SULIQUA
se představuje

Mimořádné suplementum časopisu

KAZUISTIKY V DIABETOLOGII

MS 1 Ročník 16 2018

SULIQUA
se představuje

Zpráva z odborného sympozia
společnosti Sanofi

Praha, 8. června 2018

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

Vina je vždy na obou stranách
prim. MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D.
2. interní klinika, LF MU a FN U sv. Anny, Brno

Pět hvězdiček v crash testu aneb výsledky klinického programu nové FRC (fixed ratio combination)
prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.
3. interní klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

Mají nové FRCs místo na slunci?
as. MUDr. Denisa Janíčková Žďárská, Ph.D.
Interní klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Co je dobré vědět, než nasednete
MUDr. Kateřina Urbancová
Diabetologická interní ambulance s.r.o., Ostrava

KAZUISTIKY V DIABETOLOGII
Ročník 16, mimořádné suplementum 1/2018
ISSN 1214-231X, registrační číslo MK ČR E 14188

Vychází současně jako neperiodická publikace – ISBN 978-80-87969-40-3
Vydává: Nakladatelství GEUM, s.r.o., Nádražní 66, 513 01 Semily
e-mail: geum@geum.org
Fotografie na obálce: Shutterstock
Tisk: Tiskárna Glos Semily, s.r.o., e-mail: tiskarna@glos.cz

Suliqua se představuje

Zpráva z odborného sympozia společnosti Sanofi

8. a 9. června se v Praze uskutečnilo odborné sympozium společnosti Sanofi, na kterém bylo představeno nové injekční antidiabetikum, titrovatelný kombinovaný přípravek obsahující agonistu GLP-1 receptoru lixisenatid a bazální inzulínový analog glargin 100 U/ml. Pod obchodním názvem Suliqua vstupuje aktuálně i na český trh a lékaři v ČR tak mají možnost jej předepsat svým pacientům. Přední specialisté oboru představili odborné veřejnosti vlastnosti, výhody a vhodné použití tohoto unikátního přípravku. Odborné setkání pak bylo doplněno diskusními workshopy.
Zajímavé informace ze sympozia předkládáme v tomto suplementu.

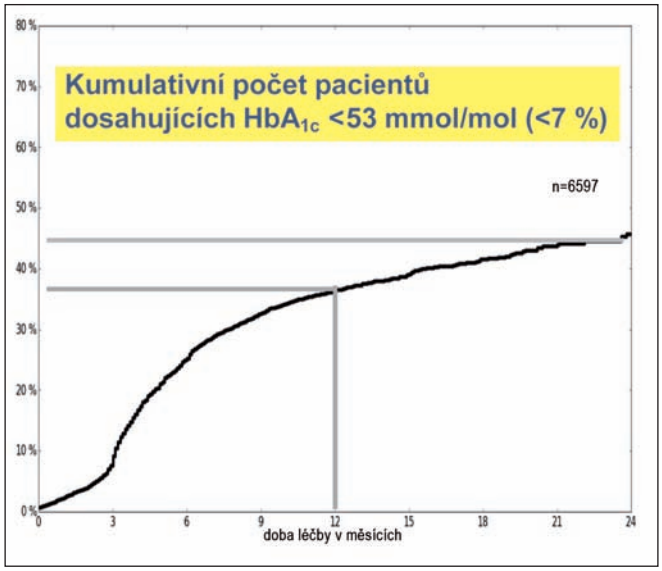
Reziduální hyperglykemie a její kořeny

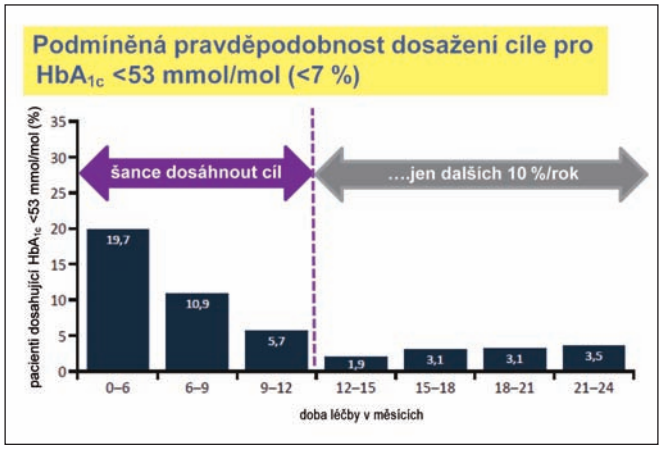
Do patofyziologie diabetes mellitus 2. typu vstupuje mnoho podnětů, které rezultují v řadu patofyziologických procesů, ať již se jedná o postupné snižování sekrece inzulínu, snížený inkretinový efekt, zvýšenou lipolýzu, zvýšenou reabsorpci glukózy v ledvinách a snížení vychytávání glukózy ve svalu, zvýšenou glukoneogenezi, zvýšenou sekreci glukagonu nebo řadu dalších, jak to výstižně v roce 2009 shrnul de Fronzo ve svém slavném „zlověstném oktetu“ (the ominous octet).[2] Lepší porozumění patofyziologii diabetu 2. typu umožnilo vývoj řady nových lékových tříd, cílících na různé části tohoto procesu. V posledních desetiletích jsme tak získali pozoruhodnou paletu léků k terapii tohoto onemocnění, zasahujících různé části jeho patofyziologie. Máme tak k dispozici v mnoha ohledech účinnější, bezpečnější a fyziologičtější léčbu.

Současný životní styl však je zdrojem obrovské pandemie diabetu 2. typu, která zasahuje celý svět a nezdá se v nejbližší budoucnosti polevit. I v České republice je registrováno téměř 861 500 diabetiků, z čehož více než 90 % tvoří diabetici 2. typu.[3] Vysoký podíl těchto nemocných nedosahuje doporučených cílových hodnot metabolické kompenzace. Na evropské úrovni můžeme důkazy pro tuto skutečnost najít například ve studii PANORAMA, která ukázala, že u pacientů léčených jedním perorálním antidiabetikem (PAD) dosahuje cílových hodnot HbA_{1c} 76,1 %, v případě pacientů léčených dvěma PAD 61,4 %, v případě pacientů léčených třemi a více PAD pak je podíl dostatečně kompenzovaných pacientů již jen 50,1 % a v případě injekční inzulínové nebo inkretinové léčby klesá tento podíl již jen na 36,1 %.[4] V domácím prostředí máme k dispozici např. data z observačního dotazníkového projektu DIAINFORM, který v podmínkách běžné klinické praxe 141 léčebných center ČR a SR (1 508 pacientů) ukázal, že jen 36 % pacientů léčených bazálním inzulínem dosahuje kompenzace HbA_{1c} pod 53 mmol/mol.[5]

