někdy to chce čas ...

Veronika Ambrožová

Diabetologická ambulance DIABETIN, s.r.o., Kostelec nad Orlicí

Souhrn

V ambulancích se občas setkáváme s různými pacienty, kteří potřebují individuální přístup v léčbě, a práce s nimi je někdy náročnější. Je ovšem potřeba s nimi intenzivně pracovat. I když se často pereme s časovou tísň, tak rozhovor a důslednější edukace těchto diabetiků přináší v některých případech velmi dobré výsledky a pocit uspokojení při dosažení úspěchů. A o takové, snad úspěšné, edukaci vypovídá i následující kazuistika o mladém 45letém obézním diabetikovi 2. typu.

Summary

Sometimes it takes time...

In outpatient clinics, we sometimes meet various patients, who need individual approach in treatment, and working with them can be more demanding. However, it is necessary to work intensively with them. Although we often struggle with time constraints, the conversation and more rigorous education of these diabetics in some cases brings very good results and a sense of satisfaction when achieving success. And such education is demonstrated in the following case report about a young 45-year-old obese patient with type 2 diabetes.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- obezita
- edukace
- semaglutid

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- obesity
- education
- semaglutide

Úvod

Semaglutid je analog GLP-1, indikovaný k léčbě diabetu 2. typu v subkutánní (s.c.) a perorální (p.o.) formě. Semaglutid prokázal schopnost zlepšení kompenzace glykemie a snížení tělesné hmotnosti u pacientů s diabetem 2. typu. Studie PIONEER ukázala, že p.o. semaglutid u pacientů s diabetem 2. typu významně zlepšuje metabolismus glukózy i lipidů a zpomaluje vyprazdňování žaludku.

Kazuistika

V roce 2019 zavítal do naší ambulance tehdy 42letý obézní diabetik 2. typu (diabetes má od roku 2015), jehož praktický lékař pro vysoké riziko kardiovaskulárních komplikací a špatně kompenzovaný diabetes mellitus uznal za vhodné ho odeslat k dispenzarizaci do specializované ambulance. Pacienta jsme se ujali a edukovali ho ohledně dietního režimu a pohybové aktivity. Tehdy byl léčen pouze metforminem v dávce 1 500 mg denně, dále užíval antihypertenziva a omeprazol. Z jeho rodinné anamnézy a jeho konstituce dále vyplynulo, že patří do vysoce rizikové skupiny ohledně kardiovaskulárních komplikací – matka mu zemřela v 59 letech na ischemickou chorobu srdeční a léčila se pro diabetes mellitus a otec žil, léčil se ovšem také pro diabetes mellitus a hypertenzi. Jeho první hodnota HbA_{1c} v naší ambulanci byla 69 mmol/mol a mimo jiných parametrů jsme i vyšetřili C-peptid nalačno, který byl v nadbytku 2 370 pmol/l. V tuto dobu pacient neměl vyjádřené žádné makrovaskulární

ani mikrovaskulární komplikace. U pacienta byla zaznamenána obezita, hyperlipoproteinemie, hypertenze, refluxní ezofagitida, inkompetence kardiie, elevace transamináz při jaterní steatóze, stp. perikarditidě.

Začali jsme s postupnou titrací metforminu na dávku 2 000 mg denně a režimovými opatřeními, ovšem pouze s krátkodobým efektem. Z počátku pacient zhubl ze vstupních 138 kg o 6 kilogramů a HbA_{1c} snížil na 46–50 mmol/mol. Ovšem toto zlepšení netrvalo dlouho a po roce – tedy v lednu 2021 – přibral na 145 kg a zhoršila se mu i kompenzace diabetu s hodnotou HbA_{1c} na 61 mmol/mol. Pacient byl vybaven glukometrem, takže jsme mohli sledovat i vyšší hodnoty glykemií postprandiálně i nalačno v rozmezí 10–15 mmol/l. Následovalo období kolísání, kdy při kontrolách HbA_{1c} osciloval pod hodnotou 60 mmol/mol. Prozatím jsme tedy léčbu neměnili, až v dubnu 2022 přišel pacient výrazně dekompenzovaný s hyperglykemiemi v průběhu celého dne a hodnotou HbA_{1c} 72 mmol/mol. V ambulanci jsme tedy kromě režimových opatření probrali i další možnosti léčby. Pacientovi jsem nabídla možnost léčby GLP-1 agonisty (v základní úhradě) spolu s terapií samotným metforminem. Důvodem této volby byla obezita a vyjádřený metabolický syndrom. Ovšem pacient si zvolil z finančních důvodů levnější a snadnou tabletovou formu glimepiridu. Ani po čtyřměsíční léčbě glimepiridem a metforminem v maximální dávce nedošlo ke zlepšení kompenzace a poklesu glykovaného hemoglobinu pod 60 mmol/mol, takže jsme přistoupili k zahájení terapie perorálním semaglutidem v iniciální dávce 3 mg nalačno. Pacienta jsem edukovala ohledně požití tablety na-

Tab. 1: Výsledky léčby

Výsledky léčby			
	v době nasazení léčby (3. 8. 2022)	po 4 měsících (7. 12. 2022)	po 7 měsících (10. 3. 2023)
HbA _{1c} (mmol/mol)	65	53	50
Hmotnost (kg)	145	140	135
FPG (mmol/l)	10,6	6,1	6,0
PPG (mmol/l)	16,4	8,2	7,2
TK (mmHg)	120/75	130/75	120/80
Dávka	Rybelsus 3 mg denně	Rybelsus 7mg denně	Rybelsus 14 mg denně
BMI (kg/m ²)	46,81	45,20	43,58
celkový cholesterol (mmol/l)	4,5	3,7	
HDL cholesterol (mmol/l)	1,0	1,3	
LDL cholesterol (mmol/l)	2,7	1,9	
TAG (mmol/l)	2,1	3,2	

HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin, FPG – glykemie nalačno, PPG – postprandiální glykemie, TK – krevní tlak, BMI – body mass index, TAG – triglyceridy

lačno a o eventuálních nežádoucích účincích. Již při první návštěvě po nasazení semaglutidu byl pacient léčbou nadšený. Efekt viděl v glykemiích, které se výrazně vylepšily jak nalačno, tak po jídle. Hmotnost se po prvním měsíci prozatím nezměnila, takže následoval další krok a titrovali jsme semaglutid na denní dávku 7 mg. Po dalších třech měsících se kromě uspokojivých hodnot glykemií přidal i pokles hmotnosti – 5 kg, což pacienta motivovalo i do pohybových aktivit. Léčbu vyšší dávkou přípravku Rybelsus toleroval bez nežádoucích účinků a hodnota glykovaného hemoglobinu klesla na 53 mmol/mol. Z dalších kontrolovaných parametrů bylo patrné i zlepšení v lipidogramu při stejné dávce statinu. Pro dobrý efekt a toleranci jsme tedy po třech měsících zvýšili dávku semaglutidu na maximálních 14 mg denně. Při této dávce pacient zhubl – nyní na 135 kg (od počátku pokles o 10 kg) – a zlepšil kompenzaci diabetu na hodnotu HbA_{1c} 50 mmol/mol. S touto léčbou je maximálně spokojen a udává i zmírnění obtíží s pohybovým aparátem. Nyní nás čeká další kontrola v červenci, uvidíme, jak dopadne...

Diskuse

Při naší práci jsme byli limitováni hodnotou glykovaného hemoglobinu 60 mmol/mol, která byla (a pro zvýšenou úhradu dosud je) hranicí pro úhradu přípravku Rybelsus. Setkáváme se v ambulanci s pacienty, kteří si nemohou dovolit moderní léčbu na základní úhradu nebo bez úhrady, a proto jim musíme nabídnout levnější a zastaralejší tabletu, i když nás naše přesvědčení, a hlavně důkazy ze studií nabádají k jiným možnostem. Naší snahou je pacientovi nabídnout co nejlepší a nej-

modernější terapeutické možnosti, které pro něj budou přínosné a sníží jeho kardiovaskulární riziko. Snížení hranice HbA_{1c} pro úhradu přípravku Rybelsus na 53 mmol/mol umožnilo některým potřebným a indikovaným pacientům nasadit léčbu dříve.

Závěr

Pro našeho pacienta je v tomto případě uchopitelné a viditelné snížení hmotnosti, které s sebou nese i zlepšení pohyblivosti a vymizení obtíží s pohybovým aparátem, a dále zlepšení glykemií, které zaznamenává na svém glukometru.

Pro mě jako lékaře je naplňující před sebou vidět pacienta, který je spokojený a v dekurzu má výsledky, které svědčí o uspokojivé kompenzaci diabetu, a u kterého zároveň vím, že užívá léky, jež dle mnoha studií snižují kardiovaskulární riziko a zlepšují metabolické parametry.

Literatura

1. Haluzik, M. Perorální semaglutid upravuje postprandiální glykémii a metabolismus lipidů a zpomaluje vyprazdňování žaludku: Novinky ze světové odborné literatury. Praha: AT Mediprint, 2022.

MUDR. VERONIKA AMBROŽOVÁ
Diabetologická ambulance DIABETIN, s.r.o.
Frošova 1414
517 41 Kostelec nad Orlicí

Lze zlepšit prognózu diabetiků 2. typu po cévní mozkové příhodě?

Dana Burdová

Diabetologická ambulance, DiaGolfová s.r.o., Praha

Souhrn

V kazuistice představuji 63letého obézního diabetika 2. typu, který v minulosti prodělal cévní mozkovou příhodu. Cerebrální aterosklerotické onemocnění s vysokým rizikem recidivy cévní mozkové příhody byl hlavní důvod, proč bylo nutné dosáhnout u pacienta co nejdříve optimální kompenzace diabetu a snížení tělesné hmotnosti. Ostatní rizikové faktory, jako arteriální hypertenze a dyslipidemie, byly dlouhodobě dobře kompenzovány.

Při léčbě diabetu takového pacienta je doporučeno použít léčbu, která má nejen vliv na snížení glukózy v krvi, a to bez rizika hypoglykemie, ale i další příznivé metabolické účinky. U pacienta, který již prodělal cévní mozkovou příhodu, je apel na léčbu lékem jako analog GLP-1 (p.o. semaglutid) akcentován.

Po zahájení léčby p.o. semaglutidem došlo ke zlepšení kompenzace diabetu a k úbytku tělesné hmotnosti. Pacient byl s léčbou spokojen a to vedlo i ke zlepšení jeho compliance při dodržování diety a pohybové aktivity.

Neméně důležitý cíl je také významné snížení rizika recidivy cévní mozkové příhody u tohoto pacienta.

Summary

Can we improve the prognosis of type 2 diabetes patients after a stroke?

In this case report, I present a 63-year-old obese type 2 diabetic with a history of a cerebrovascular accident (stroke). Cerebral atherosclerotic disease with a high risk of recurrent stroke was the main reason for the urgent need to achieve optimal diabetes control and weight reduction in the patient. Other risk factors, such as arterial hypertension and dyslipidaemia, have been well controlled long-term.

In this case, it is recommended to use a therapy that not only has effects on reducing blood glucose without the risk of hypoglycaemia but also has other beneficial metabolic effects. For a patient who has already experienced a cerebrovascular accident, emphasis is placed on choosing treatment with a medication such as glucagon-like peptide-1 analogues (oral semaglutide).

After initiating treatment with oral semaglutide, there was an improvement in diabetes control and weight loss. The patient was satisfied with the oral semaglutide (Rybelsus) treatment, which also led to an improvement in his compliance with dietary restrictions and physical activity. Equally important is the significant reduction in the risk of recurrent stroke in this patient.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- cerebrovaskulární riziko
- p.o. semaglutid

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- cerebrovascular risk
- oral semaglutide

Úvod

Analoga GLP-1 jsou moderní a již velmi hojně užívanou skupinou antidiabetik, a to hlavně pro jejich multifaktoriální protektivní účinky, které jsou vyžadovány v komplexní terapii diabetika 2. typu.

GLP-1 analog semaglutid je volbou v terapii diabetes mellitus (DM) 2. typu (hned po metforminu) u všech pacientů se zná-

mým aterosklerotickým koronárním nebo cerebrovaskulárním onemocněním nebo s vysokým rizikem těchto onemocnění.

Data ze sdružené post hoc analýzy klinických studií SUSTAIN 6 a PIONEER 6 prokázala, že semaglutid (s.c. i p.o. forma) snížil incidenci jakékoli cévní mozkové příhody (ischemické, hemoragické i z neznámých příčin) o 32 %.

Nejvýraznější účinek semaglutidu na snížení rizika CMP byl zjištěn u příhod způsobených okluzí malých tepen.

Kazuistika

63letý extrémně obezní pacient byl v naší ambulanci dispenzarizován od ledna roku 2020 s diagnózou recentního diabetu 2. typu. Při první návštěvě pacienta u nás byly zjištěny hodnoty glykovaného hemoglobinu 68 mmol/mol, glykemie nalačno 8,6 mmol/l a BMI 48,4 kg/m². Pacient má metabolický syndrom s obezitou; arteriální hypertenzi, dlouhodobě dobře kompenzovanou beta blokátorem; dyslipidemii, kompenzovanou rosuvastatinem, a hyperurikemii, léčenou allopurinolem. Pacient již v roce 2009 prodělal akutní cévní mozkovou příhodu ischemické etiologie s trvajících rezidui, sníženou stabilitou a poruchou krátkodobé paměti. Pacient je od roku 2021 sledován v nefrologické ambulanci pro chronické onemocnění ledvin dle KDIGO G1A3 na podkladu diabetické nefropatie a vaskulární nefrosklerózy – stav je dlouhodobě stacionární.

Pokus o kompenzaci diabetu metforminem v dávce 2 000 mg/den byl zcela bez efektu, naopak došlo ještě k progresi hodnoty glykovaného hemoglobinu na 74 mmol/mol a glykemie nalačno na 11 mmol/l. Současně pacient přibral na hmotnosti a BMI se zvýšil na 50,7 kg/m². U pacienta byly stále velké rezervy v dietním režimu s celkově neuspokojivou compliance v doporučeném režimu diabetika.

V srpnu 2020 byla zahájena terapie SGLT2 inhibitorem v kombinaci s metforminem. SGLT2 inhibitor byl indikován i z důvodu diabetické nefropatie s pozitivní mikroalbuminurií. Efekt této léčby na hodnotu glykovaného hemoglobinu, glykemie nalačno i BMI byl velmi rychlý a velmi dobrý. Pacient dosáhl snížení hodnoty glykovaného hemoglobinu na 44 mmol/mol, glykemie nalačno na 5,5 mmol/l a BMI na 46,7 kg/m². Uspokojivá kompenzace DM trvala až do dubna roku 2022 (téměř dva roky), poté došlo k významnému zhoršení kompenzace diabetu s hodnotou glykovaného hemoglobinu 60 mmol/mol a BMI velmi stoupl na 51 kg/m². Důvodem bylo jednoznačně onemocnění covid-19, které pacient prodělal v březnu roku 2022. Proto byla léčba SGLT2i v kombinaci s metforminem ještě ponechána s nadějí, že dojde ke zlepšení kompenzace. Došlo postupně ke snížení BMI na 46,7 kg/m², ale hodnota glykovaného hemoglobinu se snížila jen minimálně a přechodně.

V lednu 2023 pacient na léčbě SGLT2 inhibitorem v kombinaci s metforminem stále nedosahoval cílových hodnot parametrů kompenzace diabetu, glykovaný hemoglobin 60 mmol/mol, glykemie nalačno 8,6 mmol/l, BMI beze změn 46,7 kg/m². Proto jsem přistoupila ke změně léčby, vysadila SGLT2 inhibitor a nasadila GLP-1 analog – p.o. semaglutid (Rybelsus) do kombinace s metforminem v dávce 2 000 mg denně.

Dávka perorálně podávaného semaglutidu byla titrována po měsíci, dle doporučení od dávky 3 mg, přes 7 mg až do 14 mg denně. Terapie se ustálila na dávce 7 mg denně, kterou pacient toleroval bez dyspeptických potíží.

V dubnu 2023, po třech měsících užívání p.o. semaglutidu v dávce 7 mg denně v kombinaci s metforminem v dávce 2 000 mg denně, došlo k významnému zlepšení kompenzace diabetu s poklesem glykovaného hemoglobinu na 53 mmol/mol a glykemie nalačno na 5,9 mmol/l.

V červenci 2023, po šesti měsících takto nastavené léčby, pacient dosáhl optimální cílové kompenzace diabetu, glykovaného hemoglobinu 46 mmol/mol a glykemie nalačno 6,7 mmol/l, BMI se mírně snížil na 46,4 kg/m².

V říjnu 2023, po devíti měsících léčby, došlo k významnější progresi glykovaného hemoglobinu na 55 mmol/mol a glykemie nalačno na 9 mmol/l. Příčinou byly opakované dietní chyby. Pacient, který pracuje jako taxikář, začal nově v noci popíjet multivitaminové a jiné sladké nápoje. Během tří měsíců zvýšil tělesnou hmotnost o 13 kg, BMI vzrostl na 50,7 kg/m². Pacienta jsme znovu důkladně edukovali o diabetické dietě a vzhledem k tomu, že Rybelsus v dávce 7 mg po celou dobu dosavadní léčby toleroval dobře – zcela bez výskytu dyspepsie, zvýšili jsme dávku na 14 mg denně.

Při kontrole v únoru 2024 měl pacient vynikající kompenzaci diabetu s glykovaným hemoglobinem 42 mmol/mol a glykemií nalačno 5,7 mmol/l. Významně redukoval tělesnou hmotnost a jeho BMI byl 47 kg/m². Pacient již toleruje dávku 14 mg p.o. semaglutidu (Rybelsus) dobře, neudával žádné dyspepsie. S léčbou byl velmi spokojen, což samozřejmě také zvýšilo jeho motivaci k dietě a dodržování pohybového režimu.

Diskuse

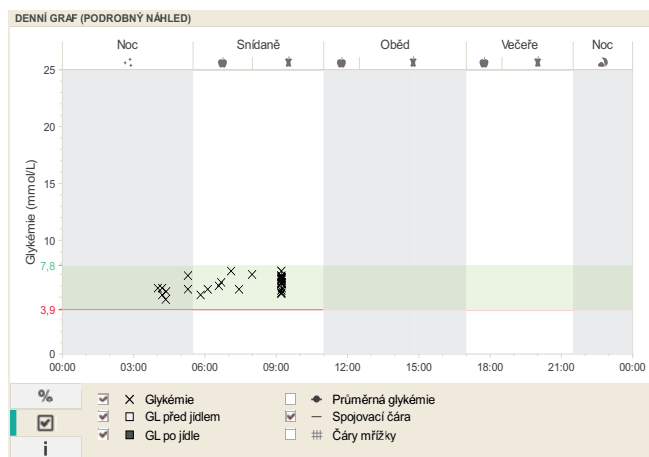
V současné době, kdy máme k dispozici antidiabetika s multifaktoriálními protektivními účinky, jako jsou GLP-1 analoga, můžeme naše pacienty s DM 2. typu léčit komplexně a cílit nejen na zlepšení kompenzace metabolických parametrů, ale i na snížení rizika aterosklerotických komplikací, snížení hmotnosti pacienta a zvýšení kvality jeho života.

Závěr

V kazuistice uvádím klasický případ diabetika 2. typu s manifestovaným metabolickým syndromem s obezitou, který je po prodělané cévní mozkové příhodě ve vysokém riziku recidivy okluze mozkových cév.

Léčba maximální dávkou metforminu byla bez efektu, proto jsem před čtyřmi lety zvolila terapii SGLT2 inhibitorem. K tomu

ACCU-CHEK® Report
25. ŘÍJ 2023–23. DUB 2024



mne vedla přítomnost nefropatie smíšené etiologie (diabetické a vaskulární nefrosklerotické) s mikroalbuminurií.

Klinická data o významném účinku semaglutidu na snížení incidence CMP v té době ještě nebyla k dispozici.

Účinek SGLT2 inhibitoru na kompenzaci diabetu i tělesnou hmotnost byl velmi dobrý, ale po dvou letech a prodělaném onemocnění covid-19 léčba SGLT2 inhibitorem selhala a ani s odstupem času nedošlo při této léčbě k rekompenci diabetu.

Volila jsem proto nasazení GLP-1 analoga (p.o. semaglutidu) v kombinaci s metforminem. Efekt na kompenzaci diabetu, na tělesnou hmotnost i na spokojenost pacienta s léčbou je významný a dlouhodobý.

Ve světle nových analýz klinických studií s p.o. i s.c. semaglutidem, prokazujících signifikantní snížení incidence cévních mozkových příhod o 32 %, je pro tohoto pacienta ve vysokém riziku recidivy CMP léčba semaglutidem s těžší.

Literatura

1. Strain, W. D., Frenkel, O., James, M. A. et al. Effects of semaglutide on stroke subtypes in type 2 diabetes: post hoc analysis of the randomized SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Stroke* 53, 9: 2749–2757, 2022.
2. Husain, M., Bain, S. C., Jeppesen, O. K. et al. Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk. *Diabetes Obes Metab* 22, 3: 442–451, 2020.
3. Strain, W. D. et al. Effects of liraglutide and semaglutide on stroke subtypes in patients with type 2 diabetes: a post hoc analysis of the LEADER, SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials. *Přednáška 258. 56th Annual Meeting of EASD*, 2020.

MUDR. DANA BURDOVÁ
Diabetologie, DiaGolfová s.r.o.
Golfová 910/10
102 00 Praha 10

Zkrácená informace o léčivém přípravku

NovoRapid[®] 100 j./ml injekční roztok v injekční lahvičce
NovoRapid[®] FlexPen[®] 100 j./ml injekční roztok v předplněném peru
NovoRapid[®] Penfill[®] 100 j./ml injekční roztok v zásobní vložce
NovoRapid[®] PumpCart[®] 100 j./ml injekční roztok v zásobní vložce

Složení: 1 ml roztoku obsahuje 100 jednotek inzulínu-aspartu (ekvivalentní 3,5 mg). **Indikace:** léčba diabetu mellitus u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 1 rok a starších. **Dávkování:** individuální potřeba obvykle v rozmezí 0,5 až 1,0 j./kg/den. Normálně se má podávat v kombinaci se střednědobě nebo dlouhodobě působícím inzulínem. 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. Přejít 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 téže oblasti, aby se snížilo riziko lipodystrofie a kožní amyloidózy. **NovoRapid[®] injekční lahvička:** lze používat ke kontinuální subkutánní inzulínové infuzi (CSII) v pumpách. Může být také používán lékaři či jiným zdravotnickým personálem, pokud je vhodná intravenózní aplikace inzulínu-aspartu. Mísení dvou typů inzulínů: NovoRapid[®] lze mísit pouze s NPH (Neutral Protamine Hagedorn) inzulínem v injekční stříkačce pro subkutánní podání. Pokud je NovoRapid[®] mísen s NPH inzulínem, má být do injekční stříkačky NovoRapid[®] natežen jako první a smes 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 použit se žádnými jinými aplikátory, které nejsou určeny pro NovoRapid[®] PumpCart[®], protože by mohlo dojít k nesprávnému dávkování inzulínu a následné hyper- či hypoglykemii. 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 injekční 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 injekční lahvičku. Pokud je nutné podání pomocí infuzní pumpy, je třeba použít injekční 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 kteroukoli pomocnou látku. **Těhotenství a kojení:** NovoRapid[®] může být používán během těhotenství a kojení. **Zvláštní upozornění:** cestování mezi různými časovými pásmi může znamenat, že pacient bude muset užívat inzulín a přijímat jídla v odlišných časech. Nesprávné dávkování nebo přerušení léčby, zvláště u pacientů s diabetem mellitus 1. typu, mohou vést k hyperglykemii a diabetické ketoacidóze. Vynechání jídla, neplánovaná namáhavá fyzická zátěž nebo dávka inzulínu příliš vysoká ve vztahu k potřebě inzulínu mohou vést k hypoglykemii. Těžká hypoglykemie a hyperglykemie mohou být potenciálně letální. Pacienti, kteří mají výrazně zlepšenou kontrolu glykemie, mohou zaznamenat změnu svých obvyklých varovných symptomů hypoglykemie. U pacientů s dlouholetým diabetem mohou běžné varovné symptomy vymizet. Pokud dojde k hypoglykemii, projeví se dříve po injekci ve srovnání s rozpustným humánním inzulínem. Je třeba zvážit rychlý nástup 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 převedení 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 přechodné. Pravidelné obměňování injekčního 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 kontroly hladiny glukózy po vpichnutí inzulínu do míst s těmito reakcemi. Byly hlášeny případy, kdy náhlá změna místa vpichu do nedotčené oblasti vedla k hypoglykemii. Po změně místa vpichu z dotčené do nedotčené oblasti se doporučuje monitorování glukózy v krvi a je možné zvážit úpravu dávky antidiabetik. Pacienti musí být poučeni, že mají před každou injekcí zkontrolovat štítek na inzulínu, aby se vyhnuli náhodné záměně přípravku NovoRapid[®] za jiné inzulínové přípravky. **Významné interakce:** alkohol může zesílit nebo snížit hypoglykemický účinek inzulínu. Pokud byl inzulín užíván v kombinaci s pioglitazonem, byly hlášeny 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 hypoglykemii. 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, lipoatrofie) a kožní amyloidóza vedoucí ke zpomalení lokální absorpce inzulínu. Průběžná střídání místa vpichu v dané oblasti aplikace může pomoci omezit tyto reakce nebo jim předjet. Více 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 (odpovídající 160 jednotkám). **Uchování:** před otevřením při teplotě 2 °C – 8 °C. Chránit před mrazem. Během používání či jako zásobní: injekční 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: injekční 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:** 03/2023. **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 informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Mississippi House, Karolinská 706/3, 186 00, Praha 8 – Karlín.

