

Toujeo pomáhá již od začátku³



- Pomozte vašim pacientům najít **rovnováhu mezi snížením HbA1c a rizikem hypoglykémie**¹⁻⁷
- Se stabilnějším profilem účinku až 36 hodin a **flexibilitou doby podáváníí**^{1,8}
- A se snadno použitelnými pery pro **spokojenost s léčbou**^{9,10}

At' mohou vaši pacienti začít co nejlépe



Zkrácená informace o přípravku

Název přípravku: Toujeo 300 jednotek/ml SoloStar injekční roztok v předplněném peru, Toujeo 300 jednotek/ml DoubleStar injekční roztok v předplněném peru. **Složení:** Insulinum glarginum 300 jednotek/ml inj. roztoku. Pero SoloStar obsahuje 1,5 ml injekčního roztoku, to je 450 jednotek. Pero DoubleStar obsahuje 3 ml injekčního roztoku, to je 900 jednotek. **Indikace:** Léčba diabetes mellitus u dospělých, dospívajících a dětí od 6 let. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Dávkování a způsob podání:** 1× denně kdykoli během dne, přednostně každý den vždy ve stejnou dobu. Aplikace je možná až 3 hodiny před nebo po obvyklé době podání. Dávka je určena v závislosti na potřebách pacienta. Podává se subkutánní injekcí. Doporučená počáteční denní dávka pro pacienty s diabetes mellitus 2. typu je 0,2 jednotky/kg následovaná individuální úpravou dávky. Toujeo DoubleStar předplněné pero je doporučeno pro pacienty, kteří potřebují minimálně 20 jednotek za den. **Zvláštní upozornění:** nepodávat intravenózně. Přípravek nesmí být natažen ze zásobní vložky předplněného pera SoloStar nebo DoubleStar do injekční stříkačky pro možné závažné předávkování. Před každým podáním injekce musí být vždy zkontrolován štítek inzulinu, aby nedošlo k záměně mezi přípravkem Toujeo a dalšími inzuliny. Před každým podáním injekce musí být připravena nová sterilní jehla. Pacienti musí být také poučeni, aby jehly nepoužívali opakovaně. Převod pacienta z jiného typu nebo inzulinu jiné značky má proběhnout pod přísným lékařským dohledem. Nesmí se mísit nebo ředit s žádnými jinými inzuliny nebo přípravky. Přípravek Toujeo a inzulin glargin 100 jednotek/ml nejsou bioekvivalentní a nejsou přímo zaměnitelné. Nutná opatnost při kombinaci s pioglitazonem. **Pediatrická populace:** Přípravek Toujeo mohou používat dospívající a děti od 6 let, stejně jako dospělí pacienti. Pokud se přechází z bazálního inzulinu na přípravek Toujeo, je třeba na základě individuálního posouzení zvážit možnost snížení dávek bazálního a bolusového inzulinu, aby se minimalizovalo riziko hypoglykemie. Bezpečnost a účinnost přípravku Toujeo u dětí mladších 6 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Zvláštní upozornění: Přípravek Toujeo není inzulinem volby pro léčbu diabetické ketoacidózy. Místo něj se v takových případech doporučuje použití humánního inzulinu typu regular podávaného intravenózně. V případě nedostatečné úpravy glykemie nebo sklonu k hyper– nebo hypoglykemickým epizodám je nezbytné zkontrolovat dodržování předepsaného léčebného režimu pacientem, místa aplikace, správnou injekční techniku a všechny ostatní relevantní faktory předtím, než je zvážena úprava dávky. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Mezi látky, které mohou zvýšit hypoglykemizující účinek a zvýšit náchylnost k hypoglykémii, patří jiné antidiabetické léčivé přípravky, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), disopyramid, fibráty, fluoxetin, inhibitory monoaminoxidázy (MAO), pentoxifylin, propoxyfen, salicyláty a sulfonamidy. Mezi látky, které mohou snižovat hypoglykemizující účinek, patří kortikosteroidy, danazol, diazoxid, diuretika, glukagon, isoniazid, estrogeny a progestogeny, deriváty fenothiazinu, somatropin, sympatomimetika [např. epinefrin (adrenalin), salbutamol, terbutalin], tyreoidní hormony, atypická antipsychotika (např. klozapin a olanzapin) a inhibitory proteáz. Betablokátory, klonidin, soli lithia nebo alkohol mohou jak zesílit, tak i zeslabit hypoglykemizující účinek inzulinu. Pentamidin může vyvolat hypoglykémii, po které může někdy následovat hyperglykémie. **Těhotenství a kojení:** V případě klinické potřeby je možné zvážit použití přípravku během těhotenství. Není známo, zda je inzulin glargin vylučován do mateřského mléka. Nepředpokládá se požití inzulinu glargin žádný metabolický účinek na kojeného novorozence/kojené dítě. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacientova schopnost koncentrace a reakce 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 při obsluze strojů). **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* hypoglykémie; *Časté:* reakce v místě vpichu, lipohypertrofie; *Méně časté:* lipotrofie; *Vzácné:* alergické reakce, zhoršení zraku, retinopatie, edém. V místě vpichu se může vyvinout lipodystrofie a kožní amyloidóza vedoucí ke zpoždění lokální absorpce inzulinu. Pravidelné střídání místa vpichu v oblasti podání může pomoci tyto reakce omezit nebo jim předéjit. **Předávkování:** Předávkování inzulinem 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:** 3 pera k jednorázovému použití se zásobními vložkami, které jsou uzavřeny v předplněných perech. Zásobní vložka pera SoloStar obsahuje 1,5 ml roztoku. Zásobní vložka pera DoubleStar obsahuje 3,0 ml roztoku. **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě 2–8 °C (v chladničce). Chraňte před mrazem a před světlem. Po prvním použití může být přípravek uchováván až 6 týdnů při teplotě do 30 °C a mimo dosah přímých zdrojů tepla nebo světla. Používaná pera se nesmí uchovávat v chladničce. **Doba použitelnosti:** Toujeo SoloStar 30 měsíců, Toujeo DoubleStar 24 měsíců. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D- 65926 Frankfurt am Main, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/00/133/033-041. Poslední revize textu: 9.7.2020. Výdej pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek 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.

Reference: **1.** SPC Toujeo®, datum revize textu 9. 7. 2020 **2.** Home PD, et al. *Diabetes Care* 2015;38(12):2217-2225. **3.** Rosenstock J, et al. *Diabetes Care* 2018;41:2147–2154. **4.** Danne T, et al. *Diabetes Care* 2020;43(7):1512–1519. **5.** Riddle MC, et al. *Diabetes Care* 2014;37:2755-2762. **6.** Yki-Jarvinen H, et al. *DiabetesCare* 2014;37:3235-3243. **7.** Bolli GB, et al. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:386-394. **8.** Becker RHA, et al. *Diabetes Care* 2015;38(4):637-43. **9.** Singh R, et al. *Eur Endocrinol* 2018;14:47-51. **10.** Pohmeier H, et al. *J Diabetes Sci Technol* 2017;11:263-269.

Určeno pro odbornou veřejnost. MAT-CZ-2201320 - 1.0 - 1/2023

sanofi

Toujeo®
inzulin glargin 300 U/ml



KAZUISTIKY
v diabetologii

časopis pro diabetology,
endokrinology, interní a praktické lékaře

Ročník 21.
Číslo 1/2023

ISSN 1214-231X
Registrační číslo: MK ČR E 14188

Vydává:
Nakladatelství GEUM, s.r.o.

Redakční rada:
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
(předseda)
as. MUDr. Jan Brož
prof. MUDr. Blanka Brůnová, DrSc.
prof. PhDr. Ivica Gulášová, PhD.
Bc. Vladimíra Havlová
MUDr. Daniela Kallmünzerová
MUDr. Marta Korecová
MUDr. Zuzana Krausová
doc. MUDr. Jozef Michálek, CSc.
prof. MUDr. Marián Mokáš, DrSc., FRCP Edin
prof. doc. MUDr. Oliver Rácz, CSc.
MUDr. Jitřenka Venháčová, CSc.
prof. MUDr. Karel Vondra, DrSc.

Vydavatel:
Nakladatelství GEUM, s.r.o.
Nádražní 66, 513 01 Semily
www.geum.org

Inzertní oddělení:
Jitka Sluková
tel.: +420 606 734 722
e-mail: slukova@geum.org

Redakce:
Kazuistiky v diabetologii
Nakladatelství GEUM, s.r.o.
Mariánská 216, 470 01 Česká Lípa
tel.: +420 721 639 079
e-mail: geum@geum.org
Mgr. Karel Vízner (šéfredaktor)
e-mail: karelvizner@geum.org
Hana Musilová
e-mail: musilovageum.org

Nová média:
Klára Nováková
e-mail: novakova@geum.org

Tisk:
Tiskárna Glos s.r.o.
e-mail: tiskarna@glos.cz

Předplatné:
Bližší informace na www.geum.org

Elektronická verze:
www.kazuistiky.cz

Foto na titulní straně:
Shutterstock

Editorial

Karel Vízner

Umělá inteligence 1

Kazuistika / Case report

Ondřej Vrtal

Kazuistika těhotné pacientky s diabetem 1. typu léčené inzulinovou pumpou s hybridním uzavřeným okruhem

Case report of a pregnant patient with type 1 diabetes treated with hybrid closed loop insulin pump 9

Zpráva / Report

Nový senzor FreeStyle Libre 2 je již k dispozici diabetikům 12

Kazuistika / Case report

Martina Breburdová, Barbora Pavlíková, Zdeněk Rušavý

Uzavřená smyčka MiniMed 780G při běhu půlmaratonu – kazuistiky

Closed loop MiniMed 780G during half-marathon running – case reports 14

Kazuistika / Case report

Petr Maule

Kultophy – mnohočetná efektivita v jedné denní dávce

Kultophy – multiple effectiveness in one daily dose 18

Kazuistika / Case report

David Neumann, Jan Knížek

Jak robustní je robustní technologie?

Zkušenost z užívání hybridní inzulinové pumpy MiniMed 780G

How robust is robust technology?

Experience with the use of the MiniMed 780G hybrid insulin pump 22

Kazuistika / Case report

Markéta Kubíčková

Jak může pacient profitovat z přidání bazálního inzulinu k terapii GLP-1RA

How a patient can benefit from adding basal insulin to GLP-1RA therapy 25



Pořádají:

59. DIABETOLOGICKÉ DNY

26.–29. dubna 2023
Luhačovice



Kazuistika / Case report

Barbora Pavlíková

**Třídenní test hladováním jako pomůcka pro rozhodování
o deeskalaci léčby u dlouholetých diabetiků**

A three-day fasting test as an aid for deciding on treatment

de-escalation in long-term diabetics 27

Kazuistika / Case report

Věra Prýmková

Včasné nasazení gliflozinu ve fixní kombinaci

Early initiation of treatment with gliflozin in a fixed combination 30

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Lyumjev (ultrarychlé lispro) v terapii dětských diabetiků 1. typu

Výsledky studie PRONTO-Peds

Lyumjev (ultrafast lispro) in the treatment of paediatric patients with type 1 diabetes

Results of the PRONTO-Peds study 35

Anotace / Annotation

Ladislav Kabelka – Syndrom křehkosti. Indikace péče, podpora života v nemoci,

komunikační dovednosti 36

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Leqvio (inklisiran) – novinka v terapii dyslipidemie

Leqvio (inclisiran) – a novelty in the therapy of dyslipidaemia 39

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Fiasp v reálné klinické praxi u diabetiků 1. typu

Výsledky studie GoBolus

Fiasp in real clinical practice in type 1 diabetes

Results of the GoBolus study 42

Upoutávka / Invitation

9th International Symposium on the Diabetic Foot 43

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Chytrá pera u diabetiků 1. typu

Výsledky švédské observační studie

Smart pens in type 1 diabetes

Results of a Swedish observational study 44

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Inzulín Toujeo (glargin 300 U/ml) – klinické studie a reálná praxe

Toujeo insulin (glargine 300 U/mL) – clinical studies and real practice 46

Mýty, omyly a pravdy v diabetologii

26.–27. května 2023
Hotel Bezděz, Staré Splavy



Výstava / Exhibition

Karel Vízner

Vlny na Vltavě 50

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Mortalita a kardiovaskulární morbidita diabetiků 2. typu

Výsledky studie ze Švédského národního registru

Mortality and cardiovascular morbidity in type 2 diabetics

Results of a study based on data from the Swedish National Register 51

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Sitagliptin v roce 2023

Sitagliptine in the year 2023 57

Seriál / Series

Karolína Hlavatá

Hypertenze

Hypertension 63

Endokrinologie / Endocrinology

Kazuistika / Case report

Martin Bajer, Joao Fortunato, Zdeněk Bureš, Jan Maňák, Vladimír Blaha

Hyperkalcemie a hypetriglyceridemie – časované bomby pro pankreas

Hypercalcaemia and hypertriglyceridaemia – timed bombs for pancreas 65

Umělá inteligence

Editorial

O umělé inteligenci (AI) se hovoří čím dál tím více. V praxi ji využíváme zcela běžně ani o tom nevíme. Dost často rozhoduje o tom, co budeme číst, nakupovat a někdy i o tom, co si budeme myslet. Jedním z nejdiskutovanějších témat v této oblasti je nakolik a kdy bude schopna nahradit lidskou práci.

Chodíváme se ženou ráno do práce pěšky a dnes při té ranní procházce má drahá polovice nadhodila otázku, zda by již dnes byla AI schopna například uspokojivě generovat beletrii a nahradit tak spisovatele. Zasmál jsem se, protože podle mého názoru by to bylo možné (bez ztráty kvality) u 99,9 % současné televizní, rozhlasové a knižní produkce (tzv. konzumní literatury). Zbylou desetinu procenta bych vyhradil skutečným spisovatelům (ale možná nadsazují a skutečné literatury je významně méně).

Ale červík pochybností už hlodal, jak to s tou umělou inteligencí je doopravdy? A poznáme její produkty? Nakolik jsme schopni alespoň vytušit stopy AI v našich životech, práci, našem směřování?

Zaměřil jsem se na psané slovo a generování textu a zkusil jsem si najít jeden z mnoha projektů AI dostupný pro chatování v českém jazyce, podívat se mu na zoubek a popovídat si s ním. Potvrdil jsem si svůj předpoklad, že AI je geniální. Je géníem průměrnosti. Velmi připomíná politiky. V polovině případů se odpovědi (po zvážení pro a proti) vlastně vyhne a naznačí, že vaše otázka je vlastně úplně špatná, ve zbylých případech potvrdí převažující mainstreamový názor vč. argumentace.

Posuďte sami, jak by umělá inteligence napsala úvodník do odborného lékařského časopisu v diabetologii:

Vážení kolegové,

s radostí Vám přinášíme nejnovější vydání našeho odborného časopisu věnovaného diabetologii. Tento časopis je nejen důležitým zdrojem informací pro diabetology a další zdravotnické profesionály, ale také pro pacienty, kteří trpí diabetem nebo jsou ohroženi jeho vznikem (tady chatbot trochu ulétl k realitě v USA, u nás společný časopis pro lékaře a pacienty komplikuje zákon o reklamě).

V tomto vydání se zaměřujeme na aktuální výzkum v oblasti diabetologie, včetně nových přístupů k léčbě a prevenci diabetu. Přinášíme Vám také přehled nejnovějších klinických studií a informací o moderních technologiích pro léčbu diabetu, jako jsou inzulinové pumpy a glukózosé senzory.

Mimo to se v tomto vydání věnujeme také rostoucímu významu životního stylu a výživy pro řízení diabetu, a přinášíme vám návody a tipy pro zdravý životní styl a prevenci vzniku diabetu.

Doufáme, že toto vydání Vám přinese užitečné informace pro Vaši práci v oblasti diabetologie. Děkujeme Vám za Vaši podporu a přeje Vám příjemné čtení.

Nepřijde Vám to povědomé? Nečetli jste už takto přínosný editorial v nějakém lékařském časopise? Jistě, v každém druhém... Ale nejen tam. Zkuste se podívat třeba na stránky farmaceutických firem. Uvidíte obrázky šťastných lidí a dozvíte se obecné fráze o vývoji vědy, lidském pokroku a jak společensky odpovědná daná firma je a kolik vysadila stromů. Konkrétních informací (třeba o tom, kdy přijdou na trh s novým lékem a kolik bude stát) čistá nula.

Že by už řadu lidí AI v reálu nahradila? A nepíšou ty úvodníky, firemní informace, newslettery, novinové články a další texty už chatboti? Výše uvedený úvodník trval chatbotovi méně než sekundu a přitom nikoho neurazil ani nezmatl... (čemuž doporučuje AI se v úvodníku vyhnout).

Nejsem si jist. Ale je to ta lepší možnost. To druhou, horší, je, že je píšou živí lidé.

S přáním krásného jara

Karel Vízner
šéfredaktor



Kazuistika těhotné pacientky s diabetem 1. typu léčené inzulinovou pumpou s hybridním uzavřeným okruhem

Ondřej Vrtal

Diabetologické centrum, Nemocnice České Budějovice, a.s.

Souhrn

V kazuistice je popisován průběh léčby pacientky s diabetem 1. typu v pregestační přípravě, během těhotenství, v průběhu porodu a po porodu. Cukrovka pacientky byla dlouhodobě špatně kompenzovaná i při použití senzorů ke kontinuální monitoraci glukózy v podkoží. Inzulín je aplikován pomocí jednorázových inzulinových per. V rámci pregestační přípravy byla zahájena léčba pomocí inzulinové pumpy s postupným upgradem a nastavením hybridní uzavřené smyčky. Patientka měla hybridní uzavřenou smyčku (HCL) ponechánu i v průběhu porodu i těsně po porodu.

Summary

Case report of a pregnant patient with type 1 diabetes treated with hybrid closed loop insulin pump

In this case report I describe how I treat a type 1 diabetes patient in pregestational period, during pregnancy, during and after giving birth. Her diabetes control was quite poor for a long time, even though the patient uses continuous glucose monitoring with glucose alarms. Standard insulin pens are used as well. During pregestational period we started insulin pump treatment and we upgraded the insulin pump software from Basal-IQ to Control-IQ later on. And so we used hybrid closed loop insulin pump system during and after giving birth without any interruption.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 1. typu
- gravidita
- kontinuální monitorace glukózy
- inzulinové pumpy s hybridní uzavřenou smyčkou

Keywords

- type 1 diabetes mellitus
- gravidity
- continuous glucose monitoring
- insulin pumps with hybrid closed loop system

Úvod

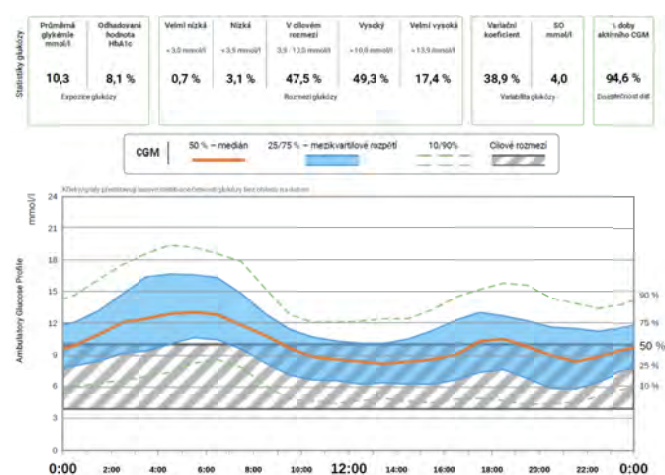
V posledních několika málo letech máme možnost používat při léčbě diabetiků 1. typu inzulinové pumpy s hybridními uzavřenými smyčkami. Dle klinické praxe i klinických studií¹ je kompenzace diabetu na těchto systémech výrazně zlepšena. K největšímu zlepšení kompenzace dochází zejména v noci, kdy do vlastního systému pacient nezasahuje jídlem či fyzickou aktivitou. První moderní oficiální systémy s hybridní uzavřenou smyčkou použité v České republice jsou systémy Control-IQ v inzulinové pumpě Tandem a systém MiniMed 780G. Tyto systémy nejsou oficiálně schváleny k použití v těhotenství pro nedostatek dat a nedostatek klinických studií. Přesto je čím dál častěji v těhotenství používáme, a to velmi často s dobrými výsledky, jak popisují v této kazuistice.

Kazuistika

Popisují případ 30leté pacientky, které byl v šesti letech věku diagnostikován diabetes mellitus 1. typu. Drží bezlepkovou

dietu pro celiakii. Patientka je obézní, její BMI se pohybuje kolem 35 kg/m². Patientka plánovala těhotenství, zatím je bezdětná. Nemá diabetické komplikace. Hypoglykemie poznává

Obr. 1: Výsledky CGM při léčbě inzulinovými pery



bezpečně, těžkou v dospělosti neměla. V minulosti byla léčena inzulinovou pumpou, nyní si aplikuje inzulin jednorázovými pery, ale používá kontinuální monitoraci glukózy pomocí senzorů Dexcom G6. Kompenzace diabetu byla vstupně prekon-
 cepčně velmi špatná (obr. 1).

Při hodnocení senzorů vidíme vzestupy glykemií v pozdním odpoledni, večer a zejména v noci. Uspokojivé glykemie jsou dopoledne a v brzkém odpoledni, kdy je pacientka v práci, pohybuje se a pravidelně se stravuje s relativně správným poměrem živin. Při kontrole jídelníčku u pacientky ve večerních hodinách dominují jídla s vysokým obsahem tuků a cukrů (např. Lipánky, zmrzlina, jahody se šlehačkou, hranolky apod.).

U pacientky byla postupně provedena celková edukace včetně edukace nutriční terapeutkou a dále jsme se rozhodli pro nasazení inzulinové pumpy. Zvolili jsme pumpu Tandem t:slim X2, protože tento přístroj je kompatibilní se senzory Dexcom G6, které již pacientka používá. Zpočátku byla použita pumpa se softwarem Basal-IQ, kdy inzulinová pumpa vypíná podávání inzulinu před hroící hypoglykemií a opět sama ob-

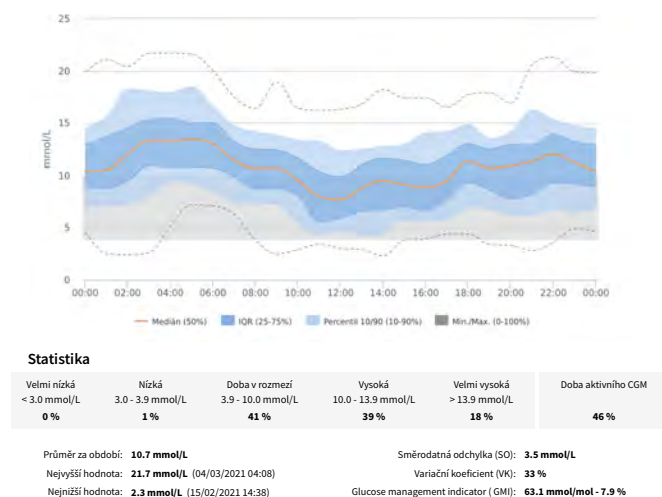
novuje dodávky inzulinu. Cílem ovšem byl postupný upgrade na software Control-IQ, což je plnohodnotná hybridní uzavřená smyčka.

Při nasazení inzulinové pumpy byla kompenzace diabetu stejně špatná (obr. 2) jako při použití per, ale postupně došlo ke zlepšování stavu. Pacientka se zdokonalila v počítání sacharidů. Pumpu jsme dále upravedli na funkci Control-IQ. Při jeho recentním spuštění došlo ihned k dalšími dílčímu zlepšení kompenzace nemoci (obr. 3), které bylo ovšem nedostatečné, byla nutná další úprava nastavení inzulinové pumpy.

Nastavení inzulinové pumpy bylo dále upravováno, provedli jsme další edukaci, kompenzace cukrovky se výrazně zlepšila (obr. 4). Pacientka nám sdělila, že je těhotná, a proto bylo při vyhodnocování senzorů přepnuto cílové rozmezí glukózy na 3,5–7,8 mmol/l (obr. 5).

Vzhledem k nutnosti velmi těsné kompenzace v těhotenství jsme dále pokračovali v častých klinických kontrolách a úpravách inzulinové pumpy, zejména rapidním snižování korekčního

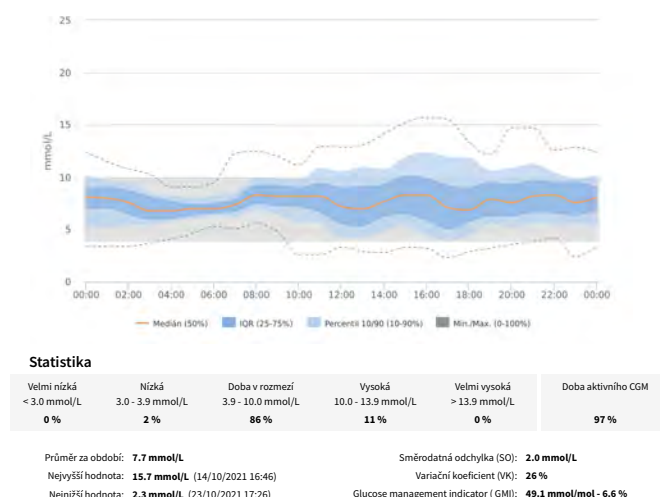
Obr. 2: Výsledky CGM při nově nasazené inzulinové pumpě



Obr. 3: CGM při nově aktivované funkci Control-IQ na inzulinové pumpě



Obr. 4: CGM po četných úpravách nastavení inzulinové pumpy



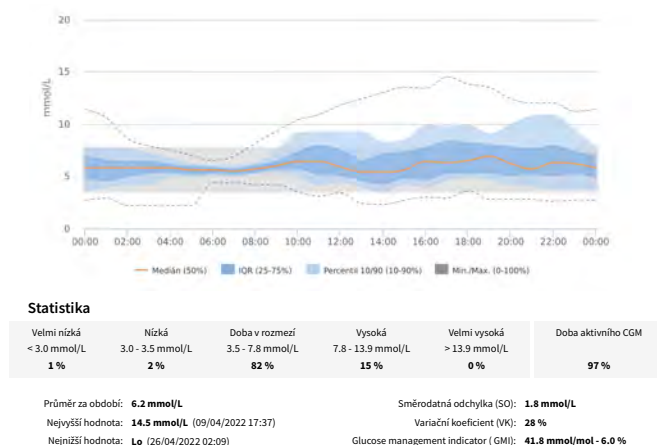
Obr. 5: Vyhodnocení CGM v cílových rozmezích glukózy v těhotenství



Obr. 6: CGM v průběhu těhotenství



Obr. 7: CGM v průběhu těhotenství

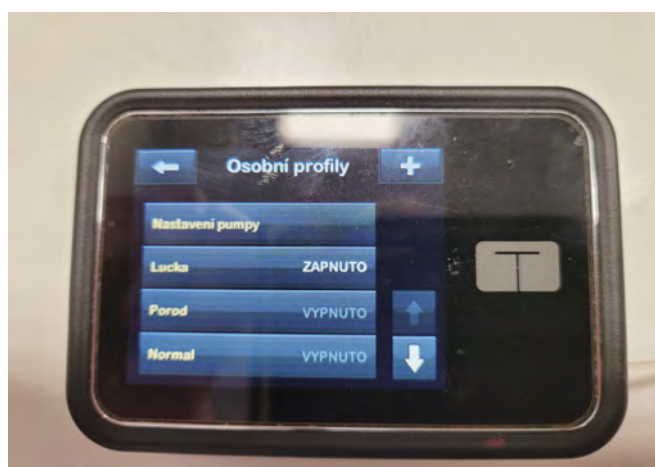


faktoru čili citlivosti na inzulín. Postupně se nám podařilo vše zvládnout a pacientka měla téměř ideální kompenzaci své nemoci v těhotenství (obr. 6, 7). Dle vyhodnocení glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) se pacientka dostávala z velmi špatných hodnot kolem 70 mmol/mol, kdy ještě pacientka nebyla léčena inzulínovou pumpou na 50 mmol/mol ještě pregestačně, ale již s inzulínovou pumpou. Během těhotenství se pacientka dostala až na hodnoty kolem 40 mmol/mol.

S pacientkou jsme se dále domlouvali na strategii inzulínoterapie během porodu a těsně po porodu. Na inzulínové pumpě byly nastaveny různé profily s různě nastavenou bazální dávkou inzulínu a citlivostmi na inzulín (obr. 8). Pacientka si přepnula profil během porodu, kdy jí zejména těsně po porodu rapidně klesla inzulínová rezistence. Dále několik dní po porodu byla pumpa přepnuta do profilu, který byl nastaven podobně jako profil před těhotenstvím.

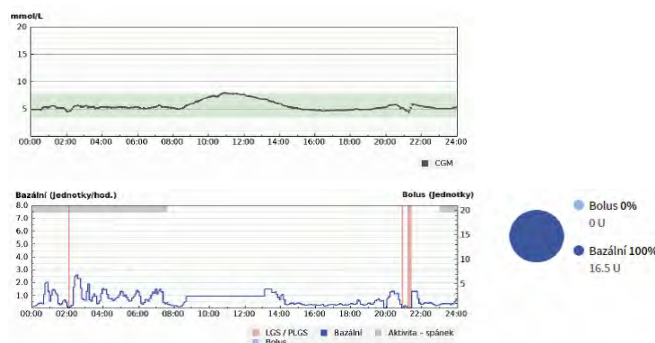
Porod pacientky probíhal standardně, porodník indikoval porod sekci, pacientka se domluvila s anesteziologem na spinální anestezii, byla tedy celou dobu porodu při vědomí a s pomocí anesteziologa a anesteziologické sestry byly kontrolovány glykemie. Pacientka byla celou dobu připojena na inzulínové pumpě a glukózovém senzoru. Na začátku porodu si pacientka

Obr. 8: Osobní profily v nastavení inzulínové pumpy



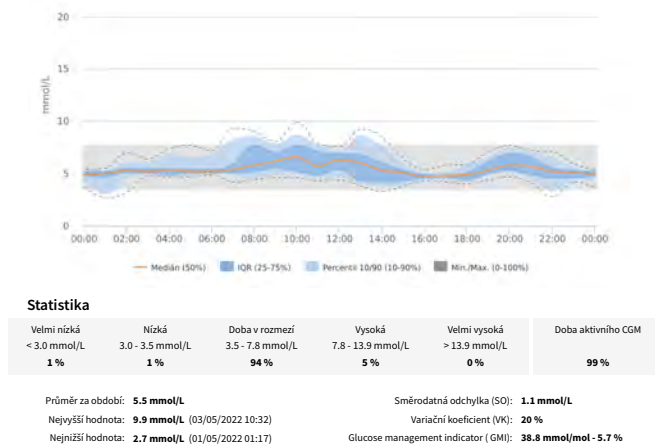
Zdroj obrázku: archiv autora

Obr. 9: Záznam CGM a inzulínové pumpy během porodu



změnila profil na pumpě na profil POROD, který jsem jí na pumpě přednastavil. V režimu POROD jsem trojnásobně zvýšil citlivost na inzulín čili korekční faktor a o polovinu jsem snížil nastavení bazálu. Během porodu (obr. 9) a v krátkém cca tří-denním poporodním období (obr. 10) pacientka všechno zvládla, neměla žádnou těžkou hypoglykemií a HCL udržovala velmi příznivé hladiny glukózy. Nejdůležitější ovšem je, že se pacientce narodilo zdravé dítě. Novorozeneček neměl žádnou závažnou hypoglykemií a hned po porodu velmi dobře prosperoval.

Obr. 10: Záznam CGM porodu a 3 dnů po porodu



Diskuse

Již v pregestační přípravě a stejně tak i v těhotenství je zcela zásadní co nejlepší kompenzace diabetu u našich pacientek. Na prostým základem a standardem se již před lety staly senzory ke kontinuální monitoraci glukózy, které by měla každá diabetička 1. typu v prekoncepční přípravě i v těhotenství a během porodu používat. Nasazení inzulinové pumpy bylo více individuální záležitostí dle konkrétních potřeb pacientek a možností diabetologického centra. S nástupem nových inzulinových pump s hybridními uzavřenými smyčkami vyvstala otázka jejich použití v těhotenství. V ČR první použité systémy Control-IQ a MiniMed 780G nemají schválení pro použití u těhotných z důvodu nedostatku dat. Proto jejich použití v těchto případech bylo jistě výzvou.

Závěr

V kazuistice popisují případ použití inzulinové pumpy Tandem t:slim X2 se systémem Control-IQ k léčbě pacientky s diabetem 1. typu v pregestační přípravě, v těhotenství i během vlastního

porodu a poporodně. Pacientka celou dobu maximálně využívala senzory CGM a měla zapnutou hybridní uzavřenou smyčku. I přes počáteční mírné obavy musím konstatovat, že léčba byla velmi úspěšná. Kompenzace diabetu se dostala do cílových hodnot. Během porodu byla prakticky celou dobu normoglykemie a poporodní průběh byl také velmi uspokojivý.

Literatura

1. Brown, S. A., Kovatchev, B. P., Raghinaru, D. et al.; iDCL Trial Research Group. Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 381, 18: 1707–1717, 2019.

MUDR. ONDŘEJ VRTAL
Diabetologické centrum
Nemocnice České Budějovice, a.s.
B. Němcové 585/54
370 01 České Budějovice
e-mail: ondra.vrtal@seznam.cz

zpráva

Nový senzor FreeStyle Libre 2 je již k dispozici diabetikům

Společnost Abbott informovala, že i na českém trhu je již k dispozici nový senzor FreeStyle Libre 2. Senzor aktualizuje hodnoty koncentrace glukózy každou minutu a ukládá data až 8 hodin v patnáctiminutových intervalech. Funguje po dobu až 14 dní. Novinkou verze FreeStyle Libre 2 jsou volitelné alarmy. Pro alarm při nízké hladině glukózy je možné nastavit rozmezí 3,3–5,6 mmol/l, pro alarm při vysoké hladině glukózy pak 6,7–22,2 mmol/l. Dalším alarmem je pak upozornění na ztrátu signálu mezi senzorem a mobilním telefonem. Alarmy mohou mít zvukovou či vibrační podobu a výrobce je doporučuje nastavovat ve spolupráci s ošetřujícím lékařem.

Integrovanou digitální platformu pak představuje aplikace LibreLink, která je určena ke sledování a sdílení dat, nově nejen ze senzoru (původního FreeStyle Libre i nového FreeStyle Libre 2), ale i z chytrých per NovoPen 6 a NovoPen Echo Plus.

kviz

Uzavřená smyčka MiniMed 780G při běhu půlmaratonu – kazuistiky

Martina Breburdová, Barbora Pavlíková, Zdeněk Rušavý

I. interní klinika FN Plzeň a Lékařská fakulta UK v Plzni

Souhrn

Fyzická aktivita by měla být běžnou součástí dne každého člověka, pacientů s diabetem nevyjímaje. Realita je bohužel odlišná, doporučení České diabetologické společnosti, tedy provádění fyzické aktivity alespoň 150 minut týdně, splňuje jen velmi málo našich pacientů. Někteří pacienti udávají jako důvod, proč pravidelně nesportují, obtížný management svého diabetu, se zvýšením množství hypoglykemií i hyperglykemií. Přínosem pro tyto pacienty může být kromě pečlivé edukace i inzulinová pumpa Medtronic MiniMed 780G s algoritmem SmartGuard. Uvedené kazuistiky ukazují efektivitu této pumpy u dvou pacientek s diabetes mellitus 1. typu (DM) při běhu půlmaratonu.