Přestože velké intervenční studie zdůraznily přínos včasného dosažení glykemických cílů pro snížení rizika mikrovaskulárních komplikací, zůstává stále mnoho pacientů vystaveno zvýšené glykemii po dobu delší, než je nezbytné. Blonde et al. ve své studii využívající real-world data zjistili, že jen 19 % pacientů léčených bazálním inzulínem (případně v kombinaci s PAD) dosáhne uspokojivé kompenzace 53 mmol/mol během prvních šesti měsíců terapie s tím, že pravděpodobnost dosažení cílových hodnot v čase dále klesá.[16]

Obr. 1 a 2: Pravděpodobnost dosažení cílových hodnot kompenzace v čase klesá[1,16]





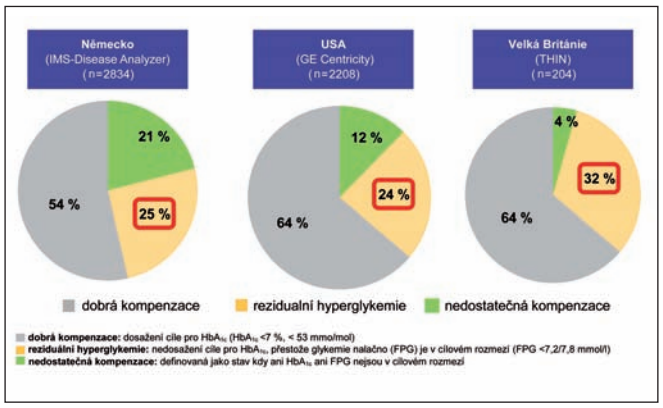
Proč stále takové množství diabetiků 2. typu, navzdory stále se rozšiřujícím možnostem antidabetické terapie, nedosahuje cílových hodnot metabolické kompenzace diabetu? Příčiny můžeme nalézt, jak uvedl ve své přednášce prim. Jindřich Olšovský, v klinické netečnosti či reziduální hyperglykemii.[1]

Klinická netečnost je definována jako odmítání léčby (nebo její intenzifikace) u pacienta, který nedosahuje cílových hodnot HbA_{1c} a nenavýšení terapie v případě nesplnění cílů léčby. Sekvenční přístup ke kompenzaci glykemie, kdy k intenzifikaci te-

rapie přistupujeme vždy až se zpožděním po selhání předchozího kroku terapie, vede nejen k protrahovaným obdobím nedostatečné kompenzace, a tím i ke zvyšování rizika dlouhodobých komplikací diabetu, ale současně i k dalšímu zhoršování klinické netečnosti. Protikladem tohoto postupu by měla být včasná kombinační léčba směřovaná k cílení hodnot glykovaného hemoglobinu v uspokojivé výši. To však vyžaduje včasnou intenzifikaci léčby v případě potřeby. Intenzifikace léčby čelí řadě bariér, a to jak na straně systému terapie, tak na straně samotného pacienta. Jistě mezi ně budou patřit jak obavy (z hypoglykemie, zvyšování tělesné hmotnosti, zvládnutí komplikovanější terapie), tak diskomfort (nutnost častějšího měření, aplikace injekčních léků, omezení dietní a další). Netřeba je jistě podrobněji rozebírat, čelí jim každý terapeut ve své praxi.

S konceptem reziduální hyperglykemie pracuje například Raccah se spoluautory, kteří vyhodnotili informace jak z randomizovaných klinických studií, tak z real-world studií a elektronických databází, aby identifikovali vliv postprandiální hyperglykemie na kompenzaci diabetiků po zahájení léčby bazálním inzulínem. V závislosti na studii i zkoumané populaci prokázali autoři, že 24–54 % pacientů s diabetem 2. typu, kteří mají uspokojivou glykemii nalačno, nedosahuje cílovou hladinu HbA_{1c}. Za reziduální hyperglykemii je tak zodpovědná u těchto pacientů především glykemie postprandiální.[6]

Obr. 3: Reziduální hyperglykemie je častou příčinou nedostatečné kompenzace[1,6]

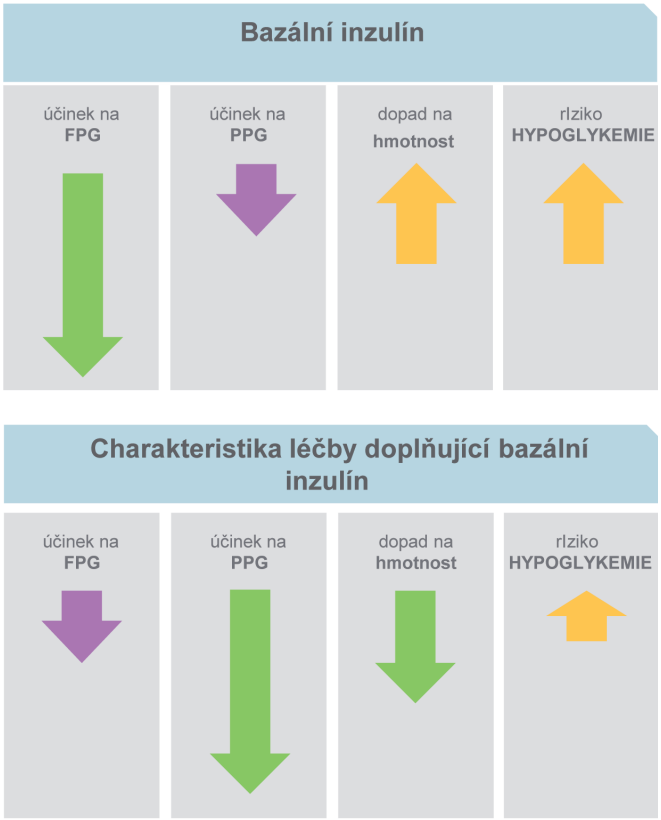


Riddle et al. ve své studii pak ukázali, že po 24/28 týdnech nově zahájené léčby bazálním inzulínem se podíl postprandiální glykemie na celkové hyperglykemii zvyšuje (z 20–24 % na 59–69 %).[7]

Komplementární efekt

Nově představená terapie pomocí kombinované terapie, zahrnující v jediném aplikátoru inzulín glargin a lixisenatid, může být dobrým řešením pro neuspokojivě kompenzované diabetiky 2. typu. Komplementární efekt představuje na jedné straně účinky prandiálního GLP-1 receptorového agonisty, lixisenatidu, který zpomaluje vyprazdňování žaludku, suprimuje sekreci glukagonu a stimuluje vlastní inzulínovou sekreci po jídle, na druhé pak účinky inzulínu glargin, který vede ke zvýšení utilizace glukózy ve tkáních a inhibuje glukoneogenezi v játrech. Zjednodušeně řečeno, bazální inzulín je vysoce potentní pro snížení glykemie nalačno, agonista GLP-1 receptorů lixisenatid na glykemii postprandiální. Komplementární efekt je však zodpovědný i za pozitivní působení v dalších podstatných parametrech terapie – dopadu na tělesnou hmotnost pacienta a riziko hypoglykemie. Podrobněji viz studie LixiLan-O a LixiLan-L.

