

Potenciál moderní antidiabetické léčby v praxi

MUDr. Barbora Doležalová

Fakulta zdravotnických studií, Univerzita Pardubice

IDE CR, s. r. o., Chrudim

Cílem léčby diabetu 2. typu je prodloužení a zkvalitnění života. K dosažení tohoto cíle je třeba korigovat nejen glykemii, ale i ostatní onemocnění spojená s diabetem 2. typu. Moderní léčba umožňuje současně zlepšit kompenzaci diabetu a snížit riziko kardiovaskulárních příhod. V přehledovém článku je věnována pozornost stanovení individuálních léčebných cílů a jsou charakterizovány hlavní skupiny moderních antidiabetických léků.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, farmakoterapie, cíle léčby, kardiovaskulární bezpečnost.

Modern type 2 diabetes treatment – practical implications

The ultimate goal of type 2 diabetes therapy is to prolong and improve life. This goal can be achieved by treating diabetes in context of other metabolic and vascular comorbidities. Modern diabetes therapy offers improvement in glycaemic control along with the reduction of cardiovascular events. The review article focuses on setting therapeutic goals in type 2 diabetes treatment, and major antidiabetes drug classes are described.

Key words: type 2 diabetes mellitus, pharmacologic treatment, treatment target, cardiovascular safety.

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je komplexní metabolickou poruchou, která vzniká z relativního nedostatku inzulínu a je charakterizována postupnou progresí a rozvojem cévních komplikací. Jedná se o onemocnění, jež pro svoji vysokou prevalenci bývá označováno za epidemii 3. tisíciletí. V roce 2015 bylo v České republice evidováno téměř 800 tisíc osob s diabetem 2. typu (1, 2).

Diabetes 2. typu musí být posuzován a léčen v kontextu přidružených onemocnění, mezi které patří zejména arteriální hypertenze, dyslipidemie, obezita a další složky metabolického syndromu. Pouze multifaktoriální intenzivní terapie vede k tomu, aby se délka života nemocných s diabetem 2. typu přiblížila jejich vrstevníkům, kteří diabetes nemají. Bylo prokázáno, že prodloužení života je dosaženo zejména oddálením kardiovaskulárních komplikací (3). Právě kardiovaskulární onemocnění však zůstávají nejčastější příčinou úmrtí osob s diabetem 1. i 2. typu (4).

Glukocentrický versus komplexní přístup k léčbě diabetu

Postupy medicíny založené na důkazech v posledních letech pomalu posouvají diabetologii od čistě glukocentrického přístupu k léčbě, která normalizuje glykemii a současně snižuje riziko dalších, zejména kardiovaskulárních onemocnění. Moderní léky, které v kardiovaskulárních studiích prokázaly příznivý efekt z hlediska kardiovaskulární či dokonce celkové mortality, umožňují stanovení terapeutických cílů, které sahají daleko za pouhé ovlivnění glykemie.

Cílem léčby diabetu 2. typu je tedy prodloužení a zkvalitnění života osob s diabetem. Individuální terapeutický plán by měl být sestaven tak, aby splňoval zejména tato hlediska:

- snížení celkové morbidity a mortality, zejména s ohledem na kardiovaskulární komplikace a nádorová onemocnění,

- udržení dlouhodobě optimální metabolické kompenzace,
- zpomalení vzniku a rozvoje chronických mikrovaskulárních komplikací diabetu,
- minimalizace rizika akutních komplikací ve smyslu hypoglykemie a hyperglykemie (1).

Navzdory exponenciálně narůstajícím možnostem farmakoterapie diabetu není ani v současné době splnění terapeutických cílů samozřejmostí. Stále platí, že pacienti, kteří vyžadují kombinovanou léčbu, mají nižší riziko dosažení uspokojivé metabolické kompenzace (5).

Přesto stanovení komplexních cílů neznamená, že by snížení glykemie nemělo být prioritou. Nemůžeme ignorovat závěry dlouhodobých observačních studií, které jasně prokazují, že lepší kompenzace diabetu ve smyslu snížení HbA1c vede ke snížení mikrovaskulárních a po mnoha letech i makrovaskulárních komplikací (6, 7). V mladších věkových skupinách je lepší kompenzace



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Barbora Doležalová, barbora.dolezalova@email.cz
IDE CR, s. r. o., Palackého 191, 537 01 Chrudim

