



# KAZUISTIKY v diabetologii

4 | 20  
23

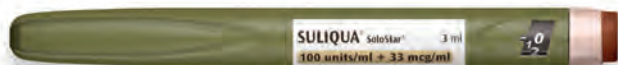
ROČNÍK 21



# PROLOMTE SLOŽITOST ŽIVOTA S DIABETEM 2. TYPU

**SULIQUA\* může pomoci dospělým pacientům s diabetem 2. typu překonat každodenní výzvy:**

- pomocí účinné a dlouhodobé kontroly glykémie po celý den, před jídlem i po jídle<sup>1-3,5</sup>
- bez zvýšeného rizika hypoglykémie při váhově neutrální terapii\*, což může vašim pacientům přinést jistotu<sup>†1,4,5</sup>
- s jednoduchou injekcí jednou denně, která nekomplikuje každodenní život<sup>5</sup>



\*vs. inzulín glargin 100 U/ml; † vs. Inzulínový režim Basal a vs. premixovaný inzulín

**Zkrácená informace o přípravku**

**Název přípravku:** Suliqua 100 jednotek/ml + 50 mikrogramů/ml Injekční roztok v předplněném peru; Suliqua 100 jednotek/ml + 33 mikrogramů/ml Injekční roztok v předplněném peru  
**Složení:** Suliqua 100 jednotek/ml + 50 mikrogramů/ml Injekční roztok v předplněném peru obsahuje inzulín glargin 300 jednotek a lixisenatid 150 mikrogramů ve 3 ml roztoku. Jedna dávkovací jednotka obsahuje inzulín glargin 1 jednotku a lixisenatid 0,5 mikrogramu. Suliqua 100 jednotek/ml + 33 mikrogramů/ml Injekční roztok v předplněném peru obsahuje inzulín glargin 300 jednotek a lixisenatid 150 mikrogramů ve 3 ml roztoku. Jedna dávkovací jednotka obsahuje inzulín glargin 1 jednotku a lixisenatid 0,33 mikrogramu. **Indikace:** k léčbě dospělých pacientů s nedostatečně kompenzovaným onemocněním diabetes mellitus 2. typu ke zlepšení glykemické kontroly jako doplněk diety nebo fyzické aktivity v kombinaci s metforminem a inhibitory SGLT-2 nebo bez nich. **Dávkování a způsob podání:** Injekčně jednou denně v průběhu jedné hodiny před jídlem v subkutánní injekci do oblasti břišní stěny, do oblasti deltového svalu nebo do stehna. Přípravek Suliqua je k dispozici ve formě dvou předplněných per, která zajišťují různé možnosti dávkování, tj. Suliqua (10–40), Suliqua (30–60). Rozlišení mezi silou předplněného pera je dáno velikostí dávkového rozmezí. Suliqua 100 jednotek/ml + 50 mikrogramů/ml v předplněném peru umožňuje podání dávkovacích jednotek odpovídajících 10–40 jednotkám inzulínu glargin v kombinaci s 5–20 µg lixisenatidu. Suliqua 100 jednotek/ml + 33 mikrogramů/ml v předplněném peru umožňuje podání dávkovacích jednotek odpovídajících 30–60 jednotkám inzulínu glargin v kombinaci s 10–20 µg lixisenatidu. Maximální denní dávka je 60 jednotek inzulínu glargin a 20 µg lixisenatidu odpovídající 60 dávkovacím jednotkám. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** nemá se používat u pacientů s onemocněním diabetes mellitus 1. typu ani k léčbě diabetické ketoacidózy. Pokud je dávka přípravku Suliqua větší, než je potřeba, může dojít k hypoglykémii. Použití agonistů receptoru pro glukagon-podobný peptid-1 (GLP-1) včetně lixisenatidu bylo s rizikem vzniku akutní pankreatitidy. Použití agonistů receptoru GLP-1 může být spojeno s gastrointestinálními nežádoucími účinky. U závažných gastrointestinálních onemocnění, např. těžké gastroparezy, se použití přípravku Suliqua nedoporučuje. Podávání přípravku Suliqua může způsobit tvorbu protilátek proti inzulínu glargin a/nebo lixisenatidu. **Zvláštní poplachové pacientů:** u pacientů s poruchou funkce ledvin může být potřeba inzulínu nižší z důvodu sníženého metabolismu inzulínu. Použití u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin či v konečném stadiu onemocnění ledvin se nedoporučuje. **Terapeutické zkušenosti s přípravkem Suliqua u pacientů ve věku ≥ 75 let** jsou omezené. U pacientů s poruchou funkce jater může být zapotřebí časté sledování glykémie a úprava dávky přípravku Suliqua. V pediatrické populaci neexistuje žádné relevantní použití přípravku Suliqua. **Přípravek Suliqua** nebyl studován v kombinaci s inhibitory DPP-4, deriváty sulfonylurey, glinidy a pioglitazonem. **Interakce:** řada látek ovlivňuje metabolismus glukózy a může vyžadovat úpravu dávky přípravku Suliqua. Mezi látky, které mohou zesilovat hypoglykemizující účinek, patří antidiabetika, ACE inhibitory, disopyramid, fibráty, fluoxetin, IMAC, pentoxifylin, propoxyfen, salicyáty a sulfonamidová antibiotika. Mezi látky, které mohou snižovat hypoglykemizující účinek, patří kortikosteroidy, danazol, diazoxid, diuretika, glukagon, isoniazid, estrogeny a progestogeny, derhyfy fenothiazinu, somatropin, sympatomimetika, salbutamol, terbutalin, hormony štítné žlázy, atypická antipsychotika a inhibitory proteáz. Zpožděné vyprázdnění žaludku u lixisenatidu může snížit rychlost absorpce perorálně podávaných léčiv, pacienti mají být poučeni a sledováni. **Fertilita, těhotenství a kojení:** přípravek Suliqua se nedoporučuje u žen ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje z kontrolovaných klinických studií s použitím přípravku Suliqua, inzulínu glargin nebo lixisenatidu během těhotenství. Kojení má být během léčby přípravkem Suliqua ukončeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** velmi časté: hypoglykemie; časté: závrať, nauzea, průjem, zvracení, reakce v místě vpichu inzulínu. Pravidelné střídání místa vpichu v oblasti podání může pomoci tyto reakce omezit nebo jim předjet. **Předávkování:** podání většího, než předepsaného množství přípravku Suliqua může vést ke vzniku hypoglykémie a gastrointestinálních nežádoucích účinků. Epizody mírné hypoglykémie lze obvykle zvládnout perorálním podáním sacharidů. **Druh obalu a obsah balení:** zásobní vložka obsahující 3 ml roztoku je vložena do injekčního pera k jednorázovému použití. Balení po 3 a 5 předplněných perech. **Uchovávání:** v chladničce při teplotě 2–8 °C. Chránit před mrazem a před světlem. Před prvním použitím je potřeba vyjmout pero z chladničky a ponechat po dobu 1 až 2 hod. při pokojové teplotě (do 25 °C). Po prvním použití uchovávejte pero při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem a světlem. Uchovávejte bez nasazené jehly. **Doba použitelnosti:** 3 roky, po prvním použití pera 28 dní. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sanofi Winthrop Industrie, 82 avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francie. **Registrační číslo:** EU/1/16/1157/001, EU/1/16/1157/002, EU/1/16/1157/003, EU/1/16/1157/004. **Poslední revize textu:** 4. 5. 2023. Výdej léčivého přípravku je vázán 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. Aroda VR, et al. *Diabetes Care*. 2016;39:1972–1980. 2. Frias J, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:2314–8. 3. Blonde L, et al. *Diabetes Care*. 2021 Mar;44(3):774–780. 4. Rosenstock J, et al. *Diabetes Care*. 2021;44(10):2361–2370. 5. SPC přípravku Suliqua, datum revize textu 4. 5. 2023.



časopis pro diabetology,  
endokrinology, interní a praktické lékaře

Ročník 21.  
Číslo 4/2023

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 Brúnová, 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 Mokáč, 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**

**Je doba zkracování digitalizace** ..... 1

## Kazuistika / Case report

**Linda Buková**

**Akútna senzitivna neuropatia u pacienta s diabetes mellitus 1. typu s frekventnými vmedzerenými hypoglykémiami – kazuistika**

**Acute sensory neuropathy in a patient with type 1 diabetes mellitus with frequent intermittent hypoglycaemias – a case report** ..... 8

## Kazuistika / Case report

**Lucie Nekvapilová**

**Suliqua – jedna z možností včasného dosažení glykemických cílů**

**Suliqua – one of the options for timely achievement of glycaemic goals** ..... 14

## Zpráva / Report

**Zajímavosti z letošního kongresu ambulantní diabetologie v Poděbradech**

**Interesting points from this year's ambulatory diabetes congress in Poděbrady** ..... 17

## Zpráva / Report

**Nově k dispozici fixní kombinace pioglitazonu a metforminu v jedné tabletě**

Komentář Milan Kvapil

**Newly available fixed combination of pioglitazone and metformin in one tablet**

Commentary by Milan Kvapil ..... 25

---

---

*Zpráva / Report*

**Kyselina bempedoová nově v terapii dyslipidemií**

**Bempedoic acid – a newcomer in dyslipidaemia therapy** ..... 27

*Aktualita z klinických studií / News from clinical studies*

**Akutní komplikace diabetu u starších osob**

**Retrospektivní studie s FreeStyle Libre**

**Acute complications of diabetes in elderly patients**

**A retrospective study with FreeStyle Libre** ..... 31

*Zpráva / Report*

**Karel Vízner**

**Senzor Dexcom G7 – co přináší nová generace těchto senzorů?**

**Dexcom G7 sensor – what does the new generation of these sensors bring?** ..... 32

*Zpráva / Report*

**Karel Vízner**

**Antidiabetika, která možná neznáte...**

**1. díl – evogliptin**

**Antidiabetics that you may not know...**

**Part 1 – evogliptin** ..... 34

*Kazuistika / Case report*

**Petra Paterová, Renata Pomahačová, Eva Sládková, Eva Nykodýmová**

**Neprospívající novorozenec**

**A non-thriving newborn** ..... 38

---

---

# Je doba zkracování digitalizace

Narodil jsem se v čase a situaci, které samy sebe nazývaly rozvinutou socialistickou společností. Pro každého to asi znamenalo něco jiného, pro někoho nedostatek řady běžných spotřebních předmětů, totalitní kontrolu občanů státem a neustálé lhaní a přetvařování, pro jiné teplá místečka, funkce a pocit vlastní důležitosti a nepostradatelnosti. Pro všechny to ale byl veskrze stabilní svět, ve kterém se prakticky nic neměnilo a vše se zdálo věčné, nezpochybnitelné a kamenné.

Byl jsem jedním z těch studentů, kteří tento starý svět pomáhali bourat a velmi jsem si užíval svobodu prvního desetiletí, která nám po pádu starého režimu spadla do klína. Po socialismu jsme budovali kapitalismus a společnost se sice měnila rychleji a musela překonat řadu nástrah spojených s kompletní změnou ekonomické a politické struktury, ale opět se zdála stabilní. Zranitelnější, čelící výzvám, ale stabilní. Politici měli své jasné vize, někteří pravicové, jiní levicové, ale víceméně jasně zakotvené v představách o tom, kam by se společnost měla ubírat a jak by ji k tomu chtěli vést.

Jak šel čas, státní aparáty i úřední agendy většiny vyspělých zemí světa (evropské na čele pelotonu) nabobtnaly do gigantických rozměrů a cítí nutkavou odpovědnost řídit šance a rizika všech svých občanů. Z politiků se stali marionetoví klauni, o skutečných politických vizích darmo hovořit. Stát se stal opět všeobjímajícím a zdá se, že má neutuchající potřebu nás chránit před sebou samými. A i malý a zdánlivě jemný dotek tak obrovského kolosu může vyvolat velké turbulence.

Zdá se mi, že doba posledních několika let je velmi turbulentní a přinesla změny dříve nevídané. Rozsáhlá opatření v souvislosti s nemocí covid-19 změnila fungování společnosti v rozsahu, který si dovedli představit asi jen autoři sci-fi. Museli jsme se vyrovnat s razantním zdražením energií, surovin, potravin (vlastně všeho) i se změnami ve fungování společnosti, které přinášejí opatření v rámci green dealu. Jedinou jistotou, kterou dnes máme, je nejistota.

Životní strategie mohou být různorodé, od aktivních po pasivní. Nicméně příroda ukazuje, že nejlepší strategií pro dlouhodobé přežití druhu je přizpůsobení se měnícím se životním podmínkám. V tomto ohledu na nás současná doba nakládá rozhodně více než dříve.

Nicméně slovy českého klasika Jára Cimrmana, můžeme o tom vést spory, můžeme s tím nesouhlasit, ale to je asi tak všechno, co se s tím dá dělat.

Jednou z cest, kterými se společnost pokouší přizpůsobit nastalé situaci a zajistit další fungování řady procesů, je digitalizace. Vidíme to všude kolem sebe, v bankovníctví, obchodě, vzdělávání a v neposlední řadě i ve zdravotnictví.

Už jsem o možnostech i stínech digitalizace psal několikrát. Nakladatelství GEUM nestojí stranou. Koneckonců, nemůže si to dovolit. Pokud chceme v dnešní dynamicky se měnící době přežít, nemůžeme své časopisy a knihy vydávat stejným způsobem, jakým jsme to dělali před dvaceti pěti lety. Digitalizace změnila především interní fungování naší firmy, nicméně odráží se i v našich produktech a službách. Zřídili jsme divizi nových médií, naše časopisy oborové řady Kazuistiky jsou již také dostupné v digitální podobě (se stále rostoucí čteností) a připravujeme edici elektronických knih a audioknih i digitálního akreditovaného vzdělávání.

Jednou z radikálních změn, které nás čekají v novém roce 2024, je digitalizace našeho informačního katalogu Pomocník diabetologa. 25. ročník Pomocníka bude již plně elektronický a při této příležitosti i poněkud změní strukturu obsažených informací. Dostupný bude jako samostatný modul v rámci našeho časopisu Kazuistiky v diabetologii online, ale již nevyjde v tradiční tištěné podobě. Základem zůstanou i nadále přehledy informací o léčích a technice v diabetologii, ale budou vypadat poněkud jinak, než jste zvyklí. Věříme však, že půjde i nadále o užitečnou pomůcku pro všechny odborníky v diabetologii. Podrobnosti zašleme všem zaregistrovaným uživatelům v prvních měsících nového roku. Vydání plánujeme na stejný termín, ve kterém vycházela tištěná podoba – tedy na květen.

S přáním klidného adventu a nadcházejících Vánoc

*Karel Vízner*  
šéfredaktor

PS: Internetová verze našeho časopisu, **Kazuistiky v diabetologii online**, není jen prostou kopií tištěného časopisu. Pokud nahlédnete, najdete množství unikátního obsahu. Na jedno takové téma (tirzepatid) Vás upozorňuje inzerát v obsahu časopisu.

---

---

# Akútna senzitivna neuropatia u pacienta s diabetes mellitus 1. typu s frekventnými vmedzerenými hypoglykémiami – kazuistika

Linda Buková

Diabetologická ambulancia, Interná klinika, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

## Súhrn

35-ročný pacient s diabetes mellitus (DM) 1. typu v trvaní 21 rokov s dlhodobo neuspokojivými hodnotami glykovaného hemoglobínu mal posledné 3 roky problém s veľkou variabilitou glykémii a vmedzerenými hypoglykémiami, ktoré subjektívne cítil, ale málokedy vedel zaznamenať glukomerom, a tak opakovane potreboval lekársku pomoc aj v zahraničí, kde pracoval. Pre subjektívne pocity hypoglykémii musel zanechať povolanie, pri ktorom veľa manuálne pracoval, a prestal preto aj šoférovať. U pacienta sme zaznamenali tzv. inzulínovú neuritídu, charakterizovanú akútnym začiatkom ťažkých senzitivných symptómov so zvýraznením v nočných hodinách pri relatívne malom neurologickom náleze na dolných končatinách. Inzulínová neuritída súvisela s neuspokojivou kompenzáciou DM 1. typu pri frekventných vmedzerených hypoglykémiami pri ťažkej manuálnej práci. Príznaky inzulínovej neuritídy sú reverzibilné. U nášho pacienta tieto príznaky ustúpili odkedy používa bezkalibračný glukózový senzor s alarmom. Tiež sa mu zlepšila kompenzácia ochorenia a zmenšila glykemická variabilita.

## Summary

### Acute sensory neuropathy in a patient with type 1 diabetes mellitus with frequent intermittent hypoglycaemias – a case report

The case report describes a 35-year-old patient with type 1 diabetes mellitus (DM) for 21 years, with long-term unsatisfactory values of glycated haemoglobin. The patient had a problem for the last 3 years with a large variability of glycaemia and interspersed hypoglycaemia, which he felt subjectively, but could rarely record with a glucometer, so he repeatedly needed medical help even abroad, where he worked. Due to the subjective feelings of hypoglycaemia, he had to leave his job, where he did a lot of manual work and therefore also stopped driving. In the patient, we noticed the so-called insulin neuritis characterized by the acute onset of severe sensory symptoms, with aggravation in the night hours with a relatively small neurological finding on the lower limbs. Insulin neuritis was associated with unsatisfactory compensation of type 1 DM with frequent interspersed hypoglycaemias during heavy manual work. Symptoms of insulin neuritis are reversible. In our patient, these symptoms have subsided since he has been using a calibration-free glucose sensor with an alarm. He also had improved disease compensation and reduced glycaemic variability.

## Kľúčové slová

- diabetes mellitus 1. typu
- akútna senzitivna neuritída
- glukózový senzor bez potreby kalibrácie s alarmom
- CGM
- xDrip+

## Keywords

- type 1 diabetes mellitus
- acute sensory neuropathy
- glucose sensor without calibration with alarm
- CGM
- xDrip+

---

## Úvod

Najčastejšou a jednou z najzávažnejších komplikácií diabetes mellitus 1. typu aj diabetes mellitus 2. typu je periférna diabetickej neuropatia.<sup>1</sup> Postihuje tenké a/alebo hrubé vlákna somatických nervov (nervy končatín, trupu a hlavy) a autonómne nervy (vegetatívny sympatikový a parasympatikový systém). Je najčastejšou príčinou vzniku syndrómu diabetickej nohy a je

aj nezanedbateľne častou príčinou náhleho úmrtia diabetikov v dôsledku kardiálnej autonómnej neuropatie (KAN).<sup>2</sup> Hlavnými klinickými prejavmi KAN sú pretrvávajúca tachykardia, intolerancia cvičenia, ortostatická hypotenzia, tichá ischémia myokardu, strata reflexných zmien pulzovej frekvencie, postprandiálna hypotenzia, strata cirkadiálneho rytmu krvného tlaku, zvýšená perioperačná nestabilita pacientov, predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme (EKG).<sup>3</sup>

## Kazuistika

35-ročný pacient (195 cm, 91 kg) bol dispenzarizovaný na našej diabetologickej ambulancii od roku 2017. Vstupný glykovaný hemoglobín (HbA<sub>1c</sub>) bol vyšetrený metódou vyšetrenia podľa Medzinárodnej federácie klinickej chémie a laboratórnej medicíny (IFCC) resp. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), v čase dispenzarizácie na našej ambulancii bol 8,1 %/9,6 %. Z komplikácií diabetu bola u pacienta od roku 2021 prítomná incipientná nonproliferatívna diabetická retinopatia, od roku 2017 diabetická polyneuropatia. Pri vmedzených hypoglykémiami mával stavy panickej poruchy a neurogénnej tetanie. Podľa medzinárodného konsenzu o čase v cieľovom rozmedzí, t. j. time in range (TIR), pri kontinuálnom monitorovaní glukózy (CGM) sa za hypoglykémie pokladajú hodnoty <3,9 mmol/l, avšak náš pacient používajúci xDrip+ sa zle subjektívne cíti už pri hodnotách pod 5 mmol/l.<sup>4</sup> Pacient mával pri selfmonitoringu veľkú variabilitu glykémii s hypoglykémiami, ktorá sa posledné tri roky zhoršovala.

V novembri 2022 pre opakované pocity na odpadnutie v.s. pri vmedzených hypoglykémiami mal realizovaný neuroológom aj CT mozgu s negatívnym nálezom. V decembri 2022 bola zahájená liečba CGM. Pacient by mohol používať prijímač Dexcom G6 – zariadenie, ktoré prijíma a zobrazuje hodnoty zo senzoru Dexcom G6, prenesené bezdrátovo pomocou vysieláča Dexcom G6. Prijímač Dexcom G6 zatiaľ nie je kategorizovaný v SR, takže pacient by musel byť samoplatca.<sup>5</sup> Vzhľadom na to, že pacient vlastnil nekompatibilný smartfón, z vlastnej iniciatívy začal používať aplikáciu xDrip+ – neoficiálnu a nezávislú aplikáciu pre Android, ktorá funguje ako dátový prekladač medzi mnohými rôznymi zariadeniami. xDrip+ používajú niektorí pacienti, keď nemajú kompatibilné smartfóny, avšak oficiálne sa neodporúča na prijímanie lekárskeho rozhodnutí. Po niekoľkých mesiacoch na odporúčanie ošetrojúceho lekára pacient začal používať aplikáciu Dexcom G6 pre nekompatibilné smartfóny.<sup>6</sup> Na stránke [www.dexcom.com/compatibility](http://www.dexcom.com/compatibility) sú uvedené kompatibilné zariadenia platforiem iOS a Android. Nakoľko u pacienta je prítomný syndróm nevedomovania si hypoglykémiami, pacient si nastavil v aplikácii xDrip+ vlastné cieľové rozmedzie (5,3 mmol/l – 12,5 mmol/l) a v uvedenom cieľovom rozmedzí bol 95 % času pri štatistickom vyhodnotení 7 dní v máji 2023, kedy bola aj kontrola na diabetologickej ambulancii – (obrázok 1). Odhadovaný HbA<sub>1c</sub> podľa xDrip+ bol v čase kontroly 57 mmol/mol / 7,4 %, kým výsledok z akreditovaného laboratória bol v ten deň HbA<sub>1c</sub> IFCC/DCCT 5,2 %/6,9 %. Smerodajná odchýlka (SD) bola podľa xDrip+ za 7 dní uspokojivá, 1,91 mmol/l, a variačný koeficient (CV) bol tiež uspokojivý, 20,9 %. Pri použití troch ďalších glukózových senzorov pri štatistickom vyhodnotení 30 dní bol pacient vo vlastnom cieľovom rozsahu (5,3 mmol/l – 12,5 mmol/l) 68 % času. Na glykémie menej ako 5,3 mmol/l pripadalo 9 %, SD bola 3,44 mmol/l a CV bol 34,9 mmol/l – (obrázok 1). Metriky osobného glykemického stavu (PGS) a glykemickej variability (GVI) používa xDrip+ ako ďalšie prídavné markery k SD a CV – (obrázok 1 a tabuľka 1).<sup>7</sup>

## Diskusia

PGS je matematický model, ktorý v štúdiu pri transplantácii os-  
trovčekov zoberal do úvahy 5 parametrov CGM (priemernú hla-  
dinu glukózy v krvi, percento času v rozmedzí, percento varia-  
bility glukózy a frekvenciu stredne ťažkej a ťažkej hypoglykémie  
a tiež skóre predstavujúce stupeň metabolickej kontroly).<sup>8</sup> Me-  
trika PGS bola použitá v minulosti na vyhodnotenie údajov zo  
šiestich klinických štúdií pre systém kontinuálneho monitoro-  
vania glukózy G4 Platinum (Dexcom, San Diego, USA).