Překvapivý úspěch perorálního semaglutidu Rybelsus v léčbě pacienta s diabetem 2. typu s intolerancí řady antidiabetik

Barbara Buzová

Diabetologická ambulance, Lékařský servis, a.s., Havířov

Souhrn

Kazuistika prezentuje případ 77letého diabetika, jehož léčba je komplikována špatnou snášenlivostí řady antidiabetik. Pacient je obézní a ve vysokém kardiovaskulárním riziku. Cílem léčby v tomto případě nemůže být jen dosažení optimální kompenzace diabetu, ale také kardiovaskulární (KV) benefit a redukce tělesné hmotnosti. Moderní antidiabetika, konkrétně glifloziny a GLP-1 agonisté, tyto účinky poskytují, ale pacient léčbu netoleroval. Až orální semaglutid Rybelsus přinesl úspěch. Pacient lék od začátku snášel velmi dobře. Nová terapie zlepšila kompenzaci diabetu a vedla k poklesu tělesné hmotnosti. Navíc jde o preparát s prokázaným efektem na rizikové metabolické KV faktory.

Summary

Surprising success of oral semaglutide Rybelsus in the treatment of a type 2 diabetic intolerant to several antidiabetics

The case report presents the case of a 77-year-old diabetic whose treatment has been complicated by poor tolerance of several antidiabetics. The patient is obese with high cardiovascular risk. In this case, the objective of the treatment cannot solely be achieving optimal diabetes control. Cardiovascular benefits and body weight reduction are just as important. Modern antidiabetics, specifically gliflozins and GLP-1 agonists, provide these effects, but the patient did not tolerate the treatment. Only oral semaglutide Rybelsus brought success. The patient tolerated the medication very well from the beginning. The new therapy improved diabetes control and led to body weight reduction. In addition, the medication is proven to have positive effect on metabolic cardiovascular risk factors.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- kardiovaskulární riziko
- GLP-1 agonisté
- intolerance antidiabetik
- semaglutid

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- cardiovascular risk
- GLP-1 agonists
- antidiabetic medication intolerance
- semaglutide

Úvod

Diabetes mellitus (DM) 2. typu je metabolické onemocnění provázené zvýšeným rizikem pozdních komplikací, včetně kardiovaskulárních. Moderní přístup k léčbě tohoto onemocnění proto akcentuje nejen potřebu metabolické kontroly, ale i kardioprotektivity. Mezi antidiabetika s potenciálním kardiovaskulárním benefitem patří agonisté GLP-1 receptoru. Nejnovějším lékem z této skupiny je orálně podávaný semaglutid Rybelsus. Poskytuje efektivní glykemickou kontrolu s minimálním rizikem hypoglykemie a snížení tělesné hmotnosti. Výhodou je, na rozdíl od ostatních GLP-1 agonistů, perorální způsob podávání.

Orální forma semaglutidu Rybelsus je unikátní v tom, že tableta s účinnou látkou je doplněná o enhancer, bránící degradaci semaglutidu v zažívacím traktu. Aby bylo dosaženo dostatečné absorpce účinné látky, je třeba lék užívat přísně nalačno,

samostatně a s minimálně 30minutovým odstupem od jídla a dalších medikamentů. Rybelsus titrujeme v úvodní dávce 3 mg/den, po měsíci dávku zvyšujeme na 7 mg/den a po dalším měsíci na 14 mg/den, což je dávka udržovací, spojená s maximálním efektem.

Kazuistika

Pacient má DM 2. typu 20 let. Kromě diabetu se dlouhodobě léčí pro arteriální hypertenzi, hyperlipoproteinemii a ischemickou chorobu srdeční s perzistující fibrilací síní. Pacient je obézní (BMI mezi 31–34 kg/m²) a má chronické zažívací potíže, jejich příčina nebyla nikdy objasněna. Dlouhodobá medikace zahrnuje losartan, indapamid, atorvastatin a apixaban.

Farmakoterapie diabetu byla zahájena v únoru 2022 metforminem. Glykemie nalačno byla 8,7 mmol/l, HbA_{1c} 53 mmol/mol, eGFR 1,54 ml/s/1,73 m², LDL cholesterol

2,11 mmol/mol, HDL cholesterol 1,56 mmol/l, triglyceridy 1,25 mmol/l, TSH 2,61 mU/l, U-albumin 18,9 mg/l, ACR 2,25 g/mol. Pacient však měl i po malé dávce metforminu (500 mg/den) v XR (extended release) formě výrazné dyspeptické potíže a lék vysadil. Nesnášel ani jiná antidiabetika – po pioglitazonu se objevily otoky dolních končetin, po gliflozinu protražovaná balanitida. A tak byl nakonec léčen jedinou tolerovanou kombinací PAD: gliptinem (Januvia 100 mg/den) a gliklazidem (Glyclada 60 mg/den). Tato léčba nezajistila optimální kompenzaci diabetu.

V dubnu 2021 jsme proto při HbA_{1c} 65 mmol/mol nahradili sitagliptin dulaglutidem (přípravek Trulicity). Z opatrnosti byla počáteční dávka stanovena na pouhých 0,75 mg dulaglutidu s.c. 1× týdně. Pacient po měsíci léčbu přerušil s tím, že trpěl silnou nevolností, zhubl 5 kg a zeslábl. Vrátil se k původní kombinaci sitagliptin + gliklazid, jehož dávka byla postupně navýšená na 120 mg/den.

V září roku 2021 se kompenzace diabetu opět zhoršila (HbA_{1c} 63 mmol/mol). V této situaci jsme zvažovali buď zahájení inzulinoterapie, nebo náhradu gliptinu nově dostupným orálním semaglutidem Rybelsus. Pacient preferoval semaglutid s vědomím, že i tato léčba může podobně jako dulaglutid zhoršit vleklé dyspeptické potíže. Rybelsus byl nasazen v úvodní dávce 3 mg/den. Po měsíci pacient nehlásil žádný problém, dávku jsme proto navýšili na 7 mg/den a po měsíci při stále výborné toleranci na 14 mg/den.

Efekt léčby byl patrný již po třech měsících – HbA_{1c} klesl na 58 mmol/mol a pacient zhubl 3 kg. S novou terapií je velmi spokojen. Rybelsus v dávce 14 mg/den spolu s gliklazidem 60 mg/den užívá dodnes. Hladiny HbA_{1c} oscilovaly v dalším průběhu mezi 51–59 mmol/mol. Poslední kontrola v únoru 2024 prokázala dlouhotrvající efekt přípravku Rybelsus na kompenzaci diabetu – HbA_{1c} se udržel na hodnotě 57 mmol/mol, glykemie mezi 7,8–10,3 mmol/l. Kumulativní pokles hmotnosti od nasazení orálního semaglutidu je 6 kg.

Závěr

Kazuistika dokládá, že pacient s chronickým dyspeptickým syndromem, netolerující metformin ani dulaglutid, může být úspěšně a bez nežádoucích účinků léčen orálním semaglutidem.

Příčina zažívacích potíží, komplikujících léčbu některými antidiabetiky, je u každého přípravku jiná. Zatímco dyspepsie po metforminu pramení z kumulace léku v mukóze střeva, alterace recirkulace žlučových kyselin a lokálního nahromadění laktátu v tkáních gastrointestinálního traktu, zažívací potíže po GLP-1RA souvisí především s obleněnou evakuací žaludku a centrálně navozeným pocitem sytosti. U preparátu Rybelsus může být dyspepsie způsobena nutností užívat lék samostatně a přísně nalačno. Pozvolná titrace a řádná edukace je nejlepší prevencí počátečních zažívacích potíží. Většina pacientů nakonec Rybelsus toleruje dobře a těží ze všech benefitů, které semaglutid poskytuje.

Literatura

1. Rybelsus 3 mg tablety. Souhrn údajů o přípravku (online: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_cs.pdf).
2. Husain, M., Birkenfeld, A. L., Donsmark, M. et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 381, 9: 841–851, 2019.
3. Gibbons, C., Blundell, J., Hoff, S. T. et al. Effects of oral semaglutide on energy intake, food preference, appetite, control of eating and body weight in subject with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 23, 2: 581–588, 2021.

MUDR. BARBARA BUZOVÁ
Diabetologická ambulance
Lékařský servis, a.s.
Karvinská 1518/5
736 01 Havířov

Efektivita dlouhodobé terapie perorálním semaglutidem u pacientky s ischemickou chorobou srdeční

Ľubica Cibičková

Diabetologické centrum, 3. interní klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

Souhrn

Kazuistika prezentuje léčbu diabetes mellitus 2. typu pomocí perorálního semaglutidu u starší pacientky s makrovaskulárními komplikacemi (ischemická choroba srdeční). Tato léčba pomohla pacientce jak dlouhodobě zlepšit kompenzaci diabetu, tak zredukovat hmotnost. Kazuistika ukazuje na výhodnost využití této moderní terapie i u starších polymorbidních pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Tato léčba je dobře tolerována, není zatížena injekční aplikací a je dlouhodobě efektivní.

Summary

Effectiveness of long-term oral semaglutide therapy in a patient with ischaemic heart disease

The case report presents a female elderly patient with type 2 diabetes mellitus and macrovascular complications (ischaemic heart disease) treated with oral semaglutide. The treatment helped the patient improve diabetes control as well as reduce weight. The case report points out the convenience of using this modern therapy in elderly polymorbid patients with high cardiovascular risk. This treatment is very well tolerated, long-term effective, and it does not require injection application.

Klíčová slova

- perorální semaglutid
- ateroskleróza
- kardiovaskulární onemocnění

Keywords

- oral semaglutide
- atherosclerosis
- cardiovascular disease

Úvod

Minimalizace kardiovaskulárního (KV) rizika je důležitou součástí léčby diabetes mellitus (DM) 2. typu. Především aterosklerotické komplikace snižují kvalitu života a zkracují přežití pacientů. Systematický přehled literatury z období 2007–2017 ukázal, že aterosklerotické komplikace tvoří minimálně 60 % KV komplikací DM 2. typu.¹ Významným a narůstajícím problémem u DM 2. typu je také srdeční selhání.¹

Semaglutid je analog humánního GLP-1 a působí jako receptorový agonista. Léky na této bázi se dostávají do popředí v léčbě DM 2. typu pro své mimoglykemické účinky (vliv na tělesnou hmotnost, krevní tlak, lipidogram). Semaglutid je jako jediný přizpůsoben k perorálnímu podání (přípravek Rybelsus) a má za sebou rozsáhlý program klinických studií, ve kterých byl porovnáván s placebem i ostatními antidiabetiky a jež zahrnují i morbi-mortalitní studii zaměřenou na KV výsledky (PIONEER 6).² V této studii prokázal perorální semaglutid vliv nejen na pokles glykovaného hemoglobinu, ale také hmotnosti, zlepšení lipidogramu a snížení celkové i KV mortality.² Tento KV přínos řadí semaglutid (společně s dalšími GLP-1 receptorovými agonisty) mezi preferované léky v terapii KV rizikových diabetiků.

Kazuistika

72letá pacientka je v péči naší ambulance od února 2017. Tehdy k nám byla předána praktickým lékařem pro nedostatečnou kompenzaci diabetes mellitus 2. typu a byla čerstvě po druhém infarktu myokardu. První Q-IM spodní stěny prodělala o půl roku dříve a nyní se jednalo o STEMI při instent restenóze. V osobní anamnéze se vyskytovaly diagnózy kompatibilní s přítomným metabolickým syndromem – arteriální hypertenze, dyslipidemie, obezita a fibrilace síní.

Diabetes měla pacientka při předání léčen kombinací metforminu 2 000 mg/den a gliklazidu 60 mg/den. Na této kombinaci dosahoval její glykovaný hemoglobin 61 mmol/mol a pacientce byla nabídnuta terapie gliflozinem. Této se však pro možné nežádoucí účinky obávala, a tak bylo přistoupeno k přidání alogliptinu 50 mg/den.

V červenci 2017 byl pacientce našit bypass (CABG RIA-LIMa, RIVP) a poté absolvovala lázeňskou léčbu, kdy jí byl vysazen gliklazid a v terapii diabetu byla ponechána pouze kombinace alogliptinu a metforminu. V domácím prostředí však glykemie opět narostly a gliklazid musel být do terapie vrácen.

Postupně docházelo také k vzestupu hmotnosti a pacientce byla proto znovu nabídnuta terapie gliflozinem. Ta byla přidána

Tab. 1: Vývoj glykovaného hemoglobinu, hmotnosti, BMI a terapie

	únor 2017	listopad 2017	srpen 2018	březen 2019	březen 2021	červen 2021
Glykovaný hemoglobin (mmol/mol)	61	60		57	69	65
Hmotnost (kg)	90	95	98	97	99	106
BMI (kg/m ²)	33,8	35,3	36,8	36,5	37,2	39,9
Stávající terapie	metformin 2 000 mg, gliklazid 60 mg	metformin 2 000 mg, alogliptin 50 mg	metformin 2 000 mg, gliklazid 30 mg, alogliptin 50 mg	metformin 2 000 mg, gliklazid 30 mg, dapagliflozin 10 mg	metformin 2 000 mg, gliklazid 30 mg, dapagliflozin 10 mg	metformin 2 000 mg, gliklazid 30 mg, dapagliflozin 10 mg

Tab. 2: Vývoj glykovaného hemoglobinu, hmotnosti, BMI a terapie

	prosinec 2021	duben 2022	srpen 2022	listopad 2023	únor 2024
Glykovaný hemoglobin (mmol/mol)	62	54	51	52	52
Hmotnost (kg)	106	105	103	100	99
BMI (kg/m ²)	39,9	39,5	38,7	37,6	37,2
Stávající terapie	metformin 2 000 mg, gliklazid 30 mg, pioglitazon 15 mg	metformin 2 000 mg, glimepirid 6 mg, semaglutid 3..7..14 mg	metformin 2 000 mg, glimepirid 6 mg, semaglutid 14 mg	metformin 2 000 mg, glimepirid 6 mg, semaglutid 14 mg	metformin 2 000 mg, glimepirid 6 mg, semaglutid 14 mg

vzhledem k přítomnosti ischemické choroby srdeční se srdečním selháváním a diabetické nefropatie s exkrecí albuminu do moči 129 mg/l. Dapagliflozin pacientka užívala od srpna 2018 až do června 2021, kdy došlo opět k dekompenzaci diabetu s glykovaným hemoglobinem 65 mmol/mol a nárůstem hmotnosti až do pásma obezity II. stupně. Pacientce byla proto provedena změna medikace s vysazením dapagliflozinu a přidáním pioglitazonu 15 mg/den. Tato léčba sice vedla k mírnému poklesu glykovaného hemoglobinu (na 62 mmol/mol), avšak ne dostatečnému.

Pacientka tedy splnila kritéria pro zvýšenou úhradu perorálního semaglutidu (BMI nad 35 kg/m², glykovaný hemoglobin nad 60 mmol/mol při užívání pioglitazonu) a tato léčba byla po domluvě s ní a rozebrání možných nežádoucích účinků a správného užívání zahájena. Semaglutid byl po měsíci postupně titrován od 3 mg přes 7 mg až na 14 mg. Při další kontrole v dubnu 2022 již glykovaný hemoglobin poklesl na 54 mmol/mol.

Pacientka lék toleruje velmi dobře, nestěžuje si na žádné nežádoucí účinky, kompenzace je stabilně dobrá a podařilo se jí zredukovat hmotnost o 6 kg (tj. 7 % počáteční hmotnosti). Za celou dobu léčby se u pacientky nevyskytly žádné mikrovaskulární komplikace ani recidiva akutního koronárního syndromu. Tabulky 1 a 2 zachycují podrobněji vývoj glykovaného hemoglobinu, hmotnosti, BMI a terapie.

Diskuse

Prezentovaná kazuistika ukazuje na možnost intenzifikace anti-diabetické léčby po metforminu, derivátu sulfonylurey a pioglitazonu. Pioglitazon byl podáván pouze přechodně a při jeho nedostatečném efektu mohl být na zvýšenou úhradu zdravotní pojišťovnou nasazen místo něj perorální semaglutid. V současné době je tato léčba pacientům ještě přístupnější, protože je možné ji na zvýšenou úhradu předepsat pacientům od BMI 30 kg/m². Výhodnost perorálního podání oproti injekčnímu je zejména u starších pacientů, kteří již injekční léčbu odmítají a preferují intenzifikaci léčby perorálními preparáty. Léčba perorálním semaglutidem je u této pacientky efektivní již dva roky, trvá dobrá kompenzace diabetu i mírný pokles hmotnosti. Přestože se jedná za dva roky o pouhých 7 kilogramů, představuje to 7 % původní hmotnosti, přičemž je známo, že redukce hmotnosti již o 5–10 % s sebou přináší snížení steatózy jater, zlepšení kompenzace diabetu i dyslipidemie. Navíc musíme vzít v úvahu, že se jedná o starší pacientku s ischemickou chorobou srdeční, kdy každá redukce hmotnosti je již obtížná a pouhá úprava režimu nebývá u těchto pacientů úspěšná. Léčba perorálním semaglutidem se tedy nemusíme obávat ani u starších pacientů s delším trváním diabetu, protože – jak ukazuje tato kazuistika – i u nich může být léčba efektivní a dobře tolerovaná.

Závěr

Perorální semaglutid (Rybelsus) prokázal u uvedené pacientky účinnost nejen na snížení glykovaného hemoglobinu, ale také tělesné hmotnosti a body mass indexu. Jednalo se přitom o starší pacientku, pro kterou je perorální léčba jednodušší než injekční, a intenzifikace léčby jednou tabletou uvítala.

Literatura

1. Einarson, T. R., Acs, A., Ludvig, C., Pantan, U. H. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol* 17, 1: 83, 2018.

2. Rasmussen, M. F. The development of oral semaglutide, an oral GLP-1 analog, for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetol Int* 11, 2: 76–86, 2020.

DOC. MUDR. LUBICA CIBIČKOVÁ, PH.D.
Diabetologické centrum
3. interní klinika, FN Olomouc
Zdravotníků 248/7
779 00 Olomouc

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Tresiba[®] 100 jednotek/ml Penfill[®] injekční roztok v zásobní vložce
Tresiba[®] 200 jednotek/ml FlexTouch[®] injekční roztok v předplněném peru

Složení: inzulín-degludek. Penfill[®]: 1 ml roztoku obsahuje 100 j. inzulín-degludeku (odpovídá 3,66 mg inzulín-degludeku), jedna zásobní vložka obsahuje 300 j. inzulín-degludeku ve 3 ml roztoku. FlexTouch[®]: 1 ml roztoku obsahuje 200 j. inzulín-degludeku (odpovídá 7,32 mg inzulín-degludeku), jedno předplněné pero obsahuje 600 j. inzulín-degludeku ve 3 ml roztoku. **Indikace:** léčba diabetu mellitu u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 1 roku. **Dávkování a způsob podání:** Tresiba[®] je bazální inzulín určený pouze k subkutánnímu podání jednou denně kdykoli v průběhu dne, přednostně ve stejnou denní dobu. V situacích, kdy není aplikace ve stejnou denní dobu možná, umožňuje přípravek Tresiba[®] flexibilitu v načasování podávání inzulínu, mezi injekcemi však musí být vždy zajištěna alespoň 8hodinová prodleva. Ohledně flexibility doby podání dávky u dětí a dospívajících nejsou klinické zkušenosti. U DM 2. typu lze přípravek použít samostatně nebo v jakékoliv kombinaci s perorálními antidiabetiky, s agonisty GLP-1 receptoru i s bolusovým inzulínem. U DM 1. typu se Tresiba[®] musí kombinovat s krátkodobě/rychle působícím inzulínem, aby se pokryla prandiální potřeba inzulínu. Tresiba[®] 100 j./ml: může být podána dávka 1–80 jednotek v injekci v přírůstcích po 1 jednotce. Tresiba[®] 200 j./ml: může být podána dávka 2–160 jednotek v injekci v přírůstcích po 2 jednotkách. Počítadlo dávky ukazuje počet jednotek bez ohledu na sílu a při převodu pacienta na novou sílu se neprovádí žádná konverze dávkování. Pacienti s DM2: doporučená počáteční denní dávka je 10 jednotek. Při přechodu z bazálních inzulínů, bazál-bolus inzulínů, premixovaných inzulínů nebo samostatně míchaných inzulínů lze převedení z bazálního inzulínu na přípravek Tresiba[®] provést na základě předchozí dávky bazálního inzulínu v poměru jednotek jedna ku jedné. Je zapotřebí zvážit snížení dávky o 20 % oproti předchozí dávce bazálního inzulínu a následnou úpravu dávky na individuálním základě při převedení na přípravek Tresiba[®] z bazálního inzulínu podávaného dvakrát denně či při převedení na přípravek Tresiba[®] z inzulín-glarginu (300 j./ml). Pacienti s DM1: přípravek Tresiba[®] je určen k použití jednou denně s prandiálními inzulíny. Při převedení z jiných inzulínů je třeba zvážit snížení dávky o 20 % oproti předchozí dávce bazálního inzulínu či oproti bazální složce v režimu kontinuální subkutánní inzulínové infuze a poté dávku individuálně upravit na základě glykemické odpovědi. Pokud je přípravek Tresiba[®] přidáván k agonistům GLP-1 receptoru, je počáteční denní doporučená dávka 10 jednotek. Pokud jsou agonisté GLP-1 receptoru přidávány k přípravku Tresiba[®], doporučuje se snížit dávku přípravku o 20 %, aby se minimalizovalo riziko hypoglykemie. Více viz SPC. Tresiba[®] se dodává v předplněném peru (FlexTouch[®]) určeném k použití s injekčními jehlami NovoFine[®] nebo NovoTwist[®] či v zásobní vložce (Penfill[®]) navržené k použití s aplikátory inzulínu Novo Nordisk a injekčními jehlami NovoFine[®] nebo NovoTwist[®]. Tresiba[®] se nesmí natahovat ze zásobní vložky předplněného pera do injekční stříkačky. Tresiba[®] se aplikuje subkutánní injekcí do stehna, horní části paže nebo břišní stěny. Místa vpichu musí být v rámci jedné oblasti vždy obměňována, aby se snížilo riziko lipodystrofie a kožní amyloidózy. Pacienti mají být poučeni, aby vždy používali novou jehlu. Více viz SPC. **Zvláštní skupiny pacientů:** přípravek Tresiba[®] může být používán staršími pacienty i pacienty s poruchou renálních funkcí. Sledování hladiny glukózy musí být intenzivnější a dávka inzulínu má být upravena individuálně. Přípravek Tresiba[®] lze používat u dospívajících a dětí ve věku od 1 roku. Při přechodu z bazálního inzulínu na přípravek Tresiba[®] je třeba individuálně zvážit snížení dávky bazálního i bolusového inzulínu, aby bylo minimalizováno riziko hypoglykemie. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** hypoglykemie: příliš vysoká dávka inzulínu, vymechnání jídla nebo neplánovaná namáhavá fyzická zátěž mohou vést k hypoglykémii. Hypoglykemie může představovat riziko při řízení či obsluze strojů. Při výrazně zlepšené kontrole hladiny glukózy může dojít ke změně obvyklých varovných symptomů hypoglykemie. U pacientů s dlouholetým diabetem mohou běžné varovné symptomy vymizet. Hyperglykemie: podání inzulínu s rychlým účinkem se doporučuje v situacích se závažnou hyperglykemií. Nedostatečné dávkování a/nebo přerušení léčby u pacientů vyžadujících inzulín může vést k hyperglykémii a potenciálně k diabetické ketoacidóze. Přidružené onemocnění, zejména infekce a horečky, obvykle zvyšuje pacientovu potřebu inzulínu. Přidružené onemocnění ledvin, jater či onemocnění postihující nadledviny, podvěsek mozkový nebo štítnou žlázu může vyžadovat změny v dávce inzulínu. Převedení pacienta na jiný typ, značku nebo výrobce inzulínu musí probíhat pod lékařským dozorem a může vést k potřebě změny dávkování. Pacienti musí být poučeni, aby průběžně střídali místo vpichu za účelem snížení rizika vzniku lipodystrofie a kožní amyloidózy. Existuje možné riziko zpomalení absorpce inzulínu a zhoršení kontroly hladiny glukózy po vpichnutí inzulínu do míst s těmito reakcemi. Byly hlášeny případy, kdy náhlá změna místa vpichu do nedotčené oblasti vedla k hypoglykémii. Po změně místa vpichu z dotčené do nedotčené oblasti se doporučuje monitorování glukózy v krvi a je možné zvážit úpravu dávky antidiabetik. Pacienty je zapotřebí poučit, aby před každou injekcí kontrolovali štítek inzulínu, aby nedošlo k náhodné záměně mezi dvěma různými silami přípravku či jinými inzulínovými přípravky. Pokud byl pioglitazon užíván v kombinaci s inzulínem, byly hlášeny případy srdečního selhání, a to zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik srdečního selhání. Tuto skutečnost je nutno vzít v úvahu, pokud je zvažována léčba pioglitazonem v kombinaci s přípravkem Tresiba[®]. Pokud je tato kombinace použita, musí 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. Aby se zamezilo chybám v dávkování a možnému předávkování, pacienti ani zdravotnický personál nikdy nesmějí používat injekční stříkačku k natažení přípravku ze zásobní vložky předplněného pera. **Významné interakce:** interakce s glukózovým metabolismem – viz SPC. Může být zapotřebí upravit dávky a načasování souběžně užívaných inzulínových přípravků s rychlým nebo krátkodobým účinkem nebo jiné souběžné antidiabetické léčby. **Těhotenství a kojení:** Léčbu přípravkem Tresiba[®] lze během těhotenství zvážit, pokud je to klinicky nutné. Doporučuje se pečlivé monitorování kontroly hladiny glukózy a individuální úprava dávky inzulínu. Co se týče embryotoxicity a teratogenity, reprodukční studie na zvířatech neprokázaly žádný rozdíl mezi inzulín-degludekem a humánním inzulínem. **Nežádoucí účinky:** hypoglykemie, časté: reakce v místě vpichu, lipodystrofie, periferní edém, hypersenzitivita, kopřivka, kožní amyloidóza. Při použití inzulínových přípravků může dojít k alergickým reakcím. Okamžité alergické reakce na samotný inzulín nebo pomocné látky mohou potenciálně ohrozit život pacienta. V místě vpichu se může vyvinout lipodystrofie (včetně lipohypertrofie, lipotrofie) a kožní amyloidóza vedoucí ke zpomalení lokální absorpce inzulínu. Průběžná cyklická změna místa vpichu v dané oblasti aplikace může pomoci omezit tyto reakce nebo jim předjet. Reakce v místě vpichu jsou obvykle mírné a přechodné a normálně vymizí během pokračování léčby. ***Závažné hypoglykemické příhody, kdy si pacient není sám schopen zajistit léčbu, lze léčit podáním glukagonu nebo intravenózní aplikací glukózy zdravotnickým pracovníkem.** Více viz SPC. **Balení:** Penfill[®]: 5 zásobních vložek o obsahu 3 ml. FlexTouch[®]: 3 předplněná pera o obsahu 3 ml. **Uchovávání:** před prvním použitím: v chladničce (2 °C – 8 °C). Neuchovávejte v blízkosti mrazáčního zařízení. Chraňte před mrazem. Po prvním otevření: lze uchovávat v chladničce (2–8 °C). Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Penfill[®]: Uchovávejte zásobní vložky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. FlexTouch[®]: Uchovávejte pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** 30 měsíců. Po prvním otevření maximálně 8 týdnů. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 21. leden 2013. **Datum revize textu:** 02/2024. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** Penfill[®]: EU/1/12/807/007, FlexTouch[®]: EU/1/12/807/013. **Další informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Karolinská 706/3, 186 00, Praha 8 – Karlín.