Obr. 4: Komplementární efekt přípravku Suliqua v terapii diabetiků 2. typu[9]

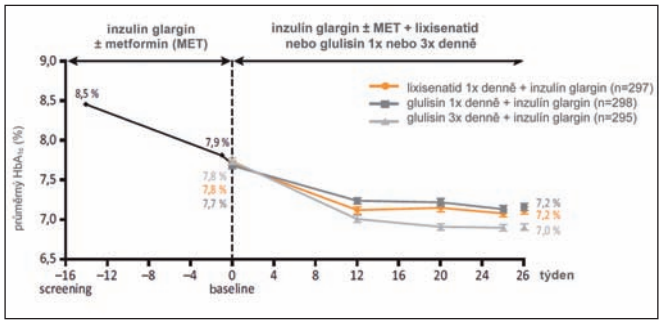


Přidání GLP-1 agonisty ke stávající léčbě bazálním inzulínem nebo metforminem může pacientům pomoci zvládnout jimi vnímanou zátěž spojenou se zintenzivněním léčby. Oproti přidání prandiálního inzulínu nabízí kombinovaný preparát Suliqua (glargin/lixisenatid) menší počet injekcí, omezení potřeby intenzity selfmonitoringu, flexibilnější režim aplikace, omezení rizika hypoglykemie i výhodný vliv na tělesnou hmotnost.

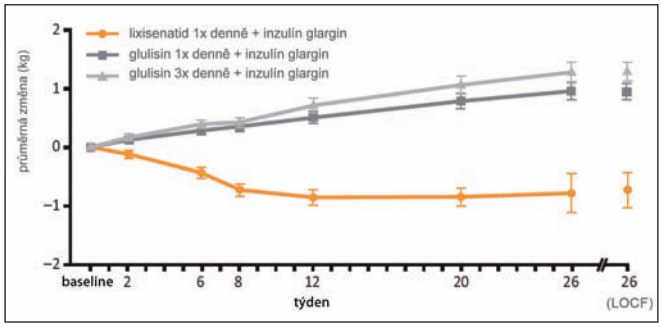
Zkušenosti s podáváním lixisenatidu jednou denně k inzulínu glargin přinesl již dříve program klinického hodnocení GETGOAL, který zahrnul více než 5 000 pacientů po celém světě. Studie GetGoal-Duo 2 např. testovala v 26týdenním sledování u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a HbA_{1c} v rozmezí 7–9 % (DCCT) a glykemií nalačno do 7,8 mmol/l režim bazál-bolus (glargin 1x denně, glulisin 3x denně), bazál-plus (glargin 1x denně, glulisin 1x denně) a glargin + lixisenatid (1x denně). V run-in periodě studie byla vysazena jiná antidiabetická léčba s výjimkou metforminu a zahájena a optimalizována léčba inzulínem glargin.

Výsledky prokázaly významný pokles HbA_{1c} během prvních 12 týdnů studie ve všech sledovaných režimech léčby (z výchozích hodnot 8,5 % při screeningu na 7,7–7,9 % po optimalizaci léčby inzulínem glargin až po 7–7,2 % (DCCT) HbA_{1c} v závěru 26týdenního sledování). Podstatně se však uvedené režimy léčby lišily ve změně hmotnosti pacientů, kdy kombinace glarginu s lixisenatidem vedla ke snížení hmotnosti o 0,6 kg a samotná inzulinoterapie v režimu bazál-plus i bazál-bolus vedla ke zvýšení hmotnosti (o 1, resp. 1,4 kg). Současně byl při léčbě s lixisenatidem snížen výskyt symptomatických hypoglykemických příhod o 25 % (vůči režimu bazál-plus), resp. o 51 % (vůči režimu bazál-bolus).[10]

Obr. 5: Výsledky studie GetGoal-Duo 2 – změna HbA_{1c}[10]



Obr. 6: Výsledky studie GetGoal-Duo 2 – změna tělesné hmotnosti[10]



Autoři studie doporučili kombinaci lixisenatidu s bazálním inzulínem glargin jako vhodnou léčebnou strategii první volby, pokud je třeba intenzifikovat léčbu bazálním inzulínem. Režim bazál-plus je vhodnou alternativou u pacientů, kteří netolerují agonisty GLP-1 a režim bazál-bolus u pacientů, kteří neodpovídají na některou z těchto jednodušších možností léčby.

Nicméně lixisenatid a inzulín glargin podávaný v této studii v samostatných injekcích stále ještě představoval dvě aplikace denně. Fixní kombinace lixisenatidu a glarginu v jediném aplikátoru (Suliqua) dále zjednodušuje terapii na jedinou aplikaci a má tak velký potenciál ke zvýšení adherence pacientů k léčbě a tím i k setrvání pacientů na této léčbě.

LixiLan-O a LixiLan-L hlavní pilotní studie

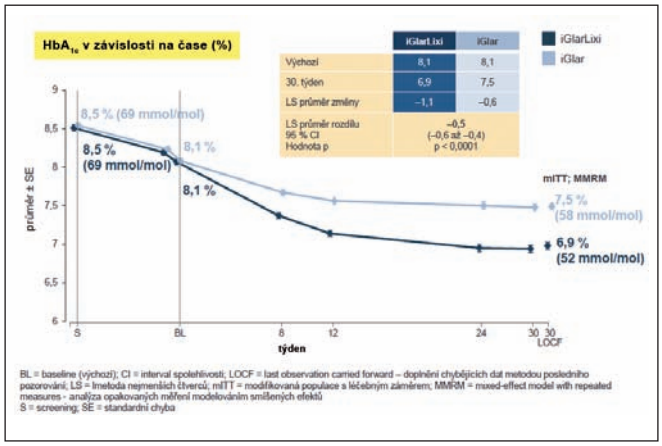
Hlavní pilotní studie na podporu registrace přípravku Suliqua, tedy inzulínu glargin a lixisenatidu s fixním poměrem účinných látek, byly uvedeny pod názvem **LixiLan-L** (která sledovala diabetiky 2. typu nedostatečně kontrolované na bazálním inzulínu s metforminem) a **LixiLan-O** (diabetici 2. typu nedostatečně kontrolovaní na PAD v porovnání s inzulínem glargin a lixisenatidem v monoterapii).