Obrázok 1: Výstupy pacienta z xDrip+

Parameter	7 dní (Máj 2023)	30 dní
Rozsahy (ok/vysoká/nízka):	95%/4%/1%	68%/23%/9%
Range Settings:	5.3 - 12.5 mmol/l	5.3 - 12.5 mmol/l
Celkom #s:	429/20/5	956/332/125
Stredná hodnota glykémie:	9.28 mmol/l	9.72 mmol/l
Priemerná hodnota glykémie:	9.14 mmol/l	9.88 mmol/l
Odhad HbA1c:	57 mmol/mol / 7.4%	62 mmol/mol / 7.8%
Štandardná odchýlka (SD):	1.91 mmol/l	3.44 mmol/l
Relatívna SD (CV):	20.9%	34.9%
GVI:	1.42 PGS: 14,10	1,61 PGS: 94,62

V súčasnosti už firma Dexcom PGS model nepoužíva. V inej publikovanej štúdiu hodnota PGS < 15 predstavuje vynikajúcu kontrolu glykémie s vysokým time in range, priemernou hladinou glukózy 5,6 mmol/l, nízkou GV a žiadnymi klinicky významnými hypoglykemickými príhodami ( $\leq 3$  mmol/l). Hodnota PGS 15 – 20 predstavuje dobrú kontrolu glykémie s 1 alebo viacerými zložkami, ktoré potrebujú ďalšiu optimalizáciu, PGS 20 – 25 predstavuje 2 alebo viaceré oblasti, ktoré potrebujú významnú optimalizáciu a PGS > 25 vyžaduje okamžitú klinickú pozornosť.<sup>9</sup> Hodnotenie PGS v publikovaných štúdiách v roku 2018 a 2023 a v xDrip+ nie je jednotné, pretože matematický model si v jednotlivých štúdiách autori prispôbujú. Metrika PGS očakáva, že pre rozsah sa používa TIR 3,9 – 10,0 mmol/l, inak je hodnotenie nepresné. Na vyhodnotenie osobného glykemického stavu a glykemickej variability v xDrip+ podľa PGS a GVI sa nás pýtajú pacienti používajúci xDrip+, avšak za vhodnejšie považujeme aspoň orientačné hodnotenie SD a CV. Kontrola glykémie sa najlepšie hodnotí kombináciou výsledkov zo selfmonitoringu glukomerom, CGM a HbA<sub>1c</sub>.<sup>10</sup>

**Tabuľka 1: Metriky xDrip+<sup>7</sup>**

PGS	Popis	GVI	
0–35	vynikajúci (nediabetický)	1–1,2	nízka variabilita (nediabetická)
35–100	dobrý	1,2–1,5	mierna variabilita
100–150	neuspokojivý	> 1,5	vysoká variabilita
> 150	veľmi neuspokojivý		

PGS – personal glycaemic state, GVI – glycaemic variability index

**Tabuľka 2: Kompenzácia DM 1. typu pred používaním bezkalibračného glukózového senzoru**

Mesiac/rok	júl 2019	august 2020	december 2022
HbA <sub>1c</sub> (%) IFCC/DCCT	6,8/8,4	6,2/7,8	5,7/7,4
LDL (mmol/l)	1,09	1,48	1,82
Glykémia nalačno (mmol/l)	11,9	18,7	11,4
Liečba inzulínom	IIT 4× denne prandiálne analógy: 14-10-14 U bazálny analóg: 24 U o 21.00 h	IIT 4× denne prandiálne analógy: 13-11-13 U bazálny analóg: 28 U o 21.00 h	IIT 4× denne prandiálne analógy: 12-10-12 U bazálny analóg: 28 U o 21.00 h

HbA<sub>1c</sub> (%) IFCC/DCCT – glykovaný hemoglobín vyšetrený metódou vyšetrenia podľa Medzinárodnej federácie klinickej chémie a laboratórnej medicíny (IFCC) resp. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), LDL – malý denzný lipoproteín s nízkou hustotou, IIT – intenzifikovaný inzulínový režim

Hypoglykémie podľa vedeckých prác stimulujú oxidačný stres, endotelovú dysfunkciu a zápalové reakcie a majú vplyv na rozvoj diabetickej mikroangiopatie.<sup>11,12,13</sup> Podľa xDrip+ osobný glykemický stav (PGS) bol pri používaní štvrtého GS 14,1, avšak pri používaní troch glukózových senzorov predtým

**Tabuľka 3: Kompenzácia DM 1. typu počas používania bezkalibračného glukózového senzoru**

Mesiac/rok	máj 2023
HbA <sub>1c</sub> (%) IFCC/DCCT	5,2/6,9
LDL (mmol/l)	2,74
Glykémia nalačno (mmol/l)	7,8
Liečba inzulínom	IIT 4× denne prandiálne analógy: 12-10-12 U bazálny analóg: 28 U o 21.00 h

HbA<sub>1c</sub> (%) IFCC/DCCT – glukovaný hemoglobín vyšetrený metódou vyšetrenia podľa Medzinárodnej federácie klinickej chémie a laboratórnej medicíny (IFCC) resp. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)

LDL – malý denzný lipoproteín s nízkou hustotou

IIT – intenzifikovaný inzulínový režim

bol PGS až 94,02 – (obrázok 1). Na obrázku 2 je výpis z glukózového senzoru iného pacienta s trvaním DM 1. typu menej ako 10 rokov, ktorý splnil glykemické ciele, založené na CGM podľa medzinárodného konsenzu pre mladších pacientov bez kardiovaskulárnej anamnézy – (obrázok 3).<sup>4</sup> Pacient zatiaľ nevyužíva cloudový systém hlásení Dexcom CLARITY.

V súčasnosti sa odporúča skríning diabetickej neuropatie na diabetologických ambulanciách s použitím jednoduchých klinických testov v čase potvrdenia diagnózy DM 2. typu a po piatich rokoch trvania DM 1. typu a následne jedenkrát ročne. Základné vyšetrenie nôh u pacientov s diabetom by malo zahŕňať inšpekciu, vyšetrenie pulzov, vyšetrenie protektívnej citlivosti 10-g monofilamentom, 128-Hz vibračnou ladičkou (alebo biothesiometrom). Ďalej vyšetrenie rozlišovacej schopnosti medzi ostrým a tupým podnetom a vyšetrenie reflexu Achillovej šľachy, ktorý je v prípade diabetickej polyneuropatie skrátenejší.<sup>2</sup> Pacienti s DM môžu mať okrem diabetickej polyneuropatie (DPN) pridružený aj iný typ neuropatie, ktorú je nutné včas diagnostikovať a liečiť, preto je dôležitá spolupráca s neurológmi. Medzi najčastejšie neuropatie patria napríklad autoimunitne podmienené neuropatie (konkrétne chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia), neuropatie indukované liekmi (vrátane antidiabetík – prevalencia hypovitaminózy B12 pri liečbe metformínom podľa rôznych zdrojov varíruje medzi 5,8 % a 52 %), alkoholová neuropatia, neuropatie pri deficite

**Obrázok 2: Výstup pacienta z Dexcom**



vitamínu B12, hereditárne neuropatie alebo neuropatie pri vaskulitídach.<sup>1,14</sup>

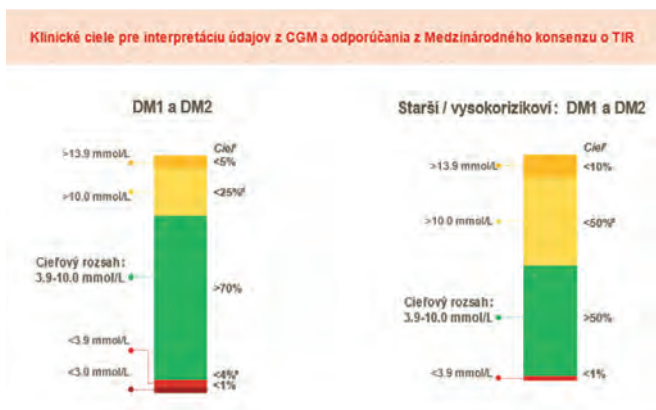
O prevalencii inzulínovej neuritídy je málo štúdií. V niektorých prácach sa na malých súboroch udáva prevalencia až u 10,9 % pacientov s diabetickou neuropatiou.<sup>1</sup>

Odkedy pacient používa bezkalibračný glukózový senzor s alarmom, cíti sa bezpečne, a keďže už nemá subjektívne pocity hypoglykémii, kvalita jeho života sa zlepšila a možno začne znovu šoférovať.

Dexcom G6 poskytuje varovanie 20 minút pred dosiahnutím glykémie 3,1 mmol/l. Alarm a dôležité výstrahy sa zobrazia a ozvú aj vtedy, keď má pacient stlmený zvuk.<sup>15</sup> Doba zahrievania Dexcom G6, kedy neposkytuje žiadne odpočty ani alarmy, je 120 minút, pri Dexcom G7 už je to len 30 minút. Po 120 minútach pacient zadá kód senzora z jeho zadnej strany alebo vykoná dve kalibrácie. Glykémia počas kalibrácie by mala byť stabilná (šípka →) v odporúčanom rozmedzí medzi 4 – 10 mmol/l. Vždy treba udržiavať prijímač do 6 metrov od vysieláča. Dexcom G6 je vodotesný do hĺbky 2,4 m počas 24 hodín.<sup>16,17</sup>

Bolesti pri inzulínovej neuritíde (IN) sú väčšinou páľivého charakteru alebo vystreľujúce, distálne alebo difúzne, s proximálnym šírením a často sprevádzané alodýniou a hyperalgiou.<sup>1</sup> V prípade alodýnie nie je stimul objektívne bolestivý, zatiaľ čo pri hyperalgií dochádza k neprimeranej reakcii na bolesť. Autonómne symptómy sa objavujú v rovnakom čase

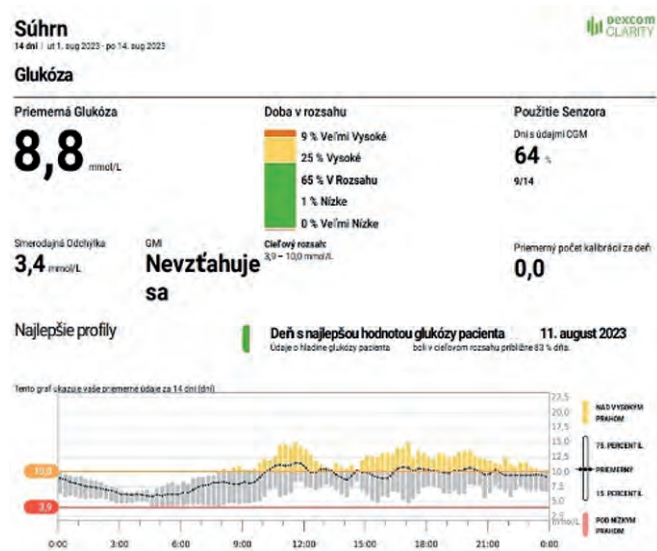
**Obrázok 3: Klinické ciele pre interpretáciu údajov z CGM a odporúčaniami z Medzinárodného konsenzu o TIR**



alebo krátko po nástupe bolesti. Neuropatia postihuje dominantne tenké vlákna (autonómne a somatosenzorické) s minimálnym alebo žiadnym poškodením silných myelinizovaných vlákien (negatívne klinické či elektromyografické vyšetrenie silných senzitivných vlákien).<sup>1</sup> Autonómne testy môžu odhaliť pokročilú alebo aj ťažkú sympatíkovú a parasympatíkovú dysfunkciu. U niektorých pacientov môže už na začiatku dominovať poškodenie vegetatívneho nervového systému, čo sa prejavuje ortostatickou hypotenziou a synkopami, čo bol aj prípad nášho pacienta, ktorý bol pre opakované prekolapsové stavy vyšetrowaný viacerými lekármi. Neurológom mal indikované aj CT mozgu s negatívnym nálezom. Inzulínová neuritída sa od najčastejšie sa vyskytujúcej generalizovanej senzitivnej motorickej diabetickej polyneuropatie, ktorú mal náš pacient dlhodobu dokumentovanú neurológom a liečenú kyselinou alfa lipovou, odlišuje vo viacerých aspektoch. Bolesť pri IN má výrazne vyššiu intenzitu a nezaberajú na ňu dostatočne analgetiká (vrátane opioidov), v porovnaní s DPN, na ktorú často zaberajú aj nesteroidné antiflogistiká.<sup>1</sup> Pri niektorých glukózových senzoroach paracetamol (acetaminofen) ovplyvňuje hodnoty v záznamoch, avšak pri Dexcom G6 hodnoty glykémie nie sú vyššie ako v skutočnosti počas používania tohto lieku. Distribúcia bolesti je pri diabetickej polyneuropatii distálna. Pri akútnej senzitivnej neuritíde, tzv. inzulínovej neuritíde, sa vyskytuje charakter bolesti typu alodýnie a hyperalgie. Autonómne symptómy sú bežné, vznikajú akútne v porovnaní s relatívne nízkym výskytom, pomalým nástupom a pomalou progresiou pri DPN.<sup>1,18</sup> CGM zariadenia merajú glukózu v intersticiálnej tekutine (IST) s časovým oneskorením 5 – 20 minút, čo znamená, že hodnota z CGM nereflektuje aktuálnu glykémiu. Selfmonitoring pomocou glukomeru je jednoduchšia metodika a odráža presnú aktuálnu glykémiu. Pri uspokojivej kompenzácii diabetes mellitus (DM) okrem time in range (TIR) hodnotíme aj dlhodobú glykemickú variabilitu (GV), vyjadrenú variabilitou HbA<sub>1c</sub>, a krátkodobú glykemickú variabilitu, vyjadrenú smerodajnou odchýlkou (SD) a variačným koeficientom (CV). GV sa zrejme stane budúcim cieľovým parametrom pre optimálnu kontrolu glykémii pacientov, nakoľko je zrejme nezávislým rizikovým faktorom pre vznik mikro- a makrovaskulárnych komplikácií diabetu, a bude mať väčšiu výpovednú hodnotu ako je HbA<sub>1c</sub>, aj keď prospektívna randomizovaná klinická štúdia potvrdzujúca GV ako nezávislý rizikový faktor diabetickej mikroangiopatie zatiaľ chýba.<sup>11,19,20,21</sup> Oscilácia hodnôt glukózy indukuje vyššiu oxidačnú záťaž a spôsobuje väčšie poškodenie endotelu.<sup>21</sup> HbA<sub>1c</sub> je necitlivý na glykemickú variabilitu a frekvenciu závažných hypo- a hyperglykémii, je to slabý prediktor hypoglykemického rizika, zatiaľ čo GV je silným prediktorom hypoglykemických epizód.<sup>22</sup> Odporúčenie pre smerodajnú odchýlku je <3,5 mmol/l. Dôležitý je aj variačný koeficient (CV), ktorý sa vypočíta ako:  $CV = SD/priemerná\ glykémia$ . Variačný koeficient by mal byť <36 %.<sup>23</sup>

Laboratórne markery glykemickej variability sú fruktosamín, glykovaný sérový albumín a 1,5-anhydroglucitol, ktorého nízka koncentrácia je spojená s výskytom retinopatie a zvýšením rizika chronického ochorenia obličiek.<sup>21,24</sup> Štúdia v Českej republike hodnotila glykemickú variabilitu podľa SD, CV

## Obrázok 4: Výstup pacienta z Dexcom



a strednej amplitúdy odchýlky glukózy (MAGE). U pacientov s mikroangiopatiou s využitím CGM bola vyššia ako u pacientov bez cievnych zmien.<sup>11</sup> Je dôležité, že táto asociácia nebola zistená, pokiaľ bol ako zdroj údajov použitý klasický selfmonitoring glykémii pomocou glukomeru.<sup>11,21</sup>

## Záver

Prevenia vzniku akútnej inzulínovej neuritídy je využívanie bezkalibračného glukózového senzoru s alarmom, ktorý umožňuje pacientom s DM 1. typu zareagovať na rôzne situácie v priebehu dňa, aby sa vedeli chrániť pred hypoglykémiami. Terapeutické ciele zamerané na udržiavanie optimálnej dlhodobej ako aj krátkodobej glykemickkej variability ako nezávislého rizikového faktora makrovaskulárnych a zrejme aj mikrovaskulárnych komplikácií DM, na čo poukazuje aj kazuistika nášho pacienta, by mohli okrem kvality života výrazne zlepšiť aj prognózu pacientov používajúcich CGM. V cieľovom rozsahu glykémii 3,9 – 10 mmol/l bol náš pacient v auguste 2023 66 % času – (obrázok 4). Na hypoglykémie <3,9 mmol/l pripadalo <1 %, na hypoglykémie <3 mmol/l pripadalo <0 %. Pacient podľa výpisov z 3 glukózových senzorov 3× 10 dní splnil glykemické ciele založené na CGM podľa medzinárodného konsenzu pre mladších pacientov bez KV anamnézy vzhľadom na dĺžku trvania ochorenia ako aj syndróm nevedomovania si hypoglykémii.<sup>4</sup> Tiež mal uspokojivú smerodajnú odchýlku 2,8 mmol/l, ktorá by mala byť pri uspokojivej kompenzácií <3,5 mmol/l. HbA<sub>1c</sub> IFCC/DCCT bol uspokojivý 5,2/6,9 %.

## Literatúra

1. Matejička, P., Minár, M. Polyneuropatie u pacientov s diabetes mellitus. Forum Diab 7, 3: 140–146, 2018.
2. Grófik, M., Turčanová Koprušáková, M., Kurča, M. Skrining diabetickej neuropatie v ambulatnej praxi. Súčasná klinická prax 2015. (online: <http://www.skp-casopis.sk/default/text/view?id=923>)
3. Kozárová, M., Rašlová, M., Gdovinová, Z. Možnosti diagnostiky a liečby diabetickej autonómnej neuropatie. Neurol prax 14, 2: 98–102, 2013.

4. Battelino, T., Danne, T., Bergenstal, R. M. et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the International consensus on Time in Range. Diabetes Care 42, 8:1593–1603, 2019.
5. Zoznam kategorizovaných zdravotníckych pomocok. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky. (online: <https://www.health.gov.sk/Clanok?zkzp-202207>)
6. DOC-20220720-WA0000\_apk (online: <https://uloz.to/file/vjH954lcFNS0/doc-20220720-wa0000-apk#!ZGOvMGR2ZzLmBQpmBJEwATZ3ZTD2BGOGGxMxA0j4qHk0rwL0AN==>)
7. Burren, D. CGM metrics: GVI/PGS. Bionic Wookiee. (online: <https://bionicwookiee.com/2020/02/26/cgm-metrics-gvi-pgs/>)
8. Orr, C. H., Hacker Stratton, J., El-Shahawy, M. et al. Modified personal glycemic state model predicts the need for islet transplantation in human. Diabetes 72, Sup. 1: 137–LB, 2023.
9. Peyser, T. A., Balo, A. K., Buckingham, B. A. et al. Glycemic variability percentage: A novel method for assessing glycemic variability from continuous glucose monitor data. Diabetes Technol Ther 20, 1: 6–16, 2018.
10. ElSayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R. et al.; on behalf of the American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of care in diabetes – 2023. Diabetes Care 46, Supl. 1: S97–S110, 2023.
11. Šoupal, J., Škrha Jr., J., Fajmon, M. et al. Glycemic variability is higher in type 1 diabetes patients with microvascular complications irrespective of glycemic control. Diabetes Technol Ther 16, 4: 198–203, 2014.
12. Ceriello, A., Novials, A., Ortega, E. et al. Vitamin C further improves the protective effect of glucagonlike peptide-1 on acute hypoglycemia-induced oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in type 1 diabetes. Diabetes Care 36, 12: 4104–4108, 2013.
13. Yousetzade, G., Nakhaee, A. Insulin-induced hypoglycemia and stress oxidative state in healthy people. Acta Diabetol 49, Supl. 1: S81–S85, 2012.
14. Reinstatler, L., Qi, Y. P., Williamson, R. S. et al. Association of biochemical B<sub>12</sub> deficiency with metformin therapy and vitamin B<sub>12</sub> supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. Diabetes Care 35, 2: 327–333, 2012.
15. Dexcom G6 – CGM Systém. A. IMPORT.SK. (online: [www.aimport.sk/dexcom-g6](http://www.aimport.sk/dexcom-g6))
16. Návody a príručky. Dexcom. (online: [www.aimport.sk/navody-a-prirucky](http://www.aimport.sk/navody-a-prirucky))
17. Dexcom G7: What's the difference between tge G6 and G7? Skin Grip, 2022. (online: <https://skingrip.com/blogs/t1d-tips/dexcom-g7-what-s-the-difference-between-the-g6-and-g7>)
18. Tesfaye, S., Vileikyte, L., Rayman, G. et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. Diabetes Metab Res Rev 27, 7: 629–638, 2011.
19. Jung, H. S. Clinical implications of glucose variability: Chronic complications of diabetes. Endocrinol Metab 30, 2: 167–174, 2015.
20. Gorst, C., Kwok, Ch. S., Asiam, S. et al. Long-term glycemic variability and risk of adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 38, 12: 2354–2369, 2015.
21. Prazný, M. et al. Krátkodobá a dlouhodobá glykemická variabilita a její vztah k mikrovaskulárním komplikacím diabetu. Vnitř Lék 62, 11–Supl. 4: 4S85–4S93, 2016.
22. Kim, S. K., Suh, S., Kim, M. Y. et al. Three-day continuous glucose monitoring for rapid assessment of hypoglycemic events and glycemic variability in type 1 diabetic patients. Endocr J 58: 535–541, 2011.
23. Tři hlavní ukazatele kompenzace diabetu. I am diabetic. (online: <https://www.iamdiabetic.eu/tri-hlavni-ukazatele-kompenzace-diabetu>)
24. Selvin, E., Rawlings, A. M., Grams, M. et al. Association of 1,5-anhydroglucitolwith diabetes and microvascular conditions. Clin Chem 60, 11: 1409–1418, 2014.

MUDR. LINDA BUKOVÁ, PHD.  
Interná klinika FNŠP F.D.R.  
Diabetologická ambulancia  
Nám. L. Svobodu 1  
974 00 Banská Bystrica  
e-mail: [linda.bukova@gmail.com](mailto:linda.bukova@gmail.com)

---

---

# Suliqua – jedna z možností včasného dosažení glykemických cílů

Lucie Nekvapilová

Diabetologická ambulance, Nemocnice TGM Hodonín

## Souhrn

Doporučované postupy v diabetologii v současné době preferují léčivé přípravky s nízkým rizikem hypoglykemií, pozitivním vlivem na tělesnou hmotnost, a které vedou k ustálené hladině glykemií při dosažení těsné kompenzace diabetu. Fixní kombinace inzulínu glargin 100 U/ml a lixisenatidu, která byla v rámci EU registrovaná v lednu 2007, tyto požadavky jednoznačně splňuje.

Uvedená kazuistika popisuje případ pacientky, u níž bylo vzhledem k intoleranci většiny preparátů obtížné najít terapii, která by vedla ve velmi krátké době k dosažení cílových hodnot a která by zároveň přispěla i k celkové spokojenosti pacientky. Ta se obávala každé nové terapie, poklesy hodnot glykemie pod 5 mmol/l již snášela velmi špatně a naopak, každé zvýšení hodnot ji velmi stresovalo.

## Summary

### Suliqua – one of the options for timely achievement of glycaemic goals

Recommended practices in diabetology currently prefer medicinal products with a low risk of hypoglycaemia, a positive effect on body weight, and which lead to a stable level of glycaemia when achieving correct diabetes compensation. The fixed combination of insulin glargine 100 U/mL and lixisenatide, which was registered in the EU in January 2007, clearly meets these requirements.