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku

Komplexní přístup ke komplikacím diabetu, deintenzifikace inzulínového režimu pomocí perorálního semaglutidu (Rybelsus)

Tereza Didičová

Diabetologická ambulance, Nemocnice Rudolfa a Stefanie Benešov

Souhrn

Kazuistika pojednává o léčbě komplikovaného diabetika. Zásadní komplikací byl syndrom diabetické nohy, konkrétně Charcotova osteoartropatie s nekrotickým defektem na plantě. Pokládali jsme za nezbytné zlepšit kompenzaci diabetu a redukovat hmotnost. V kazuistice nahlédneme, jak pomocí perorálního semaglutidu bylo možné účinně deintenzifikovat inzulínový režim, který byl v tomto případě již kontraproduktivní a způsoboval bludný kruh hyperinzulinemie.

Summary

Complex approach to diabetic complications, insulin regimen deintensification using oral semaglutide (Rybelsus)

The case report deals with the care of a complicated diabetic. The main complication in this patient was the diabetic foot syndrome, specifically Charcot osteoarthropathy with a necrotic defect on the plantar. We considered it necessary to improve diabetes control and reduce body weight. The case report discusses how to effectively use oral semaglutide to de-intensify insulin regimen, which was already counterproductive and caused a vicious circle of hyperinsulinaemia.

Klíčová slova

- perorální semaglutid
- diabetes mellitus 2. typu
- intenzifikovaný inzulínový režim
- deintenzifikace terapeutického režimu
- hyperinzulinemie
- compliance
- syndrom diabetické nohy
- Charcotova osteoartropatie

Keywords

- oral semaglutide
- type 2 diabetes mellitus
- intensive insulin regimen
- therapeutic regimen deintensification
- hyperinsulinaemia
- compliance
- diabetic foot syndrome
- Charcot osteoarthropathy

Kazuistika

Pan Petr, narozený v roce 1972, je malcompliantní pacient, diabetik 2. typu na intenzifikovaném inzulínovém režimu. První kontakt proběhl v ortopedické ambulanci, kde se lékaři setkali s již přítomnými komplikacemi špatně kompenzovaného diabetu.

Pacient byl dosud dispenzarizován v diabetologické ambulanci mimo naše pracoviště a z dosavadní nastavené terapie soudím na „zlomenou hůl“ nad pacientem – intenzifikovaný inzulínový režim prostý moderních antidiabetik a titrace inzulínu neodpovídající pacientovým potřebám. Kompenzace diabetu byla velmi neuspokojivá, HbA_{1c} 116 mmol/mol. Z dávkování – krátkodobě působící inzulín aspart 45 jednotek prandiálně 3× denně a bazální inzulín degludek 70 jednotek – lze usuzovat, že buď pacient častokrát inzulín spíše neaplikoval, nebo léčbu vydatně „přejídal“.

Pacient žije osamělým způsobem života na chatě, trvalé bydliště má na městském úřadě. Aktuálně není zaměstnán, dosud pracoval jako řezník a jídlo bylo jeho vášní po každé stránce.

Jak již bylo zmíněno, první kontakt s pacientem proběhl v srpnu 2023 na lehátku ortopedické ambulance, v polosedě, při hmotnosti 172 kg byl schvácený a neschopen lehu pro dušnost při obezitě. Ortoped identifikoval v terénu flegmóny Charcotovu osteoartropatii a nekrotický defekt s abscesovou kolekcí na plantě, vzniklé na podkladu pokročilé deformace přednoží – destrukce a fragmentace přilehlých kostí tarzu (obr. 1, 2). Dle chirurgického konzilia byla s drobným odkladem navržena vysoká amputace ve stehně. Pacient byl přijat k hospitalizaci na

CHARCOT JEAN-MARTIN (1825–1893) – francouzský neurolog. Po studiu medicíny pracoval v Salpêtrière v Paříži. Stal se prvním profesorem neurologie, spolupodílel se na vybudování neurologické kliniky svého ústavu a dovedl ji na světovou úroveň. Jeho zájem poutala mj. hysterie, snažil se nalézt vztahy mezi pozorovanými příznaky nervových onemocnění a patologií nervové tkáně, studoval patologii míchy ad. Jeho asi nejslavnějším odborným pojednáním jsou *Přednášky o nemocech nervové soustavy*, ale věnoval se i interní medicíně. S jeho jménem je spojeno na 15 lékařských eponym, mj. syndrom Charcot-Marie-Tooth, Charcotovy zóny aj. Byl vynikajícím učitelem a mezi jeho žáky najdeme řadu později slavných osobností – Josefa Babinského, Sigmunda Freuda, Pierra Janet, Alberta Londe aj.

Obr. 1: Flegmóna dolní končetiny při úvodním ortopedickém vyšetření



Obr. 2: Nekróza na dolní končetině při úvodním ortopedickém vyšetření



Obr. 3: Nekrektomie nekrotického ložiska



interním oddělení, podiatrem byl zatím doporučen konzervativní postup. Provedena nekrektomie nekrotického ložiska s vypouštěním abscesu a dle kultivace cíleně zahájena ATB terapie (obr. 3). Pacient je nekuřák a cévní vyšetření velkých tepen ukázalo naštěstí normální nález. Odlehčení bylo v tento moment zásadním faktorem léčby. Při této hmotnosti pacienta nebylo možné využít klasické odlehčovací pomůcky, následující měsíce proto pacient zaujímal polohu převážně vleže či vsedě se zhotovenou soft cast dlahou (obr. 4).

Proběhlo zásadní školení diabetologem o správném dietním režimu, nutriční terapeutkou byla za hospitalizace navržena přísná diabetická dieta s obsahem sacharidů do 175 g za den. Na takto stanovených pravidlech diety došlo k žádoucí redukci počtu podávaných jednotek inzulínu na dávku inzulínu aspart 10-10-10 U a degludek 30 U.

Vzhledem ke špatnému sociálnímu zázemí pacienta byl pacient přeložen na lůžko ošetrovatelské péče (LOP), kde setrval dalších šest měsíců. Redukcí sacharidů ve stravě a určitým ka-

Obr. 4: Odlehčení za pomoci soft cast dlahy



Obr. 5: Hojení defektu s granulací a epitalizací z okrajů defektu



Obr. 6: Plně zhojený defekt na končetině



tabolismem při syndromu diabetické nohy došlo k redukci hmotnosti o 15 kg. Dále snížením inzulínorezistence, při ztrátě podílu tukové tkáně, se glykemie postupně normalizovaly do cílových hodnot 8 mmol/l i po jídle.

Na přelomu listopadu a prosince 2023 jsme již mohli uvažovat o další změně diabetické terapie se zaměřením na redukci hmotnosti, a tedy i způsobu odlehčení postižené končetiny. Prandiální inzulín byl zcela vysazen, ponechán byl jen bazální inzulín. Při glykovaném hemoglobinu 61 mmol/mol a BMI 48,7 kg/m² byl nově do léčby přidán perorální semaglutid (Rybelsus) v dávce 3 mg denně a po měsíci titrován na dávku 7 mg denně. Gastrointestinální obtíže pacient nepocítoval. Udával jen žádoucí pocit plnějšího žaludku. Glykemie se ustálily na cílových hodnotách 6–7 mmol/l a hmotnost klesla o dalších 10 kg na 145 kg. Pacient subjektivně vyzdvihl lepší psychické rozpoložení. Odpadla nutnost pravidelných aplikací inzulínu před jídlem a snížila se nutnost přesného časového plánování stravy. Hypoglykemie od té doby již nebyly zaznamenány. Podiatr registroval rychlejší hojení defektu, ten byl plně vygranulován a z okrajů epitelizoval (obr. 5).

V lednu byla možná již kompletní deintenzifikace terapeutického režimu – konkrétně titrace semaglutidu (Rybelsus) na maximální dávku, tedy 14 mg denně, a současně vysazení bazálního inzulínu. Bez výraznějších gastrointestinálních kom-

Obr. 7: Osteokorekce deformity po Charcotově osteoartropatii



plikací se pacient dostal na již přijatelných 135 kg tělesné hmotnosti.

V březnu 2024 byl defekt již zhojen, plně přeepitelizován a bylo tedy možné uvažovat i o osteokorekci deformity po Charcotově osteoartropatii (obr. 6). S glykovaným hemoglobinem 43 mmol/mol a tělesnou hmotností pacienta 135 kg lze i k takto složité a rizikové operaci přistoupit. Pacienta jsme předali do rukou vyššího pracoviště, kde byl specializovaný výkon bez komplikací proveden (obr. 7). Končetina je fixována zevním fixátérem, který bude ponechán in situ ještě tři měsíce. I přes další nucenou omezenou mobilitu pacienta, díky principům fungování GLP-1 analoga, jsou glykemické cíle stále ve velmi uspokojivém rozmezí i bez inzulínu a tělesná hmotnost pacienta dále postupně klesá. Nutno podotknout, že za absence hypoglykemií a s maximálním komfortem pro pacienta, plynoucím z perorálního podání semaglutidu v jedné tabletě.

V současné době pacient začíná úspěšně rehabilitovat a dostal tak šanci na opětovný plnohodnotný život.

Diskuse

Bez těsné kompenzace diabetu a redukce hmotnosti díky perorálnímu semaglutidu by pravděpodobně nedošlo ke zhojení defektu při syndromu diabetické nohy. Prvotním návrhem chirurga byla vysoká amputace končetiny ve stehně, tedy extrémně mutilující výkon s vysoce pravděpodobným významným zkrácením života. Cílem podiatra, diabetologa a internisty bylo zachování funkční končetiny i za cenu protrahované hospitalizace. Pacient prokázal, že při dobré motivaci a správném vedení léčby lze velmi rychle přehodnotit i životní priority a dospět tak k neočekávaným cílům.

Závěr

Naše zkušenost s deintenzifikací inzulínového režimu pomocí perorálního semaglutidu byla velmi pozitivní. Modernizace terapie dokázala pomoci v širokém spektru cílů léčby pacienta. Kontrolovaná redukce hmotnosti při těsné kompenzaci diabetu dovedla pacienta ke zhojení těžkého stupně syndromu diabetické nohy. Při dodržení nastavené terapie a dietního režimu se významně snižuje riziko recidivy Charcotovy osteoartropatie. Pro pacienta tato terapie znamená významné zjednodušení terapie v jedné tabletě a v neposlední řadě absenci hypoglykemií, a tedy i možnost zlepšení adherence k terapii.

MUDR. TEREZA DIDIČOVÁ
Diabetologická ambulance
Nemocnice Rudolfa a Stefanie
Máchova 400
256 01 Benešov u Prahy

Hodnocení účinku perorálního semaglutidu v praxi

Dana Fialkovičová

Interní a diabetologická ambulance, Nemocnice Strakonice

Souhrn

Kazuistika prezentuje 52letou obézní psychicky labilní diabetičku 2. typu, které se nedařilo docílit uspokojivé kompenzace diabetu. U této pacientky jsem měla obavu z užívání perorálního semaglutidu vzhledem k horší compliance pacientky stran dodržení režimových opatření. Po překonání předsudků k nasazení léčby došlo ke zlepšení kompenzace diabetu bez vedlejších nežádoucích účinků.

Summary

Evaluation of the effect of oral semaglutide in practice

The case report presents a 52-year-old obese female patient with type 2 diabetes, who struggled to achieve satisfactory diabetes control. With this patient, there was a concern regarding the use of oral semaglutide due to the patient's poor compliance with respect to regimen measures. After overcoming the preconceptions about the use of this treatment, there was an improvement in the patient's diabetes control with no side effects.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- semaglutid
- Rybelsus

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- semaglutide
- Rybelsus

Úvod

Kazuistika

Pacientka, **věk 52 let**, je léčená pro diabetes mellitus **2. typu od roku 2011**.

Dále je léčená pro arteriální hypertenzi, sekundární sterilitu (syndrom cystických ovaríí), obezitu a anxiózně depresivní syndrom.

Do diabetologické ambulance byla odeslána praktickou lékařkou pro hyperglykémii 19,4 mmol/l se známkami dekompenzace diabetu – polyurie, polydipsie, hmotnostní úbytek. **V úvodu léčby byl první volbou intenzifikovaný inzulinový režim a metformin 500 mg (Siofor) 1× denně.** V plánu byl postupný přechod na perorální antidiabetika a úplné vysazení inzulinu.

Pacientka byla diagnózou diabetu zaskočená a chtěla se inzulinu rychle zbavit. Dodržovala režim a snižovali jsme dávku inzulinu. **K úplnému vysazení došlo již po třech měsících** – užívala pouze Siofor 500 mg, více netolerovala pro potíže se zažíváním. Hmotnost měla 101 kg, BMI 41,5 kg/m², HbA_{1c} 52 mmol/mol.

V říjnu 2013 došlo k rapidnímu zhoršení kompenzace. Pacientka přiznala vážné rodinné i finanční problémy. Glykémie byla 18,5 mmol/l, HbA_{1c} 102 mmol/mol. K dosavadní léčbě jí bylo navrženo opět přidat bazální inzulin. Tuto možnost odmítla, obnovila režimová opatření a dávka metforminu (Siofor)

jí byla navýšena na 3× 1 000 mg. V květnu 2014 měla glykémii nalačno 6,7 mmol/l, HbA_{1c} 47 mmol/mol, hmotnost 97 kg, BMI 38,86 kg/m².

V červenci 2016 opět došlo k méně výraznému zhoršení kompenzace, glykémie nalačno 8,6 mmol/l, HbA_{1c} 60 mmol/mol. Léčbu jsem posílila o inhibitor DPP-4. Užívala tedy metformin (Siofor) 1 000 mg 0-1-0 a sitagliptin/metformin 50/1 000 mg (Janumet) 1-0-1. Ke zlepšení kompenzace ale nedocházelo. Během roku 2017 a až do května 2018 HbA_{1c} kolísal mezi 75–81 mmol/mol. Pacientka odmítala jakoukoliv změnu léčby. V pozadí byly zdravotní a psychické potíže, o kterých si myslela, že je zvládne a vylepší kompenzaci.

To se ale pacientce nepovedlo. V květnu 2018 měla glykémii nalačno 11,5 mmol/l, HbA_{1c} 75 mmol/mol, hmotnost 109 kg, BMI 43,66 kg/m². Sama přišla s návrhem: přála si léčbu, kterou má i její souseď a která mu velice pomáhá. Jednalo se o gliflozin. Přání pacientky jsem vyhověla, léčbu jsme upravili na dapagliflozin/metformin 5/1 000 mg (Xigduo) 1-0-1 a metformin 1 000 mg (Siofor) 0-1-0. Změna léčby se zdála být úspěšná. Kompenzace nebyla ideální, HbA_{1c} se pohyboval mezi 54–58 mmol/mol, došlo k poklesu hmotnosti na 105 kg. Vzhledem k psychologickému profilu pacientky a době „covidové“ pandemie jsem to považovala za úspěch.

V únoru 2022 začalo docházet ke zhoršování kompenzace, glykémie nalačno 10,3 mmol/l, HbA_{1c} 68 mmol/mol, v červnu 2022 glykémie 12,2 mmol/l, HbA_{1c} 72 mmol/mol. Již v té době jsem navrhovala změnu léčby na GLP-1 RA. Pacientka opět odmítala.

Kontrolní laboratorní vyšetření v únoru 2023 ukázalo opět horší výsledky, glykemie nalačno 16,5 mmol/l, HbA_{1c} 89 mmol/mol, hmotnost 104 kg, BMI 41,66 kg/m².

Za této situace jsem byla nekompromisní a přesvědčila jsem ji o nutnosti změny léčby. Nyní byla volba jednoznačná, GLP-1 RA. Aplikaci injekční formou odmítala. Zvolila jsem perorální formu semaglutidu, přípravek Rybelsus. Měla jsem určité pochybnosti, zda pacientka dokáže dodržet režimová opatření. Důkladně jsme je probraly – vysvětlila jsem titraci přípravku Rybelsus, nutnost užívání 30 minut před jídlem, zapít maximálně 120 ml vody a z jídelníčku vyřadit tučná, těžší jídla, aby došlo k minimalizaci nežádoucích gastrointestinálních potíží. Rozloučily jsme se s tím, že začne k metforminu 1 000 mg (Siofor) 0-1-0 užívat semaglutid 3 mg (Rybelsus) 1-0-0. Dohodly jsme se, že budeme v telefonickém kontaktu a po měsíci, podle tolerance, navýšíme léčbu na 7–14 mg semaglutidu (Rybelsus).

Titrace léku na 14 mg semaglutidu proběhla bez komplikací. Již po měsíci léčby hlásila glykemie 9–10 mmol/l, další měsíc měla glykemii 8–9 mmol/l.

V červnu 2023 (po čtyřech měsících léčby přípravkem Rybelsus) pacientka udávala, že se cítí výborně, hubne a nemá žádné gastrointestinální potíže. Glykemie nalačno byla

7,5 mmol/l, HbA_{1c} 63 mmol/mol, hmotnost 99 kg, BMI 39,6 kg/m².

Kompenzace není ještě v cílovém rozmezí. Přesto považuji za úspěch redukci hmotnosti za čtyři měsíce o 5 kg a pokles HbA_{1c} o 26 mmol/mol.

Závěr

Perorální semaglutid prokázal účinnost u obézní, psychicky labilnější pacientky, u které jsem byla skeptická, zda zvládne dodržet požadovaný režim. Vidím to jako důkaz, že by lékař neměl nad žádným pacientem „lámat hůl“, ale s přihlédnutím ke zdravotnímu stavu nabízet pacientovi veškeré možnosti, které poskytuje moderní léčba diabetu.

MUDR. DANA FIALKOVIČOVÁ
Interní a diabetologická ambulance
Nemocnice Strakonice
Radomyšlská 336
386 01 Strakonice

Přípravek Rybelsus jako cesta k deintenzifikaci terapie pacienta léčeného intenzifikovaným inzulínovým režimem

Lucie Chlupáčová

DiaPodi care s.r.o., Soběslav

Souhrn

Ve dvou kazuistikách se snažím představit dvě pacientky ve věku 55 let a 74 let s diabetem 2. typu v trvání přibližně deset let. Obě byly léčeny intenzifikovaným inzulínovým režimem s neuspokojivou kompenzací diabetu. Přidáním perorálního semaglutidu (Rybelsus) s postupnou titrací byla dosažena redukce dávky prandiálního inzulínu až jeho vysazení. Stejně tak po zlepšení kompenzace a rapidní redukci hmotnosti bylo možné vysadit i bazální inzulín.

Došlo ke zlepšení kompenzace diabetu i ostatních rizikových faktorů mikro- i makrovaskulárních komplikací (hypertenze, dyslipidemie, obezita, stabilizace již přítomné nefropatie a retinopatie). U obou pacientek byla zlepšena kvalita života díky přechodu z injekční na perorální léčbu.

Summary

Rybelsus as a treatment deintensification option for a patient treated with intensive insulin regimen

These two case reports present two female patients, 55 and 74 years old, with type 2 diabetes lasting for about 10 years. Both patients were treated with intensive insulin regimen resulting in unsatisfactory diabetes control. The addition of oral semaglutide (Rybelsus) with gradual titration allowed reduction in prandial insulin dosage all the way to its complete elimination from the patient's treatment. Furthermore, after the improvement in glycaemic control and rapid weight loss, it was possible to eliminate basal insulin as well.

The change in treatment led to improved diabetes control as well as other risk factors of micro- and macrovascular complications such as hypertension, dyslipidaemia, obesity, and stabilisation of already present diabetic nephropathy and retinopathy. Since the change from injection to oral treatment, both patients have experienced improvement in their quality of life.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- semaglutid
- deintenzifikace terapie
- inzulín

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- semaglutide
- treatment deintensification
- insulin

Úvod

Zařazení agonistů receptoru pro GLP-1 (GLP-1RA) do farmakoterapie diabetu 2. typu představuje významný pokrok v léčbě tohoto onemocnění. Kromě vynikajícího efektu na pokles glykemie a glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) se GLP-1RA vyznačují zejména příznivým vlivem na pokles tělesné hmotnosti i další neglykemické efekty (mírný pokles krevního tlaku a kardiovaskulární benefit). Léčba je spojena s nízkým výskytem hypoglykemie. V současné době je možné nabídnout pacientům i tabletovou formu GLP-1RA pod názvem Rybelsus.

Kazuistika 1

55letá pacientka s diabetem 2. typu od roku 2012 byla zpočátku léčena intenzifikovaným inzulínovým režimem (IIR), později byla převedena na terapii perorálními antidiabetiky (PAD). Terapie v posledních dvou letech zahrnovala metformin + inzulín.

V naší ambulanci je sledována od srpna 2021, kdy byla přijata pro neuspokojivé hodnoty kompenzace diabetu. Glykemie nalačno dosahovaly 15,2 mmol/l, glykovaný hemoglobin 90 mmol/mol, tělesná hmotnost 93 kg a BMI 34,58 kg/m². Dále měla pacientka dyslipidemii (celkový cholesterol 6,4 mmol/l, LDL cholesterol 4,6 mmol/l, triglyceridy (TG) 3,5 mmol/l) a hypertenzi 150/100 mmHg.

Pacientce bylo předepsáno antihypertenzivum a statin v kombinaci. V terapii diabetu jsme nejprve titrovali dávky inzulínu, v roce 2022 byl změněn inzulín glargin na inzulín degludek. Hodnoty kompenzace diabetu však byly stále neuspokojivé – glykovaný hemoglobin 87 mmol/mol a hmotnost 96 kg.

V srpnu 2022 jsem přidala do medikace perorální semaglutid s cílem zlepšit kompenzaci diabetu i hmotnost pacientky. Pacientka postupně vytitrovala dávku semaglutidu z 3 mg přes 7 mg až na 14 mg s tím, že současně snižovala dávku prandiálního inzulínu. Na první kontrole v prosinci 2022 byl glykovaný hemoglobin 74 mmol/mol, úbytek hmotnosti byl pouze 2 kg. Přesto jsme však zkusili vysadit prandiální inzulín a ponechat v medikaci pouze metformin ve střední dávce (vzhledem k hraniční nefropatii a albuminurii), inzulín degludek (Tresiba) 20 U s.c. v kombinaci s p.o. semaglutidem (Rybelsus) 14 mg nalačno.

Na další kontrole v dubnu 2023 bylo zjevné rapidní zlepšení, glykovaný hemoglobin 46 mmol/mol a hmotnost poklesla o dalších 9 kg na 85 kg. Pacientka byla spokojená, dávku inzulínu degludek (Tresiba) jsme mohli snížit na 18 U.

Při další kontrole již glykovaný hemoglobin dosáhl hodnoty 39 mmol/mol, pacientka zhubla další 4 kg (celkem 15 kg) a BMI byl 30,12 kg/m². Zcela jsme vysadili inzulín a ponechali pacientku pouze na tabletách perorálního semaglutidu a střední dávce metforminu. Lipidogram při léčbě 20 mg statinu denně dosahuje cílových hodnot celkového cholesterolu 2,8 mmol/l, LDL cholesterolu 1,0 mmol/mol, TG 1,56 mmol/mol. TK je 115/75 mmHg na malé dávce sartanu.

Z mikrovaskulárních komplikací je však přítomna neproliferativní diabetická retinopatie po laserovém ošetření, po rapidním zlepšení kompenzace glykemií nebyla pozorována progresse retinopatie. Pacientka je pravidelně sledována oftalmologem. Dále je z komplikací přítomna diabetická nefropatie s mírnou albuminurií, která též neprogreduje.

I po 10 letech trvání diabetu s nepříliš uspokojivými hodnotami a vyjádřenými komplikacemi se podařilo dosáhnout masivní redukce hmotnosti z 96 kg na 81 kg a zlepšit glykovaný hemoglobin ze vstupních 90 mmol/mol (respektive 87 mmol/mol při nasazení semaglutidu) na cílových 39 mmol/mol. Za největší úspěch považuje pacientka vysazení inzulínu, který léta aplikovala 4× denně, a tím zlepšení kvality života.

Kazuistika 2

74letá pacientka s diabetes mellitus 2. typu je od roku 2012 léčena metforminem, v roce 2015 byl do terapie přidán sitagliptin a v roce 2016 byla postupně terapie intenzifikována přidáním bazálního inzulínu, následně pak v témže roce intenzifikovaným inzulínovým režimem (IIR) spolu s metforminem.

Z mikrovaskulárních komplikací již byla vyjádřena diabetická neuropatie. Pacientka má hypertenzi, kardiální potíže a Parkinsonovu chorobu.

Kompenzace na IIR byla kolem 50–60 mmol/mol (HbA_{1c}), bylo nutné navyšovat dávku inzulínu. Dávkování zahrnuje in-

zulín aspart (NovoRapid) 28-24-24 U, detemir (Levemir) 0-0-0-50 U, metformin (Stadamet) 1 000 mg 1-0-1.