LixiLan-L byla randomizovaná otevřená studie s paralelními skupinami a 30týdenní léčbou. Zavzati byli dospělí pacienti s diabetem 2. typu, kteří užívali bazální inzulín déle než šest měsíců, měli stabilní dávku 15–40 U/den (s nebo bez PAD) a hodnotami HbA_{1c} v rozmezí 58–86 mmol/mol a glykemií nalačno nad 10–11,1 mmol/l. V 6týdenní zaváděcí run-in fázi byl zaveden (převod z jiného bazálního inzulínu) anebo titrován inzulín glargin (a z PAD ponechán jen metformin) a do 30týdenní léčebné periody vstupovali pacienti s HbA_{1c} 53–86 mmol/mol, glykemií nalačno nad 7,8 mmol/l a inzulinoterapií glarginem v dávce 20–50 U/den. Jedno rameno studie představovala léčba iGlarLixi (s metforminem) a druhé pak inzulín glargin (s metforminem).[11]

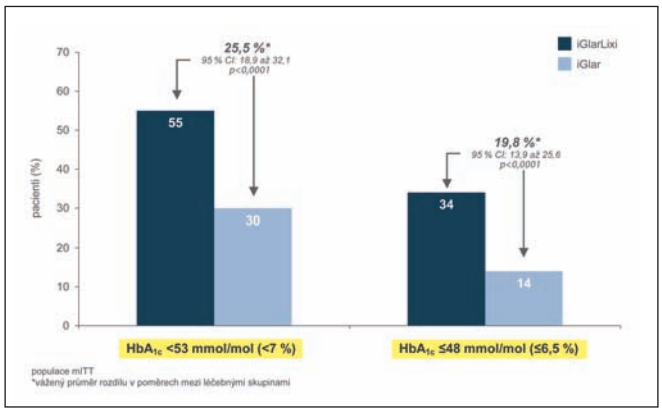
Primárním sledovaným endpointem byla superiorita iGlar-Lixi vůči iGlar z hlediska změny HbA_{1c} v 30. týdnu studie. Sekundárními endpointy pak procentuální podíl respondérů z hlediska poklesu HbA_{1c} (HbA_{1c} pod 53 mmol/mol nebo 48 mmol/mol), glykemie 2 hodiny po jídle, tělesná hmotnost, glykemie nalačno, sedmibodový glykemický profil, procentuální podíl pacientů s HbA_{1c} pod 53 mmol/mol a současně bez přírůstku hmotnosti (a případně bez zdokumentované hypoglykemie s glykemií pod 3,9 mmol/l) a dávky inzulínu.

Pacienti randomizovaní k léčbě iGlarLixi si lék podávali injekčně sami, během hodiny před snídaní, po dobu dvou týdnů byla udržována stabilní dávka, po dvou týdnech byla dávka titrována k cílové hladině glykemie nalačno v rozmezí 4,4–5,6 mmol/l. Průměrný věk pacientů vstupujících do studie byl 59,6, resp. 60,3 let, BMI 31,3, resp. 31 kg/m^2, s průměrnou délkou trvání diabetu 12, resp. 12,1 let. Průměrný HbA_{1c} při vstupu studie v obou větvích činil 8,5 % (screening), resp. 8,1 % (66 mmol/mol) (baseline studie), glykemie nalačno 7,9–8,0 mmol/l (screening), resp. 7,3 mmol/ (baseline). Průměrná dávka inzulínu glargin na počátku studie činila 35–35,2 U/den.

Obr. 7: LixiLan-L – průměrná změna HbA_{1c}[11,8]

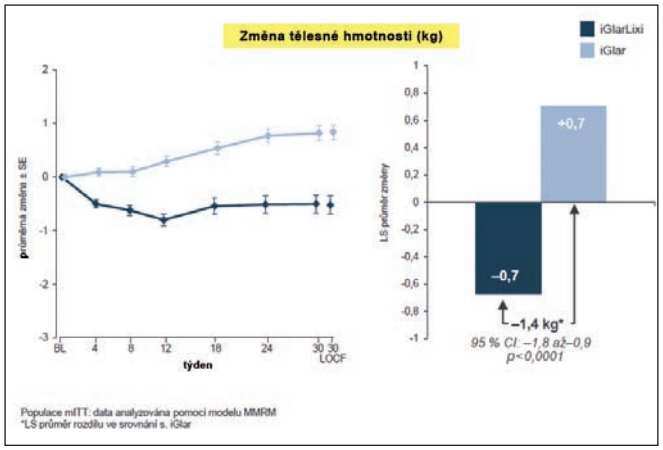


Obr. 8: LixiLan-L – procento pacientů, kteří dosáhli stanoveného cíle HbA_{1c}[11,8]

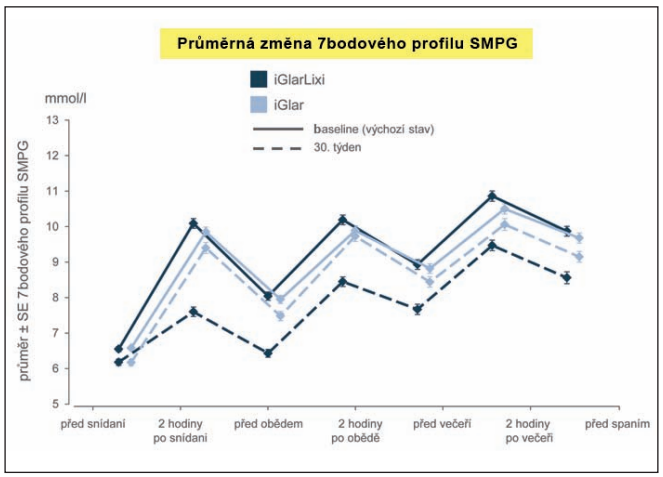


Z hlediska redukce HbA_{1c} bylo pro iGlarLixi dosaženo superiority vůči inzulínu glargin, použití iGlarLixi bylo spojeno s redukcí tělesné hmotnosti ve srovnání s inzulínem glargin a v obou větvích byla srovnatelná incidence hypoglykemie. U iGlarLixi byla o něco vyšší incidence gastrointestinálních nežádoucích příhod, nicméně tato skutečnost vedla jen k malému rozdílu mezi podílem osob, které dokončily studii (91,6 % u iGlarLixi a 96,2 % u iGlar).[11,8]