Cit. zkr: Med. praxi 2018; 15(2): 71–75

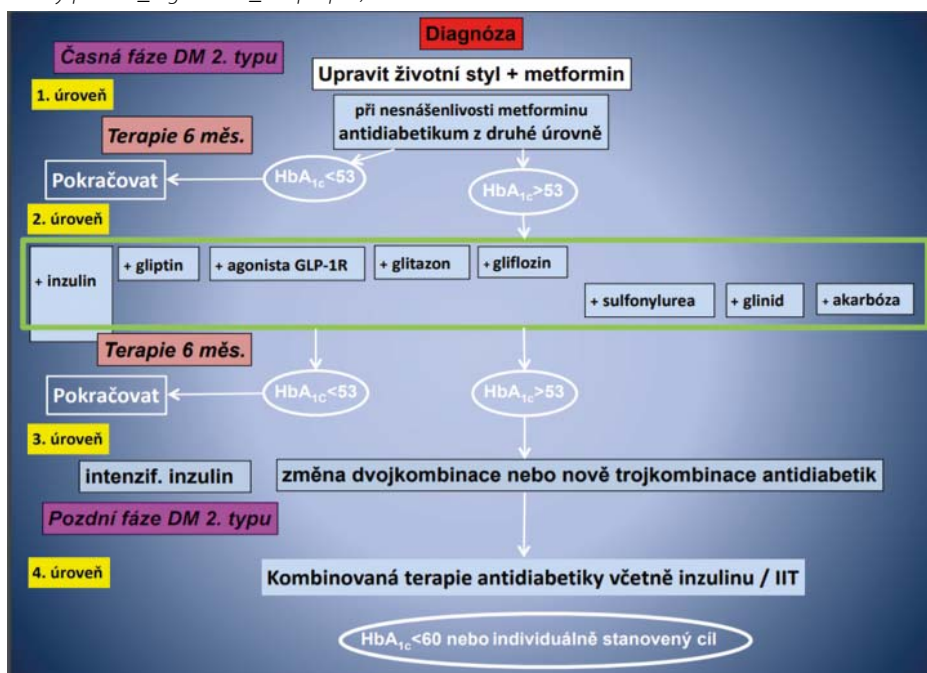
Článek přijat redakcí: 11. 12. 2017

Článek přijat k publikaci: 1. 1. 2018

Tab. 1. Dávkování metforminu podle úrovně glomerulární filtrace

Terapie metforminem podle eGFR (podle (1))		
eGFR	Dávkování při zavedené léčbě	Nasazení metforminu
Nad 1,0 ml/s	Max. 3 000 mg/den	Vhodné jako lék 1. volby
0,75–1,0 ml/s	Max. 2 000 mg/den	Nevhodné
0,5–0,75 ml/s	Max. 1 000 mg/den	Nevhodné
Pod 0,5 ml/s	Metformin kontraindikován	Nevhodné

Obr. 1. Algoritmus terapie diabetu 2. typu podle ČDS (1, dostupné online z: http://www.diab.cz/dokumenty/priloha_algoritmus_terapie.pdf)



diabetu spojena i s nižší mortalitou (8). Léčebná strategie musí ovšem vycházet z patofyziologie diabetu 2. typu, reflektovat komorbidity a být vedená tak, aby s sebou nesla minimální riziko hypoglykemie. Příliš agresivní léčebné strategie, které nevedou ke zlepšení kompenzace diabetu, zpravidla nevedou ani ke zlepšení celkové zdravotní prognózy pacienta (9).

Stanovení cílové kompenzace (HbA1c)

Každý člověk s diabetem je jedinečný. Přijetí a propagace tohoto hlediska vedlo k zavedení individualizovaných postupů a cílů v léčbě diabetu.

Doporučení Evropské asociace pro studium diabetu a Americké diabetické asociace (EASD/ADA) uvádí několik hledisek, která společně určují vhodnou cílovou kompenzaci (10). Patří mezi ně **faktory neovlivnitelné**, jako zejména:

- rizika spojená s hypoglykemií a jinými nežádoucími projevy terapie,
- trvání diabetu,
- očekávaná délka života,
- komorbidity a cévní komplikace.

Mezi **faktory potenciálně ovlivnitelné** jsou zařazeny:

- přístup pacienta a očekávaná náročnost léčebného režimu,
- dostupnost finančních a personálních zdrojů.

Pro většinu dospělých by cílovou hodnotou HbA1c měla být hodnota pod 53 mmol/mol, pro pacienty s rizikovým profilem nebo kratším očekávaným dožitím pak hodnoty kolem 64 mmol/mol.