V srpnu 2022 dosáhl glykovaný hemoglobin opět hodnoty 60 mmol/mol, hmotnost pacientky byla 113 kg a BMI 39,9 kg/m². Vzhledem k inzulínové rezistenci jsme nechtěli již navyšovat dávku inzulínu, do medikace jsme tedy zařadili perorální semaglutid. I pacientka sama měla zájem vyzkoušet jeho účinek na redukci hmotnosti. Postupně jsme společně vytitrovali Rybelsus od dávky 3 mg přes 7 mg na 14 mg denně, snížili jsme dávku inzulínu aspart (NovoRapid) nejprve na 10 U dle glykemií a později jsme jej připichovali jen při hyperglykemiích.

Na kontrole v listopadu 2022 dosáhl glykovaný hemoglobin hodnoty 50 mmol/mol, při dávce semaglutidu (Rybelsus) 14 mg. Zcela jsme vysadili prandiální inzulín.

V únoru 2023 byl dosažen pokles glykovaného hemoglobinu na hodnotu 37 mmol/mol, hmotnost po půl roce užívání semaglutidu poklesla o 14 kg. Postupně jsme snížili dávku bazálního inzulínu na 46 U, v medikaci byl ponechán metformin 2 000 mg denně a p.o. semaglutid v dávce 14 mg denně.

Další kontrola proběhla v červenci 2023, kdy se hodnota glykovaného hemoglobinu snížila na 36 mmol/mol, hypoglykemie pacientka neměla. Dávku bazálního inzulínu jsme dále redukovali na 40 U denně.

V listopadu 2023 se pacientka dostavila na kontrolu s hodnotou glykemie nalačno 4,5 mmol/l, glykovaným hemoglobinem 33 mmol/mol a hmotností 94 kg, což odpovídá BMI 30,96 kg/m² (původní hmotnost při nasazení p.o. semaglutidu byla 116 kg). Dávku bazálního inzulínu jsme snížili na 20 U denně a pokud bude trvat dosavadní trend takto výborné kompenzace a pacientka udrží redukovanou hmotnost, máme v plánu vysadit inzulín zcela. Snížena byla i dávka antihypertenzní medikace. Pacientka je spokojená, léčbu toleruje bez nežádoucích účinků s minimem hypoglykemií.

Závěr

Perorální semaglutid je perspektivní možností jak u pacientů, kteří již k dosažení uspokojivé kompenzace diabetu potřebují vysoké dávky inzulínu, dosáhnout výborných hodnot kompenzace diabetu a současně markantní redukce hmotnosti, což vede ke snížení inzulínové rezistence a k možnosti významné redukce dávek užívaných antidiabetik včetně inzulínu. Efekt léčby semaglutidem byl pozorován jak u pacientů s recentně diagnostikovaným diabetem a včasnou intenzifikací, tak i u léta trvajícího diabetu, kde již jsou vyjádřeny dlouhodobé komplikace.

Literatura

Prázný, M. Přichází nový semaglutid v tabletě – první perorální GLP1 receptorový agonista Rybelsus. DiaZpravodaj 71, vydání 2. 6. 2021. (online: www.diazpravodaj.cz)

MUDR. LUCIE CHLUPÁČOVÁ

DiaPodi care s.r.o.

Petra Voka 159

392 01 Soběslav

Se semaglutidem k postupnému vysazení intenzifikovaného inzulinového režimu u diabetes mellitus 2. typu

Denisa Janíčková Žďárská

Interní klinika I. LF UK a ÚVN, Praha

Souhrn

Případ nemocného s diabetes mellitus (DM) 2. typu léčeného intenzivní inzulinovou terapií ukazuje, jak postupné zařazení perorálních antidiabetik s jejich adekvátní titrací přineslo významné benefity. Využití metforminu a perorálního semaglutidu umožnilo postupně vysadit prandiální, posléze i bazální inzulin. Zlepšila se metabolická kompenzace, pacient zhubnul, zlepšila se funkce beta buněk a jistě i kvalita života po vysazení MDI (multiple daily injections) a náročného selfmonitoringu. Moderní medikací navíc přinášíme nemocnému snížení kardiovaskulárního rizika.

Summary

Semaglutide for gradual withdrawal of intensive insulin regimen in type2 diabetes mellitus

This case of a patient with type 2 diabetes mellitus treated with intensive insulin therapy demonstrates how gradual inclusion of oral antidiabetic drugs with their adequate titration brought significant benefits. The use of metformin and oral semaglutide enabled gradual discontinuation of prandial as well as basal insulin. Metabolic compensation was improved, the patient lost weight, the function of beta cells improved and certainly also the quality of life after discontinuation of MDI (multiple daily injections) and demanding self-monitoring. In addition, with modern medication we also bring a reduction in cardiovascular risk to the patient.

Klíčová slova

- deintenzifikace
- agonista receptorů pro glukagon-like peptid 1 (GLP-1 RA)
- semaglutid
- diabetes mellitus 2. typu

Keywords

- deintensification
- glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA)
- semaglutide
- type 2 diabetes mellitus

Úvod

V současné době se hodně hovoří o deintenzifikaci starších inzulinových režimů. Jejich indikace často pocházejí z dob, kdy jsme neměli tak široké terapeutické možnosti jako dnes. Již od dob prezentace výsledků studie 4T (porovnávala při zahájení inzulinové léčby u pacientů s DM 2. typu režimy bazální inzulin 1× denně, 2× denně premixovaný inzulin a intenzifikovaný inzulinový režim – IIT) víme, že je to právě prandiální inzulin, který přináší větší labilitu, výrazné riziko hypoglykemií a hmotnostně je nejméně výhodný. A to nezapomínejme na náročnost intenzifikovaného režimu, kterou přináší pro nemocného (frekventní selfmonitoring, četné injekční aplikace...). V souladu s těmito závěry bychom měli takto k prandiálnímu inzulinu u DM 2. typu přistupovat. Snaha o jeho redukcii či úplné vysazení za současné podpory GLP-1 RA jakožto inkretinové léčby pokrývající prandiální vzestupy glykemií a dostatečně vytitrované dávky bazálního inzulinu je jistě správnou cestou. Například perorální semaglutid byl přidáván k inzulinu u pacientů

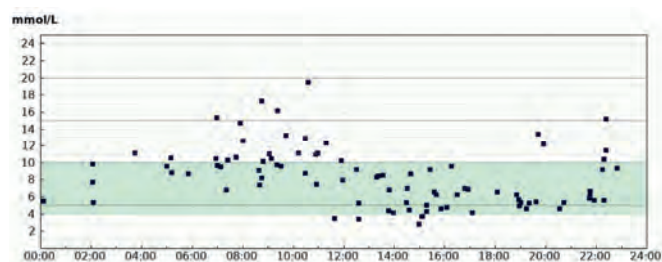
s DM 2. typu ve studii PIONEER 8 a po roce léčby došlo k cca 33% redukcii dávky inzulinu.

Pokud není kontraindikace, je velmi prospěšná současná kombinace s perorálními antidiabetiky – PAD (zejména s metforminem, gliflozinem či pioglitazonem). Co se týče zařazení perorálních antidiabetik, snažíme se najít cesty, které využívají nových možných indikací. Pokud dosáhneme snížení hmotnosti a zlepšení metabolické kompenzace, dochází ke zlepšení funkce beta buněk a lepšímu využití inzulinu. Pak je možné zredukovat a eventuálně i vysadit bazální inzulin. Zařazení nových preparátů pak může vést k úplnému vysazení inzulinu, jak dokumentuje tato kazuistika.

Kazuistika

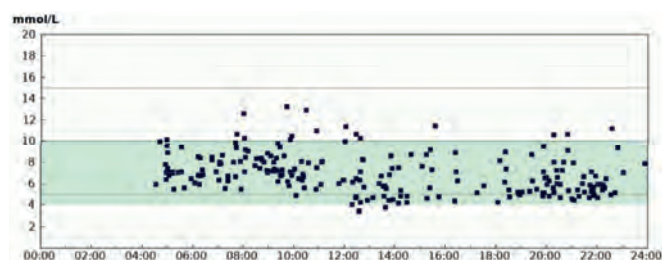
Jedná se o 51letého muže, BMI 32 kg/m². Diabetes mellitus 2. typu mu byl diagnostikován ve 40 letech věku, posledních 8 let je na MDI. Organové komplikace nemá verifikovány. Jeho léčba při přijetí do naší ambulance byla: inzulin aspart (Novo-

Obr. 1: Vstupní medikace



(medikace: NovoRapid 10–14 U 3× denně, Toujeo 24 U večer s úpravou, nově metformin postupně v dávce 1 000 mg 1-0-1)
HbA_{1c} 70 mmol/mol, C-peptid 326 pmol/l, po stimulaci 409 pmol/l, průměrná glykemie 8,3 mmol/l, směrodatná odchylka ± 3,4 mmol/l

Obr. 2: Glykemický profil po zařazení 2 g metforminu, přidání Rybelsus 3 mg a vysazení inzulínu NovoRapid



(medikace: NovoRapid 4–6 U 3× denně, Toujeo 20 U večer, metformin 1000 mg 1-0-1, nově: Rybelsus 3 mg, po měsíci 7 mg 1-0-0, NovoRapid vysazen)
HbA_{1c} 60 mmol/mol, průměrná glykemie 7 mmol/l, směrodatná odchylka ± 1,8 mmol/l

Rapid) 10–14 U 3× denně k jídlu, glargin 300 U/ml (Toujeo) 24 U s.c. Dieta hrubým odhadem: 15..15..30..20..50 g (130 g sacharidů). Dávky inzulínu aplikoval spíše nahodile. Jednotlivé kroky léčby s dokumentovanými záznamy selfmonitoringu jsou prezentovány na obr. 1–4. Výsledek roční práce je shrnutý v tabulce č. 1.

Závěr

V kazuistice jsme viděli, jakého můžeme dosáhnout efektu po zařazení PAD k inzulínovému režimu u DM 2. typu. Přidání metforminu a postupná titrace semaglutidu vedla k úplnému vysazení inzulínu, poklesu hmotnosti a zlepšení metabolické kompenzace s navýšením endogenní inzulínové sekrece. V současné době můžeme se zvýšenou úhradou zařadit semaglutid k bazálnímu inzulínovému analogu při minimální dávce 20 U/den a HbA_{1c} nad 60 mmol/mol nezávisle na hmotnosti. Na tuto možnost bychom měli pamatovat.

Literatura

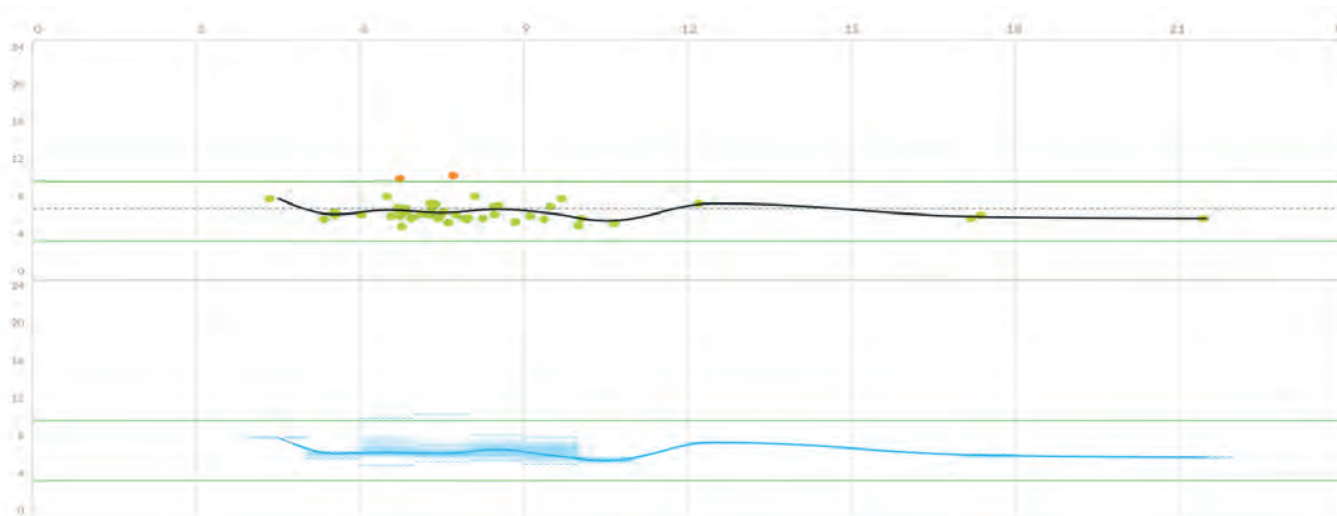
- Davies, M. J., Aroda, V. R., Collins, B. S. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 65, 12: 1925–1966, 2022.
- Mannucci, E., Dicembrini, I., Nreu, B., Monami, M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular outcomes in patients with and without prior cardiovascular events: An updated meta-analysis and subgroup analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 22, 2: 203–211, 2020.

Tab. 1: Výsledek roční práce s pacientem

	-3. měsíc	0. měsíc	3. měsíc	12. měsíc
Antidiabetická léčba	NovoRapid 10–14 U k jídlu Toujeo 24 U	NovoRapid 4–6 U k jídlu, Toujeo 20 U metformin 2 g/den	Rybelsus 7 mg metformin 2 g/den Toujeo 16 U	Rybelsus 14 mg metformin 2 g/den
HbA_{1c} (mmol/mol)	70	60	51	45
průměrná glykemie (mmol/l)	8,3	7,0	6,8	6,1
SD (mmol/l)	3,4	1,8	1,0	0,5
Hmotnost (kg)	100	100	98	95
BMI (kg/m²)	31,6	31,6	30,9	29,9
CDD (U/den)	60	35	16	0
U/kg/den	0,6	0,35	0,16	0

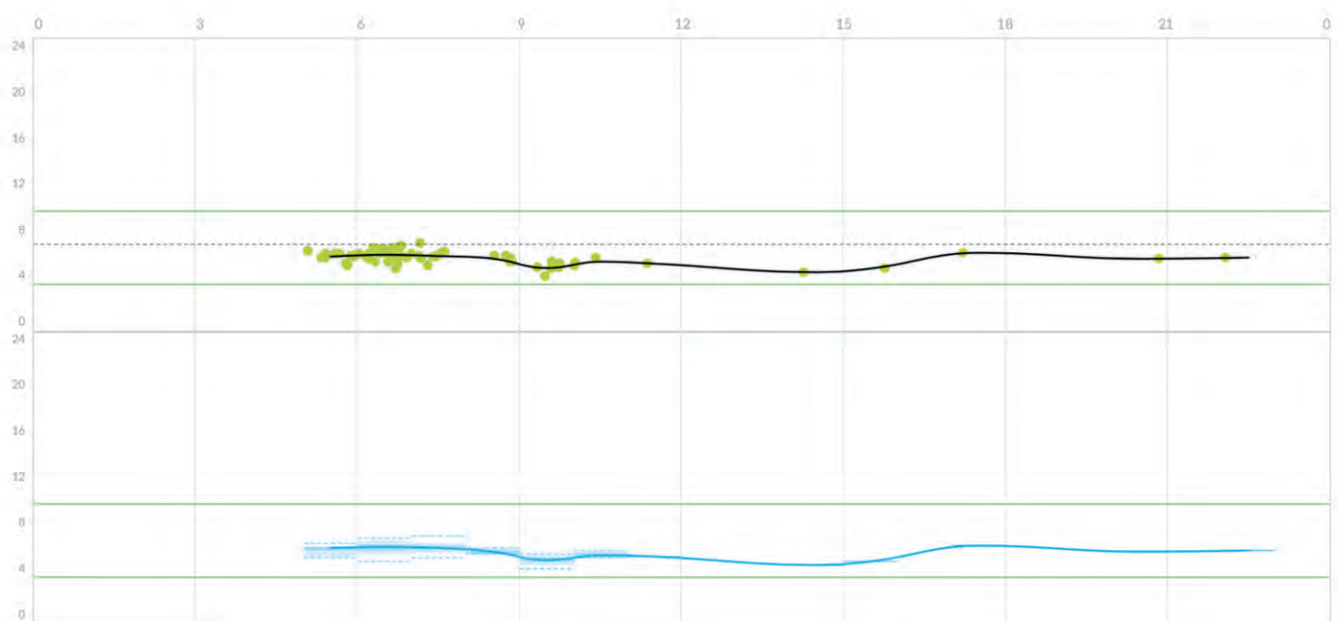
HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin, BMI – body mass index, SD – směrodatná odchylka, CDD – celková denní dávka inzulínu

Obr. 3: Glykemický profil na terapii bazál + PAD, dávka Rybelsus navýšena na 14 mg a inzulin Toujeo vysazen



(medikace: Toujeo 16 U večer, metformin 1 000 mg 1-0-1, Rybelsus 7 mg 1-0-0, nově Rybelsus 14 mg 1-0-0, inzulin Toujeo vysazen) HbA_{1c} 51 mmol/mol, průměrná glykemie 6,8 mmol/l, směrodatná odchylka \pm 1,0 mmol/l

Obr. 4: Glykemický profil na terapii metformin 2 g + Rybelsus 14 mg



(medikace: metformin 1 000 mg 1-0-1, Rybelsus 14 mg 1-0-0, inzulin zcela vysazen)
Dosaženo výborné metabolické kompenzace a navýšení endogenní inzulínové sekrece. HbA_{1c} 45 mmol/mol, C-peptid 800 pmol/l, po stimulaci 2 308 pmol/l, průměrná glykemie 6,1 mmol/l \pm 0,5 mmol/l

3. Aroda, V. R., Abildlund, M. T., Agesen, R. et al. 721-P: Insulin-Sparing effects of oral semaglutide: An analysis of PIONEER 8. Diabetes 71, Supl. 1: 721–P, 2022.
4. Taybani, Z., Bótyik, B., Katkó, M. et al. Simplifying complex insulin regimens while preserving good glycemic control in type 2 diabetes. Diabetes Ther 10, 5: 1869–1878, 2019.

DOC. MUDR. DENISA JANÍČKOVÁ ŽĎÁRSKÁ, PH.D.
Inerní klinika 1. LF UK a ÚVN
U Vojenské nemocnice 1200
162 00 Praha 6
e-mail: janickovazdarska.denisa@uvn.cz

Rybelsus – čím dříve, tím lépe

Petr Maule

DIEN SERVIS s.r.o., diabetologická a endokrinologická ambulance, Humpolec

Souhrn

Uvedená kazuistika ukazuje profit pacienta po intenzifikaci antidiabetické léčby semaglutidem v tabletové formě. Uvažování o spokojenosti s dosavadní léčbou metforminem bylo změněno průkazem ICHS u pacienta. Benefit u tohoto obézního diabetika 2. typu s ICHS byl prokázán nejen ve vztahu k poklesu glykemie a HbA_{1c}, došlo také ke snížení tělesné hmotnosti a neméně důležitá byla i spokojenost pacienta s tabletovou formou léčby.

Summary

Rybelsus – the sooner the better

The presented case report demonstrates the benefits that a patient experiences after antidiabetic therapy intensification with semaglutide in tablet form. Considering the current metformin therapy satisfactory was only viable until the evidence of CHD was found in the patient. The benefit for this obese type 2 diabetic with CHD was demonstrated not only in relation to the decrease in glycaemia and HbA_{1c} levels, there was also a reduction in body weight, and the patient's satisfaction with the tablet form of treatment was no less important. Currently, the cardiovascular benefits, as confirmed by the PIONEER 6 study in the case of semaglutide, are becoming a matter of course when changing antidiabetic medication.

Klíčová slova

- semaglutid
- neuspokojivá kompenzace
- kardiovaskulární benefit

Keywords

- semaglutide
- unsatisfactory glycaemic control
- cardiovascular benefit

Úvod

Strategie léčby diabetu 2. typu by měla být určována dvěma základními cíli – co nejdříve přežitím pacienta při co nejvyšší kvalitě života. Přežívání diabetiků 2. typu stále zaostává za ne-diabetickou populací, a tak musíme nadále hledat nové léky, léčebné postupy a kombinace, které nám pomohou dosáhnout tohoto cíle. Stále platí, že diabetici nejčastěji umírají na kardiovaskulární komplikace, a tak tedy postupy snižující kardiovaskulární a celkovou mortalitu této zranitelné skupiny naší společnosti je potřeba neustále zdokonalovat. Dnes máme již několik léků s antidiabetickým účinkem, které mají i jakousi „přidanou hodnotu“ ve smyslu kardiovaskulárního nebo i renálního benefitu.

Takže už tedy možná víme, co máme použít, ale druhou otázkou zůstává, kdy to máme použít, nebo ještě možná přesněji, jak časně. Souvisí to s otázkou, kdy přesně se rozvíjí kaskáda aterosklerotického poškození, a tedy, jak časně máme použít léky s prokázaným kardiovaskulárním benefitem. Máme čekat na jasnou klinickou manifestaci a subjektivní potíže, nebo vyhledávat pacienta dříve, v preklinické fázi? Samozřejmě může padnout námitka, že je vždy nutné mít dostatek dat k tomu, abychom mohli povolit použití léku v jasně definovaném okamžiku. V tom je ukryt samozřejmě princip medicíny založené na důkazech. Na druhou stranu je lepší nečekat, až osudný okamžik přijde k nám, ale předejít mu právě podle nejnovějších doporučených postupů a SPC daného léku. V uvedené kazuistice pomocí scre-

eningového vyšetření (klidové EKG), doporučeného provádět 1× ročně u diabetických pacientů, došlo k diagnostice aterosklerotického poškození koronárního řečiště ještě předtím, než by došlo k rozvoji akutního koronárního syndromu možná s fatálními následky pro pacienta. Provedená intervence pomohla nejen zajistit průtok postiženou tepnou, ale i zásadně změnit pohled na léčbu do té doby výborně kompenzovaného pacienta. Takže aktivní vyhledávání diabetiků se subklinickým kardiovaskulárním a renálním poškozením následované podáním antidiabetické léčby s kardio- a nefroprotektivním účinkem bude základní nutností zvláště v populaci ekonomicky a sociálně aktivních pacientů. A těch může při zvyšujícím se věku odchodu do důchodu výrazně přibývat.

Odpověď na otázku, jestli nasadit, už známe. Poslední otázkou tedy zůstává, kdy léčbu nasadit. A na to je zřejmě jednoduchá odpověď: čím dříve, tím lépe.

Kazuistika

V této kazuistice je uveden průběh léčby aktuálně 59letého muže s diagnózou diabetu 2. typu od roku 2015. V naší ambulanci je sledován od května 2022 s předchozí léčbou u praktického lékaře. Tak, jak to u drtivé většiny diabetiků 2. typu bývá, je současně léčen pro esenciální (arteriální) hypertenzi a dyslipidemii. Dalším typickým klinickým nálezem je přítomnost obezity. U referovaného pacienta je přítomna obezita 3. stupně (140 kg, BMI 45 kg/m²) komplikovaná syndromem spánkové

apnoe. Syndrom spánkové apnoe je řešen léčbou přetlakovým přístrojem, což dle vyjádření pacienta vedlo k výraznému zlepšení kvality života. Ke zvýšení své rizikivosti jak z hlediska metabolického, tak kardiovaskulárního přispívá pacient pohybovou inaktivitou při sedavém zaměstnání a kouřením, kdy uvádí spotřebu cca 10 cigaret denně od svých 18 let.

Při převzetí do diabetologické péče v naší ambulanci byla v květnu 2022 provedena změna léčby všech tří typických komorbidit (DM 2. typu, hypertenze, dyslipidemie) s požadavkem dosáhnout cílových hodnot s nejvyšší mírou jednoduchosti léčby a spokojenosti pacienta. U arteriální hypertenze byla původní medikace (bisoprolol 5 mg 1-0-0 + quinapril 10 mg 0-0-1 + quinapril 20 mg/hydrochlorothiazid 12,5 mg 1-0-0) nahrazena kombinací perindopril a indapamid s titrací dle TK a TF na konečnou dávku 10 mg/2,5 mg denně. Vzhledem k využití kombinované tablety perindopril/indapamid byla tedy antihypertenzní medikace zredukována ze tří tablet denně na jednu, což bylo velmi vítáno ze strany pacienta. Dyslipidemie byla vstupně při převzetí pacienta do naší ambulance korigována simvastatinem v dávce 40 mg/den a fenofibrátem v dávce 267 mg/den. Vzhledem k přítomnosti klasického souboru rizikových faktorů (DM 2. typu, hypertenze, dyslipidemie, obezita, kouření, pohybová inaktivita) by se dal pacient zařadit do pásma vysokého, popř. i velmi vysokého kardiovaskulárního rizika. Na základě znalosti aktuálních hodnot lipidogramu (březen 2022: celkový cholesterol 3,9 mmol/l, LDL cholesterol 2,6 mmol/l, triglyceridy (TG) 2,38 mmol/l a HDL cholesterol 0,7 mmol/l) jsem pacientovi navrhl intenzifikaci hypolipidemické terapie v duchu hesla „čím níže, tím lépe“. Simvastatin v denní dávce 40 mg byl postupně nahrazen fixní kombinací rosuvastatin 20 mg/ezetimib 10 mg. Ponechán byl fenofibrát v původní dávce 267 mg/den. Při kontrole lipidogramu v říjnu 2022 pak bylo zaznamenáno zlepšení LDL cholesterolu do cílového pásma (celkový cholesterol 2,6 mmol/l, LDL cholesterol 1,3 mmol/l, triglyceridy (TG) 4,85 mmol/l a HDL cholesterol 0,5 mmol/l). Nejjednodušší byla změna antidiabetické terapie. Byl proveden převod z klasické formy metforminu v dávce 2× 500 mg/den na XR formu s titrací na 2 000 mg/den s podáváním 1× denně. Uvedená změna antidiabetické, antihypertenzní a hypolipidemické medikace byla pacientem dobře tolerována a vzhledem k redukci počtu tablet s ní byl pacient velice spokojen.

Při výše uvedené antidiabetické terapii (metformin v XR formě 2 000 mg denně) byla dosahována od května 2022 do května 2023 výborná úroveň kompenzace (HbA_{1c} 43–45 mmol/mol). Po vstupní dietní reedukaci společně s výše zmíněnou změnou medikace se také snížila hmotnost na 134–135 kg (-6 kg). I krevní tlak dosahoval cílových hodnot (137–125/87–72 mmHg). Zdálo se tedy, že vše je bezproblémové, a pacient byl velmi spokojený. Jedinou vadou na krásných výsledcích bylo pokračování v kouření, které se i přes opakované výzvy nepodařilo pacientovi ukončit.