Summary

Closed loop MiniMed 780G during half-marathon running – case reports

Physical activity should be a regular part of every person's day, including patients with diabetes. Unfortunately, the reality is different. Very few of our patients meet the recommendations of the Czech Diabetes Society, i.e. physical activity of at least 150 minutes per week. Some patients state that the reason why they do not exercise regularly is the difficult management of their diabetes, with an increase in the number of hypoglycaemias and hyperglycaemias. In addition to careful education, the Medtronic MiniMed 780G insulin pump with the SmartGuard algorithm can be of benefit to these patients. The following case reports show the effectiveness of this pump in two patients with type 1 diabetes mellitus while running a half-marathon.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 1. typu
- hybridní uzavřená smyčka
- MiniMed 780G
- fyzická aktivita
- půlmaraton

Keywords

- type 1 diabetes mellitus
- hybrid closed loop
- MiniMed 780G
- physical activity
- half-marathon

Úvod

Pravidelná fyzická aktivita, pohyb, cvičení, sport, relaxace. I tyto činnosti by měly být neodmyslitelnou součástí léčby diabetes mellitus jakéhokoli typu. Samozřejmě neplatí, že pro všechny pacienty jsou vhodné veškeré formy fyzické aktivity, nějaká forma pohybu by však měla být součástí jejich každodenní rutiny. Česká diabetologická společnost, ale i mezinárodní diabetologická guidelines doporučují dosažení alespoň 150 minut aerobního cvičení střední až vysoké intenzity za týden, rozložené nejméně do tří dnů v průběhu týdne, rozestupy mezi cvičením by neměly být delší než dva dny. Dále je doporučeno provádět 2–3× týdně odporovou fyzickou aktivitu (posilování) a dále 2–3× týdně cviky na flexibilitu a rovnováhu (zejména u starších pacientů). Navzdory jasným doporučením je situace zcela odlišná. Doporučené fyzické aktivity dosahuje pouze malé procento pacientů s diabetem, dle studie na více než 18 000 pacientech s DM 1. typu z roku 2015, sportuje alespoň 2× týdně pouze 20 % pacientů, 60 % pacientů dokonce nesportuje vůbec. Není překvapující, že u nesportujících pacientů byl mnohonásobně vyšší výskyt obezity.

Navzdory významnému benefitu sportování (pravidelná fyzická aktivita má pozitivní vliv na kompenzaci diabetu, výskyt chronických komplikací diabetu včetně ovlivnění kardiovaskulárních rizik, zlepšení kondice, zvýšení poměru svalové hmoty na úkor tukové tkáně, předchází rozvoji obezity, zlepšuje psychický stav, stav kognice, zlepšuje kvalitu spánku a mnoho dalšího) je sport pro diabetiky závislé na inzulinu jistou výzvou. Dle studií sice zlepšuje kompenzaci diabetu, na druhou stranu zvyšuje riziko zvýšení lability diabetu – může vést ke vzniku hypoglykemie i hyperglykemie. Velmi důležitá je tak pečlivá, cílená edukace našich pacientů, aby je například výskyt hypoglykemie od pravidelného cvičení neodradil.

U pacientů závislých na inzulinu je jedním z nejdůležitějších opatření ke snížení rizika vzniku hypoglykemie dostatečně častá kontrola glykemie, úprava dávky inzulinu a adekvátní příjem sacharidů před, v průběhu i po fyzické aktivitě.

Podat ucelené informace ohledně úprav léčby diabetu během fyzické aktivity s respektem k typu aktivity (aerobní vs. an-aerobní – odporová), typu léčby a individuálním cílům, je velmi obtížné během standardní ambulantní kontroly našich pacientů. V našem diabetologickém centru I. interní kliniky FN

Plzeň je téma fyzické aktivity důležitou součástí každého rekondičního pobytu pořádaného pro pacienty. V roce 2019 jsme dali také dohromady skupinku asi 20 pacientů s diabetes mellitus 1. typu, se kterými jsme po tříměsíčním tréninku běhu a několika teoretických edukacích uběhli první půlmaraton. V letošním roce 2022 jsme po nucené dvouleté pauze kvůli pandemii covid-19 na tuto tradici navázali.

Uvedené kazuistiky přinášejí výsledky dvou žen, které uběhly půlmaraton a zároveň ke své léčbě používají uzavřenou smyčku pumpy Medtronic MiniMed 780G. Obě zdolaly půlmaraton i před dvěma lety, tehdy s pumpou MiniMed 640G a funkcí prediktivního zastavení před hypoglykemií.

Půlmaraton

Půlmaraton je oblíbený běžecký závod na vzdálenost 21,0975 km, což činí přesnou polovinu maratonského běhu (vzdálenost z Marathónu do Athén). Tento závod je poměrně populární i mezi relativními běžeckými amatéry – je sice dostatečně dlouhý, aby byl výzvou, nevyžaduje ale takovou přípravu jako na celý maraton. Doporučená běžecká příprava jsou asi tři měsíce pravidelných tréninků. Světový rekord v běhu půlmaratonu činí 57 minut 31 sekund, český rekord 1 hodina, 1 minuta a 31 sekund, u žen jsou rekordní časy asi o 5 minut delší. Průměrná rychlost běžců těchto rekordů činila asi 22 km/hod.

Asi Vás nepřekvapí, že s takovými časy naši pacienti závod nezdolali, na druhou stranu se závodu zúčastnil i amatérský nadšený běžec s DM 1. typu, který 21 km zdolal v nádherném čase 1 hodina a 14 minut a obsadil tak 6. místo v celkovém pořadí závodu, od vítězství nad více než 1 400 běžci ho dělily necelé tři minuty. Výsledky našich (ne)běžců (před zahájením tréninků nikdo z účastníků pravidelně neběhal) se pohybovaly mezi 2 hodinami a 2 hodinami a 30 minutami.

Inzulínová pumpa Medtronic MiniMed 780G a fyzická aktivita

Tato inzulinová pumpa se systémem uzavřené smyčky SmartGuard a bezkalibračním senzorem Guardian 4 nabízí svým uživatelům samostatnou regulaci výdeje bazálního inzulínu a malých autokorekčních bolusových dávek. Automatický systém dle předvídané glykemie upravuje dávku inzulínu – při predikované glykémii < 4,4 mmol/l vypíná bazální dávku inzulínu, při glykémii > 6,7 mmol/l podává automatický korekční bolus. Algoritmus má schopnost se učit na základě reakce glykemie v průběhu předchozích několika dnů, některé parametry nastavení pumpy jsou tak určeny algoritmem – citlivost na inzulín a bazální dávka inzulínu. Uživatel, respektive jeho lékař, má možnost výběru cílové glykemie mezi glykemiemi 5,5; 6,1; nebo 6,7 mmol/l. Volitelné jsou též parametry – doba aktivního inzulínu (optimum pro nastavení je 2–3 hodiny) a sacharidový poměr. Díky těmto mechanismům přispívá inzulinová pumpa MiniMed 780G ke zvýšení času v cílovém rozmezí glykemie a tím ke zlepšení kompenzace diabetu.

Použití pumpy Medtronic MiniMed 780G je vhodné i u sportujících pacientů, management „přípravy glykemie“ na aktivitu je ovšem mírně odlišný oproti standardním možnostem léčby. Asi 30–60 minut před zahájením aerobní fyzické ak-

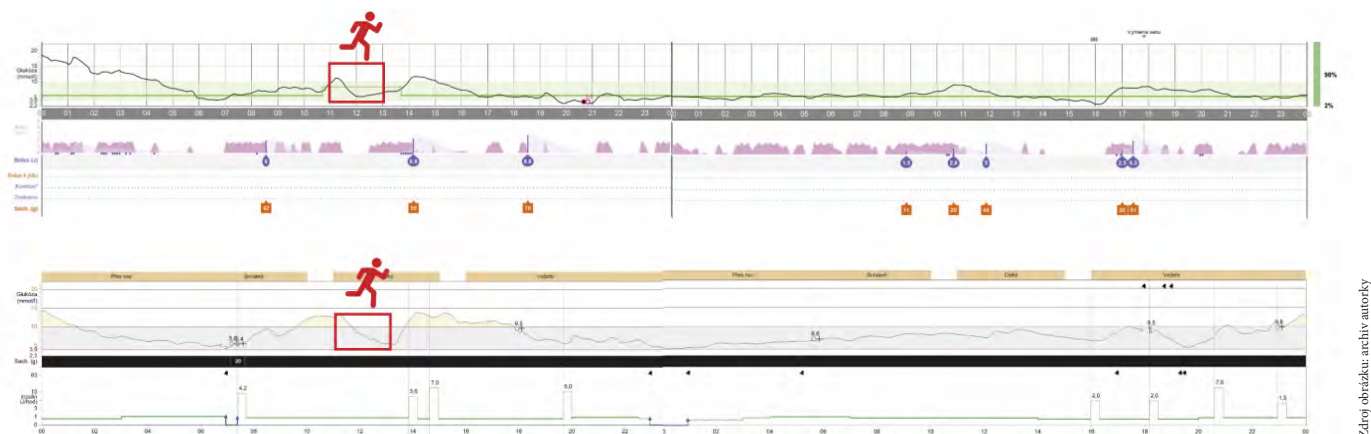
tivity je vhodné zapnout dočasný cíl glykemie – fixně nastaven na glykémii 8,3 mmol/l, při zapnutí módu nedochází k aplikaci autokorekčních bolusů. I při nastaveném režimu „sport“ je vhodné doplňování sacharidů, zvláště při aktivitě trvající déle než 30 minut nebo při vysoké inzulinemii. Vhodná je redukce bolusu už na jídlo, které je konzumováno méně než 2,5 hodiny před plánovaným cvičením, je doporučena redukce asi o 20–50 %, v praxi to tedy znamená, že pacient zadá pouze 50–80 % snědených sacharidů. Sacharidy konzumované bezprostředně před a během fyzické aktivity, které slouží k úpravě glykemie, není vhodné krýt bolusem, pacient je tedy do algoritmu nezadá. Při aerobní či smíšené fyzické aktivitě trvající déle než 30 minut je vhodné konzumovat asi 15–30 gramů sacharidů každých 30–60 minut. Při hyperglykémii během odporové nebo intenzivní aktivity je vhodné podat pouze redukovanou dávku bolusu (cca o 50 %). Dočasný cíl je vhodné kvůli riziku vzniku hypoglykemie ponechat nastavený asi 1–2 hodiny po skončení aktivity, v případě hyperglykemie je vhodné podat pouze redukovanou dávku bolusu. Jelikož zvýšená citlivost na inzulín přetrvává až 24 hodin po skončení aktivity, může být u pacientů s vyšším rizikem vzniku hypoglykemie vhodné ponechat nastavený dočasný cíl, ev. nastavit vyšší cílovou glykémii na 6,1 a 6,7 mmol/l na celou noc.

Kazuistika č. 1

První kazuistika nám ukazuje půlmaraton 45leté ženy s DM 1. typu (onemocnění diagnostikováno v roce 2006), pacientka je bez chronických komplikací diabetu, bez jiných komorbidit. Pacientka je uspokojivě kompenzovaná s glykovaným hemoglobinem (HbA_{1c}) 48 mmol/mol, dle senzoru rtCGM čas v cílovém rozmezí dosahuje asi 83 %, dle senzoru je pacientka prakticky bez hypoglykemií. Pacientka je léčena pomocí hybridní uzavřené smyčky MiniMed 780G od října 2021, před tím používala pumpu s prediktivním vypínáním před nízkou glykemií MiniMed 640G. Nastavení MiniMed 780G: cílová glykemie 5,5 mmol/l, doba aktivního inzulínu 2 hodiny.

Průběh sportovního dne: Pacientka předešlý večer byla na rodinné oslavě s rautovým občerstvením, z tohoto důvodu noc před závodem strávila v hyperglykémii 2. stupně, automatická funkce SmartGuard s mikrobolusy v průběhu noci dostala křivku glykemie do cílové hladiny. Pacientka snídala asi tři hodiny před začátkem závodu, zadala správné množství gramů sacharidů. Před závodem pacientka nastavila dočasný cíl glykemie, dále snědla 40 g sacharidů ve formě fruktózy a malto-dextrinu, v průběhu 2. hodiny závodu dalších 80 gramů sacharidů. Do bolusového kalkulátoru žádný z těchto sacharidů nezadávala. Po celou dobu závodu byla pacientka v cílovém rozmezí glykemie, ke konci závodu glykemie i přes vysoký příjem rychlých sacharidů poklesla, nikoli však do hypoglykemie. V dalším průběhu dne pacientka zadávala správné množství sacharidů. Pro vysokou citlivost k inzulínu po déletrvající vysoce intenzivní fyzické aktivitě byla téměř po celý zbytek dne zastavena bazální dávka. Pacientka uběhla půlmaraton v čase 2 hodiny a 9 minut, během závodu měla průměrnou glykémii 7,3 mmol/l, nejnižší byla 5,2 mmol/l, nejvyšší 11,2 mmol/l.

Obr. 1: Grafy glykemií v závodní den půlmaratonu a den poté u pacientky z kazuistiky č. 1, čas půlmaratonu označen obrázkem



Zdroj obrázku: archiv autorů

Půlmaraton v r. 2022 s pumpou MiniMed 780G (nahore)
Půlmaraton v r. 2019 s pumpou Minimed 640G (dole)

V roce 2019 pacientka uběhla stejný závod s pumpou MiniMed 640G. Vidíme podobný graf glykemie v průběhu závodu, po počáteční hyperglykémii 13,3 mmol/l došlo i přes příjem 108 g sacharidů k poklesu glykemie na 5,3 mmol/l, průměrná glykemie během závodu byla 8,4 mmol/l. Po závodě došlo k vzestupu glykemie, po její korekci se však v dalších 24 hodinách pohybovala v cílovém rozmezí.

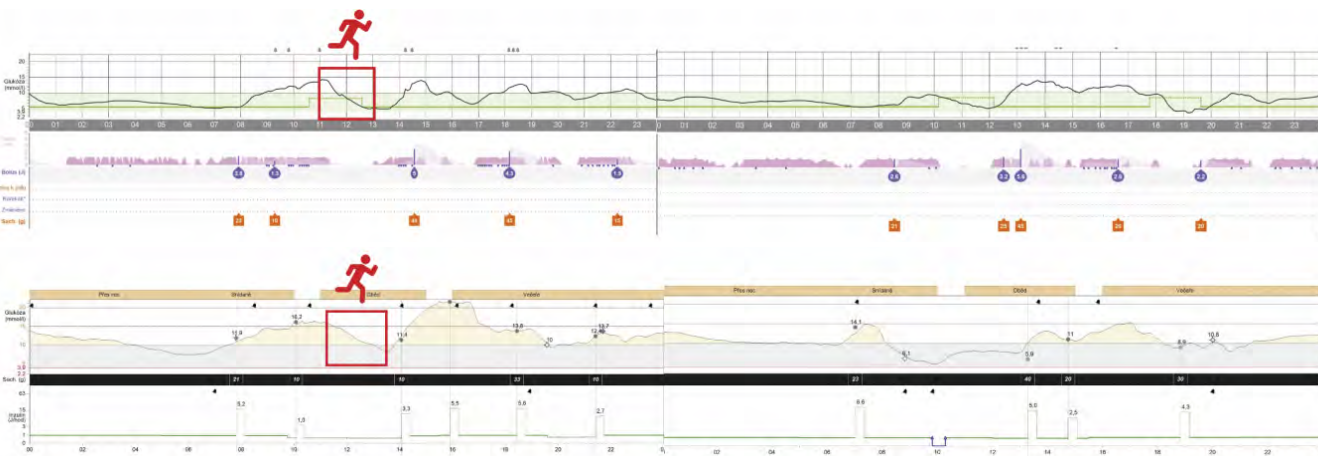
Kazuistika č. 2

Druhá kazuistika představuje 32letou ženu, s diabetem diagnostikovaným v roce 1999, bez chronických komplikací diabetu, s léčenou hypotyreózou, bez dalších komorbidit. Pacientka dosahuje rovněž výborných výsledků kompenzace diabetu s HbA_{1c} 47 mmol/mol, čas v cílovém rozmezí na léčbě smyčkou MiniMed 780G dosahuje 82 %, pacientka je téměř bez hypo-

glykemií. Touto inzulinovou pumpou je pacientka léčena od srpna 2021, předtím používala pumpu MiniMed 640G. Nastavení MiniMed 780G: cílová glykemie 5,5 mmol/l, doba aktivního inzulinu 2 hodiny.

Před závodem pacientka ponížila přijímané sacharidy, do bolusového kalkulátoru zadala pouze 70 % sněžených sacharidů, z tohoto důvodu došlo před závodem k vzestupu glykemie na maximální hodnotu 14,3 mmol/l, asi 30 minut před závodem pacientka nastavila dočasný cíl. V průběhu závodu došlo k poklesu glykemie na hodnotu 4,9 mmol/l, pacientka přijala 75 g sacharidů ve formě fruktózy, maltodextrinu, sacharózy a polysacharidů obsažených v pečivu. Závod zvládla zaběhnout v čase 2 hodiny a 3 minuty. Bezprostředně po závodě došlo během sněžení sacharidů bez zadání do bolusového kalkulátoru, tedy bez podání bolusu, k hyperglykémii 14 mmol/l, poté díky automatické korekci došlo ke stabilizaci glykemie a poklesu do cí-

Obr. 2: Grafy glykemií v závodní den půlmaratonu a den poté u pacientky z kazuistiky č. 2, čas půlmaratonu označen obrázkem



Zdroj obrázku: archiv autorů

Půlmaraton v r. 2022 s pumpou MiniMed 780G (nahore)
Půlmaraton v r. 2019 s pumpou Minimed 640G (dole)

lových hodnot. V dalším průběhu 24 hodin dosahovala pacientka svých průměrných hodnot glykemie i času v cílovém rozmezí.

V roce 2019 uběhla pacientka stejný závod, na první pohled však s výrazně větší variabilitou glykemie. Na počátku závodu měla pacientka glykemii 16,2 mmol/l, v průběhu závodu došlo při příjmu 60 g sacharidů k poklesu glykemie na 8,2 mmol/l. Po závodu ovšem došlo k velmi výraznému vzestupu glykemie nad 20 mmol/l. V následných 24 hodinách došlo k jejímu poklesu, přesto se držela nad hranicí 10 mmol/l.

Závěr

Poměrně často slyším od pacientů, že si nepřejí léčbu inzulinovou pumpou, protože rádi sportují a pumpa by jim překážela. Dle pacientů, kteří však pumpu i při sportu používají, její benefity stran zlepšení kompenzace a usnadnění managementu diabetu a tím zlepšením kvality života, výrazně převyšují nad fyzickým nepohodlím. Uvedené kazuistiky ukazují, že sportování s pumpou MiniMed 780G a algoritmem SmartGuard (po předchozí pečlivé edukaci) je bezpečné, výrazný benefit přináší také v následujících 24 hodinách po fyzické aktivitě, kdy omezuje čas strávený v hypoglykemii i hyperglykemii a zvyšuje čas v cílovém rozmezí.

Výzkum byl podpořen Grantovou agenturou Univerzity Karlovy (projekt č. 442220).

Literatura

1. Horová, E., Breburdová, M., Fejfarová, V. et al. Doporučení pro fyzickou aktivitu a diabetes mellitus České diabetologické společnosti ČLS JEP, 2022. (online: www.diab.cz)
2. Bohn, B., Herbst, A., Pfeifer, M. et al.; DPV Initiative. Impact of physical activity on glycemic control and prevalence of cardiovascular risk factors in adults with type 1 diabetes: a cross-sectional multicenter study of 18,028 patients. *Diabetes Care* 38, 8: 1536–1543, 2015.
3. Silva, J. D., Lepore, G., Battelino, T. et al. Real-world performance of the MiniMed 780G system: first report of outcomes from 4120 users. *Diabetes Technol Ther* 24, 2: 113–119, 2022.

MUDr. MARTINA BREBURDOVÁ
I. interní klinika, LF UK a FN Plzeň
Alej Svobody 923/80
323 00 Plzeň

Kazuistiky v diabetologii online připravily samostatné téma věnované léčbě diabetu pomocí duálního agonisty GIP/GLP-1 (tirzepatidu). Postupně uveřejňují také výsledky významných klinických studií fáze III klinického zkoušení.

SURPASS-1

NCT03954834

monoterapie tirzepatidem vs. placebo

Tirzepatid u diabetiků 2. typu, kteří dosud nebyli léčeni injekční antidiabetickou terapií.



SURPASS-2

NCT03987919

přidáno k metforminu,
tirzepatid **vs. semaglutid** (1 mg s.c. 1x týdně)

Tirzepatid u diabetiků 2. typu nedostatečně kontrolovaných na terapii metforminem. Srovnání tirzepatidu v různých dávkách vůči subkutánně jednou týdně podávanému semaglutidu (1 mg).



SURPASS-3

NCT03882970

přidání k metforminu ± SGLT2i,
tirzepatid **vs. inzulín degludek**

Tirzepatid u diabetiků 2. typu léčených metforminem ev. i SGLT2 inhibítorem, kteří vyžadovali intenzifikaci léčby. Srovnání účinnosti tirzepatidu a inzulinu degludek při intenzifikaci terapie.



Xultophy – mnohočetná efektivita v jedné denní dávce

Petr Maule

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

Souhrn

Může se zdát, že vzhledem k progresivnímu zhoršování metabolické poruchy, která je podkladem diabetu 2. typu, budeme při změně léčby diabetu odkázáni jen k navyšování počtu léků nebo jednotlivých dávek. V některých případech ale může platit, že i díky neustále se rozšiřující nabídce nových léčivých přípravků můžeme pacientovi nabídnout nejen jednodušší, ale i účinnější léčbu. Takovým příkladem může být náhrada intenzifikované inzulínové terapie (IIT) použitím přípravku Xultophy. Intenzifikovaný inzulínový režim je totiž náročný nejen ze strany pacienta, ale i ze strany lékaře. Takže i kdyby byla výsledná úroveň kompenzace diabetu při srovnání obou léčebných systémů stejná, bude léčba přípravkem Xultophy vítězit svou jednoduchostí, hmotnostním poklesem a kardiovaskulárním benefitem, který je dán léčbou liraglutidem. Níže uvedená kazuistika použití přípravku Xultophy po převodu z IIT ukazuje situaci, kdy bylo dosaženo nejen cílové úrovně kompenzace, ale současně byla zachována jednoduchost léčby (aplikace 1× denně bez vazby na jídlo) při maximální spokojenosti pacienta.

Summary

Xultophy – multiple effectiveness in one daily dose

It may seem that, due to the progressive deterioration of metabolic disorder that underlies type 2 diabetes, we will only be limited to increasing the number of drugs or individual doses when changing the treatment of diabetes. In some cases, however, thanks to the constantly expanding range of new medicinal products, it may be possible to offer the patient not only simpler but also more effective treatment. Such an example can be the replacement of intensive insulin therapy (ITT) with Xultophy. Intensive insulin regimen is quite demanding not only on the part of the patient, but also on the part of the physician. So, even if the resulting levels of diabetes control were the same when comparing the two treatment systems, the Xultophy treatment would win because of its simplicity, weight loss and cardiovascular benefit given by the liraglutide treatment. The following case report of the use of Xultophy after transferring from ITT shows a situation in which not only the target levels of diabetes control were achieved, but at the same time the simplicity of the treatment was maintained (administration once a day without food connection) with maximum patient satisfaction.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- nedostatečná kompenzace
- kombinační léčba
- liraglutid
- inzulín degludek

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- insufficient diabetes control
- combination treatment
- liraglutide
- insulin degludec

Úvod

Někdy se může zdát, že tím nejdůležitějším je cíl, kterého chceme dosáhnout. Ale i charakter cesty, která k tomuto cíli vede, může být sám o sobě tímto cílem. Lékařská věda má zajistit nejen dlouhý, ale současně i kvalitní život. Kvalitu života přitom nemusí ovlivňovat jen samotná choroba, ale také případná složitost léčby. Zvláště v případě takových nemocí jako je hypertenze, diabetes a dyslipidemie, které jsou velmi často bezpříznakové, celoživotní, s výskytem v mladším věku, to může být velmi důležité. Složitá nebo velmi často měněná léčba může

zhoršit compliance pacienta. Stejně tak platí, že lék je účinný jen tehdy, pokud si ho pacient vezme. I klinické studie nám potvrzují poměrně časté vynechávání dávek inzulínu, které pak vede k nedostatečné kompenzaci diabetu. Ano, někdy situace vyžaduje složitou léčbu, o to je pak příjemnější, pokud můžeme uvažovat o deintenzifikaci terapie. Tomu je nápomocen i moderní farmaceutický průmysl. Tedy při léčbě hypertenze, diabetu nebo dyslipidemie máme v současnosti k dispozici kombinované přípravky s dvěma, nebo dokonce i třemi složkami v jedné dávce. Mění se však také interval aplikace. Máme k dispozici léky, které se aplikují nejen 1× týdně, ale třeba také 1×

za 14 dní, nebo dokonce 1× za tři měsíce. Diabetologie se tedy snad v blízké době může těšit na aplikaci bazálního inzulinového analogu 1× týdně, ať už samotného, nebo společně s GLP 1 analogem. Přípravek Xultophy tak může být tím prvním krokem, který nás na kvalitní a správnou cestu k požadovanému cíli nasměřuje.

Kazuistika

Referovaným pacientem je v současnosti 71letý muž s diabetem 2. typu zjištěným v listopadu 2015 po hospitalizaci pro akutní gastroenteritidu na interním oddělení. Po stanovení diagnózy diabetu byl pacient praktickým lékařem odeslán do naší diabetologické ambulance k zahájení léčby a dalšímu sledování. Vstupně byla získána níže uvedená anamnestická data. V rodinné anamnéze nebyl uváděn diabetes, jen u otce došlo k předčasnému úmrtí ve 42 letech na infarkt myokardu. Pacient sám byl kromě diabetu v době převzetí do naší péče léčen pro arteriální hypertenzi, dále byla přítomna obezita 1. stupně (hmotnost 98 kg, BMI 30,8 kg/m²) a gastroezofageální refluxní choroba. Vstupně užíval pacient poměrně jednoduchou medikaci (losartan 25 mg/den, lansoprazol 30 mg/den). Dle praktického lékaře byla uváděna intolerance ACEi (suchý kašel). Z nežádoucích návyků pacient přiznával občasné kouření doutníků, ohledně alkoholu udával dva půllitry piva denně. Neprovozoval žádnou větší pohybovou aktivitu, bydlel s manželkou v rodinném domě a podnikal v ubytovacích službách.

Při první návštěvě v listopadu 2015 byla vstupně zjištěna preprandiální glykemie 16,7 mmol/l, HbA_{1c} 99 mmol/mol, hmotnost 99 kg s BMI 31,2 kg/m². Subjektivně byly přítomny známky dekompenzace diabetu (polyurie, únava, zhoršení visu). C-peptid potvrdil diagnózu diabetes mellitus (DM) 2. typu. Byla tedy zahájena léčba intenzifikovaným inzulinovým režimem v systému bazál-bolus + metformin v XR formě. K léčbě inzulinovými analogy byly vybrány inzulíny glargin 300 U/ml a lispro 200 U/ml. Metformin v XR formě byl postupně natitrován na dávku 2 000 mg/den. Dávky inzulinových analogů byly postupně během následujících tří měsíců navyšovány tak, aby bylo dosaženo cílové úrovně kompenzace diabetu společně s ústupem subjektivních obtíží. V lednu 2016 byly zjištěny následující údaje (glykemie nalačno 7,5 mmol/l, HbA_{1c} 45 mmol/mol, 98 kg, BMI 30,9 kg/m²) a inzulinoterapie se ustálila na následujících dávkách (glargin 300 U/ml 0-0-0-26 U, lispro 200 U/ml 8-8-8 U), dále pak zůstával metformin XR forma 2 000 mg/den. Nebyly současně dokumentovány hypoglykemie a pacient byl s léčbou velmi spokojen a chtěl v této léčbě nadále pokračovat. Pacient byl informován o možnosti deintenzifikace terapie v budoucnu, zatím ale byla po dohodě s pacientem ponechána stávající medikace.

V říjnu 2016, tzn. po roce léčby diabetu, byla nadále potvrzena výborná kompenzace diabetu (HbA_{1c} 44 mmol/mol, glykemie nalačno 9,0 mmol/l, hmotnost 100 kg, BMI 31,5 kg/m²), trvala absence hypoglykemií. Při laboratorním vyšetření ale bylo zjištěno zvýšení lipidových parametrů nad cílové hladiny (celkový

Tab. 1: Přehled základních laboratorních a tělesných parametrů

	HbA _{1c} (mmol/mol)	Glykemie nalačno (mmol/l)	Hmotnost (kg)	Medikace
leden 2016	45	7,5	98	metformin XR 2 000 mg/den glargin 300 U/ml 0-0-0-26 U lispro 200 U/ml 8-8-8 U
říjen 2016	44	9,0	100	metformin XR 2 000 mg/den glargin 300 U/ml 0-0-0-26 U lispro 200 U/ml 8-8-8 U
leden 2017	63	7,6	104	metformin XR 2 000 mg/den glargin a lispro vysazeny nově Xultophy 16-0-0 jednotek
duben 2017	41	7,1	102	metformin XR 2 000 mg/den Xultophy 32-0-0 jednotek
únor 2019	46	6,8	106	metformin XR 2 000 mg/den Xultophy 32-0-0 jednotek
listopad 2021	48	7,1	103	metformin XR 2 000 mg/den Xultophy 32-0-0 jednotek
září 2022	42	7,1	102	metformin XR 2 000 mg/den Xultophy 32-0-0 jednotek

cholesterol 6,35 mmol/l, LDL-cholesterol 4,03 mmol/l, HDL-cholesterol 1,21 mmol/l, triglyceridy (TAG) 2,44 mmol/l), byla tedy zahájena léčba rosuvastatinem v denní dávce 10 mg.

Při následující kontrole v lednu 2017 ale došlo ke zhoršení kompenzace diabetu (HbA_{1c} 63 mmol/mol, glykemie nalačno 7,6 mmol/l), nárůstu hmotnosti (104 kg, BMI 32,8 kg/m²) a výskytu hypoglykemií v různou denní dobu. Současně se vyskytla akcelerace arteriální hypertenze (174/94 mmHg), potvrzená i mimo kontrolu 24hodinovým ambulantním monitorováním krevního tlaku (ABPM). S pacientem byla tedy domluvena změna medikace: zůstal metformin XR 2 000 mg/den, vysazena inzulinová analoga glargin 300 U/ml a lispro 200 U/ml a nově nasazen přípravek Xultophy (liraglutid/inzulin degludek) v zahajovací dávce 16 jednotek ráno před snídání. S pacientem byla revidována režimová opatření, poučen o systému titrace přípravku Xultophy dle ranní glykemie nalačno. Dále byla upravena antihypertenzní medikace (nově telmisartan 80 mg/den). Po třech měsících léčby v dubnu 2017 došlo k výraznému zlepšení v jednotlivých sledovaných parametrech (HbA_{1c} 41 mmol/mol, glykemie nalačno 7,1 mmol/l, glykemický profil: 5,4..6,1..6,8 mmol/l, hmotnost 102 kg, BMI 32,2 kg/m², TK 123/76 mmHg). Pacient dotíroval Xultophy na dávku 32 jednotek, s léčbou byl velmi spokojen, bez výskytu hypoglykemií.

V průběhu následujících let, tzn. od srpna 2017 až doposud, byla dávka Xultophy upravována jen velmi mírně v důsledku změn pohybové aktivity a úrovně kompenzace o 2 jednotky nahoru nebo dolů (tzn. 30 až 34 jednotek). Trvala výborná úroveň kompenzace diabetu (HbA_{1c} 39–49 mmol/mol), hmotnost kolísala od 100 kg do 106 kg. Musela ale být posílena antihypertenzní medikace k dosažení cílových hodnot krevního tlaku. Aktuálně pacient užívá trojkombinaci telmisartan 80 mg/den, indapamid 2,5 mg/den a lerkandipin 20 mg/den. Rosuvastatin zůstává ve stejné dávce (10 mg/den) při uspokojivé kontrole lipidogramu (poslední hodnoty z dubna 2022: celkový cholesterol 3,45 mmol/l, LDL-cholesterol 1,89 mmol/l, HDL-cholesterol 0,95 mmol/l, TAG 1,34 mmol/l). Pacient je s výše uvedenou medikací spokojen, neguje nežádoucí účinky medikace, vede aktivní život.

Přehled vývoje základních laboratorních a tělesných parametrů sledovaných během léčby ukazuje tabulka č. 1.

Závěr

Dosažení cíle může být velmi často zkomplikováno na začátku, v době startu. Opačně ale také platí, že dobrý start předznamenává snadné dosažení cíle. A platí to nejen ve sportu. Domnívám se, že uvedená kazuistika je toho dobrým příkladem. Subjektivní obtíže a vysoké hodnoty glykemie a HbA_{1c} umožnily snadno přesvědčit pacienta o nutnosti velmi intenzivní léčby (inzulinoterapie v systému bazál-bolus) se snahou dosáhnout cílových hodnot při našem prvním setkání. Po dosažení cíle (tzn. vymizení subjektivních obtíží, obtíží + cílové hodnoty glykemie a HbA_{1c}) bylo pokračováno přibližně rok v úspěšném systému léčby, který byl pacientem bez výhrad přijímán, i když se jedná o nejsložitější systém v terapii diabetu 2. typu. Pacient příliš nenaléhal na změnu terapie – viděl její efektivitu a nezažil

předtím jinou alternativu. Můžeme mluvit o fenoménu „nepoznání ráje“, v tomto případě nepoznání jednodušší léčby. Přesně opačnou situaci vidíme u pacientů, u kterých dochází k postupné intenzifikaci léčby, a to nejprve přes tabletové formy léků až po injekční aplikaci 1× týdně nebo 1× nebo i vícekrát denně. U nich pak intenzifikovat léčbu je někdy svízelné, pacient často odmítá naše doporučení a po určitou dobu tak mohou přetrvávat zhoršené výsledky.

U výše uvedeného pacienta také došlo po určité době ke zhoršení kompenzace diabetu, kdy bylo nutné rozhodnout o změně léčby. Jistě by bylo možné upravit dávky inzulinových analogů a pokračovat v zavedeném systému bazál-bolus, a snad by se tak dosáhlo cílové úrovně kompenzace. Nabyl jsem ale dojmu, že by tomu něco chybělo. A domnívám se, že by tomu chyběly dvě věci – jednak v poslední době zdůrazňovaný kardiovaskulární benefit léčby, protože v pacientově současné antidiabetické medikaci nebyl přítomen jasně kardiovaskulárně pozitivní prvek, a pak určitý princip jednoduchosti zvyšující kvalitu života.

Když se zastavím u prvního bodu, hned mě napadne pacientova zkušenost s velmi brzkým úmrtím otce na infarkt myokardu. On sám je poměrně aktivní člověk, jak po ekonomické, tak sociální stránce, t.č. s výskytem „poměrně benigních“ nemocí (DM 2. typu, hypertenze, dyslipidemie), bez limitace životní prognózy výskytem těžké kardiovaskulární nebo nádorové choroby. A třeba ze současného pohledu nutnosti změny krachujícího důchodového systému, kdy se uvažuje o odchodu do důchodu v 68 letech, byl měl být referovaný pacient v době zahájení léčby diabetu schopen ještě několik let pracovat s přáním být zdravý a aktivní ještě několik let v důchodu. Takže ano, bude velmi důležité zajistit výbornou kompenzaci diabetu hned od začátku, ale mělo by se toho dosahovat léčbou s kardiovaskulárním benefitem pro diabetika, jehož životní prognóza je stále nejvíc ovlivněna výskytem kardiovaskulárních, ale i renálních chorob. To je však v současnosti ve výrazném rozporu s omezením ze strany zdravotních pojišťoven, kdy určité kombinace léků nebo i jejich načasování je iracionálně zakazováno. Je přitom úsměvné, že v současnosti je jednodušší 80letému pacientovi s omezenou životní prognózou operovat chlopeň nebo mu dát několik stentů při elektivní koronarografii, než předepsat určité antidiabetikum. Asi platí, že řešit následek nemoci je levnější a jednodušší než provádět kvalitní prevenci.