V doporučení Americké asociace klinických endokrinologů (AACE) je diabetická populace rozdělena do dvou skupin podle celkového zdravotního stavu. U osob bez závažných komorbidit a s nízkým rizikem plynoucím z eventuální hypoglykemie by cílovou hodnotou HbA1c mělo být 48 mmol/mol, pokud této úrovně kompenzace lze dosáhnout bezpečně. Ostatní osoby s diabetem 2. typu by měly dosáhnout hodnoty HbA1c pod 64 mmol/mol (11).

Česká diabetologická společnost ve svém Doporučeném postupu z roku 2017 uvádí, že cílové hodnoty musí být individualizované. Podobně jako AACE doporučuje agresivní léč-

bu v počátečních stádiích diabetu s málo komorbiditami – až k cílovému HbA1c 45 mmol/mol. U ostatních osob lze cílovou kompenzaci individualizovat do hodnoty HbA1c 60 mmol/mol, ovšem revizi terapie je vhodné zvážit již při hodnotě HbA1c 53 mmol/mol (1).

Farmakoterapie diabetu 2. typu

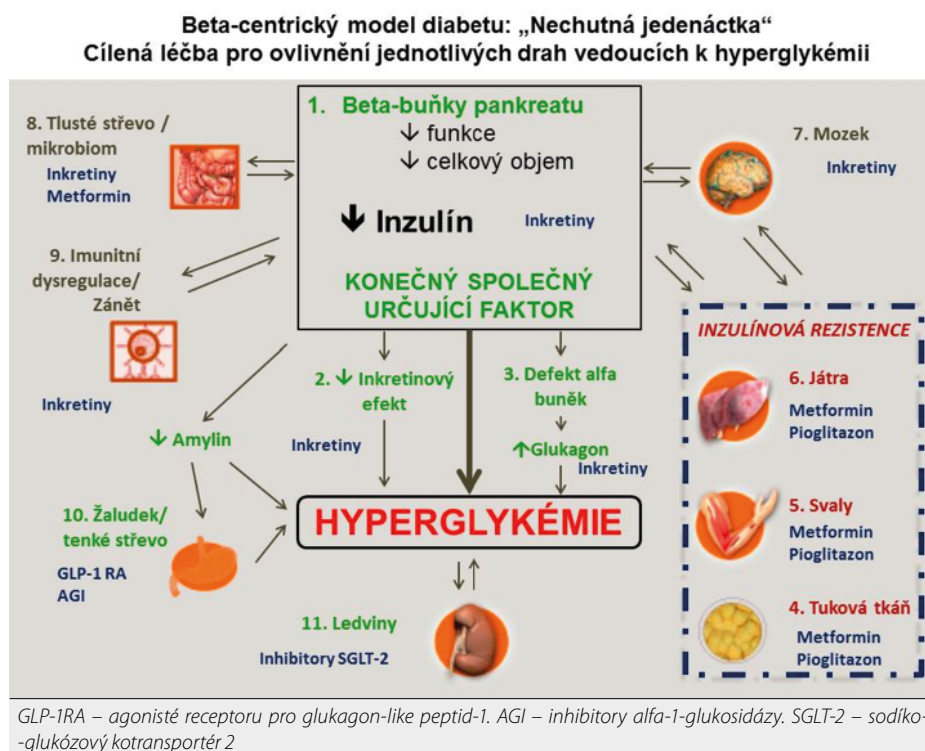
Při výběru vhodných léků pro léčbu diabetu 2. typu by měla vždy být věnována pozornost jednak bezpečnosti léčby ve smyslu nízkého potenciálu vyvolání hypoglykemie, jednak by měl být zvážěn potenciální benefit některých léků u nemocných s kardiovaskulárními komorbiditami.

Metformin zůstává lékem první volby

Metformin je jako antiadiabetikum používán téměř 60 let. Jako lék první volby byl však zařazen až v roce 2005, a to na základě pozorování z prodloužení studie UKPDS (7). Tehdy bylo poprvé popsáno snížení kardiovaskulárního rizika u skupiny léčené metforminem. Následovala další pozorování a analýzy, které metforminu připisují i protizánětlivé a protinádorové účinky (12).