The presented case report describes the case of a patient intolerant to most preparations, which made it difficult to find a suitable therapy that would lead to achievement of target values in a very short period of time and that would also contribute to the overall satisfaction of the patient. She was afraid of every new therapy, she already tolerated drops in blood glucose values below 5 mmol/l very poorly, and every increase in values stressed her out.

## Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- fixní kombinace lixisenatidu a inzulínu glargin
- Suliqua

## Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- fixed combination of lixisenatide and insulin glargine
- Suliqua

---

## Úvod

Přestože velké intervenční studie zdůraznily přínos včasného dosažení glykemických cílů pro snížení rizika mikrovaskulárních komplikací, stále se v našich ambulancích dostáváme do situací, kdy k intenzifikaci terapie přistupujeme se zpožděním, po selhání předchozích kroků terapie, a tím se zvyšuje riziko dlouhodobých komplikací diabetu. Na vině je často obava pacienta z hypoglykemie, zvýšení tělesné hmotnosti nebo obava z komplikovanější terapie a diskomfortu z ní plynoucího jako je např. aplikace injekčních léků a nutnost častějšího měření glykemií. Z pohledu ošetřujícího diabetologa, pokud zvolíme kombinaci perorálních antidiabetik a bazálního inzulínu, dosáhneme často uspokojivých hodnot glykemie nalačno, cílové hladiny HbA<sub>1c</sub> se nám ale ne vždy podaří dosáhnout, a to z důvodu vyšších postprandiálních glykemií. Terapie s použitím premixovaných inzulínů má také svá úskalí, jako je zvýšené ri-

ziko hypoglykemií, nárůst hmotnosti a velké kolísání hodnot glykemií v průběhu dne. Fixní kombinace GLP-1 receptorového agonisty lixisenatidu a inzulínu glargin v jednom aplikátoru<sup>3</sup> tak může být vhodným řešením pro neuspokojivě kompenzovanou diabetiky 2. typu. Prandiální GLP-1 receptorový agonista lixisenatid zpomaluje vyprazdňování žaludku, suprimuje sekreci glukagonu a stimuluje vlastní inzulínovou sekreci po jídle a tím snižuje postprandiální glykemie. Inzulín glargin vede ke zvýšení utilizace glukózy ve tkáních a inhibuje glukoneogenezi v játrech, tím je vysoce účinný pro snížení glykemie na lačno. Komplementární efekt se navíc projevuje pozitivním ovlivněním dalších podstatných parametrů terapie, jako je tělesná hmotnost či snížení rizika hypoglykemie. Poznatky z posledních let, které prokazují mimo jiné i příznivý efekt GLP-1 na steatózu jater, nám ukazují, že pacient mnohem více profituje z kombinované terapie GLP-1 receptorového agonisty s inzulínem než z terapie samotným inzulínem.

## Kazuistika

V této kazuistice bych chtěla prezentovat případ 70leté pacientky, kterou jsme přijali k dispenzarizaci v roce 2016. Již v té době měla anamnézu diabetu 2. typu, který jí byl diagnostikován v roce 2009. V době, kdy k nám přišla poprvé, měla v terapii metformin s prodlouženým účinkem v celkové dávce 1 000 mg 1× denně po večeři. Tehdy 63letá pacientka se mimo diabetes mellitus léčila více než 20 let pro hypertenzi, dlouhodobě trpěla vertebrogenními obtížemi, byla po operaci páteře pro hernii L5–S1 vlevo v roce 1999 a po reoperaci v roce 2001. Také byla ve sledování endokrinologické ambulance s diagnózou subklinické hypothyreózy na substituční terapii, dále ve sledování gastroenterologické ambulance pro divertikly, ve sledování onkologické ambulance pro mastopatii a ve sledování revmatologické ambulance pro dnu. Z dalších diagnóz má pacientka dyslipidemii, depresivní syndrom v péči psychiatrie a v roce 1999 podstoupila cholecystektomii.

V rodinné anamnéze měla matka pacientky rovněž diabetes mellitus, léčila se pro hypertenzi a zemřela v 66 letech na infarkt myokardu. Otec pacientky zemřel na rakovinu ledviny ve věku 92 let a rovněž se léčil pro hypertenzi, jakož i její bratr. Druhý bratr pacientky se léčí s ischemickou chorobou srdeční a ve věku 60 let prodělal infarkt myokardu.

Během první návštěvy v naší ambulanci pacientka udávala opakované řídké stolice 3–4krát denně, přestože vyzkoušela různé léky obsahující metformin. Vstupní tělesná hmotnost pacientky byla 76 kg, výška 168 cm, BMI 26,93 kg/m<sup>2</sup>. V laboratorním vyšetření krve byla zjištěna glykemie nalačno 6,68 mmol/l, HbA<sub>1c</sub> 49,6 mmol/mol, C-peptid 1 288 pmol/l, cholesterol 4,20 mol/l, TAG 2,09 mmol/l, LDL-cholesterol 2,4 mmol/l. Močový sediment byl bez přítomné albuminurie, oční vyšetření bez přítomné diabetické retinopatie a vstupní EKG bez patologie.

V terapii mimo metforminu užívala ještě levothyroxin 137 µg, bupropion 1 tbl. ráno, klonazepam (0,5 mg) 2× denně 1 tbl., amilorid a hydrochlorothiazid 1/2 tbl. denně, fenytoin + fenobarbital + karbamazepin 1/2 tbl. denně, atorvastatin 20 mg denně, alopurinol 100 mg 2 tbl. večer a chlorid draselný 1 tbl. denně.

Pacientka měla tedy obsáhlou osobní i rodinnou anamnézu a byla léčena rozsáhlou medikací, a navíc s alergií na PNC, prokain a tramadol. I přes všechny choroby, jež pacientku provázejí, je to žena velmi vitální, s mnoha osobními zájmy, úzkostlivě dbající o své zdraví.

V naší ambulanci po prvním vyšetření pacientka dostala jako medikaci gliklazid v dávce 30 mg. Po změně terapie byla již bez obtěžujících řídkých stolic, ale po dalším půl roku, v říjnu 2016, byl gliklazid vysazen pro časté hypoglykemie, přestože byl HbA<sub>1c</sub> v rozmezí 42–46 mmol/mol. V dalším období byla pacientka ponechána pouze na dietě a hodnoty HbA<sub>1c</sub> v následujících letech se pohybovaly v rozmezí 44–50 mmol/mol.

K dalšímu zlomu došlo v roce 2019, kdy byl HbA<sub>1c</sub> 56,4 mmol/mol. Pacientka byla po litotrypsi pro ureterolitíazu v distálním úseku levého močovodu. Při kontrolách v gastroenterologické ambulanci byla popsána steatóza jater a nově diagnostikován adenom pravé nadledviny (incidentalom).

V listopadu 2019 byl do terapie nasazen pioglitazon v dávce 15 mg, který však byl už v prosinci vysazen pro otoky. I přesto, že pacientka v té době nesplňovala kritéria pro podání inhibitorů DPP-4, víceméně z nouze byl do terapie podán linagliptin s očekáváním dobré snášenlivosti. Avšak ani ten pacientka netolerovala. Podobná situace se opakovala v březnu 2020, kdy po podání repaglinidu v dávce 0,5 mg denně s doporučením navýšit dávku v případě dobré snášenlivosti pacientka léčbu netolerovala a sdělila, že si připadá po této léčbě oteklá.

V srpnu 2020 vystoupal HbA<sub>1c</sub> na hodnotu 62,9 mmol/mol a hodnota glykemie nalačno byla 8,13 mmol/l. Do terapie byly podány glifloziny. Bohužel se situace s netolerováním léčby opakovala, pacientka udávala dysurie. Při kontrole v listopadu 2020 byl naměřen HbA<sub>1c</sub> 68,8 mmol/mol a glykemie nalačno 10 mmol/l. Do terapie byl přidán po souhlasu pacientky se spoluúčastí na hrazení (nesplňuje podmínky úhrady pro nízký BMI) GLP-1 analog v kombinaci s glimepiridem (ten ale pacientka opět vysadila pro intoleranci), následně pak v lednu 2021 pacientka vysadila i dulaglutid pro intoleranci.

Hmotnost pacientky byla v této době s menšími výkyvy stabilizovaná. V terapii jsme se vrátili ke glimepiridu, který pacientka toleruje v maximální dávce 2 mg, po vyšších dávkách udává svědění celého těla. Hodnoty HbA<sub>1c</sub> byly stále neuspokojivé a v prosinci 2021 vykazovaly hodnotu 58,3 mmol/mol. Situaci komplikovaly první objevující se pozdní komplikace diabetu – nově diagnostikovaná lehká senzomotorická neuropatie dolních končetin (DKK) axonálního typu s převahou postižení senzitivních vláken.

Pacientce jsem proto vysvětlila nutnost podávání inzulínu, kterému se v minulosti velmi bránila. Při kontrole v prosinci 2021 byl do terapie nasazen premixovaný inzulínový přípravek degludek + aspart v úvodní dávce 10 jednotek ráno a s následnou úpravou dávek dle naměřených hodnot glykemií. V průběhu roku 2022 byly dávky léku neustále upravovány, při kontrole v lednu 2023 pacientka aplikovala dávky 18 jednotek ráno a 4 jednotky večer před večeří.

Hodnoty HbA<sub>1c</sub> se pohybovaly v těchto rozmezích: 66,8 mmol/mol (březen 2022), 59,3 mmol/mol (červen 2022), 58,5 mmol/mol (září 2022), 62,2 mmol/mol (leden 2023). Pacientka neustále upravovala dávky premixovaného inzulínu, hodnoty glykemie nalačno a během dopoledne měla uspokojivé, po obědě ale docházelo ke vzestupu hodnot a pacientka nebyla se svými hodnotami spokojena. Vzhledem k situaci jsem zvažovala, zda přidat krátkodobý inzulín před obědem, nebo i s vědomím toho, že pacientka v minulosti spoustu léků netolerovala, vyzkoušet „zase něco nového“. V lednu 2023 byla pacientce nasazena Suliqua 100 jednotek/ml + 50 mg/ml v předplněném žlutém peru<sup>3</sup> 1× denně s aplikací půl hodiny před obědem v dávce 16 jednotek.

Vstupní hodnoty při přechodu na přípravek Suliqua byly: glykemie nalačno 6,76 mmol/l, HbA<sub>1c</sub> 62,2 mmol/mol, hmotnost 70 kg, TK 120/70 mmHg.

Pacientka přípravek Suliqua velmi dobře tolerovala a při kontrole v dubnu 2023 měla tyto hodnoty: HbA<sub>1c</sub> 59,1 mmol/mol, hmotnost 71 kg, TK 130/80 mmHg. V červenci 2023 pak byly naměřeny tyto hodnoty: glykemie nalačno 6,76 mmol/l, HbA<sub>1c</sub>

---

---

49,1 mmol/mol, hmotnost 70 kg a TK 120/80 mmHg. Glykemie během dne se pohybovaly v rozmezí 5,1–8,1 mmol/l. Pacientka je s volbou své nové terapie nadmíru spokojená a v současné době aplikuje přípravek Suliqua v dávce 20 jednotek a velmi oceňuje aplikaci 1× denně.

## Diskuse a závěr

Přípravek Suliqua<sup>3</sup> nabízí pacientům s diabetes mellitus 2. typu významné zjednodušení léčby při aplikaci pouze jedné injekce denně, umožňuje flexibilnější režim aplikace, snižuje riziko hypoglykemií, má pozitivní dopad na tělesnou hmotnost pacienta a v neposlední řadě nabízí i omezení potřeby intenzity selfmonitoringu. Mnohaleté zkušenosti podložené studii (např. studie GetGoal Duo-2<sup>4</sup> či hlavní pilotní studie na podporu registrace přípravku Suliqua – LixiLan-O AP<sup>5</sup> a LixiLan-L<sup>6</sup> a v neposlední řadě také studie SoliMix<sup>7</sup>, která byla první „head to head“ RCT studií přímo porovnávající přípravek Suliqua s premixovaným inzulínem BIAsp30) dokládají, že Suliqua je u pacientů ve vyšším věku a i s dlouhým trváním diabetu účinným a bezpečným lékem.

## Literatura

1. Lyxumination. Klinické zkušenosti s přípravkem Lyxumia. Kazuistiky v diabetologii 16, mimořádné supplementum 1, 2016.
2. Flekač, M. Postřehy z kongresu ADA 2021. Přednáška DiaPro 30. 6. 2021. (online: [www.diapro.cz](http://www.diapro.cz))
3. Suliqua 100 jednotek/ml + 50 mikrogramů/ml injekční roztok v předplněném peru. Souhrn údajů o přípravku. (online: [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)) [cit. 4. 5. 2023]
4. Rosenstock, J., Guerci, B., Hanefeld, M. et al. Prandial options to advance basal insulin glargine therapy: Testing lixisenatide plus basal insulin versus insulin glulisine either as basal-plus or basal-bolus in type 2 diabetes: The GetGoal Duo-2 Trial. *Diabetes Care* 39, 8: 1318–1328, 2016.
5. He, Y., Yang, W., Xiaolin, D. et al. Greater HbA1c reduction with iGlarLixi vs. insulin glargine and lixisenatide regardless of levels at screening: Subgroup analysis of the LixiLan-O Asia Pacific Trial. Abstrakt z: 82nd Scientific Sessions, New Orleans, 3–7. červen 2022. (850-P) *Diabetes* 71, Suppl. 1, 2022.
6. Aroda, V. R., Rosenstock, J., Wysham, C. et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Diabetes Care* 39, 11: 1972–1980, 2016.
7. Rosenstock, J., Emral, R., Sauque-Reyna, L. et al. Advancing therapy in suboptimally controlled basal insulin-treated type 2 diabetes: Clinical outcomes with iGlarLixi versus Premix BIAsp 30 in the SoliMix Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 44, 10: 2361–2370, 2021.

---

MUDR. LUCIE NEKVAPILOVÁ  
Diabetologická ambulance  
Nemocnice TGM Hodonín  
Purkyňova 11  
695 26 Hodonín

---

# Zajímavosti z letošního kongresu ambulantní diabetologie v Poděbradech

Kongres ambulantní diabetologie má v Poděbradech již dlouholetou historii. V posledních letech je pravidelně věnován aktualitám v diabetologii a přináší řadu přednášek na praktická postgraduální témata, workshopy a letos i technologický kurz k využití kontinuální monitorace v klinické praxi. Letošní konference byla m. j. nabitá informacemi o farmakoterapeutických novinkách a technologiích. Některé z nich, zvláště pak ty, které ještě nejsou běžně dostupné v diabetologické praxi v ČR, jsme vybrali do krátkého přehledu zajímavosti z této konference.

## Data o diabetu – nejen z Národního diabetologického registru

Národní diabetologický registr je součástí Národního zdravotnického informačního systému (NZIS). O systému jsme již v minulosti informovali, je postaven na automaticky sbíraných datech od zdravotních pojišťoven a poskytovatelů zdravotní péče a provozuje jej ÚZIS. Zatím stále ještě neobsahuje data z laboratoří, ale i tak disponuje obrovským množstvím zdravotních údajů za více než 10 let. Registr je připraven poskytovat data využitelná pro řadu analýz, které mohou pomoci řídit personální kapacity v oboru a sledovat a vyhodnocovat kvalitu i kvantitu poskytované péče o diabetiky z řady různých pohledů.<sup>1</sup>

Podle dat tohoto registru bylo v roce 2022 v ČR 1 083 346 diabetiků a z nich 833 868 osob bylo léčeno některým z anti-diabetik. Za posledních 10 let došlo k nárůstu počtu pacientů o 20 % (v roce 2010 bylo v ČR 846 783 pacientů s diabetem). Věkové rozložení obyvatel v ČR ukazuje alarmující trendy, podle kterých do 15 let můžeme očekávat významný nárůst obyvatel v seniorském věku a s tím související zvýšení nemocnosti spojené s vyšším věkem. Tento vývoj se týká také diagnózy diabetes mellitus – statistická predikce prevalence diabetu v ČR pro rok 2030 činí téměř 1 290 000 osob. Stejně tak dlouhodobě roste podíl osob s obezitou a nadváhou. V roce 2019 trpělo nadváhou nebo obezitou 68,1 % mužů a 49,2 % žen ve věku nad 15 let.<sup>1</sup>

Příčinám úmrtí diabetiků dominují tradičně ischemická choroba srdeční a zhoubné nádory, v průběhu covidové epidemie se dočasně mezi významné příčiny dostal také covid-19, jehož význam postupně klesá. Mezi kardiovaskulárními příčinami úmrtí má rostoucí trend srdeční selhání, kardiomyopatie a arytmie, naopak klesající trend akutní koronární syndrom a ischemická choroba srdeční. Poslední z příčin však numericky stále dominuje (469 997 úmrtí v roce 2022).<sup>1</sup>

V oboru diabetologie pracuje aktuálně 914 lékařů, z toho 417 v lůžkových odděleních, 141 ve sdružených ambulancích a 499 v samostatných ambulancích.<sup>1</sup>

Zajímavá data poskytuje registr i k realizovaným zdravotním výkonům u diabetiků a k farmakoterapii. Přibližně 13 % diabetiků (užívajících anti-diabetika) bylo v roce 2022 zcela bez ambulantního vyšetření. Postupně roste podíl vyšetření diabetiků u praktických lékařů (aktuálně 15 %) a klesá podíl vyšetření u specialistů (68 %). V roce 2022 bylo zaznamenáno celkem 24

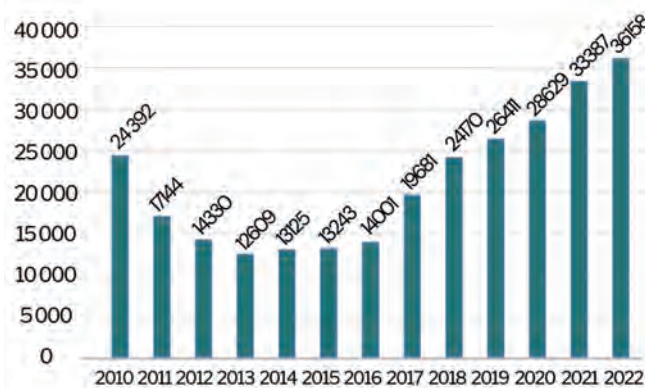
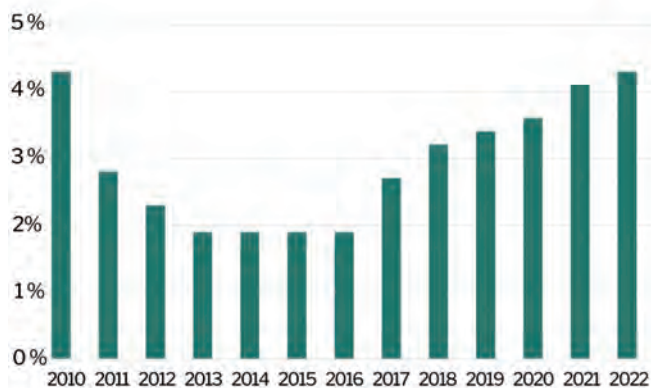
386 hospitalizací v nemocnici pro diabetes nebo jeho komplikace.<sup>1</sup>

Trendy inzulinoterapie ukazují rychle klesající trend užívání střednědobě působících inzulinů (v roce 2010 59 133 pacientů, v roce 2022 6 741 pacientů) a nárůst užití dlouhodobě působících analog. Užití premixovaných inzulinů postupně klesá, nicméně stále ještě je užívá téměř 29 000 pacientů. Užití metforminu roste z hlediska absolutního počtu pacientů, kteří jej užívají, ale procentuálně se již jeho podíl užití prakticky nezvyšuje – užívá jej více než 664 000 pacientů a dá se tak spekulovat, že jej užívají téměř všichni vhodní diabetici 2. typu, kteří nemají intoleranci či kontraindikace (80 % léčených diabetiků). Mezi skupiny anti-diabetik s rostoucím trendem užití patří glitazony (36 000 pacientů), glifloziny (106 000 pacientů) a GLP-1 agonisté (55 000 pacientů). Gliptiny vykazují stabilní trend (133 724 pacientů v roce 2022), užití sulfonylurey sice každoročně setrvale klesá, nicméně i v roce 2022 bylo deriváty SU léčeno téměř 180 000 pacientů a jsou tak vlastně kvantitativně druhou nejužívanější skupinou anti-diabetik.<sup>1</sup>

Všeobecná komplexní data z registru zajímavým způsobem doplnily informace z databáze VZP, která byla prezentována na letošním kongresu ambulantní diabetologie v Poděbradech. VZP mezi svými klienty eviduje 575 000 diabetiků a za péči o ně utratila v loňském roce 9,3 miliard korun (v roce 2013 to bylo cca 6 miliard korun). Více než polovina (5,1 miliardy) těchto prostředků byla určena pro úhradu léčivých přípravků. Mezi novinkami této pojišťovny je třeba zmínit zvýšení příspěvku z fondu prevence pro diabetiky na částku 6 000 Kč ročně a inovaci lékařského motivačního programu kvality poskytované péče – od 1. 1. 2023 je diabetologie součástí programu VZP Plus pro ambulantní specialisty a snížil se počet kvalitativních kritérií péče o diabetiky (nově podíl pacientů s HbA<sub>1c</sub> pod 53 mmol/mol a hodnota LDL-cholesterolu pod 3 mmol/l). V programu je zapojeno na 90 % diabetologů.<sup>2</sup>

Statistické trendy farmakoterapie bylo možné zhlédnout i na sympoziu společnosti Novatin, kde autoři společné prezentace, profesori Martin Haluzík a Milan Kvapil, ukázali podrobněji některé dílčí farmakoterapeutické analýzy z diabetologického registru. Příkladem může být preskripce pioglitazonu, jediného dostupného zástupce skupiny thiazolidindionů. Účinky pioglitazonu jsou pravděpodobně zprostředkovány snížením inzulinové rezistence. Pioglitazon snižuje tvorbu glukózy v játrech a zvyšuje periferní eliminaci glukózy v případě inzulinové rezistence. Je tak, obdobně jako metformin, vhodným léčivem

Obr. 1: Trendy v užití pioglitazonu dle dat z Národního diabetologického registru<sup>3</sup>



u pacientů s inzulínovou rezistencí. Podíl pacientů léčených pioglitazonem v ČR roste velmi pozvolna, aktuálně jej užívá 4,3 % léčených diabetiků, tj. 36 158 osob (v roce 2022), což je pravděpodobně hluboko pod jeho potenciálem v terapii diabetes mellitus 2. typu s přítomnou inzulínovou rezistencí.<sup>3</sup>

Další nenaplněný farmakoterapeutický potenciál identifikovali autoři v terapii dyslipidemie. Evropská i česká odborná doporučení pro diagnostiku a terapii dyslipidemií konstatují, že bylo prokázáno, že zvýšené hodnoty LDL-cholesterolu jsou v příčinné souvislosti s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním a že snížení LDL-cholesterolu a ApoB redukuje kardiovaskulární riziko.<sup>12,13</sup> Klinické studie posledních let jasně prokazují pro LDL-cholesterol platnost známého tvrzení – čím nižší, tím lépe. Diabetes mellitus 2. typu je frekventně doprovázen v rámci metabolického syndromu dyslipidemií, hypertenzí a obezitou. V této souvislosti ukazují výsledky z diabetologického registru dobré zastoupení terapie statiny u diabetiků 2. typu i pozitivní trend. V roce 2022 bylo statiny léčeno 66,6 % diabetiků (užívajících současně antidiabetickou léčbu). Od roku 2010 se tak tento podíl zvýšil absolutně o 18,1 %.<sup>3</sup>

Nevyužitým potenciálem v terapii dyslipidemií je bez pochyby užití ezetimibu. Ezetimib je hypolipidemikum, které inhibuje intestinální absorpci cholesterolu a tím také omezuje přísun cholesterolu do jater. Má tak komplementární princip působení ke statinům, které snižují syntézu cholesterolu v játrech. Tyto rozdílné mechanismy zajišťují komplementární snížení hladiny cholesterolu, pokud jsou podávány v kombinované léčbě. V klinických studiích, např. IMPROVE-IT, bylo zjištěno, že diabetici profitují z kombinací léčby statin + ezetimib více než nediabetici.<sup>14</sup> I přes to je v ČR užití kombinací terapie ezetimibem se statinem u diabetiků zatím naprosto nedostatečné. Navzdory rostoucímu trendu je ezetimib zastoupen v terapii diabetiků pouze v 8,1 %, což reprezentuje 67 269 pacientů.<sup>3</sup>

### Tři pilíře farmakoterapie chronického onemocnění ledvin

Diabetické onemocnění ledvin (Diabetic Kidney Disease, DKD) vzniká v důsledku diabetické metabolické poruchy a genetické predispozice a zahrnuje specifické morfologické

i funkční změny ledvin u nemocných s diabetem. Mezi klinickými projevy nacházíme nejčastěji narůstající albuminurii až trvalou proteinurii, hypertenzi a progredující poruchu renální funkce. Typicky se rozvíjí po přibližně 10 letech trvání diabetu 1. typu (u diabetiků 2. typu může být onemocnění zaznamenáno již při diagnostikování diabetu) a téměř vždy je provázeno diabetickou retinopatií a neuropatií. Běžný je zvýšený výskyt kardiovaskulárních komplikací.<sup>15</sup>

Prvním projevem postižení ledvin bývá albuminurie, jež může postupně narůstat. Úroveň albuminurie nemusí korelovat s morfologickými změnami ledvin. Při progresi můžeme zaznamenat trvalou proteinurii, hypertenzi a postupný pokles renální funkce. Rychlost glomerulární filtrace postupně klesá

Obr. 2: Klasifikace DKD dle KDIGO 2012<sup>16</sup>

		Kategorie albuminurie (mg albuminu/g kreatininu)*		
		A1 normální až mírně zvýšená	A2 středně zvýšená	A3 silně zvýšená
		0-30	30-300	>300-≤5000
Kategorie GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	G1	≥90	žluté	oranžové
	G2	60-89	žluté	oranžové
	G3a	45-59	žluté	červené
	G3b	30-44	oranžové	červené
	G4	15-29	červené	červené
	G5	<15	červené	červené

nizké riziko	mírně zvýšené riziko	vysoké riziko	velmi vysoké riziko
--------------	----------------------	---------------	---------------------

a může vyústit v chronické selhání ledvin. Klinický průběh se může ale u diabetiků různit, u části nemocných se zpočátku projevuje pouze albuminurií, u části pouze poklesem renální funkce a někteří nemocní mohou mít přítomny obě abnormity najednou. Současně užívaná klasifikace DKD tak respektuje jak glomerulární filtraci (G1–G5), tak albuminurii (A1–A3) – viz obr. 2.