Druhý aspekt, který jsem výše zmínil, je kvalita života. Převodem na Xultophy u referovaného pacienta došlo ke snížení počtu injekcí za den, kdy se aplikuje jedna injekce ráno nezávisle na jídle. Zpětně pak pacient přiznal, že zvláště polední a večerní aplikace prandiálního inzulinového analoga byla vzhledem k jeho pracovním a společenským aktivitám zatěžující. Došlo také ke snížení rizika hypoglykemie a dále se omezila tendence k přírůstku tělesné hmotnosti. Z pacientova pohledu je současná medikace výrazným zlepšením kvality jeho života. A to mu snad do budoucna ještě můžeme nabídnout šanci dočkat se kombinace bazálního inzulinového analoga a GLP-1 agonisty v kombinované injekci 1× týdně nezávisle na jídle. Deintenzifikace léčby tedy splnila svůj úkol, ale na druhou stranu bych ani „neodsuzoval“ první fázi léčby (systém bazál-bolus). Při-

nesla nám totiž výbornou kompenzaci na začátku léčby, z které pak můžeme profitovat v dalších letech, tak jak nám to prokazují i odborná data. Navíc doufám, že byla upevněna pacientova snaha dodržovat režimová opatření, aby se vyhnul opětovné nutnosti nasadit inzulin 4× denně.

Já sám osobně kombinaci použitou u tohoto pacienta hodnotím jako velmi efektivní – pořad tam zůstává náš základní kámen léčby (metformin), je přítomen GLP-1 analog (liraglutid) se všemi svými výhodami a pak moderní bazální inzulinový analog (degludec), který je velmi dobrým korektorem glykemie nalačno, která může představovat ten nezbytný dobrý start k dosažení vytčeného cíle.

Literatura

1. Xultophy 100 jednotek/ml + 3,6 mg/ml injekční roztok. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu)
2. Gough, S., Buse, J. B., Woo, V. C. et al. One-year efficacy and safety of IDegLira in patients with type 2 diabetes. Oral presentation 74th Scientific Sessions of ADA. Diabetes 63, Suppl. 1: A17, 2014.
3. Billings, L. K., Doshi, A., Gouet, D. et al. Efficacy and safety of IDegLira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncon-

trolled on metformin and basal insulin: The DUAL VII randomized clinical trial. Diabetes Care 41, 5: 1009–1016, 2018.

4. Marso, S. P., Poulter, N. R., Nissen, S. E. et al. Design of the liraglutide effect an action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. Am Heart J 166, 5: 823–830, 2013.
5. Mann, J. F. E., Ørsted, D. D., Brown-Frandsen, K. et al.; LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 37, 9: 839–848, 2017.
6. Lingvay, I., Pérez Manghi, F., García-Hernández, P. et al.; DUAL V Investigators. Effect of insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: The DUAL V randomized clinical trial. JAMA 315, 9: 898–907, 2016.

MUDr. PETR MAULE

DIEN SERVIS s.r.o.

Diabetologická a endokrinologická ambulance

Masarykova 885

396 01 Humpolec

e-mail: dienservis@seznam.cz

NOVINKA

DIAGNOSTIKA A LÉČBA PORUCH ŠTÍTNÉ ŽLÁZY U DĚTÍ

MUDr. Helena Vávrová

přehledně a se zkušenostmi z vlastní praxe

- etiopatogeneze
- diagnostika
- terapie



390 Kč

www.geum.org

Jak robustní je robustní technologie?

Zkušenost z užívání hybridní inzulinové pumpy MiniMed 780G

David Neumann^{1,2}, Jan Knížek¹

¹Dětská klinika lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové a Dětské diabetologické centrum FN Hradec Králové

²Dětské oddělení, Oblastní nemocnice Trutnov

Souhrn

Posoudit, jak robustní je technologie, kterou používáme pro péči o pacienty, umožňují hlavně zátěžové situace. Na kazuistice dospívajícího s diabetem 1. typu a poruchou pozornosti s hyperaktivitou dokumentujeme tuto vlastnost použité hybridní inzulinové pumpy.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 1. typu
- hybridní inzulinová pumpa
- robustnost technologie

Summary

How robust is robust technology?

Experience with the use of the MiniMed 780G hybrid insulin pump

The assessment of how robust is the technology that we use for patient care is enabled mainly under stress situations. In the case report, we document this feature of the used hybrid insulin pump in an adolescent with type 1 diabetes and attention deficit hyperactivity disorder.

Keywords

- type 1 diabetes mellitus
- hybrid insulin pump
- robustness of the technology

Úvod

Hybridní inzulinové pumpy (IP) se staly standardem v léčbě diabetes mellitus (DM) 1. typu, pokud je léčba IP indikována a rozhodneme se pro ni. Obvykle jsou pacienti ukázněni, s technologií zacházejí správně. V klíčovém patientském vstupu, zadávání sacharidů, jsou přesní. Takové situace nepřináší informaci, jak robustní technologie je. Kazuistika popisuje případ dospívajícího chlapce s DM 1. typu a s výraznou formou poruchy pozornosti a hyperreaktivitu (ADHD), který zatížil technologii oscilováním mezi ručním a automatickým režimem, nekalibrováním a nezadáváním sacharidů.

Kazuistika

14,8letý, 194 cm vysoký, 104 kg vážící chlapec byl přijat na dětskou kliniku k reedukaci při léčbě hybridní inzulinovou pumpou s rychle působícím inzulinem aspart (Fiasp). Kromě diabetu 1. typu, se kterým se léčí od 9 let, má poruchu pozornosti a hyperreaktivitu a psychiatrickou medikaci atomoxetinem a escitalopramem.

V dospívání je obtížně zvládnutelný, do školy chodí. Léčba IP se samostatným zastavením byla pro nespolehlivost (HbA_{1c} 80–100 mmol/mol) asi šest měsíců před rozhodnutím umožnit další léčbu následnou hybridní IP přerušena léčbou kombinací analog inzulinu (degludek, rychle působící aspart) podávaných pery. Došlo k deterioraci stavu, chlapec spolupracoval jen pod

důraznou kontrolou rodičů, která ale nebyla dlouhodobě společensky mezigeneračně únosná. Byl dvakrát hospitalizovaný v regionální nemocnici. Chlapec o IP stál, byl ochotný k trvalému monitoringu senzorem. Při přihlédnutí k rizikům non-compliance, hospitalizací při léčbě pery, vůlí chodit do školy a základnímu psychiatrickému onemocnění se léčba hybridním systémem jevila přese všechno relevantní. Po jejím zavedení trvalo zlepšení výsledků asi dva měsíce (HbA_{1c} 69 mmol/mol).

Při kontrole na konci roku 2021 ale byly při ambulantní kontrole ve výpisu technologie nalezeny následující skutečnosti:

Obr. 1: Půldny s vynikající kompenzací střídaly periody přepnutí IP do ručního módu a deteriorací výsledků

Obr. 2: Po rychlé noční stabilizaci v režimu automatické kličky nepodával bolusy nebo jen nedostatečné

Obr. 3: Nekalibroval senzor, nereagoval na výstrahy

Obr. 4: Celková denní dávka inzulinu kolísala mezi 107 a 171 U/den, poměr bolus : bazál byl 40 : 60 až 60 : 40 %, automatická korekce až 65 %

Reedukace při hospitalizaci (HbA_{1c} 93 mmol/mol) byla zaměřena na důslednost, dietu, podávání bolusů a časový odstup mezi bolusem a jídlem. Bezkalibrační senzory vyřešily další oblast chybějících dat a alarmů v souvislosti s opomenutím kalibrace. Stav chlapce se stabilizoval, přestože výsledky zdaleka nedosahují očekávání.

Obr. 1: Střídání manuálního a automatického módu IP



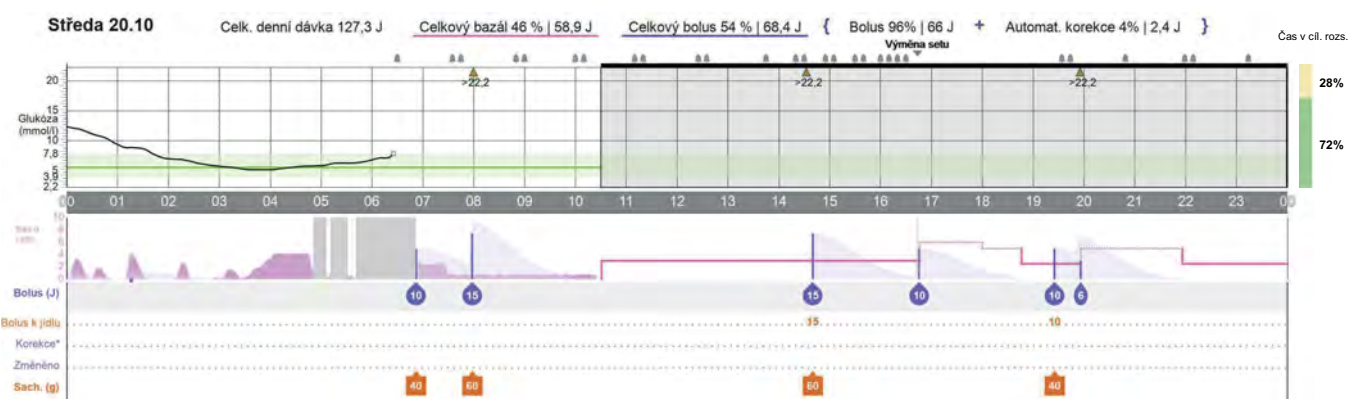
Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 2: Noční stabilizace v automatickém módu IP a následná absence náležitých bolusů.



Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 3: Stav technologie, když chyběla kalibrace – bez reakce na alarmy



Zdroj obrázku: archiv autorů

Diskuse

Porucha pozornosti a hyperaktivity je v dětství častou diagnózou. Ve spojení s DM 1. typu často komplikuje jeho zvládání.

Kazuistika je ale zaměřena na představení možností technologie. Její robustnost, tedy odolnost v nepřiměřené zátěži, spolehlivost, přesnost a efektivita za všech situací je obvykle méně nápadná. Kazuistika popisuje reakci technologie v situaci, kdy má nekonstantní vstupní data, kdy chybí kalibrace, kdy se rychle a nevypočitatelně mění manuální a automatický režim. Na uvedené části výpisu lze tedy nahlížet i následovně:

Obr. 1: Hybridní technologie je schopna pomocí maximálního bazálu a mikrobolusů během několika hodin stabilizovat glykémii v cílovém rozmezí, a to i po dlouhých periodách manu-

álního režimu a absence kalibrace. S bezkalibrační technologií senzorů technologie dále posílila.

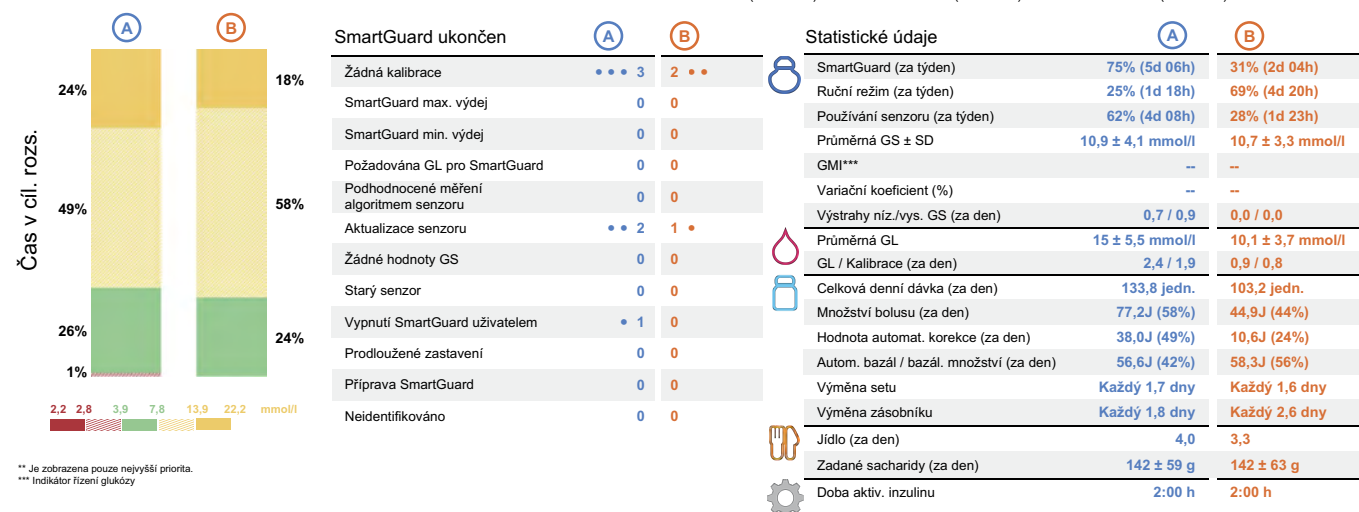
Obr. 2: Schopnost technologie dotahovat při velkých celkových denních dávkách inzulínu nepodávání bolusů je velmi dobrá.

Obr. 3: Technologie alarmů s navazujícím přenastavením do ručního režimu a další alarmy poskytují relativní bezpečí tak, aby nedostatek inzulínu nevedl ke ketoacidóze a pacient se vrátil k náležité práci s IP. Podmínkou je správně nastavený bazál v manuálním režimu.

Obr. 4: Při výrazně negativním chování pacienta technologie brání opakovaným ketoacidózám a hospitalizacím.

Hranice užití inzulínové hybridní pumpy (IP) je obvykle dána schopností technologií rozumět a spoluprací pacienta. U některých pacientů v dospívání, například při neurovývojové po-

Obr. 4: Míra manipulace s technologií, srovnání ruční/automatický režim
 Statistika dokresluje křivky glukózy z obr. 1–3. Nápadná je razantní změna chování pacienta.



ruše chování, se může posouvat. K rozhodnutí použít ji, může být důvodem jen ochota k trvalému monitoringu glukózovým senzorem. Paradoxně takový postup může zlepšit i samotnou poruchu chování tak, jak omezuje diabetes jako spouštěč disruptivního chování. U nespolupracujícího pacienta pak hybridní IP zamezuje opakovaným metabolickým dekompenzacím a hospitalizacím. Obvyklou praxí je, že na přelomu dospělosti tito dospívající spolupracovat začínou.

Závěr

Přemýšlení o robustnosti léčby, kterou pro pacienty používáme, o robustnosti technologií, zvolených postupů apod. je pro-

spěšné pro pacienty a výsledky péče o ně. Robustnost postupu je součástí jeho efektivity.

MUDR. DAVID NEUMANN, PH.D.
 Dětská klinika LF UK a FN Hradec Králové
 Dětské diabetologické centrum FN Hradec Králové
 Sokolská 581
 500 05 Hradec Králové

Zdroj obrázku: archiv autorů

Jak může pacient profitovat z přidání bazálního inzulínu k terapii GLP-1RA

Markéta Kubíčková

Diabetologické centrum, FN Hradec Králové

Souhrn

Diabetes mellitus (DM) 2. typu s sebou nese zvýšení kardiovaskulárního rizika nemocných. Pacienti mají často kromě DM 2. typu řadu rizikových faktorů a komorbidit, zejména nadváhu, hypertenzi, dyslipidemii a další poruchy. Proto jsou v léčbě preferována již v časně fázi onemocnění antidiabetika s komplexním účinkem a současně prokázanou kardioprotektivitou k nimž patří mimo jiné GLP-1 receptorová analoga (GLP-1RA). Výhodná je v počátku léčby kombinace GLP-1RA + metformin. Tato strategie ale může být u některých pacientů účinná pouze dočasně. V předkládané kazuistice dokumentuji možný způsob intenzifikace léčby, pokud dvojkombinace GLP-1RA + metformin nestačí k udržení normoglykemie.

Summary

How a patient can benefit from adding basal insulin to GLP-1RA therapy

Type 2 diabetes mellitus entails an increase in the cardiovascular risk of patients. In addition to type 2 diabetes, patients often have a number of risk factors and comorbidities, especially overweight, hypertension, dyslipidaemia, and other disorders. Therefore, the preferred treatment even in the early phase of the disease includes antidiabetic drugs with a complex effect and that are proven cardio-protective, such as GLP-1 receptor analogues (GLP-1RA). The combination of GLP-1RA and metformin is advantageous at the beginning of the treatment. However, this strategy may only be effective temporarily for some patients. The presented case report documents a possible method of treatment intensification, if the combination of GLP-1RA and metformin is not sufficient to maintain normoglycaemia.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- GLP-1 receptorová analoga
- inzulín
- roztroušená skleróza

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- GLP-1 receptor analogues
- insulin
- multiple sclerosis

Úvod

V léčbě diabetes mellitus (DM) 2. typu je k dispozici několik skupin antidiabetik, přičemž podle kardiovaskulární rizikovosti pacienta jsou preferována zejména antidiabetika s prokázaným kardioprotektivním účinkem.¹ K nejúčinnějším lékům z hlediska potenciálu k normalizaci glykemie a současně komplexním efektem na pokles hmotnosti, snížení krevního tlaku (TK) a lipidů náleží preparáty ze skupiny GLP-1 receptorových agonistů. Nezřídka jsou proto lékem druhé volby k metforminu již v časně fázi léčby DM 2. typu. I přes jejich vysokou účinnost u řady pacientů při této terapii nedochází k trvalé kontrole glykemie, což vyžaduje intenzifikaci léčby. Jednou z alternativ je přidání bazálního inzulínu 2. generace Toujeo (glargin 300 U/ml).

Pro výhody tohoto postupu jsou k dispozici data ze studie Deliver G. Jedná se o RWE studii z reálné praxe, která se zabývala analýzou výsledků terapie ze zdravotnických databází v USA. Byly zahrnuty údaje z dokumentace pacientů s DM 2. typu, kteří byli léčeni některým z přípravků ze skupiny GLP-

1RA, k nimž byl pro neuspokojivou kompenzaci přidán inzulín glargin 300 U/ml (Toujeo). U takto léčených nemocných došlo ke zlepšení kompenzace onemocnění, k průměrnému poklesu HbA_{1c} o 0,97 %, aniž by došlo současně k zvýšení výskytu hypoglykemií.²

Kazuistika

Kazuistika představuje 59letého nemocného, který byl referován poprvé do poradny diabetologického centra FN v Hradci Králové před deseti lety, v roce 2012, kdy mu byl diagnostikován diabetes mellitus 2. typu. Jednalo se o víceméně náhodný záchyt mírné hyperglykemie při dispenzární neurologické prohlídce. Základním onemocněním, pro které byl již tou dobou pacient sledován, byla roztroušená skleróza s progredujícím pohybovým deficitem.

Vstupně měl pacient hyperglykemií nalačno 8,0 mmol/l, glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) 52 mmol/mol, TK 130/80 mmHg, výšku 180 cm, vážil 88 kg. Neměl vyjádřeny pozdní orgánové komplikace, neměl retinopatii, renální funkce byly v normě.

Po vstupní edukaci stran diety a selfmonitoringu glykemií byla zahájena monoterapie metforminem v dávce 1 000 mg/den. Následovalo několikaleté období velmi dobré a bezproblémové kompenzace diabetu, kdy glykemie oscilovaly v rozmezí 6,0–9,0 mmol/l a glykovaný hemoglobin se pohyboval v rozmezí 45–49 mmol/mol. Dlužno podotknout, že se jednalo o velmi disciplinovaného a spolupracujícího pacienta, který vždy pečlivě dodržoval všechna dietní i léčebná opatření. Navzdory postupně zhoršující se spastické paraparéze dolních končetin velmi aktivně cvičil, posiloval a díky tomu několik let vzdoroval roztroušené skleróze a chodil s pomocí francouzských holí. Bohužel zhoršující se slabost dolních končetin pacienta nakonec upoutala na invalidní vozík. Přidaly se obtíže s močením, nutnost pravidelného cévkování, následné uroinfekty, opakovaná antibiotická léčba, časté hospitalizace. Důsledkem byl i nárůst tělesné hmotnosti o 20 kg. Přidala se hypertenze a dyslipidemie, diabetes mellitus se zhoršoval.

V roce 2019 bylo nutno navýšit dávku metforminu na 2 000 mg denně, pro nárůst glykovaného hemoglobinu na 56 mmol/mol. Glykemie nalačno se zvýšily do pásma 8,0–9,0 mmol/l. Tělesná hmotnost byla tehdy 108 kg.

Pacient zpřísnil režim a pod vedením nutričního terapeuta začal dodržovat redukční dietu. Podařilo se mu zhubnout o 8 kg na 100 kg, což prospělo nejen kompenzaci diabetu, ale i schopnosti se pohybovat, byť za pomoci invalidního vozíku. Glykovaný hemoglobin se vrátil do pásma uspokojivé kompenzace (48 mmol/mol).

K dalšímu zhoršení kompenzace diabetu a výskytu hyperglykemií došlo na jaře 2021 po prodělání covid-19. Tehdy se glykemie zvýšily, v průběhu dne se dostaly až na 11–13 mmol/l. HbA_{1c} byl 63 mmol/mol. Terapii bylo nutno posílit. Vzhledem k současně přítomné obezitě a kumulaci rizikových kardiovaskulárních faktorů jsme zvolili dlouhodobě působící GLP-1RA dulaglutid. Jednoduchý způsob aplikace a dávkování 1× za týden bylo pro pacienta výhodné. Následovalo poměrně rychlé zlepšení kompenzace diabetu, hyperglykemie ustoupily, hodnota HbA_{1c} se vrátila do pásma 48–50 mmol/mol a pacient zhubl 5 kg (z původních 100 kg na 95 kg).

Dobře kompenzovaný diabetes mellitus zůstal až do léta 2022, kdy pacient prodělal další sérii infekcí močového traktu, které vedly k zhoršení neurologického stavu a snížení pohybové aktivity.

Glykemie nalačno vzrostly až k hladině 13 mmol/l a glykemie po jídle dosahovaly až k 16 mmol/l. Glykovaný hemoglobin byl historicky nejvyšší – 70 mmol/mol.

Do medikace byl přidán bazální inzulinový analog 2. generace glargin 300 U/ml (Toujeo)³ a vytitrován k dávce 16 U s.c.

ráno. Ponechána byla kombinace s metforminem a dulaglutidem vzhledem ke kardioprotektivnímu potenciálu. Glykemie se postupně snížily do přijatelného rozmezí, nalačno 7,0–8,0 mmol/l, po jídle nepřesahovaly 10 mmol/l. HbA_{1c} se během čtyř měsíců po nasazení inzulinu snížil na hodnotu 50 mmol/mol. Při léčbě inzulinem nedošlo k výskytu hypoglykemií ani k nárůstu hmotnosti.

Byl proveden rescreening mikrovaskulárních komplikací, nebyla zachycena retinopatie ani nefropatie. Hypertenze byla kompenzována pomocí perindoprilu, dyslipidemie s převahou elevace triglyceridů byla kompenzována fenofibrátem.

Pacient je s léčbou spokojen a injekční aplikace mu nečiní žádné obtíže.

Diskuse

Diabetes mellitus 2. typu je chronické progredující onemocnění, které je provázáno zvýšenou kardiovaskulární mortalitou. Terapie je pacientům volena s ohledem na vyšší kardiovaskulárního rizika a přítomné komorbidity a v čase je individuálně upravována dle vývoje onemocnění.

Významná je nejen účinnost, ale i bezpečnost terapie, nízké riziko výskytu hypoglykemií, stejně jako adherence samotného pacienta k léčbě. Přidáním inzulinu glargin 300 U/ml (Toujeo)³ došlo ke zlepšení kompenzace diabetu bez rizika hypoglykemií či zvýšení tělesné hmotnosti. Aplikace inzulinu je pro pacienta bezproblémová pomocí předplněného pera SoloStar.

Literatura

1. Škrha, J., Pelikánová, T., Prázný M., Kvapil, M. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. Revize ze dne: 31. 5. 2020. (online: https://www.diab.cz/dokumenty/Standardy_DM.pdf)
2. Bailey, T. S., Gill, J., Jones, S. M. et al. Real-world outcomes of addition of insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) to glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA) therapy in people with type 2 diabetes: The DELIVER-G study. *Diabetes Obes Metab* 24, 8: 1617–1622, 2022.
3. Toujeo 300 jednotek/ml SoloStar injekční roztok v předplněném peru. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu)

MUDR. MARKÉTA KUBÍČKOVÁ
Diabetologické centrum
FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 03 Hradec Králové

Třídenní test hladověním jako pomůcka pro rozhodování o deeskalaci léčby u dlouholetých diabetiků

Barbora Pavlíková

I. Interní klinika FN Plzeň a Karlova univerzita, Lékařská fakulta v Plzni

Souhrn

Cílem článku je ukázat, že je možné za pomoci třídenního testu hladověním zjednodušit a zefektivnit léčbu i u diabetiků obecně považovaných za „beznadějně“. Dvě kazuistiky ukazují pacienty s dlouholetým trváním diabetes mellitus 2. typu, s chronickou dekompenzací i přes léčbu intenzifikovaným inzulínovým režimem (IIR) ve vysokých dávkách. Pomocí testu hladověním jsme ověřili dostatečnou reziduální sekreci inzulínu a převodem na fixní kombinaci GLP-1 analoga s bazálním inzulínem zlepšili jejich kompenzaci, ale i další parametry a zejména pak kvalitu života.

Summary

A three-day fasting test as an aid for deciding on treatment de-escalation in long-term diabetics

The aim of the article is to show that with the help of a three-day fasting test, it is possible to simplify the treatment and make it more efficient even in diabetics generally considered to be “hopeless”. Two case reports show patients with long-standing type 2 diabetes mellitus and with chronic decompensation despite the treatment with high-dose intensive insulin regimen (IIR). Using the fasting test, we verified sufficient residual insulin secretion, and by switching to a fixed combination of GLP-1 analogue and basal insulin, we improved not only their compensation but also other parameters and especially the quality of life.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- intenzifikovaný inzulínový režim
- reziduální sekrece inzulínu
- test hladověním

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- intensive insulin regimen
- residual insulin secretion
- fasting test

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu je onemocnění s progresivním průběhem. Zvýšená inzulínová rezistence se snoubí se sníženou sekrecí inzulínu projevující se v důsledku hyperglykemií. V průběhu let se často prohlubuje právě porucha sekrece, kterou se pak u pacientů snažíme nahrazovat externě podávaným inzulínem. U několikaletého trvání inzulínoterapie, zvláště v intenzifikované formě (IIR) s vysokými dávkami, stojí lékař vždy před nelehkým úkolem, pokud i tato léčba selhává. Současná doporučení pracují s další titrací léčby či vágním tvrzením o „zvážení deeskalace léčby“.¹ Většinou v těchto případech pracujeme s možností snížení či vysazení prandiálních dávek inzulínu a/nebo zavedení léku na bázi GLP-1 analoga či SGLT2 inhibitoru. Takovýto postup je často nejen zjednodušením režimu pro pacienta, ale přináší oproti intenzifikovanému inzulínovému režimu i benefity kardiovaskulární a renální.^{2,3} Jak ale k této deeskalaci přistoupit? Existuje možnost, jak zjistit, zda je daný pacient vhodným kandidátem na převod, např. na léčbu GLP-1 analogem v kombinaci s bazálním inzulínem?

A nedojde vysazením prandiálního inzulínu ke zhoršení kompenzace a celkového stavu? Zjištění stavu inzulínové sekrece u konkrétního pacienta je svízelné, a zvláště jednorázové charakteristiky (jako hladina C-peptidu) nemusí odrážet reálný stav a možnosti. Pomůckou v těchto případech může být test hladověním.

Třídenní test hladověním je metoda, kterou na našem pracovišti používáme od roku 2010 jednak k rozlišení pacientů vhodných k deeskalaci medikace a současně k „restartu“ jejich metabolismu. Zejména u osob s vysokými dávkami inzulínu (nad 1 j/kg hmotnosti) a současnou významnou dekompenzací (často s HbA_{1c} nad 80 mmol/mol) se jedná o nenahraditelnou pomoc. Vysazení IIR se v těchto případech zdá být jako kontraproduktivní krok, zvláště jsme-li naučeni, že dekompenzaci diabetu klasicky řešíme další intenzifikací léčby. Za kontrolovaných podmínek hospitalizace je ale možné pomocí hladovění orientačně otestovat stav bazální rezistence a sekrece u daného jedince, ideálně i rezistenci částečně prolomit, a to bez zvýšení zdravotních rizik.

Test hladověním spočívá v třídenním půstu pacienta, kdy je

mu povolena konzumace pouze neslazených tekutin. Současně je po celou dobu testu vysazena veškerá antidiabetická medicína, včetně inzulínu. V případě ultradlouhých analog (inzulín degludek) je potřeba snížit dávku preparátu již dva dny před samotným testem. Z důvodu prevence vzniku diabetické ketoacidózy jsou již den předem vysazeny preparáty s obsahem SGLT2 inhibitorů.⁴ V průběhu testu hodnotíme glykemie pacienta, zároveň dvakrát denně kontrolujeme hladinu ketolátů. V případě udržení nízkých hodnot glykemií (ideálně v průměru do 8 mmol/l) předpokládáme dostatečnou reziduální sekreci inzulínu u daného pacienta. U těchto osob pak přikračujeme k převodu na GLP-1 analogy, ze zkušenosti lépe s přidáním bazálního inzulínu, ať už ve fixní kombinaci či rozděleně. Není však vyloučeno i kompletní vysazení inzulínu, včetně bazálu. Samozřejmostí je využití času hospitalizace k zároveň provedené komplexní reedukaci.

Cílem článku je na dvou kazuistikách pacientů léčených IIR, s dlouholetým trváním diabetes mellitus 2. typu, ukázat, že je i zde možné za pomoci tří denního testu hladověním zjednodušit a zefektivnit léčbu.

Kazuistika 1

75letá pacientka se v době hospitalizace léčila s diabetes mellitus již devět let, prakticky po celou dobu trvání onemocnění byla na intenzifikovaném inzulínovém režimu v kombinaci s metforminem (2 000 mg na den). V počátku onemocnění byla krátce léčena i fixní kombinací liraglutidu s bazálním inzulínem, nicméně neúspěšně. Dlouhodobě se potýkala se špatnou kompenzací (v posledním půl roce měřen glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) kolem 100 mmol/mol) i přes vysoké dávky inzulínu. V době hospitalizace aplikovala inzulín glargin v dávce 54 jednotek a inzulín lispro k jídlům fixně v dávce 22 jednotek cca 20 minut před každým větším jídlem. Pacientka dlouhodobě podceňovala selfmonitoring, pro „frustraci z vysokých glykemií“ raději měřila hodnoty pouze ráno nalačno, a i tyto se pohybovaly mezi 13–20 mmol/l. Fyzikálním vyšetřením byla zjištěna nepřítomnost lipodystrofií. V době příjmu k testu hladověním a úpravě medicíny byla naměřena hodnota HbA_{1c} 84 mmol/mol, BMI téměř 37 kg/m², obvod pasu 130 cm při tělesné výšce 161 cm. Za hospitalizace byl po dvou dnech původního režimu s dopichy ke srovnání glykemií zahájen test hladověním, během kterého pacientka dosáhla průměrné glykemie

7,8 mmol/l. Rozhodli jsme se tedy k vysazení IIR a zahájení terapie pomocí GLP-1 analogu v kombinaci s bazálním analogem. Pro jednoduchost režimu jsme opět zvolili kombinovaný preparát liraglutidu s inzulínem degludek i přes udávaný neúspěch této léčby v minulosti. Pacientka byla po kompletní reedukaci propuštěna na dávce 20 jednotek. Dávku doma dle doporučení sama postupně titrovala. Během roku dalšího sledování se postupně ustálila na dávce 40 jednotek preparátu denně. Na dané terapii, která je pro ni významně snazší a za dodržování dietních opatření, se její kompenzace zlepšila až na 40 mmol/mol, bez výskytu hypoglykemií. Zároveň dokázala snížit svou tělesnou hmotnost o 11 kg a sama udávala zlepšení komfortu léčby a celkové kvality života. Kompletní vývoj sledovaných parametrů v průběhu roku sledování je uveden v tabulce 1.

Kazuistika 2

57letý obézní pacient (BMI 30,8 kg/m²), léčící se s diabetes mellitus 2. typu již šestnáct let, z toho osm let pomocí intenzifikovaného inzulínového režimu v kombinaci s metforminem (2 550 mg denně), k nám byl přijat taktéž z důvodu dlouhodobě neuspokojivé kompenzace. Ambulantní přidání SGLT2 inhibitorů do terapie v minulosti nemocný netoleroval. Při příjmu k hospitalizaci pacient udával pravidelnou aplikaci 28 jednotek inzulínu glulisin ke každému jídlu (3× denně) a 70 jednotek inzulínu degludek před spaním. Laboratorně byla ověřena významná dekompenzace (HbA_{1c} 87 mmol/mol). Vzhledem k vysokým dávkám inzulínu i delšímu trvání diabetu jsme se opět rozhodli otestovat celkový stav rezistence a sekrece pomocí tří denního hladovění. Průměrná hodnota glykemie během testu byla 6,4 mmol/l, pacienta jsme tedy převedli na kombinovaný preparát s obsahem liraglutidu a inzulínu degludek. Při propuštění byla dávka vytitrována na 28 jednotek/den. I zde samozřejmě proběhla za hospitalizace kompletní reedukace. Po přibližně půl roku od změny léčby ji hodnotíme jako úspěšnou – při současné dávce 46 jednotek preparátu došlo ke zlepšení kompenzace na 55 mmol/mol, za současné redukce hmotnosti o 13 kg (cca 13 % výchozí tělesné hmotnosti). Měřené glykemie jsou ze 71 % v cílovém rozmezí, bez zaznamenané hypoglykemie. A nelze nezmínit, že zejména pacient je subjektivně s léčbou i jejími výsledky významně spokojenější. Kompletní vývoj sledovaných parametrů v průběhu roku sledování je uveden v tabulce 2.

Tab. 1: Vývoj sledovaných parametrů u pacientky 1

Charakteristika	Vstupně	3 měsíce	6 měsíců	12 měsíců
HbA_{1c} (mmol/mol)	84	78	59	40
Tělesná hmotnost (kg)	95,7	87,9	84,7	84,2
BMI (kg/m ²)	36,9	33,9	32,7	32,5
CDD (j/den)	120	38	34	40
C-peptid nalačno (pmol/l)	459	843	430	434

Tab. 2: Vývoj sledovaných parametrů u pacienta 2

Charakteristika	Vstupně	3 měsíce	6 měsíců
HbA_{1c} (mmol/mol)	87	53	55
Tělesná hmotnost (kg)	102,1	89,0	89,0
BMI (kg/m ²)	30,8	26,9	26,9
CDD (j/den)	154	44	46
C-peptid nalačno (pmol/l)	498	596	400

Nutno podotknout, že v obou případech nebyla jednorázově změřená hodnota C-peptidu nalačno v úvodu hospitalizace nijak vysoká – 459, resp. 498 pmol/l. Toto názorně ukazuje, jak může být tato hodnota zavádějící. Zvláště pak u dlouhodobě dekompenzovaných diabetiků s vysokými dávkami inzulínu, kde může být vlastní sekrece „utlumena“ externě dodávaným inzulínem a gluk- a lipotoxicitou vyplývající z dlouhodobé hyperglykemie.