Zlomovým okamžikem v životě pacienta pak byla kontrola v květnu 2023. Jako každý rok bylo provedeno EKG, kde byly zjištěny změny odpovídající proběhlému NSTEMI spodní stěny, přestože pacient jakékoliv kardiální obtíže negoval. Současně

bylo zjištěno i zhoršení kompenzace diabetu (HbA_{1c} 53 mmol/mol). Laboratorní průkaz albuminurie se zvýšením ACR poměru ukazoval na vysokou kardiovaskulární (KV) rizikovitost pacienta (albumin (MAU) 105 mg/l, index albumin/kreatinin 12,3 mg/mmol). Pacient byl tedy odeslán na provedení transtorakálního echokardiografického vyšetření a dále měl absolvovat zátěžové vyšetření srdce (SPECT myokardu). Na perfuzní scintigrafii myokardu byl prokázán obraz vybalancovaného vícetepenného postižení koronárních tepen s velmi vysokým kalciovým skórem (Agatstonovo skóre 1 757). Echokardiografické vyšetření bylo bez zvláštního nálezu a prokázalo normální EF LKS. Pacient byl tedy indikován k provedení koronarografie v kardiologickém centru. Výkon provedený v červnu 2023 prokázal významnou 80% stenózu distálního kmene arteria coronaria sinistra (ACS) s plátem přecházejícím na odstup ramus interventricularis anterior (RIA) z kmene, která byla řešena perkutánní koronární intervencí (PCI) s implantací BMS stentu. Dále byly prokázány difuzní nerovnosti arteria coronaria dextra (ACD). Výkon proběhl bez komplikací s následným zavedením odpovídající medikace (nově kyselina acetylsalicylová 100 mg/den, clopidogrel 75 mg/den na 1 rok, bisoprolol 2,5 mg/den, pantoprazol 40 mg/den po dobu trvání duální antiagregační léčby). Chronická medikace zůstala beze změny. Pacient byl indikován po půl roce ke kontrolní koronarografii v prosinci 2023. Ta prokázala přetrvávající dobrý efekt po PCI kmene ACS.

Při kontrole v říjnu 2023 bylo zaznamenáno další zhoršení kompenzace diabetu (HbA_{1c} 59 mmol/mol). S pacientem byla domluvena intenzifikace terapie bez dalších odkladů. Ze strany pacienta byla odmítnuta možnost injekční léčby. Takže vzhledem ke kardiovaskulárnímu profilu pacienta a přítomnosti výrazné obezity byla zahájena terapie p.o. formou semaglutidu, kdy bylo využito snížení hranice HbA_{1c} na 53 mmol/mol pro předpis v základní úhradě. Dle obvyklého schématu (3 mg – 7 mg – 14 mg) byla v měsíčních krocích provedena titrace p.o. semaglutidu na konečnou denní dávku 14 mg. Terapie byla pacientem dobře tolerována, nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky. Samozřejmostí bylo důkladné poučení o užívání tablety nalačno minimálně 30 minut před snídaní se zapitím max. 120 ml vody. Při kontrole v březnu letošního roku po šesti měsících léčby p.o. semaglutidem bylo dosaženo cílové kompenzace diabetu (HbA_{1c} 45 mmol/mol, tzn. pokles o 14 mmol/mol), současně byl zaznamenán hmotnostní úbytek o 5 kg (aktuálně 129 kg, BMI 41,6 kg/m²). Dále bylo při laboratorní kontrole potvrzeno dosažení cílových hodnot lipidogramu (celkový cholesterol 2,58 mmol/l, LDL cholesterol 0,53 mmol/l, triglyceridy (TG) 3,01 mmol/l a HDL cholesterol 0,53 mmol/l). Intenzifikace antidiabetické léčby p.o. formou

AGATSTON ARTHUR (1947) – americký kardiolog. Vystudoval v New Yorku, kde také zahájil svou odbornou kariéru. Později se přesunul na Floridu, kde byl nejprve vedoucím laboratoře pro neinvazivní kardiologickou diagnostiku, později působil jako vedoucí lékař pro wellness a prevenci a věnoval se preventivní kardiologii. Je autorem Agatstonova kalciového skóre, tedy kvantifikace kalcifikací koronárního řečiště založené na objemu a denzitě jednotlivých kalcifikací. Hodnota A. skóre je výsledkem součtu plochy kalcifikací na získaných CT obrazech vynásobeného kofaktorem, jehož hodnota vychází z denzity kalcifikace. (zdroj informací: archiv redakce)

semaglutidu splnila požadované cíle jak ze strany lékaře (pokles HbA_{1c} a hmotnosti, potenciální KV benefit), tak ze strany pacienta (jednoduchá neinjekční a dobře tolerovaná léčba).

U léku je vždy dobré, když máme vedle skrytých efektů také některé jasně prokazatelné ukazatele, které nám pak pomáhají zvyšovat compliance pacienta. V případě perorální formy semaglutidu to může být zlepšení kompenzace diabetu vyjádřené poklesem HbA_{1c} a samozřejmě také pokles tělesné hmotnosti nebo obvodu pasu. Máme jasně hmatatelná čísla, která nám pomohou pacienta motivovat k pokračování v dané léčbě. Tím skrytým benefitem léčby perorálním semaglutidem pak mohou být údaje vyplývající ze studie PIONEER 6. Tato studie nám jasně ukázala, že perorální forma semaglutidu splňuje nutný požadavek kardiovaskulární bezpečnosti ve svém primárním endpointu (výskyt KV úmrtí, prvního nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody). Při další analýze jednotlivých složek tohoto endpointu pak bylo prokázáno snížení KV úmrtí při léčbě p.o. semaglutidem a dále pak i snížení úmrtí ze všech příčin. Obojí chápou jako jeden z velmi zásadních přínosů léčby, protože tím prvním a nejzásadnějším cílem léčby byla snaha ovlivnit mortalitní dopad choroby. U výše uvedeného pacienta pak může být do budoucna velmi důležitý antiaterosklerotický vliv GLP-1 analog – a to nejen svým nepřímým vlivem přes pokles hmotnosti, HbA_{1c} a TK, ale především přímým působením na cévní stěnu, kdy dochází ke snížení intramurální akumulace lipidů, k poklesu zánětu a proliferace myocytů a zlepšení endoteliální funkce (↑ oxidu dusnatého (NO), ↓ intercelulárních adhezních molekul 1 (ICAM-1) / adhezního proteinu cévních buněk (VCAM-1)). Ve studiích PIONEER 2, 3, 8 došlo proti zvoleným komparátorům (empagliflozin, sitagliptin, placebo) k většímu snížení obvodu pasu na straně p.o. semaglutidu. Takže zavedením léčby perorálním semaglutidem u referovaného pacienta se snažíme řešit samou podstatu problému, který rozhodně není definitivně vyřešen implantací stentu do koronárního řečiště. Je to totiž proces doživotní, progresující s různou intenzitou a také celotělový, neomezující se jen na jeden orgán.

Závěr

Ateroskleróza je kontinuální proces s nutností ovlivnění celé řady rizikových faktorů, takže z podstaty tohoto procesu potřebujeme zasahovat patofyziologické procesy kombinací nejrůznějších léků. Zatím neexistuje univerzální všelék. Je potřeba také myslet na fakt, že ateroskleróza je celotělový proces, který není omezen jen na postižení třeba koronárního řečiště. Jsou další dvě neméně důležité lokality, kde by mohlo dojít k manifestaci aterosklerózy: tepenné postižení dolních končetin s manifestací ICHDK a postižení tepenného řečiště zásobující CNS s manifestací CMP. Absence subjektivních příznaků při průkazu ICHS u uvedeného pacienta by nás pak měla vést k aktivnímu přístupu a obě lokality prověřit dříve, než dojde k možnému kompletnímu tepennému uzávěru s nevratnými změnami ve zdravotním stavu pacienta. Právě aktivní přístup ve vyhledávání subklinického kardiovaskulárního postižení diabetiků, kteří často absentují symptomy, je velmi důležitý. S tím také souvisí

i otázka včasnosti a míry agresivity léčby. Jak uvádí nadpis tohoto článku, možná platí „čím dříve, tím lépe“ a možná také „čím níže, tím lépe“. Pomalu nás to pak navádí k myšlence, zda nezahajovat léčbu diabetu 2. typu rovnou dvojkombinací anti-diabetik, a nikoliv jen metforminem. Možná jediné tak můžeme ovlivnit ten nejdůležitější skrytý cíl (celková a kardiovaskulární mortalita), ležící v daleké budoucnosti, která se ale může stát velmi rychle přítomností.

Literatura

1. Rybelsus 3 mg tablety, Rybelsus 7 mg tablety, Rybelsus 14 mg tablety. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz)
2. Husain, M., Birkenfeld, A. L., Donsmark, M. et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 381, 9: 841–851, 2019.
3. Sorli, C., Harashima, S., Tsoukas, G. M. et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5, 4: 251–260, 2017.
4. Ahrén, B., Masmiquel, L., Kumar, H. et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5, 5: 341–354, 2017.
5. Ahmann, A. J., Capehorn, M., Charpentier, G. et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): a 56-week, open-label, randomized clinical trial. *Diabetes Care* 41, 2: 258–266, 2018.
6. Aroda, V. R., Bain, S. C., Cariou, B. et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5, 5: 355–366, 2017.
7. Rodbard, H., Lingvay, I., Reed, J. et al. Efficacy and safety of semaglutide once-weekly vs placebo as add-on to basal insulin alone or in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 5). *Diabetologia* 59, Suppl. 1: S364–365, 2016.
8. Pratley, R. E., Aroda, V. R., Lingvay, I. et al.; SUSTAIN 7 Investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6, 4: 275–286, 2018.
9. Rodbard, H. W., Rosenstock, J., Canani, L. H. et al.; PIONEER 2 Investigators. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial. *Diabetes Care* 42, 12: 2272–2281, 2019.
10. Rosenstock, J., Allison, D., Birkenfeld, A. L. 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* 321, 15: 1466–1480, 2019.
11. Zinman, B., Aroda, V. R., Buse, J. B. et al.; PIONEER 8 Investigators. Efficacy, safety, and tolerability of oral semaglutide versus placebo added to insulin with or without metformin in patients with type 2 diabetes: the PIONEER 8 trial. *Diabetes Care* 42, 12: 2262–2271, 2019.

MUDR. PETR MAULE
DIEN SERVIS s.r.o.
Diabetologická a endokrinologická ambulance
Masarykova 885
396 01 Humpolec
e-mail: p.maule@seznam.cz

Rybelsus – dobrý pomocník bez ohledu na věk

Eva Mikulková

ResTrial s.r.o., Praha

Souhrn

Kazuistika pojednává o 77letém pacientovi s rozvinutými makrovaskulárními a mikrovaskulárními komplikacemi diabetes mellitus, o efektu GLP-1 receptorového agonisty nejen na zlepšení kompenzace základního onemocnění, ale současně i na snížení hmotnosti a potenciální deintenzifikaci terapie.

Summary

Rybelsus – a good servant regardless of age

The case report discusses a 77-year-old patient with developed macrovascular and microvascular complications of diabetes mellitus, and the effect of GLP-1 receptor agonist on the improvement of diabetes control as well as weight reduction and potential therapy deintensification.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- deintenzifikace terapie
- semaglutid
- Rybelsus

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- therapy deintensification
- semaglutide
- Rybelsus

Úvod

Rybelsus je analog glukagonu podobného peptidu-1 (GLP-1) – přirozeně se vyskytujícího hormonu. Jakožto první perorální semaglutid usnadňuje pacientům přístup k moderní a efektivní léčbě diabetes mellitus 2. typu. Výhodou přípravku Rybelsus je jeho přesah, při jeho užívání nedochází pouze ke snížení glykemie a tělesné hmotnosti, ale současně i ke snížení kardiovaskulárního rizika.

Anamnéza pacienta

Popisovaným pacientem je 77letý muž (ročník narození 1945), starobní důchodce, nekuřák, žijící s manželkou.

Z rodinné anamnézy – matka pacienta se léčila s arteriální hypertenzí, diabetes mellitus 2. typu, zemřela v 75 letech. Otec měl ischemickou chorobu srdeční, zemřel v 78 letech na infarkt myokardu, děti zdravé.

Pacient se léčí s diabetes mellitus 2. typu od roku 2010. Mezi jeho další onemocnění se řadí arteriální hypertenze a dyslipidemie od roku 2008. V dubnu 2020 podstoupil perkutánní transluminální angioplastiku arteria femoralis superficialis (PTA AFS) I. sin. pro významnou stenózu AFS. V říjnu 2018 mu byla provedena nefrektomie pravé ledviny z důvodu světlobunečného karcinomu. Na chronickém onemocnění ledvin (G3a) se podílí diabetes mellitus, výše zmíněná nefrektomie a poúrazová striktura uretry. Léčí se s benigní hyperplázií prostaty. Na ultrazvuku břicha z roku 2021 je popisována steatóza jater a lipomatóza pankreatu. Je sledován pro kataraktu.

Aktuální farmakologická anamnéza: semaglutid 14 mg (Rybelsus) 1-0-0, metformin 1 000 mg (Zexitor) 0-0-1, inzulin degludek (Tresiba) 10 U 0-0-1, perindopril/amlodipin 10/5 mg

(Prestance) 1-0-0, rilmenidin 1 mg (Tenaxum) 1-0-1, atorvastatin 80 mg 0-0-1, kyselina acetylsalicylová (Godasal) 100 mg 0-0-1, tamsulosin (Tanyz) 0,4 mg 1-0-0.

Kazuistika

Vlastní zkušenost s perorálním semaglutidem popisují v kazuistice 77letého pacienta, kterému byl v roce 2010 diagnostikován diabetes mellitus 2. typu. Od počátku diagnózy byl pacient léčen, jak je zvykem, metforminem. V roce 2015 byl k metforminu přidán dle tehdejších možností alogliptin. S ohledem na postupné zhoršení renálních funkcí do stadia G3a (CKD – EPI 0,85 ml/s), ke kterému došlo po nefrektomii pro světlobunečný karcinom pravé ledviny, byla v roce 2018 redukována dávka metforminu na polovinu a alogliptin vyměněn za linagliptin. V následujících letech docházelo nicméně k progresi diabetu. V září roku 2020 bylo při hodnotě glykovaného hemoglobinu 60 mmol/mol přistoupeno k vysazení linagliptinu a náhradě za modernější a nefroprotektivní empagliflozin. Samotné přidání empagliflozinu po třech měsících léčby bohužel nevedlo k uspokojivému výsledku, glykovaný hemoglobin zůstal beze změny, a proto byla do terapie zařazena malá dávka bazálního inzulinu degludek. Až přidání bazálního inzulinu v únoru roku 2021, titrovaného k dávce 16 jednotek, vedlo ke zlepšení kompenzace a snížení glykovaného hemoglobinu na 47 mmol/mol. Z této terapie pacient profitoval až do října 2022, kdy i přes titraci bazálního inzulinu degludek na 20 jednotek jsme pozorovali další zvyšování glykemií a glykovaného hemoglobinu. Pacientovy glykemie nalačno se na kontrole v říjnu roku 2022 pohybovaly kolem 9 mmol/l a postprandiálně dosahovaly až k hodnotám 9–15 mmol/l, glykovaný hemoglobin se vyšplhal k hodnotě 75 mmol/mol. Hmotnost pacienta byla v té době 100 kg a BMI

Tab. 1: Výsledky léčby

	v době nasazení léčby (19. 10. 2022)	po 1,5 měsíci (1. 12. 2022)	po 8 měsících (19. 6. 2023)
HbA _{1c} (mmol/mol)	75	65	44
Hmotnost (kg)	100	100	91
FPG (mmol/l)	8,6	8,0	7
PPG (mmol/l)	9–15	7–9	6–9
TK (mmHg)	145/75	150/80	145/80
Dávka	Rybelsus 3 mg	Rybelsus 7 mg	Rybelsus 14 mg
BMI (kg/m ²)	30	30	27,5

HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin, FPG – glykemie nalačno, PPG – postprandiální glykemie, TK – krevní tlak, BMI – body mass index

30 kg/m². Po dohodě s pacientem jsem zvolila změnu terapie, ponechala jsem metformin a inzulin degludek (20 jednotek), ale namísto empagliflozinu jsem nasadila perorální semaglutid s postupnou titrací ze 3 mg na 7 mg a následně 14 mg vždy po jednom měsíci. Semaglutid byl s ohledem na splnění indikačních kritérií (HbA_{1c} nad 60 mmol/mol a dávka bazálního inzulinu 20 jednotek) předepsán na zvýšenou úhradu. Zhruba po měsíci a půl léčby jsme v prosinci 2022 mohli pozorovat zlepšení HbA_{1c} na 65 mmol/mol a snížení postprandiálních glykemií k 9 mmol/l, hmotnost z počátku terapie zůstávala stacionární. Po téměř šesti měsících užívání nejvyšší dávky semaglutidu (Rybelsus) – 14 mg (červen 2023) jsme zaregistrovali snížení jak HbA_{1c} na 44 mmol/mol, tak glykemie nalačno (7 mmol/l) i postprandiálně (6–9 mmol/l). Zároveň se pacientovi podařilo zredukovat tělesnou hmotnost o 9 kg a aktuální BMI je 27,5 kg/m². Lék toleruje dobře, popisuje nižší apetit a k nasycení mu dostačují menší porce, než byl zvyklý. V současné době se pokoušíme o snížení bazálního inzulinu s cílem jeho vysazení.

Závěr

Z mého pohledu došlo v tomto případě ke splnění všech očekávání, která jsem od perorálního semaglutidu měla. Benefit pro pacienta vidím nejen ve zlepšení kompenzace základního onemocnění, ale zejména v možnosti opětovného převedení pouze na perorální antidiabetika. S ohledem na věk je jistě důležitá i minimalizace rizika hypoglykemie při možnosti deintenzifikace terapie. Pacient si pochvaluje zejména úbytek hmotnosti.

MUDR. EVA MIKULKOVÁ
ResTrial s.r.o.
Zhořelecká 514/2
181 00 Praha 8

Diabetik 2. typu s anamnézou ischemické CMP – Jak může diabetolog ovlivnit jeho prognózu a kvalitu života?

Katarína Nováková

Diabetologické centrum, s.r.o., Olomouc

Souhrn

V léčbě diabetu 2. typu jsou v současné době na základě doporučených postupů preferována antidiabetika nejen s příznivým efektem na zlepšování kompenzace diabetu, ale také s nízkým rizikem hypoglykemií, pozitivním vlivem na snižování tělesné hmotnosti a příznivým ovlivněním rizika vzniku či progresu kardiovaskulárních komplikací, doloženým výsledky klinických studií. Perorální semaglutid je nejúčinnější perorální antidiabetikum, které splňuje všechny výše uvedené požadavky.

Kazuistika se věnuje případu pacienta, který má diabetes mellitus (DM) 2. typu od roku 2007, s přítomností mikro- i makrovaskulárních komplikací diabetu a s dlouhodobě neuspokojivou kompenzací na intenzifikované inzulínové terapii při vysokých dávkách inzulínu. Pacient má v osobní anamnéze kromě DM 2. typu také CHOPN, syndrom spánkové apnoe, chronickou renální insuficienci, prodělanou ischemickou cévní mozkovou příhodu, přítomnost ošetřené diabetické retinopatie s makulárním edémem a periferní diabetickou neuropatií. Po dlouhodobě neuspokojivé kompenzaci diabetu vedlo nasazení perorálního semaglutidu ke zlepšení kompenzace diabetu při současné redukci dávek inzulínu.

Summary

Type 2 diabetic with medical history of ischaemic stroke – How can diabetologists affect the patient's prognosis and quality of life?

Recent guidelines for the treatment of type 2 diabetes mellitus preferably recommend antidiabetics which combine the positive effect on the improvement of diabetes control with low risk of hypoglycaemia, weight reduction support and decreased risk of development and progression of cardiovascular complications, proved by clinical studies. Oral semaglutide is the most effective oral antidiabetic which fulfils all of the requirements listed above.

The case report describes the case of a patient who has been diagnosed with type 2 diabetes mellitus in 2007. Since then, the patient has suffered from micro- and macrovascular complications with unsatisfactory diabetes control, despite intensive insulin therapy and high insulin dosage. Apart from type 2 diabetes, the patient's medical history also includes COPD, sleep apnoea syndrome, chronic renal insufficiency, history of ischaemic stroke, treated diabetic retinopathy with macular oedema and peripheral diabetic neuropathy. After long-term unsatisfactory diabetes control, the initiation of oral semaglutide treatment led to improved diabetes control as well as reduced insulin dosage.

Úvod

Terapie diabetu 2. typu se v dnešní době již nesoustředí pouze na snížení glykemií a glykovaného hemoglobinu (bez zvýšeného rizika vzniku hypoglykemií). Dbáme i na možnosti, jak správně zvolenou terapií snížit i riziko vzniku kardiovaskulárních (KV) komplikací, které stále zůstávají hlavní příčinou úmrtí pacientů

s diabetem 2. typu. Případně, jak dále snížit rychlost progresu těchto onemocnění při již přítomných aterosklerotických změnách, či symptomatickém aterosklerotickém onemocnění. Moderní léčba DM 2. typu může snižovat výskyt kardiovaskulárních příhod, včetně cévní mozkové příhody (CMP). Jako nejúčinnější antidiabetika z hlediska snížení rizika CMP se u pacientů s DM 2. typu jeví agonisté receptorů pro GLP-1.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- ischemická cévní mozková příhoda
- semaglutid
- Rybelsus

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- ischaemic stroke
- semaglutide
- Rybelsus

Subkutánně podávaný semaglutid prokázal ve studii SUSTAIN 6 schopnost snížit primární složený cílový kardiovaskulární ukazatel (kterým byla doba do prvního výskytu úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo nefatálního infarktu myokardu či cévní mozkové příhody) o 26 %. Následná samostatná post hoc analýza hodnotila účinek semaglutidu na riziko všech CMP (fatálních i nefatálních) bez ohledu na jeho formu podávání u pacientů s DM 2. typu a vysokým KV rizikem ze studii SUSTAIN 6 a PIONEER 6. Podle výsledků analýzy semaglutid snížil incidenci jakékoliv CMP o 32 %.^{1,2}

Kazuistika

Jedná se o 72letého pacienta, který má diabetes mellitus 2. typu od roku 2007. Diagnostikován byl náhodně při hospitalizaci pro exacerbaci chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN). V té době byl pacient dále léčen pro hypertenzi a hypercholesterolemii. Dispenzarizován byl praktickým lékařem, který v terapii diabetu pacientovi indikoval metformin 1 000 mg 2× denně a glimepirid v dávce 3 mg 1× denně. Do naší diabetologické ambulance se pacient dostal v listopadu roku 2020, po prodělané covidové pneumonii v říjnu 2020. Průběh této pneumonie byl komplikován ischemickou cévní mozkovou příhodou s lehkou levostrannou hemiparézou. V průběhu hospitalizace byl pacient pro dekompenzaci diabetu s hodnotou HbA_{1c} 87 mmol/mol převeden na intenzifikovaný inzulínový režim v dávkách inzulínu aspart (NovoRapid) 12-12-12 U a detemir (Levemir) 20 U večer. Metformin mu byl ponechán v dávce 850 mg 2× denně, glimepirid byl vysazen. V osobní anamnéze byl záznam o léčbě hypertenze, hypercholesterolemie, hyperurikemie, syndromu spánkové apnoe a již zmíněné chronické obstrukční plicní nemoci. Užíval kromě již zmíněné antidiabetické terapie telmisartan 80 mg, metoprolol 100 mg 1×1, alopurinol 100 mg 1×1, atorvastatin 40 mg 1×1, amlodipin 10 mg 1×1, clopidogrel 75 mg 1×1.

Rekonvalescence po covidové pneumonii byla dlouhá několik měsíců, taktéž následná protražovaná terapie kortikoidy s postupně klesající dávkou prednisonu, během které se i přes opakovanou úpravu inzulínové terapie nedostával glykovaný hemoglobin pod hodnotu 70 mmol/mol. S pacientem jsem se poprvé setkala ve své ordinaci v březnu 2021. Tehdy jsme do terapie přidali, s ohledem na pokles glomerulární filtrace na 0,8 ml/s a trvající neuspokojivou kompenzaci, gliflozin. Ten jsme však po telefonické konzultaci po dvou měsících terapie vysadili pro recidivující infekce močových cest, vyžadující ATB terapii.

V květnu 2021 byla provedena změna bazálního inzulínu, zvolili jsme analog 2. generace – degludek – a prováděli jsme postupnou titraci bazální dávky inzulínu. Při kontrole v září 2021 však ani přes uvedené úpravy terapie a reedukaci nutričním terapeutem nedošlo ke zlepšení kompenzace diabetu. Navíc došlo i k rozvoji makulárního edému, který si vyžádal ošetření panretinální laserovou fotokoagulací s následnou aplikací VEGF inhibitoru.

V té době byla možnost v terapii nově zvolit perorální semaglutid, pacient splňoval indikační kritéria zvýšené úhrady,

a to užívání bazálního inzulínu v dávce minimálně 20 jednotek a hodnotu glykovaného hemoglobinu nad 60 mmol/mol při diagnóze DM 2. typu. Navíc jsme doplnili i vyšetření bazálního C-peptidu, jehož hodnota přesáhla 1 500 pmol/l. Jako příčina hyperglykemie tedy spíše dominovala inzulínová rezistence. V době nasazení přípravku Rybelsus (semaglutid) byly dávky inzulínu aspart (NovoRapid) 16-16-14 U, inzulínu degludek (Tresiba) 42 U na noc. Pacient byl o způsobu užívání p.o. semaglutidu velmi podrobně edukován. Terapii jsme zahájili dávkou 3 mg denně, po měsíci jsme dávku titrovali na 7 mg denně a následně po dalším měsíci jsme terapii navýšili na cílovou dávku 14 mg jednou denně. Po opakovaných telefonických konzultacích ohledně hodnot glykemií při prováděném selfmonitoringu jsme zároveň upravovali dávky inzulínů.