Oddálení progresse onemocnění a snížení vysoké vaskulární morbidity a mortality nemocných s DKD je hlavním cílem terapie pacientů s tímto onemocněním. Základem jsou nefarmakologické postupy (dieta, omezení příjmu soli, nekouření) a dobrá metabolická kompenzace diabetu. Farmakologická intervence DKD zahrnuje blokádu RAAS (především ACE inhibitory a sartany) a nově i možnost terapie glifloziny. Nejnovější farmakologickou možností ovlivnění progresse DKD je finerenon.

Finerenon je nesteroidní antagonist a mineralokortikoidního receptoru, který blokuje jeho nadměrnou aktivaci při DKD. Důsledkem působení je redukce fibrózy a zánětu. Tím, že princip působení finerenonu je odlišný od ostatních farmakoterapeutických postupů, nabízí finerenon aditivní působení i při současném využití stávajících prostředků terapie DKD. To potvrzují i dosavadní výsledky klinických studií.

Klinický program FIDELITY (sružující výsledky studií FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD u více než 13 000 pacientů) sledoval renovaskulární i kardiovaskulární cíle. Renální kompozitní endpoint zahrnoval selhání ledvin, snížení eGFR o 57 % a více a úmrtí z renálních příčin. Tento cíl byl při užití finerenonu snížen relativně o 23 %. Je třeba zdůraznit, že se jednalo o pacienty již před vstupem do studie zaléčené ACE inhibitory nebo sartany v maximálních tolerovaných dávkách. Kompozitní kardiovaskulární cíl byl snížen o 14 % a toto snížení bylo zajištěno především díky redukcí hospitalizace pro srdeční selhání a snížení kardiovaskulární mortality.<sup>4</sup>

### *A není to málo, Antone Pavloviči?*

#### *Duální agonisté inkretinů a triagonisté*

V šedesátých letech minulého století byl popsán inkretinový efekt, tedy nižší vzestup glykemie po intravenózním podání glukózy než po jejím podání perorálně. V roce 1971 byl objeven gastrický inhibiční peptid (GIP) a v roce 1985 pak glukagon-like peptid 1 (GLP-1). V roce 1986 publikovali Nauck et al. článek, ve kterém na pouhých 14 diabetických 2. typu a 8 kontrolních osobách popsali snížení inkretinového efektu u diabetiků 2. typu. Byla to také tato nenápadná studie, která stála na počátku obrovského rozmachu výzkumu inkretinů, hormonů produkovaných intestinálními buňkami, jako potenciální možnosti v terapii diabetu. V konečném důsledku vedlo toto snažení o několik desítek let později k rozvoji antidiabetik založených na inkretinovém efektu. Jednalo se v první řadě o inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4), které zpomalují degradaci vlastních inkretinových hormonů. Následně pak o analoga inkretinů. U těch bylo změnou struktury dosaženo výrazně delšího biologického poločasu oproti nativním inkretinům, což byla hlavní bariéra terapeutického využití samotných inkretinů.

Dnes již jsou analoga inkretinů, zatím reprezentovaná přede-

vším analogy GLP-1 (exenatid, lixisenatid, liraglutid, dulaglutid, semaglutid), součástí běžné praxe v diabetologii. Indikace některých z nich již přesáhla diabetologii a míří díky jejich dalším efektům i k léčbě obezity.

Agonisté receptoru GLP-1 mohou zlepšit glykemickou kontrolu a snížit tělesnou hmotnost u diabetiků 2. typu zvýšením glukózou stimulované sekrece inzulínu, snížením příjmu potravy, inhibicí sekrece glukagonu při hyperglykemických nebo euglykemických stavech a opožděným vyprazdňováním žaludku.

Zcela nedávno byl registrován duální agonista receptorů GLP-1 a GIP – **tirzepatid**. Možnost užití přípravku duálně působícího jak na receptory GLP-1, tak na GIP vychází z komplementárního působení GIP a GLP-1. V některých orgánech nacházíme receptory pro oba hormony v jediné buňce (endokrinní buňky pankreatu), v jiných orgánech jsou lokalizovány samostatně v různých buňkách (CNS) a např. v bílé tukové tkáni byly prokázány jen GIP receptory. Rozdílná lokalizace receptorů může vysvětlovat některé specifické účinky obou inkretinů. Při posuzování fyziologie působení tirzepatidu je však třeba vycházet z modelu duálního ovlivnění obou typů receptorů současně, model samostatného hodnocení působení GIP a GLP-1 by nás zavedl ke kontroverzním výsledkům – duální ovlivnění obou typů receptorů přináší z fyziologického hlediska prostě jiné výsledky, než kdybychom působení posuzovali samostatně.

Účinky GIP na pankreatické beta buňky jsou analogické účinkům GLP-1, ale mají i některé unikátní fyziologické účinky v extrapankreatických tkáních. GIP také (jako GLP-1) zvyšuje sekreci inzulínu závislou na glukóze. Na rozdíl od GLP-1 stimuluje sekreci glukagonu při hypoglykemických stavech. GIP zvyšuje inzulínovou senzitivitu v bílé tukové tkáni a potencuje v nich lipogenezi. Také má vliv na tukovou tkáň (potenciace lipogeneze), mozek (podpora proliferace progenitorových buněk) a kosti (zvýšení tvorby a snížení resorpce).

Tirzepatid vedl u pacientů s diabetem 2. typu k lepšímu efektu kompenzace diabetu a většímu snížení tělesné hmotnosti než kontrolně použitý dulaglutid. HbA<sub>1c</sub> klesl o 16, 20, resp. 24 mmol/mol při dávkách 5, 10 a 15 mg v porovnání s 11 mmol/mol u 1,5 mg dulaglutidu. Také hmotnost klesla v závislosti na použité dávce o více než 5–15 % v porovnání s dulaglutidem.

Tirzepatid vedl ke zlepšení inzulínové senzitivity, které jen zčásti odpovídalo hmotnostnímu poklesu a vedle toho snížil hladinu triacylglycerolu a lipoproteinu ApoB nalačno. Použití tohoto duálního agonisty zlepšuje aterogenní lipoproteinový profil. Pro zhodnocení účinku tirzepatidu byly navrženy studie SURPASS.

Studie dokládají bezpečnost a toleranci tirzepatidu. Byly provedeny studie srovnávající efekt tří dávek (5, 10 a 15 mg) tirzepatidu s placebem (SURPASS-1), dále s agonisty GLP-1 receptorů dulaglutidem (SURPASS-J) a semaglutidem (SURPASS-2), dlouze působícími inzulíny glarginem (SURPASS-4) a degludekem (SURPASS-3) a krátce působícím inzulínem lispro (SURPASS-6). Studie prokázaly superioritu tirzepatidu v porovnání s komparátory a tedy výraznější efekt na snížení HbA<sub>1c</sub>

v porovnání se samotnými agonisty GLP-1 receptorů semaglutidem a dulaglutidem. Současně byl popsán výraznější efekt tirzepatidu na pokles hmotnosti v porovnání s GLP-1 agonisty. Gastrointestinální vedlejší účinky byly přitom srovnatelné se samotnými agonisty GLP-1 receptorů a nejvíce byly vyjádřeny při použití dávky 15 mg tirzepatidu. Ve studiích, kde byl použit jako komparátor inzulin glargin nebo degludek, došlo také k výraznějšímu poklesu HbA<sub>1c</sub>, v průměru o 5–10 mmol/mol, při použití tirzepatidu v porovnání s inzulinem. Výrazný pokles hmotnosti při tirzepatidu kontrastoval s jejím vzestupem po inzulinu. Naopak vedlejší gastrointestinální účinky byly zřejmě častější po tirzepatidu.

Inhibitory SGLT2 byly použity zatím jako souběžná medicína, tedy nikoli jako komparátory, ve studii SURPASS-3 a SURPASS-4. Jejich kombinace s tirzepatidem může být přínosem pro pacienty s kardiovaskulárním onemocněním. Vlastní efekt tirzepatidu u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním se teprve očekává ve studii SURPASS-CVOT, kde je použit dulaglutid jako komparátor.<sup>6,24–26</sup>

V časných i pozdějších fázích klinického zkoušení jsou však i další duální agonisté a dokonce i triagonisté. Už v roce 2015 avizovali Finan et al. objev monomerního peptidu, který působí jako agonista na třech klíčových receptorech peptidových hormonů souvisejících s metabolismem: GLP-1, GIP a glukagonu. Na modelech obezity u hlodavců prokázal snížení tělesné hmotnosti, snížení glykemie, zvrácení jaterní steatózy a diabetických komplikací a suprafyziologickou účinnost a vyrovnanou aktivitu na všech třech typech receptorů.<sup>17</sup>

**Retatrutid** (LY3437943), triagonista receptorů těchto tří hormonů, již má za sebou randomizovanou klinickou studii fáze Ib při užití v diabetologické indikaci, ve které vykázal schopnost snížit HbA<sub>1c</sub> až o 1,2–1,6 %, tělesnou hmotnost o 8,9 kg a bezpečnostní profil podobný agonistům GLP-1.<sup>20</sup>

Dvojitě zaslepená, randomizovaná a placebem kontrolovaná studie fáze II sledovala účinnost různých dávek retatrutidu na snižování hmotnosti. Dospělí pacienti s BMI nad 30 kg/m<sup>2</sup> nebo nad 27 kg/m<sup>2</sup> a současně s komplikací spojenou s hmotností dostávali po dobu 48 týdnů retatrutid (testovány byly dávky od 1 mg po 12 mg týdně) nebo placebo. Primárním cílem byla procentuální změna tělesné hmotnosti za 24 týdnů, sekundárně bylo sledováno procentní snížení hmotnosti za 48 týdnů terapie, resp. podíl pacientů s více než 5%, resp. 10% a 15% redukcí hmotnosti. Ve studii bylo zařazeno 338 pacientů. Průměrná změna hmotnosti za 24 týdnů činila v závislosti na dávce -7,2 % až -17,5 % (na placebo -1,6 %). Po 48 týdnech (při užití dávky 12 mg retatrutidu týdně) 100 % pacientů snížilo svou hmotnost o více než 5 % původní, 93 % pacientů snížilo svou hmotnost o více než 10 % a 83 % pacientů snížilo svou hmotnost o více než 15 %. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly gastrointestinální potíže a jako výhodné se ukázalo postupné navyšování dávky.<sup>7,23</sup>

**Mazdutid** (LY330567) je duální agonista GLP-1 a glukagonu. V čínské studii (fáze Ib klinického zkoušení) ukázal schopnost snížit HbA<sub>1c</sub> v závislosti na dávce o 1,46–2,23 % (pro srovnání v této studii dulaglutid o 1,98 % a placebo o 0,87 %) a tělesnou hmotnost o téměř 5 %.<sup>21</sup>

Vývoj triagonistů vychází z faktu, že tyto tři hormony se společně podílejí na metabolickém působení. GLP-1 zvyšuje sekreci inzulinu, snižuje sekreci glukagonu a má anorektický efekt, GIP také vede ke zvýšení sekrece inzulinu, ale pufruje diabetogenní efekt glukagonu a samotný glukagon má pak vliv na zvýšení hepatální produkce glukózy a zvýšení energetického výdeje. Ve společném působení mohou duální agonisté a triagonisté přinést novou terapeutickou kvalitu.<sup>17–26</sup>

Jedním ze slibných terapeutických cílů pro diabetes mellitus 2. typu s obezitou a nealkoholickou steatohepatitidou je fibroblastový růstový faktor 21 (FGF21). Již dříve bylo zjištěno, že FGF21 má pleiotropní účinky. V pankreatu snižuje produkci glukagonu a známky zánětu, v intestinálním traktu zvyšuje produkci inkretinů, v játrech má vliv na obrát volných mastných kyselin a ovlivňuje ukládání tuků, zvyšuje inzulinovou senzitivitu tukové tkáně a má řadu dalších účinků v srdci, svazech, kostech i mozku. Klinickému využití nativního FGF21 brání jeho nestabilita a krátký poločas. Zajímavé výsledky ukazuje výzkum, který sleduje možnosti využití **duálního agonisty receptorů pro GLP-1 a FGF21**. Experiment zatím probíhá na zvířecím modelu, nicméně naznačuje, že tento nový duální agonista má vliv na hmotnost (zvyšuje energetický výdej a snižuje energetický příjem) i na NASH.<sup>11,43</sup>

## Změna v úhradě perorálního semaglutidu

Perorálně podávaný semaglutid (Rybelsus) je v praxi v ČR již tři roky. Časné zahájení léčby podporují mezinárodní doporučení, nicméně semaglutid se velmi dobře uplatňuje i kdykoliv v pozdějších fázích vývoje diabetu 2. typu. V rámci sympozia společnosti Novo Nordisk na Kongresu ambulanti diabetologie v Poděbradech zazněla také ryze praktická informace o změně podmínek úhrady přípravku Rybelsus, která může pomoci časnějšímu nasazení této léčby právě v počátečních stadiích diabetu 2. typu. Rybelsus je v základní úhradě nově hrazen při neuspokojivé kompenzaci již **od HbA<sub>1c</sub> 53 mmol/mol**.

Celé znění úhradových podmínek, jak ji uvádějí údaje SÚKL, udává, že semaglutid p. o. je v základní úhradě hrazen v kombinaci s metforminem a/nebo sulfonyleureou 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<sub>1c</sub> nižší než 53 mmol/mol. Nedojde-li k prokazatelnému zlepšení kompenzace diabetu o 7 % či vyššímu poklesu hladiny HbA<sub>1c</sub> při kontrole po šesti měsících léčby, semaglutid není dále hrazen. V kombinaci s inzulinem nejsou léčivé přípravky s obsahem semaglutidu p. o. hrazeny.

Semaglutid p. o. je ve zvýšené úhradě hrazen 1) v kombinaci s metforminem a sulfonyleureou u pacientů, u kterých není při podávání maximálních tolerovaných dávek perorálních přípravků (včetně gliptinu nebo thiazolidindionu) po dobu alespoň tří měsíců dosaženo dostatečné kontroly diabetu, definované jako hladina HbA<sub>1c</sub> nižší než 60 mmol/mol, a zároveň při obezitě II. a vyššího stupně definované jako BMI nad 35 kg/m<sup>2</sup>. Nedojde-li k prokazatelnému zlepšení kompenzace diabetu

a 10% či vyššímu poklesu hladiny HbA<sub>1c</sub> bez současného vzestupu tělesné hmotnosti po šesti měsících léčby, není semaglutid dále hrazen; 2) v kombinaci s bazálním analogem inzulínu u diabetiků 2. typu se zachovalou sekrecí inzulínu, u nichž použití kombinace alespoň jednoho perorálního antidiabetika s bazálním analogem inzulínu (inzulín detemir, inzulín glargin, inzulín degludek) v denní dávce alespoň 20 U po dobu alespoň tří měsíců společně s režimovými opatřeními nevedlo k uspokojivé kompenzaci diabetu, definované hladinou HbA<sub>1c</sub> nižší než 60 mmol/mol. Nedojde-li k prokazatelnému zlepšení kompenzace diabetu 2. typu o 10 % či vyššímu poklesu hladiny HbA<sub>1c</sub> bez současného vzestupu tělesné hmotnosti při kontrole po šesti měsících léčby, volná kombinace semaglutidu s bazálním analogem inzulínu není dále hrazena.<sup>27</sup>

### Sotagliflozin – duální inhibitor SGLT2 i SGLT1 receptorů

26. května letošního roku schválila americká FDA sotagliflozin k léčbě srdečního selhání (se sníženou i zachovalou ejekční frakcí levé komory) ke snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí, hospitalizace pro srdeční selhání a urgentních návštěv zdravotnických zařízení pro srdeční selhání u dospělých pacientů se srdečním selháním nebo i s diabetem 2. typu, chronickým onemocněním ledvin a dalšími kardiovaskulárními rizikovými faktory.<sup>9,36,37</sup>

Sotagliflozin je duální inhibitor SGLT2 a SGLT1 receptorů. Jeho selektivita vůči SGLT2 (oproti SGLT1) je pouze 20× vyšší (např. v případě empagliflozinu je selektivita SGLT2 vs. SGLT1 2 500× vyšší a u dapagliflozinu 1 200× vyšší).<sup>29</sup>

Zablokováním receptorů SGLT2 v proximálním tubulu ledvin, které jsou zodpovědné za přibližně 90 % reabsorpce glukózy v ledvinách, dochází ke známým účinkům, které se projevují již dobře popsánymi důsledky na snížení hyperglykemie, ale také snížení krevního tlaku, srdeční kongesce, srdečního

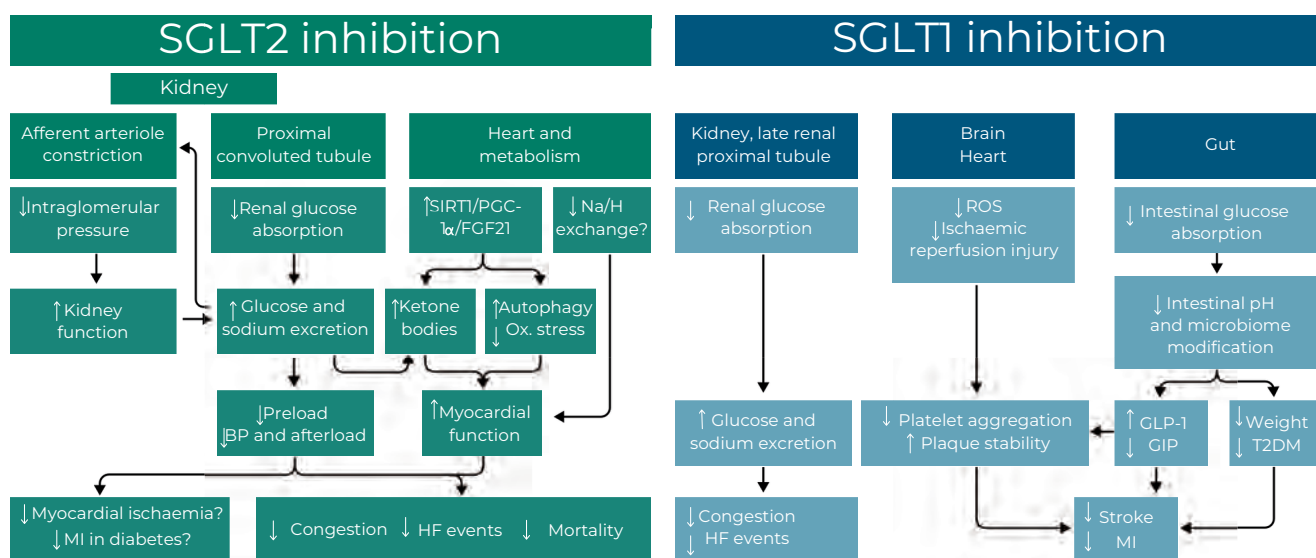
selhání a ovlivnění DKD, v konečném důsledku pak i prokázanému snížení mortality. Receptory SGLT1 se vyskytují v distálnějších částech ledvinných tubulů a za běžných okolností jsou zodpovědné za zbylých 10 % reabsorpce glukózy. Nicméně tyto receptory se vyskytují také v mozku, srdci a trávicím traktu. Při zablokování SGLT2 receptorů byla prokázána zvýšená reabsorpce právě pomocí SGLT1.

Při současném ovlivnění receptorů SGLT2 a SGLT1 sotagliflozinem, vede blokování receptorů SGLT1 ve střevě ke snížení absorpce glukózy ve střevě, čehož důsledkem je také snížení intestinálního pH a změny střevního mikrobiomu. To vede ke zvýšení produkce GLP-1 a snížení GIP. Ovlivnění receptorů SGLT1 v mozku a srdci vede k snížení reaktivních forem kyslíku a ischemického reperfučního poškození, snížení agregace trombocytů a zvýšení stability plátů. Tyto procesy společně stojí za snížením rizika cévní mozkové příhody a infarktu myokardu.<sup>29</sup>

Schválení sotagliflozinu v této indikaci vychází z výsledků dvou klinických studií III. fáze klinického zkoušení – SCORED a SOLOIST-WHF, ve kterých bylo společně zařazeno téměř 12 000 pacientů. Ve studii SOLOIST-WHF (1 222 pacientů), ve které byl účinek sotagliflozinu sledován u diabetiků 2. typu s akutní dekompenzací srdečního selhání. Léčba tímto duálním inhibitorem SGLT1 a SGLT2 receptorů zahájena před propuštěním z nemocnice nebo krátce po něm vedla po devíti měsících terapie k 33% redukci složeného kardiovaskulárního cíle, kterým byla kardiovaskulární mortalita, hospitalizace pro srdeční selhání a urgentní návštěvy zdravotnického zařízení pro srdeční selhání.<sup>33</sup>

Ve studii SCORED (10 584 pacientů), kde byl sotagliflozin užít u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se středně závažným renálním postižením (s albuminurií či bez ní), vedla terapie tímto přípravkem k signifikantnímu snížení výskytu úmrtí z kardiovaskulárních příčin, hospitalizací a urgentních návštěv zdravotnických zařízení pro dekompenzaci srdečního selhání.