Metformin je vylučován ledvinami a jeho užití u osob s jakoukoli renální insuficiencí bylo proto kontraindikováno zejména pro riziko rozvoje laktátové acidózy. Studie však prokázaly, že nemocní s glomerulární filtrací (GFR) 0,5–1,0 ml/s z podávání metforminu profitují, aniž by se u nich zvýšilo riziko laktátové acidózy. V roce 2017 bylo proto použití metforminu revidováno (viz tabulka 1). V současné době je možné podávání metforminu v dávce až 2 000 mg denně u osob s GFR nad 0,75 ml/s, do 1 000 mg denně u osob s GFR 0,5–0,75 ml/s a teprve při poklesu pod 0,5 ml/s je metformin kontraindikován. U osob s poklesem GFR musejí být zváženy i ostatní rizikové faktory rozvoje laktátové acidózy a vždy je třeba brát v úvahu kolísání GFR v čase. Česká diabetologická společnost doporučuje nezahajovat léčbu metforminem u osob s glomerulární filtrací pod 1 ml/s.

Odborný vývoj lze pozorovat i v otázce podávání metforminu při zvýšených jaterních testech. Zatímco jaterní cirhóza zůstává i nadále kontraindikací metforminu, pacienti s mírnou elevací jaterních transamináz v důsledku nealkoholické steatózy jater z léčby metforminem jednoznačně profitují.

Obr. 2. „Nechutná jedenáctka“ (adaptováno podle (14)). Uvedeny pouze léky registrované v EU k léčbě diabetu

Ve standardu Americké diabetické asociace z roku 2017 (13) je zdůrazněno, že dlouhodobá léčba metforminem může být spojena s nedostatkem vitamínu B12 a doporučuje se jeho periodické stanovování zejména u osob s anémií nebo periferní neuropatií (úroveň důkazů B).

Výběr vhodného léku do dvojkombinace

Pokud monoterapie metforminem ve vhodné dávce nevede k úpravě metabolické kompenzace do stanoveného cílového rozmezí, je na místě kombinovaná terapie (viz obrázek č. 1).

Kombinace více léků je považována za racionální zejména s přihlédnutím ke složité patofyziologii diabetu 2. typu. Různé mechanismy se u konkrétního pacienta uplatňují různou měrou. Neexistuje tedy lék, který by byl univerzální druhou volbou pro všechny nemocné s diabetem 2. typu. Obrázek 2 shrnuje ovlivnění různých patofyziologických drah specifickými lékovými skupinami (14).

Účinnost perorálních antidiabetik druhé volby na redukci HbA1c je téměř srovnatelná. Průměrně lze očekávat snížení HbA1c kolem 6–10 mmol/mol po 6 měsících od nasazení nového léku. Injekční antidiabetika prokázala ve studiích účinnost vyšší, a to jak analoga GLP-1 receptoru, tak inzulin – prokázána byla redukce HbA1c o 12–16 mmol/mol (10, 13). Absolutní snížení HbA1c je vyšší, pokud

je vyšší vstupní hodnota HbA1c. Vývoj HbA1c je nutno u každého pacienta sledovat a podle individuální účinnosti hodnotit účelnost zvolené léčebné kombinace.

Při výběru kombinované terapie proto zvažujeme:

- potenciál snížení HbA1c (perorální versus injekční terapie),
- bezpečnost terapie (riziko hypoglykemie, vliv na tělesnou hmotnost),
- kardiovaskulární benefit (u osob se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem nebo u osob s rizikem srdečního selhání),
- mechanismus účinku.

Stejně jako při stanovení glykemického cíle je vhodné terapeutické možnosti prodiskutovat přiměřeným způsobem s pacientem a respektovat jeho preference. Zatímco u mladších jedinců bez výrazných komorbidit vystupuje do popředí efektivita terapie ve smyslu redukce HbA1c, pacienti ve vyšším kardiovaskulárním riziku by měli být léčeni léky, které mají prokázaný příznivý vliv na kardiovaskulární ukazatele. U osob s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod proto preferujeme kombinaci zahrnující empagliflozin nebo liraglutid a osoby s rizikem srdečního selhání by měly užívat empagliflozin nebo kanagliflozin (1). Respektování kontraindikací jednotlivých lékových skupin je samozřejmostí.

Moderní antidiabetická léčba je v České republice hrazena z veřejného zdravotního pojištění v souladu s preskripčními omezeními. Lékaři libovolné odbornosti jsou oprávněni samostatně předepisovat jen metformin a léky ze skupiny derivátů sulfonylurey (SU) a inhibitory alfa-1-glukosidázy. SU deriváty jsou v současné době považovány za terapii s vysokým rizikem vyvolání hypoglykemie. Jejich podávání může urychlit vyčerpání sekreční kapacity beta buněk, a tím vynutit dřívější nasazení inzulinu. Léčba deriváty sulfonylurey bývá spojena s mírným přírůstkem hmotnosti. Žádný z SU derivátů nebyl studován v bezpečnostní studii s kardiovaskulárními cíli, z recentních studií však nevyplývá, že by léčba zvyšovala riziko kardiovaskulárních příhod (15, 16). Inhibitory alfa-1 glukosidázy mají omezenou schopnost redukovat HbA1c a jejich širšímu využití brání i časté nežádoucí účinky na gastrointestinální trakt. Před přidáním těchto lékových skupin do kombinace s metforminem je tedy na místě zvážit, jestli pro pacienta nebude výhodnější léčba některým z moderních preparátů. Úhrada moderní léčby je vázaná na preskripci v oborech diabetologie, endokrinologie a vnitřní lékařství.