Diskuse

Díky stále zajímavějším preparátům z tříd GLP-1 analog či SGLT2 inhibitorů se nám otevírají možnosti i u pacientů, u kterých bychom před deseti lety považovali modalitu léčby za již vyčerpané. Je třeba se stále zamýšlet nad tím, jestli pro daného pacienta nemůžeme udělat více, a to i ve smyslu zjednodušení léčby či změny na léčbu vykazující lepší kardiovaskulární či renální benefit. I mezinárodní randomizované studie, které se zabývají převodem z IIR na GLP-1 analoga v kombinaci s inzulínem, potvrzují možnost deeskalace léčby a snížení rizik hypoglykemie. Studie BEYOND ukazuje možnost bezpečného převodu z IIR na fixní kombinaci GLP-1 analogu s bazálním inzulínem u dekompenzovaných diabetiků (průměr HbA_{1c} 70 ± 10 mmol/mol, celková denní dávka inzulínu před převodem kolem 50 jednotek/den).⁵ Randomizovaná studie Dallaské univerzity (Rosenstock et. al.) dokonce ukázala možnost dosažení cíle HbA_{1c} pod 53 mmol/mol po převodu z IIR na GLP-1 analogu s bazálním inzulínem (výchozí HbA_{1c} 60 ± 7 mmol/mol, CDD 80 ± 29 jednotek/den), kdy u 50 % pacientů již nebylo k dosažení cíle nutné navrátit bolusy inzulínu k jídlu. U druhé poloviny sice bylo nutné prandiální inzulín do léčby vrátit, nicméně v zásadě nižším dávkováním, což vedlo ke snížení množství hypoglykemií.⁶ Stojí za to poznamenat, že v obou studiích byla doba trvání diabetu u pacientů v průměru delší než patnáct let.

Na našem pracovišti se k testu hladověním uchylujeme zejména u pacientů, kteří se vymykají skupinám studovaných ve výše zmíněných studiích – často mnohem vyššími denními dávkami inzulínu a zejména horší počáteční kompenzací. Díky tomuto testu se nám za pomoci komplexní reedukace a přenastavení léčby za hospitalizace často podaří úspěšně deeskalovat léčbu i u nemocných, u kterých bychom si ambulantně na tento krok netroufli.

Závěr

Deeskalace terapie je u chronicky dekompenzovaných diabetiků 2. typu na IIR legitimní možnost vedení léčby. Měla by být

vždy zvažena i přes subjektivně „beznadějně“ hodnoty HbA_{1c} , vysoké denní dávky inzulínu a dlouhou dobu trvání diabetu. Pro odlišení případů, u kterých lze vysadit prandiální inzulín a provést převod na GLP-1 analog je možné využít třídního testu hladovění za kontrolovaných podmínek hospitalizace. Nutná je ale samozřejmě motivace pacienta, bez které se žádná úspěšná léčba neobejde. Výsledkem však může být nejen významné zlepšení kompenzace základního onemocnění, ale také spokojenosti pacienta.

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. Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375, 4: 311–322, 2016.
3. Mann, J. F. E., Hansen, T., Idorn, T. et al. Effects of once-weekly subcutaneous semaglutide on kidney function and safety in patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the SUSTAIN 1-7 randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8, 11: 880–893, 2020.
4. FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. FDA, 2020. (online: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-labels-sgl2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious>)
5. Giugliano, D., Longo, M., Caruso, P. et al. Feasibility of simplification from a basal-bolus insulin regimen to a fixed-ratio formulation of basal insulin plus a GLP-1RA or to basal insulin plus an SGLT2 inhibitor: BEYOND, a randomized, pragmatic trial. *Diabetes Care* 44, 6: 1353–1360, 2021.
6. Rosenstock, J., Nino, A., Soffer, J. et al. Impact of a weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonist, albiglutide, on glycemic control and on reducing prandial insulin use in type 2 diabetes inadequately controlled on multiple insulin therapy: A randomized trial. *Diabetes Care* 43, 10: 2509–2518, 2020.

Tato publikace vznikla za podpory GAUK, projekt 442220.

MUDR. BARBORA PAVLÍKOVÁ
I. interní klinika, LF UK a FN Plzeň
Alej Svobody 923/80
323 00 Plzeň
e-mail: pavlikovab@fnplzen.cz

Včasné nasazení gliflozinu ve fixní kombinaci

Věra Prýmková

Diabetologická ambulance, Oblastní nemocnice Příbram

Souhrn

Tato kazuistika popisuje příběh fyzicky i duševně velmi aktivního muže s kardiologickou anamnézou, neuspokojivě kompenzovaného na metforminu, kde přidání empagliflozinu vedlo k dlouhodobě dobré kompenzaci diabetu.

Summary

Early initiation of treatment with gliflozin in a fixed combination

This case report describes the story of a very active man, physically as well as mentally, with a cardiac history and unsatisfactory diabetes control on metformin. In this patient, the addition of empagliflozin led to a long-term good diabetes control.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- kardiovaskulární riziko
- metformin
- empagliflozin

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- cardiovascular risk
- metformin
- empagliflozin

Úvod

Když byla v roce 2015 na kongresu EASD ve Stockholmu zveřejněna studie EMPA-REG OUTCOME¹ u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulárním onemocněním, vyvolalo to celosvětový rozruch nejen v řadách diabetologů. Statisticky významné snížení 3P-MACE o 14 %, kardiovaskulární mortality o 38 %, hospitalizace pro srdeční selhání o 35 %, celkové mortality o 32 %² a renálních cílů o 39 %³ na empagliflozinu oproti placebo jistě nikdo nečekal. Následné studie EMPEROR-Reduced⁴ a EMPEROR-Preserved⁵ tyto významné benefity potvrdily i u pacientů se srdečním selháním bez ohledu na diagnózu diabetu.

Kazuistika

Pan Jiří překročil svižným krokem práh naší ambulance poprvé v listopadu 2017. Pohledný šedesátiletý vysokoškolák technického zaměření, plný životního elánu, plánů do budoucnosti a optimismu. Skoro se nechtělo věřit tomu, že tento člověk byl před třemi měsíci opakovaně resuscitován a následně mu byl pro atrioventrikulární (AV) blok III. stupně implantován kardiostimulátor. Na koronarografii v září 2017 bylo zjištěno několik nevýznamných stenóz do 30 %.

Před pěti lety mu byla diagnostikována hypertenze a diabetes mellitus, statin (atorvastatin) mu byl nasazen až krátce před naší první návštěvou. Diabetes mellitus a hypertenze byly dosud léčeny praktickým lékařem, diabetes metforminem v dávce 2 × 1 000 mg, hypertenze trojkombinací antihypertenziv, konkrétně perindoprilu 10 mg s indapamidem 2,5 mg a lerkanidipinem 20 mg.

Hned po záchytu diabetu si pacient pořídil glukometr a kupeval si testovací proužky. S kompenzací svého diabetu nebyl

spokojen, ranní glykemie se pohybovaly mezi 8–11 mmol/l. V laboratoři byl až odpoledne, proto glykemie 10,5 mmol/l nebyla na lačno, ale glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) 61 mmol/mol svědčil pro to, že průměrná glykemie se opravdu kolem 10 mmol/l pohybuje. Krevní tlak (TK) byl v normě – 130/80 mmHg. Tělesná hmotnost ideální nebyla, se 104 kg při výšce 180 cm byl už v pásmu obezity 1. stupně (BMI 31,5 kg/m²). Dříve hodně sportoval, rád plaval, chodil na dlouhé procházky, nyní po „kolapsu“ své pohybové aktivity omezil. Rád by nějaké kilo sundal. Přinesl i zprávu z očního vyšetření z předchozího dne, kde diabetická retinopatie zjištěna nebyla. Výsledky laboratorního vyšetření svědčily pro incipientní nefropatii (kreatinin 97 μmol/l, albuminurie 119,4 mg/l, albumin/kreatinin (ACR) 18,41 g/mol, glomerulární filtrace (eGFR) – dle CKD-EPI 1,16 ml/s/1,73 m²).

Manželka je také diabetička léčená metforminem. Na první návštěvu přijeli spolu. Toho jsme využili, a po vyšetření pacienta v mé ambulanci a nastavení další léčby pokračovali (nyní již společně) u edukační sestry, která s nimi podrobně rozebrala životosprávu, jídelníček a navrhla jim změny ve složení stravy. Nezapomněla zmínit ani vhodné pohybové aktivity a jejich pravidelnost, nebezpečí chronických komplikací při špatné kompenzaci diabetu a správný selfmonitoring. Přestože pacientům nabízíme edukaci i rodinných příslušníků, málokdo z plně soběstačných diabetiků toho využije. A přitom podpora rodiny v dodržování režimových opatření je pro většinu diabetiků tak důležitá!

Vzhledem ke kardiální anamnéze, obezitě a incipientní nefropatii jsem pacientovi doporučila léčbu gliflozinem. Pacient souhlasil, a tak si odnesl recept na fixní kombinaci empagliflozinu a metforminu (Synjardy) 5 mg/1 000 mg na tři měsíce. Dobrou snášenlivost metforminu jsme již měli ověřenou z předchozích let, proto jsem vzhledem k lepšímu uživatelskému kom-

fortu (a ve studiích prokázané lepší adherenci k léčbě⁶) volila rovnou fixní kombinaci. Na kontrole v polovině února 2018 byl z nové léčby nadšen. Léčba mu vyhovovala, neměl žádné nežádoucí účinky, glykemie se snížily podle domácího měření na hodnoty mezi 5–7 mmol/l, tělesná hmotnost klesla o 4 kg. I laboratorní výsledky vyšly výborně, glykovaný hemoglobin byl změřen 49 mmol/mol, glykemie nalačno 6,0 mmol/l a albuminurie klesla na 59,3 mg/l. Podle všech studií s glifloziny dochází po nasazení léčby k poklesu glomerulární filtrace^{3–5}, v našem případě ale došlo ke vzestupu – v prosinci 2017 na 1,42 ml/s/1,73 m², v červenci 2018 nad 1,50 ml/s/1,73 m². Do léčby hypertenze a dyslipidemie nebylo třeba zasahovat, pacient splňoval cílové hodnoty – LDL-cholesterol do 1,8 mmol/l, TK do 130/85 mmHg (V červenci 2018 měl celkový cholesterol 3,3 mmol/l, HDL-cholesterol 1,15 mmol/l, LDL-cholesterol 1,77 mmol/l a triacylglyceroly 1,46 mmol/l, TK 130/70 mmHg.).

V následujících letech pan Jiří do své anamnézy žádné další choroby nepřidal, léčbu diabetu jsme nemuseli tři roky upra-

vovat, do roku 2020 se glykovaný hemoglobin pohyboval mezi 46 a 49 mmol/mol, tělesná hmotnost kolísala mezi 100,0 a 101,6 kg (včetně oblečení a obuvi). Během roku 2021 se glykovaný hemoglobin lehce zvýšil na 53 a 52 mmol/mol, a když v lednu 2022 dosáhl hodnoty 56 mmol/mol, byl do medikace přidán pioglitazon 15 mg, v květnu byl glykovaný hemoglobin opět 53 mmol/mol, hmotnost se nezměnila. Pioglitazon byl navýšen na 30 mg. Při poslední kontrole v listopadu byl glykovaný hemoglobin téměř shodný s předchozím (54 mmol/mol), pacient byl ale poslední dva měsíce téměř bez pohybu, neboť na dovolené utrpěl frakturu fibuly a chůze pro něj stále ještě byla bolestivá. Došlo k nepatrnému zvýšení hmotnosti o 0,4 kg.

Hodnota albuminurie kolísala mezi 35,5 a 119,1 mg/l, výjimkou byl leden 2019, kdy bylo naměřeno 208,6 mg/l. Nález na očním pozadí jsou stále bez známek diabetické retinopatie.

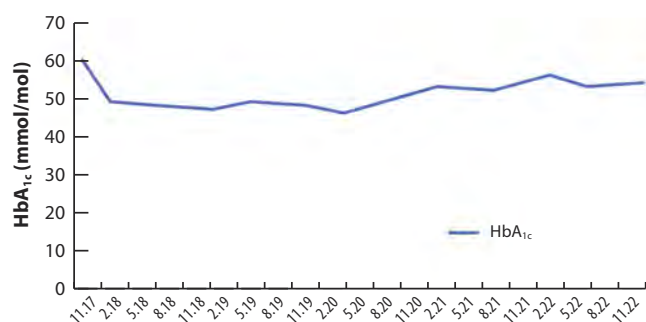
Diskuse

Glifloziny jsou nejen velmi účinnými antidiabetiky, ale nyní mají svou indikaci i pro srdeční selhání. Empagliflozin je indikován k léčbě dospělých s nedostatečně kontrolovaným one-mocněním diabetes mellitus 2. typu jako přídavná terapie k dietě a tělesnému cvičení 1) jako monoterapie, když je použití metforminu nevhodné z důvodu nesnášenlivosti, 2) nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě diabetu a 3) od roku 2022 je indikován i k léčbě dospělých se symptomatickým chronickým srdečním selháním⁷. Efekt na zlepšení srdečního selhání nastává bezprostředně po nasazení, ve studiích jsou křivky sledovaných parametrů mezi léčenou a placebovou skupinou rozevřené už po dvou týdnech.⁸ A kdo má zpětnou vazbu od pacientů, jistě může potvrdit, že pacienti opravdu udávají zlepšení dušnosti a zvýšení výkonnosti a celkové kvality života brzy po nasazení gliflozinu a jedna až dvě porce moči za den navíc jim zpravidla nevádí. Dysurické potíže a močové infekce jsou zřídka důvodem vysazení. Na úhradu pojišťovny mohou diabetologové, endokrinologové a internisté předepisovat třicetitabletová a devadesátitabletová balení přípravku Jardiance u diabetika 2. typu v dávce 10 mg denně v dvojkombinaci s metforminem, v kombinaci s metforminem a inzulinem nebo inzulinem samotným u pacientů, u nichž použití maximálních tolerovaných dávek metforminu, metforminu a inzulinu nebo samotného inzulinu po dobu alespoň tří měsíců společně s režimovými opatřeními nevedlo k uspokojivé kompenzaci diabetes mellitus definované hladinou HbA_{1c} nižší než 60 mmol/mol.⁹ Kardiologům, internistům a angiologům jsou vyhrazena balení po 28 tabletách pro pacienty s chronickým srdečním selháním s ejekční frakcí (EF) menší nebo rovnou 40 % a eGFR větší než 20 ml/min/1,73 m², u kterých i přes optimální léčbu přetrvává symptomatologie třídy NYHA II až III¹⁰.

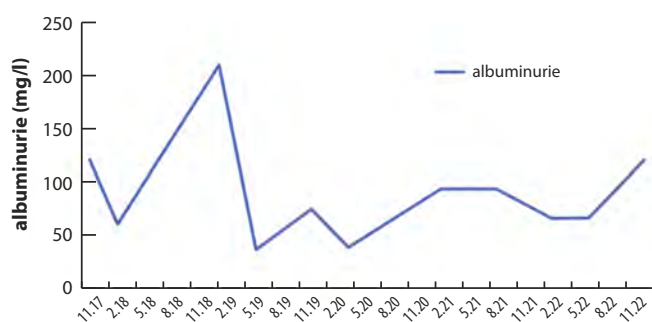
Závěr

Včasné nasazení gliflozinů dokáže zabránit vzniku komplikací, nebo jejich rozvoj alespoň zpomalit, jak dokazuje tato kazuistika. Jejich nasazení by proto mělo být zvažováno co nejdříve,

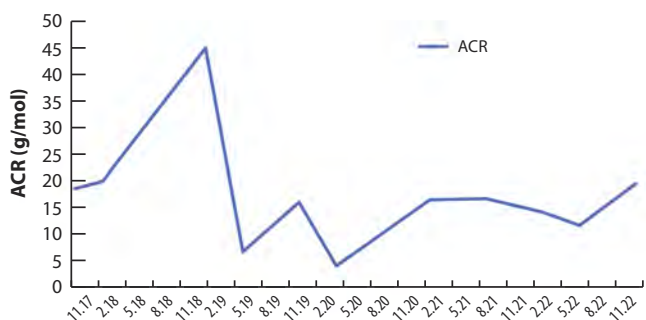
Obr. 1: Vývoj glykovaného hemoglobinu (mmol/mol) u našeho pacienta



Obr. 2: Vývoj albuminurie (mg/l)



Obr. 3: Vývoj ACR (albumin/kreatinin ratio) (g/mol)



jakmile není dosahováno cílových hodnot glykemií. Doufejme, že pojišťovny v blízké budoucnosti sníží kritérium určující hladinu glykovaného hemoglobinu při nasazení gliflozinu alespoň na 53 mmol/l a rozšíří úhradu pro všechny pacienty se srdečním selháním, neboť i u pacientů se zachovalou EF jsou výsledky studií se stejnými benefity jako u pacientů s redukovanou EF.

Literatura

1. 53rd Annual Meeting, Thursday, 17 September 2015. Programme at a glance. Media Centre. EASD. (online: <https://www.easd.org/media-centre/home.html#events/9/programs/2015-09-17>) [cit. 3/2023]
2. Zinman, B., Wanner, Ch., Lachin, J. M. et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373, 22: 2117–2128, 2015.
3. Wanner, Ch., Inzucchi, S. E., Lachin, J. M. et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375, 4: 323–334, 2016.
4. Packer, M., Anker, S. D., Butler, J. et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 383, 15: 1413–1424, 2020.
5. Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G. et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 385, 16: 1451–1461, 2021.
6. Blonde, L., San Juan, Z. T. Fixed-dose combinations for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Adv Ther* 29, 1: 1–13, 2012.
7. Jardiance 10 mg potahované tablety. Jardiance 25 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. (online: <https://www.ema.europa.eu>) [cit. 3/2023]
8. Verma, S., Leiter, L. A., Zinman, B. et al. Time to cardiovascular benefits of empagliflozin: a post hoc observation from the EMPA-REG OUTCOME trial. *ESC Heart Fail* 8, 4: 2603–2607, 2021.
9. Jardiance 10 mg (tbl flm 30 x 1). Ceny a úhrady. Státní ústav pro kontrolu léčiv. (online: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0210023&tab=prices>) [cit. 3/2023]
10. Jardiance 10 mg (tbl flm 28 x 1). Ceny a úhrady. Státní ústav pro kontrolu léčiv. (online: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0210022&tab=prices>) [cit. 3/2023]

MUDR. VĚRA PRÝMKOVÁ
Diabetologická ambulance,
Oblastní nemocnice Příbram, a.s.
Generála R. Tesaříka 80
261 01 Příbram 1
e-mail: vera.prymkova@onp.cz

Lyumjev (ultrarychlé lispro) v terapii dětských diabetiků 1. typu

Výsledky studie PRONTO-Peds

Ultrarychlé lispro (URLi) je formulace prandiálního inzulínu, která má ve srovnání s tradičním inzulínem lispro rychlejší nástup účinku. V ČR je k dispozici jako Lyumjev a je indikován k terapii diabetes mellitus u dospělých osob a určen k podávání v subkutánní injekci nula až dvě minuty před zahájením jídla, ale je možné jej podat až 20 minut po zahájení jídla.⁴

V předchozích číslech našeho časopisu jsme již referovali o výsledcích studií PRONTO-T1D, PRONTO-T2D, PRONTO-PUMP a PRONTO-PUMP2, které prokázaly u dospělých diabetiků 1. typu léčených inzulínovými pumpami noninferioritu v ovlivnění HbA_{1c} při srovnání s inzulínem lispro současně se snížením hladin postprandiálních glykemií, aniž by zvyšoval riziko hypoglykemie a při lehce nižší průměrné dávce bolusového inzulínu. Ve studii PRONTO-PUMP bylo prokázáno, že URLi je kompatibilní s užitím v inzulínových pumpách při podobném bezpečnostním profilu jako v případě inzulínu lispro a s trendem k lepším výsledkům v parametru času stráveného v cílovém rozmezí.^{1–3}

Jaká je efektivita a bezpečnost užití URLi ve srovnání s inzulínem lispro u dětí s diabetem 1. typu léčenými bazál-bolus injekční terapií si vzala za cíl randomizovaná, mezinárodní a multicentrická studie fáze III. Jednalo se o klinickou studii, jejíž první výsledky byly publikovány v letošním roce.^{5,6}

Ve studii byli zařazeni děti ve věku 1–18 let s diabetes mellitus 1. typu (trvajícím nejméně šest měsíců) léčené bazál-bolus injekční terapií (IIT). Vstupní kritéria pacientů zahrnuje celkovou denní dávku inzulínu 0,3–1,9 U/kg, HbA_{1c} ≤ 84,7 mmol/mol (9,9 %), tělesnou hmotnost 7,3 kg a více. Úvodní čtyřtýdenní fáze studie byla určena k optimalizaci dávky stávajícího bazálního inzulínu (degludek, glargin, detemir), následně byli pacienti v rámci IIT randomizováni v poměru 2 : 2 : 1 k zaslepenému užívání lispro nebo URLi těsně před jídlem (0–2 minuty) a otevřenému podávání URLi 20 minut po jídle (298, resp. 280, resp. 138 pacientů). Studie trvala 26 týdnů, následoval dvoutýdenní follow-up. Léčba byla vedena treat-to-target k dosažení glykemických cílů dle ISPAD doporučení. Pacientům bylo umožněno používat jejich vlastní CGM či FGM (kontinuální či flash glucose monitoring), k dispozici byly studijní glukometry a pacienti měli zajistit měření nejméně čtyřikrát denně, před vybranými návštěvami pak sedmibodové glykemické profily.^{5,6}

Za primární endpoint studie byla určena noninferiorita URLi a lispro podávaných v čase jídla v ovlivnění HbA_{1c} za 26 týdnů studie s hranicí noninferiority 4,4 mmol/mol (tj. 0,4 % DCCT). Další vyhodnocení zahrnuje také srovnání efektivity v ovlivnění HbA_{1c} mezi URLi podávaným 20 minut po jídle a inzulínem lispro podávaným v čase jídla.^{5,6}

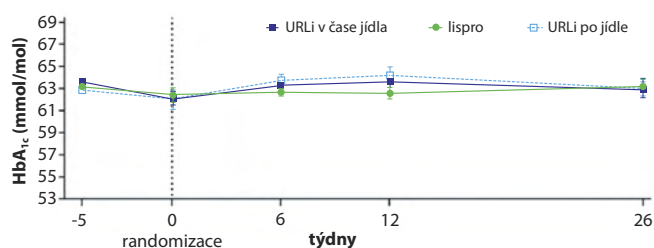
Oba způsoby podávání URLi (těsně před jídlem a 20 minut po jídle) prokázaly noninferioritu vůči lispro v ovlivnění HbA_{1c}. URLi podávaný v čase jídla vedl k poklesu HbA_{1c} o 0,71 mmol/mol, URLi podávaný 20 minut po jídle k poklesu o 0,77 mmol/mol a lispro podávané v čase jídla o 0,94 mmol/mol. Rozdíl činil 0,23 mmol/mol (95% CI -1,83 až 1,39) mezi URLi v čase jídla a lispro a -0,17 mmol/mol (95% CI -2,15 až 1,81) mezi URLi 20 minut po jídle a lispro. Ve 26. týdnu studie nebyl signifikantní rozdíl v podílu pacientů, kteří dosáhli cílové hodnoty HbA_{1c} pod 53 mmol/mol (URLi v čase jídla 21,9 %, lispro 20 %, URLi po jídle 19,1 %).^{5,6}

Měření glykemie ukázalo, že URLi v čase jídla redukoval ve srovnání s lispro průměrnou postprandiální glykemií hodinu po jídle (9,13 vs. 9,71 mmol/l, $p = 0,001$) a výkyvy glykemie.^{5,6}

Četnost závažných, nočních a dokumentovaných hypoglykemií (pod 3 mmol/l) byla obdobná. Více pacientů ve skupině URLi v čase jídla (oproti lispro i URLi po jídle) referovalo reakci v místě vpichu (7,9 %, 2,7 %, 2,9 %).^{5,6}

Studie tak u dětských diabetiků prokázala podobné výsledky, jako studie PRONTO-T1D u dospělých diabetiků léčených intenzifikovaným inzulínovým režimem.¹

Obr. 1: Průměrný HbA_{1c} ve studii PRONTO-Peds⁵



Studie PRONTO-Peds demonstrovala u dětí s diabetes mellitus 1. typu léčených bazál-bolus injekční terapií dobrý účinek inzulínu URLi na glykemickou kontrolu, noninferioritu v ovlivnění HbA_{1c} vůči inzulínu lispro – a to nejen v případě, že byly oba inzulíny užívány těsně před jídlem, ale i v případě, že podání inzulínu URLi bylo posunuto na dobu 20 minut po jídle. Pokud byly oba inzulíny podány před jídlem, prokazoval URLi vyšší redukci postprandiální glykemie a snížení výkyvů glykemie.

Literatura

1. Lyumjev – ultra rychlé lispro. Kazuistiky v diabetologii 18, 3: 7–8, 2020.
2. Lyumjev v inzulínových pumpách. Stručné o studii PRONTO-Pump. Kazuistiky v diabetologii 18, 4: 10, 2020.

3. Lyumjev (ultrarychlé lispro) v inzulinových pumpách. Výsledky studie PRONTO-Pump-2. Kazuistiky v diabetologii 20, 3: 11–12, 2020.
4. Lyumjev 100 jednotek/ml. Souhrn údajů o přípravku. (online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyumjev-previously-lyumjev-epar-product-information_cs.pdf) [cit. 16. 11. 2022]
5. Wadwa, R. P., Laffel, L. M., Franco, D. R. et al. Efficacy and safety of ultra-rapid lispro versus lispro in children and adolescents with type 1 diabetes: The PRONTO-Peds trial. Diabetes Obes Metab Epub 24. 8. 2022.
6. A study comparing LY900014 to insulin lispro (Humalog) in children and adolescents with type 1 diabetes (PRONTO-Peds). NCT03740919. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03740919?term=pronto-peds&draw=2&rank=1>) [cit. 16. 11. 2022]

anotace

Ladislav Kabelka et al.

Syndrom křehkosti

Indikace péče, podpora života v nemoci, komunikační dovednosti



Syndrom křehkosti je patofyziologický jev, jenž spojujeme se stárnutím a chorobami, které jsou se stárnutím spojeny.

Autoři této monografie připravili čtenářům komplexní pohled na tuto závažnou a někdy přehlíženou problematiku. Ačkoliv se tato problematika může jevit jako velmi obsáhlá, tak je čtenářsky velmi přívětivá. Celkově kniha obsahuje osmnáct kapitol. Pro lepší orientaci v textu autoři zapojili různé grafické prvky ať už v podobě obrázků, schémat či tabulek a také připravili obsáhlý etymologický slovník.

Kapitoly jsou prokládány krátkými kazuistikami z praxe, které se odehrávají v různých prostředích. Své místo v knize si vysloužila i problematika křehkosti v dětském věku. Části kapitol čtenáře provedou od základní teorie k danému tématu, syndromologií, léčbou symptomů až po podporu pečujících těchto pacientů.

Kniha je určena geriatrům, praktickým lékařům, pediatrům, internistům, ale i všem dalším lékařským profesím, které mají v péči křehké pacienty. Zajímavá je i pro sestry, odborné zdravotnické pracovníky, ošetřovatelky a pečovatelky domácí péče a sociální pracovníky.

GRADA Publishing, Praha, 2023, 167 × 240, 408 stran, ISBN 978-80-271-3178-5, cena tištěné knihy 674 Kč, cena E-knihy 573 Kč.

Za zvýhodněnou cenu k dispozici v distribuci vydavatele na: www.grada.cz

Leqvio (inklisiran) – novinka v terapii dyslipidemie

Hladina celkového cholesterolu zůstává jedním z hlavních parametrů pro určení míry kardiovaskulárního rizika. Odborná doporučení EAS/ESC pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií stanovují řadu terapeutických cílů (nekouření, dieta, fyzická aktivita, tělesná hmotnost, krevní tlak...) se záměrem snížit kardiovaskulární riziko. **Zvýšená hodnota LDL-cholesterolu** dle nich představuje zásadní rizikový faktor a tím i primární terapeutický cíl v ovlivnění tohoto rizika. Výsledky četných klinických studií ukazují, že v případě LDL-cholesterolu pro kardiovaskulární riziko platí „čím níže, tím lépe“. V absolutních číslech jsou doporučení stratifikována podle míry vstupního kardiovaskulárního rizika a komorbidit. Aktuální guidelines například i u zjevně zdravých pacientů ve věku do 50 let doporučují udržování LDL-cholesterolu v hodnotách do 2,6 mmol/l a v případě pacientů v sekundární prevenci s již přítomným aterosklerotickým postižením pak LDL-cholesterol do 1,4 mmol/l při současném snížení o alespoň 50 % vstupní hladiny. Jde o velmi ambiciózní terapeutické cíle a stále se zpřísňující normy pro hodnotu LDL-cholesterolu v kardiovaskulární prevenci jsou v praxi naplňovány nedostatečně.^{1,2,3}

Pro farmakoterapeutické ovlivnění hladin LDL-cholesterolu máme k dispozici několik skupin farmak. Široce užívanou skupinou v ovlivnění dyslipidemie jsou statiny. V dostatečném dávkování (případně v kombinaci s ezetimibem) představují účinnou možnost ovlivnění hladin LDL-cholesterolu. V posledních letech byly pro pacienty ve vysokém riziku případně v sekundární prevenci při nedosažení stanovených cílů při léčbě maximálně tolerovanými dávkami statinu s ezetimibem zpřístupněny také monoklonální protilátky alirokumab a evolokumab, jež cílí na blokádu PCSK9 (proprotein konvertáza subtilisin kexin typu 9).¹³ O výsledcích klinických studií s oběma monoklonálními protilátkami na ovlivnění LDL-cholesterolu potažmo pak kardiovaskulárního rizika jsme v našem časopise opakovaně referovali.^{13–18} Zcela recentně byla registrována k léčbě další účinná látka – inkليسiran, která reprezentuje novou skupinu farmak cílících na ovlivnění LDL-cholesterolu s ovlivněním syntézy proteinu PCSK9.

Inkليسiran a PCSK9

Inkليسiran je malá, dvouvláknová interferující RNA (siRNA), která v hepatocytech využívá mechanismus RNA interference a řídí katalytické štěpení mRNA pro PCSK9. To zvyšuje recyklaci a expresi receptoru pro LDL-cholesterol na buněčném povrchu hepatocytů, což následně zvyšuje vychytávání LDL-cholesterolu játry a snížení hladiny v oběhu. K sense vlákně inkليسiranu je připojen triantenární GalNAc (N-acetylgalakto-samin), díky čemuž je inkليسiran cíleně přijímán do jater přes asialoglykoproteinové receptory (ASGPR), jež jsou umístěny pouze na povrchu hepatocytů. Je tak zajištěno, že inkليسiran bude působit pouze intracelulárně v hepatocytech. Tato skutečnost má dopady na bezpečnost a snášenlivost inkليسiranu.

Oproti inhibitorům PCSK9 (což jsou velké molekuly monoklonálních protilátek) jde v případě inkليسiranu o malou molekulu, několik oligonukleotidových sekvencí. Také princip působení je odlišný. Inhibitory PCSK9 extracelulárně blokují již vytvořený PCSK9, inkليسiran zabrání jeho vzniku specificky uvnitř hepatocytu regulovanou degradací příslušné mRNA.

Indikace, praktické aspekty a bezpečnost

V ČR je inkليسiran registrován pod názvem Leqvio a je indikován u dospělých s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií jako doplněk k dietním opatřením, a to v kombinaci se statinem

nebo statinem a jinými přípravky na snížení lipidů (ev. i bez statinu pokud je statin nesnášen nebo kontraindikován) u pacientů neschopných na dosavadní léčbě dosáhnout cílů pro LDL-cholesterol.⁴

Inkليسiran má extrémně dlouhý biologický poločas, což umožňuje dávkovací interval v řádu šesti měsíců. Hypolipidemický efekt inkليسiranu klesá zhruba o 2 % měsíčně, takže účinek jednorázově podaného inkليسiranu přetrvává až dva roky.⁶ Dávkování je stanoveno na 284 mg (podaných subkutánně) s tím, že druhá dávka je podána tři měsíce po první a následně poté již s dávkováním po šesti měsících. Podává se do podkoží břicha, alternativně do paže nebo stehna.⁴ Vzhledem k podávání jednou za šest měsíců zdravotnickým pracovníkem je výhodné spojit aplikaci s ambulantní kontrolou.⁶

Po jednorázovém podání 284 mg inkليسiranu bylo snížení LDL-cholesterolu zjevné během 14 dnů, průměrné snížení o 49–51 % bylo pozorováno 30–60 dní po podání. Ve 180. dni po podání byly hladiny sníženy o přibližně 53 %.⁴

Jediným popsáním nežádoucím účinkem inkليسiranu je reakce v místě vpichu. Ta se vyskytla u 8,2 % pacientů léčených inkليسiranem (oproti 1,8 % na placebo).⁴ Terapie inkليسiranem nevedla ve studiích ke zhoršení jaterních nebo renálních funkcí, C-reaktivního proteinu, změnám v koncentraci TNF-alfa, IL-6, počtu krevních destiček ani jiným laboratorním abnormalitám. Nežádoucí účinky referované u PCSK9 inhibitorů (nazofaryngitida, bolesti zad a kloubů a další) nebyly u inkليسiranu popsány. Tento vynikající bezpečnostní profil patří mezi významné přednosti přípravku.^{4,6}

Tab. 1: Stručné výsledky vybraných studií fáze III klinického zkoušení s inklisiranem^{8–12}

	ORION-9 482 pacientů HeFH		ORION-10 1 561 pacientů ASCVD		ORION-11 1 617 pacientů ASCVD, riziko ekv.	
	inklisiran	placebo	inklisiran	placebo	inklisiran	placebo
PCSK9	-60,7 %	+17,7 %	-69,8 %	+13,5 %	-63,6 %	+15,6 %
Celkový cholesterol	-26,1 %	+6,8 %	-33,6 %	+0,4 %	-28,0 %	+1,8 %
Non-HDL-cholesterol	-36,1 %	+7,5 %	-47,4 %	-0,1 %	-41,2 %	+2,2 %
ApoB	-34,0 %	+2,9 %	-44,8 %	-1,7 %	-38,2 %	+0,8 %
Lp(a), medián	-13,5 %	+3,7 %	-21,9 %	+3,7 %	-18,6 %	0 %
HDL-cholesterol	+8,6 %	+6,0 %	+7,5 %	+2,4 %	+10,2 %	+4,1 %

Účinnost inklisiranu na snižování LDL-cholesterolu

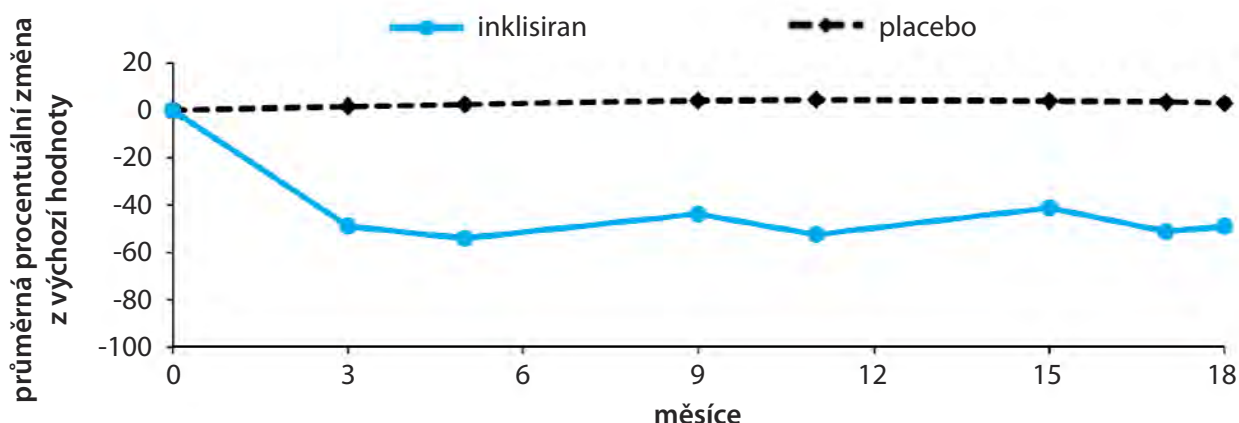
Účinnost a bezpečnost inklisiranu byla a je sledována v řadě klinických studií se souborným označením ORION. V rámci fáze III klinického zkoušení bylo uzavřeno a vyhodnoceno již několik klinických studií (ORION-9, ORION-10, ORION-11).