Obr. 9: LixiLan-L – změna tělesné hmotnosti[11,8]

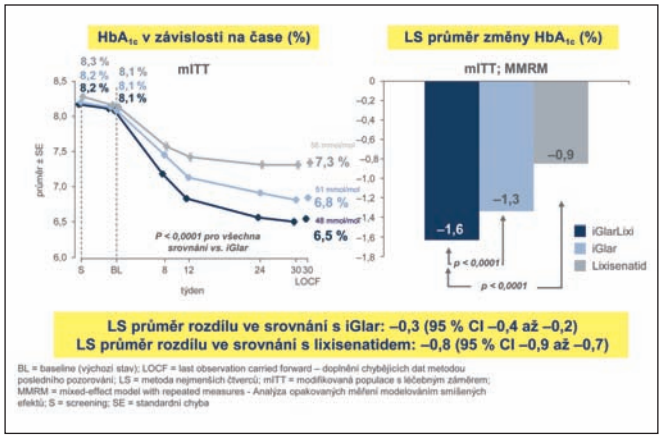


Obr. 10: LixiLan-L – sedmibodový glykemický profil hodnocený na základě selfmonitoringu glykemie[11,8]

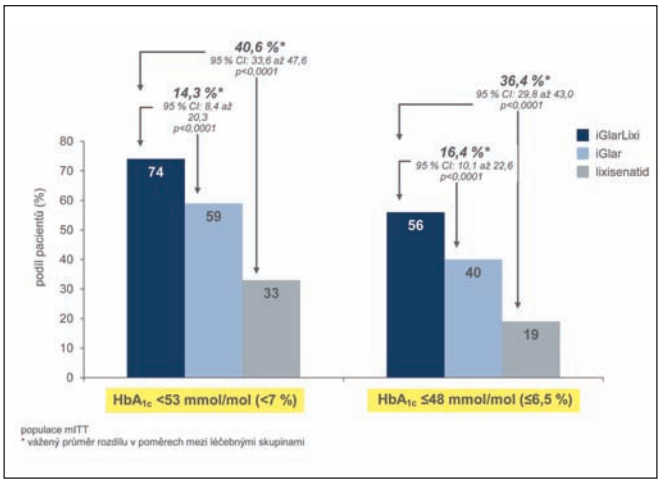


Studie LixiLan-O byla určena pro pacienty, kteří nedosáhli dostatečné kompenzace na léčbě PAD. Po dvoutýdenním screeningu a čtyřtýdenní zaváděcí (run-in) fázi byli pacienti rozděleni do tří terapeutických větví. Před randomizací byla ukončena léčba druhým PAD (pokud jej užívali) a dávka metforminu titrována na dávku minimálně 2 000 mg/den nebo na maximální tolerovanou dávku. V první větvi pacienti užívali lixisenatid (v postupně navýšené dávce 10 µg na 20 µg) + metformin, v druhé iGlarLixi + metformin a ve třetí iGlar + metformin. Dávka iGlar byla upravena na cílovou hodnotu glykemie nalačno 4,4–5,6 mmol/l a omezena na 60 U/den.

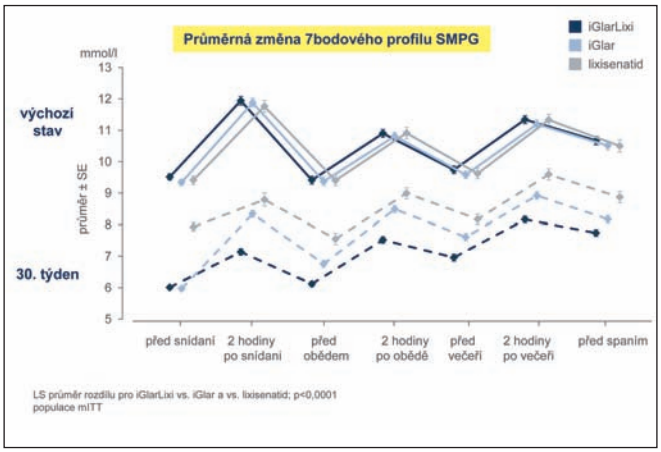
Obr. 11: LixiLan-O – změna v HbA_{1c}[12,8]



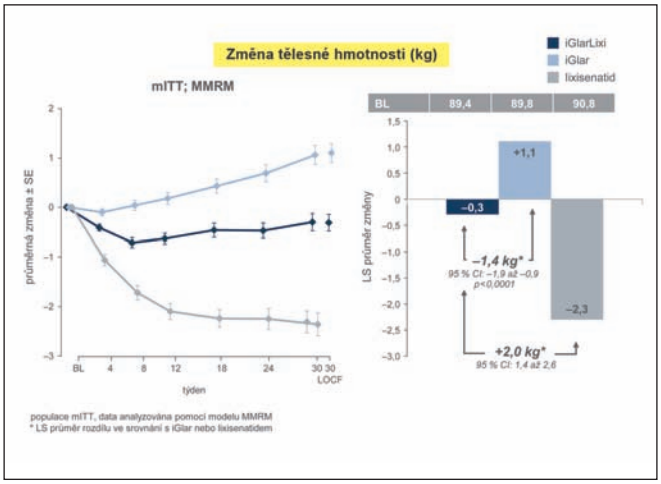
Obr. 12: LixiLan-O – procento pacientů, kteří dosáhli uspokojivé kompenzace HbA_{1c}[12,8]



Obr. 13: LixiLan-O – průměrná změna sedmibodového glykemického profilu[12,8]



Obr. 14: LixiLan-O – změna v tělesné hmotnosti[12,8]



Primárním cílem studie bylo prokázat superioritu iGlarLixi vůči lixisenatidu a non-inferioritu iGlarLixi vůči iGlar z hlediska změny HbA_{1c} v 30. týdnu studie. Sekundární cíle byly podobné jako v případě studie LixiLan-L.

Studie prokázala vysokou účinnost všech tří terapeutických větví studie, nejvyšší v případě iGlarLixi, v případě iGlarLixi pak superioritu z hlediska změny HbA_{1c} oproti výchozímu stavu ve srovnání s oběma srovnávacími přípravky. V případě iGlarLixi 74 % pacientů dosáhlo uspokojivé kompenzace

HbA_{1c} pod 53 mmol/mol a 56 % pacientů dokonce kompenzace HbA_{1c} 48 mmol/mol a méně.