Obr. 3: Mechanismus působení sotagliflozinu<sup>29</sup>



Studie trvala 16 měsíců a složený kardiovaskulární endpoint (viz výše) byl snížen relativně o 26 %.<sup>38</sup>

Méně očekávané výsledky studií SCORED a SOLOIST-WHF ukázaly významné snížení výskytu fatální i nefatální CMP (o 34 %) a infarktu myokardu (o 32 %). Vliv na snížení glykovaného hemoglobinu byl pozorován i u pacientů s již velmi nízkou eGFR. Přínos sotagliflozinu pro funkci ledvin byl zachován v plném rozsahu albuminurie.<sup>9,33,38</sup> Detailnější výsledky obou těchto studií přiblížíme v budoucnu v samostatném článku.

## Teplizumab v oddálení rozvoje diabetes mellitus

### 1. typu – zatím jen v USA

V listopadu roku 2022 schválila FDA teplizumab (Tzield), humanizovanou monoklonální anti-CD3 protilátku, k oddálení 3. stadia diabetes mellitus 1. typu u dospělých a dětí od 8 let, kteří jsou aktuálně v 2. stadiu vývoje onemocnění. Teplizumab se aplikuje intravenózní infuzí, jednou denně po dobu 14 dnů.<sup>39</sup>

Stadium 1 rozvoje diabetu 1. typu je charakterizováno přítomností nejméně dvou autoprotilátek (anti-GAD, Anti-IA-2, Anti-inzulín, Anti-ZnT8) při současné normoglykemii. Ve stadiu 2 se již rozvíjí dysglykemie, nicméně stále ještě jde většinou o asymptomatické stadium vývoje diabetu, protilátky přetrvávají. Ve stadiu 3 se již, krom přítomnosti protilátek, rozvíjí hyperglykemie i symptomy diabetu a stav vyžaduje podávání exogenního inzulínu. Ve stadiu 3 je obvykle diabetes mellitus 1. typu diagnostikován. Rozvoj stadia 3 můžeme očekávat v průměru za přibližně šest měsíců po stadiu 2.<sup>40</sup>

Klinická studie fáze II s názvem TrialNet sledovala průběžné pacientů s diabetes mellitus 1. typu, kteří byli ve vysokém riziku rozvoje diabetu 1. typu (měli dysglykemii), a zkoumala vliv podávání teplizumabu na oddálení manifestace diabetu. Celkem 76 účastníků studie bylo randomizováno k podávání teplizumabu (44 osob) nebo placebo (32 osob). Medián doby do diagnózy diabetu 1. typu činil ve skupině s teplizumabem 48,4 měsíce a v případě placebo 24,4 měsíce. Během studie tak byl diabetes mellitus 1. typu diagnostikován u 43 % účastníků na teplizumabu a 72 % osob na placebo. Nežádoucí účinky zahrnovaly přechodný pokles počtu lymfocytů, vyrážku a bolest hlavy.<sup>10,41</sup>

Doplňná dlouhodobá data u účastníků této studie ukázala, že ve skupině, která obdržela aplikaci teplizumabu, bylo ještě po šesti letech od podání 20,5 % osob bez rozvoje diabetu 1. typu, ve skupině, která obdržela placebo se jednalo pouze o 12,5 % osob.<sup>10</sup>

## Literatura

1. Dušek, L. Diabetologický registr je mezi námi. Přednáška. Kongres ambulantní diabetologie, Poděbrady, 2.–4. 11. 2023.
2. Program VZP Plus. Přednáška. Kongres ambulantní diabetologie, Poděbrady, 2.–4. 11. 2023.
3. Kvapil, M., Haluzík, M. Léčba diabetes v ČR aneb pohled na realitu dle statistik z registru (ÚZIS) – Jak léčíme vs. jak bychom léčit chtěli? Sympozium Novatin. Kongres ambulantní diabetologie, Poděbrady, 2.–4. 11. 2023.
4. Prázný, M. Diabetické onemocnění ledvin progreduje navzdory kompenzovanému krevnímu tlaku a glykemii. Jaké máme další možnosti? Přednáška. Kongres ambulantní diabetologie, Poděbrady, 2.–4. 11. 2023.

5. Bendlová, B. Jak vlastně fungují – přehled fyziologie GIP, glukagonu a GLP-1. Přednáška. Kongres ambulantní diabetologie, Poděbrady, 2.–4. 11. 2023.
6. Haluzík, M. Inkretiny: aktuální přehled. Přednáška. Kongres ambulantní diabetologie, Poděbrady, 2.–4. 11. 2023.
7. Štechová, K. Triketin: co nám slibuje. Přednáška. Kongres ambulantní diabetologie, Poděbrady, 2.–4. 11. 2023.
8. Prázný, M., Vrablík, M., Tomek, A. Rybelsus – od pankreatu k srdci a mozku. Sympozium Novo Nordisk. Kongres ambulantní diabetologie, Poděbrady, 2.–4. 11. 2023.
9. Papežová, E. Sotagliflozin. Přednáška. Kongres ambulantní diabetologie, Poděbrady, 2.–4. 11. 2023.
10. Šumník, Z. Co lze očekávat od teplizumabu? Přednáška. Kongres ambulantní diabetologie, Poděbrady, 2.–4. 11. 2023.
11. Janíčková Žďárská, D. Dasiglukagon a GLP-1/FGF21 RA. Přednáška. Kongres ambulantní diabetologie, Poděbrady, 2.–4. 11. 2023.
12. Vrablík, M., Piřha, J., Bláha, V. et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. *AhteroRev* 4, 3: 19–30, 2019.
13. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L. et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41, 1: 111–188, 2020.
14. Murphy, S. A., Cannon, C. P., Blazing, M. A. et al. Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: the IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol* 67, 4: 353–361, 2016.
15. Pelikánová, T., Viklický, O., Rychlík, I. et al. Doporučený postupy při diabetickém onemocnění ledvin 2021. Česká diabetologická společnost, Česká nefrologická společnost, Česká společnost klinické biochemie. (online: [https://www.diab.cz/dokumenty/doporucene\\_postupy\\_o\\_DKD.pdf](https://www.diab.cz/dokumenty/doporucene_postupy_o_DKD.pdf)) [cit. 29. 12. 2022]
16. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements* 3, 1: 1–150, 2013.
17. Finan, B., Yang, B., Ottaway, N. et al. A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents. *Nat Med* 21, 1: 27–36, 2015.
18. Bailey, C. J., Flatt, P. R., Conlon, J. M. An update on peptide-based therapies for type 2 diabetes and obesity. *Peptides* 161: 170939, 2023.
19. Scheen, A. J., Paquot, N. Obesity. A new paradigm for treating obesity and diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 11, 4: 196–198, 2015.
20. Urva, S., Coskun, T., Loh, M. T. et al. LY3437943, a novel triple GIP, GLP-1, and glucagon receptor agonist in people with type 2 diabetes: a phase 1b, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, multiple-ascending dose trial. *Lancet* 400, 10366: 1869–1881, 2022.
21. Jiang, H., Pang, S., Zhang, Y. et al. A phase 1b randomised controlled trial of a glucagon-like peptide-1 and glucagon receptor dual agonist IBI362 (LY3305677) in Chinese patients with type 2 diabetes. *Nat Commun* 13: 1: 3613, 2022.
22. Friedrichsen, M. H., Endahl, L., Kreiner, F. F. et al. Results from three phase 1 trials of NNC9204-1177, a glucagon/GLP-1 receptor co-agonist: Effects on weight loss and safety in adults with overweight or obesity. *Mol Metab* 78: 101801, 2023.
23. Jastreboff, A. M., Kaplan, L. M., Frias, J. P. et al. Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity – a phase 2 trial. *N Engl J Med* 389, 6: 514–526, 2023.
24. Škrha, J. Inkretiny (GIP a GLP-1) – aktuální pohled na patofyziologii a klinické perspektivy. Kazuistiky v diabetologii online, 2023. (<https://diabetologie.kazuistiky.cz/tirzepatid/>) (cit. 31. 10. 2023)
25. Sliva, J. Tirzepatid: představitel nové skupiny antidiabetik. Kazuistiky v diabetologii online, 2023. (<https://diabetologie.kazuistiky.cz/tirzepatid/>) (cit. 31. 10. 2023)
26. Vybrané studie s tirzepatidem: SURPASS-1, SURPASS-2, SURPASS-3, SURPASS-4, SURPASS-5. Kazuistiky v diabetologii online, 2023. (<https://diabetologie.kazuistiky.cz/tirzepatid/>) (cit. 31. 10. 2023)
27. Rybelsus. Cena a úhrady. SÚKL, 2023. (online: [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)) (cit. 11. 11. 2023)

- 
- 
28. Tanaka, A., Node, K. Clinical application of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in cardiovascular disease: lessons from recent clinical cardiovascular outcomes trials. *Cardiovasc Diabetol* 17, 1: 85, 2018.
  29. Pitt, B., Bhatt, D. L., Metra, M. Does SGLT1 inhibitor add to the benefits of SGLT2 inhibition in the prevention of heart failure? *Eur Heart J* 43, 45: 4754–4757, 2022.
  30. Tahrani, A. A., Barnett, A. H., Bailey, C. J. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 1, 2: 140–151, 2013.
  31. Pitt, B., Steg, G., Leiter, L. A. et al. The role of combined SGLT1/SGLT2 inhibition in reducing the incidence of stroke and myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Drugs Ther* 36, 3: 561–567, 2022.
  32. Rolek, B., Haber, M., Gajewska, M. et al. SGLT2 inhibitors vs. GLP-1 agonists to treat the heart, the kidney and the brain. *J Cardiovasc Dev Dis* 10, 8: 322, 2023.
  33. Bhatt, D. L., Szarek, M., Steg, P. G. et al., DOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med* 384, 2: 117–128, 2021.
  34. Koufakis, T., Mustafa, O. G., Tsimihodimos, V. et al. Insights into the results of sotagliflozin cardiovascular outcome trials: Is dual inhibition the cherry on the cake of cardiorenal protection? *Drugs* 81, 12: 1365–1371, 2021.
  35. Lapuerta, P., Zambrowicz, B., Strumph, P., Sands, A. Development of sotagliflozin, a dual sodium-dependent glucose transporter 1/2 inhibitor. *Diab Vasc Dis Res* 12, 2: 101–110, 2015.
  36. Packer, M. Dual SGLT1 and SGLT2 inhibitor sotagliflozin achieves FDA approval: landmark or landmine? *Nat Cardiovasc Res* 2: 705–707, 2023.
  37. Lexicon Announces FDA approval of INPEFA (sotagliflozin) for treatment of heart failure. Tisková zpráva 26. 5. 2023.
  38. Bhatt, D. L., Szarek, M., Pitt, B. et al. SCORED Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 384, 2: 129–139, 2021.
  39. FDA approves first drug that can delay onset of type 1 diabetes. FDA news release. 17. 11. 2022. (online: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-can-delay-onset-type-1-diabetes>)
  40. Stages of T1D. JDRF. (online: [www.jdrf.org](http://www.jdrf.org))
  41. Herold, K. C., Bundy, B. N., Long, A. et al., Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med* 381, 7: 603–613, 2019.
  42. Kuhn, Ch., Weiner, H. L. Therapeutic anti-CD3 monoclonal antibodies: from bench to bedside. *Immunotherapy* 8, 8: 889–906, 2016.
  43. Pan, Q., Lin, S., Liu, L. et al. A novel GLP-1 and FGF21 dual agonist has therapeutic potential for diabetes and non-alcoholic steatohepatitis. *EBioMedicine* 63: 103202, 2021.

# Nově k dispozici fixní kombinace pioglitazonu a metforminu v jedné tabletě

Pioglitazon je perorální antidiabetikum ze skupiny thiazolidindionů, které zvyšuje citlivost na inzulín a má vysokou účinnost při snižování glykemie. Má vynikající trvanlivost glykemické odpovědi, nejspíše díky silnému účinku na zachování funkce beta buněk. Studie jako PROactive či IRIS prokazují jeho schopnost částečně prevenovat kardiovaskulární komplikace, prokázány byly i příznivé účinky na nealkoholickou steatohepatitidu a lipidové spektrum.<sup>1-5</sup>

V nedávno publikovaném fejetonu o tom, jak (a čím) léčí čeští diabetologové, prezentoval prof. Kvapil data z databázi ÚZIS, ze kterých vyplývá, že pioglitazon má své místo v terapii diabetologů v ČR, pravděpodobně pro své unikátní účinky na inzulínovou rezistenci. Míru preskripce pioglitazonu ovšem pokládá autor fejetonu za nedostatečnou.<sup>6</sup>

Metformin je lékem první volby ve farmakoterapii diabetu 2. typu. Jedná se o osvědčený lék s dlouhou historií použití, podávání není provázeno rizikem hypoglykemie ani hmotnostních přírůstků a epidemiologická data svědčí pro kardiovaskulární bezpečnost metforminu.<sup>7</sup>

Přestože pioglitazon se, jak doporučují i česká národní guidelines terapie diabetu 2. typu<sup>7</sup>, užívá u pacientů s vyjádřenou inzulínovou rezistencí zejména ke kombinované léčbě, a to jak s metforminem, tak i v trojkombinaci s metforminem a některými dalšími antidiabetiky (např. inkretiny, glifloziny, SU), dosud nebyla u nás k dispozici fixní kombinace pioglitazonu s metforminem v jedné tabletě.<sup>8</sup> Podle aktuálních informací dostanou čeští diabetologové (a tím i diabetici) k dispozici tuto fixní kombinaci na podzim letošního roku v podobě přípravku Novapio Plus.

## Indikace

Novapio Plus je indikován jako přípravek druhé volby po metforminu, pokud se léčbou samotným metforminem nedaří dosáhnout dostatečné úpravy glykemie. Určen je pro léčbu dospělých diabetiků 2. typu, zejména s nadváhou.

## Dávkování

Doporučená dávka přípravku zahrnuje 30 mg pioglitazonu a 1 700 mg metforminu denně. Této dávky lze dosáhnout užíváním jedné tablety Novapio Plus 15 mg/850 mg dvakrát denně. Před nasazením přípravku má být zvážena titrace dávky pioglitazonu, který se přidává k optimální dávce metforminu. Reakci pacientů na terapii pioglitazonem je třeba vyhodnotit po 3–6 měsících a pokud není dosahováno adekvátní odpovědi (např. v poklesu HbA<sub>1c</sub>) měla by být léčba ukončena.<sup>9</sup>

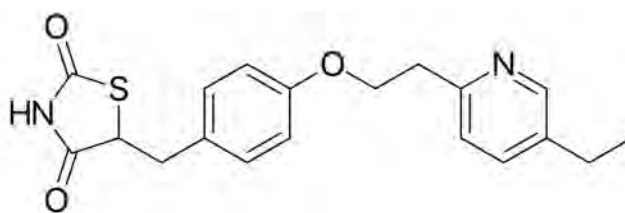
## Kontraindikace a omezení

Vzhledem k obsahu pioglitazonu je přípravek kontraindikován u pacientů se srdečním selháním od stupně NYHA I (a to i v anamnéze), s rakovinou močového měchýře, nevyšetřenou makroskopickou hematurií.

Obsah metforminu přináší kontraindikaci podání u pacientů s metabolickou acidózou, diabetickým prekómatem či závažným renálním selháním nebo se stavy, které mohou vést ke snížení funkce ledvin (dehydratace, těžká infekce, šok, intravaskulární podání jodovaných kontrastních látek).

Přípravek Novapio Plus nemohou také užívat pacienti s poruchou funkce jater, akutním nebo chronickým onemocněním, jež může vyvolat tkáňovou hypoxii (srdeční nebo respirační selhání, infarkt myokardu v nedávné době, šok) nebo pacienti závislí (nadměrné užívání) na alkoholu.

## Obr. 1: Chemická struktura pioglitazonu



Zdroj obrázku: archiv redakce

Někdy se také zapomíná, že dávka metforminu je omezena u pacientů s poruchou funkce ledvin. Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby metforminem a následně pravidelně nejméně každý rok. U pacientů s GFR 45–59 ml/min je maximální denní dávka metforminu 2 000 mg a úvodní dávkou maximálně polovina této dávky. U pacientů s GFR 30–44 ml/min pak je maximální denní dávka 1 000 mg (a úvodní dávkou nejvýše polovina této dávky).

## Kombinace vyžadující opatrnost

Řada běžných léků, vč. např. nesteroidních antiflogistik, ACE inhibitorů, sartanů, kličkových diuretik, má potenciál nepříznivě ovlivnit renální funkce. Zhoršená funkce ledvin může zvyšovat riziko laktátové acidózy při užívání metforminu, pokud dochází vlivem zhoršené funkce ledvin k jeho akumulaci. Při podávání metforminu souběžně s těmito léky je třeba opatrnosti a pravidelné sledování ledvinných funkcí. Zvýšená opatrnost je třeba i v situacích, které vedou u pacienta k dehydrataci (např. průjem, zvracení apod.). V takových případech by měl být metformin dočasně vysazen. Každopádně by o riziku laktátové acidózy, byť se jedná o vzácnou metabolickou komplikaci, měl být poučen každý pacient užívající metformin.

Pioglitazon může způsobit retenci tekutin. U pacientů s rizikovými faktory pro rozvoj srdečního selhání se má léčba za-

hajovat nejnižší dostupnou dávkou a zvyšovat postupně a sledovat, zda se neobjeví známky srdečního selhání, přírůstek tělesné hmotnosti nebo edémy. Zvláštní opatrnosti je třeba při současném podávání s inzulínem.

## Unikátní účinky pioglitazonu

Účinky pioglitazonu jsou pravděpodobně zprostředkovány snížením inzulínové rezistence. Pioglitazon zvyšuje citlivost na inzulín v buňkách jater, tukové tkáni a kosterního svalstva. Údaje z klinických studií ukazují snížení glykovaného hemoglobinu o 1–1,5 % a glykemie nalačno o 3–4 mmol/l. Zlepšení kompenzace glykemií je v případě pioglitazonu poměrně dlouhodobé (až tři roky). HOMA index ukazuje na zlepšení funkce beta buněk při podávání pioglitazonu a pokles inzulínorezistence.<sup>9–11</sup>

Terapie pioglitazonem má pozitivní vliv na lipidové spektrum (snížení triglyceridů, celkového cholesterolu a zvýšení HDL-cholesterolu). Významné je, že viscerální tuk se přesouvá z abdominální oblasti do podkožní tukové tkáně.<sup>9–11</sup>

Studie z posledních let ukazují, že léčba pioglitazonem vede u diabetiků i prediabetiků k signifikantnímu zlepšení NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) vyjádřeného jak metabolickými, tak histologickými parametry a že toto zlepšení je na léčbě dlouhodobé.<sup>4,5</sup>

**Pioglitazon je antidiabetikem, které má řadu pozitivních vlastností (a navzdory omezení podávání u pacientů se srdečním selháním) není u pacientů s přítomnou inzulínorezistencí dosud v terapii dostatečně využito. Metformin je základním antidiabetikem první linie, které je součástí prakticky každé kombinační antidiabetické léčby.**

**Nová fixní kombinace pioglitazonu a metforminu v jedné tabletě může pomoci zvýšit compliance s léčbou touto kombinací a pomoci tak dosáhnout rozšíření léčby pro větší počet pacientů, kterým může být tato kombinace užitečná.**

## Literatura

1. Davies, M. J., Aroda, V. R., Collins, B. S. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 65, 12: 1925–1966, 2022.
2. Dormandy, J. A., Charbonnel, B., Eckland, D. J. A. et al., PROactive study investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366, 9493: 1279–1289, 2005.
3. Kernan, W. N., Viscoli, C. M., Furie, K. L. et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 374, 14: 1321–1331, 2016.
4. Cusi, K., Orsak, B., Bril, F. et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus. A randomized trial. *Ann Intern Med* 165, 5: 305–315, 2016.
5. Steatóza jater a pioglitazon. Co říkají klinické studie. *Kazuistiky v diabetologii* 17, 2: 29–30, 2019.
6. Kvapil, M. Jak léčí diabetologové. *Kazuistiky v diabetologii online*. 2023. (online: <https://diabetologie.kazuistiky.cz/jak-leci-diabetologove/>) [cit. 4. 7. 2023]
7. Škrha, J., Pelikánová, T., Prázný, K. et al. za ČDS. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. Revize ze dne 31. 5. 2020. (online: [https://www.diab.cz/dokumenty/standardy\\_DM\\_aktual\\_2020.pdf](https://www.diab.cz/dokumenty/standardy_DM_aktual_2020.pdf)) [cit. 4. 7. 2023]
8. *Pomocník diabetologa 2023*. Semily: GEUM, 2023.
9. Novapio Plus 15 mg/850 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. (online: [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)) [cit. 4. 7. 2023]
10. Šmahelová, A. Pioglitazon. *Remedia* 17, 2: 126–132, 2007.
11. Karásek, D. Pioglitazon. *Vnitřní lékařství* 66, 2: 121–125, 2020.

## Komentář

**Prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA**

Vlny zájmu o jednotlivé poruchy, které jsou zodpovědné za hyperglykémii u pacientů s diabetem 2. typu, přicházejí nepravděpodobně, většinou v souvislosti s novými intervencemi, které se dostávají do rukou lékařů. Z pohledu patofyziologického na postupně se rozšiřující portfolio léčivých látek, které lze užít ke snížení glykemie, je ale velmi překvapivé, že tak významný mechanismus, jako je inzulínová rezistence, je stále opomíjen. Mám pro to dvě vysvětlení (a každého napadne řada dalších). Inzulínová rezistence je natolik komplexní jev, že najít účinnou, bezpečnou a efektivní farmakologickou intervenci není oříšek lískový, ale snad superkokos, který se jen tak rozlousknout nedá. Anebo racionálně uvažující manažeři směřující výzkum k nejvyššímu možnému zisku si jsou velmi dobře vědomi, že taková intervence by „podtrhla“ odbyty a tudíž i zisky v celé řadě medicínských oborů. Neboť nelze popřít, že důsledkem inzulínové rezistence je kornatění tepen (potvrzené rozdílem v intervalu nutném k manifestaci kardiovaskulárních komplikací

u diabetiků 1. a 2. typu), „esenciální“ hypertenze a celá řada dalších, složitě a draze léčitelných poruch.

Kvalifikovaný odhad říká, že asi u třetiny pacientů s diabetem 2. typu je inzulínová rezistence významným faktorem. Je zřejmá u pacientů zejména mladších, kteří jsou zatíženi vyšším rizikem dožití kardiovaskulárních komplikací. Možnost zlepšení compliance sjednocením dvou velmi účinných molekul – pioglitazonu a metforminu – do jedné tablety se zvyšuje pravděpodobnost, že se tato terapie dostane k většině nemocných, kteří z ní mají prospěch. Krom jiného znamená včasné podání i významné zpomalení progresu diabetu. No a konečně, dlouhou dobu opomíjený kardiovaskulárně preventivní efekt byl přijat všeobecně zařazením pioglitazonu na místo odpovídající jeho přínosu pro léčbu diabetu 2. typu. Krom životosprávy a pioglitazonu neexistuje jiná účinná intervence inzulínové rezistence. Toto vše budiž ponouknutím k plnému využití v léčbě diabetiků 2. typu.