Metaanalýza výsledků studií ORION-9,10,11, která zahrnuje 3 660 pacientů, prokázala **účinnost na snížení LDL-cholesterolu o 51 % ve srovnání s placebem**.²⁰ V těchto studiích bylo podle očekávání doloženo také významné snížení hladin enzymu PCSK9, celkového cholesterolu i ostatních markerů dyslipidemie

(ApoB, Lp(a)...). Tyto výsledky byly dosaženy u pacientů ve vysokém riziku, kteří již využívali léčbu vysokými dávkami statinů, případně statinu s ezetimibem.^{7–12} Výsledky hlavních randomizovaných klinických studií fáze III klinického zkoušení zprostředkujeme podrobněji v budoucích číslech našeho časopisu.

Zatím není k dispozici studie, jejímž primárním cílem by bylo hodnocení mortality pacientů. Nicméně již byla publikována společná analýza tří hlavních studií fáze III, která zahrnuje 3 660 pacientů. Hodnotila vliv inklisiranu na hlavní nežádoucí kardiovaskulární příhody MACE, které byly ve studiích reportovány jako nežádoucí příhody dle klasifikace MedDRA. V publikaci byl popsán **statisticky signifikantní pokles rizika MACE vůči placebu** (OR (95% CI) 0,74 (0,58–0,94)).²¹

Obr. 1: Průměrná procentuální změna výchozí hodnoty LDL-cholesterolu u pacientů s primární hypercholesterolemií a smíšenou dyslipidemií (společná analýza studií fáze III)⁴



Do léčby dyslipidemie vstupuje nová biologická léčba. Inkisiran, který ji reprezentuje, přináší vysokou účinnost (51 %) pro snižování LDL-cholesterolu i ostatních parametrů dyslipidemie. Účinnost je dlouhodobá a umožňuje výhodnou aplikaci jednou za půl roku, např. společně s kontrolou v ambulanci specialisty, a tím i posílení compliance a udržitelnosti léčby ze strany pacienta. Ve společné analýze tří hlavních studií fáze III byl popsán statisticky signifikantní pokles

rizika MACE, které byly ve studiích reportovány jako nežádoucí příhody dle klasifikace MedDRA, vůči placebu o 26 % (OR (95% CI): 0,74 (0,58–0,94)).

Nová biologická terapie siRNA využívá stávajících mechanismů v buňce a s vysokou selektivitou působí pouze intracelulárně v hepatocytech. S tím je spojena výborná tolerance a bezpečnost léčby. Zatím jediným referovaným nežádoucím účinkem jsou reakce v místě vpichu.

Literatura

1. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L. et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 290: 140–205, 2019.
2. Vrablík, M., Piňha, J., Bláha, V. et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. *AtheroRev* 4, 3: 19–30, 2019.
3. Visseren, F. L. J., Mach, F., Smulders, Y. M. et al., ESC National Cardiac Societies, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 42, 34: 3227–3337, 2021.
4. Leqvio 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu) [4. 10. 2022]
5. Vrablík, M. Hypolipidemia budoucnosti. Přednáška. 47. angiologické dny s mezinárodní účastí, 24.–26. 2. 2022, Praha.
6. Beneš, J. Inclisiran: máme zvládnutí dyslipidemie na dosah? *Farmakoterapie* 18, 4: 437–556, 2022.
7. Trial to evaluate the effect of inclisiran treatment on low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) (ORION-9). NCT03397121. *ClinicalTrials.gov* (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03397121?term=inclisiran&rslt=With&draw=2&rank=3>) [4. 10. 2022]
8. Raal, F. J., Kallend, D., Ray, K. K. et al.; ORION-9 Investigators. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 382, 16: 1520–1530, 2020.
9. Inclisiran for participants with atherosclerotic cardiovascular disease and elevated low-density lipoprotein cholesterol (ORION-10). NCT03399370. *ClinicalTrials.gov* (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03399370?term=inclisiran&rslt=With&draw=1&rank=1>) [4. 10. 2022]
10. Ray, K. K., Phil, M., Wright, R. S. et al.; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 382, 16: 1507–1519, 2020.
11. Inclisiran for subjects with ASCVD or ASCVD-risk equivalents and elevated low-density lipoprotein cholesterol (ORION-11). NCT03400800. *ClinicalTrials.gov* (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03400800?term=inclisiran&rslt=With&draw=1&rank=2>) [4. 10. 2022]
12. Ray, K. K., Phil, M., Wright, R. S. et al.; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 382, 16: 1507–1519, 2020.
13. Inhibitory PCSK9 hrazeny už i v ČR. Jaké jsou podmínky předepisování? *Kazuistiky v diabetologii* 16, 3: 44, 2018.
14. Inhibitor PCSK9 evolocumab ve studii FOURIER. *Kazuistiky v angiologii* 5, 3–4: 40, 2018.
15. ODYSSEY OUTCOMES. Alirocumab (Praluent) účinný ve snížení rizika úmrtí i kardiovaskulární morbiditu u pacientů po koronární příhodě. *Kazuistiky v diabetologii* 17, 1: 38–39, 2019.
16. Alirocumab a kardiovaskulární příhody u pacientů s akutním koronárním syndromem a diabetem. Analýza studie ODYSSEY OUTCOME. *Kazuistiky v diabetologii* 17, 2: 14–15, 2019.
17. Alirocumab nezvyšuje riziko vzniku diabetu. Analýza studie ODYSSEY OUTCOME. *Kazuistiky v diabetologii* 17, 3: 60–61, 2019.
18. Praluent 300 mg – nové balení k podávání 1× měsíčně v jednom peru. *Kazuistiky v diabetologii* 19, 2: 41–43, 2021.
19. Rosolová, H. Co čekám od siRNA hypolipidemia. Přednáška. Šobrův den, XXXV. konference o hyperlipoproteinemiích. 16. 6. 2021, Praha.
20. Kahn, S. A., Naz, A., Masood, M. Q, Shah, R. Meta-analysis of inclisiran for the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 134: 69–73, 2020.
21. Ray, K. K., Raal, F. J., Kallend, D. G. et al.; ORION Phase III investigators. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J* 44, 2: 129–138, 2023.

Fiasp v reálné klinické praxi u diabetiků 1. typu

Výsledky studie GoBolus

Rychle působící inzulin aspart (Fiasp) je prandiální inzulin podávaný subkutánně v čase jídla (nejdříve dvě minuty před začátkem jídla) s možností podání nejdéle do 20 minut od začátku jídla. Patří mezi druhou generaci rychle působících (někdy též zvaných prandiálních) inzulinových analog. Nástup účinku je o 5 minut časnější než v případě inzulinu aspart a trvání účinku je kratší (3–5 hodin). Je indikován pro léčbu diabetes mellitus u dospělých i dětí od 1 roku věku.¹ Hodnocení bezpečnosti a účinnosti fáze III klinického zkoušení bylo provedeno v rozsáhlém programu s názvem ONSET, k dispozici jsou již také studie z reálné klinické praxe. Zajímavou otevřenou, neintervenční, multicentrickou studií z reálné klinické praxe je studie GoBolus publikovaná v časopise Diabetes Technology and Therapeutics.

Studie GoBolus byla neintervenční studií. Inzulin faster aspart (Fiasp), který byl v této studii sledován a hodnocen, totiž byl nasazen nezávisle na studii, podle obecných kritérií ošetřujících lékařů a klinické praxe v Německu, kde byla ve 41 centrech studie provedena. Tři nejčastější důvody pro nasazení inzulinu Fiasp byly snaha zlepšit glykemický profil pacienta, nedostatečná hodnota HbA_{1c} na stávajícím režimu a zlepšení flexibility prandiálního dávkování inzulinu pro pacienta. Studie u pacientů sledovala primárně změnu HbA_{1c} za 24 týdnů po nasazení inzulinu Fiasp, dále pak změny glykemie nalačno, dávky inzulinu a kvalitu života. Vzhledem k tomu, že ve studii byl široce využit také flash glucose monitoring (FGM, isCGM), byl hodnocen také vliv nasazení inzulinu Fiasp na time in range.²

Studie trvala 24 týdnů a zahrnula minimálně tři kontroly pacientů od nasazení inzulinu Fiasp. Ve studii byli sledováni dospělí diabetici 1. typu léčení intenzifikovaným inzulinovým režimem v MDI (a to nejméně šest měsíců před studií). Vstupní hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) se musela pohybovat v rozmezí 7,5–9,5 % (58,5–80,3 mmol/mol), v průměru činila při vstupu do studie 8,1 % (DCCT). Do studie bylo zařazeno 244 pacientů, léčbu inzulinem Fiasp zahájilo 241 pacientů, celý protokol studie dokončilo 155 pacientů. U 92 pacientů máme k dispozici relevantní výsledky intermitentního CGM.²

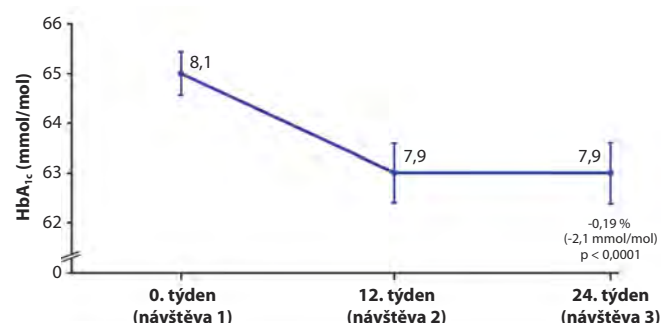
Průměrný věk pacientů (těch, kteří dokončili celou studii) byl 48,9 roku, průměrný BMI 28,1 kg/m², průměrný HbA_{1c} na vstupu do studie 8,1 % (64,8 mmol/mol), průměrná glykemie

nalačno 9,3 mmol/l a průměrná dávka bazálního/prandiálního inzulinu byla 27,0/31,4 U.²

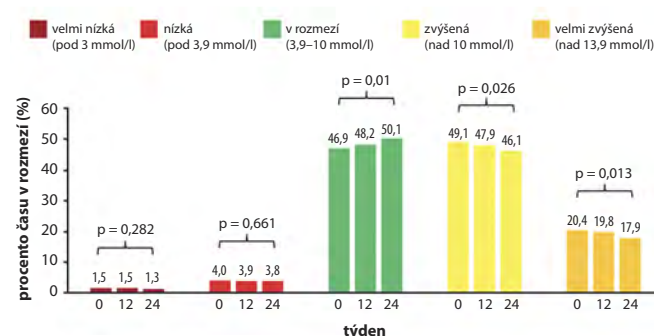
Ve 24. týdnu byl HbA_{1c} snížen o 0,19 % (tj. o 2,1 mmol/mol, $p < 0,0001$), tedy z 8,1 % (64,8 mmol/mol) na 7,9 % (62,8 mmol/mol), a to beze změny dávky inzulinu nebo poměru mezi bazálem a bolusem.²

U pacientů s dostatečnými výsledky z FGM (92 pacientů) byla prokázána změna TIR (3,9–10 mmol/l) z 46,9 % na 50,1 % ($p = 0,01$), což odpovídá nárůstu TIR o 46,1 minut/den, čas v hyperglykemii nad 10 mmol/l poklesl z 49,1 na 46,1 % resp. nad 13,9 mmol/l pak z 20,4 % na 17,9 % ($p = 0,013$) a čas v hypoglykemii se nezměnil (a nebyl zaznamenán rozdíl v četnosti hypoglykemií). Průměrná postprandiální glykemie klesla u této skupiny pacientů z 11,9 na 11,0 mmol/l ($p = 0,002$).²

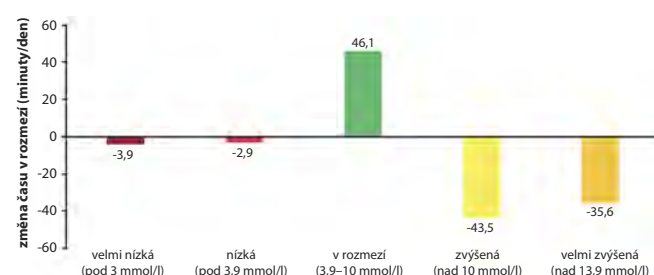
Obr. 1: Změna HbA_{1c} ve studii GoBolus²



Obr. 2: Změny v TIR (TBR/TAR) ve studii GoBolus²



Obr. 3: Průměrná změna času v cílovém rozmezí (TIR ev. TBR/TAR) vyjádřená v minutách za den ve studii GoBolus²



Změna dávky inzulínu za 24 týdnů studie nebyla statisticky signifikantní (0,5 U bazálního inzulínu, -1,2 U bolusového inzulínu), stejně tak nebyla zaznamenána signifikantní změna poměru mezi bazálem a bolusem.²

Studie GoBolus ukázala v reálné klinické praxi, že u diabetiků 1. typu léčených intenzifikovaným inzulínovým režimem v MDI přineslo nasazení inzulínu Fiasp do terapie zlepšení kompenzace diabetu vyjádřené jak zlepšením hodnoty HbA_{1c}, tak také zvýšením času v normoglykemii (respektive také snížením času v hyperglykemii). To vše bez zvýšení dávky inzulínu a bez zvýšení rizika hypoglykemie.

Literatura

1. Fiasp 100 jednotek/ml. Souhrn údajů o přípravku. (online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fiasp-epar-product-information_cs.pdf) [cit. 7. 12. 2022]
2. Danne, T., Schweitzer, M. A., Keuthage, W. et al. Impact of fast-acting insulin aspart on glycemic control in patients with type 1 diabetes using intermittent-scanning continuous glucose monitoring within a real-world setting: the GoBolus Study. *Diabetes Technol Ther* 23, 3: 203–212, 2021.
3. Study on how Fiasp can influence blood sugar levels of type 1 diabetic patients in their daily lives, with the help of the FreeStyle Libre device (GoBolus). NCT03450863. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03450863?term=GoBolus&draw=2&rank=1>) [cit. 7. 12. 2022]

9th International Symposium on the Diabetic Foot



10.–13. května 2023
Haag, Nizozemí

www.isdf.nl

WWW.KAZUISTIKY.CZ

Chytrá pera u diabetiků 1. typu

Výsledky švédské observační studie

Společnost Novo Nordisk přinesla do praxe v České republice nový typ inzulinových per. Hovoří se o nich jako o chytrých perech, protože umožňují řadu nových digitálních možností a mají tak potenciál vylepšit management aplikace inzulínu.

Nová inzulinová pera (NovoPen 6 a NovoPen Echo Plus) mají displej, který ukazuje poslední dávku a čas, jež uplynul od poslední aplikace. Pomocí technologie NFC komunikují s většinou chytrých telefonů a mohou tak stáhnout data o velikosti dávky a časech aplikace inzulínu za období posledních tří měsíců. Tato data mohou pacienti jak sami sledovat ve svém mobilním telefonu, tak je prostřednictvím aplikace (Diasend/Glooko, MySugr, LibreLink) sdílet se svým ošetřujícím lékařem. V případě některých aplikací je pak možné je integrovat do společného grafu se zobrazením glykemie a jídla.²⁻⁶

Čeští pacienti i jejich ošetřující lékaři sbírají první zkušenosti s těmito pery. Je relevantní zkoumat, na jaké otázky nám chytré pero může odpovědět. Aplikoval si pacient inzulín? Kolik si ho aplikoval? Titroval? Kdy si aplikoval? Domnívám se, že to jsou důležité, ba zásadní otázky v diskusi mezi pacientem a jeho ošetřujícím lékařem při nastavování a kontrole aplikace inzulínu pomocí MDI. První zkušenosti a reflexe užití nových per jsou prezentovány i na domácích odborných konferencích.²⁻⁵ Významnou otázkou je také, zda užití chytrých per a zlepšení managementu aplikace inzulínu má potenciál zlepšit kompenzaci diabetu. Na tuto otázku odpovídá observační studie provedená na 12 diabetologických klinikách ve Švédsku.

Jednalo se o prospektivní, jednoramennou, observační studii provedenou u dospělých diabetiků 1. typu léčených intenzifikovaným inzulinovým režimem v MDI.

Design studie zahrnul vstupní návštěvu, minimálně pět kontrolních návštěv a follow-up sledování. Na vstupní návštěvě

bylo pacientům předáno k užívání chytré inzulinové pero NovoPen 6, v rámci každé z pěti kontrolních návštěv byla lékařem stažena data z pera do aplikace Glooko. Pacienti měli k dispozici informace ze svého kontinuálního monitorování glykemie pomocí CGMS resp. isCGM, chytrá pera však užívali v zaslepeném režimu. Měli tedy možnost vidět na peru dávku a čas poslední aplikace, ale stahování dat do systému Glooko bylo prováděno vždy jen v ordinaci lékaře (a poté diskutováno s pacientem). Srovnání dat proběhlo mezi daty ze zaslepené fáze mezi vstupní a první kontrolní návštěvou pacienta a mezi daty z follow-up fáze (tedy po 5. kontrolní návštěvě). Medián času na 5. kontrolních návštěv byl 196 dní, za minimální dobu sledování bylo určeno 180 dní.

Sledován byl time in range, TIR (3,9–10 mmol/l), time above range, TAR (nad 10 mmol/l) a time below range, TBR (L1: 3–3,9 mmol/l, L2: pod 3 mmol/l). Za vynechané bolusové dávky byly pokládány vynechané bolusy inzulínu při zachovaném jídle (-15 až +60 minut vůči jídlu). Sledována byla také celková denní dávka inzulínu, průměrná glykemie a variabilita glykemie.

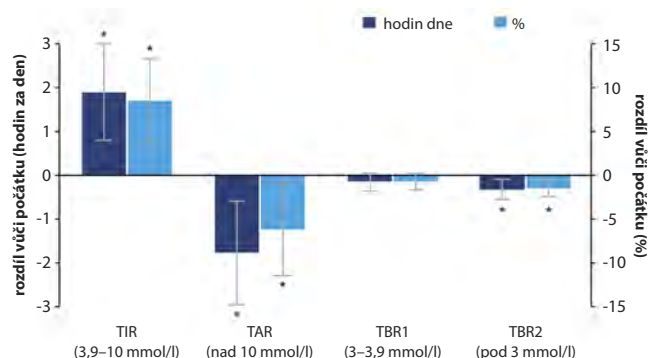
Ve studii bylo vyhodnoceno 94 dospělých diabetiků 1. typu, u nichž byly k dispozici jak data z kontinuálního monitorování glykemie (nejčastěji isCGM), tak data z chytrého pera. Jejich průměrný věk činil 40,1 roku (18–83 let). 64 pacientů užívalo NovoPen 6 pro bolusový inzulín, 17 pro bolusový i bazální inzulín a 5 pro bazální inzulín, 1 pro BIAsp 30, u 7 nejsou data. Z bazálních inzulínů byl nejčastěji používán inzulín degludek, z bolusových inzulínů aspart.

Výsledky studie ukázaly, že při použití NovoPen 6 se TIR zvýšil o 1,9 hodiny/den (95% CI 0,8–3, p < 0,001) resp. o 8,5 % denního času. Relativně jde tedy o 21% zlepšení oproti výchozím hodnotám. Těmto výsledkům odpovídá i zkrácení času

Tab. 1: Klíčové změny kompenzace ve studii s užitím NovoPen 6¹

Parametr	Výchozí hodnota	Průměrná změna (95% CI)	p
TIR (3,9–10 mmol/l)	9,19 h (8,28–10,10)	1,89 h (0,79–2,99)	< 0,001
	41,4 % (37,4–45,3)	8,5 % (3,7–13,3)	< 0,001
TAR (> 10 mmol/l)	11,8 h (10,81–12,79)	-1,78 h (-2,96 až -0,6)	0,003
	53,5 % (49,0–58,1)	-6,2 % (-11,5 až -1,0)	0,021
TBR L1 (3–3,9 mmol/l)	0,69 h (0,55–0,83)	-0,15 h (-0,36–0,007)	0,181
	3,1 % (2,5–3,7)	-0,7 % (-1,6–0,2)	0,141
TBR L2 (< 3,0 mmol/l)	0,47 h (0,32–0,61)	-0,33 h (-0,56 až -0,1)	0,005
	2,1 % (1,4–2,7)	-1,5 % (-2,5 až -0,5)	0,004
průměrná glykemie	11,09 mmol/l (10,53–11,65)	-0,34 mmol/l (-0,96–0,28)	0,279
% koeficient variace	35,89 % (34,33–37,45)	-3,84 % (-6,12 až -1,56)	0,001

Obr. 1: Změna TIR, TBR a TAR při použití NovoPen 6¹



v hyperglykemii o 1,8 hodiny/den (95% CI -3 až -0,6, $p = 0,003$) a v hypoglykemii (L2) o 0,3 hodiny za týden (95% CI -0,6 až -0,1, $p = 0,005$).

Průměrná glykemie signifikantně snížena nebyla, ale bylo dosaženo významně nižší variability glykemie.

Průměrná dávka bazálního inzulínu se nezměnila, u bolusové dávky byl zaznamenán nárůst z 25,1 U/den o 28 %. Počet vynechaných bolusových injekcí se v průběhu studie snížil relativně o 43 % (pokles z 25 % vynechaných dávek na 14 % vynechaných dávek).

Literatura

1. Adolfsson, P., Hartvig, N. V., Kaas, A. et al. Increased Time in Range and fewer missed bolus injection after introduction of a smart connected insulin pen. *Diabetes Technol Ther* 22, 10: 709–718, 2020.
2. Šoupal, J. NovoPen 6: Pojďme na to chytře! Přednáška. *Technologie v diabetologii*, 6.–8. 10. 2022, Plzeň.
3. Krčma, M. O krok dále: aplikace moderních inzulínů pomocí chytrých per. Přednáška. *Aktuality v diabetologii Poděbrady 2022. Kongres ambulantní diabetologie*, 24.–26.11.2022, Poděbrady.
4. Šoupal, J. NovoPen 6: chytré řešení pro správná rozhodnutí. Přednáška. 58. *Diabetologické dny Luhačovice*, 28. 4. 2022.
5. Vízner, K. Několik odborných postřehů z 58. diabetologických dní v Luhačovicích. *Kazuistiky v diabetologii* 20, 2: 29–34, 2022.
6. *Pomocník diabetologa 2022*. Semily: GEUM, 2022.

Inzulín Toujeo (glargin 300 U/ml) – klinické studie a reálná praxe

Bazální inzulíny 2. generace už našly své místo v terapii diabetu 1. i 2. typu. Do terapie diabetu přinesly delší kontrolu glykemie, nižší variabilitu účinku v rámci dne i mezi dny a v důsledku toho i vyrovnanější glykemie během celého dne nezávisle na době injekce (ráno či večer) a stabilnější glykemický profil pacienta. Inzulín glargin 300 U/ml (Toujeo) prokázal výbornou účinnost na snižování HbA_{1c} oproti bazálním inzulínům první generace nižší riziko hypoglykemie v době titrace inzulínu a v případě diabetiků 2. typu i nižší riziko hypoglykemie v průběhu noci i za celý den. V minulosti jsme postupně představili výsledky hlavních klinických studií s inzulínem Toujeo, které nyní rekapitulujeme a doplňujeme o aktuální informace ze studie ACHIEVE CONTROL.

Klinický program EDITION

Bazální inzulín 2. generace, inzulín glargin 300 U/ml (Toujeo) byl ve fázi III klinického zkoušení testován v programu klinických studií s názvem EDITION. Výsledky základních studií tohoto programu byly v mezinárodním tisku publikovány v letech 2014–2017.

Studie **EDITION I** zahrnuje dospělé diabetiky 2. typu léčené inzulínovým režimem pomocí bazálního i prandiálního inzulínu v celkové dávce vyšší než 42 jednotek/den. Pacienti tak užívali před vstupem do studie inzulín glargin 100 U/ml nebo NPH inzulín v kombinaci s inzulínem lispro, aspart nebo glulisin. Jednalo se o nemocné průměrného věku 60 let, s délkou trvání diabetu v průměru 16 let, BMI 36,6 kg/m², glykemií nalačno (FPG) 8,9 mmol/l a HbA_{1c} 65,6 mmol/mol.

Ve studii bylo randomizováno 807 pacientů v poměru 1 : 1 k léčbě inzulínem glargin 100 U/ml (Gla-100) nebo glargin 300 U/ml (Gla-300), při zachování dosavadního prandiálního inzulínu. Studie trvala šest měsíců. Průměrný HbA_{1c} (primární cíl studie) se snížil podobně v obou léčebných skupinách. Na konci studie byla hodnota HbA_{1c} 55,7 ± 9,3 mmol/mol u Gla-300 a 56,1 ± 10,1 mmol/mol u Gla-100. Oba inzulíny byly obdobně účinné, průměrná změna (LS) byla v obou skupinách -9,1 mmol/mol, čímž bylo splněno kritérium noninferiority. V obou léčebných skupinách bylo pozorováno podobné snížení laboratorně měřeného FPG oproti výchozí hodnotě, podobné procento účastníků, kteří dosáhli cílových hodnot HbA_{1c}, i vliv na tělesnou hmotnost (+0,9 kg).

Signifikantní rozdíl byl zaznamenán ve **výskytu hypoglykemie**. Podíl účastníků s jednou nebo více potvrzenými (≤ 3,9 mmol/l) nebo závažnými nočními hypoglykemickými příhodami mezi 9. týdnem a 6. měsícem studie byl 36 % u přípravku Gla-300 ve srovnání se 46 % u přípravku Gla-100. Analýza tohoto předem specifikovaného hlavního ukazatele hypoglykemie prokázala superioritu přípravku Gla-300 nad přípravkem Gla-100 s významně nižším relativním rizikem (RR 0,79, 95% CI 0,67–0,93, p = 0,0045). S výjimkou závažných nočních hypoglykemických příhod, kterých bylo příliš málo pro smysluplnou analýzu, bylo procento účastníků v každé kategorii nočních hypoglykemických příhod (jakákoli hypoglykemie, dokumentovaná [≤ 3,9 a < 3,0 mmol/l] symptomatická hypoglykemie a potvrzená nebo závažná hypoglykemie) nižší u přípravku Gla-300 než u přípravku Gla-100 (RR 0,72–0,78)

po celou dobu léčby. Stejně tak byla analýzovaná míra výskytu nočních hypoglykemických příhod nižší u přípravku Gla-300 (RR 0,60–0,78) ve všech kategoriích hypoglykemie kromě závažných příhod.^{2,3}

Studie **EDITION II** sledovala také diabetiky 2. typu. Jednalo se však o pacienty léčené bazálním inzulínem (před vstupem do studie glargin 100 U/ml nebo NPH inzulín) v kombinaci s perorálními antidiabetiky (PAD) kromě sulfonylurey. Dva-náctiměsíční otevřená studie zahrnuje 811 pacientů, kteří byli randomizováni v poměru 1 : 1 k podávání glarginu 100 U/ml nebo glarginu 300 U/ml. Účastníci studie byli ve věku 58 ± 9,2 let, s BMI 35 ± 6,4 kg/m², trváním diabetu 12,6 ± 7 let, vstupní hodnotou FPG 8,0 ± 2,8 mmol/l a HbA_{1c} 66,5 ± 9 mmol/mol.

Primárním endpointem studie byla změna HbA_{1c} na konci šestého měsíce studie, sekundárními cíli pak procento účastníků s alespoň jednou závažnou nebo potvrzenou noční hypoglykemií od 9. týdne do konce šestého měsíce studie. Dále byla měřena glykemie nalačno, podíl pacientů dosahujících stanoveného cíle kompenzace a řada dalších parametrů.

Podobně jako v předchozí studii byla z hlediska účinnosti na HbA_{1c} prokázána noninferiorita obou inzulínů, oba bazální inzulíny byly srovnatelně účinné pro zlepšení HbA_{1c} a průměrný rozdíl mezi skupinami činil po 12 měsících terapie pouze 0,66 mmol/mol.

Rozdíl mezi oběma testovanými inzulíny byl především ve výskytu hypoglykemie. Terapie Gla-300 byla spojena s nižší roční mírou výskytu potvrzených (≤ 3,9 mmol/l) nočních (0. až 6. hodina) nebo závažných hypoglykemii než Gla-100 (1,74 vs. 2,77), relativně o 37 % (RR 0,63, 95% CI 0,42–0,96, p = 0,0308). Během 12 měsíců sledování bylo na inzulínu Gla-300 o 16 % relativně sníženo riziko výskytu jakékoliv noční potvrzené nebo závažné hypoglykemie.^{4,5}

Studie **EDITION III** zahrnuje diabetiky 2. typu, kteří dosud nebyli léčeni inzulínem. Jednalo se o nemocné ve věku 57,7 ± 10,1 roku, trváním diabetu 9,8 ± 6,4 roku (tedy pochoptelně méně než ve studiích I a II), BMI 33,0 ± 6,7 kg/m² a vstupním HbA_{1c} 69,8 ± 11,6 mmol/mol. Případná terapie sulfonylureou nebo glinidy byla vysazena a k stávající terapii PAD byl přidán bazální inzulín titrovaný k cíli glykemie nalačno 4,4–5,6 mmol/l. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k terapii Gla-100 nebo Gla-300.

Za titrační období bylo považováno prvních devět týdnů studie, proto krom hlavního sledovaného cíle (změna HbA_{1c}

za šest měsíců) bylo vyhodnoceno také procento pacientů s jednou nebo více nočními potvrzenými ($3,9 \text{ mmol/l}$ a méně) hypoglykemiemi v období od 9. týdne do konce 6. měsíce studie.

Podle očekávání byla prokázána noninferiorita obou inzulinů pro ovlivnění HbA_{1c} (oba účinně snižovaly HbA_{1c} a rozdíl mezi skupinami činil pouze $0,4$ (-1 až $1,9$) mmol/mol). Numericky (nikoli však signifikantně) méně pacientů hlásilo potvrzenou noční nebo závažnou hypoglykemií v čase 9. týden až 6. měsíc studie. Signifikantně méně hypoglykemií bylo zjištěno při vyhodnocení celých šesti měsíců studie, včetně titračního období prvních devíti týdnů. Relativní redukce rizika činila 24% (RR $0,76$, $95\% \text{ CI } 0,59-0,99$).^{6,7}

Významné je, že samostatná studie byla také věnována sledování bezpečnosti a účinnosti přípravku Toujeo u starších a starých pacientů. Ve studii **SENIOR** byli sledováni diabetici 2. typu ve věku nad 65 let ($1\,014$ osob), přičemž přibližně 20% z nich bylo starších 75 let a průměrný věk pacientů ve studii činil 71 let. Zahrnuti byli jak nemocní již léčení bazálním (nikoli však prandiálním) inzulinem, tak pacienti dosud pouze na PAD.

Stejně jako u předchozích studií byla primárním endpointem změna HbA_{1c} (za 26 týdnů studie) při terapii buď inzulinem glargin 100 U/ml nebo glargin 300 U/ml . Hlavním sekundárním cílem bylo procento pacientů s výskytem potvrzené ($\leq 3,9 \text{ mmol/l}$) nebo závažné hypoglykemie během dne (24 hodin) nebo v noci ($0,00-5,59$ resp. $22,00-8,59$ hodin). Sledování ukázalo podobnou účinnost na snižování HbA_{1c} . V rámci celé studijní populace poklesl HbA_{1c} za 26 týdnů z hodnoty $66,1 \pm 9,9$ na $56,4 \pm 9,5 \text{ mmol/mol}$ u Gla-300 a z $66,3 \pm 10,1$ na $56,0 \pm 9,2 \text{ mmol/mol}$ u Gla-100.

Incidence potvrzených ($\leq 3,9 \text{ mmol/l}$) a závažných hypoglykemických příhod byla nízká a podobná v obou sledovaných skupinách, byť numericky nižší četnost byla zjištěna ve skupině léčené inzulinem glargin 300 U/ml . Tento trend byl výraznější ve skupině pacientů nad 75 let, u kterých je tento aspekt nejdůležitější. Signifikantně nižší byla anualizovaná četnost dokumentovaných symptomatických hypoglykemií ($\leq 3,9 \text{ mmol/l}$) ve skupině užívající Gla-300 (Gla-300: $1,12/\text{rok}$, Gla-100: $2,71/\text{rok}$) v rámci celé studijní populace. I v případě pacientů nad 75 let byla incidence dokumentovaných symptomatických hypoglykemií ($< 3,0 \text{ mmol/l}$) signifikantně nižší při léčbě inzulinem Gla-300 než v případě Gla-100 ($1,5 \%$ vs. $10,4 \%$).^{10,11}

Studie **EDITION IV** byla otevřená, randomizovaná klinická studie s diabetiky 1. typu. U diabetiků 1. typu byla prokázána noninferiorita z hlediska účinnosti inzulinů Gla-100 a Gla-300 na ovlivnění HbA_{1c} i z hlediska výskytu hypoglykemie.^{8,9} Podobné výsledky přinesla také studie **EDITION JUNIOR**, která sledovala dětské a adolescentní pacienty ($6-17$ let) s diabetem 1. typu.^{12,13}

Toujeo a reálná klinická praxe

O efektivitě převodu bazálních inzulinů 1. generace na inzuliny 2. generace jsme již opakovaně referovali. Data z elektronických záznamů reálné praxe v USA dle databáze 26 poskytovatelů zdravotní péče využily studie **DELIVER 1** a **2**. Ve studii

DELIVER 2 byly vyhodnoceny záznamy o pacientech s diabetem 2. typu, kteří byli převedeni na inzulin Toujeo nebo na jiný bazální inzulin (glargin 100 U/ml , detemir nebo degludek). Hodnocené parametry zahrnovaly redukci HbA_{1c} ve srovnání s výchozím stavem, dosažení cílové hodnoty HbA_{1c} ($< 7,0 \%$ a $< 8,0 \%$) a výskyt a četnost hypoglykemických příhod. Průměrná výchozí hladina HbA_{1c} činila $8,89 \%$ v kohortě užívající přípravek Toujeo a $8,91 \%$ v kohortě užívající jiný bazální inzulin, a v průběhu šestiměsíčního následného sledování došlo k významnému snížení hladin na $8,42 \%$, resp. $8,50 \%$ ($p < 0,01$). U pacientů, kteří přešli na přípravek Toujeo, bylo po šesti měsících zaznamenáno o 33% méně hypoglykemických příhod (četnost příhod na 100 pacientoměsíců: $5,32$, resp. $7,98$, $p < 0,01$) ve srovnání s pacienty, kteří byli převedeni na jiný bazální inzulin. Podobný trend (redukce o 48%) byl pozorován pro hypoglykemií související s hospitalizací nebo s návštěvou pohotovostního oddělení (četnost příhod na 100 pacientoměsíců: $1,97$, resp. $3,82$, $p < 0,01$).^{18,19}

Studie **LIGHTNING** také využila elektronické záznamy zdravotnické dokumentace pro real world evidence studii. S využitím propensity score matching a dalších nových analytických přístupů byli schopni srovnat data více než $130\,000$ pacientů léčených inzulinem vhodných pro vyhodnocení v této studii. Cílem analýzy bylo sledovat u pacientů léčených nejprve bazálním inzulinem 1. generace (glargin 100 U/ml , detemir) a převedených na 2. generaci bazálních analog (glargin 300 U/ml , degludek) výskyt závažných hypoglykemií vyžadujících hospitalizaci a změnu v HbA_{1c} .