V dalším textu budou stručně charakterizovány jednotlivé skupiny moderních antidiabetik.

Gliptiny

Do skupiny gliptinů neboli inhibitorů dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP-4) patří celkem 5 látek s podobným účinkem na glykémii a HbA1c: sita-, vilda-, saxa-, lina- a alogliptin.

Gliptiny zvyšují koncentraci přirozených inkretinových hormonů – GLP-1 a GIP. Tyto hormony jsou uvolňovány z K- a L-buněk tenkého střeva a v Langerhansových ostrůvcích zvyšují glukózo-dependentní sekreci inzulinu a současně inhibují sekreci glukagonu. Za normálních podmínek je poločas inkretinových hormonů velmi krátký, neboť jsou brzy rozštěpeny enzymem DPP-4. Jejich terapeutické využití bylo umožněno dvěma odlišnými přístupy. Jeden z těchto přístupů reprezentují právě gliptiny, které inhibicí DPP-4 prodlužují poločas přirozených hormonů, zejména GLP-1. Druhým přístupem je terapeutické využití agonistů receptoru pro GLP-1, což jsou látky odolné vůči aktivitě DPP-4.

Pokud jde o kardiovaskulární bezpečnost, výsledky dosud publikovaných studií prokázaly kardiovaskulární neutralitu sitagliptinu, alogliptinu

a saxagliptinu. S vildagliptinem randomizovaná bezpečnostní kardiiovaskulární studie provedena nebyla. Saxagliptin vedl ve studii SAVOR-TIMI 53 ke zvýšenému výskytu srdečního selhání vyžadujícího hospitalizaci. Kardiiovaskulární studie s linagliptinem nebyly dosud uzavřeny.

Z hlediska klinické praxe jsou tedy gliptiny bezpečnými léky, které mají minimální potenciál hypoglykemie, jsou hmotnostně neutrální a mají celkově velmi malé množství nežádoucích účinků. Lze je kombinovat se všemi ostatními třídami antiabietik i s inzulinem, pokud taková kombinace vede k poklesu HbA_{1c}.

Z celé skupiny svými farmakokinetickými vlastnostmi vybočuje molekula linagliptinu. Jedná se o látku, která se v těle jen minimálně metabolizuje a vylučuje se převážně stolicí. Ledviny vylučují jen cca 5 % linagliptinu. Linagliptin lze s výhodou využít bez upravování dávky u pacientů se sníženou nebo kolísavou funkcí ledvin, u nichž má standardní účinek na glykemii a predikovatelný metabolismus.

Agonisté GLP-1 receptoru (GLP-1 RA)

Stejně jako předchozí léková skupina gliptinů, také agonisté GLP-1 receptoru působí antiabiетicky cestou inkretinového efektu. Agonisty GLP-1 receptoru lze dosáhnout i suprafyziologické stimulace receptoru pro GLP-1 a jejich hypoglykemizující účinek je tedy výraznější než u gliptinů.

GLP-1 RA jsou injekční léky, které se aplikují podkožně jednou nebo dvakrát denně, novější preparáty lze aplikovat jednou týdně. GLP-1 RA stimulují uvolnění inzulinu z beta buněk při zvýšené glykemii a současně suprimují sekreci glukagonu. Přestože jsou účinnými antiabiетikami, nevyvolávají hypoglykemii. Mezi jejich další účinky patří zpomalení evakuace žaludku a zvýšení pocitu sytosti. Oba tyto mechanismy přispívají k redukci hmotnosti o cca 3–4 kg (údaje se v jednotlivých studiích a pro různé molekuly liší).

S mechanismem účinku souvisejí možné nežádoucí účinky analog GLP-1 RA. Patří mezi ně především nauzea, ztráta chuti k jídlu, méně často zvracení, průjem. Molekuly GLP-1 RA mohou vyvolat tvorbu protilátek, i když většina molekul byla právě s ohledem na imunogenicitu vyvíjena tak, aby toto riziko bylo minimální.