Na kontrole v lednu 2022, tedy čtyři měsíce od zahájení léčby přípravkem Rybelsus, došlo ke zlepšení kompenzace diabetu ze 77 mmol/mol na 65 mmol/mol, došlo také ke snížení tělesné hmotnosti pacienta ze 115 na 112 kg a ke snížení dávek inzulínu degludek (Tresiba) ze 42 U na 28 U a inzulínu aspart (NovoRapid) ze 16-16-14 U na 8-8-6 U. Terapii pacient toleroval velmi dobře.

V dubnu 2022 byly glykemie ráno nalačno od 5,0 do 7,5 mmol/l, dále během dne opakovaně glykemie klesaly i pod hodnotu 4,5 mmol/l, což vedlo k vysazení prandiálního inzulínu a ponechání v terapii pouze inzulínu degludek (Tresiba) v upravené dávce 32 U. Dále pacient užíval semaglutid (Rybelsus) 14 mg jednou denně a metformin 850 mg 2× denně. Na plánovanou kontrolu se pacient v květnu 2022 nedostavil pro závažné zdravotní potíže blízké osoby. Posléze v červnu 2022 došlo dle kontrolních glykemických profilů i hodnoty glykovaného hemoglobinu ke zhoršení kompenzace, danému obtížnou situací při další progresi zdravotního stavu blízké osoby. Pacientovi se i přes redukci hmotnosti o další 2 kg HbA_{1c} zhoršil na 73 mmol/mol, což vedlo k úpravě dávky bazálního inzulínu.

Při dalších kontrolách pak již dále docházelo k postupnému poklesu hodnoty HbA_{1c} a k dalšímu poklesu hmotnosti. Při kontrole v září 2022 byla hodnota HbA_{1c} 60 mmol/mol, tělesná hmotnost 109 kg, tedy celkově od počátku -6 kg. I při dalších kontrolách se nadále kompenzace pozvolna zlepšovala se stabilními glykemiemi bez větších výkyvů a při poslední kontrole v lednu 2024 byla hodnota HbA_{1c} 51 mmol/mol a tělesná hmotnost 106 kg, tedy celkově -9 kg.

Vstupní hodnota BMI při nasazení semaglutidu (Rybelsus) byla 37,13 kg/m², při zatím poslední kontrole činila 34,22 kg/m², tedy se pacient dostal z pásma obezity II. stupně do obezity I. stupně a k redukci hmotnosti je dále motivován.

Aktuálně užívá k terapii diabetes mellitus 2. typu inzulín degludek v dávce 40 U každý den ve 20:00, semaglutid (Rybelsus) 14 mg 1× denně, metformin 850 mg 2× denně.

Diskuse

U pacienta s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem s manifestovanými mikrovaskulárními komplikacemi i kardiovaskulárním onemocněním vedlo přidání GLP-1 receptorového agonisty v perorální formě k intenzifikované inzulínové léčbě

Tab. 1: Vývoj metabolických parametrů pacienta v průběhu terapie

Datum	Září 2020 (hospitalizace)	Listopad 2020	Březen 2021	Květen 2021	Září 2021	Leden 2022	Duben 2022	Červen 2022	Září 2022	Leden 2023	Červen 2023	Září 2023	Leden 2024
Terapie													
	NovoRapid 12-12-12 U Levemir 20 U metformin 850 mg 1-0-1	NovoRapid 16-16-14 U Levemir 26 U metformin 850 mg 1-0-1	NovoRapid 16-18-16 U Levemir 32 U Jardiance 10 mg 1-0-0 metformin 850 mg 1-0-1	NovoRapid 16-16-16 U Tresiba 32 U metformin 850 mg 1-0-1	NovoRapid 16-16-14 U Tresiba 42 U metformin 850 mg 1-0-1 Rybelsus 3-7-14 mg s post. titrací Tresiba 28 U	NovoRapid 8-8-6 U metformin 850 mg 1-0-1 Rybelsus 14 mg 1-0-0	Tresiba 32 U NovoRapid vysazen Rybelsus 14 mg 1-0-0 metformin 850 mg 1-0-1	Tresiba 42 U Rybelsus 14 mg 1-0-0 metformin 850 mg 1-0-1	Tresiba 42 U Rybelsus 14 mg 1-0-0 metformin 850 mg 1-0-1	Tresiba 42 U Rybelsus 14 mg 1-0-0 metformin 850 mg 1-0-1	Tresiba 42 U Rybelsus 14 mg 1-0-0 metformin 850 mg 1-0-1	Tresiba 40 U Rybelsus 14 mg 1-0-0 metformin 850 mg 1-0-1	Tresiba 40 U Rybelsus 14 mg 1-0-0 metformin 850 mg 1-0-1
Tělesná hmotnost (kg)	110	108	111	115	115	113		111	109	108	109	107	106
BMI (kg/m ²)	35,51	34,87	35,83	37,13	37,13	36,48		35,83	35,19	34,87	35,83	34,54	34,22
TK (mmHg)	150/85	145/85	130/77	130/65	150/75	145/75		140/75	140/80	130/80	130/75	125/75	115/70
Laboratorně													
glykemie (mmol/l)	12,3	6,8	10,1	6,5	7,1	6,9		10,3	7,3	6,2	7	6,9	7
HbA _{1c} (mmol/mol)	87	69	72	70	77	65		73	60	57	53	53	51
celkový cholesterol (mmol/l)			3,1						3			2,9	
LDL (mmol/l)			1,298						1,48			1,21	
HDL (mmol/l)			0,91						1,2			1,11	
TAG (mmol/l)			1,99						1,22			1,31	
Urea (mmol/l)			10,5						6,8			6,4	
Kreatinin (μmol/l)			143						119			122	
CKD-EPI									1			0,9	

k velmi příznivým výsledkům. Podarilo se nejen snížit počet denních aplikací inzulínu, ale i celkovou dávku inzulínu na téměř polovinu. Hmotnost, jejíž nárůst byl jistě dán navyšováním dávky inzulínu a snížením fyzické zdatnosti při obezitě, se také až překvapivě úspěšně podařilo (a stále ještě daří) redukovat. Nesmírně důležitým faktorem je i příznivý vliv semaglutidu na snižování rizika progresu aterosklerózy a snižování oxidačního stresu, což u pacienta s anamnézou ischemické CMP koreluje s výsledky pacientů s DM 2. typu a vysokým KV rizikem

ze sdružené post hoc analýzy studií SUSTAIN 6 a PIONEER 6. Tato analýza hodnotila účinek semaglutidu podávaného v jakékoliv formě na riziko fatálních i nefatálních CMP. Semaglutid snížil incidenci jakékoliv formy CMP o 32 %, což bylo dáno především významným snížením rizika okluze malých mozkových cév. U pacientů bez předchozí CMP v anamnéze snížil semaglutid riziko CMP o 40 % (HR 0,60; 95% CI: 0,37–0,99), u pacientů po prodělané CMP byl poměr rizik další CMP 0,89 (95% CI: 0,47–1,69).

Jsem hrdá na to, že jsem diabetologem v době, kdy pacientům můžeme nabídnout velkou škálu terapie, která ovlivňuje nejen glykemie, ale hlavně zabraňuje progresi aterosklerotických změn v organismu a předchází vzniku či progresi jak mikrovaskulárních, tak i makrovaskulárních komplikací.

Závěr

Pacient je subjektivně velmi spokojený, terapii snáší velmi dobře a díky sníženému počtu denních dávek inzulínu udává lepší adherenci k terapii a jejímu pravidelnému užívání. Redukce hmotnosti a úprava glykemií vedla ke snížení únavy a zvýšení fyzické zdatnosti. Bez úpravy terapie hypertenze došlo ke zlepšení její kompenzace, v úvodu byly hodnoty krevního tlaku v rozmezí až 140–150/80–85 mmHg a aktuálně se krevní tlak pohybuje v rozmezí 115–120/75–80 mmHg. Lépe se mu dýchá a má opět radost z denních činností, na které, jak sám uvádí, léta neměl sílu, energii ani náladu. A o spokojeného, k léčbě adherentního pacienta, který má naději na prodloužení života

a aktivních let bez stigmatizujících a finančně nákladných komorbidit, jde především.

Literatura

1. Husain, M., Bain, S. C., Jeppesen, O. K. et al. Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk. *Diabetes Obes Metab* 22, 3: 442–451, 2020.
2. Strain, W. D., Frenkel, O., James, M. A. et al. Effects of semaglutide on stroke subtypes in type 2 diabetes: post hoc analysis of the randomized SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Stroke* 53, 9: 2749–2757, 2022.
3. Zafarová, Z. Vliv semaglutidu na výskyt cévních mozkových příhod u pacientů s diabetem 2. typu. *Diabetes mellitus 2. typu jako rizikový faktor cévních mozkových příhod*. Praha: AT Mediprint, 2023.

MUDR. KATARÍNA NOVÁKOVÁ
Diabetologické centrum, s.r.o.
Krapkova 5
779 00 Olomouc

Výhody včasné intenzifikace léčby perorálním semaglutidem

Michal Policar

Diabetologické centrum, Nemocnice Jihlava

Souhrn

Uvedená kazuistika popisuje výhody včasného zahájení léčby perorálním semaglutidem u diabetika 2. typu.

Summary

Benefits of timely treatment intensification with oral semaglutide

The presented case report describes the benefits of a well-timed initiation of treatment with oral semaglutide in a patient with type 2 diabetes mellitus.

Klíčová slova

- perorální semaglutid
- metformin
- kompenzace diabetu
- ateroskleróza
- edukace

Keywords

- oral semaglutide
- metformin
- diabetes control
- atherosclerosis
- education

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu je komplexní metabolické onemocnění charakterizované vysokým výskytem v populaci a současně rizikem rozvoje akutních a chronických komplikací. V posledních letech diabetologie prochází obdobím velmi dynamického rozvoje terapeutických možností, které umožňují individualizaci léčby. Moderní léčivé přípravky se podílejí na účinném a bezpečném zlepšení metabolické kompenzace našich pacientů, mají však i další efekty, především pak přímé ovlivnění progresu aterosklerózy.

Kazuistika

V roce 2018 byla odeslána do naší ambulance paní Jana, ročník 1970, pro recentní diagnózu diabetes mellitus 2. typu. V rodině se diabetes vyskytuje častěji, otec byl léčený pro diabetes mellitus 2. typu inzulínem, v 60 letech zemřel na infarkt myokardu, matka zemřela v 72 letech na cévní mozkovou příhodu, měla taktéž diabetes a užívala perorální antidiabetika. Bratr je obézní, užívá perorální antidiabetika od 55 let.

Pacientka pracuje jako úřednice. Nesportovala, bydlí v paneláku, chodí na krátké vycházky se psem, nekouří, doposud byla zdráva. Diabetes mellitus jí byl diagnostikován při preventivní prohlídce, glykemie nalačno byla 7,5 mmol/l a kontrolní 7,9 mmol/l. Při vstupním vyšetření byla její hmotnost 93 kg při výšce 170 cm (BMI 32,18 kg/m²). Nebyly prokázány orgánové komplikace diabetu – mikroalbuminurie byla negativní – ACR 0,2 g/mol, na očním pozadí byl fyziologický nález. Překvapením

nebyl ani průkaz dalších složek metabolického syndromu – arteriální hypertenze a dyslipidemie. Hodnoty krevního tlaku se opakovaně pohybovaly v rozmezí 160–180/95–100 mmHg a ve výsledcích laboratorního vyšetření byl obraz kombinované hyperlipidemie – celkový cholesterol 6,7 mmol/l, HDL cholesterol 1,2 mmol/l, LDL cholesterol 4,3 mmol/l, triglyceridy 4,8 mmol/l. Jaterní testy i hormony štítné žlázy byly v normě.

U pacientky jsme provedli komplexní edukaci dietních a pohybových doporučení, zahájil jsem léčbu metforminem s řízeným uvolňováním ve vzestupném dávkování do maximální dávky 2 000 mg/den a pacientka byla vybavena glukometrem k selfmonitoringu glykemií. Současně jsem zahájil kombinovanou léčbu hypertenze perindopilem a amlodipinem v úvodní dávce 5/5 mg/den a léčbu dyslipidemie atorvastatinem v dávce 20 mg/den. Již od počátku jsem pacientku informoval o progresivním charakteru onemocnění, rizicích komplikací a také možnostech následné intenzifikace léčby.

Léčbu jsem postupně intenzifikoval na kombinaci metformin XR 2000 mg/den a sitagliptin 100 mg/den, pacientka chodila na časté procházky, redukovala hmotnost na 91 kg. Snažila se dodržovat dietní doporučení. Glykemie nalačno se pohybovala v rozmezí 5,8–6,4 mmol/l, glykovaný hemoglobin 48–51 mmol/mol. Bylo dosaženo uspokojivé regulace hypertenze při kombinaci perindopril/indapamid/amlodipin v dávce 10/2,5/10 mg/den, dávku atorvastatinu jsem musel navýšit na 40 mg/den s dosažením lipidogramu – celkový cholesterol 4,4 mmol/l, HDL cholesterol 1,20 mmol/l, LDL cholesterol 2,2 mmol/l, triglyceridy 1,9 mmol/l.

Kompenzace pacientky byla celkem uspokojivá až do roku 2022, kdy znovu přibrala, její hmotnost stoupla na 95 kg. Glykemie nalačno byla 7,6 mmol/l, po jídle až 9,1 mmol/l, glykovaný hemoglobin byl 62 mmol/mol. Vzrostla i hodnota LDL cholesterolu na 2,9 mmol/l a především hladina triglyceridů na 3,8 mmol/l.

Stál jsem tedy před nutností intenzifikace léčby a bylo potřeba s pacientkou společně najít další cestu. Paní Jana měla řadu informací o moderní léčbě z internetu, ptala se především na semaglutid a glifloziny. Snažil jsem se její myšlenky utřídit a rozdílly vysvětlit. K důležitým argumentům pro získání pacienta pro moderní léčbu patří především dobrá a bezpečná kompenzace s nízkým rizikem hypoglykemií, potenciál pro váhový úbytek, zpomalení progresu diabetu, a tedy možnost oddálení nutnosti léčby inzulinem, a také snížení rizika infarktu myokardu či cévní mozkové příhody. Tuto fázi úpravy léčby jsem považoval pro další osud pacientky za zcela klíčovou a bylo tedy třeba si dokázat najít dostatek času. S léčbou perorálním semaglutidem mám již výborné zkušenosti a pro nesporné výhody této léčby jsem se ji snažil pozitivně motivovat.

Po vzájemné domluvě se pacientka rozhodla pro léčbu perorálním semaglutidem v základní úhradě. Nyní byla třeba další podrobná edukace. Užití tablety nalačno, zapití pouze douškem vody do 120 ml a následné vyčkání 30 minut s užitím dalších tablet a příjem potravy je nutností pro úspěch. Velmi dobře se mi osvědčilo pacienty upozornit na možnost přechodných zažívacích obtíží při zahájení léčby či navýšení dávky. Daří se mi tak předejít riziku zbytečného ukončení léčby z těchto důvodů, což by pro pacienta znamenalo ztrátu výhod z užívání perorálního semaglutidu.

Zahájil jsem léčbu semaglutidem dávkou 3 mg/den, metformin XR jsem ponechal v dávce 2 000 mg/den. Dávku semaglutidu jsem po měsíci navýšil na 7 mg/den a za další měsíc jsme již dosáhli cílové dávky 14 mg/den. Již v odstupu tří měsíců došlo ke zlepšení kompenzace – glykemie nalačno byla 5,6 mmol/l, glykemie po jídle 7,9 mmol/l, glykovaný hemoglo-

bin klesl na hodnotu 55 mmol/mol a pacientka byla nadšená z poklesu tělesné hmotnosti na 90 kg. Tento úspěch je zároveň motivací k pokračování léčby.

Efekt léčby přetrvává dlouhodobě. Při kontrole v odstupu jednoho roku již pacientka váží 88 kg, glykemie nalačno je 5,4 mmol/l, glykemie po jídle 7,3 mmol/l, hodnota glykovaného hemoglobinu 51 mmol/mol. Léčba hypertenze je beze změny s hodnotami krevního tlaku v rozmezí 120–130/80–85 mmHg. Léčba dyslipidemie je taktéž stejná – atorvastatin 40 mg/den, hodnota LDL cholesterolu je 2,1 mmol/l a hladina triglyceridů 1,6 mmol/l. Po celou dobu je léčba dobře tolerována a pacientka neprodělala žádnou hypoglykemií.

Diskuse a závěr

V kazuistice je popsán příklad pacientky, u které včasné zavedení léčby perorálním semaglutidem vedlo k dosažení dlouhodobě dobré metabolické kompenzace. Léčba je dobře tolerována, bezpečná a spojená s redukcí tělesné hmotnosti. Pacientka současně profituje z přímých efektů na zpomalení progresu aterosklerózy. V roce 2022 byla paní Jana léčena v režimu základní úhrady, aktuální změna úhradových podmínek se snížením požadavku BMI na 30 kg/m² umožní využití perorálního semaglutidu u většího počtu pacientů již v úhradě zvýšené. Nezbytnou součástí úspěchu léčby je opakovaná edukace.

MUDR. MICHAL POLICAR
Diabetologické centrum
Nemocnice Jihlava
Vrchlického 59
586 01 Jihlava
e-mail: policarm@nemji.cz

Moje zkušenosti s perorálním semaglutidem při časném zahájení léčby u pacienta s diagnózou diabetes mellitus 2. typu a infarktem myokardu

Jana Psottová

DIANMED, s.r.o., Interní lékařství, diabetologie a endokrinologie, Praha

Souhrn

Tato kazuistika dokládá vynikající vliv včasné terapie perorálním semaglutidem v kombinaci s metforminem na dosažení optimální účinné kompenzace metabolických parametrů u pacienta s diagnózou diabetes mellitus 2. typu a akutním infarktem myokardu. Tento pozitivní vliv byl potvrzen laboratorním poklesem glykovaného hemoglobinu, hmotnosti, ostatních parametrů a zlepšením kvality života.

Summary

My experience with early initiation of oral semaglutide treatment in a patient diagnosed with type 2 diabetes mellitus and myocardial infarction

This case report demonstrates the excellent effect of early initiation of treatment with oral semaglutide in combination with metformin to achieve optimal effective compensation of metabolic parameters in a patient diagnosed with type 2 diabetes mellitus and acute myocardial infarction. This positive effect was confirmed by a laboratory decrease in glycated haemoglobin, body weight and other parameters, as well as improvement in the quality of life.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- glykovaný hemoglobin
- analoga GLP-1
- perorální semaglutid

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- glycated haemoglobin
- glucagon-like peptide-1 analogues
- oral semaglutide

Úvod

Diabetes mellitus je chronické metabolické onemocnění progresivního charakteru, jehož incidence i prevalence neustále stoupá jak na celém světě, tak i v České republice. Základem léčby diabetu jsou ničím nenahraditelná režimová opatření, racionální strava, pravidelná fyzická aktivita a zákaz kouření. V oblasti farmakoterapie dnes existuje mnoho možností léčby diabetu a vývoj nových farmakologických možností neustává.

Portfolio moderní antidiabetické terapie se v posledních letech rozšířilo. Mezi moderní možnosti terapie pacientů s diagnózou diabetes mellitus 2. typu patří analoga GLP-1 (inkretinová mimetika, agonisté GLP-1 receptorů). Mimo injekční formy máme k dispozici i semaglutid v perorální formě. Používají se většinou v kombinaci s metforminem a glitazony, eventuálně jinými perorálními antidiabetiky a inzulinem, pokud není dosaženo uspokojivé kompenzace choroby. Podmínkou jejich účinného působení je zachovalá sekrece inzulinu, kterou stimulují v přítomnosti glukózy. U obézních diabetiků se využívá efektu GLP-1 analog též k redukci hmotnosti.

Kazuistika

Našemu pacientovi byl diagnostikován diabetes mellitus (DM) 2. typu ve věku 47 let v lednu 2023 současně s anamnézou AIM

(akutní infarkt myokardu). Do naší poradny přišel v dubnu 2023, byl léčen metforminem v dávce 1 000 mg. Pracuje jako technik – správce nemovitostí. Z rodinné anamnézy uvádím, že s otcem se nestýkají, matka se léčí s arteriální hypertenzí a vertebrogenním algickým syndromem a babička má diagnostikovaný DM 2. typu. Pacient je léčen pro arteriální hypertenzi, asthma bronchiale, prodělal akutní infarkt myokardu a má pylovou alergii. Pacient užívá metoprolol (Betaloc ZOK) 50 mg/den, losartan (Lozap) 50 mg/den, atorvastatin (Sortis) 40 mg/den, kyselinu acetylsalicylovou (Godasal) 100 mg/den, beklometason (Combair), montelukast 10 mg/den, a jako záchrannou medikaci ipratropium bromid (Atrovent).

Léčba DM 2. typu před nasazením přípravku Rybelsus spočívala v dietních a režimových opatřeních. K nám přišel s léčbou metforminem od praktického lékaře a jeho HbA_{1c} byl 73 mmol/mol, hmotnost 123 kg, výška 190 cm, BMI 34,07 kg/m², FPG (fasting plasma glucose) 11,0 mmol/l, PPG (postprandial plasma glucose) neměřeno a krevní tlak 158/109 mmHg. V dubnu 2023 jsem zahájila léčbu přípravkem Rybelsus na základní úhradu z důvodu neuspokojivé kompenzace u mladého pacienta (pečlivě edukován) při titraci 3 mg – první měsíc, 7 mg – druhý měsíc, 14 mg – třetí měsíc. Od 1. března 2024 existuje možnost tomuto pacientovi předepsat Rybelsus na zvýšenou úhradu vzhledem k úpravě preskripčních omezení z BMI 35 kg/m² na BMI 30 kg/m².

Při kontrole za dva měsíce byly výsledky povzbuzující, HbA_{1c} 62 mmol/mol, hmotnost 120 kg, výška 190 cm, BMI 33,24 kg/m², FPG neměřeno, PPG 8,5 mmol/l a TK 139/87 mmHg. Po čtyřech měsících léčby kombinací semaglutid (Rybelsus) a metformin byly výsledky vynikající: HbA_{1c} 53 mmol/mol, hmotnost 110 kg, výška 190 cm, BMI 30,47 kg/m², FPG neměřeno, PPG 8,7 mmol/l (pacient jedl v noci), TK 128/79 mmHg. Pacient se cítil subjektivně mnohem lépe, měl radost z úbytku tělesné hmotnosti celkem 13 kg, zlepšila se mu pohyblivost, zvýšilo se mu sebevědomí.

Já jsem zažívala uspokojivý pocit z kvalitní léčby, měla jsem radost ze zlepšení kompenzace – HbA_{1c} z 73 na 53 mmol/mol, zlepšení kvality života pacienta a jeho prognózy.

Diskuse

Jakou terapii v dnešní době požadujeme? Co očekáváme od moderní anti-diabetické terapie? Především včasné dosažení optimální glykemické kontroly a zabránění komplikacím choroby za současného zachování kvality života pacienta. Požadujeme léčbu bezpečnou, efektivní, včasnou, s minimálními nežádoucími účinky, ale i individualizovanou (u pacienta s diagnózou asthma bronchiale nevolím zvýšení metforminu nad 1 000 mg/den). Léčba perorálním semaglutidem splňuje všechny tyto náročné požadavky.

Právě perorální semaglutid má u našeho pacienta velký potenciál redukovat rozvoj další kardiovaskulární komplikace. Studie SUSTAIN 6 (se semaglutidem s.c. – primární cíl MACE složený z úmrtí z KV příčin, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody) prokázala statisticky významné snížení KV rizika o 26 %.

KV bezpečnost perorálního semaglutidu testovala klinická studie PIONEER 6. Studie byla designována jako noninferiorní, tzn. že byla ukončena po dosažení určitého počtu definovaných hlavních KV příhod (MACE).

Během trvání studie došlo v aktivně léčené skupině k 21% redukci hlavních KV příhod ve srovnání s placebem, což při daném počtu příhod prokázalo noninferiorní efekt (superiorita dokumentovaná nebyla). Při analýze jednotlivých komponent MACE byl zjištěn statisticky významný pokles úmrtí z KV příčin (redukce o 51 %), což vedlo také k významnému snížení celkového počtu úmrtí (redukce o 49 %). Studie PIONEER 6 tedy prokázala KV bezpečnost orálního semaglutidu, jeho podávání bylo provázeno signifikantní redukcí KV i celkové mortality.

Cílem léčby diabetika 2. typu je trvalá snaha o snížení mikrovaskulárních, ale i makrovaskulárních komplikací. Tento pacient je jistě rizikový z hlediska zejména makrovaskulárních

komplikací, takže dle mého názoru je zvolená léčba adekvátní a v souladu s poznatky klinických studií. Příznivý účinný a bezpečnostní profil nových anti-diabetik (mezi něž perorální semaglutid bezesporu patří), se promítl i do aktuálních doporučených postupů ASC/EASD a ADA/EASD, které nově i u dříve neléčených diabetiků 2. typu s preexistujícím aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním nebo jeho vysokým/velmi vysokým rizikem doporučují přednostně nasazení agonisty GLP-1 nebo inhibitoru SGLT-2 v první linii.

Závěr

U pacienta jsme zaznamenali výrazný pokles glykovaného hemoglobinu z hodnoty 73 mmol/mol na 53 mmol/mol a pokles hmotnosti ze 133 kg na 120 kg. Pacient pod vlivem včasné terapie zlepšil compliance – změnil životní styl, zavedenou léčbu toleruje velmi dobře.

Vzhledem k tomu, že se jedná o pacienta s již manifestním kardiovaskulárním onemocněním, je důležité volit moderní a účinnou terapii s kardiovaskulárním benefitem, která zlepší jeho KV prognózu.