Výsledky studie **LIGHTNING** ukázaly, že výskyt závažných hypoglykemických příhod byl při použití glarginu 300 U/ml významně nižší oproti použití glarginu 100 U/ml nebo detemiru, a srovnatelný s inzulinem degludek, při stejné redukci HbA_{1c} .^{20,21}

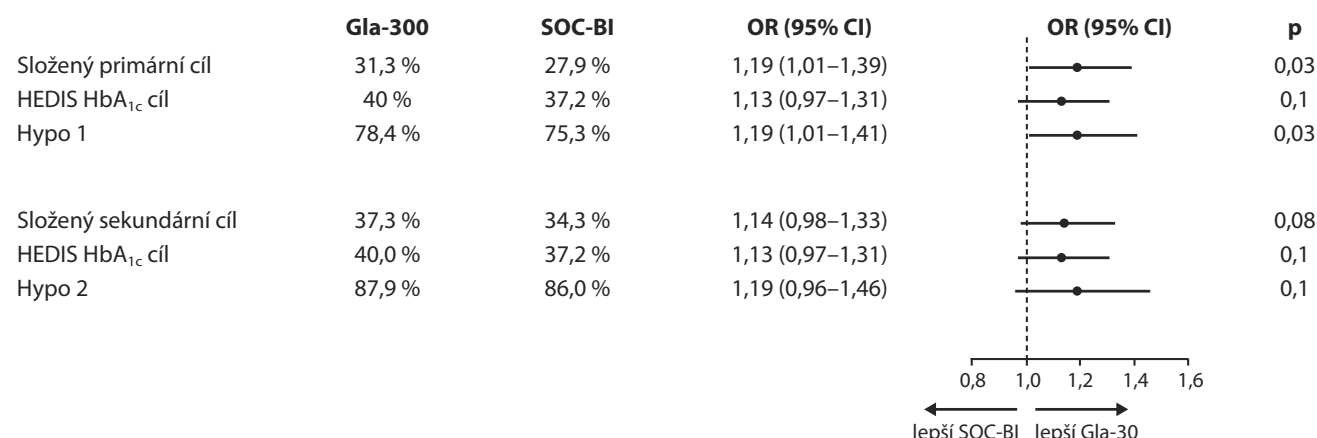
Přímému vzájemnému srovnání bazálních inzulinů 2. generace (tedy glargin 300 U/ml a degludek) již bylo věnováno několik studií. V našem časopise jsme se podrobněji věnovali např. studii **BRIGHT** nebo **InRange**.²²⁻²⁷

ACHIEVE CONTROL STUDY

Relativně nedávno byly publikovány výsledky velké randomizované, otevřené, prospektivní real-life studie z řady center v USA a Kanadě. V šestiměsíčním sledování byli zařazeni diabetici 2. typu s nejméně rok trvající léčbou alespoň dvěma antidiabetiky (ale dosud neléčení inzulinem) s nedostatečnou kontrolou diabetu (vstupní kritérium HbA_{1c} $64-97 \text{ mmol/mol}$).

Nemocným byla v rámci studie nasazena terapie bazálním inzulinem glargin 300 U/ml nebo SOC-BI (což zahrnovalo buď inzulin glargin 100 U/ml – $65,4 \%$ osob, nebo detemir – $34,6 \%$ osob, tedy bazální inzuliny 1. generace). Ve studii byla využita individualizovaná cílová hodnota HbA_{1c} , respektující potřeby reálné praxe, která pro pacienty nad 65 let, případně s komorbiditami jako srdeční selhání, infarkt myokardu v anamnéze, renální selhání, demence, slepota, nízké amputace a další, stanovila cílový $\text{HbA}_{1c} \leq 64 \text{ mmol/mol}$ a pro ostatní pacienty pak tradiční hodnotu pod 53 mmol/mol .^{28,29}

Obr. 1: Výsledky studie ACHIEVE CONTROL²⁸



Vysvětlivky:

HEDIS HbA_{1c} cíl – skupina pacientů nad 65 let ev. s komorbiditami, jimž byla jako cílová hodnota HbA_{1c} stanovena hladina ≤ 64 mmol/mol.

Hypo 1 – pacienti, u kterých nebyla zaznamenána žádná symptomatická hypoglykemie ≤ 3,9 mmol/l nebo závažná hypoglykemie.

Hypo 2 – pacienti, u kterých nebyla zaznamenána žádná symptomatická hypoglykemie < 3,0 mmol/l nebo závažná hypoglykemie.

Kompozitním primárním endpointem studie byl stanoven podíl pacientů, kteří za šest měsíců studie dosáhnou individualizované cílové hodnoty HbA_{1c} bez výskytu hypoglykemie. V primárním cíli byla sledována dokumentovaná symptomatická hypoglykemie (≤ 3,9 mmol/l) a závažné hypoglykemie. Hodnocena byla pochopitelně celá řada dalších parametrů vč. glykemie nalačno, tělesné hmotnosti, dávky inzulínu, incidence hypoglykemií a nežádoucích účinků.

Do studie bylo zařazeno celkem 3 304 účastníků, randomizováni byli v poměru 1 : 1 k přidání terapie inzulínem Gla-300 nebo SOC-BI. Přibližně 90 % osob v obou ramenech studii dokončilo. Demografické a klinické údaje pacientů v obou skupinách byly obdobné. Jednalo se o diabetiky průměrného věku přibližně 59 let, s BMI v průměru necelých 34 kg/m², průměrným vstupním HbA_{1c} 76–77 mmol/mol a trváním diabetu 11 let (blíže a podrobněji viz tabulka č. 1).^{28,29}

Tab. 1: Demografická a klinická data pacientů ve studii ACHIEVE CONTROL²⁸

	Gla-300	SOC-BI
Celkový počet pacientů	1 651	1 653
Počet pacientů s cílovým HbA _{1c} ≤ 64 mmol/mol	777	740
Průměrný věk (roky)	59,4 ± 10,8	59,1 ± 11,0
Muži (%)	54,8	55,8
Běloši (%)	77,7	78,6
BMI (kg/m ²)	33,9 ± 7,1	33,7 ± 7,3
Vstupní HbA _{1c} (mmol/mol)	76 ± 8,7	77 ± 8,7
Trvání diabetu (roky)	11,4 ± 7,4	11,2 ± 7,3

Ve skupině pacientů léčených inzulínem glargin 300 U/ml (Gla-300) bylo statisticky signifikantně častěji dosaženo primárního endpointu, tedy cílové hodnoty HbA_{1c} bez výskytu symptomatických dokumentovaných hypoglykemií ≤ 3,9 mmol/l nebo závažných hypoglykemií. Pacienti léčení Gla-300 dosáhli tohoto cíle v 31,3 % a pacienti léčení SOC-BI, tedy inzulínem glargin 100 U/ml nebo inzulínem detemir, jen v 27,9 % (OR 1,19, 95% CI 1,01–1,39, p = 0,03). Podobné výsledky přineslo hodnocení kompozitního sekundárního endpointu, ve kterém byl hodnocen obdobný kompozit, pouze s hodnotou hypoglykemie nižší než 3,0 mmol/l.²⁸

Signifikantně méně pacientů léčených Gla-300 mělo v průběhu studie dokumentovanou symptomatickou hypoglykemií ≤ 3,9 mmol/l nebo závažnou hypoglykemií (21,6 % vs. 24,7 %, p = 0,03) než v případě pacientů léčených bazálním inzulínem první generace.²⁸

Nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl mezi skupinami v dosaženém snížení HbA_{1c} v průběhu studie, ovlivnění glykemie nalačno nebo vlivu na tělesnou hmotnost.²⁸

Studie ACHIEVE CONTROL ukázala v reálné klinické praxi, že užití bazálního inzulínu 2. generace (glargin 300 U/ml, Toujeo) přináší u nedostatečně kompenzovaných diabetiků 2. typu dosud léčených neinzulínovými antidiabetiky při vynikající efektivitě na ovlivnění HbA_{1c} oproti bazálním inzulínům první generace výhodu ve zlepšování kompenzace diabetu při nižším riziku dokumentovaných a závažných hypoglykemií. Studie má hodnotu i díky skutečnosti, že využila individualizované cíle, při kterých byla v souladu se správnou klinickou praxí pacientům starým a komorbidním stanovena vyšší cílová hladina HbA_{1c}.

Literatura

1. Toujeo 300 jednotek/ml SoloStar injekční roztok v předplněném peru. Souhrn údajů o přípravku. EMEA/SÚKL (online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/toujeo-epar-product-information_cs.pdf) [cit. 3. 1. 2023]
2. Comparison of a new formulation of insulin glargine with Lantus in patients with type 2 diabetes mellitus on basal plus mealtime insulin (EDITION I). NCT01499082. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01499082?term=EDITION+1&rank=1&draw=2&rank=4>) [cit. 3. 1. 2023]
3. Riddle, C. M., Bolli, G. C., Ziemien, M. et al.; EDITION 1 Study Investigators. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care* 37, 10: 2755–2762, 2014.
4. Comparison of a new formulation of insulin glargine with lantus in patients with type 2 diabetes on basal insulin with oral antidiabetic therapy (EDITION II). NCT01499095. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01499095?term=NCT01499095&draw=2&rank=1>) [cit. 3. 1. 2023]
5. Yki-Järvinen, H., Bergenstal, R. M., Bolli, G. B. et al. Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab* 17, 15: 1142–1149, 2015.
6. Bolli, G. B., Riddle, M. C., Bergenstal, R. M. et al.; EDITION 3 study investigators. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab* 17, 4: 386–394, 2015.
7. Comparison of a new formulation of insulin glargine with Lantus in patients with type 2 diabetes on non-insulin antidiabetic therapy. NCT01676220. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01676220?term=EDITION+glargine&draw=2&rank=3>) [cit. 3. 1. 2023]
8. Comparison of a new formulation of insulin glargine with Lantus in patients with type 1 diabetes mellitus (EDITION IV). NCT01683266. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01683266?term=EDITION+glargine&draw=2&rank=7>) [cit. 3. 1. 2023]
9. Home, P. D., Bergenstal, R. M., Bolli, G. B. et al. Glycaemic control and hypoglycaemia during 12 months of randomized treatment with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in people with type 1 diabetes (EDITION 4). *Diabetes Obes Metab* 20, 1: 121–128, 2018.
10. Comparison of the safety and efficacy of HOE901-U300 with Lantus in older patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on their current antidiabetic medications (SENIOR). NCT02320721. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02320721?term=SENIOR+Glargine&draw=2&rank=1>) [cit. 3. 1. 2023]
11. Ritzel, R., Harris, S. B., Baron, H. et al. A randomized controlled trial comparing efficacy and safety of insulin glargine 300 Units/mL versus 100 Units/mL in older people with type 2 diabetes: results from the SENIOR study. *Diabetes Care* 41, 8: 1672–1680, 2018.
12. Danne, T., Tamborlane, W. V., Malievsky, O. A. et al. Efficacy and safety of insulin glargine 300 Units/mL (Gla-300) versus insulin glargine 100 Units/mL (Gla-100) in children and adolescents (6–17 years) with type 1 diabetes: Results of the EDITION JUNIOR randomized controlled trial. *Diabetes Care* 43, 7: 1512–1519, 2020.
13. Comparison of the safety and efficacy of HOE901-U300 with Lantus in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (EDITION JUNIOR). NCT02735044. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02735044?term=EDITION+JUNIOR&draw=2&rank=1>) [cit. 3. 1. 2023]
14. Meneghini, L., Sullivan, S. D., Oster, G. A pragmatic randomised clinical trial of insulin glargine 300 U/mL vs first-generation basal insulin analogues in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: ACHIEVE Control. *Diabetes Obes Metab* 22, 11: 2004–2012, 2020.
15. Freemantle, N., Mauricio, D., Giaccari, A. et al, REACH and REGAIN investigators. Real-world outcomes of treatment with insulin glargine 300 U/ml versus standard-of-care in people with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 36, 4: 571–581, 2020.
16. A real world trial to determine efficacy and health outcomes of Toujeo compared to standard of care basal insulins in insulin naïve patients initiating insulin (Reach-Control). NCT02967224. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02967224>) [cit. 3. 1. 2023]
17. A real world trial to determine efficacy and health outcomes of Toujeo compared to standard of care basal insulins in patients already using basal insulin (REGAIN CONTROL). NCT02967211. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02967211>) [cit. 3. 1. 2023]
18. Zhou, F. L., Ye, F., Gupta, V. et al. Lower Risk of Hypoglycemia after Switch to Insulin Glargine 300 U/ML (Gla-300) Vs Other Basal Insulins in Patients with Type 2 Diabetes (T2D) on Basal Insulin in Real-World Clinical Settings (DELIVER 2 study), Poster presentation LB SUN 81, Endocrine Society 2017 Annual Meeting, Orlando, FL, U.S. (online: https://plan.core-apps.com/tristar_endo17/abstract/3bd82d7fc3f20d086b212c74bc2ea6b7)
19. DELIVER 2. Data z reálné klinické praxe. *Kazuistiky v diabetologii* 15, 2: 60, 2017.
20. Meneghini, L., Zhou, F. L., Bosnyak, Z. et al. Hypoglycemia risk associated with basal insulin use in type 2 diabetes (T2DM): the LIGHTNING study. Abstrakt z: ATTD, 14.–17. 2. 2018, Vienna, Austria.
21. Studie LIGHTNING – glargin 300 U/ml v reálné praxi prokazuje nízké riziko hypoglykemií. *Kazuistiky v diabetologii* 16, 1: 22, 2018.
22. Vízner, K. První přímé srovnání dlouhodobě působících inzulínových analog 2. generace. *Kazuistiky v diabetologii* 16, 3: 12, 2018.
23. Cheng, A., Rosenstock, J., Ritzel, R. et al. Similar glycemic control and less or comparable hypoglycemia with insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) vs degludec 100 U/mL (IDeg-100) in insulin-naïve adults with T2DM on antihyperglycemic drugs ± GLP-1 RAs: the BRIGHT randomized study. *Diabetes* 67, Supl. 1, 2018.
24. Bolli, G. B., Cheng, A., Bosnyak, Z. et al. Lower hypoglycemia rates with insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) vs. insulin degludec 100 U/mL (IDeg-100) in insulin-naïve adults with T2DM on oral antihyperglycemic therapy ± GLP-1RA – The BRIGHT randomized study. Abstrakt z: General poster sessions, 78th Scientific Sessions ADA, 22.–26. 6. 2018, Orlando, USA.
25. Studie InRange. Přímé srovnání inzulínu glargin 300 U/ml a degludec 100 U/ml. *Kazuistiky v diabetologii* 20, 2: 51–52, 2022.
26. Comparison of glucose values and variability between Toujeo and Tresiba during continuous glucose monitoring in type 1 diabetes patients (InRange). NCT04075513. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04075513?term=NCT04075513&draw=2&rank=1>) [cit. 18. 5. 2022]
27. Battelino, T., Danne, T., Edelman, S. V. et al. Time in Range using insulin glargine 300 U/mL versus insulin degludec 100 U/mL in type 1 diabetes: head-to-head randomised controlled InRange trial. Abstrakt, ATTD 2022.
28. Meneghini, L., Sullivan, S. D., Oster, G. A pragmatic randomised clinical trial of insulin glargine 300 U/mL vs first-generation basal insulin analogues in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: ACHIEVE Control. *Diabetes Obes Metab* 22, 11: 2004–2012, 2020.
29. A real world trial to determine efficacy and health outcomes of Toujeo (ACHIEVE CONTROL REAL LIFE STUDY PROGRAM). NCT02451137. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02451137?term=nct02451137&draw=2&rank=1>) [cit. 4. 1. 2023]
30. Anderson, J., Meneghini, L., Hinnen, D. et al. Target attainment in insulin-naïve patients at high risk for hypoglycemia: results ACHIEVE Control. *J Diabetes Complications* 35, 4: 107831, 2020.



Vlny na Vltavě

Český malíř Roman Trabura (*1960) mísí styly a výtvarné prvky podobně jako pejsek s kočičkou ingredience ve své originální kuchařce sepsané panem Josefem Čapkem. Traburův dort se však překvapivě dá jíst. Přiznám se, že úplně nevím, co si o něm mám myslet. Vidím prvky moderny a nové figurace, stejně jako romantismus a pokleslý pop art. Ale zřejmě nebude důležité si o tom něco myslet. Stačí koukat a nechat jeho obrazy na sebe působit. Chce to silnou náтуру, ale rozhodně s tím neváhejte. To prostě musíte vidět.



V galerii Vltavín na nábřeží Vltavy v Praze připravili loni Romanu Traburovi výstavu s názvem Vlny (Waves). Fascinující a fantaskní výjevy mají neopakovatelnou absurdní a lehce surrealistickou poetiku. Poetiku drsnou a nejemnou.

Karel Adámek

Mortalita a kardiovaskulární morbidita diabetiků 2. typu

Výsledky studie ze Švédského národního registru

Je dobře doloženo, že diabetes mellitus je významným rizikovým faktorem aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Guidelines Evropské kardiologické společnosti řadí mezi hlavní kauzální a modifikovatelné faktory vzniku aterosklerotických KVO především zvýšený LDL-cholesterol, krevní tlak, kouření tabáku, diabetes a obezitu.³

Přestože kardiovaskulární mortalita standardizovaná na věk ve většině evropských zemí v posledních letech klesala v důsledku cíleného preventivního působení na rizikové faktory KVO i díky zlepšování léčebných postupů, je kardiovaskulární mortalita i morbidita stále zásadní výzvou pro zdravotnické systémy evropských zemí.

Jak ukazují výsledky populačních studií (např. analýzy Švédského národního registru)¹ je riziko infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, srdečního selhání, amputace či selhání ledvin významně vyšší u diabetiků než u běžné populace stejného věku. V případě úmrtí a kardiovaskulárních příhod je udáváno 2–4krát vyšší riziko, navíc pacienti s diabetem 2. typu mají vyšší pravděpodobnost přítomnosti několika rizikových faktorů současně.^{1–3}

Výsledky studie ze Švédského národního registru

Jaké je **riziko kardiovaskulárních příhod a úmrtí u diabetiků 2. typu** (v porovnání s obecnou populací) ve vztahu k hlavním rizikovým faktorům (HbA_{1c}, LDL-cholesterol, krevní tlak, albuminurie a kouření) hodnotila studie založená na souboru dat ze **Švédského národního registru**. Současně byla vyhodnocena asociace mezi rizikem různých kardiovaskulárních příhod či úmrtí a jednotlivými rizikovými faktory.

Zdrojem dat této velké kohortové studie byl Švédský národní registr a vyhodnoceno bylo 271 174 pacientů s diabetem 2. typu a více než 1 300 000 osob z kontrolní populace, korelováno k věku, pohlaví a místu bydliště. Diabetici 2. typu byli v registru identifikováni na základě epidemiologických kritérií, tedy věku stanovení diagnózy a terapie. Medián sledování všech účastníků studie byl 5,7 roku a během něj bylo zaznamenáno 175 345 úmrtí. Průměrný věk pacientů byl 60,6 roku a 49,4 % byly ženy (blíže viz tab. 1).

U sledovaných osob bylo hodnoceno úmrtí z jakékoliv příčiny, fatální nebo nefatální infarkt myokardu, fatální nebo nefatální cévní mozková příhoda a hospitalizace pro srdeční selhání. Výše rizika byla hodnocena v závislosti na výskytu vybraných pěti rizikových faktorů, za něž bylo považováno překročení cílových hodnot stanovených pro tyto faktory. Pro HbA_{1c} se jednalo o hodnotu ≥ 53 mmol/mol, pro LDL-cholesterol $\geq 2,5$ mmol/l, zvýšený TK $\geq 140/80$ mmHg a výskyt al-

buminurie. Předem byly definovány také věkové kategorie pro samostatné vyhodnocení výsledků, a to do 55 let, 55–65 let, 65–80 let a nad 80 let.

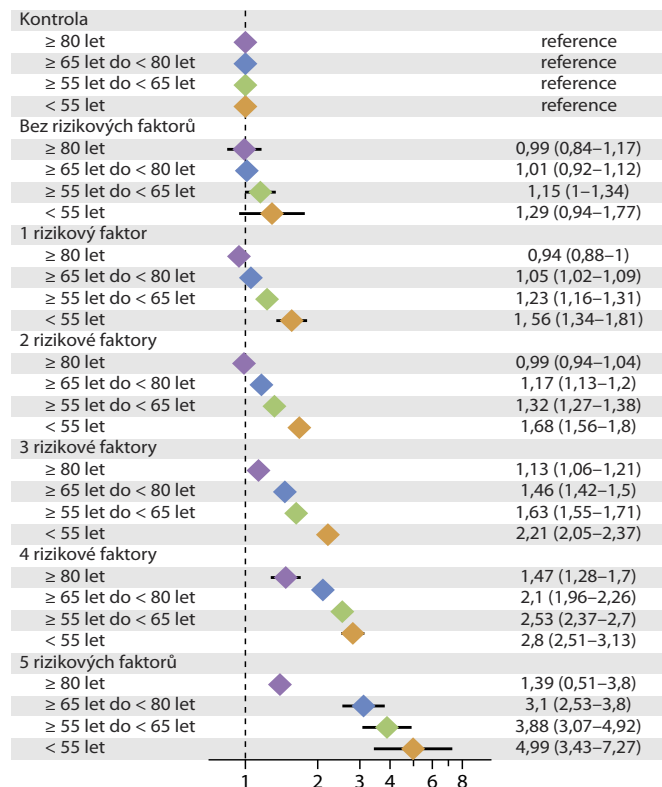
Během sledovaného období zemřelo celkem 37 825 pacientů s diabetem 2. typu (13,9 %) a 137 520 osob z kontrolní skupiny (10,1 %).

Podle očekávání se riziko úmrtí i výskytu kardiovaskulárních příhod zvyšovalo s rostoucím počtem přítomných rizikových faktorů, resp. s hodnotami těchto faktorů nad doporučený rámec (blíže viz obrázky 1–3 pro úmrtí, infarkt myokardu a CMP). Vzestup rizika byl významně ovlivněn věkem pacientů. Nejvyšší byl ve skupině nejmladších pacientů (do 55 let) a s rostoucím věkem se relativně snižoval. **V případě diabetiků do 55 let s výskytem všech pěti rizikových faktorů** mimo doporučené rámce byl poměr rizik pro úmrtí vůči kontrolní skupině 4,99 (95% CI 3,43–7,27), tedy relativně **pětkrát vyšší**. V případě **infarktu myokardu** byl poměr rizik (hazard ratio, HR) v této skupině dokonce 7,69 (95% CI 5,02–11,77). **Vzestup rizika se s věkem diabetiků relativně lineárně snižoval**. Ve skupině diabetiků 2. typu s přítomnými všemi pěti rizikovými faktory, nic-

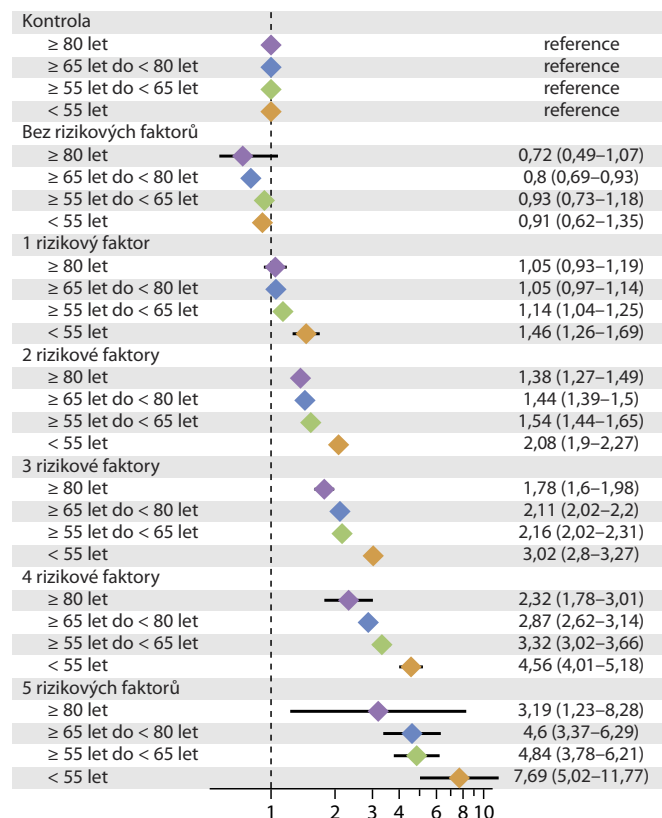
Tab. 1: Demografické a metabolické parametry diabetiků 2. typu zařazených ve studii²

Zařazení pacienti	271 174
Pacienti s kompletními údaji o všech rizik. faktorech	96 673
Průměrný věk	60,58 ± 10,89
Trvání diabetu (roky)	4,53 ± 5,75
Věk při stanovení diagnózy diabetu	56,09 ± 11,11
Vstupní HbA _{1c} (mmol/mol)	53,22 ± 19,96
Vstupní LDL-cholesterol (mmol/l)	3,0 ± 0,95
Vstupní celkový cholesterol (mmol/l)	5,11 ± 1,05
Podíl kuřáků (%)	17,1
Vstupní BMI (kg/m ²)	30,36 ± 5,53
Vstupní sTK (mmHg)	137,94 ± 17,01
Vstupní dTK (mmHg)	79,16 ± 9,57
Výskyt mikroalbuminurie (% pacientů)	4,9
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	84,19 ± 21,52
Léčeno statiny (% pacientů)	61,5
Léčeno antihypertenzivy (% pacientů)	42,4

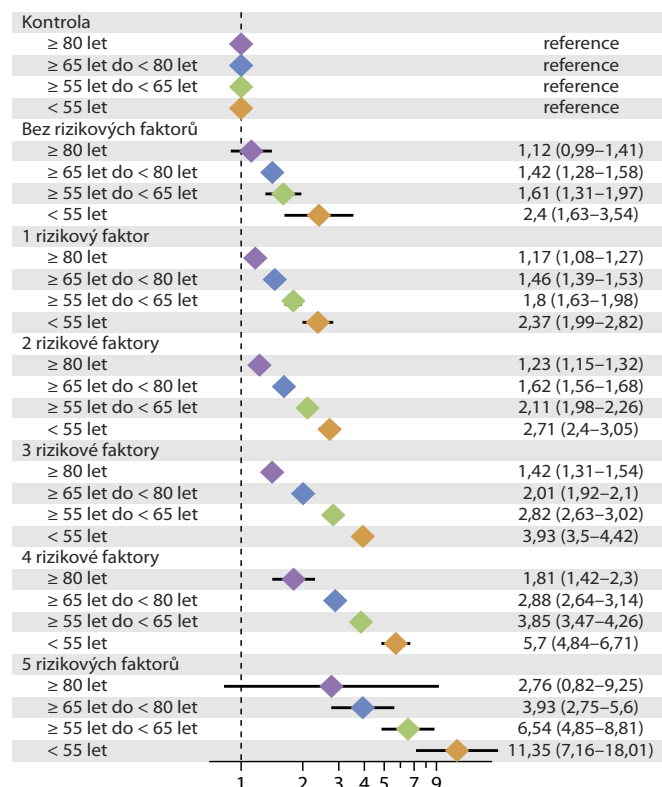
Obr. 1: Mortalita diabetiků 2. typu v závislosti na věku a kontrole rizikových faktorů²



Obr. 2: Výskyt infarktu myokardu u diabetiků 2. typu v závislosti na věku a kontrole rizikových faktorů²



Obr. 3: Výskyt srdečního selhání u diabetiků 2. typu v závislosti na věku a kontrole rizikových faktorů²



méně ve věku nad 80 let byl zaznamenán poměr rizik 1,39 (95% CI 0,51–3,8).

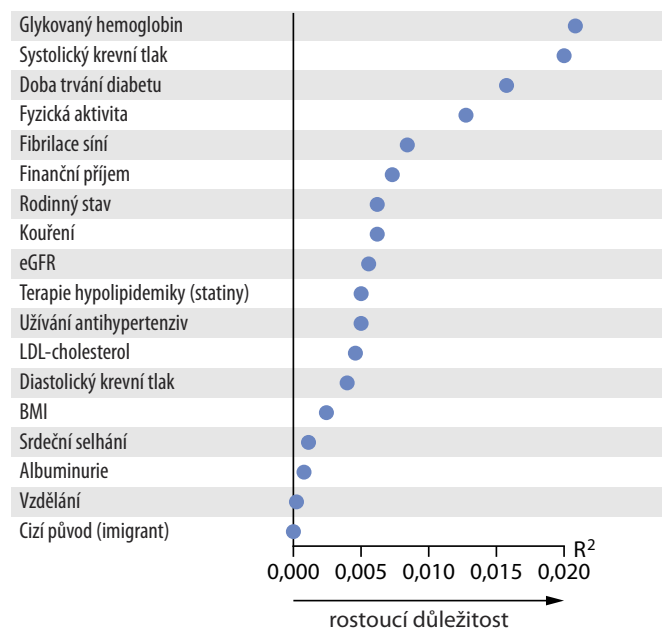
Tato skutečnost důrazně upozorňuje na potřebu intervenovat všechny rizikové faktory včas, kdy efektivita tohoto opatření je nejvyšší.

Pro celou sledovanou skupinu diabetiků 2. typu (bez ohledu na věk), kteří měli všechny rizikové faktory pod kontrolou (tedy formálně bez rizikových faktorů) bylo riziko úmrtí z jakýchkoliv příčin relativně jen o 6 % vyšší než u kontrolní populace (poměr rizik – HR 1,06, 95% CI 1–1,12). Diabetikům 2. typu bez rizikových faktorů nicméně bylo zjištěno vyšší riziko hospitalizace pro srdeční selhání relativně o 45 % (HR 1,45, 95% CI 1,34–1,57), naopak o 16 % relativně nižší riziko infarktu myokardu (HR 0,84, 95% CI 0,75–0,93).

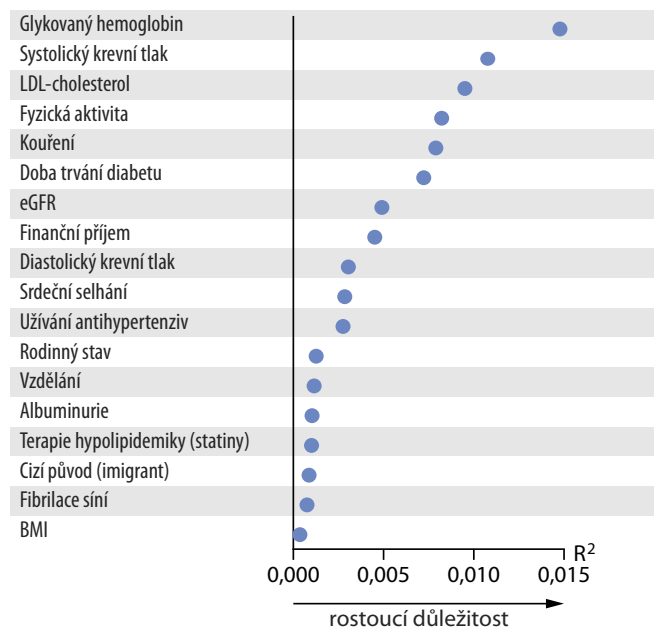
Mají-li diabetici 2. typu **pod kontrolou všechny rizikové faktory**, je jejich **riziko aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění** (s výjimkou rizika srdečního selhání) i úmrtí **blízké populaci bez diabetu**.

Studie vyhodnotila i význam (sílu) jednotlivých rizikových faktorů pro uvedená kardiovaskulární onemocnění, resp. pro úmrtí z jakékoliv příčiny. V případě úmrtí patří mezi nejvýznamnější faktory především kouření, nedostatek pohybu, rodinný stav a hodnota HbA_{1c}. V případě infarktu myokardu dominuje vliv glykovaného hemoglobinu, systolického krevního tlaku a LDL-cholesterolu. Pro riziko srdečního selhání má nejvyšší váhu fibrilace síní, zvýšený BMI, fyzická aktivita a hodnota HbA_{1c}. Podrobněji tyto výsledky ukazují obrázky 4–7. Jde o zajímavou vazbu, která nicméně potvrzuje nutnost **ovlivnění**

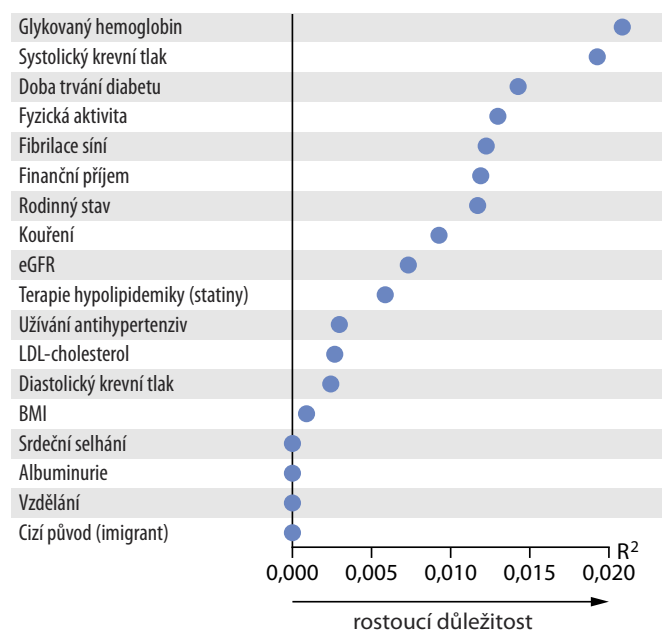
Obr. 4: Relativní váha jednotlivých rizikových faktorů pro výskyt úmrtí z jakýchkoliv příčin u diabetiků 2. typu²



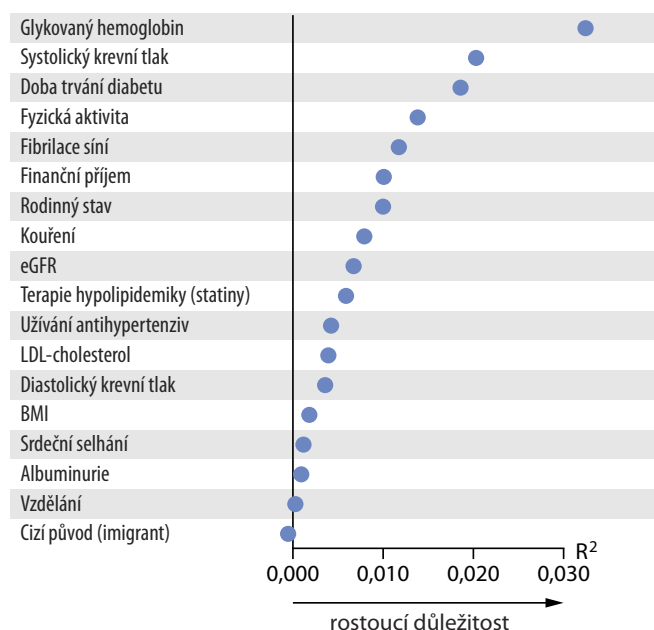
Obr. 6: Relativní váha jednotlivých rizikových faktorů pro výskyt cévní mozkové příhody u diabetiků 2. typu²



Obr. 5: Relativní váha jednotlivých rizikových faktorů pro výskyt infarktu myokardu u diabetiků 2. typu²



Obr. 7: Relativní váha jednotlivých rizikových faktorů pro výskyt srdečního selhání u diabetiků 2. typu²



všech těchto **rizikových faktorů** vzhledem ke skutečnosti, že diabetiků 2. typu je ohrožen rozvojem všech těchto onemocnění.