Příznivý terapeutický profil léků ze skupiny GLP-1 RA vedl k jejich zvláštnímu postavení v zahraničních doporučeních. AACE je celkově

hodnotí jako nejvhodnější léky druhé volby k metforminu (11). V doporučeném postupu EASD/ADA (10) figurují GLP-1 RA jako možnost druhé volby k metforminu na stejné úrovni jako jiná antiabiетika, jsou ale vhodné i do trojkombinace. Kombinace GLP-1 RA s bazálním inzulinem je na stejné úrovni jako intenzifikovaná inzulinová terapie.

Léky ze skupiny GLP-1 RA jsou v České republice hrazeny podle speciálního preskripčního omezení, které rozlišuje mezi základní a takzvanou zvýšenou úhradou. Jednou z podmínek zvýšené úhrady léku ze zdravotního pojištění je mimo jiné body mass index nad 35 kg/m².

V současné době jsou v ČR registrovány tyto molekuly: exenatid s možností aplikace 2x denně nebo 1x týdně, lixisenatid (1x denně), liraglutid (1x denně) a dulaglutid (1x týdně).

Vztah GLP-1 RA ke kardiiovaskulárním příhodám byl předmětem bezpečnostních kardiiovaskulárních studií ELIXA (lixisenatid), EXSCEL (exenatid jednou týdně), LEADER (liraglutid) a SUSTAIN-6 (semaglutid). Zatímco studie ELIXA a EXSCEL prokázaly kardiiovaskulární bezpečnost exenatidu a lixisenatidu, léky liraglutid a semaglutid vedly k signifikantnímu snížení primárního kombinovaného cíle a úmrtí z KV i veškerých příčin (17). Protože semaglutid zatím není dostupný, měl by být při výběru GLP-1 RA u osoby s vysokým KV rizikem preferován liraglutid.

Pioglitazon

Pioglitazon je v současnosti jediným lékem, který přímým mechanismem zlepšuje citlivost na inzulin, a to působením na jaderný receptor PPAR-gamma. Je použitelný jak v kombinaci s jinými PAD, tak i s inzulinem. Léčba pioglitazonem není spojena se zvýšeným rizikem hypoglykemie, pokud není podáván v kombinaci se sulfonylureou nebo inzulinem.

Typickým vedlejším účinkem pioglitazonu je zvýšení hmotnosti. K tomu pioglitazon přispívá dvěma mechanismy: jednak přímým lipotropickým účinkem v adipocytech, jednak tím, že zvyšuje natrium-retenční účinek inzulinu a vede tak ke vzniku edémů u cca 5 % léčených osob.

V minulosti bylo podezření na vyšší výskyt karcinomu močového měchýře při dlouhodobé léčbě pioglitazonem a v některých evropských zemích byl proto dokonce stažen z trhu. Pokud pioglitazon zajišťuje dobrou kompenzaci diabetu, pak jeho celkové zdravotní benefity zřejmě

převyšují riziko vzniku karcinomu močového měchýře.

Pokud jde o kardiiovaskulární efekt pioglitazonu, studovala jej studie PROactive. Pioglitazon v této studii snížil signifikantně výskyt sekundárního kombinovaného cíle, který zahrnoval celkovou mortalitu, nefatální infarkt myokardu a CMP.

Z hlediska patofyziologie je pioglitazon vhodné zvážit u lidí, kteří mají relativně vysokou glykemii na lačno a nejsou příliš ohroženi hmotnostním přírůstkem. Je však třeba respektovat kontraindikace, a to zejména přítomnost srdečního selhání a osteoporózy.

Glifloziny

Na rozdíl od všech dosavadních léků používaných v diabetologii je účinek gliflozinů nezávislý na hladině a působení inzulinu. Glifloziny blokují sodíko-glukózový ko-transportér 2 v proximálním tubulu nefronu (SGLT-2), čímž omezují reabsorpci glukózy a sodíku v proximálním tubulu ledvin. Tím indukují poměrně značnou glykosurii (v průměru odpad téměř 80 g glukózy denně). Vylučování glukózy je doprovázeno mírně zvýšenou diurézou (cca 400 ml denně) a vyšším odpadem natria s příznivým účinkem na krevní tlak. Glykosurie rovněž reprezentuje trvalou ztrátu energetického substrátu, léčba glifloziny je proto doprovázena poklesem tělesné hmotnosti v řádu několika kilogramů.