# Kyselina bempedoová nově v terapii dyslipidemií

Hlavními ovlivnitelnými rizikovými faktory vzniku a rozvoje aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění jsou (dle shody renomovaných odborníků reprezentovaných v dokumentech mezinárodních guidelines) dyslipidemie (především **zvýšený LDL-cholesterol** v krvi), **hypertenze**, **kouření** a **diabetes mellitus**. Dalším důležitým rizikovým faktorem je pak adipozita, která zvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění jak prostřednictvím hlavních konvenčních rizikových faktorů, tak i dalšími mechanismy.<sup>14</sup>

Evropská i česká odborná doporučení pro diagnostiku a terapii dyslipidemií konstatují, že bylo prokázáno, že zvýšené hodnoty LDL-cholesterolu jsou v příčinné souvislosti s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním a že snížení LDL-cholesterolu a ApoB redukuje kardiovaskulární riziko.<sup>16</sup> Klinické studie posledních let jasně prokázaly, že v případě hladiny LDL-cholesterolu platí pro kardiovaskulární riziko – čím nižší tím lépe. Cílové hodnoty LDL-cholesterolu závisí na stanovené výši kardiovaskulárního rizika a guidelines se v posledních letech v tomto ohledu významně zpřísnila. Nová doporučení postulují požadavek dosažení nízkých cílových koncentrací LDL-cholesterolu (do 1,8 mmol/l u vysokého kardiovaskulárního rizika a do 1,4 mmol/l u velmi vysokého rizika, současně s minimálně 50% snížením ve srovnání s hodnotou před léčbou).<sup>14,17,18</sup>

Do palety farmakoterapeutických nástrojů přibyl v nedávné době další vynikající lék – kyselina bempedoová.

## Kyselina bempedoová

Nové hypolipidikum, kyselina bempedoová, inhibuje enzym adenosin trifosfát citrát lyáza. Toto působení vede k snížení endogenní syntézy cholesterolu v játrech a ke snížení hladiny LDL-cholesterolu v krvi prostřednictvím up regulace receptorů LDL. Kyselina bempedoová působí ve stejné biochemické kaskádě jako statiny, jen o dva kroky dříve. Účinná forma kyseliny bempedoové je aktivována až v játrech, což vede k významnému snížení systémové expozice a tím i k pozitivnímu ovlivnění nežádoucích účinků a výborné toleranci (obr. 1).<sup>1,3,4</sup>

Podávání kyseliny bempedoové samostatně nebo v kombinaci s dalšími hypolipidiky snižuje hladinu LDL-cholesterolu, non-HDL-cholesterolu, apolipoproteinu B (apo B) a celkového cholesterolu u pacientů s hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií.<sup>1</sup>

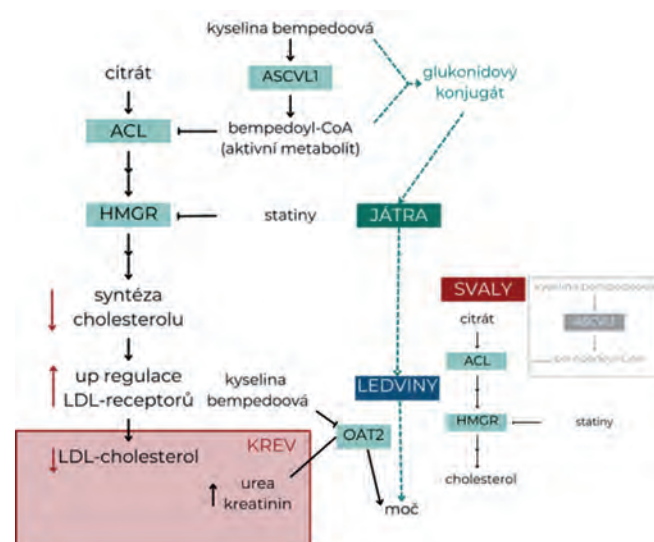
V ČR je kyselina bempedoová registrována jako přípravek Nilemdo (tablety se 180 mg kyseliny bempedoové) nebo ve fixní kombinaci s ezetimibem v přípravku Nustendi (tablety se 180 mg kyseliny bempedoové a 10 mg ezetimibu).<sup>1,2</sup>

Nilemdo je indikován k léčbě dospělých s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií jako doplněk diety: 1. v kombinaci se statiny nebo statiny a jinými terapiemi ke snížení hladiny lipidů u pacientů neschopných dosáhnout cílové hladiny cholesterolu s lipoproteiny o nízké hustotě nebo 2. samostatně **nebo v kombinaci s jinými terapiemi ke snížení hladiny lipidů u pacientů, kteří mají statinovou intoleranci nebo je u nich některý statin kontraindikován**.<sup>1,2</sup>

Podle hodnotící zprávy SÚKL i informací prezentovaných v rámci konference Technologie v diabetologii bude od 1. prosince 2023 kyselina bempedoová (a její fixní kombinace s ezetimibem) hrazena u pacientů ve vysokém ev. velmi vysokém kardiovaskulárním riziku, kteří nedosahují hodnot LDL-cholesterolu pod 2,6 mmol/l resp. pod 1,8 mmol/l v případě intolerance nebo kontraindikace statinů. Předepisovat ji budou moci internisté, kardiologové, diabetologové a geriatři.<sup>19,20</sup>

Dávkování zahrnuje podání 1 tablety denně. Dávkování není třeba upravovat v případě mírné ani středně závažné poruchy funkce ledvin či jater, v případě těžké poruchy jater či ledvin zatím nejsou k dispozici dostatečná data. Je možné podání jak spolu se statiny, tak (v případě intolerance statinů) i samostatně nebo v kombinaci s dalšími hypolipidiky. Při podávání v kombinaci se staršími molekulami statinů (simvastatin, pravastatin) je třeba obezřetnosti. V případě podání se **simvastatinem** je kontraindikováno použití vyšší dávky než 40 mg simvastatinu denně a doporučená dávka simvastatinu (až na vybrané situace) je maximálně 20 mg denně.<sup>1,2</sup>

**Obr. 1: Schéma působení kyseliny bempedoové (upraveno dle Ballantyne et al. 2021)<sup>4</sup>**



Po perorálním podání (jedná se o proléčivo) se v játrech kyselina bempedoová mění za pomoci ASCVL1 na aktivní metabolit bempedoyl-CoA. Ten inhibuje cytoplazmatický enzym ACL. ACL je enzym, který je nezbytný pro syntézu cholesterolu. Snížení syntézy cholesterolu vede ke zvýšené expresi receptorů pro LDL-cholesterol a tím zvýšení jeho vychytávání z krve. ASCVL1 není přítomen ve svalech, proto kyselina bempedoová ve svalech nepůsobí.

Kontraindikace kyseliny bempedoové nejsou četné. Jde o hypersenzitivitu, těhotenství a kojení a souběžné podávání s dávkou simvastatinu vyšší než 40 mg denně. Pokud jde o fixní kombinaci kyseliny bempedoové s ezetimibem, zahrnují kontraindikace navíc aktivní onemocnění jater nebo neobjasněné přetrvávající zvýšení hladin sérových aminotransferáz.<sup>1,2</sup>

## Tolerance léčby a bezpečnost terapie

Pro toleranci léčby kyselinou bempedoovou má význam skutečnost, že působí především v játrech a nikoliv v kosterním svalstvu. Tím se m. j. liší od působení statinů. Podle klinických studií **nezvyšuje** užití kyseliny bempedoové **četnost nežádoucích účinků ve svalcích**. To prokazují například i výsledky recentní studie CLEAR Outcomes, ve které se myalgie vyskytovaly častěji u pacientů léčených placebem než u pacientů na kyselině bempedoové (6,8 % vs. 5,6 %).<sup>6</sup>

Bezpečnost a tolerance léčby byla sledována v řadě randomizovaných klinických studií. Podle dostupných dat zohledňujících výskyt nežádoucích účinků jde o léčbu bezpečnou a dobře tolerovanou. K dispozici máme například souhrnnou analýzu bezpečnosti podání ze čtyř klinických studií fáze III klinického zkoušení. Tato analýza zahrnuje celkem 3 621 pacientů (medián užití léku 363 dní). Nežádoucí účinky léčby (treatment-emergent adverse events, TEAEs) adjustované na expozici léčbě činily dle této analýzy 87,1 případů/100 osob/rok v případě kyseliny bempedoové a 82,9 případů/100 osob/rok u placeba. V těchto studiích byla kyselina bempedoová podávána spolu s maximálně tolerovanou dávkou statinu.<sup>5</sup>

V již zmiňované studii CLEAR Outcomes, kam byli zařazeni pacienti s intolerancí statinů, byla incidence vedlejších účinků, závažných vedlejších účinků a vedlejších účinků vedoucích k ukončení léčby obdobná (významně se nelišila) ve skupině užívající kyselinu bempedoovou i ve skupině užívající placebo. Výskyt nebo zhoršení jakýchkoliv nežádoucích účinků byl zaznamenán u 86,3 % pacientů léčených kyselinou bempedoovou a u 85,0 % pacientů na placebu. Nežádoucí účinky, které vedly k přerušení léčby, se vyskytly u 25,2 % aktivně léčených pacientů a u 24,9 % pacientů na placebu.<sup>6</sup>

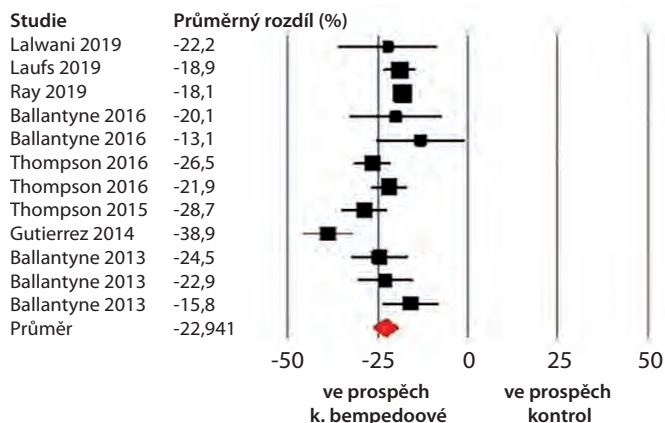
Mezi nejčastějšími nežádoucími účinky kyseliny bempedoové najdeme hyperurikemii, bolest končetin a anemii. Kyselina bempedoová může zvyšovat sérovou hladinu kyseliny močové v důsledku inhibice renálního tubulárního OAT2, způsobovat nebo zhoršovat hyperurikemii a vyvolávat dnu u pacientů s anamnézou dny nebo predispozicí k ní. Nicméně příznaky dny i vzestup sérové koncentrace kyseliny močové jsou po ukončení léčby reverzibilní. V souvislosti s léčbou kyselinou bempedoovou byla zjištěna mírná (max. do trojnásobku horní hranice normy) elevace aminotransferáz (0,8 vs. 0,3 případů/100 pacientů/rok ve srovnání s placebem). I tento efekt byl pouze přechodný a reverzibilní po ukončení léčby.<sup>1,10,15</sup>

Jedná se tedy o léčbu bezpečnou a velmi dobře tolerovanou. Nežádoucí účinky jsou mírné a reverzibilní. Velkou výhodou je, že terapie kyselinou bempedoovou **nezvyšuje četnost výskytu myalgie**, což je významné při použití u pacientů s častou nebo úplnou intolerancí statinů.

## Efektivita kyseliny bempedoové na snižování LDL-cholesterolu

Podávání kyseliny bempedoové samostatně nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky snižuje hladinu LDL-cholesterolu, non-HDL cholesterolu, apolipoproteinu B (apo B) a celkového cholesterolu u pacientů s hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií.<sup>1</sup> Jaká je potence této látky ke snížení jednotlivých metabolických parametrů kardiovaskulárního rizika ukazuje přehledně systematická metaanalýza klinických studií s kyselinou bempedoovou. Ta zahrnuje 10 randomizovaných klinických studií fáze II a III klinického zkoušení s celkem 3 788 pacienty. Podle této analýzy má terapie kyselinou bempedoovou (oproti placebu) schopnost snížit celkový cholesterol o 14,94 %, non-HDL cholesterol o 18,17 %, LDL-cholesterol o 22,94 %, apolipoprotein B o 15,18 % a hsCRP o 27,03 % (vše  $p < 0,001$ ).<sup>7</sup> To platí v terapeutickém modelu, kdy je kyselina bempedoová podávána v kombinaci se statiny. **V případě nemožnosti použití v terapii statiny je pochopitelně hypolipidemický potenciál kyseliny bempedoové ještě výrazně vyšší a dosahuje až 40 %.**<sup>8</sup>

### Obr. 2: Snižování LDL-cholesterolu (kys. bempedoová vs. placebo)<sup>7</sup>



Účinek na kardiovaskulární nemocnost a úmrtnost u této nové farmakoterapeutické léčby dosud nebyl stanoven.<sup>1</sup> Kromě jasněho potvrzení, že kyselina bempedoová snižuje kardiovaskulární rizikové faktory, jakým je např. LDL-cholesterol nebo apo B, máme k dispozici také výsledky z validovaného predikčního modelu. Ten využil výsledky čtyř randomizovaných klinických studií s kratší dobou trvání a aproximoval změnu 10letého kardiovaskulárního rizika při léčbě kyselinou bempedoovou na základě snížení hladiny LDL-cholesterolu. U pacientů léčených statiny ve vysoké dávce byl dodatečný pokles kardiovaskulárního rizika 3,3 %, u pacientů s hypolipidemickou léčbou nízké intenzity byl pak pokles o 6,0 %.<sup>9,10</sup>

## Kyselina bempedoová při intoleranci statinů

V letošním roce byly publikovány výsledky unikátní studie CLEAR Outcomes. Ty hodnotily kardiovaskulární benefit terapie kyselinou bempedoovou u pacientů s aterosklerotickým

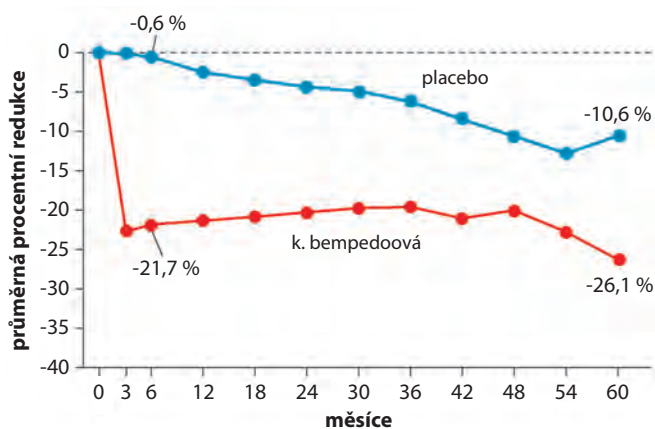
kardiovaskulárním onemocněním (nebo ve vysokém riziku) a **intolerancí statinů**.

V multicentrické (1 250 center v 32 zemích), dvojitě zaslepené, randomizované a placebem kontrolované studii bylo zahrnuto celkem 13 970 pacientů, z nichž 6 992 bylo randomizováno k léčbě kyselinou bempedoovou v dávce 180 mg denně a 6 978 k placebu.

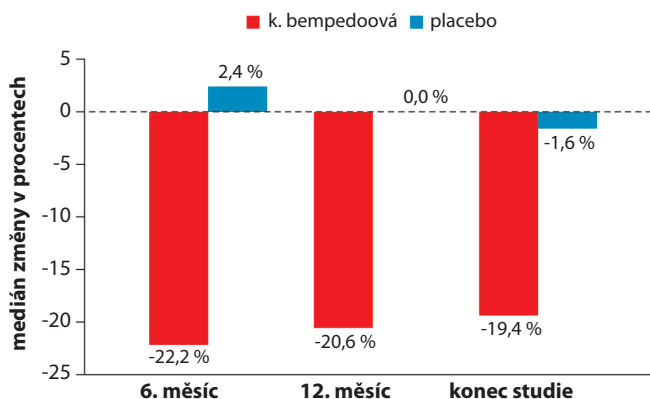
Jednalo se o pacienty ve věku 18–85 let (průměrný věk 65,5 roku) ve vysokém kardiovaskulárním riziku (primární prevence) nebo s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním. Podmínkou zařazení do studie byla statinová intolerance. Pacienti museli při vstupu do studie podepsat prohlášení, že netolerují léčbu statiny a současně, že jsou si vědomi přínosu statinů pro snížení kardiovaskulárního rizika. Ostatní hypolipidemická terapie byla ve studii povolena (ezetimib, niacin, fibráty, PCSK9 inhibitory ad.). Přibližně 70 % pacientů bylo v sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod, 45,6 % pacientů mělo diabetes mellitus. Pouze 22,7 % pacientů užívalo statin a 11,5 % ezetimib. Průměrná vstupní hodnota LDL-cholesterolu činila 3,59 mmol/l (139 mg/dl), průměrná hodnota HDL cholesterolu 1,28 mmol/l, medián hodnoty hsCRP byl 2,3 mg/l. Medián sledování činil 40,6 měsíce.<sup>6</sup>

Primárním endpointem byl kompozitní kardiovaskulární cíl (4-MACE) složený z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního IM, nefatální CMP a koronární revaskularizace.

**Obr. 3: Pokles LDL-cholesterolu ve studii CLEAR Outcomes<sup>6</sup>**



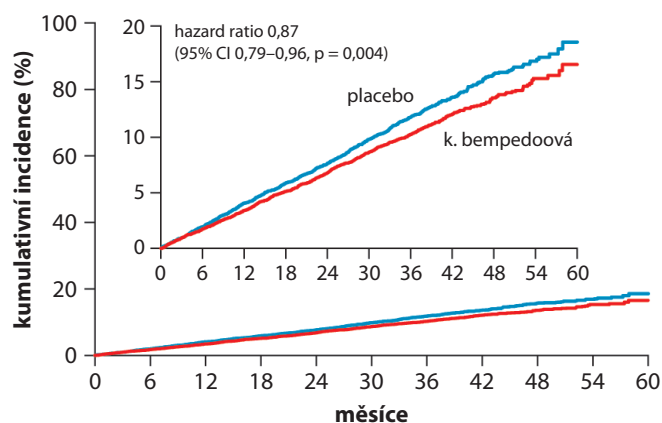
**Obr. 4: Pokles hsCRP ve studii CLEAR Outcomes<sup>6</sup>**



Po šesti měsících studie byl ve skupině léčené kyselinou bempedoovou (vůči placebu) pozorován pokles LDL-cholesterolu o 0,76 mmol/l (tj. o 21,1 %). hsCRP poklesl za šest měsíců studie ve skupině léčené kyselinou bempedoovou oproti placebu o 21,6 % (obr. 3 a 4).<sup>6</sup>

Terapie kyselinou bempedoovou významně snížila kardiovaskulární riziko sledovaných pacientů. Incidence primárního cíle byla signifikantně nižší u kyseliny bempedoové – 11,7 % vs. 13,3 % u placeba (HR 0,87; 95% CI 0,79–0,96; p = 0,004) (obr. 5).

**Obr. 5: Složený kardiovaskulární endpoint ve studii CLEAR Outcomes<sup>6</sup>**



Nová analýza této studie, která se zabývala pouze pacienty v primární prevenci kardiovaskulárních příhod (4 206 pacientů), zjistila, že u této skupiny pacientů bylo dosaženo výraznějšího poklesu kardiovaskulárního rizika. Primární endpoint (tedy úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu, CMP nebo koronární revaskularizace) byl zaznamenán u 5,3 % pacientů léčených kyselinou bempedoovou a u 7,6 % na placebu. Kardiovaskulární riziko tak bylo sníženo v této skupině pacientů o 30 % (HR 0,7; 95% CI 0,55–0,89; p = 0,002).<sup>11</sup>

## Kyselina bempedoová u diabetiků a prediabetiků

Většina dospělých diabetiků 2. typu má vysoké nebo velmi vysoké riziko rozvoje kardiovaskulárního onemocnění. Diabetes mellitus (DM) 2. typu v průměru zdvojnásobuje riziko kardiovaskulárních onemocnění a zkracuje očekávanou délku života o 4–6 let, přičemž absolutní riziko je nejvyšší u osob s jakýmkoliv poškozením cílových orgánů. Diabetes mellitus 2. typu rovněž zvyšuje riziko kardioresnálních následků, zejména srdečního selhání a chronického onemocnění ledvin (CKD). U všech osob s DM 2. typu se doporučuje zanechat kouření a osvojit si zdravý životní styl a u všech osob s DM, přinejmenším u osob starších 40 let, by měla být zvažena léčba rizikových faktorů.<sup>14</sup>

Naprostá většina diabetiků spadá podle současných guidelineů do vysokého a velmi vysokého rizika rozvoje aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění. Pacienti

s DM 2. typu jsou zařazeni ve velmi vysokém riziku, pokud mají klinicky rozvinuté aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění (asKVO) nebo již přítomné postižení orgánů v důsledku diabetu (např. oči, ledviny...) ev. mají 10leté riziko dle SCORE2-diabetes od 20 % výše. Ve vysokém riziku jsou pacienti s diabetem 2. typu jen pokud nemají rozvinuté aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění (asKVO) ani závažné postižení orgánů v důsledku diabetu a mají 10leté riziko (SCORE2-Diabetes) nižší než 20 %. Do kategorie středního (resp. nízkého) rizika mohou být zařazeni jen pacienti s krátkce trvajícím diabetem (do 10 let), bez jakýchkoliv poškození orgánů a jakýchkoliv dalších rizikových faktorů asKVO a se SCORE2-Diabetes pod 10 % (resp. 5 %), tedy jen minimum pacientů s diabetem.<sup>17,18</sup>

Terapie statiny přinesla významné kardiovaskulární benefity i pro pacienty s diabetem. Je také známo, že terapie statiny (zvláště ve vysokých dávkách) může zvyšovat riziko vzniku diabetu 2. typu. Nicméně bylo prokázáno, že benefity z léčby statiny u této skupiny pacientů výrazně převyšují její rizika. Jaký je vztah terapie kyselinou bempedoovou a diabetes mellitus 2. typu?