Autory studie bylo konstatováno na základě výsledků jejich analýzy, že snižování rizikových faktorů (krevního tlaku, HbA_{1c} i LDL-cholesterolu) pod hranice stanovené ve studii vede k dalšímu poklesu rizika úmrtí i jednotlivých kardiovaskulárních onemocnění. V případě HbA_{1c} pod 53 mmol/mol bylo zaznamenáno další snižování rizika úmrtí z jakýchkoliv příčin a cévní

mozkové příhody, při dalším snížení systolického krevního tlaku dále klesalo riziko cévní mozkové příhody. Riziko infarktu myokardu se lineárně snižovalo s poklesem HbA_{1c}, systolického krevního tlaku i LDL-cholesterolu. Toto zjištění je zcela v souladu s aktuálními doporučeními pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění, které etablovaly **velmi přísné cílové hodnoty** těchto metabolických parametrů. **Pacienti s diabetem 2. typu jsou v drtivé většině řazeni do kategorie pacientů ve vysokém**

a velmi vysokém riziku kardiovaskulárních onemocnění. V případě pacientů ve velmi vysokém riziku již je doporučována hodnota sTK pod 130 mmHg (pokud je to pacientem tolerováno) a snížení LDL-cholesterolu pod 1,4 mmol/l a redukce o $\geq 50\%$ výchozí hodnoty.⁴

Závěr

Výsledky švédské kohortové studie jsou zcela v souladu s aktuálními poznatky evidence based medicine. Přinášejí pozitivní zprávu pro diabetiky 2. typu, kteří mají rizikové faktory pod kontrolou – jejich riziko je jen velmi mírně zvýšeno oproti jejich vrstevníkům bez diabetu. Také nám jasně ukazují, že u diabetiků 2. typu pro ovlivnění jejich životní perspektivy i kardiovaskulární morbidity je třeba intervenovat současně všechny významné rizikové faktory, tj. kouření, výši HbA_{1c}, systolického krevního tlaku, LDL-cholesterolu a obezitu. Intervenci je třeba zahájit včas, kdy má nejvyšší efektivitu pro ovlivnění budoucnosti pacientů.

Literatura

1. Rawshani, A., Rawshani, A., Franzén, S. et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 376, 15: 1407–1418, 2017.
2. Rawshani, A., Rawshani, A., Franzén, S. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 379, 7: 633–644, 2018.
3. Vrablík, M., Cífková, R., Tika, V., Linhart, A. Doporučený postup Evropské kardiologické společnosti pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi 2021. *CorVasa* 64, 2: 165–211, 2022.
4. Visseren, F. L. J., Mach, F., Smulders, Y. M. et al.; ESC National Cardiac Societies, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 42, 34: 3227–3337, 2021.
5. Widimský, J., Filipovský, J., Ceral, J. et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Verze 2022. (online: www.hypertension.cz) [cit. 12. 1. 2023]
6. Davies, M. J., Aroda, V. R., Collins, B. S. et al. Management of hyperglycemia 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. (online: www.easd.org) [cit. 12. 1. 2023]

Karel Vízner

Sitagliptin v roce 2023

V roce 2018 oslavil sitagliptin výročí – 10 let používání v praxi v naší zemi (ve světě by se jednalo o 12leté výročí). Sitagliptinu jsme se na stránkách našeho časopisu opakovaně věnovali, představili jsme výsledky významných klinických studií (CompoSIT, TECOS) i kazuistik s užitím sitagliptinu v klinické praxi. V roce 2020 jsme dokonce vydali mimořádné supplementum našeho časopisu, které formou kazuistik představilo zkušenosti českých odborníků s tímto lékem.

Rok 2020 přinesl v terapeutické praxi uvolnění preskripce gliptinů (později omezeno na fixní kombinace gliptinu s metforminem) také do rukou praktických lékařů. A zcela aktuálně pozorujeme příchod řady generických gliptinů (vč. sitagliptinu) na český trh. Portfolio generických léků s obsahem sitagliptinu zmapuje podrobně ročenka Pomocník diabetologa 2023, která vyjde v našem nakladatelství v tradičním jarním termínu.

Úhrada sitagliptinu a jeho kombinací a kdo jej může předepisovat

Samotný sitagliptin je hrazen v kombinaci s metforminem a/nebo sulfonylureou nebo v kombinaci s thiazolidindiony u pacientů, u nichž použití maximálních tolerovaných dávek zmíněných léčiv po dobu alespoň tří měsíců společně s režimovými opatřeními nevedlo k uspokojivé kompenzaci diabetu definované jako hladina HbA_{1c} nižší než 60 mmol/mol. V kombinaci s inzulínem nejsou přípravky s obsahem sitagliptinu hrazeny. Ohledně odbornosti předepisujícího lékaře zatím platí pro generika sitagliptinu, že je může předepisovat specialista v oboru vnitřního lékařství, endokrinologie a diabetologie (originální sitagliptin, Januvia, je již bez oborového omezení).⁵

Fixní kombinace sitagliptinu s metforminem je hrazena: 1) samostatně nebo v kombinaci se sulfonylureou u pacientů, u nichž použití maximálních tolerovaných dávek metforminu samotného nebo metforminu v kombinaci se sulfonylureou po dobu alespoň tří měsíců společně s režimovými opatřeními nevede k uspokojivé kompenzaci diabetu definované hladinou HbA_{1c} nižší než 60 mmol/mol, 2) jako náhrada terapie souběžně podávanými monokomponentními léčivými přípravky s obsahem metforminu a sitagliptinu. V kombinaci s inzulínem není ani fixní kombinace metforminu a sitagliptinu hrazena. Fixní kombinace mohou předepisovat nejen specialisté, ale i praktičtí lékaři a lékaři dalších odborností.⁵

Indikace sitagliptinu podle souhrnu údajů o přípravku

Sitagliptin je indikován u dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu ke zlepšení kontroly glykemie, a to buď v monoterapii (pokud metformin není vhodný pro kontraindikace nebo nesnášenlivost) nebo v kombináční terapii. Ve dvojkombinaci je indikován k použití s metforminem (pokud metformin a úprava stravy s cvičením nepostačují k dostatečné kompenzaci) nebo v kombinaci se sulfonylureou (pokud nedostačuje užití samotné sulfonylurey a metformin je kontraindikován nebo není snášen). Indikována je také trojkombináční terapie, a to buď v kombinaci s derivátem sulfonylurey a metforminem anebo v kombinaci s thiazolidindiony (agonisté PPAR γ) a metforminem. Sitagliptin je indikován také jako dodatečná terapie

k léčbě inzulínem (s metforminem nebo bez něj), pokud úprava stravy, cvičení a stabilní dávka inzulínu nepostačují k odpovídající kontrole glykemie. Analogické indikace podle tohoto schématu má také fixní kombinace sitagliptinu s metforminem.

Jaká je pozice sitagliptinu v terapeutických guidelines

K dispozici máme aktuální doporučení České diabetologické společnosti pro diagnostiku a léčbu diabetes mellitus 2. typu z roku 2020.¹ Ta akceptovala algoritmus terapie diabetu 2. typu představený ve společných doporučeních EASD/ADA²⁻⁴.

Podle těchto doporučení se farmakologická léčba zahajuje ihned při stanovení diagnózy diabetu zároveň s režimovými opatřeními. Lékem první volby je metformin, jiné antidiabetikum se použije buď při jeho nesnášenlivosti nebo po zvážení indikace příslušné skupiny ev. klinického stavu pacienta. Pokud terapie metforminem nevede do šesti měsíců k dosažení požadované kompenzace (HbA_{1c} do 45 mmol/mol, resp. do 60 mmol/mol u fragilních diabetiků s vysokým kardiovaskulárním rizikem) je třeba zvolit jednu z variant kombinované terapie. U vybraných skupin pacientů by mělo být v kombinační léčbě zváženo antidiabetikum s příznivým efektem na danou komorbiditu (kardiovaskulární onemocnění, srdeční selhání, postižení ledvin). Hodnota HbA_{1c} 53 mmol/mol je obvyklou hranicí, kdy se reviduje léčba a zvyšují nebo upravují dávky antidiabetik.¹

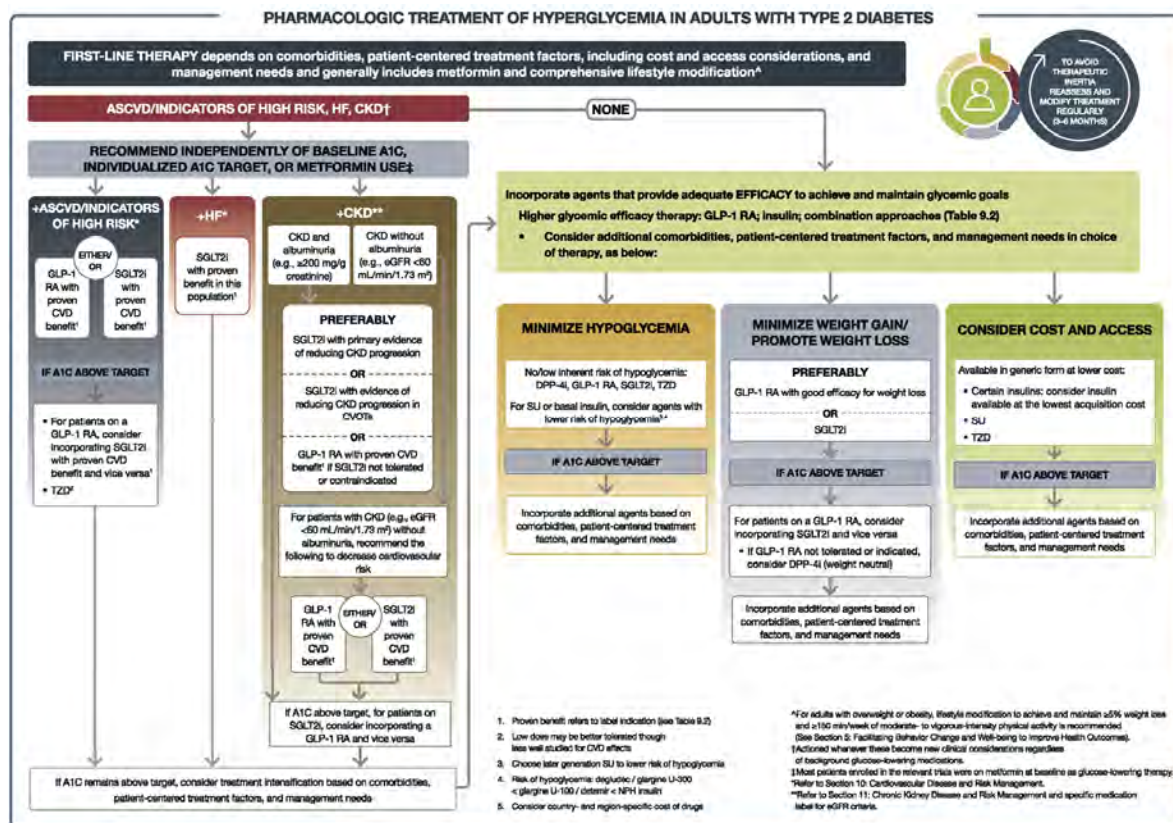
Místo sitagliptinu je v tomto schématu v druhé linii terapie po metforminu u pacientů s diabetem bez současné přítomnosti kardiovaskulárního onemocnění, srdečního selhání nebo chronického onemocnění ledvin. Národní doporučení v případech sitagliptinu deklarují jeho prokázanou kardiovaskulární bezpečnost a nízké riziko hypoglykemie i skutečnost, že má neutrální vliv na tělesnou hmotnost.¹

Sitagliptin a klinické studie

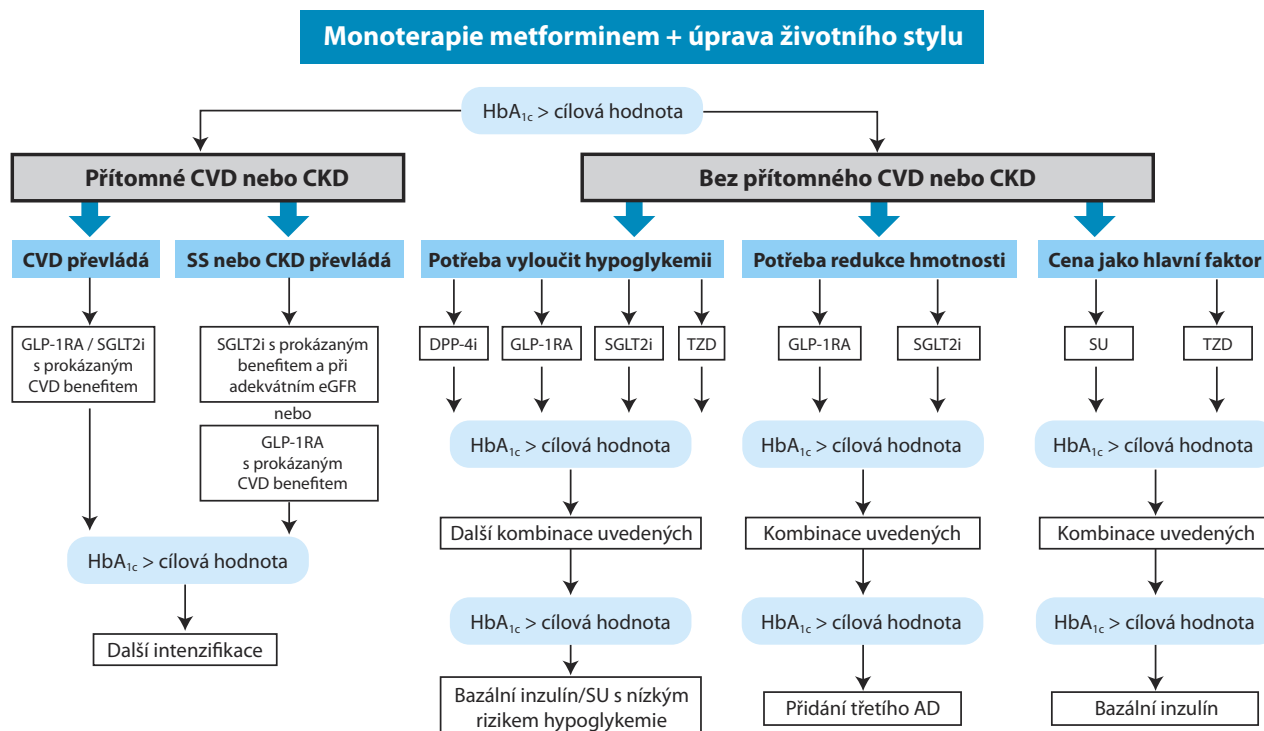
Monoterapie sitagliptinem

V rámci fáze III klinického zkoumání byly provedeny dvě větší klinické studie hodnotící účinnost a bezpečnost terapie sitagliptinem v monoterapii. V 18týdenní studii (NCT00094757)^{19,20} bylo zařazeno 521 diabetiků 2. typu ne-

Obr. 1: Algoritmus farmakologické léčby diabetu 2. typu dle EASD/ADA 2022³



Obr. 2: Algoritmus farmakoterapie diabetu 2. typu dle doporučení ČDS z roku 2020¹



CVD – kardiovaskulární onemocnění, CKD – chronické onemocnění ledvin, SS – srdeční selhání

dostatečně kompenzovaných režimovými opatřeními (HbA_{1c} 7–10 %), kterým byl podáván sitagliptin nebo placebo.

Po 18 týdnech byl dokumentován pokles hodnot glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) u pacientů léčených sitagliptinem ($p < 0,001$), při dávce 100 mg sitagliptinu -0,60 % oproti placebu, přičemž největší snížení (-1,20 %) bylo zaznamenáno u pacientů s nejméně uspokojivou počáteční kompenzací ($\text{HbA}_{1c} \geq 9$ %). Doloženo bylo snížení glykemie nalačno i postprandiálně. Bylo pozorováno zlepšení hodnot náhradních ukazatelů funkce beta buněk, včetně HOMA- β a poměru proinzulínu a inzulínu. Výskyt hypoglykemie ve skupinách léčených sitagliptinem se významně nelišil od skupiny, které bylo podáváno placebo. Nebyl prokázán vliv sitagliptinu na tělesnou hmotnost.²⁰

Obdobné výsledky přinesla 24týdenní studie publikovaná Aschnerem et al. (NCT00087516).^{21,22} Také tato studie srovnávala monoterapii sitagliptinem s placebem u nedostatečně kompenzovaných (HbA_{1c} 7–10 % DCCT) diabetiků 2. typu. Studie trvala 24 týdnů a zařazeno bylo celkem 741 pacientů. Sitagliptin v dávce 100 mg denně vedl ve srovnání s placebem k poklesu HbA_{1c} o 0,79 % DCCT. Cílové hodnoty HbA_{1c} pod 7 % DCCT (53 mmol/mol) dosáhlo 41 % pacientů léčených 100 mg sitagliptinu a 17 % pacientů na placebo. Signifikantní rozdíl vůči placebu byl nalezen také při ovlivnění glykemie nalačno i postprandiálně, HOMA- β i poměru proinzulínu a inzulínu. Sitagliptin nezvyšoval riziko hypoglykemie a neměl vliv na tělesnou hmotnost.²²

Kombinace s metforminem

Kombinační léčbě diabetiků 2. typu metforminem spolu se sitagliptinem byla věnována celá řada studií. Charbonnel et al.^{13,14} publikovali výsledky 24týdenní, randomizované, dvojité zaslepené studie (NCT00086515) s diabetiky 2. typu nedostatečně kompenzovanými na monoterapii metforminem v dávce nejméně 1 500 mg/den. 701 pacientů bylo randomizováno k přidání sitagliptinu v dávce 100 mg denně nebo placeba k této léčbě. Terapie sitagliptinem snížila oproti placebu glykovaný hemoglobin o 0,65 % (DCCT) a současně bylo prokázáno zlepšení glykemie nalačno i postprandiálně a HOMA- β . Nedošlo ke zvýšení četnosti hypoglykemií ani zvýšení hmotnosti pacientů. Přidáním sitagliptinu k terapii metforminem se podařilo dosáhnout cílové kompenzace (HbA_{1c} pod 7 % DCCT, resp. 53 mmol/mol) 47 % pacientů (oproti tomu na placebo pouze 18,3 %).¹⁴

Goldstein et al.^{15,16} ve své studii (NCT00103857) sledovali u diabetiků 2. typu efekt nasazení terapie buď samotným metforminem, samotným sitagliptinem, nebo kombinací obou přípravků. Podávali pacientům metformin v denní dávce 1 000 nebo 2 000 mg, sitagliptin v denní dávce 100 mg nebo kombinaci 100 mg sitagliptinu buď s 1 000 nebo 2 000 mg metforminu a tuto terapii (rozděleno na dvě denní dávky) srovnali s placebem. Jestliže samotný metformin snížil oproti placebu glykovaný hemoglobin za 24 týdnů o 0,99 %, resp. o 1,3 % (1 000 mg resp. 2 000 mg denně) a samotný sitagliptin o 0,83 % (DCCT), pak kombinace vedla k poklesu HbA_{1c} o 1,57 %, resp. o 2,07 % DCCT (100/1 000 mg resp. 100/2 000 mg). Signifikantně více pacientů na kombinované terapii dosáhlo předem stanovených cílů pro hodnotu HbA_{1c} , např. hodnoty nižší než 7 % DCCT

dosáhlo 66 % pacientů ve skupině léčené kombinací 100 mg sitagliptinu s 2 000 mg metforminu, ale jen 9 % pacientů na placebo, 20 % na samotném sitagliptinu, 23 % na metforminu v dávce 1 000 mg a 38 % na metforminu v dávce 2 000 mg. Incidence hypoglykemie byla ve všech aktivně léčených skupinách podobná jako ve skupině s placebem a u sitagliptinu nebylo pozorováno žádné zvýšení tělesné hmotnosti pacientů.¹⁶

Zda je efektivnější a bezpečnější přidat k monoterapii metforminem u nedostatečně kontrolovaných diabetiků 2. typu sitagliptin nebo derivát sulfonylurey glipizid zkoumala mezinárodní studie (NCT00094770) publikovaná Nauckem et al.^{17,18} U celkem 1 172 pacientů po úvodní stabilizaci dávky metforminu na nejméně 1 500 mg přidali do terapie buď sitagliptin v dávce 100 mg jednou denně nebo 5 mg glipizidu denně (s možností titrace až na 20 mg denně, střední hodnota dávky ve studii činila 10 mg denně). Pacienty sledovali 52 týdnů. Primárním cílem byla noninferiorita obou léků z hlediska účinnosti na ovlivnění HbA_{1c} . Tento předpoklad byl naplněn. V obou skupinách bylo dosaženo poklesu HbA_{1c} o 0,67 % a cíle HbA_{1c} pod 7 % DCCT (53 mmol/mol) dosáhlo 63 % pacientů na sitagliptinu a 59 % pacientů na glipizidu. Významný rozdíl byl zaznamenán ve výskytu hypoglykemie, jestliže hypoglykemická příhoda byla zaznamenána u 32 % pacientů na glipizidu, v případě sitagliptinu se jednalo pouze o 5 % pacientů. Terapie kombinací sitagliptinu a metforminu vedla k poklesu hmotnosti pacientů v průměru o 1,5 kg, kombinace metforminu s glipizidem naopak k průměrnému nárůstu hmotnosti o 1,1 kg.¹⁸

Srovnání účinnosti a bezpečnosti fixní kombinace sitagliptinu s metforminem vůči monoterapii pioglitazonem u diabetiků 2. typu dosud neléčených antidiabetiky přinesla studie publikovaná v roce 2011 (NCT00541450).^{23,24} V první fázi studie bylo u 492 pacientů podáváno v zaslepeném režimu buď 100 mg sitagliptinu nebo 15 mg pioglitazonu (s možností postupné titrace dávky až na 30 mg denně). Po 12 týdnech byli pacienti dosud léčení monoterapií sitagliptinem převedeni na fixní kombinaci sitagliptin/metformin 50/1 000 mg (podávanou 2× denně), pioglitazon v případě druhé skupiny mohl být titrován až na dávku 45 mg denně. V první fázi studie byla prokázána podobná účinnost sitagliptinu a pioglitazonu na HbA_{1c} (-1 %, resp. -0,9 %), další fáze studie ukázala, že kombinace sitagliptinu s metforminem je signifikantně účinnější než zvýšení dávky samotného pioglitazonu (-1,7 % vs. -1,4 %, $p = 0,002$). Výskyt hypoglykemie byl obdobný v obou skupinách. Na terapii fixní kombinací sitagliptinu a metforminu tělesná hmotnost pacientů poklesla (-1,1 kg), na pioglitazonu vzrostla (+3,4 kg), v případě pioglitazonu byl častěji zachycen výskyt edému.²⁴

Zda je výhodné u pacientů, kteří dosud užívali submaximální dávku metforminu a současně nejsou dostatečně kompenzováni, při zvyšování dávky metforminu současně intenzifikovat léčbu podáním sitagliptinu, sledovala studie **CompoSIT-M** (Comparison of sitagliptin vs. placebo during metformin up-titration).^{8,30}

Do studie bylo zařazeno 458 diabetiků 2. typu, průměrného věku přibližně 55 let, průměrnou délkou trvání diabetu necelých 7 let a BMI přibližně 31 kg/m². Na vstupu do studie byl

průměrný HbA_{1c} 71 mmol/mol. Před vstupem do studie 37 %, resp. 36 % pacientů dosud nebralo žádná antidiabetika, 13 %, resp. 15 % mělo jiné antidiabetikum než metformin a 78,2 %, resp. 77,7 % pacientů bylo na metforminu v dávce 1 000 mg/den.^{8,30}

Před randomizací byli všichni pacienti ve stabilizační fázi studie převedeni na léčbu 1 000 mg metforminu denně. Následně byli randomizováni do dvou větví studie – v první byla léčba posílena o 100 mg sitagliptinu, ve druhé o placebo a od 2. týdne run-in fáze studie pak byla léčba metforminem v obou větvích studie zvyšována na maximálně 2× 1 000 mg denně.^{8,30}

Cílem studie bylo zjistit, zda přidání sitagliptinu při zvyšování dávky metforminu podávaného dosud v submaximální dávce u nedostatečně kompenzovaných diabetiků 2. typu může přinést benefit pro snížení HbA_{1c} a dosažení cílových hodnot. Dále bylo cílem také vyhodnotit bezpečnost a toleranci obou terapeutických režimů. Za sekundární cíl byl zvolen počet pacientů, kteří dosáhnou HbA_{1c} pod 53 mmol/mol, a také redukce glykemie nalačno po 20 týdnech studie.^{8,30}

Terapeutický režim, který zahrnul navýšení dávky samotného metforminu dokázal snížit HbA_{1c}, v rámci něj 16,6 % pacientů dosáhlo cílové hladiny HbA_{1c} pod 53 mmol/mol a ze skupiny s vyšším HbA_{1c} na počátku studie (nad 69 mmol/mol) dosáhlo cílové hladiny HbA_{1c} 5,7 %, ^{8,30}

Pokud byl spolu se zvýšením dávky metforminu režim intenzifikován také podáním 100 mg sitagliptinu, bylo dosaženo vyššího průměrného poklesu HbA_{1c} a více pacientů dosáhlo cílového HbA_{1c} – 28,8 % z celé populace a 15,6 % z populace se zvýšeným HbA_{1c} na počátku studie.^{8,30}

Mezi rameny studie nebyly shledány rozdíly v bezpečnostním profilu a toleranci léčby, zahrnujícími nežádoucí účinky, hypoglykemické příhody a vliv na tělesnou hmotnost.^{8,30}

Výsledky studie svědčí pro to, že nasazení sitagliptinu již spolu se zvyšováním dávky metforminu v časném stadiu diabetu 2. typu vede k významnému zlepšení kompenzace diabetu, a to při stejné bezpečnosti a toleranci této léčby. Umožní tak větší skupině pacientů dosáhnout optimální kompenzace HbA_{1c}. Sitagliptin by měl být nasazován podstatně dříve, než je dnes běžně praktikováno. K této praxi vede nejspíše i současné omezení úhrady na podání u pacientů, kteří nedosahují hladin HbA_{1c} pod 60 mmol/mol.

Trojkominační léčba s metforminem a pioglitazonem

Efektivitu a bezpečnost přidání sitagliptinu k stávající terapii diabetu 2. typu metforminem spolu s pioglitazonem hodnotila v rámci fáze III klinického zkoušení mezinárodní, randomizovaná a placebem kontrolovaná, 26týdenní klinická studie (NCT00885352). 313 pacientů s průměrným vstupním HbA_{1c} 8,7 % (DCCT) bylo léčeno kombinací nejméně 1 500 mg metforminu a 30 mg pioglitazonu denně. K této terapii jim byl přidán sitagliptin v dávce 100 mg denně nebo placebo. Přidání sitagliptinu vedlo k signifikantnímu poklesu HbA_{1c} (-0,7 %), glykemie nalačno (-1 mmol/l) i postprandiálně (-2,2 mmol/l). Incidence hypoglykemie byla obdobná v obou skupinách.²⁵

Trojkominační léčba s metforminem a sulfonylureou

Přidání sitagliptinu k terapii samotným glimepiridem případně glimepiridem v kombinaci s metforminem měla ve svém designu studie publikovaná Hermansenem et al. (NCT00106704). Ve 24 týdnů trvající studii bylo zařazeno 441 diabetiků 2. typu. Při vstupu do studie mělo 212 pacientů glimepirid v dávce alespoň 4 mg/den a 229 glimepirid + metformin (v dávce alespoň 1 500 mg/den). Randomizováni byli v poměru 1 : 1 k přidání 100 mg sitagliptinu denně nebo placebo do této léčby. Vstupní hodnota HbA_{1c} činila 8,34 % (DCCT) a po 24 týdnech terapie byl HbA_{1c} pacientů užívajících sitagliptin oproti placebo snížen o 0,74 % DCCT (p < 0,001). U pacientů, kterým byl sitagliptin přidán ke kombinaci glimepiridu + metforminu došlo ke snížení HbA_{1c} o 0,89 % vůči placebo, v případě přidání k samotnému glimepiridu pak o pokles o 0,57 %. Pacienti léčení sitagliptinem zaznamenali mírné zvýšení tělesné hmotnosti při srovnání s pacienty na placebo (+ 0,8 vs. -0,4 kg; p < 0,001).²⁷

Kombinace sitagliptinu s inzulinem

S cílem vyhodnotit bezpečnost podání sitagliptinu spolu s inzulinem a inzulin šetřící efekt souběžného podání byla navržena multicentrická a mezinárodní, dvojité zaslepená a placebem kontrolovaná studie s délkou trvání 24 týdnů (NCT01462266). Ve studii bylo zařazeno 660 pacientů s diabetem 2. typu a nedostatečnou kontrolou diabetu při léčbě inzulinem. Sitagliptin v dávce 100 mg denně byl podáván k inzulinu glargin a metforminu (minimálně 1 500 mg denně) v průběhu intenzifikace inzulinové terapie. Titrace inzulinu probíhala na základě glykemie nalačno k cílové hodnotě 4–5,6 mmol/l a vstupní průměrná denní dávka inzulinu glargin byla 37 U/den. Ve 24. týdně studie bylo zaznamenáno zvýšení průměrné dávky o 19 U/den, resp. o 24 U/den (sitagliptin, resp. placebo), rozdíl činil 4,7 U/den (p = 0,009). Současně bylo ve skupině léčené také sitagliptinem dosaženo snížení HbA_{1c} o 1,31 %, kdežto ve skupině bez podání sitagliptinu o 0,87 % (rozdíl 0,4 %, tj. 4,9 mmol/mol, p < 0,001). Ve skupině užívající sitagliptin byla nižší incidence hypoglykemie než ve skupině s placebem (25,2 % vs. 36,8 %).²⁸

Při nasazování léčby inzulinem u diabetiků 2. typu je obvykle ukončena léčba DPP-4 inhibitory. Důvodem je skutečnost, že tato kombinace u nás není hrazena zdravotními pojišťovnami. Může být tato kombinace při potřebě intenzifikovat léčbu diabetiků 2. typu užitečná? Jaký je její terapeutický přínos? Tuto otázku odpověděla studie **CompoSIT-I**.^{31,32}

Tato mezinárodní, randomizovaná, placebem kontrolovaná a dvojité zaslepená studie testovala, zda při iniciaci léčby depotním inzulinem může zachování současné léčby sitagliptinem přinést dodatečné benefity.

Ve studii byli zahrnuti pacienti s nedostatečnou kompenzací diabetu 2. typu, kterým byla léčba intenzifikována přidáním dlouze působícího inzulinového analoga (glargin).

Pacienti dosud užívali metformin v dávce alespoň 1 500 mg denně a současně další léčbu DPP-4 inhibitorem nebo sulfonylureou ve dvoj- nebo trojkombinaci. Celkem se jednalo o 746

osob s průměrnou hodnotou HbA_{1c} 72,6 ± 10,2 mmol/mol, průměrným BMI 31,5 ± 5,8 kg/m² a průměrným trváním diabetu 10,8 ± 6,8 roku.

V první run-in fázi studie byli všichni pacienti převedeni na léčbu kombinací metforminu a sitagliptinu v dávce 100 mg/den (pokud ji již neužívali). Následně byla zahájena léčba inzulinem glargin s titrací dle glykemie nalačno a pacienti byli randomizováni do dvou skupin – v jedné léčba kombinací metforminu a sitagliptinu pokračovala spolu s užíváním inzulinu, v druhé byl sitagliptin v kombinaci nahrazen placebem.

Po 30 týdnech vykázala skupina užívající sitagliptin superiority z hlediska redukce HbA_{1c}, bylo dosaženo průměrného snížení o 20,5 mmol/mol, oproti skupině s placebem, kde byl HbA_{1c} snížen o 15,5 mmol/mol (rozdíl mezi skupinami 5,0 mmol/mol, $p < 0,001$). Pacienti, u kterých byla v kombinaci léčba sitagliptinem zachována i při nastavení na inzulin, měli dokumentováno méně symptomatických hypoglykemií (s glykemií pod 3,9 mmol/l) (rate ratio 0,73, $p = 0,039$). Dále bylo v sitagliptinové skupině přítomno více pacientů, kteří ve 30. týdnu studie dosáhli cílového rozmezí glykemie nalačno 4–5,6 mmol/l a cílové hladiny HbA_{1c} pod 53 mmol/mol. Pacienti, jejichž kombinační léčba obsahovala i sitagliptin, měli ve 30. týdnu studie v průměru nižší dávky inzulinu, konkrétně 53,2 U (95% CI 48,5–58) ve skupině se sitagliptinem a 61,3 (95% CI 56,5–66) ve skupině s placebem.

Incidence nežádoucích účinků byla v obou skupinách podobná.

Studie CompoSIT-I ukázala, že nejenže zachování léčby DPP-4 inhibitorem při titraci léčby inzulinem nevede ke zvýšení rizika hypoglykemie, ale tato kombinace je schopna signifikantně dále zlepšit glykemickou kontrolu, většímu množství pacientů pomoci dosáhnout cílových hodnot glykovaného hemoglobinu, a to při nižší potřebné dávce bazálního inzulinu.^{31,32}

Zajímavé dílčí výsledky pro léčbu kombinací sitagliptinu s inzulinem přinesla i studie TECOS, která byla určena pro hodnocení kardiovaskulární bezpečnosti sitagliptinu. Nicméně mezi sekundárními cíli této studie bylo mj. také sledování potřeby přidání další antidiabetické terapie a inzulinoterapie. Analýza této studie ukázala, že pacienti ve skupině léčené sitagliptinem vyžadovali méně často zahájení dlouhodobé inzulinoterapie (542 vs. 744 pacientů, HR 0,70, 95% CI 0,63–0,79, $p < 0,001$). Kumulativní incidence zahájení inzulinoterapie dosáhla u skupiny, ve které byl ke stávající léčbě přidán sitagliptin, 13,2 %, oproti skupině bez sitagliptinu, kde se jednalo o 17,5 %.^{11,29}

Studie kardiovaskulární bezpečnosti

Studie kardiovaskulární bezpečnosti je povinným standardem všech nových antidiabetik. K sitagliptinu máme k dispozici data z velké kardiovaskulární studie **TECOS** (NCT00790205), která zahrnuje 14 671 pacientů s diabetem 2. typu a kardiovaskulárním onemocněním.

Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou studii, ve které byly v otevřené podobě užívána stávající antidiabetika a k nim v zaslepeném režimu přidán buď sitagliptin v dávce 100 mg nebo placebo. Průměrná doba sledování činila 3 roky.²⁹

Primárním endpointem byl kompozit složený z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody a hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris. Primárního endpointu bylo dosaženo u 11,4 % pacientů ve skupině se sitagliptinem a 11,6 % pacientů na placebo. Nebyl tak zjištěn signifikantní rozdíl a poměr rizik (OR) činil 0,98 (95% CI 0,88–1,09, $p < 0,001$). Stejně tak se nelišila mezi skupinami míra hospitalizace pro srdeční selhání ani míra výskytu akutní pankreatitidy nebo karcinomu pankreatu.²⁹

Výsledky klinických studií užití sitagliptinu v monoterapii i kombinační terapii (s metforminem, sulfonyleureou, pioglitazonem nebo inzulinem) vykazují stabilní a konzistentní efekt na ovlivnění glykovaného hemoglobinu, glykemie nalačno i postprandiálně, hmotnostní neutralitu a nezvýšení rizika hypoglykemie u tohoto antidiabetika. Ve velké kardiovaskulární studii TECOS byla prokázána kardiovaskulární bezpečnost sitagliptinu.

Domácí i mezinárodní postupy vymezují pro sitagliptin jasné místo v terapii diabetiků 2. typu bez závažných kardiovaskulárních a renovaskulárních onemocnění v situacích, kdy primárním cílem je ovlivnění hyperglykemie.

Samotný sitagliptin je určen pro užití specialisty oborů diabetologie, endokrinologie a vnitřní lékařství, fixní kombinace s metforminem pak i pro lékaře v první linii. Sitagliptin je dobrou součástí farmakoterapeutických možností v léčbě diabetu 2. typu, se kterým za 15 let jeho užití v praxi získala naše odborná veřejnost dostatečnou praktickou zkušenost a erudici pro jeho úspěšné užití v klinické praxi.