Glifloziny jsou účinné v monoterapii i v kombináční léčbě. Účinnost je tím vyšší, čím vyšší je průměrná glykemie. Glykosurii však indukují i u osob s normoglykemií. Glifloziny je možné kombinovat se všemi ostatními antiabiетikami včetně inzulinu. Předpokladem nasazení gliflozinů je dostatečná funkce ledvin (GFR nad 1 ml/s) a dále je doporučeno funkci ledvin monitorovat.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky gliflozinů patří mykotické genitální infekce pramenící z trvalé glykosurie. Léčba je zpravidla lokální a většinou nevede k přerušení ani ukončení podávání gliflozinů. Je rovněž vhodné aktivně sledovat příznaky ortostatické hypotenze a eventuálně upravit souběžnou diuretickou léčbu, zejména u starších jedinců.

Do klinické praxe jsou v současné době zavedeny tři molekuly, a to dapagliflozin, empagliflozin a kanagliflozin.

Zatímco kardiiovaskulární studie s dapagliflozinem stále probíhá, již v roce 2015 byla publikována studie EMPA-REG OUTCOME, kte-

rá prokázala, že léčba empagliflozinem signifikantně snížila výskyt primárního cíle o 14 % (18). Došlo zejména ke snížení výskytu úmrtí z kardiovaskulárních příčin o 38 %, signifikantní byl však i efekt na snížení mortality z jakýchkoli příčin o 32 % a snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání o 35 %. Šlo o první studii s primárně antidiabetickým lékem, která prokázala superioritu v účinku na kardiovaskulární ukazatele. Další výsledky studie EMPA-REG OUTCOME vyvrátily obavy z poškození ledvin při používání empagliflozinu, naopak prokázaly významnou nefroprotektivitu tohoto léku.

V roce 2017 byly publikovány výsledky programu CANVAS s kanagliflozinem. I tento výzkumný program prokázal pozitivní efekt kanagliflozinu na kompozitní primární cíl, renální parametry a výskyt srdečního selhání. Kanagliflozin však na rozdíl od empagliflozinu neovlivnil celkovou ani kardiovaskulární mortalitu. Během léčby kanagliflozinem byl navíc pozorován zvýšený výskyt amputací nohy pod kotníkem (19).

Výsledky studie EMPA-REG OUTCOME vyvolaly vlnu spekulací o mechanismech protektivního účinku empagliflozinu. Jedná se zřejmě o kombinaci mnoha mechanismů, které zahrnují zejména osmotickou diurézu, snížení plasmatického objemu, snížení retence sodíku, snížení glykemie a současně snížení inzulinemie a posun ke zvýšené utilizaci ketolátů v myokardu (20). Zatímco některé efekty jsou společné celé lékové skupině, některé protektivní mechanismy jsou zřejmě pro empagliflozin jedinečné. Na základě výsledků studie EMPA-REG OUTCOME doporučuje Evropská kardiologická společnost nasazení empagliflozinu u pacientů s DM2T nezávisle na hladině HbA1c jako prevenci ne-

bo oddálení srdečního selhání a k prodloužení života (21).

Současné trendy léčby inzulinem

I přes využití moderních antidiabetik řada osob s diabetem 2. typu potřebuje inzulin k dosažení uspokojivé metabolické kompenzace. Inzulin může být použit v kterémkoli stadiu diabetu 2. typu. Oddalování inzulinové terapie vede k vyčerpávání sekreční kapacity beta buněk mechanismem glukotoxicity, a tím ke snížení úspěšnosti veškeré další léčby diabetu.

S rozmachem dlouhodobě účinkujících inzulinových analog se do popředí dostává léčba kombinací bazálního inzulinu a perorálních antidiabetik. Jedná se o léčbu s relativně nízkým rizikem hypoglykemie, která je pro nemocné přijatelná i z hlediska začlenění do běžného denního režimu.

Ačkoli u řady nemocných je intenzifikovaný inzulinový režim nenahraditelný, u jiných lze podobných výsledků HbA1c dosáhnout pomocí kombinace bazálního inzulinu a GLP-1 RA. Výhodou této kombinace je nižší riziko hypoglykemie a hmotnostní úbytek. V České republice je dostupná i fixní kombinace liraglutidu a inzulinu degludec v jednom aplikátoru.