Literatura

1. Pelikánová, T., Bartoš, V. Praktická diabetologie. 6. vydání. Praha: Maxdorf, 2018.
2. Leiter, L. A., Bain, S. C., Hramiak, I. et al. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovasc Diabetol* 18, 1: 73, 2019.
3. Husain, M., Birkenfeld, A. L., Donsmark, M. et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 381, 9: 841–851, 2019.
4. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes – 2021. *Diabetes Care* 44, Suppl 1: S111–S124, 2021.
5. Rybelsus 3 mg tablety. Souhrn údajů o přípravku (online: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_cs.pdf).
6. Škrha, J., Pelikánová, T., Prázný, M. et al. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. Česká diabetologická společnost ČLS JEP. Revize ze dne: 31. 5. 2020. (online: <https://www.diab.cz/standardy>).

MUDR. JANA PSOTTOVÁ, MBA

DIAINMED s.r.o.

Krupská 1978/28

100 00 Praha 10

E-mail: diabetologie.krupska@gmail.com

Moje zkušenosti s léčbou perorálním semaglutidem u pacienta s diagnózou diabetes mellitus 2. typu s prodělanou cévní mozkovou příhodou

Jana Psottová

Interní lékařství, diabetologie a endokrinologie, Praha 10

Souhrn

Naše kazuistika dokládá zkušenosti s léčbou perorálním semaglutidem u pacienta s diagnózou diabetes mellitus 2. typu s prodělanou cévní mozkovou příhodou (CMP). Pozitivní terapeutický efekt byl potvrzen snížením laboratorních parametrů zejména HbA_{1c}, glykemií, tělesné hmotnosti a současně zabráněním kardiovaskulárním komplikacím, respektive jejich oddálením.

Summary

My experience with oral semaglutide treatment in a patient with type 2 diabetes mellitus and history of stroke

The case report presents our experience with oral semaglutide treatment in a patient diagnosed with type 2 diabetes mellitus and with history of stroke. The positive therapeutic effect was confirmed by a reduction in laboratory parameters, especially glycated haemoglobin HbA_{1c} and body weight, and at the same time by the prevention of cardiovascular complications, or their delay.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- obezita
- glykovaný hemoglobin – HbA_{1c}
- semaglutid p.o.
- GLP-1 analoga
- cévní mozková příhoda

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- obesity
- glycated haemoglobin HbA_{1c}
- oral semaglutide
- GLP-1 analogues
- stroke

Úvod

Je jednoznačné, že na celém světě vzrůstá výskyt onemocnění diabetes mellitus 2. typu v důsledku kombinace genetických predispozic, nadměrného energetického příjmu potravy, nevhodného složení potravy a fyzické inaktivity. Tyto faktory vedou k nadváze až obezitě, inzulínové rezistenci, dané sníženou citlivostí tkání na účinky inzulínu, a rozvoji DM 2. typu. V současnosti žije na světě více než 400 milionů pacientů s onemocněním diabetes mellitus. Diabetes mellitus 2. typu je chronické metabolické onemocnění s progresivním charakterem, což vede a povede logicky ke zvýšenému výskytu dlouhodobých diabetických komplikací. Naší snahou zůstává prevence výskytu závažných diabetických komplikací.

Glukóza je důležitý zdroj energie pro mozek a nervovou tkáň, přesto je dlouhodobá hyperglykemie hlavním etiologickým činitelem vzniku diabetických komplikací. Je mnoho možností, jak tyto komplikace oddálit anebo jim zcela zabránit. Výrazné zlepšení do léčby diabetes mellitus 2. typu přinesla léčba GLP-1 analogy.

Kazuistika

Pacient, dnes ve věku 57 let, s historií diabetes mellitus od září 2018, s obezitou a prodělanou cévní mozkovou příhodou, s dyslipidemií, po cholecystektomii, s kýlou v jizvě a po fisuře lebky po autonehodě. Pracuje jako stavbyvedoucí (nepravidelné stravování, stres). Rodinná anamnéza je nevýznamná, v lékové anamnéze – sitagliptin 100 mg, metformin 2 000 mg, pioglitazon 15 mg, rosuvastatin 20 mg. Metabolické parametry před nasazením perorálního semaglutidu zahrnují HbA_{1c} 69 mmol/mol, hmotnost 122 kg, BMI 33,88 kg/m², FPG 8,21 mmol/l, PPG 9,30 mmol/l, TK 148/91 mmHg; v lipidovém spektru – celkový cholesterol 3,08 mmol/l, triglyceridy (TG) 0,66 mmol/l, HDL cholesterol 1,45 mmol/l, LDL cholesterol 1,26 mmol/l (užívá rosuvastatin).

V květnu 2022 jsme vysadili sitagliptin a zahájili léčbu přípravkem Rybelsus z důvodu neuspokojivé kompenzace DM 2. typu, kvůli obezitě a s cílem kardiovaskulární prevence. Titrovali jsme v doporučeném schématu: 3 mg – první měsíc, 7 mg – druhý měsíc, 14 mg – třetí měsíc, v základní úhradě.

Nemocný absolvoval komplexní edukaci – byla mu doporučena režimová a dietní opatření, byly rozebrány chyby v dietě a byl poučen o komplikacích diabetu a možnostech jejich prevence.

Po dvou měsících terapie došlo k poklesu HbA_{1c} na 62 mmol/mol a k poklesu hmotnosti ze vstupních 122 kg na 117 kg. PPG (postprandial plasma glucose) 8,3 mmol/l; TK 132/79 mmHg, pacient byl bez dyspeptických obtíží.

Na kontrolní návštěvě po osmi měsících jsme zaznamenali pokračující trend zlepšení kompenzace diabetu, hladina glykovaného hemoglobinu klesla na 52 mmol/mol, glykemie postprandiální byla 8,0 mmol/l, hmotnost se upravila na 113 kg, TK 121/81 mmHg.

Po roce od zahájení léčby perorálním semaglutidem je HbA_{1c} na 47 mmol/mol, hmotnost poklesla ze vstupních 122 kg na 112 kg, FPG (fasting plasma glucose) 6,35 mmol/l, krevní tlak 114/76 mmHg. Vývoj HbA_{1c}: 69 mmol/mol..62 mmol/mol..52 mmol/mol..47 mmol/mol. Pokles tělesné hmotnosti: 122 kg..117 kg..113 kg..112 kg v průběhu jednoho roku. Přínos úspěšné terapie tkví ve zlepšení kardiovaskulárních parametrů a prognózy nemocného. Pacient se cítí lépe, pozitivně vnímá zlepšení výsledků kompenzace, má radost ze zlepšení výsledků, z redukce tělesné hmotnosti a lépe se pohybuje.

Diskuse

V našich ambulancích přibývá již nyní komplikovaných pacientů se všemi druhy diabetu. Musíme očekávat zvýšený výskyt pacientů s diagnózou diabetu všech typů, a tudíž i s jejich komplikacemi, což je dáno jistě i vyšším věkem dožití.

Diabetes mellitus 2. typu je po hypertenzi druhým nejčastějším rizikovým faktorem vzniku CMP. Moderní léčba DM 2. typu může snižovat výskyt kardiovaskulárních příhod včetně CMP. Jako nejúčinnější antidiabetika z hlediska snížení rizika CMP se u pacientů s DM 2. typu jeví agonisté receptorů pro GLP-1. Sdružená analýza studií SUSTAIN 6 a PIONEER 6 se semaglutidem v obou lékových formách zjistila významné snížení rizika CMP. Již po dvou letech léčby semaglutidem bylo riziko CMP o 32 % nižší než při podávání placeba.

Závěr

Z výše uvedené kazuistiky jednoznačně vyplývá, že určitou cestou ke zlepšení adherence k racionální stravě a aktivnímu pohybu je komfortní terapie. V diabetologii proběhl významný posun, postupně byl opuštěn glukocentrický pohled na léčbu diabetu 2. typu a do popředí se dostává strategie co nejintenzivnější léčby hned od začátku diagnózy diabetu, se snahou o co největší prevenci kardiovaskulárních příhod. Perorální semaglutid je lék, který nejen zlepšuje kompenzaci diabetu, ale může pacientovi oddálit další ischemické cévní komplikace nebo zabránit jejich vzniku.

Literatura

1. O'Railly, S. Science, medicine, and the future. Non-insulin dependent diabetes mellitus: the gathering storm. *BMJ* 314, 7085: 955–959, 1997.
2. Pelikánová, T., Bartoš, V. et al. *Praktická diabetologie*. Praha: Maxdorf, 2018.
3. Stahmeyer, J. T., Stubenrauch, S., Geyer, S. et al. The frequency and timing of recurrent stroke: an analysis of routine health insurance data. *Dtsch Arztebl Int* 116, 42: 711–717, 2019.
4. Vergès, B., Aboyans, V., Angoulvant, D. et al. Protection against stroke with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a comprehensive review of potential mechanisms. *Cardiovasc Diabetol* 21, 1: 242, 2022.
5. Strain, W. D., Frenkel, O., James, M. A. et al. Effects of semaglutide on stroke subtypes in type 2 diabetes: post hoc analysis of the randomized SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Stroke* 53, 9: 2749–2757, 2022.
6. Rybelsus 3 mg tablety. Souhrn údajů o přípravku (online: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_cs.pdf).

MUDR. JANA PSOTTOVÁ, MBA
Interní lékařství, diabetologie a endokrinologie,
Krupská 28
Praha 10
E-mail: jana.psottova@gmail.com

Lze snížit reziduální kardiovaskulární riziko pomocí GLP-1 analog?

Zdeněk Rušavý, Barbora Pavlíková, Martina Breburdová

1. Interní klinika, LF UK a FN Plzeň

Souhrn

Nové léky v diabetologii umožnily holistický přístup diabetologa k pacientce s diabetem 2. typu ve stadiu pozdních komplikací. Podařilo se ukončit léčbu inzulínem, zlepšit kompenzaci diabetu, zpomalit rychlost poklesu glomerulární filtrace, snížit LDL cholesterol, a navíc zpomalit progresi aterosklerózy a snížit riziko recidivy cévní mozkové příhody.

Summary

Can GLP-1 analogues reduce residual cardiovascular risk?

New medications in diabetology have enabled a diabetologist's holistic approach to a patient with type 2 diabetes in the stage of late complications. It made possible to terminate insulin therapy, improve glycaemic control, slow the rate of glomerular filtration decline, reduce LDL cholesterol, and furthermore, even to slow the progression of atherosclerosis and to reduce the risk of stroke relapse.

Klíčová slova

- GLP-1 analoga
- glifloziny
- cévní mozková příhoda
- diabetes mellitus 2. typu

Keywords

- GLP-1 analogues
- gliflozins
- stroke
- type 2 diabetes mellitus

Úvod

Revoluci v léčbě diabetu 2. typu vyvolal objev agonistů GLP-1 nejen díky příznivým antidiabetickým účinkům s minimálním rizikem hypoglykemie, ale rovněž díky snížení kardiovaskulární a celkové mortality. První velkou randomizovanou studii LEADER s přípravkem liraglutid v roce 2016¹ následovaly studie s dalšími GLP-1 analogy. Výsledky byly tak průkazné, že léčba GLP-1 analogy byla zařazena v doporučených postupech u diabetiků 2. typu na první místo u osob s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem.²

Kazuistika

Žena, zdatná seniorka, kompletně soběstačná, ve věku 68 let, s hmotností 78 kg (BMI 32 kg/m²), se léčila s diabetem 2. typu 21 let a 12 let s hypertenzí. V roce 2021 prodělala cévní mozkovou příhodu (CMP) s reziduální pravostrannou hemiparézou a extrémně se obávala recidivy CMP.

V roce 2023 se dostavila k vyšetření na 1. interní kliniku FN Plzeň na vlastní žádost. Její HbA_{1c} byl 66 mmol/mol a krevní tlak 140/90 mmHg. Byla dlouhodobě léčena kombinací perindopril/indapamid/amlodipin (Triplixam 10/2,5/10 mg) 1 tbl/den, inzulínem degludek (Tresiba) 24 U večer, gliklazidem (Glyclada 30 mg) 1 tbl ráno, kyselinou acetylsalicylovou (Anopyrin 100 mg) 1 tbl ráno a metforminem (Glucophage) 2 × 1 000 mg.

Provedeným odběrem krve nově zjištěno diabetické onemocnění ledvin 3b stadia, bez proteinurie. *Pacientka o renální*

insuficienci nevěděla ani neužívala statin! Její kardiovaskulární riziko bylo velmi vysoké. Po celkovém vyšetření byla kompletně změněna léčebná taktika: vysazen gliklazid a metformin (ten pro kontraindikaci), v terapii nadále kyselina acetylsalicylová (Anopyrin 100 mg) 1 tbl/den, dapagliflozin (Forxiga 10 mg) 1 tbl/den z nefrologické indikace, pioglitazon 30 mg 1 tbl/den (snižuje riziko recidivy CMP a lze ho podávat až do 5. stadia renální insuficience), atorvastatin (Sortis 40 mg) 1 tbl/den, semaglutid (Rybelsus) 1 tbl ráno nalačno s postupným zvyšováním dávky po měsíci 3-7-14 mg per os, po požití léku minimálně 30 minut lačnit. Předpis semaglutidu byl proveden na základní úhradu. Dávku inzulínového analoga Tresiba měla pacientka snižovat dle glykemie nalačno až do vysazení.

Poslední kontrola byla provedena v únoru 2024. V této době již neaplikuje inzulín, HbA_{1c} 54 (-14) mmol/mol, hmotnost 74 (-4) kg, glykemie ráno nalačno 6–9 mmol/l, nemá hypoglykemie. TK 130/80 mmHg, LDL cholesterol 1,8 mmol/l, kalkulovaná GF se nezměnila. Na kontrole byla posílena hypolipidemická léčba výměnou přípravku Sortis (atorvastatin) za kombinaci atorvastatin + ezetimib (Zetovar 10/40 mg) s cílem snížit LDL cholesterol pod 1,4 mmol/l.

Diskuse

U pacientky jsme se pokusili zpomalit progresi renální insuficience a odstranit riziko hypoglykemie, které je při léčbě sulfonylureou a inzulínem ve spojení s renální insuficiencí obrovské. Léčba semaglutidem (Rybelsus) umožnila riziko hypoglykemie snížit a dokonce zlepšit kontrolu glykemie. Léčbou

atorvastatinem (Sortis) jsme se snažili zpomalit průběh aterosklerózy. V posledních 10 letech se objevují zprávy o snížení rizika recidivy CMP při léčbě GLP-1 analogy³⁻⁵, které vyústily v zařazení léčby GLP-1 do doporučených postupů neurologické komunity v kombinaci s pioglitazonem.⁴ Jednou z příčin pozitivního účinku GLP-1 analog na rozvoj aterosklerózy může být jejich protizánětlivý účinek, který lze demonstrovat snížením vysoce senzitivního CRP ve studiích se semaglutidem.⁵

Závěr

Kazuistika demonstruje možnosti holistického přístupu k léčbě osoby s diabetem, významnou renální insuficiencí a velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem. Kombinace léčby pioglitazonem a semaglutidem může dále snížit riziko recidivy CMP nad rámec glykemické kontroly.

Literatura

1. Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K. B. et al.; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcome in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375, 4: 311–322, 2016.
2. ADA. Standards of care in diabetes – 2024. *Diabetes Care* 47, Suppl. 1: S1–S322, 2024.
3. Strain, W. D. et al. Effects of liraglutide and semaglutide on stroke subtypes in patients with type 2 diabetes: a post hoc analysis of the LEADER, SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials. Oral presentation 258. 56th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), 21.–25. 9. 2020.
4. Gerstein, H. C., Hart, R., Colhoun, H. M. et al. The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8, 2: 106–114, 2020.
5. Husain, M., Birkenfeld, A. L., Donsmark, M. et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 381, 9: 841–851, 2019.
6. Kleindorfer, D. O., Towfighi, A., Chaturvedi, S. et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 52, 7: e364–e467, 2021.
7. Mosenzon, O., Blicher, T. M., Rosenlund, S. et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7, 7: 515–527, 2019.

PROF. MUDR. ZDENĚK RUŠAVÝ, PH.D.

1. Interní klinika
LF UK a FN Plzeň
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň

Rybelsus – účinné antidiabetikum mnoha tváří

Pavla Smejkalová

Diabetologická a endokrinologická ambulance, Ledec nad Sázavou

Souhrn

Diabetes mellitus je nemoc projevující se především zvýšením množství cukru v krvi (hyperglykemií) a sklonem ke specifickým orgánovým komplikacím, jako je postižení očí, nervů, ledvin a nohou, a urychleným rozvojem aterosklerózy. Včasné nasazení moderní léčby, jakou je p.o. semaglutid (Rybelsus), dokáže zlepšit kompenzaci diabetu a zpomalit progresi onemocnění i rozvoje orgánových komplikací. Zlepšuje kvalitu života, zvyšuje adherenci k léčbě, pomáhá k redukci hmotnosti a umožňuje i deintenzifikaci inzulínové léčby, jak ukazuje následující kazuistika.

Summary

Rybelsus – effective antidiabetic of many faces

Diabetes mellitus is a disease manifested mainly by an increased amount of blood sugar (hyperglycaemia) and a tendency to specific organ complications, such as damage to the eyes, nerves, kidneys and legs, and the accelerated development of atherosclerosis. Early initiation of modern therapy such as oral semaglutide (Rybelsus) can improve diabetes control and slow the progression of the disease as well as the development of organ complications. It improves the patient's quality of life, increases adherence to treatment, helps with body weight reduction and also enables insulin treatment deintensification, as demonstrated in the following case report.

Klíčová slova

- diabetes mellitus
- pozdní komplikace diabetu
- GLP-1 agonista
- p.o. semaglutid

Keywords

- diabetes mellitus
- late complications of diabetes
- GLP-1 receptor agonist
- oral semaglutide

Úvod

Diabetes mellitus je chronické metabolické onemocnění, jehož charakteristickým znakem je hyperglykemie. S postupným rozvojem a délkou trvání diabetu dochází také k rozvoji makrovasikulárních a mikrovaskulárních komplikací. Cílem léčby je nejen dosažení správné kompenzace diabetu, ale také zabránění či zpomalení progresu rozvoje již zmíněných pozdních komplikací. V současné době nám k tomu pomáhá nová moderní antidiabetická terapie, např. perorálně podávaný GLP-1 agonista – semaglutid (Rybelsus). Metabolické účinky GLP-1 agonistů zahrnují snížení glykemie postprandiální i glykemie nalačno, pokles glykovaného hemoglobinu o asi jeden procentní bod, snížení hladin glukagonu a zlepšení citlivosti alfa i beta buněk pankreatu ke glukóze. Významně přispívají ke zpomalení vyprazdňování žaludku, snižují chuť k jídlu a napomáhají ke snížení hmotnosti. Působí na mnoha úrovních a významně se podílí na zlepšení kompenzace diabetu.

Kazuistika

Moji diabetologickou ambulanci navštívil 61letý pacient v srpnu 2023. V rodinné anamnéze jsme zaznamenali u otce pacienta výskyt diabetes mellitus (ve stáří) a infarkt myokardu.

Pacient se léčil pro metabolický syndrom – arteriální hyper-

tenzi, obezitu, dyslipidemií. Jeho antidiabetická terapie zahrnovala léčbu metforminem (Glucophage tbl. 1 000 mg 1-0-1) a malou dávkou derivátů sulfonylurey (Diaprel tbl. MR 30 mg 1-0-0). Již v roce 2016 prodělal infarkt myokardu a byl mu implantován DES stent. V květnu 2023 prodělal akutní renální selhání na prerenálním podkladu (virová gastroenteritida) s těžkou metabolickou acidózou. Po intenzivní rehydratační léčbě společně s diuretickou terapií se podařilo obnovit diurézu i bez nutnosti dialyzační léčby, přechodně s rozvojem polyurické fáze. Byl mu nasazen intenzifikovaný inzulínový režim.

Při první návštěvě v mé ambulanci měl již zavedenou léčbu bazálním inzulínem glargin v dávce 10 jednotek na noc a prandiálním inzulínem glulisin 10 jednotek před snídaní, 10 jednotek před obědem a 10 jednotek před večeří. Vstupní glykovaný hemoglobin byl 67 mmol/mol. Měl nadále nasazenou léčbu na arteriální hypertenzi – ACEi perindopril (Prestarium Neo 5 mg 1-0-0), a na dyslipidemii – rosuvastatin (Rosucard 20 mg 1-0-0), kys. acetylsalicylová (Godasal 100 mg 1-0-0). Pacient byl obézní, s tělesnou hmotností 116 kg a BMI 40 kg/m².

Léčba intenzifikovaným inzulínovým režimem byla pro něj zatěžující, velmi mu zhoršovala kvalitu života, proto po pečlivém pohovoru a s přihlédnutím k laboratorním parametrům mu byla nasazena léčba p.o. semaglutidem (Rybelsus) s postupnou titrací dávek do cílové dávky 14 mg na den. V době zavedení této léčby měl již diurézu vyrovnanou, glomerulární fil-

trace byla v pásmu 0,98 ml/s/1,73 m². Byl edukován o nutnosti pravidelného selfmonitoringu a s postupným navyšováním dávky p.o. semaglutidu i o redukci dávky prandiálního inzulínu. Postupně jsme po čtyřměsíční léčbě zcela vysadili léčbu prandiálním inzulínem glulisinem. Pacient snížil svoji tělesnou hmotnost o 13 kg, ze vstupních 116 kg na 103 kg. Zlepšila se i kompenzace diabetu na 34 mmol/mol. Proto jsme v léčbě pokračovali, nyní jeho antidiabetická terapie zahrnuje p.o. semaglutid v dávce 14 mg a nadále trvá léčba bazálním inzulínem glarginem v dávce 10 jednotek na noc.

Poslední kontrola proběhla v květnu 2024, pacient si nadále drží hmotnostní úbytek 10 kg a výbornou kompenzací diabetu, glykovaný hemoglobin je 39 mmol/mol. Pacient je velmi spokojen.

Diskuse a závěr

Moderní léčba p.o. semglutidem dokáže nejen zlepšit kompenzaci diabetu, ale umí působit na mnoha úrovních. Pacient díky této léčbě významně zredukoval hmotnost, zlepšila se mu kva-

lita života a snížil významně četnost injekčních aplikací inzulínu. Výrazně se zlepšila adherence pacienta k léčbě. S udržením výborné kompenzace se zmírnila i progrese rozvoje pozdních komplikací diabetu a tím i progrese aterosklerózy.

Literatura

1. Haluzík, M. Praktická léčba diabetu. Praha: Mladá fronta, 2013.
2. Zamrazil, V. Akutní stavy v endokrinologii a diabetologii. Praha: Galén, 2007.
3. Jirkovská A. Jak (si) kontrolovat a zvládat diabetes. Praha: Mladá fronta, 2014.

MUDR. PAVLA SMEJKALOVÁ
Diabetologická a endokrinologická ambulance
Havlíčková 155
584 01 Ledec nad Sázavou
e-mail: smejkalova@diaendoledec.cz

Pacient po akutní koronární příhodě léčený perorálním semaglutidem

Klára Snášelová

Diabetologická ambulance, Interní oddělení, Nemocnice Nové Město na Moravě

Souhrn

Kazuistika popisuje případ pacienta s ischemickou chorobou srdeční manifestovanou akutním infarktem myokardu. Vaskulární příhoda v tomto případě předcházela o několik let diagnózu diabetu 2. typu. Dlouhodobá kompenzace nebyla zcela špatná, ale nedosahovala cílových hodnot, proto byla pacientovi nabídnuta léčba perorálním semaglutidem ihned, jakmile to bylo z hlediska plátce možné. V základní úhradě s glykovaným hemoglobinem nad 53 mmol/mol.

Summary

Patient after acute coronary syndrome treated with oral semaglutide

This case report describes the case of a patient with ischaemic heart disease manifested by acute myocardial infarction. The vascular event manifested several years before the diagnosis of diabetes. Although his long-term diabetes control was not bad, it did not reach the desired levels. Therefore, we offered him oral semaglutide treatment as soon as possible in regard to the insurance reimbursement conditions. The basic insurance reimbursement covers the treatment for patients with glycated haemoglobin above 53 mmol/mol.

Klíčová slova

- ateroskleróza
- perorální semaglutid
- kompenzace diabetu

Keywords

- atherosclerosis
- oral semaglutide
- diabetes control

Úvod

V posledních letech je stále více zmiňovaný termín pandemie diabetu. Je zřejmé, že jsou namíště obavy z dlouhodobě vzrůstajícího počtu osob s diabetem. Kardiovaskulární onemocnění se podílejí na vysoké morbiditě i mortalitě diabetiků. Ti mají asi dvakrát vyšší riziko ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody a úmrtí z kardiovaskulárních příčin než lidé bez diabetu. Prevalence diabetes mellitus je celosvětově odhadovaná na 463 milionů lidí a předpokládán je vývoj k 700 milionům diabetiků do roku 2045.

Naštěstí máme k dispozici antidiabetika, která jsou schopna ovlivnit kardiovaskulární prognózu našich pacientů. Těmito antidiabetiky jsou léky ze skupiny GLP-1 analog.

Jistou nevýhodou bylo až donedávna pro pacienty i lékaře jejich injekční podání. Od roku 2021 máme zástupce této skupiny v perorální formě – semaglutid. Dle platných guidelines je vhodné nasadit tuto terapii našim pacientům co nejdříve po diagnóze, aby se mohly projevit benefity, které léčba GLP-1 analogy přináší – přínosný účinek na lipidy v plazmě, snížení systolického krevního tlaku a redukci zánětu.

Kazuistika

Náš pacient je v současnosti 64letý muž. V roce 2013, tedy ve svých 53 letech, prodělal akutní infarkt myokardu přední stěny

s poklesem ejekční frakce levé komory v akutním stavu. Opakovaně mu byly ošetřeny koronární arterie, v první době byla řešena 90% stenóza ramus interventricularis anterior (RIA) následně 96% stenóza ramus circumflexus (RC).

Od infarktu je léčen rosuvastatinem v dávce 40 mg/den, bisoprololem 2,5 mg/den, kyselinou acetylsalicylovou 100 mg/den a ramipilem 7,5 mg/den. Později byl do terapie přidán ezetimib 10 mg/den. Kardiologický nálezn je dlouhodobě příznivý, bez srdečního selhání či další příhody.