Literatura

- Škrha, J., Pelikánová, T., Prázný, M., Kvapil, M. za Českou diabetologickou společnost. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu, revize ze dne 31. 5. 2020. (online: www.diab.cz) [cit. 16. 1. 2023]
- Standards of medical care in diabetes 2019. Diabetes Care 42, Suppl. 1: S1–S87, 2019.
- Standards of medical care in diabetes – 2022 abridged for primary care providers. Diabetes 40, 1: 10–38, 2022.
- Standards of medical care in diabetes – 2020 abridges for primary care providers. Clin Diabetes 38, 1: 10–38, 2020.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv. (online: www.sukl.cz) [cit. 16. 1. 2023]
- Bjalkovská, G. Sitagliptin v terapii diabetes mellitus 2. typu. Kazuistiky v diabetologii 5, 4: 55–56, 2007.
- Kvapil, M. Klinická účinnost sitagliptinu a vildagliptinu. Kazuistiky v diabetologii 7, 3: 9–10, 2009.
- Výsledky studie CompoSIT-M. Přidání sitagliptinu při up-titraci metforminu zvyšuje šanci na dosažení cílů kompenzace HbA_{1c}. Kazuistiky v diabetologii 17, 1: 20, 2019.
- Studie CompoSIT-I. Má terapeutický význam zachovat léčbu sitagliptinem při nasazení bazálního inzulinu u diabetiků 2. typu? Kazuistiky v diabetologii 17, 2: 23–24, 2017.
- CompoSIT-R. Efektivita a bezpečnost sitagliptinu při časně intenzifikaci léčby diabetes mellitus 2. typu u pacientů s mírnou renální insuficiencí. Kazuistiky v diabetologii 17, 3: 49–50, 2019.
- Sitagliptin a oddálení nutnosti inzulinoterapie. Nad výsledky dvou klinických studií. (komentář: Homolová, J.) Kazuistiky v diabetologii 18, 1: 62–64, 2020.
- Richter, B., Bandeira-Echtler, E., Bergerhoff, K., Lerch, C. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Vasc Health Risk Manag 4, 4: 753–768, 2008.

13. Metformin add-on study in patients with type 2 diabetes mellitus (0431-020). NCT00086515. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00086515?term=nct00086515&draw=2&rank=1>) [cit. 17. 1. 2023]
14. Charbonnel, B., Karasik, A., Liu, J. et al.; Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 29, 12: 2638–2643, 2006.
15. MK0431 (sitagliptin) and metformin co-administration factorial study in patients with type 2 diabetes mellitus (0431-036). NCT00103857. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00103857?term=NCT00103857&draw=2&rank=1>) [cit. 17. 1. 2023]
16. Goldstein, B. J., Feinglos, M. N., Luncsford, J. K. et al.; Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30, 8: 1979–1987, 2007.
17. An investigational drug study in patients with type 2 diabetes mellitus (0431-024). NCT00094770. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00094770?term=NCT00094770&draw=2&rank=1>) [cit. 17. 1. 2023]
18. Nauck, M. A., Meininger, G., Sheng, D. et al.; Sitagliptin 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 9, 2: 194–205, 2007.
19. An investigational drug study in patients with type 2 diabetes mellitus (MK0431-023). NCT00094757. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00094757?term=NCT00094757&draw=2&rank=1>) [cit. 17. 1. 2023]
20. Raz, I., Hanefeld, M., Xu, L. et al.; Sitagliptin Study 023 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 49, 11: 2564–2571, 2006.
21. Monotherapy study in patients with type 2 diabetes mellitus (0431-021). NCT00087516. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=nct00087516&cntry=&state=&city=&dist=>) [cit. 17. 1. 2023]
22. Aschner, P., Kipnes, M. S., Luncsford, J. K. et al.; Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29, 12: 2632–2637, 2006.
23. A study to evaluate the efficacy and safety of sitagliptin and MK0431A in comparison to a commonly used medication in patients with type 2 diabetes (0431-068). NCT00541450. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00541450?term=NCT00541450&draw=2&rank=1>) [cit. 17. 1. 2023]
24. Perez-Monteverde, A., Seck, T., Xu, L. et al. Efficacy and safety of sitagliptin and the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin vs. pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 65, 9: 930–938, 2011.
25. Fonseca, V., Staels, B., Morgan, J. D. et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and pioglitazone combination therapy in a randomized, placebo-controlled, 26-week trial in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 27, 2: 177–183, 2013.
26. Henry, R. R., Steals, B., Fonseca, V. A. et al. Efficacy and safety of initial combination treatment with sitagliptin and pioglitazone – a factorial study. *Diabetes Obes Metab* 16, 3: 223–230, 2014.
27. Hermansen, K., Kipnes, M., Luo, E. et al.; Sitagliptin Study 035 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 9, 5: 733–745, 2007.
28. Mathieu, C., Shankar, R. R., Lorber, D. et al. A randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of co-administration of sitagliptin with intensively titrated insulin glargine. *Diabetes Ther* 6, 2: 127–142, 2015.
29. Green, J. B., Bethel, M. A., Armstrong, P. W. et al. for the TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373, 3: 232–242, 2015.
30. Frias, J. P., Zimmer, Z., Lam, R. L. H. et al. Double-blind, randomized clinical trial assessing the efficacy and safety of early initiation of sitagliptin during metformin uptitration in the treatment of patients with type 2 diabetes: The CompoSIT-M study. *Diabetes Obes Metab* 21, 5: 1128–1135, 2019.
31. Roussel, R., Duran-García, S., Zhang, Y. et al. Efficacy and safety of continuing sitagliptin when initiating insulin therapy in subjects with type 2 diabetes mellitus. Prezentace 112 LB, Late Breaking Poster Session, 59th Annual Meeting of ADA, 22.–26. 6. 2018.
32. Roussel, R., Duran-García, S., Zhang, Y. et al. Double-blind, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of continuing or discontinuing the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when initiating insulin glargine therapy in patients with type 2 diabetes: The CompoSIT-I study. *Diabetes Obes Metab* 21: 781–790, 2019.

Hypertenze

Karolína Hlavatá

OB Klinika, Praha

Ráno kafe a cigareta, první jídlo oběd v závodní jídelně, celodenní stres, večer pořádná večeře a k tomu dvě piva nebo půl litru vína. Pohyb jen o víkendů na zahradě nebo raději vůbec. Bolest hlavy, únava – přece nepůjdu k doktorovi, ještě by mi něco našel. Připomíná Vám to něco? Popsaný životní styl je podhoubím pro vznik hypertenze, která je řazena mezi civilizační onemocnění s velmi častým výskytem. V České republice se prevalence hypertenze ve věku 25–64 let pohybuje kolem 50 % u mužů a 34 % u žen. Přestože je vysoký krevní tlak (TK) společně s kouřením, dyslipidemií a diabetem řazen mezi nejzávažnější rizikové faktory ischemické choroby srdeční, není ji ze strany potencionálních či již diagnostikovaných hypertoniků věnována odpovídající pozornost. Přitom je možné lehčí formu hypertenze účinně řešit režimovými opatřeními jak na úrovni prevence, tak léčby.

Co je hypertenze zač?

Za arteriální hypertenzi označujeme opakované zvýšení TK $\geq 140/90$ mmHg naměřené minimálně při dvou různých návštěvách u lékaře. Podle doporučení ESH/ECS (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology) z roku 2003 jsou hodnoty krevního tlaku klasifikovány do tří předstupňů hypertenze (optimální, normální a vyšší normální tlak) a tří stupňů hypertenze. Samostatnou jednotkou je tzv. izolovaná systolická hypertenze, která bývá častá zejména u starších osob. Za optimální je považován krevní tlak nižší než 120/80 mmHg.

Jaké jsou příčiny hypertenze?

Až u 95 % dospělých se jedná o primární, esenciální hypertenzi, u které nelze přesně stanovit příčinu vzhledem k jejímu multifaktoriálnímu podmínění. Z faktorů zevního prostředí se v patogenezi esenciální hypertenze uplatňují zejména nevhodné stravovací návyky, nedostatek pohybu, kouření a stres. Stravovací zvyklosti jsou charakterizovány nadměrným příjmem soli, nedostatečným přísunem draslíku, vápníku a celkově nadměrným energetickým příjmem vedoucím k obezitě.

Sůl

Omezení příjmu sodíku, resp. kuchyňské soli je jedním ze základních nutričních opatření. Příjem soli by měl být nižší než 5 g/den, což již vyžaduje jisté přemýšlení, aby bylo těchto cílů dosaženo. Průměrný příjem soli u obyvatel České republiky je 13–15 g/den. Pokud se jídelníček skládá především z vysoce průmyslově zpracovaných potravin, lze dosáhnout i vyšších hodnot. Na druhou stranu, vyloženě neslaná dieta je také kontraproduktivní. Sůl je nad zlato, a i při použití celého spektra koření či bylin nedosáhneme požadované chuti a co člověku nechutná u toho dlouho nevydrží. V případě civilizačních onemocnění, hypertenzi nevyjímaje, je však celoživotní úprava životního stylu stěžejní.

Ve výběru potravin je tedy třeba upřednostňovat základní potraviny – neochucené mléčné výrobky, libové maso, čerstvou

zeleninu a ovoce – číst informace uváděné na obalech výrobku a preferovat výrobky s co nejnižším zastoupením soli.

V prevenci i léčbě se ukazuje jako neúčinnější středomořská strava nebo tzv. DASH dieta (dietary approaches to stop hypertension). DASH dieta překvapí svou chutí a pestrostí. Vyznačuje se výběrem potravin bohatých na vlákninu, draslík, vápník a hořčík, což jsou faktory, které v kombinaci s vhodným výběrem tuků, omezeným příjmem soli a vyšším příjmem bílkovin vedou k poklesu hodnot krevního tlaku. DASH dieta zpravidla vede i k redukci hmotnosti.

Dietní schéma DASH doporučuje denní konzumaci 4–5 porcí ovoce, 4–5 porcí zeleniny, 2–3 porcí nízkotučných mléčných výrobků, 7–8 porcí ze skupiny obilovin (přednostně celozrnných a celých zrn), 2 a méně porcí masa a 4–5 porcí semen, ořechů a luštěnin týdně. Alkohol může být konzumován, ale ve velmi umírněném množství.

DASH dieta je díky vysokému zastoupení potravin rostlinného původu velkoobjemová s vysokým podílem vlákniny, tudíž velmi dobře zasytí. Stravování podle doporučení DASH přirozeně omezí i příjem potravin bohatých na nasycené mastné kyseliny. Jejich zdrojem jsou především vysoce průmyslově zpracované potraviny, oplatky, sušenky a další potraviny obsahující tuky a oleje tropických palem, tučné mléčné výrobky a uzeniny. Vyjmenované potraviny však nemají ve správně sestaveném jídelníčku velký prostor a ten může být zaplněn potravinami bohatými na mono- a vícenenasycené mastné kyseliny – ořechy, semena, olivovým a řepkovým olejem, rybami.

Nevýhodou se do určité míry stávají její pozitiva, kterými jsou minimálně zpracované potraviny. V dnešní uspěchané době je mnohým zatěžko trávit čas čištěním a zpracováním zeleniny, vymýšlením a vařením vhodných pokrmů. Často také panuje obava, že „zdravé“ potraviny jsou drahé, popřípadě chuťově neatraktivní. Je třeba si ale uvědomit, že i v zimě si lze dopřát kvalitní zeleninu (k dispozici je například kořenová zelenina, různé typy zelí, fermentovaná či mražená zelenina), ryba nemusí představovat zásah do rozpočtu (počítá se i zavináč, makrela nebo třeba sardinky v tomatě), luštěniny jsou levným zdrojem bílkovin a dají se z nich připravit chutná jídla atd. Vaření se může stát i vhodným způsobem seberealizace a nástro-



Obr. Designed by Freepik (www.freepik.com)

jem, který zjemní tenzi při nastolování nového životního stylu. Místo cigarety si prostě půjdu udělat dušenou mrkev.

DASH svým složením připomíná středomořskou stravu, která má vedle nutričního, ještě další významný aspekt – péči o duševní zdraví, sounáležitost, radost z dobrého jídla i kontaktu s rodinou, přáteli.

Léčba hypertenze na úrovni osobní invence nutně nepředstavuje přerod v přehnaně pozitivního člověka, který najednou nasedne na vlnu zdraví, ale jde o sebepečí na úrovni nutriční, pohybové, psychické i spirituální. Tato nadneseně znějící slova by se dala shrnout do prostého – více si všímat sám sebe a svých potřeb. Tělo k nám promlouvá, my je jen často neslyšíme.

Z psychologické roviny se posuneme zpět k výživě.

Draslík

Draslík se v souvislosti s hypertenzí dostává v posledních letech do popředí. Dlouho byl považován za minerální látku, která vyvažuje negativní vliv nadbytečného příjmu sodíku. Ukazuje se však, že jeho protektivní účinek je mnohem významnější. Několik studií ukázalo, že vysoký příjem draslíku může snížit riziko cévní mozkové příhody o 25 %. Zvláštní profit z vyššího příjmu draslíku mají především lidé s onemocněním ledvin, u kterých může dojít ke zpomalení progresu onemocnění.

Hlavním mechanismem, kterým draslík snižuje tlak v ledvinách, je podpora vylučování sodíku do moči. Dalšími pravděpodobnými mechanismy je vliv na buňky hladkého svalstva cév, snížené vylučování reninu v ledvinách a ovlivnění tvorby volných kyslíkových radikálů.

Podle Světové zdravotnické organizace (WHO) by měl příjem draslíku pro snížení TK a rizika jiných kardiovaskulárních onemocnění činit 3,5 g/den. Americké klinické pokyny přitom doporučují ještě více, tedy 4,7 g/den.

Mezi významné zdroje draslíku patří především oranžové druhy ovoce a zeleniny – čerstvé i sušené meruňky, broskve, meloun kantalup, pomeranče a pomerančový džus, mrkev. Z dalších potravin to je špenát, avokádo, banány, bílé fazole, brokolice, datle, sušené švestky a rozinky. Ke ztrátám draslíku přispívá louhování ve vodě, vaření ve větším množství vody a její následné vylití. Kompotovaná a sterilovaná zelenina nebo ovoce je v porovnání s čerstvou na draslík chudší.

Hořčík

Některá data poukazují i na možnou úlohu hořčíku při snižování krevního tlaku, výsledky však nejsou zcela jednoznačné. Mechanismus, kterým může hořčík snížit krevní tlak, je komplexnější. Hořčík může ovlivňovat krevní tlak díky svému vlivu na cévní tonus prostřednictvím řady biochemických reakcí, kterých se účastní. Ty ovlivňují nejen kontrakce a dilatace cév, ale také apoptózu buněk, zánětlivé pochody a další.

Nízký příjem hořčíku může vést k nedostatku prostaglandinu E1, a tím pádem i k vazokonstrikci a vzestupu krevního tlaku.

Vápník

Vápník ze stravy je dalším z adeptů, který se může protektivně uplatnit v léčbě hypertenze.

Závěr

Hypertenze je významným rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění. Může způsobit cévní mozkovou příhodu nebo srdeční selhání, urychlit proces aterosklerózy či být příčinou očních a renálních postižení. Je proto důležité znát své hodnoty krevního tlaku a v případě jeho vyšších hodnot neotálet s léčbou. Hypertenze by neměla zůstat nepovšimnuta, ale měla by být brána jako výstražné znamení, že je na čase změnit svůj život.

Literatura

1. Widimský, J., Filipovský, J., Ceral, J. et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze & kardiovaskulární prevence 12, Suplementum: 1–25, 2022. (online: <https://www.hypertension.cz/wp-content/uploads/2023/01/Widimsky-guidelines-CSH-2022.pdf>)
2. Dolejšová, M., Filipovský, J. Arteriální hypertenze. Med Praxi 4, 6: 253–255, 2007.
3. Adrogué, H. J., Madias, N. E. The impact of sodium and potassium on hypertension risk. Semin Nephrol 34, 3: 257–272, 2014.
4. Boháčová, V., Starnovská, T. Praktický komentář k doporučením diety pro prevenci KV onemocnění. Hypertenze a kardiovaskulární prevence (online: https://www.hypertension.cz/wp-content/uploads/2022/10/Bohacova_prakticky_komentar-2022.pdf)
5. Lin, P. H., Aickin, M., Champagne, C. et al.; Dash-Sodium Collaborative Research Group. Food group sources of nutrients in the dietary patterns of the DASH-Sodium trial. J Am Diet Assoc 103, 4: 488–496.
6. Houston, M. C., Harper, K. J. Potassium, magnesium, and calcium: their role in both the cause and treatment of hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 10, Supl 2: 3–11, 2008.
7. Souvislost mezi hypomagnezií a těhotenskou hypertenzí potvrzena. Pro Lékaře, 2017. (online: <https://www.prolekare.cz/tema/metabolismus/detail/souvislost-mezi-hypomagnezií-a-tehotenskou-hypertenzi-potvrzena-8009>)

PHDR. KAROLÍNA HLAVATÁ, PH.D.
OB klinika
Pod Krejčárkem 975
130 00 Praha 3
e-mail: karolina.hlavata@gmail.com

Hyperkalcemie a hypertriglyceridemie – časované bomby pro pankreas

Martin Bajer, Joao Fortunato, Zdeněk Bureš, Jan Maňák, Vladimír Blaha

III. interní gerontometabolická klinika Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Souhrn

Následující článek referuje kazuistiku dvaceti devítileté ženy, která byla hospitalizována pro těžké bolesti břicha vzniklé při akutní pankreatitidě (AP). Během prvních diagnostických kroků byla zjištěna extrémně vysoká hladina triacylglycerolů (TAG), nicméně po stabilizaci stavu byla pozorována také narůstající kalcemie vlivem adenomu příštítného tělíska. Oba stavy jsou už samy o sobě vyvolávajícími faktory. Ale který z nich byl zlomový?

Klíčová slova

- akutní pankreatitida
- hypertriglyceridemie
- hyperkalcemie
- plazmaferéza
- perkutánní endoskopická nekrectomie

Summary

Hypercalcaemia and hypertriglyceridaemia – timed bombs for pancreas

The following article presents the case report of a 29-year-old woman who was hospitalized for severe abdominal pain caused by acute pancreatitis (AP). During the first diagnostic steps, an extremely high level of triacylglycerols (TAG) was detected. However, after stabilisation of the condition, increasing calcaemia due to parathyroid adenoma was also observed. Both conditions are precipitating factors in themselves. But which one was the breaking point?

Keywords

- acute pancreatitis
- hypertriglyceridaemia
- hypercalcaemia
- plasmapheresis
- percutaneous endoscopic necrosectomy

Úvod

Akutní pankreatitida je zánětlivé onemocnění, které je způsobeno předčasnou aktivací enzymů – hlavně trypsinu. V České republice je incidence AP přibližně 70/100 000, což činí ročně 7 000 hospitalizací, z toho je léčeno na JIP 2 000–2 500 pacientů za rok. Za většinou akutních pankreatitid stojí nemoci žlučových cest (choledocholitiáza) a toxický vliv alkoholu. V 10 % se příčinu nepodaří objasnit. Další příčiny jsou podstatně méně časté a jmenovitě jde o iatrogenní postižení (při ERCP, komplikace při břišních operacích), metabolické příčiny – hyperkalcemie, těžká hypertriglyceridemie – riziková je hladina nad 11,3 mmol/l, vzácně i infekční vlivy či nežádoucí účinek léků. Diagnózu AP lze dle Atlantské klasifikace stanovit na základě přítomnosti dvou kritérií ze tří a těmi jsou: 1) typická, náhle vzniklá bolest v nadbřišku, 2) zvýšení sérové amylázy či lipázy, 3) objasňující morfologický nález na zobrazovacích metodách (UZ/CT).

Základním příznakem onemocnění je náhlá, zničující bolest lokalizovaná ve středním epigastriu nebo levém břišním kva-

drantu, někdy s pásovitou propagací do páteře. Pacient trpí nevolností a zvracením, které nepřináší úlevu. V závislosti na tíži stavu se může rozvíjet až šokový stav, doprovázený tachykardií, hypotenzí a febrilií. Hrozí rychlá progresse do hypovolemického šoku s multiorgánovým selháním vzniklým při uvolnění pankreatických enzymů do krevního řečiště.

Pro diagnostiku je rozhodující hladina sérové lipázy, která má vysokou senzitivitu i specifitu a sérové amylázy. Hladiny těchto enzymů jsou obvykle vyšší než trojnásobek horní hranice normy. Na závažnost a přítomnost komplikací lze usuzovat dle přítomnosti leukocytózy, hladiny CRP (přímá korelace se závažností) a elevací prokalcitoninu. Ze zobrazovacích metod je v prvním kontaktu užitečný UZ břicha, kde lze zobrazit pankreatický edém nebo choledocholitiázu. Často je ale limitován velkou střevní plynatostí. Zásadním vyšetřením je CT břicha s kontrastní látkou. Je nutné si ale uvědomit, že nekrózy se tvoří nejdříve až za 72 hodin. Negativní nález na CT diagnózu AP nevylučuje.

AP lze klasifikovat na dva typy, a to na intersticiálně edematózní pankreatitidu, která je častější, a na nekrotizující pankre-

atitidu. Rozdíl je v přítomnosti nebo v absenci nekrózy a nekrotických hmot. V prvním případě se v okolí vyvíjí tekutinové kolekce a případně pseudocysty. Ve druhém typu se vyskytují akutní nekrotické kolekce, které jsou neohrazené. Riziko spočívá v infekci nekrózy, jež se projeví dekompenzací stavu pacienta a na CT se manifestuje jako „plyn“.

Hypertriglyceridemie ani hyperkalcemie nejsou běžné. V diferenciální diagnostice je třeba pátrat po primárních i sekundárních příčinách. Přesný mechanismus vzniku AP při hypertriglyceridemii nebyl doposud zcela objasněn. Teorie vzniku připouští tento mechanismus: na triglyceridy v přebytku reaguje slinivka vysokou produkcí pankreatické lipázy uvolňované v cévním řečišti pankreatu, tím se uvolňuje nadměrná koncentrace volných mastných kyselin, která přehltí vazebnou kapacitu transportních bílkovin. Dochází k přímému poškození kapilár v pankreatu, ke zvýšení viskozity a zhoršení průtoku, což má za následek lokální ischemii. Hyperkalcemie vede k akceleraci intrapancreatické konverze trypsinogenu na trypsin, což přímo působí lokální poškození.

Kazuistika

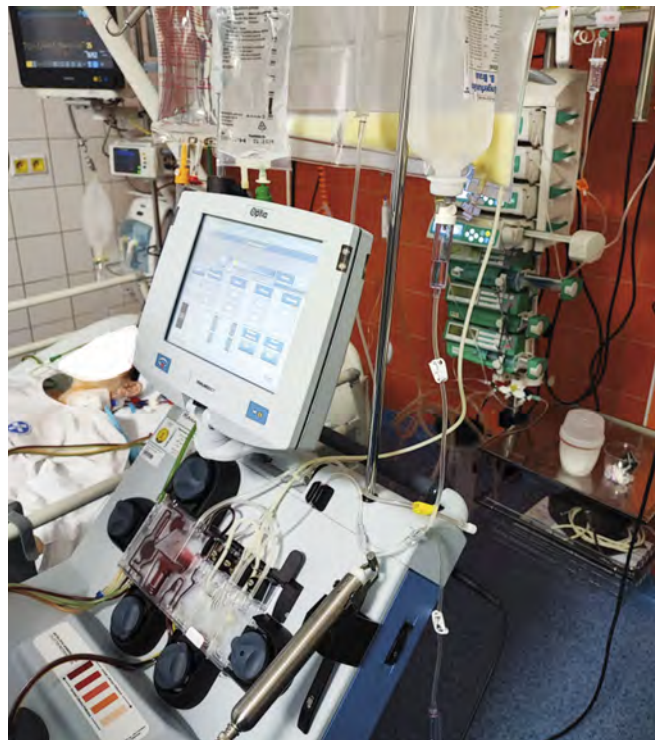
Pacientka narozená v roce 1992 doposud bez významných komorbidit, deset měsíců po císařském řezu, byla přeložena ze spádové nemocnice na JIP III. interní gerontometabolické kliniky FN Hradec Králové pro ostré bolesti břicha v horním epigastriu a opakované zvracení. Bolesti propukly po požití housky se sýrem. Při přijetí byla hypotenzní a subfebrilní s tachykardií. V laboratorním odběru krve bylo přítomno chylózní sérum, hladina TAG 67,25 mmol/l, amyláza 7,71 μ mol/l, lipáza 13,11 μ mol/l, CRP 165 mg/l, leukocyty 19×10^9 /l. Na CT břicha (obr. 1) byla popsána edematózně-exsudativní pankreatitida s maximálním postižením hlavy pankreatu a také steatóza jater. V den přijetí byla provedena plazmaferéza (obr. 2 a 3), která snížila hladinu TAG na 9,09 mmol/l. Výhodou této extrakorporální eliminační metody je také to, že redukuje i protizánětlivé látky a cytokiny. Jednorázové použití bylo dostačující. U přefiltrované plazmy (obr. 4) byl velmi podezřelý také její

Obr. 1: Vstupní CT břicha s edematózně-exsudativní pankreatitidou

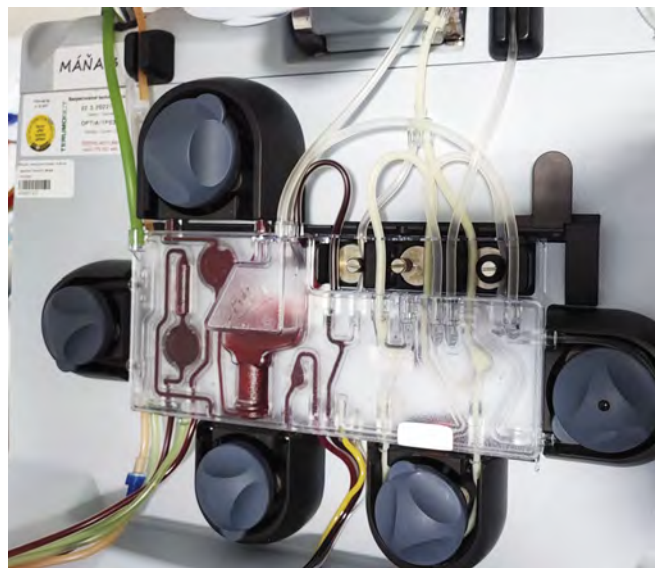


Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 2 a 3: Plazmaferéza a zaměření na detail



Zdroj obrázku: archiv autorů



Zdroj obrázku: archiv autorů

chylózní vzhled. Tři litry plazmy byly hrazeny jedním litrem infuzního roztoku Ringerfundin B. Braun a dvěma litry 5 % roztoku albuminu. Ve spádové nemocnici byla zahájena léčba antibiotiky (ATB), ve které jsme ale pro nízkou hladinu prokalcitoninu nepokračovali. Ke kontrole nitrobršního tlaku byl zaveden drén do břišní dutiny. Pacientku i přes užití opiátových analgetik neustále sužovaly velmi silné bolesti břicha, proto jsme opiáty následně začali aplikovat cestou epidurálního katetru. V prvním týdnu hospitalizace se rozvinul významný levostranný fluidotorax, který byl zadrénován. Sedm dní od přijetí bylo provedeno stagingové CT břicha, kde byla popsána edematózní pankreatitida s velmi rozsáhlou infiltrací tuku v re-

Obr. 4: Plazma s vysokým obsahem TAG



Zdroj obrázku: archiv autorů

troperitoneu a v mezenteriu, bez ohraničené kolekce. Portální systém průchodný a viscerální tepny bez průkazu pseudoaneurysmatu. Tento nález byl hodnocen jako extrémní. V kontrolním laboratorním vyšetření byl pozorován vzestup zánětlivých markerů, i přes absenci horečky byly odebrány hemokultury, které ukázaly pozitivní nález *Escherichia coli*. Proto byla zahájena ATB terapie piperacilin/tazobactamem. Tuto léčbu bylo nutné v průběhu terapie vlivem katetrové sepse ještě dále eskalovat na meropenem/linezolid. Následné deeskalace ATB terapie byly možné až po pečlivých drenážích, které byly provázeny poklesem zánětlivých látek.

Ve vstupním laboratorním vyšetření byla přítomna hypokalcemie, což není při AP nic neobvyklého, jelikož při vzniku nekrotéz dochází k rozpuštění tukových buněk a z nich uvolněné mastné kyseliny se vážou s kalciovými ionty (Balzerova nekróza). V kontrolním laboratorním vyšetření se ale po stabilizaci pacientky postupně ukazoval rozvoj hyperkalcemie a nárůst hladiny parathormonu. Tento stav byl konzultován s endokrinologem. Vyšetřením, které zahrnovalo mimo jiné UZ a MR krku, byl potvrzen adenom příštítného tělíska vpravo dole. Stav pacientky ale neumožňoval radikální zákrok, proto byla pacientce provedena dialýza a následně farmakologické tlumení kyseliny zoledronové. Paratyreoidektomie byla provedena odloženě po Tc-MIBI scintigrafii.

S opatrným zahájením enterální výživy cestou nazogastrické nebo nazojejunální sondy je vhodné neotálet z důvodu zachování bariérové funkce střeva proti prostupu bakterií. Enterální výživa je bezpečnější a není méně efektivní v porovnání s parenterální výživou. Pro opakované zvracení v úvodních dnech

BALZER WILHELM A. (? – 1892) – německý lékař. Během 19. století popsal poruchu vyznačující se gangrenózní pankreatitidou s tukovými nekrotickými oblastmi. (zdroj informací: archiv redakce)

ESCHERICH THEODOR (1857–1911) – rakousko-německý pediatr. 1881 získal doktorát medicíny (studoval v Strassburgu, Kielu, Berlíně, Würzburgu a Mnichově). V roce 1885 objevil bakterii *Escherichia coli*, která od roku 1919 nese jeho jméno. V roce 1890 se stal profesorem pediatrie na univerzitě Karla-Františka ve Štýrském Hradci, od roku 1902 pak pracoval ve Vídni. (zdroj informací: archiv redakce)

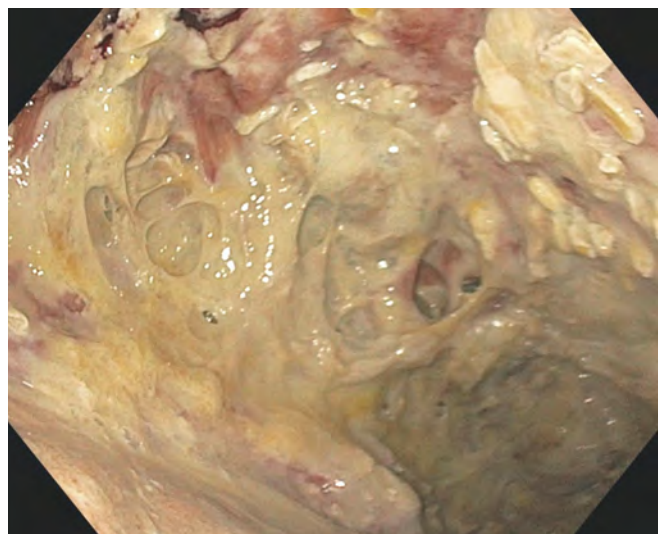
terapie byla však nutná plná parenterální výživa. Na plně enterální výživu se podařilo pacientku převést tři týdny od začátku onemocnění.

Po zhruba šestnácti dnech hospitalizace docházelo k opětovné elevaci markerů zánětu. Obzvláštní riziko představuje infikovaná pankreatická nekróza. Standardním postupem v léčbě pankreatické nekrózy s prokázanou nebo předpokládanou infekcí je její drenáž. Tímto výkonem se snižuje pravděpodobnost rozvoje systémové sepse, orgánového selhání nebo selekce multirezistentních organismů při prolongované antibiotické léčbě. Intervenčním radiologem byly proto zadrénovány parakolické prostory s odtokem většího množství pankreatických exsudátů. V průběhu hospitalizace bylo nutné drénovat také oblast epi-mezogastria a podjaterní kolekci pomocí pigtailového drénu. Díky častým kontrolám CT jsme měli přehled o regresi peripankreatických infiltrátů. 16F drény byly postupně měněny za silnější 36F drény s výhledem na budoucí endoskopickou nekrektomii, která bude prováděna právě perkutánně

Obr. 5 a 6: Pohled do břišní dutiny endoskopem přes transkutánní kanál



Zdroj obrázku: archiv autorů



Zdroj obrázku: archiv autorů

kanálem vzniklým po drenáži. Tato metoda je díky své mini-invazivitě jednoznačně upřednostněna před otevřenými chirurgickými výkony. Zásadní je správné načasování výkonu. Infikovaná nekróza se vyvíjí. Postupně se ohraničuje membránou, její obsah se od ní časem odlučuje a kolikvuje. Snahou není co nejúplnější okamžité odstranění veškerých nekrotických hmot, ale dostatečná kontrola infekce, aby nedošlo k progresi stavu do sepse. V rozsahu dvou měsíců bylo provedeno celkem deset endoskopických perkutánních nekrektomií (obr. 5 a 6).

Diskuse a závěr

Vyléčit komplikovanou formu těžké akutní pankreatitidy je „během na dlouhou trať“ s nutností intenzivní multidisciplinární péče. Hospitalizace jsou často dlouhé, v tomto případě trvala léčba téměř půl roku. Ze stěžejních bodů algoritmu léčby nutno zmínit: intenzivní volumovou resuscitaci s častou kontrolou mineralogramu, tlumení bolesti s využitím sedativ i epidurální analgezie, parenterální a enterální výživu (pro výrazně katabolický stav), drenáž parakolických prostor pro odtok pankreatických exsudací, antibiotickou terapii komplikací (katerová sepse, infikace nekrotéz) a vícečetně provedenou endoskopickou nekrektomii.

Literatura

1. Bláha, M., Zadák, Z., Havel, E. et al. Léčba těžké hyperlipoproteinémie LDL-aferézou. *Transfúze dnes* 19: 9–10, 1997.
2. Bradley, E. L. A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg* 128, 5: 586–590, 1993.
3. Češka, R., Tesař, V., Dítě, P., Štulc T. *Interna*. Praha: Triton, 2010.
4. Gagnon, A. L., Lavoie, A., Frigon, M. P. et al. Drug-induced acute pancreatitis retrospective study. *Can J Gastroenterol Hepatol* Nov 3: 1516493, eCollection 2020.
5. Garg, R., Rustagi, T. Management of hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis. *Biomed Res Int* Jul 26: 4721357, 2018.
6. Hernandez, P., Passi, N., Modarressi, T. et al. Clinical management of hypertriglyceridemia in the prevention of cardiovascular disease and pancreatitis. *Curr Atheroscler Rep* 23, 11: 72, 2021.
7. Maňák, J., Rejchrt, S., Andrašina, T. et al. Těžká akutní pankreatitida. Adaptovaný doporučený postup (NICE: Pancreatitis; AGA: Initial Medical Treatment of Acute Pancreatitis). Národní portál klinických doporučených postupů. (online: <https://kdp.uzis.cz/res/guideline/37-tezka-akutni-pankreatitida-final.pdf>) [cit. 26. 10. 2022]
8. Kumar, A., Kumar, P. G., Pujahari, A. K., Sampath, S. Hypercalcemia related pancreatitis. *Med J Armed Forces India* 66, 4: 385–386, 2010.
9. Pancreatitis. National Institute for Health and Care Excellence (online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng104>)

Tímto bych rád vyjádřil slova uznání na adresu všech lékařů a ošetřujícího personálu, jež měli pacientku v péči. Bez jejich práce by úspěšná léčba pacientky nebyla možná. Rovněž děkuji za poskytnutí konzultací a údajů k sepsání této kazuistiky.

Tento výstup vznikl v rámci programu Cooperatio, vědní oblasti Metabolické nemoci (METD).

MUDR. MARTIN BAJER
III. interní gerontometabolická klinika, Fakultní nemocnice
Hradec Králové
Sokolská 581
500 02 Hradec Králové