Použití iGlarLixi bylo spojeno s redukcí tělesné hmotnosti ve srovnání s iGlar, úbytek tělesné hmotnosti byl významně nejvyšší u lixisenatidu. Incidence hypoglykemie byla srovnatelná u iGlarLixi a iGlar, nižší u lixisenatidu. Incidence gastrointestinálních příhod byla celkově nízká, významně nižší u iGlarLixi než u lixisenatidu.[8,12]

Suliqua také pro české pacienty

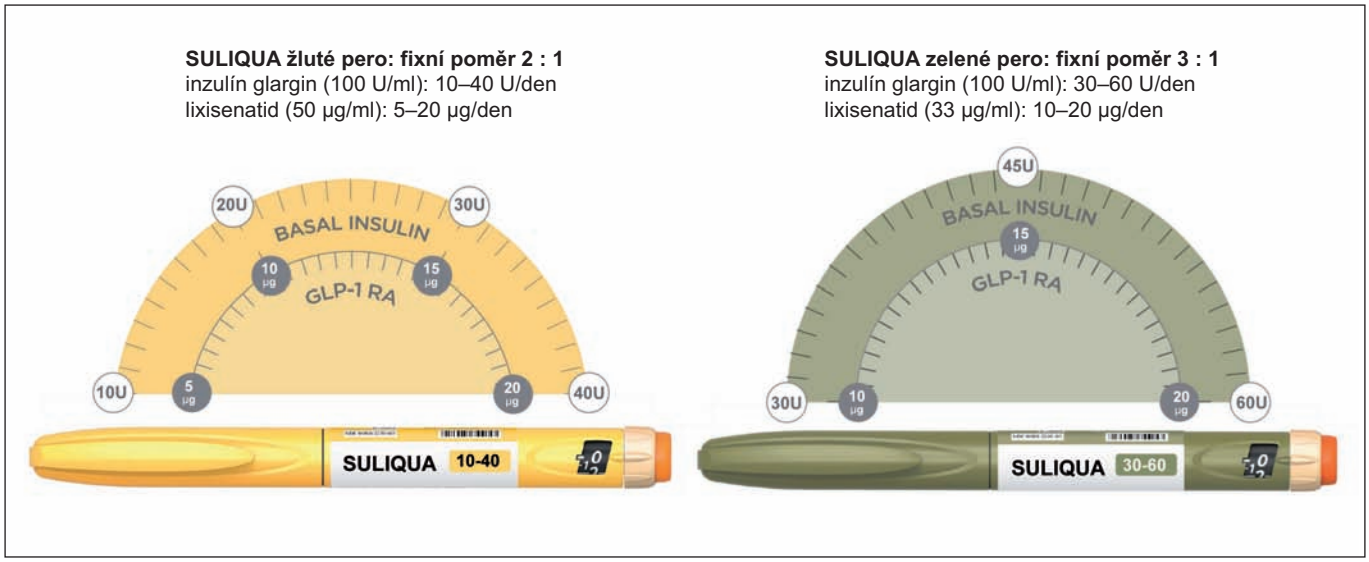
Fixní kombinace inzulínu glargin 100 U/ml a lixisenatidu byla v rámci EU (a tím i pro ČR) registrována v lednu 2017. Od letošního května je dostupná pod obchodním názvem Suliqua také v České republice. K dispozici je v modifikovaném peru SoloStar. Žluté pero obsahuje poměr inzulínu glargin a lixisenatidu 2 : 1 (2 U glarginu na 1 µg lixisenatidu) a je možné s ním podat rozsah dávek 10 až 40 jednotek, zelené pero pak má tento poměr 3 : 1 a je určen pro podání dávek 30 až 60 jednotek.

Přípravek je indikován v kombinaci s metforminem k léčbě dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu ke zlepšení glykemické kontroly, pokud metformin samotný nebo v kombinaci s jiným PAD nebo s bazálním inzulínem tuto kontrolu nezajišťuje.

Úhrada byla stanovena pro diabetiky 2. typu léčené alespoň po dobu tří měsíců bazálním analogem inzulínu v dávce nejméně 20 U/den, u kterých tato léčba (spolu s alespoň jedním PAD) nevedla k uspokojivé kompenzaci definované hladinou HbA_{1c} nižší než 60 mmol/mol. Nedojde-li k prokazatelnému zlepšení kompenzace diabetu 2. typu o 10 % či vyššímu poklesu hladiny HbA_{1c} bez současného vzestupu tělesné hmotnosti při kontrole po šesti měsících léčby, fixní kombinace glargin/lixisenatid není dále hrazena.

Počáteční dávka přípravku Suliqua je založena na předchozí antidiabetické léčbě. Pacient dosud neléčený bazálním analogem inzulínu aplikuje úvodní dávku 10 jednotek žlutým perem (100/50), pacient léčený dosud bazálním inzulínem v dávce 20–29 U/den začíná léčbu dávkou 20 jednotek ve žlutém peru a pacient s dosavadní léčbou bazálním inzulínem více než 30 U/den začíná úvodní dávkou 30 jednotek Suliqua v zeleném peru (100/33). Aplikuje se jednou denně v průběhu jedné hodiny před vybraným jídlem (vždy stejným). Úprava titrace vychází z potřeby inzulínu u daného pacienta a dávka je titrována podobně jako u inzulínu Lantus. Při glykemii nalačno nad 7,8 mmol/l se přidávají 4 jednotky, při glykemii 5,6–7 mmol/l 2 jednotky, při glykemii v rozmezí 3,3–4,4 mmol/l se ubírají 2 jednotky a při glykemii pod 3,3 mmol/l nebo přítomnosti více než dvou symptomatických nebo jedné těžké hypoglykemie v předchozím týdnu se ubírají 4 jednotky. Při dosažení cílové glykemie nalačno 4,4–5,6 mmol/l zůstává dávka beze změny.[13,14]

Léčbu přípravkem Suliqua není vhodné doporučit pacientům na vysokých dávkách bazálního inzulínu (nad 50 U). Vhodným pacientem pro novou léčbu přípravkem Suliqua je diabetik 2. typu nedostatečně kompenzovaný na léčbě bazálním inzulínem, resp. perorálními antidiabetiky (byť v tomto případě zatím bez úhrady zdravotní pojišťovnou), který potřebuje intenzifikovat terapii a bude pro něj výhodou jednoduchá a flexibilní terapie s injekční aplikací jednou denně, nižší riziko hypoglykemie ve srovnání s intenzifikovanými inzulínovými režimy, udržení či pokles tělesné hmotnosti a pohodlná a komfortní aplikace perem SoloStar.