K dispozici máme např. specifickou metaanalýzu pěti randomizovaných klinických studií s kyselinou bempedoovou v hypolipidemické terapii, která se zaměřila přímo na zhodnocení vlivu kyseliny bempedoové na nově vzniklý diabetes nebo jeho zhoršení. Výzkumníci identifikovali pět vhodných studií, které zahrnuly 3 629 pacientů (z toho 2 419 na kyselině bempedoové a 1 210 na placebo). Užití kyseliny bempedoové bylo ve sledované skupině pacientů spojeno se signifikantní **redukcí rizika vzniku nového diabetu nebo zhoršení kompenzace** již přítomného diabetu o 34 % (OR 0,66; 95% CI 0,48–0,9).<sup>12</sup>

Podle metaanalýzy zaměřené na hodnocení hypolipidemické účinnosti kyseliny bempedoové v deseti klinických studiích fáze II a III klinického zkoušení bylo zjištěno, že tato terapie je velmi silně asociována s poklesem nově vzniklého diabetu nebo jeho zhoršení (OR 0,59; 95% CI 0,39–0,9;  $p = 0,01$ ).<sup>7</sup>

Studie CLEAR Outcomes zahrnuje pacienty vyžadující hypolipidemickou léčbu (s rozvinutým kardiovaskulárním onemocněním nebo ve vysokém kardiovaskulárním riziku), kteří nemohou užívat statiny. 45,6 % pacientů v této studii mělo diabetes, necelá polovina z nich pod nedostatečnou kontrolou. Výsledky studie prokázaly, že kyselina bempedoová **nezvyšovala (na rozdíl od statinů) hladiny HbA<sub>1c</sub>** ani výskyt nového diabetu (11,1 % kys. bempedoová vs. 11,5 % placebo).<sup>6</sup>

Zajímavý přínos do diskuse o vztahu terapie kyselinou bempedoovou a diabetes mellitus přinesly výsledky analýzy, která hledala faktory spojené se zvýšeným účinkem kyseliny bempedoové na snížení hladin LDL-cholesterolu. Ty naznačily, že **výrazné** (tj.  $\geq 30\%$ ) **snížení LDL-cholesterolu** pomocí kyseliny bempedoové je m. j. **pravděpodobnější u pacientů s diabetem** oproti pacientům bez diabetu a u pacientů s vyššími hladinami hsCRP oproti pacientům s nižšími. Také absence léčby statiny je významným prediktorem zvýšené efektivity léčby kyselinou bempedoovou, což dále potvrzuje její vhodnost užití u pacientů s intolerancí statinů.<sup>8</sup>

**Kyselina bempedoová je bezpečné a dobře tolerované hypolipidikum, které nezvyšuje nežádoucí účinky ve svalech a má jen mírné a reverzibilní nežádoucí účinky. Má výrazný potenciál pro snížení LDL-cholesterolu (i prozánětlivých parametrů reprezentovaných hsCRP) a nabízí rozšíření možností kombinační terapie dyslipidemií a zvýšení její efektivity v dosahování cílových hladin LDL-cholesterolu a v prevenci kardiovaskulárních onemocnění. V případě intolerance statinů je vhodnou a velmi potentní alternativou léčby. Faktory jako absence statinů, ženské pohlaví, diabetes v anamnéze, užívání ezetimibu nebo vyšší hladina hsCRP mohou být užitečné pro identifikaci pacientů, kteří mohou dosáhnout většího snížení LDL-cholesterolu pomocí kyseliny bempedoové. Kyselina bempedoová nezvyšuje riziko vzniku diabetes mellitus, naopak některé studie a analýzy ukazují snížení tohoto rizika nejen vůči statinům (které jej mírně zvyšují), ale i ve srovnání s placebem.**

## Literatura

1. Nilemdo 180 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. (online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nilemdo-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nilemdo-epar-product-information_cs.pdf)) [cit. 13. 10. 2023]
2. Nustendi 180 mg/10 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. (online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nustendi-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nustendi-epar-product-information_cs.pdf)) [cit. 13. 10. 2023]
3. Penson, P., McGowan, M., Banach, M. Evaluating bempedoic acid for the treatment of hyperlipidemia. *Expert Opin Invest Drugs* 26, 2: 251–259, 2017.
4. Ballantyne, C. M., Bays, H., Catapano, A. L. et al. Role of bempedoic acid in clinical practice. *Cardiovasc Drugs Ther* 35, 4: 853–864, 2021.
5. Bays, H. E., Banach, M., Catapano, A. L. et al. Bempedoic acid safety analysis: pooled data from four phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol* 14, 5: 649–659, 2020.
6. Nissen, S. E., Lincoff, A. M., Brennan, D. et al., CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 388, 15: 1353–1364, 2023.
7. Cicero, A. F. G., Fogacci, F., Hernandez, A. V. et al. Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 17, 7: e1003121, 2020.
8. Ballantyne, C. M., Bays, H. E., Louie, M. J. et al. Factors associated with enhanced low-density lipoprotein cholesterol lowering with bempedoic acid. *J Am Heart Assoc* 11, 15: e024531, 2022.
9. Gunn, L. H., McKay, A. J., Feng, A. et al. Estimated cardiovascular benefit of bempedoic acid in patients with established cardiovascular disease. *Atheroscler Plus* 49: 20–27, 2022.
10. Tümová, E., Vrablík, M. Kyselina bempedoová v kontextu současných možností hypolipidemické léčby a výsledků studie CLEAR OUTCOMES. *AtheroRev* 8, 2: 85–94, 2023.
11. Nissen, S. E., Menon, V., Nicholls, S. J. et al. Bempedoic acid for primary prevention of cardiovascular events in statin-intolerant patients. *JAMA Network* 24. 6. 2023. (online: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2806646>) [cit. 13. 10. 2023]
12. Masson, W., Lobo, M., Lavallo-Cobo, A. et al. Effect of bempedoic acid on new onset or worsening diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 168: 108369, 2020.
13. Leiter, L. A., Banach, M., Catapano, A. L. et al. Bempedoic acid in patients with type 2 diabetes mellitus, prediabetes, and normoglycaemia: a post hoc analysis of efficacy and glycaemic control using pooled data from phase 3 clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 24, 5: 868–880, 2022.
14. Visseren, F. L. J., Mach, F., Smulders, Y. M. et al.; ESC National Cardiac Societies, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardi-

ovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 42, 34: 3227–3337, 2021.

15. Vrablík, M. Kyselina bempedoová – nová hypolipidemická léčba. Přednáška. XL. konference České společnosti pro hypertenzi. Praha, 5.–7. 10. 2023.
16. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L. et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 41, 1: 111–188, 2020.
17. Marx, N., Federici, M., Schütt, K. et al.; ESC Scientific Document Group.

2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J 44, 39: 4043–4140, 2023.

18. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. Eur Heart J 21, 44: 2544–2556, 2023.
19. SÚKL. Souhrn k hodnotící zprávě. SUKLS159316/2022, 14.9.2023 (online: www.sukl.cz) [cit. 23. 10. 2023]
20. Karásek, D. Novinky v léčbě dyslipidemie u diabetiků. Přednáška. Technologie v diabetologii, Plzeň, 19.–21. 10. 2023.

# Akutní komplikace diabetu u starších osob

## Retrospektivní studie s FreeStyle Libre

Starší nemocní s dobrým funkčním a kognitivním stavem a dobrou životní prognózou by měli mít podle aktuálních guidelines péči a cílové hodnoty stejné jako mladší diabetici. Zásadním požadavkem je nepřítomnost hypoglykemií. Ostatní staří pacienti by měli mít individuální cíle léčby s cílem, aby hyperglykemie nevyvolávala symptomy a neohrožila akutními hyperglykemickými komplikacemi a zároveň nebyly přítomny symptomatické hypoglykemie.<sup>1</sup> Řada diabetiků 2. typu ve vysokém věku je léčena, vzhledem k progresivnímu charakteru této nemoci, také inzulinem. Tito pacienti jsou vystaveni zvýšenému riziku hypoglykemie a s ní související morbiditě.

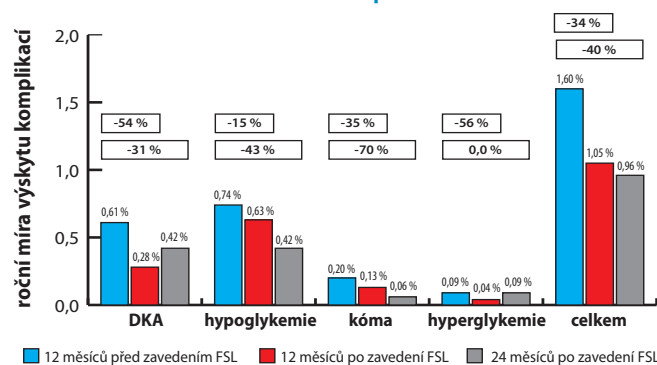
Ve Francii je systém FreeStyle Libre hrazen od června 2017 také u pacientů s diabetem 2. typu, kteří jsou léčeni intenzifikovanou inzulinovou terapií. V letošním roce byla publikována zajímavá studie, která retrospektivně na základě dat zdravotnických databází hodnotila vliv používání systému FreeStyle Libre na výskyt akutních komplikací diabetu u osob ve věku 65 let a starších.<sup>4</sup>

Výzkumníci vyhledali v zdravotnické databázi French Systéme National des Données de Santé (SNDS) pacienty s diabetem 2. typu ve věku  $\geq 65$  let léčené intenzifikovanou inzulinovou terapií (pomocí inzulinových per nebo pumpy), kteří v období od srpna 2017 do prosince 2018 zahájili monitoring glykemií FGM pomocí FreeStyle Libre. U těchto pacientů na základě záznamů vyhodnotili výskyt akutních komplikací diabetu 12 měsíců před nasazením monitoringu a také 12 a 24 měsíců po něm. Akutní komplikace představovaly v tomto hodnocení hospitalizace pro závažnou hypoglykémii, diabetickou ketoacidózu, kóma nebo hyperglykemie.<sup>4</sup>

Celkem bylo identifikováno 38 312 takových pacientů. Četnost hospitalizací ve 12 měsících před zavedením systému FreeStyle Libre do terapie těchto pacientů činila 1,6 %. Dvanáct měsíců po zavedení systému činila četnost hospitalizací 1,05 % a po 24 měsících 0,96 %. Bylo tedy dosaženo 34% (12 měsíců) resp. 40% (24 měsíců) redukce hospitalizace pro akutní diabe-

tické komplikace. Tento výsledek byl tažen především poklesem diabetické ketoacidózy za 12 měsíců a poklesem výskytu závažných hypoglykemií za 24 měsíců.<sup>4</sup>

Obr. 1: Roční míra akutních komplikací diabetu<sup>4</sup>



Výsledky studie naznačují, že monitorace glykemií systémem FreeStyle Libre je schopna redukovat akutní diabetické komplikace u starších diabetických pacientů 2. typu léčených intenzifikovaným inzulinovým režimem. Tedy právě u té části diabetiků, kde kontrola akutních diabetických komplikací má zásadní význam pro bezpečnost terapie.

### Literatura

1. Svačina, Š., Jurašková, B., Karen, I. et al. Doporučený postupy v léčbě starších pacientů s diabetes mellitus v ČR. DMEV 16, 2: 82–89, 2013.
2. Škrha, J., Pelikánová, T., Prázný, M., Kvapil, M. za ČDS. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. Revize 31. 5. 2020. (online: www.diab.cz) [cit. 28. 11. 2024]
3. Prázný, M., Rušavý, Z., Šumník, Z. et al. Použití inzulinové pumpy a glukózových senzorů u pacientů s diabetem léčeným inzulinem. DMEV 22, 4: 152–169, 2019.
4. Guerci, B., Levrat-Guillen, F., Vicaut, E. et al. Reduced acute diabetes events after FreeStyle Libre system initiation in people 65 years or older with type 2 diabetes on intensive insulin therapy in France. Diabetes Technol Ther 25, 6: 384–394, 2023.

# Senzor Dexcom G7 – co přináší nová generace těchto senzorů?

Od 1. prosince 2023 se na český trh – a tím i do užívání českých pacientů s diabetem a jejich lékařům, dostává novinka, kterou je nová generace senzoru společnosti Dexcom.<sup>4</sup>

Ke stejnému datu bude nový senzor Dexcom G7 (s kódem SÚKL 5016549) hrazen z veřejného zdravotního pojištění.<sup>3</sup>  
Jaké má nový senzor Dexcom G7 vlastnosti a jak se liší od předchozí generace senzorů?



Zdroj obrázku: archiv redakce

Dexcom G7 je desetidenní senzor určený ke kontinuální monitoraci glykemie. Je možné jej využít k otevřené i zaslepené monitoraci a ve velmi brzké době (předpoklad leden 2024) i k integraci s inzulínovými pumpami.<sup>1</sup>

Součástí senzoru je rovnou i integrovaný jednorázový vysílač. Přesto je senzor výrazně menší (o 60 %) než předchozí generace senzoru – Dexcom G6. V tomto ohledu je významný i jeho profil – senzor je nižší a tím omezuje riziko poškození při nošení na paži, která je optimálním místem aplikace senzoru.

U nového senzoru byla zkrácena doba zahřívání, nově je čas potřebný na zahřátí senzoru nižší než 30 minut. Praktické zkušenosti ukazují, že reálně je tato doba při vhodných okolnostech ještě kratší.<sup>1</sup> Dříve bylo potřebné pro zahřátí senzoru počítat s časem dvou hodin. Současně přináší Dexcom G7 další změnu, a tou je možný 12hodinový odklad pro výměnu senzoru po skončení relace. To má významné praktické důsledky – během této periody je možné zavést nový senzor a nedojde tak k žádnému výpadku měření. Pacient má dostatek času zajistit si vhodné podmínky pro výměnu senzoru. V praxi je tak vlastně funkce senzoru prodloužena o dalších 12 hodin.

Senzor nepotřebuje kalibraci, nicméně možnost kalibrace zůstává zachována. Komunikuje s přijímačem Dexcom (přijímač bude hrazen od 1.1.2024 pod kódem SÚKL 5016577), mobilními telefony se systémem IOS i Android. V brzké době se počítá s možností integrace s inzulínovými pumpami. Mobilní aplikace Dexcom G7 byla zjednodušena a umožňuje rychlejší nastavení. Má možnost integrace s Dexcom Clarity pro lékaře a pomocí Follow vzdálené sdílení dat až s 10 osobami.

Senzor G7 se může zavádět na zadní stranu paže, břicha a u dětí ve věku 2–6 let i do horní části hýždí. Spolu se zmenšením samotného senzoru byla zmenšena na polovinu i náplast, která má nové složení s nižším rizikem kožních reakcí. Krycí náplast je dodávána s každým senzorem.

Praktické zkušenosti prezentované na letošním kongresu Technologie v diabetologii s tímto senzorem kladou mezi výhody tohoto inovovaného senzoru i možnost odložení opakovaného alarmu při vysoké glykemii. Výhodné to může být v situaci, kdy pacient již zareagoval na údaje o hyperglykemii, učinil opatření a čeká na jejich projev a nechce být rušen opakovanými alarmy.<sup>1</sup>

K dispozici jsou již i klinické studie mapující přesnost měření nového senzoru. Výsledky hodnocení publikovali Garg et al. v časopise Diabetes Technology and Therapeutics v roce 2022. Studie realizovaná na 12 výzkumných pracovištích v USA u 316 diabetiků 1. i 2. typu (celkem 619 senzorů) ukázala přesnost měření vyjádřenou pomocí MARD na paži v průměru 8,2 % (resp. medián hodnot 7,8 % a standardní odchylku 4,6 %) a na břiše pak průměrná hodnota MARD 9,1 %. Vysoká přesnost měření byla zachována i v situacích rychlých změn glykemie a ani při nejvyšších rychlostech změn nestoupaly hodnoty MARD u senzorů na paži nad 10 %.<sup>2</sup>



Zdroj obrázku: archiv redakce

## Kódy a úhrady

název	kód	cena a úhrada
Senzor Dexcom G6	5006657	1 520 Kč
Přijímač Dexcom G6	5011913	13 493 Kč
Vysílač Dexcom G6	5006667	1 320 Kč
Senzor Dexcom G7 (součástí je i vysílač)	5016549	1 666 Kč
Přijímač Dexcom G7	5016577	úhrada od 1. 1. 2024

---

---

## Literatura

1. Šoupal, J. Dexcom G7. Přednáška, Technologie v diabetologii 19.–21. října 2023, Plzeň.
2. Garg, S. K., Kipnes, M., Castorino, K. et al. Accuracy and safety of Dexcom G7 continuous glucose monitoring in adults with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 24, 6: 373–380, 2022.
3. Seznam cen a úhrad ZP hrazených na poukaz k 1. 12. 2023. SÚKL. (online: [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz))
4. Dexcom. Čím se systémy CGM Dexcom G6 a Dexcom G7 liší. A.IMPORT.CZ, 2023. (online: [www.aimport.cz/dexcom](http://www.aimport.cz/dexcom)) [cit. 23. 11. 2023]
5. Evaluation of the Safety and Effectiveness of the Dexcom Continuous Glucose Monitoring (CGM) System. NCT04794478. ClinicalTrials.gov (online: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04794478?term=NCT04794478&draw=1&rank=1>) [cit. 23. 11. 2023]

*Karel Vizner*

# Antidiabetika, která možná neznáte...

## 1. díl – evogliptin

Inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 využívají inkretinového efektu a blokadou degradačního enzymu DPP-4 zvyšují plazmatickou koncentraci nativního GLP-1 a prodlužují jeho plazmatický poločas.

V České republice je registrováno pět zástupců této skupiny – sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin a linagliptin.<sup>14–18</sup> Lékaři v ČR mají s jejich podáváním až patnáctileté zkušenosti a podle dat zdravotních pojišťoven bylo v roce 2022 v ČR léčeno některým z gliptinů více než 133 000 pacientů.<sup>13</sup>

Gliptiny patří mezi kvalitní antidiabetika. Společné vlastnosti reprezentuje jednoduché podání (v drtivé většině jednou denně), dostatečná efektivita, minimální riziko hypoglykemie a jen nízký výskyt nežádoucích účinků, kardiovaskulární bezpečnost a hmotnostní neutralita.

Jsou vhodné pro iniciační léčbu pacientů s dostatečně zachovalou sekrecí inzulínu bez manifestace aterosklerotických komplikací, je možné je kombinovat s ostatními antidiabetiky a většinou i s inzulínem. Při kombinaci s metforminem posky-

Tab. 1: Charakteristika gliptinů registrovaných v ČR<sup>14–19</sup>

	sitagliptin	saxagliptin	vildagliptin	alogliptin	linagliptin
dávkování	100 mg 1D	5 mg 1D	50 mg 2D	25 mg 1D	5 mg 1D
renální insuficience/ úpravy dávky	50 mg při GFR 30–45 ml/min, 25 mg při GFR pod 30 ml/min ev. v terminálním stadiu	2,5 mg při GFR pod 45 ml/min, v terminálním stadiu se nedoporučuje	50 mg jednou denně od středně těžké RI po terminální stadium	12,5 mg denně při středně těžké poruše (CrCL ≥ 30 ≤ 50 ml/min), 6,25 mg při těžké poruše nebo v terminálním stadiu	netřeba upravovat
porucha funkce jater/ úpravy dávky	mírná a středně těžká – netřeba upravovat, těžká – nebylo hodnoceno, opatrnost	mírná a středně těžká – netřeba upravovat, těžká – nedoporučuje se	nepodávat	mírná a středně těžká – netřeba upravovat, těžká – nedoporučeno	netřeba upravovat
biologická dostupnost	87 %	67 %	85 %	100 %	30 %
t <sub>max</sub> (hod)	1–4	2 resp. 4*	1,7	1–2	1,5
vazba na plazmatické proteiny (%)	38	zanedbatelná	9,3	20–30	75–99**
distribuční objem (l)	198	157	71	417	1 110
biotransformace	malá	CYP3A4 na aktivní metabolit	hydrolyza (hlavní metabolit metabolicky inaktivní)	nepodléhá extenzivnímu metabolismu	metabolismus hraje při vylučování podřadnou roli, farmakologicky neúčinný metabolit
t <sub>1/2</sub> (hod)	12,4	2,5 resp. 3,1***	3	21	100****
způsob vylučování	87 % močí (79 % nezměněno), 13 % stolicí	močí a stolicí (22 %)	85 % močí, 15 % stolicí	76 % močí, 13 % stolicí	80 % stolicí, 5 % močí

**Vysvětlivky:**

t<sub>max</sub> – čas dosažení maximální plazmatické koncentrace

\* – 2 hodiny pro saxagliptin, 4 hodiny pro jeho hlavní metabolit

\*\* – vazba linagliptinu je závislá na koncentraci

\*\*\* – 2,5 hodiny pro saxagliptin, 3,1 hodiny pro hlavní metabolit

\*\*\*\* – díky saturabilní těsné vazbě na DPP-4 nevede k akumulaci

(t<sub>1/2</sub>) – eliminační poločas

1D, 2D – jednou denně, dvakrát denně

Tab. 2: Přehled gliptinů v ČR a ve světě

účinná látka	originální název	registrace od roku	firma	dostupnost v ČR	ve světě	pozn.
sitagliptin	Januvia	2006	Merck	ano		
vildagliptin	Galvus	2007	Novartis	ano		
saxagliptin	Onglyza	2009	Astra Zeneca	ano		
linagliptin	Trajenta	2011	Boehringer Ingelheim	ano		
alogliptin	Vipidia	2013	Takeda	ano		
gemigliptin	Zemiglo	2012	LG Life Sciences	ne	Jižní Korea, Čína, Indie, Rusko, Mexiko ad.	
anagliptin	Suiny	2012	Sanwa/Kowa	ne	Japonsko	
teneligliptin	Tenelia	2012	Mitsubishi Tanabe	ne	Japonsko, Jižní Korea, Argentina, Indie	
trelagliptin	Zafatek/Wedica	2015	Furiex	ne	Japonsko, Bangladéš	
evogliptin	Suganon/Evodine	2015	Dong-A ST	ne	Jižní Korea, Indie, Rusko, Čína, Brazílie ad.	
gosogliptin	SatRx	2016	Pfizer/SatRx	ne	Rusko	
omarigliptin	Marizev	2015	MSD	ne	Japonsko	podávání 1x týdně
neogliptin				ne	ve výzkumu	
retagliptin				ne	ve výzkumu	
cofogliptin				ne	ve výzkumu	podávání jednou za 2 týdny

tují dodatečný antihyperglykemický efekt. Snižují především postprandiální glykemii a vzhledem ke glukózodependentnímu efektu (působí jen při zvýšené hyperglykemii) mají nízké riziko hypoglykemie. Vlastnosti u nás registrovaných gliptinů shrnuje tabulka 1.

Ve světě je k dispozici širší škála gliptinů, v různých zemích je registrováno nebo ve vysokém stupni klinického zkoušení téměř 20 různých gliptinů. Mimo ČR se tak můžeme setkat např. s gemigliptinem, anagliptinem, omarigliptinem, evogliptinem, gosogliptinem, trelagliptinem i dalšími molekulami.

**Evogliptin** je inhibitor dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-IV), který vyvinula jihokorejská farmaceutická společnost Dong-A ST. Je znám např. pod obchodními názvy Suganon a Evodine a je schválen k použití v Jižní Koreji, Indii a v Rusku, licenční smlouvy má výrobce také v Číně, Brazílii a dalších zemích.<sup>9</sup>

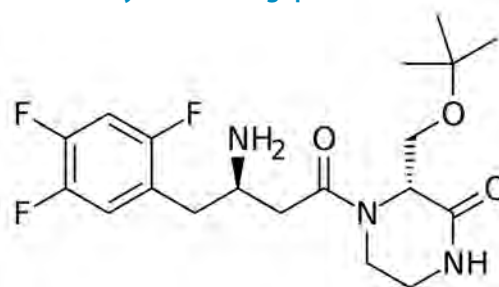
Biologická dostupnost evogliptinu po jednorázovém podání je více než 50 %. Současné podání jídla nemá vliv na absorpci účinné látky. Doba do dosažení maximální koncentrace léku je 4–5 hodin po podání (u zdravých dobrovolníků, při ustáleném stavu). Po několikanásobném podání jednou denně (v dávkách 5–20 mg) je ustáleného stavu dosaženo třetí den podávání. Dlouhý poločas působení (33 hodin) zajistí plnou účinnost při

podávání dávky 5 mg jednou denně. Aktivita DPP-4 je inhibována z 80 %, což vede k 1,5–2,4násobnému zvýšení postprandiální hladiny GLP-1 a snížení postprandiální glykemie o 25–35 %.<sup>2</sup>

Evogliptin je z většiny metabolizován pomocí cytochromu CYP3A4. Průměrný eliminační poločas je 32,9–38,8 hodiny (po vícenásobném podání). Z organismu je evogliptin a jeho metabolity vylučován močí a stolicí. Porucha funkce ledvin vede ke zvýšené expozici evogliptinu, nicméně úprava dávky není vyžadována.