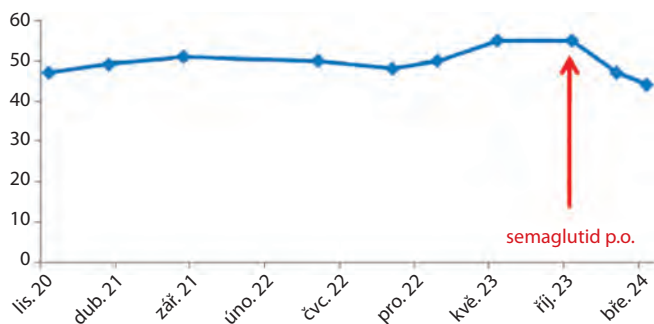
Celou dobu je problémem jeho kuřáctví, do infarktu kouřil 10 cigaret denně dlouhodobě. Po infarktu krátce nekouřil a následně začal s elektronickou cigaretou s rychlým posunem k normálním cigaretám.

Během kardiologických kontrol byla opakovaně zachycena hyperglykemie nalačno, pro kterou byl v listopadu 2020 odeslán k došetření na naši ambulanci. Provedli jsme klasický orální glukózový toleranční test a diagnostikovali jsme diabetes mellitus. Výsledky oGTT: glykemie nalačno 6,06 mmol/l, glykemie za 2 hodiny 11,54 mmol/l. HbA_{1c} 47 mmol/mol.

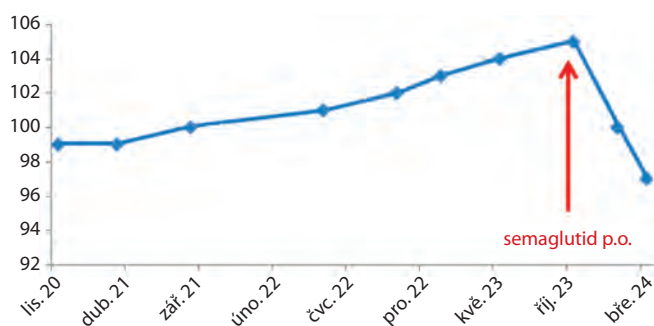
V době diagnózy diabetu byla pacientova tělesná hmotnost 99,2 kg.

Nasadili jsme metformin v XR formě, provedli vstupní edukaci diabetika a pacient byl vybaven osobním glukometrem. Do října 2023 se kompenzace diabetu moc neměnila. Glykovaný hemoglobin se pohyboval stále kolem 50 mmol/mol (viz obr. 1).

Obr. 1: Vývoj hodnot glykovaného hemoglobinu (mmol/mol)



Obr. 2: Vývoj tělesné hmotnosti (kg)



Opakovaně jsme intervenovali za nutnost přestat kouřit, ti-
trovali jsme metformin až k maximální dávce 2 000 mg XR
formy/den. Nepodařilo se nám vůbec snížit pacientovu tělesnou
hmotnost, ta se stále držela kolem 100 kg (viz obr. 2).

V říjnu 2023 pacient sdělil, že konečně přestal kouřit. Při
kontrolě uváděl, že má velký hlad a chodí v noci jíst. Jeho tělesná
hmotnost se zvýšila na 105 kg, glykovaný hemoglobin byl
55 mmol/mol. Protože se snížila hodnota glykovaného hemo-
globinu nezbytná pro preskripci perorální formy semaglutidu
na 53 mmol/mol, nabídli jsme mu úpravu terapie. Pacient ak-
ceptoval spoluúčast na terapii.

Byl edukován o způsobu užívání terapie a postupné titraci
dávky. Nasadili jsme Rybelsus v základní úhradě s postupnou
titrací 3-7-14 mg po měsíci.

Při první kontrole v lednu 2024 se významně zlepšila
kompenzace diabetu. Glykovaný hemoglobin se snížil na

47 mmol/mol. Pacient referoval velmi dobrý efekt na noční ují-
dání, jeho tělesná hmotnost se snížila na 100 kg.

Při zatím poslední kontrole v březnu 2024 se drží výborná
kompenzace s glykovaným hemoglobinem 44 mmol/mol. Po-
dařilo se i snížit pacientovu tělesnou hmotnost na 97 kg. Terapii
velmi dobře toleruje a nemá žádné nežádoucí účinky. Je scho-
pen lék pravidelně užívat striktně nalačno a zapíjet malým
množstvím vody.

Diskuse a závěr

Pacient byl v době diagnózy diabetu v sekundární prevenci kar-
diovaskulárních chorob, tedy ve velmi vysokém kardiovasku-
lárním riziku. Jeho kompenzace nebyla úplně špatná, nicméně
nedosahoval doporučených cílových hodnot glykovaného he-
moglobinu. S ohledem na jeho rizikové faktory jsme se rozhodli
použít terapii moderními GLP-1 analogy. S potěšením jsme
přijali fakt, že konečně přestal kouřit. Pomocí perorální formy
semaglutidu se nám podařilo zvládnout i nežádoucí efekty od-
vykání nikotinu jako přírůstek tělesné hmotnosti a noční ují-
dání.

Literatura

1. Rybelsus 3 mg tablety. Rybelsus 7 mg tablety. Rybelsus 14 mg tablety. Souhrn
údajů o přípravku. (online: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_cs.pdf)
2. Janíčková Žďárská, D. Semaglutid v roce 2023. In: Kvapil, M. (ed) et al. Dia-
betologie 2023. Praha: Triton, 2023. (p. 33–39)
3. Kvapil, M. Agonisté receptoru pro GLP-1 pro prevenci cévních mozkových
příhod. In: Kvapil, M. (ed) et al. Diabetologie 2023. Praha: Triton, 2023.
(p. 41–48)
4. Karásek, D. Diabetes a kardiovaskulární onemocnění. Vnitř Lék 66, 2: 71,
2020.

MUDR. KLÁRA SNÁŠELOVÁ
Interní oddělení
Nemocnice Nové Město na Moravě
Žďárská 610
592 31 Nové Město na Moravě

Užití perorálního semaglutidu v léčbě diabetika 2. typu

Ondřej Vrtal

Diabetologické centrum, Nemocnice České Budějovice, a.s.

Souhrn

V kazuistice popisují případ použití perorálního semaglutidu z léčebné skupiny GLP-1 receptorových agonistů k léčbě diabetes mellitus 2. typu. Tyto moderní léčebné přípravky používáme nejen ke snížení glykemie a hmotnosti, ale také k ovlivnění kardiovaskulárních a dalších komorbidit. Ve srovnání s gliptiny mají GLP-1 analoga silnější efekt na snížení glykovaného hemoglobinu a dále mnoho neglukózových benefitů. V neposlední řadě zmiňují změnu podmínek zvýšené úhrady perorálního semaglutidu ve formě snížení hodnoty požadovaného body mass indexu.

Summary

Oral semaglutide in the treatment of a type 2 diabetic

The case report describes the use of oral semaglutide, a representative of the GLP-1 receptor agonist group, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. These modern therapy options are used not only to reduce glycaemic levels and weight but also to influence cardiovascular and other comorbidities. In comparison with gliptins, GLP-1 analogues have stronger effect on reducing glycosylated haemoglobin as well as many non-glucose benefits. Last but not least, the article mentions changes in the conditions for increased insurance coverage of oral semaglutide, in the sense of reduction of the required body mass index.

Klíčová slova

- perorální semaglutid
- gliptiny
- inkretiny
- glukózové a neglukózové benefity
- základní a zvýšená úhrada
- BMI

Keywords

- oral semaglutide
- gliptins
- incretins
- glucose and non-glucose benefits
- basic and increased insurance coverage
- BMI

Úvod

Rád bych Vám představil případ 65leté diabetičky 2. typu s nedostatečnou kompenzací své nemoci. Pacientku dlouhodobě sledoval praktický lékař. Kromě antihypertenzní a hypolipidemické terapie užívala retardovaný metformin v celkové dávce 2 000 mg a sitagliptin v léčebné dávce 100 mg denně. Pro špatnou kompenzaci diabetu 2. typu a další kardiovaskulární rizikové faktory jsem si po předchozí domluvě pacientku převzal do péče. Místo gliptinu jsem nově nasadil moderní léčbu perorálním semaglutidem s postupnou titrací k maximální dávce dle SPC. Cílem bylo dlouhodobě výrazněji snížit glykemie bez rizika hypoglykemie, ale také výrazně pozitivně ovlivnit hmotnost a redukovat kardiovaskulární a jiná rizika.

Kazuistika

Pacientka je žena narozená v roce 1958. Není si vědoma výskytu diabetu v rodině. Cukrovka jí byla diagnostikována před sedmi lety, ale vzhledem k zanedbávaným pravidelným lékařským kontrolám je možné trvání nemoci daleko delší. Od začátku byla léčena režimovými opatřeními, zejména dietou. Asi v roce 2018 byla zahájena léčba metforminem, jehož dávka se postupně titrovala. Pacientka byla dále léčena pro hypertenzi

a dyslipidemií. Její hmotnost se pohybovala v pásmu obezity 1. stupně. Co se týče pozdních komplikací diabetu, již byla přítomna středně těžká senzomotorická neuropatie. Oční vyšetření neshledalo diabetické postižení sítnice. Vyšetřením moči nebyla zjištěna proteinurie ani albuminurie. Pacientka nemá klinické ani laboratorní podezření na chronické srdeční selhání ani chronické onemocnění ledvin. Z farmakologické anamnézy byla pacientka léčena fixní kombinací perindoprilu, amlodipinu a indapamidu. Dále již delší dobu užívala střední dávku rosuvastatinu a již zmiňovaný metformin a sitagliptin. Při této léčbě docházelo postupně ke zhoršování kompenzace cukrovky. Poslední glykovaný hemoglobin byl 61 mmol/mol. Pacientka postupně také přibývala na váze. Při výšce 160 cm měla hmotnost již 80 kg, při přepočtu na body mass index tedy 31 kg/m². Pacientka se pohybovala v pásmu obezity prvního stupně. Po vstupním vyšetření a získání všech potřebných informací jsme se domluvili na úpravě léčby. Bylo nutné zlepšit kompenzaci diabetu, jako cílovou hladinu kompenzace jsem pacientce určil HbA_{1c} pod 53 mmol/mol při užití antidiabetické terapie s minimálním rizikem hypoglykemie. Vzhledem ke špatně kompenzovanému diabetu, dalším rizikovým faktorům, jako je hypertenze, dyslipidemie a obezita, a nutnosti výrazného poklesu glykovaného hemoglobinu bylo vhodné zvážit terapii GLP-1 analogem. Vzhledem k nepřítomnosti srdečního selhání a ne-

přítomnosti chronického postižení ledvin jsem zvolil GLP-1 analog před gliflozinem. Dle v tu dobu platných úhradových kritérií pacientka splňovala kritérium pouze pro základní úhradu. Vzhledem k věku činil ochranný limit pouze 1 000 Kč za kalendářní rok. Pacientce jsem nasadil terapii perorálním semaglutidem 3 mg užívaným přísně nalačno a zapitým 1 dcl čisté vody. Po měsíci jsem navýšil denní dávku na 7 mg. Léčbu pacientka tolerovala velmi dobře, takže mohlo dojít k maximálnímu navýšení denní dávky na 14 mg. Postupně po celkové edukaci pacientky a nasazení nové léčby došlo k výraznému zlepšení kompenzace diabetu. Glykovaný hemoglobin klesl z 61 na 50 mmol/mol. Pacientka byla nadšená z postupného snížení hmotnosti o 6 kg. Nakonec se podařilo docílit dostatečné kompenzace cukrovky.

Diskuse

V současné době má moderní diabetologie k dispozici mnoho účinných perorálních či injekčních antidiabetik. Je velmi důležité správně vybrat a pokusit se pacientovi „ušít terapii na míru“. Musíme o našem pacientovi znát co nejvíce informací, znát jeho rizikové kardiovaskulární faktory, další komorbidity atd. Vzhledem ke špatné kompenzaci nemoci a chybění diagnózy chronického srdečního selhání či chronického onemocnění ledvin jsem volil antidiabetikum ze skupiny GLP-1 analog. Je důležité zmínit, že v době zahájení léčby a její titrace stále platila jedna z podmínek zvýšené úhrady, požadovaný body mass index nad 35 kg/m². Od prvního března 2024 došlo ovšem ke změně úhradových podmínek a zvýšení úhrady nastává již od BMI 30 kg/m²!

Závěr

Ve své kazuistice popisují 65letou pacientku se špatně kompenzovaným diabetem 2. typu. Pacientka je v primární kardiovaskulární prevenci, ale má přítomnou řadu rizikových faktorů,

jako je hypertenze, dyslipidemie a obezita. Z těchto důvodů jsem k již užívanému metforminu (a po vysazení sitagliptinu) volil perorální semaglutid. Díky této léčbě jsme se dostali do cílových hodnot kompenzace, pacientka zatím zhubla 6 kg. Vzhledem k nastavené úhradě ze zdravotního pojištění v tu dobu pacientka splňovala základní úhradu, což v jejím případě znamená ochranný limit 1 000 Kč za kalendářní rok. Od 1. 3. 2024 došlo ke snížení BMI na 30 kg/m² jako jednoho z kritérií pro zvýšenou úhradu!

Literatura

1. Davies, M. J., D'Alessio, D. A., Fradkin, J. et al. 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* 41, 12: 2669–2701, 2018.
2. Htike, Z. Z., Zaccardi, F., Papamargaritis, D. et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab* 19, 4: 524–536, 2017.
3. Ryan, D. H., Lingvay, I., Colhoun, H. M. et al. Semaglutide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity (SELECT) rationale and design. *Am Heart J* 229: 61–69, 2020.
4. Kalra, S., Sahay, R. A Review on semaglutide: An Oral glucagon like peptide 1 receptor agonist in management of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 11, 9: 1965–1982, 2020.

MUDR. ONDŘEJ VRTAL
Diabetologické centrum
Nemocnice České Budějovice, a.s.
B. Němcové 585/54
370 01 České Budějovice

Zázraky se dějí

Miroslava Weissová

Diabetologická ambulance, Hranice na Moravě

Souhrn

V kazuistice dokumentujeme případ obézního pacienta s diabetes mellitus 2. typu. Za 15 let trvání choroby byla v terapii využita řada farmakoterapeutických postupů včetně kombinace GLP-1 analoga a inhibitoru SGLT2.

Po nasazení perorálně podávaného semaglutidu (Rybelsus) jsme zaznamenali zlepšení kompenzace diabetu a snížení tělesné hmotnosti.

Summary

Miracles can happen

This case report presents the case of an obese patient with type 2 diabetes mellitus now lasting 15 years. During the 15 years of the disease, various pharmacologic therapeutic procedures were used, including the combination of GLP-1 analogue and SGLT2 inhibitor therapy.

After the initiation of oral semaglutide (Rybelsus) treatment, there was considerable improvement in diabetes control as well as body weight reduction and correction of impaired renal function.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- kompenzace diabetu
- počínající renální insuficience
- gliflozin
- semaglutid

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- diabetes control
- incipient renal insufficiency
- gliflozin
- semaglutide

Kazuistika

Náš pacient (ročník narození 1959) má diabetes mellitus 2. typu od roku 2009. Při přijetí do naší ambulance byla jeho tělesná hmotnost 120 kg a glykovaný hemoglobin 92 mmol/mol.

V úvodu mu byla nasazena terapie metforminem (Siofor) 1 000 mg 2× denně, byl komplexně edukován a absolvoval lázeňskou léčbu. Podařilo se mu snížit tělesnou hmotnost na 110 kg.

V dalším průběhu terapie došlo ke zhoršení hodnoty HbA_{1c} na 58–68 mmol/mol, proto byl k terapii metforminem přidán inhibitor DPP-4 sitagliptin – využili jsme fixní kombinaci v přípravku Janumet.

V říjnu 2018 jsme opět zaznamenali zhoršení kompenzace, hodnota glykovaného hemoglobinu našeho pacienta dosáhla 84 mmol/mol a tělesná hmotnost se zvýšila na 124 kg. Proto byla terapie změněna na metformin (Siofor) 1 000 mg 2× denně a dulaglutid (Trulicity) 1,5 mg 1× týdně. V následujícím období se HbA_{1c} pohyboval v rozmezí hodnot 57–60 mmol/mol a tělesná hmotnost kolísala v rozmezí 113–119 kg.

V roce 2018 se objevila počínající renální insuficience s mikroalbuminurií, hodnoty kreatinu byly 110–123 μmol/l.

V roce 2020 byl do terapie nově přidán inhibitor SGLT2 receptorů empagliflozin. Pacient si sám hradil přípravek Synjardy 5 mg/1000 mg. Nově tak terapie zahrnuje kombinaci GLP-1 analoga a inhibitoru SGLT2 – Trulicity 1,5 mg 1× týdně + Synjardy 5 mg/1000 mg 2× denně. Kompenzace diabetu se na této

léčbě zlepšila, nicméně hodnota glykovaného hemoglobinu byla stále nad 50 mmol/mol. Renální insuficience neprogredovala, ale ani nebyly patrné známky jejího zlepšení. Kreatinin se stále udržoval v rozmezí 110–123 μmol/l a byla přítomna mikroalbuminurie.

V září 2023 jsme se při hodnotě HbA_{1c} 55 mmol/mol rozhodli změnit GLP-1 analog a zahájit terapii perorálním semaglutidem (Rybelsus). Dávku jsme postupně navýšili na 14 mg denně. Současně pacient užíval kombinaci metforminu a empagliflozinu (Synjardy 5 mg/1000 mg) 2× denně.

Po této změně jsme zaznamenali pokles hodnot glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c} 48..48..45 mmol/mol), renální funkce se normalizovala a vymizela albuminurie. Dávka empagliflozinu mohla být snížena (od března 2024 Synjardy 5 mg/850 mg 2× denně). Pacient snížil od podzimu svou tělesnou hmotnost o 6 kg na současných 107 kg.

Diskuse a závěr

Kazuistika potvrzuje výrazné zlepšení kompenzace diabetu a signifikantní snížení tělesné hmotnosti. Napovídá, že využití potentnějšího přípravku v rámci lékové skupiny může mít smysl. Měřené hodnoty, kterých pacient dosáhl, jsou nejlepší za posledních deset let. Přitom i v minulosti jsme dělali maximum možného. Zdá se, že díky přípravku Rybelsus hranice možného posouváme dále.

Literatura

1. Škrha, J., Pelikánová, T., Prázny, M., Kvapil, M. za Českou diabetologickou společností. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu, revize ze dne 31. 5. 2020. (online: www.diab.cz) [cit. 20. 4. 2024]
2. Pelikánová, T., Viklický, O., Rychlík, I. et al. Doporučené postupy při diabetickém onemocnění ledvin 2021. Doporučený postup České diabetologické společnosti ČLS JEP, České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP. (online: www.diab.cz) [cit. 20. 4. 2024]
3. Rybelsus 3 mg tablety, Rybelsus 7 mg tablety, Rybelsus 14 mg tablety. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu) [cit. 20. 4. 2024]
4. Synjardy 5 mg/1000 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu) [cit. 20. 4. 2024]

MUDR. MIROSLAVA WEISSOVÁ
Diabetologická ambulance
Zborovská 1245
753 01 Hranice na Moravě



Vydává: Nakladatelství GEUM, s.r.o., Sídlo: Nakladatelství GEUM, s.r.o., Nádražní 66, 513 01 Semily, www.geum.org,
Redakce: Nakladatelství GEUM, s.r.o., Mariánská 216, 470 01 Česká Lípa, tel.: +420 721 639 079,
e-mail: geum@geum.org Mgr. Karel Vizner (šéfredaktor), e-mail: karelvizner@geum.org,
Grafické zpracování a sazba: Tiskárna GLOS, s.r.o.
Inzerce: Jitka Sluková, tel.: +420 606 734 722, e-mail: slukova@geum.org, Elektronická verze: ww.kazuistiky.cz

Vydání podpořila společnost Novo Nordisk, s.r.o.

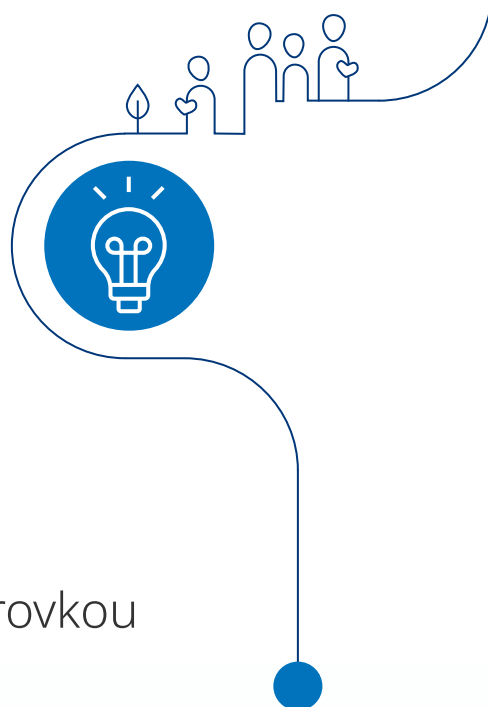
NovoCare.cz

Digitální průvodce léčbou diabetu

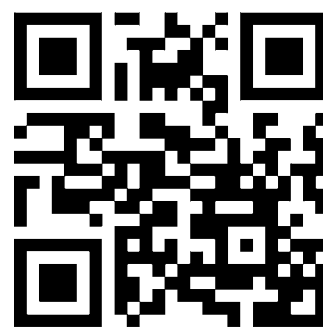


Na stránkách NovoCare.cz lze nalézt:

- Informace o cukrovce 1. a 2. typu
- Edukační materiály ke stažení
- Tipy pro zdravý životní styl
- Tipy pro různé životní situace s cukrovkou
- A mnohem více...



[NovoCare.cz](https://www.novocare.cz)



Do roku 2030 chceme docílit nulových CO₂ emisí. Digitalizace tiskových materiálů je jeden z kroků, jak tohoto cíle dosáhnout.

circular
FOR
zero

JEDINÝ PERORÁLNÍ GLP-1 RA PRO PACIENTY S DIABETEM 2. TYPU¹

RYBELSUS[®] semaglutid tablety



Superiorní snížení hladiny HbA_{1c} oproti přípravkům Januvia[®] a Jardiance[®]1-3*



Konzistentní redukce tělesné hmotnosti až o 4,3 kg^{1,2,4,a}



Snížení kardiometabolických rizikových faktorů¹

POMOZTE SVÝM PACIENTŮM

OBJEVIT NOVÉ MOŽNOSTI



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

* Superiorní snížení hmotnosti oproti přípravku Januvia[®], srovnatelné snížení hmotnosti oproti přípravku Jardiance[®]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 3 mg semaglutidu. Rybelsus[®] 7 mg: jedna tableta obsahuje 7 mg semaglutidu. Rybelsus[®] 14 mg: jedna tableta obsahuje 14 mg semaglutidu.

Indikace: léčba dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu ke zlepšení kontroly glykémie jako doplněk k 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, vlivů na kontrolu glykémie a na kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Dávkování a způsob podání:** počáteční dávka semaglutidu je 3 mg jednou denně po dobu jednoho měsíce. Po jednom měsíci se má dávka zvýšit na udržovací dávku 7 mg jednou denně. Minimálně po jednom měsíci s dávkou 7 mg jednou denně se pro další zlepšení kontroly glykémie může dávka zvýšit na udržovací dávku 14 mg jednou denně. Doporučené jednorázové denní udržovací dávky jsou 7 mg nebo 14 mg. Maximální doporučená jednorázová dávka semaglutidu je 14 mg.

Rybelsus[®] má být vždy užíván jako jedna tableta jednou denně. Nemá se užívat více než jedna tableta jednou denně za účelem dosažení účinku vyšší dávky. Informace o přecházení mezi perorálním a s. c. semaglutidem viz SPC. Selfmonitoring glukózy v krvi pro nastavení dávky semaglutidu není nutný. Selfmonitoring glukózy v krvi je nezbytný k nastavení dávky s deriváty sulfonylurey a inzulinem, zejména při zahájení léčby semaglutidem a při snížení inzulínu. Doporučuje se postupný přístup ke snižování inzulínu. V případě vynechání dávky se má zapomenutá dávka vynechat a další dávka se má užít následující den. Rybelsus[®] je tableta k perorálnímu podání jednou denně. Má se užívat na lačný žaludek po doporučené době nalačno alespoň 8 hodin. Tableta se má polykat celá a zapít douškem vody. Tablety se nesmí dělit, drtit ani kousat, protože není známo, zda to má vliv na absorpci semaglutidu. Pacienti mají počkat nejméně 30 min před jídlem nebo pitím nebo užitím jiných perorálních léčivých přípravků. Čekání kratší než 30 min snižuje absorpci semaglutidu. **Zvláštní skupiny pacientů:** z důvodu věku není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s léčbou pacientů ≥ 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 stadiu 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, hypoglykémie a diabetické retinopatie viz SPC. **Významné interakce:** Semaglutid zpoužďuje vyprazdňování žaludku, což může ovlivnit absorpci jiných perorálních léčivých přípravků. ***Při současném užívání acenokumarolu a semaglutidu byly hlášeny případy snížení INR.** 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 hypoglykémie byla pozorována především, když byl semaglutid používán s deriváty sulfonylurey nebo inzulinem. Další nežádoucí účinky jsou snížená chuť k jídlu, komplikace diabetické retinopatie, únava, zvýšené hladiny lipidy a amylázy, hypersenzitivita (zahrnuje nežádoucí účinky související s přecitlivělostí, jako je vyrážka a kopřivka), snížená hmotnost, ***závrat**, zvýšená srdeční frekvence, cholelitiáza, opožděné vyprazdňování žaludku, dysgezie, akutní pankreatitida, ***intestinální obstrukce.** Ostatní viz SPC. **Balení:** Al/Al blistry.

Uchovávání: uchovávejte v úvodním blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Doba použitelnosti: 3 mg: 2 roky, 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:** 08/2024. **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., Karolínská 706/3, 186 00, Praha 8 - Karlín.

^aVšimněte 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 sulfonlylurea: 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.



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

CZ24RYB00283

RYBELSUS[®]
semaglutid tablety