Literatura

1. Olšovský, J. Vina je vždy na obou stranách... Přednáška na odborném sympoziu Škola jízdy pro pokročilé aneb jak získat přehled v nových možnostech léčby diabetu. Praha, 8.–9. 6. 2018.
2. Defronzo, R. A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes 58, 4: 773–795, 2009.
3. Péče o nemocné cukrovkou. ÚZIS ČR, 2016.
4. de Pablos-Velasco, P., Parhofer, K. G., Bradley, C. et al. Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study. Clin Endocrinol (Oxf) 80, 1: 47–56, 2014.
5. Brož, J., Janíčková Žďárská, J., Urbanová, J. et al. Úroveň metabolické kompenzace (HbA_{1c}) u pacientů s diabetes mellitus 2. typu užívající v léčbě in-

zulín v České a Slovenské republice – výsledky mezinárodní, multicentrické, observační studie (DIAINFORM). Přednáška na: 53. diabetologické dny, Luhačovice, 6. 4. 2018.

6. Raccah, D., Chou, E., Colagiuri, S. et al. A global study of the unmet need for glycemic control and predictor factors among patients with type 2 diabetes mellitus who have achieved optimal fasting plasma glucose control on basal insulin. Diabetes Metab Res Rev 33, 3: e2858, 2017.
7. Riddle, M., Umpierrez, G., DiGenio, A. et al. Contributions of basal and postprandial hyperglycemia over a wide range of A1C levesl before and after treatment intensifikation in type 2 diabetes. Diabetes Care 34, 12: 2508–2514, 2011.
8. Haluzík, M. Pět hvězdiček v crash testu aneb výsledky klinického programu nové FRC. Přednáška na odborném sympoziu Škola jízdy pro pokročilé aneb jak získat přehled v nových možnostech léčby diabetu. Praha, 8.–9. 6. 2018.
9. Janíčková Žďárská, D. Mají nové FRCs místo na slunci? Přednáška na odborném sympoziu Škola jízdy pro pokročilé aneb jak získat přehled v nových možnostech léčby diabetu. Praha, 8.–9. 6. 2018.
10. Rosenstock, J., Hanefeld, M., Gentile, S. et al. on behalf of the GETGOAL-DUO2 study investigators. Advancing basal insulin glargine with prandial lixisenatide QD vs. insulin glulisine QD or TID in T2D2: The GetGoal-Duo2 evidence-based trial. (NCT01768559). Abstrakt: 107-LB. 75th Scientific Sessions ADA, 5.–9. 6. 2015, San Francisco, USA.
11. Aroda, V. R., Rosenstock, J., Wysham, C. et al.; LixiLan-L Trial Investigators. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: The LixiLan-L randomized trial. Diabetes Care 39, 11: 1972–1980, 2016.
12. Rosenstock, J., Aronson, R., Grunberger, G. et al.; LixiLan-O Trial Investigators. Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: The LixiLan-O randomized trial. Diabetes Care 39, 11: 2026–2035, 2016.
13. Urbancová, K. Co je dobré vědět, než nasednete. Přednáška na odborném sympoziu Škola jízdy pro pokročilé aneb jak získat přehled v nových možnostech léčby diabetu. Praha, 8.–9. 6. 2018.
14. SPC Suliqua 100 jednotek/ml + 50 mikrogramů/ml injekční roztok v předplněném peru a Suliqua 100 jednotek/ml + 33 mikrogramů/ml injekční roztok v předplněném peru.
15. Škrha, J., Pelikánová, T., Kvapil, M. et al. za ČDS. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. Revize dne 1. 8. 2017. (online: http://www.diab.cz/dokumenty/standard_lecba_dm_typ_II.pdf) [cit. 11. 6. 2018]
16. Blonde, L. et al. Real-world observation study to evaluate probability of achieving glycaemic control in patients with type 2 diabetes. Poster P-0489. Internatidonal Diabetes Federation Congres, Abu Dhabi, 4.–8. 12. 2017 (https://conference.idf.org) [cit. 13. 6. 2018]

Karel Vízner

Zkrácené informace o přípravcích:

Název přípravku: Apidra 100 jednotek/ml injekční roztok v injekční lahvičce, Apidra 100 jednotek/ml injekční roztok v zásobní vložce, Apidra SoloStar 100 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru. **Složení:** Insulinum glulisinum 100 jednotek/ml injekční roztok. **Indikace:** Léčba dospělých, mladistvých a dětí starších 6 let s diabetes mellitus. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na inzulín glulisin nebo na kteroukoli pomocnou látku. Hypoglykémie. **Dávkování a způsob podání:** Krátce (0–15 min) před jídlem nebo těsně po jídle. Dávka je určena v závislosti na potřebách pacienta. Apidra se podává subkutánní injekcí nebo kontinuální subkutánní infuzní pumpou. Může být také podána intravenózně. Přípravek Apidra 100 jednotek/ml v zásobních vložkách je vhodný pouze pro subkutánní injekce perem pro opakované použití. Přípravek Apidra SoloStar 100 jednotek/ml v předplněném peru je vhodný pouze pro subkutánní injekce. Pokud je nutné podat dávku pomocí injekční stříkačky, intravenózní injekcí nebo infuzní pumpou, má se použít injekční lahvička. **Zvláštní upozornění:** Apidra se nesmí míchat, pokud je použita do inzulínové infuzní pumpy s rozpouštědlem nebo s jakýmkoliv jiným inzulínem. Při subkutánní injekci se nesmí mísit s žádnými jinými léčivými přípravky s výjimkou NPH inzulínu. Převod na jiný typ nebo značku inzulínu musí proběhnout pod přísným lékařským dohledem. Zásobní vložky je možné použít pouze v příslušných perech. **Těhotenství a kojení:** Nejsou k dispozici žádné nebo jen omezené údaje o použití inzulínu glulisin u těhotných žen. Při předepisování těhotným ženám je nutno postupovat opatrně. Pečlivé monitorování kompenzace glykémie je nutné. Není známo, zda je inzulín glulisin vylučován do mateřského mléka, ale obecně inzulín nepřestupuje do mateřského mléka a není absorbován po perorálním podání. Kojící matky mohou vyžadovat úpravu dávky inzulínu. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacientova schopnost koncentrace a reakce může být zhoršena následkem hypoglykémie, hyperglykémie nebo například následkem poruchy zraku. To může představovat riziko v situacích, kde jsou tyto schopnosti zvláště důležité (např. při řízení vozidla nebo obsluze strojů). Pacient by měl být obeznámen s opatřeními, zabraňujícími vzniku hypoglykémie během řízení. **Interakce s jinými lékovými přípravky:** Řada látek ovlivňuje metabolismus glukózy a může vyžadovat úpravu dávky inzulínu glulisin a zvláště pečlivé sledování. Mezi látky, které mohou zvýšit hypoglykemizující účinek a zvýšit náchylnost k hypoglykémii, patří perorální antidiabetika, ACE inhibitory, disopyramid, fibráty, fluoxetin, inhibitory MAO, pentoxifylin, propoxyfen, salicyláty a sulfonamidová antibiotika. Mezi látky, které mohou snižovat hypoglykemizující účinek, patří kortikosteroidy, danazol, diazoxid, diuretika, glukagon, isoniazid, deriváty fenothiazinu, somatotropin, sympatomimetika, tyreoidální hormony, estrogeny a progestogeny, inhibitory proteáz a atypické antipsychotické léky. Betablokátory, klonidin, soli lithia nebo alkohol mohou zesílit nebo zeslabit hypoglykemizující účinek inzulínu. Pentamidin může vyvolat hypoglykémii, po které může někdy následovat hyperglykémie. **Nežádoucí účinky:** Hypoglykémie, reakce v místě vpichu, lokální nebo systémová hypersenzitivní reakce. **Předávkování:** Hypoglykémie se může objevit jako výsledek nadměrné inzulínové aktivity vzhledem k příjmu potravy a výdeji energie. Mírné epizody hypoglykémie lze zvládnout perorálním podáním sacharidů, u závažnějších lze podat glukagon (i.m./s.c.) nebo glukózu (i.v.). **Balení**: 1 x 10 ml roztoku v injekční lahvičce, 5 x 3 ml roztoku v zásobní vložce/v zásobní vložce, které je uzavřena v injekčním peru k jednorázovému použití. **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě 2–8 °C (v chladničce). Chraňte před mrazem a světlem. Po prvním použití uchovávejte přípravek při teplotě do 25 °C mimo přímé teplo nebo světlo. Doba použitelnosti: 2 roky, od prvního použití 4 týdny. Držitel rozhodnutí o registraci: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/04/285/001-004, EU/1/04/285/005-012, EU/1/04/285/029-036. **Poslední revize textu:** 3. 4. 2018. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobnější informace jsou obsaženy v SPC nebo jsou dostupné na adrese: sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel: +420 233 086 111, fax: +420 233 086 222.