Evogliptin se podává jako antidiabetikum u diabetiků 2. typu v dávkování 5 mg jednou denně, nejčastěji v kombinaci

Obr. 1: Chemický vzorec evogliptinu



Zdroj obrázku: Wikimedia Commons

s metforminem (v řadě zemí jsou dostupné již i fixní kombinace s metforminem), případně s dalšími perorálními antidiabetiky. Mezi nežádoucí účinky patří gastrointestinální potíže, průjem, gastritida, nasofaryngitida, zánět dásní, pálení žáhy a bolesti kloubů. Lék je celkově dobře tolerován, nežádoucí účinky jsou většinou nezávažné. Jako ostatní gliptiny je hmotnostně neutrální a má nízké riziko hypoglykemií. Interakce nejsou běžné, popsány jsou např. s klaritromycinem.<sup>7-10</sup>

Základní studie fáze III klinického zkoušení byla provedena na 25 klinických pracovištích v Jižní Koreji. Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou a placebem kontrolovanou klinickou studii v délce trvání 24 týdnů. Zařadila dospělé pacienty s diabetem 2. typu, kteří byli šest týdnů před zařazením do studie bez jakékoliv antidiabetické léčby (v terapii pouze dieta a cvičení), měli glykémii nalačno do 15 mmol/l a HbA<sub>1c</sub> v rozmezí 6,5–10,5 % (v průměru 7,2 %). Ve studii byla sledována účinnost evogliptinu podávaného v dávce 5 mg denně na změnu HbA<sub>1c</sub> za 24 týdnů (primární endpoint). Pacienti léčení evogliptinem snížili HbA<sub>1c</sub> za 24 týdnů studie vůči placebo o 0,28 % a také jich více dosáhlo hladiny HbA<sub>1c</sub> pod 6,5 % (33,3 % vs. 15,2 %).<sup>1,2</sup>

Multicentrická studie EVERGREEN u diabetiků 2. typu dosud neléčených antidiabetiky srovnala účinnost evogliptinu s linagliptinem při snižování HbA<sub>1c</sub>. Oba přípravky byly noninferiorní z hlediska vlivu na HbA<sub>1c</sub> (byť evogliptin dosáhl numericky lepších výsledků), evogliptin redukoval v této studii během 24 týdnů HbA<sub>1c</sub> o 0,94 %.<sup>3</sup>

Několik studií<sup>4-6</sup> srovnávalo účinnost léčby evogliptinem a sitagliptinem (většinou jako druhého léku do kombinace s metforminem). Metaanalýza studií ukázala noninferioritu evogliptinu vůči sitagliptinu z hlediska účinnosti na snižování HbA<sub>1c</sub> i vlivu na glykémii nalačno.<sup>2</sup>

Nedávno publikovaná studie studovala efektivitu přidání evogliptinu do trojkombinace k dosavadní léčbě dapagliflozi-

nem + metforminem u neuspokojivě kompenzovaných (HbA<sub>1c</sub> 7–10,5 %) diabetiků 2. typu v 52týdenním sledování. Dapagliflozin byl podáván v dávce 10 mg denně a metformin v průměrné dávce 1 397 mg denně. Jednalo se o randomizovanou, placebem kontrolovanou studii. Přidání evogliptinu do této kombinace vedlo k poklesu HbA<sub>1c</sub> o 0,65 % (za 24 týdnů) resp. o 0,55 % (za 52 týdnů) ve srovnání s placebem ( $p < 0,0001$ ).<sup>3</sup>

Kardiovaskulární bezpečnost evogliptinu sledovala populační kohortová studie s využitím jihokorejské celostátní databáze zdravotní péče. Analyzováni byli pacienti s diabetem 2. typu, kteří při nedostatečnosti terapie metforminem dostali kombinační léčbu glimepiridem nebo DPP-4 inhibitory. Ve studii bylo identifikováno celkem 2 946 pacientů na evogliptinu. Primárním endpointem byl výskyt hospitalizace pro kardiovaskulární příhody, srdečního selhání, infarktu myokardu, transienční ischemické ataky, anginy pectoris nebo nutnosti revaskularizace. Ve srovnání s glimepiridem redukoval evogliptin primární endpoint (aHR 0,67; 95 % CI 0,48–0,95), což bylo dosaženo především snížením rizika hospitalizace pro cerebrovaskulární příhody. Celkově autoři studie hodnotí výsledky jako důkaz, že evogliptin ve srovnání s glimepiridem nevzvyšuje riziko kardiovaskulárních příhod, a to ani jednotlivých částí složeného cíle.<sup>11</sup>

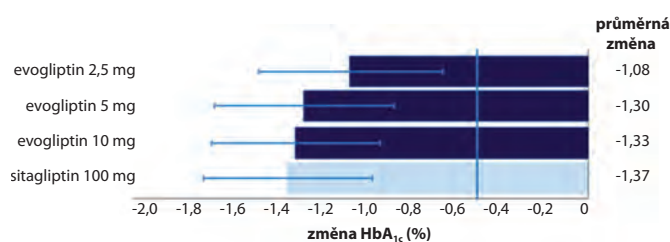
**Evogliptin je antidiabetikum ze skupiny inhibitorů dipeptidylpeptidázy-4 (gliptinů), určené k terapii diabetes mellitus 2. typu. Je hmotnostně neutrální, má nízké riziko hypoglykemií, dobrou tolerabilitu a je kardiovaskulárně bezpečný. Z hlediska účinnosti na snižování HbA<sub>1c</sub> a glykémie nalačno i postprandiálně je adekvátní alternativou takových molekul jako je sitagliptin nebo linagliptin.**

Vzhledem k tomu, že není dostupný v Evropské unii a USA, neuvádějí jej ve svém výčtu ani guidelines EASD/ADA pro terapii diabetiků 2. typu. Pro země BRICS i řadu dalších zemí je evogliptin další alternativou terapie určené primárně ke snížení glykémie a rozšířením možností terapie v této třídě antidiabetik. V řadě z těchto zemí je cena a dostupnost farmak významným faktorem léčby. Tyto země společně zastupují většinu populace planety.

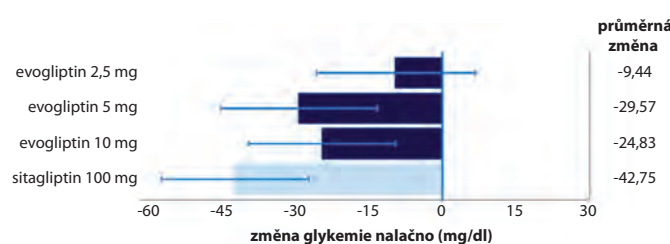
## Literatura

1. Park, J., Park, S. W., Yoon, K. H. et al. Efficacy and safety of evogliptin monotherapy in patients with type 2 diabetes and moderately elevated glycated haemoglobin levels after diet and exercise. *Diabetes Obes Metab* 19, 12: 1681–1687, 2017.
2. Dutta, D., Bhattacharya, S., Krishnamurthy, A. et al. Efficacy and safety of novel dipeptidyl-peptidase-4 inhibitor evogliptin in the management of type 2 diabetes mellitus: a meta analysis. *Indian J Endocrinol Metab* 24: 434–445, 2020.
3. Kim, G., Lim, S., Kwon, H-S. et al. Efficacy and safety of evogliptin treatment in patients with type 2 diabetes: A multicentre, active-controlled, randomized, double-blind study with open-label extension (the EVERGREEN study). *Diabetes Obes Metab* 22: 1527–1536, 2020.
4. Ajmani, A. K., Agrawal, A., Prasad, B. L. N. et al. Efficacy and safety of evogliptin versus sitagliptin as an add-on therapy in Indian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin a 24-week randomized, double-blind, non-inferiority, EVOLUTION INDIA study. *Diabetes Res Clin Pract* 157: 107860, 2019.

**Obr. 2: Snižení HbA<sub>1c</sub> po 12 týdnech ve studii srovnávající podání evogliptinu a sitagliptinu<sup>5</sup>**



**Obr. 3: Změna průměrné glykémie nalačno po 12 týdnech ve studii srovnávající podání evogliptinu a sitagliptinu<sup>5</sup>**



- 
- 
5. Cercato, C., Felício, J. S., Russo, L. A. T. et al. Efficacy and safety of evogliptin in the treatment of type 2 diabetes mellitus in a Brazilian population: a randomized bridging study. *Diabetol Metab Syndr* 11: 107, 2019.
  6. Hong, S. M., Park, C. Y., Hwang, D. M. et al. Efficacy and safety of adding evogliptin versus sitagliptin for metformin-treated patients with type 2 diabetes: A 24-week randomized, controlled trial with open label extension. *Diabetes Obes Metab* 19, 5: 654–663, 2017.
  7. McCormack, P. L. Evogliptin: first global approval. *Drugs* 75: 2045–2049, 2015.
  8. Gu, N., Park, M. K., Kim, T. E. et al. Multiple-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of evogliptin (DA-1229), a novel dipeptidyl peptidase IV inhibitor, in healthy volunteers. *Drug Des Devel Ther* 8: 1709–1721, 2014.
  9. Dong-A ST's DPP4 inhibitor, SUGANON, got approved for type 2 diabetes in Korea. *PipelineReview.com*, 2. 10. 2015.
  10. Bajaj, S., Aiwale, A., Trailokya, A., Sharma, A. Clinical evidence of evogliptin plus metformin in management of type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India* 69, 2: 25–29, 2021.
  11. Park, S.-H., Jeong, H. E., Oh, I.-S. et al. Cardiovascular safety of evogliptin in patients with type 2 diabetes: A nationwide cohort study. *Diabetes Obes Metab* 23, 6: 1232–1241, 2021.
  12. 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.
  13. Dušek, L. Diabetologický registr je mezi námi. Přednáška. Kongres ambulantní diabetologie, Poděbrady, 2.–4.11.2023.
  14. Januvia 100 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. (online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/januvia-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/januvia-epar-product-information_cs.pdf)) [cit. 2. 12. 2023]
  15. Onglyza 5 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. (online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onglyza-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onglyza-epar-product-information_cs.pdf)) [cit. 2. 12. 2023]
  16. Galvus 50 mg tablety. Souhrn údajů o přípravku. (online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/galvus-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/galvus-epar-product-information_cs.pdf)) [cit. 2. 12. 2023]
  17. Vipidia 25 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. (online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vipidia-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vipidia-epar-product-information_cs.pdf)) [cit. 2. 12. 2023]
  18. Trajenta 5 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. (online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trajenta-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trajenta-epar-product-information_cs.pdf)) [cit. 2. 12. 2023]
  19. Šťastná Koblihová, H., Suchopár, J. Inhibitory dipeptidylpeptidázy-4: přehled a porovnání základních údajů. *Remedia (Praha)* 22, 1: 32–35, 2012.

*Karel Vizner*

## Neprospívající novorozenec

Petra Paterová, Renata Pomahačová, Eva Sládková, Eva Nykodýmová

Dětská klinika LF UK a FN Plzeň

### Souhrn

Předkládáme kazuistiku třítydenního novorozence s těžkou dystrofií a hmotnostním neprospíváním v důsledku autoimunitní neonatální tyreotoxikózy. Kazuistikou chceme poukázat na důležitost rodinné anamnézy a vyšetřování aTSHR protilátek u gravidních žen po tyreoidektomii pro Graves-Basedowovu chorobu, protože pozitivita těchto protilátek predikuje vývoj hypertyreózy u plodu a novorozence. Časná diagnostika je klíčová pro včasné zahájení terapie a dobrou prognózu onemocnění.

### Summary

#### A non-thriving newborn

We present a case report of a 3-week-old newborn with severe dystrophy and weight loss due to autoimmune neonatal thyrotoxicosis. We use this case report to point out the importance of family history and investigation of aTSHR antibodies in pregnant women after thyroidectomy for Graves-Basedow disease, because the positivity of these antibodies predicts the development of hyperthyroidism in the fetus and newborn. Early diagnosis is crucial for early initiation of therapy and a good prognosis of the disease.

### Klíčová slova

- Gravesova-Basedowova choroba
- hypertyreóza
- aTSHR protilátky
- Thyrozol
- neprospívání

### Keywords

- Graves-Basedow disease
- hyperthyroidism
- aTSHR antibodies
- Thyrozol
- weight loss

### Úvod

Autoimunitní neonatální tyreotoxikóza se objevuje asi u 1–5 % dětí matek s Graves-Basedowovou chorobou.<sup>1</sup> Jedná se o onemocnění s vážnou prognózou, pokud není včas diagnostikováno a léčeno. Vzniká z důvodu transplacentárního přenosu IgG protilátek stimulujících receptor pro tyreotropní hormon (aTSHR). V době těhotenství by měly být tyto protilátky u všech rizikových matek vyšetřeny. V případě časně zjištěné positivity je možno odebrat hormonální profil a protilátky u plodu z pupčnickové krve. Následně se doporučuje vyšetřit hormonální profil po narození a v 1.–2. týdnu života. V případě, že je matka v době těhotenství léčena tyreostatikou, hormonální profil může být u novorozence ihned po narození zcela v normě nebo může vykazovat známky hypertyreózy a je potřeba provést kontrolu hladin hormonů 3.–5. den života. Ve fetálním období se hypertyreóza projevuje tachykardií, srdeční arytmií a vývojem strumy u plodu. Novorozenci s tyreotoxikózou se často rodí předčasně, s intrauterinní růstovou retardací a postnatálně je přítomno neprospívání, zvýšená chuť k jídlu, zvýšená dráždivost a riziko kardiálních potíží (tachykardie, srdeční arytmie, hypertenze).<sup>2</sup> Diagnostika je založena na klinickém obrazu a laboratorním

vyšetření hormonů štítné žlázy, při kterém je přítomna suprese TSH (tyreotropní hormon), elevace volného tyroxinu a pozitivní aTSHR protilátky. Terapie spočívá v časném zahájení léčby tyreostatikou. V prenatálním období se využívá transplacentárního přenosu tyreostatik podávaných matce, po narození se podává thiamazol (Thyrozol) v dávce 0,4–0,8 mg/kg/den. V případě kardiálních symptomů se přidává terapie beta-blokátory v dávce 2 mg/kg/den.<sup>1</sup> Při této léčbě se využívá i schopnosti beta-blokátorů snižovat periferní konverzi T4 hormonu na T3.

**GRAVES ROBERT JAMES (1797–1853)** – irský lékař. Společně J. M. Turnerem (známým malířem) procestoval Evropu, při čemž uplatnil mj. svůj velký talent pro cizí jazyky. Vystudoval medicínu v Dublinu, kde v pozdějších letech zastával řadu významných lékařských i pedagogických funkcí. Jednou z jeho aktivit bylo např. editování (společně s R. Kanem) Dublin Journal of Medical and Chemical Science. (zdroj informací: archiv redakce)

**VON BASEDOW KARL ADOLPH (1799–1854)** – německý lékař. Vystudoval na univerzitě v Halle, později praktikoval medicínu v Merseburgu. S jeho jménem je spojeno tyreotoxické koma (B. koma), Basedowův oční syndrom a nemoc charakterizovaná „Merseburskou triádou“ – hypertyroidismem, strumou, exoftalmem, tedy choroba, kterou Georg Hirsch nazval Basedowovou nemocí a kterou dnes známe spíše pod jménem Graves-Basedowova choroba. (zdroj informací: archiv redakce)

V případě těžké tyreotoxikózy je možné po zahájení terapie tyreostatiky podávat v prvních dnech léčby Lugolův roztok v dávce 1–3 kapky denně, 8 mg jodidu/kapku.<sup>2</sup> Onemocnění má tranzitní charakter, léčbu je možno ukončit po vymizení protilátek z cirkulace, délka terapie je v průměru 3–12 týdnů.

## Kazuistika

Ve věku tří týdnů byl přijat na doporučení praktického pediatra těžce dystrofický novorozenec ženského pohlaví. Anamnesticky se jednalo o dítě ze sledované gravidity s přítomným oligohydramniem a dilatací střevních kliček. Dítě se narodilo předčasně v gestačním týdnu 35+1, s porodní hmotností 1 950 g a s porodní délkou 46 cm. Po porodu mělo pupečník kolem krku, byla nutná taktální stimulace a odsátí zelené plodové vody z horních cest dýchacích. Kultivačně nebyl prokázán oportunní patogen, RTG plic byl v normě. Růstová restrikce plodu byla dána do souvislosti s placentární insuficiencí, histologicky byla prokázána nekrotizující chorioamniotida plodových obalů a opožděná maturace choriových klků. Novorozenec byl propuštěn z neonatologického oddělení ve věku 12 dnů s hmotností 2 110 g, dítě bylo kojené a dokrmované umělou mléčnou formulí. V rodinné anamnéze byl důležitým údajem stav po tyreoidektomii u matky pro Graves-Basedowovu chorobu v roce 2018, matka byla po výkonu léčena levothyroxinem, aTSHR protilátky nebyly v době gravidity nabrány. Při přijetí byla hmotnost dítěte 2 300 g, v domácím prostředí za dobu 14 dnů byl hmotnostní přírůstek tedy pouze 190 g. Oběhově a ventilačně bylo dítě stabilní, byla přítomna těžká dystrofie (viz obr. 1). Základní laboratorní screening byl bez pozoruhodností, kultivační vyšetření bez prokázání patogenu, byly vyloučeny adnatní infekce, RTG plic a USG břicha byly také bez patologie. Pro dobrý perorální příjem bylo možno ukončit po dvou dnech infuzní terapii. Vzhledem k anamnéze u matky a klinickému stavu dítěte byly nabrány hormony štítné žlázy, které potvrdily neonatální hypertyreózu se supresí TSH a elevací volného tyroxinu. U matky a dítěte byla následně zjištěna vysoká pozitivita aTSHR protilátek s titrem nad 30 U/l (viz tab. 1). Sonograficky byla u dítěte prokázána struma s hypervaskularizací (viz obr. 2). Zahájili jsme terapii thiamazolem (Thyrozol) v dávce 0,5 mg/kg/den ve dvou denních dávkách. Dítě bylo oběhově stabilní, k léčbě beta-blokátory jsme tedy nemuseli přistoupit. Při terapii došlo k postupnému poklesu hladiny volného tyroxinu, výsledky po dvou týdnech léčby shrnuje tab. 2. Během této doby dítě přibralo 590 g. Další sledování již probíhalo ambulantně, léčbu bylo možno vysadit po šesti týdnech, kdy došlo k téměř úplnému vymizení aTSHR protilátek a hladiny hormonů štítné žlázy se normalizovaly. Psychomotorický vývoj dítěte je v pořádku, funkce štítné žlázy normální.

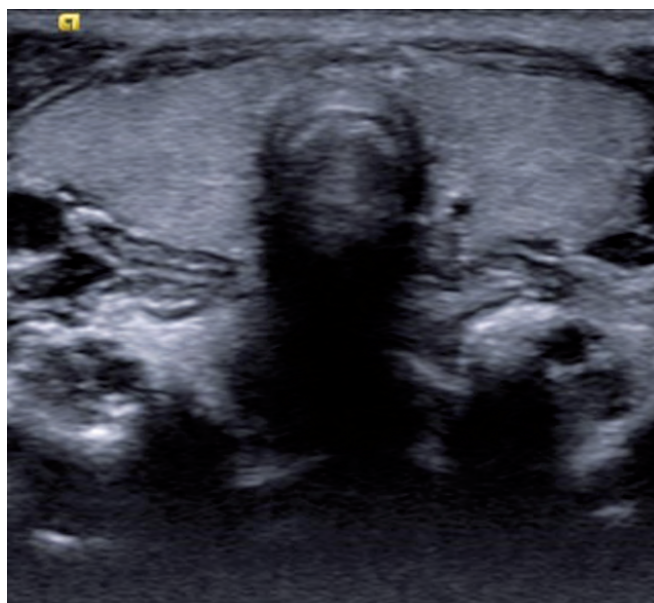
**LUGOL JEAN GUILLAME AUGUSTE (1786–1851)** – francouzský lékař. Medicínu vystudoval v Paříži, kde působil později v Hospital Saint-Louis. Zajímal se o léčbu tuberkulózy, skrofulózy. Lugolův roztok (roztok jodu v jodidu draselném), dnes používaný např. pro jednoduchý chemický důkaz škrobu, navrhol použít k léčbě tuberkulózy. Plummer prokázal účinnost Lugolova roztoku v léčbě tyreotoxikózy. (zdroj informací: archiv redakce)

**Obr. 1:** Těžce dystrofický novorozenec při přijetí k hospitalizaci



Zdroj obrázku: archiv autorů

**Obr. 2:** USG štítné žlázy dítěte



Zdroj obrázku: archiv autorů

**Tab. 1:** Vstupní výsledky dítěte

Parametr	Hodnota	Norma
TSH	0,005 mIU/l	0,547–3,707 mIU/l
ft4	48,3 pmol/l	7,62–16,1 pmol/l
ft3	8,4 pmol/l	3,8–6 pmol/l
aTSHR	28,7 U/l	0–1,5 U/l

**Tab. 2:** Výsledky při terapii

Parametr	Hodnota	Norma
TSH	0,003 mIU/l	0,547–3,707 mIU/l
ft4	27,7 pmol/l	7,62–16,1 pmol/l
ft3	8,9 pmol/l	3,8–6 pmol/l
aTSHR	15,4 U/l	0–1,5 U/l

---

---

## Diskuse

Předložili jsme kazuistiku novorozence s neonatální tyreotoxi-kózou, vzniklou na podkladě transplacentárně přenesených sti-mulujících aTSHR protilátek od matky s anamnézou totální ty-reoidektomie pro Graves-Basedowovu chorobu. Ve shodě s literárními údaji se dítě narodilo předčasně, byla přítomna intrauterinní růstová retardace a postnatálně přes dobrý per-orální příjem neprospívání s vývojem těžké dystrofie při hy-permetabolickém stavu v důsledku hypertyreózy. Diagnózu autoimunitní neonatální hypertyreózy potvrdily vysoce pozi-tivní aTSHR protilátky u dítěte i matky, která byla již 4 roky po provedené tyreoidektomii. Po zahájení léčby tyreostatiky v do-poručované dávce došlo k promptnímu zlepšení klinického stavu ve shodě s poklesem hladin volného tyroxinu. Délka ty-reostatické terapie je uváděna mezi 3 a 12 týdny, u našeho pa-cienta mohla být terapie vysazena po šesti týdnech, kdy došlo k téměř úplné degradaci stimulujících protilátek. Novorozenci s tyreotoxi-kózou jsou ohroženi především vznikem kardiálních komplikací, v našem případě byl pacient oběhově stabilní, ne-bylo tedy potřeba zahajovat terapii beta-blokátory. Při časně zahájené terapii má onemocnění dobrou prognózu. Psycho-motorický vývoj našeho pacienta je v normě. Vzhledem k před-pokládané genetické predispozici k autoimunitním chorobám, konkrétně k autoimunitním tyreopatiím, zůstává dítě v endo-krinologickém sledování.

## Závěr

Neonatální tyreotoxi-kóza je vzácné onemocnění, jehož pro-gnóza závisí na časnosti diagnostiky a časně zahájené terapii. Příčinou bývá transplacentární přenos aTSHR stimulujících protilátek. Všem gravidním ženám s Graves-Basedowovou cho-robou by měl být vyšetřen titr těchto protilátek, ale nesmíme zapomínat ani na ženy po provedené tyreoidektomii či po léčbě radiojodem pro tuto klinickou jednotku.

## Literatura

1. Wassner, A. J., LaFranchi, S. Evaluation and management of neonatal Graves disease. UpToDate, Oct 2023. (online: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com))
2. Lebl, J. a kol. Dětská endokrinologie a diabetologie. Praha: Galén, 2016.
3. Ogilvy-Stuart, A. L. Neonatal thyroid disorders. Arch Dis Child Fetal Ne-onatal Ed 87, 3: F165–F171, 2002.

---

MUDR. PETRA PATEROVÁ  
LF UK a FN Plzeň  
Alej Svobody 80  
323 00 Plzeň  
*e-mail: [paterovap@fnplzen.cz](mailto:paterovap@fnplzen.cz)*

---