Inzulin je používán v individuálně stanovené dávce. Počáteční dávka je zpravidla 0,2 U/kg tělesné hmotnosti (1). K dosažení cílové kompenzace je vždy nutná titrace dávky. Při léčbě bazálním inzulinem je titrace založená na dosažení cílové lačné glykemie při nepřítomnosti hypoglykemie. Titrací schéma bylo zjednodušeno tak, aby umožňovalo pacientovi samostatnou titraci s využitím hodnot ze selfmonitoringu lačné glykemie. Účinnost inzulinové terapie je tím vyšší, čím intenzivnější

je zapojení pacienta do léčebného procesu. Vedení léčby inzulinem tedy vyžaduje podrobnou edukaci pacienta a následnou péči celého diabetologického týmu.

Závěr: Kam kráčí diabetologie?

Diabetologie kráčí vstříc lidem, kteří trpí diabetem 2. typu. Nabízí takovou léčbu chronické progresivní poruchy, která koriguje nejen odchylky metabolické, ale zlepšuje i kardiovaskulární zdraví a celkovou prognózu nemocných.

Přitom se čím dál více prosazují takové léčebné režimy, které nemocný může snadno začlenit do běžného rodinného a pracovního života. Zvláštní pozornost je věnována prevenci hypoglykemií, které jsou negativně vnímány z hlediska zdravotních rizik i jako faktor snižující kvalitu života.

Při léčbě diabetu je člověk trpící diabetem vnímán jako partner diabetologického týmu. Na jedné straně spolurozhoduje o výběru léčebného režimu, na druhé straně se očekává jeho aktivní zapojení do léčby formou nefarmakologických opatření. I přes impozantní výsledky lékových studií je nutné konstatovat, že bez zásadní úpravy stravování, bez vhodného zvýšení fyzické aktivity a bez selfmonitoringu glykemií je cílové kompenzace obtížné dosáhnout. Edukace je vnímána jako most k lepšímu pochopení nemoci, k účinné změně životního stylu a k adherenci k celoživotní farmakoterapii.

Potenciál moderní antidiabetické léčby lze nejlépe využít u těch pacientů, kteří za sebou nemají dlouhé období špatně kompenzovaného diabetu. Vhodně načasované předání nemocného do péče diabetologického týmu zůstává i dnes jedním z klíčů k dlouhodobě úspěšné léčbě diabetu 2. typu.

LITERATURA

1. Česká diabetologická společnost ČLS JEP. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu [online]. 2017-08-01. Dostupné z: www.diab.cz/dokumenty/standard_lecba_dm_typ_II.pdf
2. ÚZIS ČR. Zdravotnická ročenka České republiky 2016 [online]. ÚZIS ČR, Praha 2017. ISSN 1210-9991. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/system/files/zdrroccz2016.pdf>
3. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 2016; 59: 2298. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4065-6>
4. OECD. Cardiovascular Disease and Diabetes: Policies for Better Health and Quality of Care, OECD Health Policy Studies [online]. OECD Publishing, Paris 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1787/9789264233010-en>

5. de Pablos-Velasco P, et al. Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Jan; 80(1): 47–56. doi: [10.1111/cen.12119](https://doi.org/10.1111/cen.12119)
6. The DCCT/EDIC Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643–2653. doi: [10.1056/NEJMoa052187](https://doi.org/10.1056/NEJMoa052187)
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HAW, Matthews DR. Long-Term Follow-up after Tight Control of Blood Pressure in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1565–1576. doi: [10.1056/nejmoa0806359](https://doi.org/10.1056/nejmoa0806359)
8. Tancredi M, et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 1720–1732.
9. Genuth S, Ismail-Beigi F. Clinical Implications of the ACCORD Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012; 97(1): 41–48. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1679>

10. Inzucchi SE, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient – Centered Approach. *Diabetes Care* 2015; 38: 140–149. doi: [10.2337/dc14-2441](https://doi.org/10.2337/dc14-2441)
11. AACE/ACE Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm 2017 [online]. *Endocr Pract* 2017; doi: [10.4158/EP161682.CS](https://doi.org/10.4158/EP161682.CS)
12. Svačina Š. Antidiabetika – historie, současnost a perspektivy. Praha: Axonite CZ 2016.
13. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care* 2018; 41(Supplement 1): S73–S85. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-S008>
14. Schwartz SS, et al. The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the b-Cell–Centric Classification Schema. *Diabetes Care* 2016; 39: 179–186. doi: [10.2337/dc15-1585](https://doi.org/10.2337/dc15-1585)

15. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial [online]. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30317-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30317-0)

16. Patel A, et al. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2008. 358(24): 2560–2572.

17. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322.

18. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128.

19. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925

20. Sattar, N, McLaren J, Kristensen SL, et al. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia* 2016; 59: 1333. doi:10.1007/s00125-016-3956-x

21. Ponikowski P, et al. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129–2200. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>