Název přípravku: Lantus 100 jednotek/ml injekční roztok v injekční lahvičce, Lantus 100 jednotek/ml injekční roztok v zásobní vložce, Lantus SoloStar 100 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru. **Složení**: Insulinum glarginum 100 jednotek/ml inj. roztoku. **Indikace:** Léčba diabetes mellitus u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na inzulín glargin nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Dávkování a způsob podání:** 1x denně v kteroukoliv denní dobu, ale každý den ve stejnou dobu. Dávka je určena v závislosti na potřebách pacienta. Lantus se podává subkutánní injekcí. **Zvláštní upozornění:** Nepodávat intravenózně, nemíchat s žádnými jinými inzulíny nebo přípravky a neředit. Převod na jiný typ nebo značku inzulínu musí proběhnout pod přísným lékařským dohledem. Lantus 100 jednotek/ml v zásobních vložkách je vhodný pouze pro subkutánní injekce perem pro opakované použití. Pokud je nutné podat dávku pomocí injekční stříkačky, má se použít injekční lahvička. Lantus SoloStar 100 jednotek/ml v předplněném peru je vhodný pouze pro subkutánní injekce. Pokud je nutné podat dávku pomocí injekční stříkačky, má se použít injekční lahvička. **Pediatrická populace:** Lantus nebyl studován u dětí mladších 2 let. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Mezi látky, které mohou zvýšit hypoglykemizující účinek a zvýšit náchylnost k hypoglykémii, patří perorální antidiabetika, ACE inhibitory, disopyramid, fibráty, fluoxetin, inhibitory MAO, pentoxifylin, propoxyfen, salicyláty a sulfonamidová antibiotika. Mezi látky, které mohou snižovat hypoglykemizující účinek, patří kortikosteroidy, danazol, diazoxid, diuretika, glukagon, isoniazid, estrogeny a progestogeny, deriváty fenothiazinu, somatropin, sympatomimetika, thyreoidní hormony, atypické antipsychotické léčivé přípravky a inhibitory proteáz. Betablokátory, klonidin, soli lithia nebo alkohol mohou zesílit nebo zeslabit hypoglykemizující účinek inzulínu. Pentamidin může vyvolat hypoglykémii, po které může někdy následovat hyperglykémie. **Těhotenství a kojení:** V případě klinické potřeby je možné zvážit použití přípravku Lantus během těhotenství. Není známo, zda je inzulín glargin vylučován do mateřského mléka. Kojící ženy mohou vyžadovat úpravu dávky inzulínu a diety. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Schopnost koncentrace a reakce pacienta může být zhoršena následkem hypoglykémie, hyperglykémie nebo např. následkem poruchy zraku. To může představovat riziko v situacích, kde jsou tyto schopnosti zvláště důležité (např. při řízení vozidla nebo obsluze strojů). Pacient by měl být obeznámen s opatřeními zabraňujícími vzniku hypoglykémie během řízení. **Nežádoucí účinky:** Hypoglykémie, reakce v místě vpichu, lipohypertrofie, lipoatrofie, vzácně alergické reakce, zhoršení zraku, retinopatie, edém. **Předávkování**: Předávkování inzulínu může vést k těžké a někdy dlouhodobé a život ohrožující hypoglykémii. Mírné epizody lze zvládnout perorálním podáním sacharidů, u závažnějších lze podat glukagon (i.m./s.c.) nebo glukózu (i.v.). **Balení:** Lantus 100 jednotek/ml injekční roztok v zásobní vložce. Lantus Solostar 100 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru k jednorázovému použití. Velikost balení: 5 x 3 ml roztoku. **Uchovávání:** Uchovávejte při 2–8 °C (v chladničce). Chraňte před mrazem a před světlem. Po prvním použití uchovávejte inzulínovou vložku/inzulínové pero při teplotě do 30 °C mimo přímé teplo nebo světlo. **Doba použitelnosti:** 3 roky, od prvního použití zásobní vložky/inzulínového pera k jednorázovému použití 4 týdny. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/00/134/006; EU/1/00/134/033 **Poslední revize textu:** 3.4.2018. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobnější informace jsou obsaženy v SPC nebo jsou dostupné na adrese: sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel: +420 233 086 111, fax: +420 233 086 222.