

závislý na glykemii, je tím vyšší, čím vyšší je glykemie. Riziko hypoglykemie je také proto velmi malé, což je v léčbě seniorů výhodné. Glifloziny jsou primárně osmotická diuretika. Účinek je úměrný dávce léčivé látky a aktuální glykemii. Glifloziny snižují tělesnou hmotnost průměrně o 3 kg, snižují také krevní tlak. Navozená diuréza a z klinického hlediska jistě přínosné snížení krevního tlaku však vedou k velmi zvýšené opatrnosti u seniorů, neboť jsou vulnerabilní (snížený pocit žízně, snížená výbavnost ortostatických reflexů, syndrom instability, zvýšená kostní vulnerabilita). Nežádoucí účinky jsou většinou nezávažné (mykotické infekce genitálu), opatrnosti je třeba s ohledem na navozenou diurézu s možností rozvoje dehydratace, ortostatické hypotenze. Tyto nežádoucí účinky terapie jsou rizikové zejména u seniorů.

Glifloziny jsou registrovány pro použití jako antidiabetika, pro prevenci a léčbu manifestního srdečního selhání, pro léčbu pacientů s chronickým onemocněním ledvin, neboť efektivně prevenují progresi poklesu glomerulární filtrace. Účinek gliflozinů není vázán na přítomnost inzulínu ani jeho receptoru, lze je tedy použít v jakémkoliv stadiu vývoje diabetu 2. typu u všech pacientů, kteří mají zachovalou funkci ledvin. Jsou tedy efektivní i po delším průběhu diabetu 2. typu, na rozdíl od přímých sekretagog. Empagliflozin, dapagliflozin a kanagliflozin snížily riziko kardiovaskulárních příhod (týká se zejména celkové mortality, kardiovaskulární mortality, manifestace srdečního selhání, vliv riziko cévních mozkových příhod je neutrální) a prokázaly zpomalení poklesu glomerulární filtrace.

Inzuliny a jejich fixní kombinace

Indikace k chronické terapii inzulínem jsou tři základní: vyhasnutí sekrece inzulínu (diabetes mellitus 1. typu, LADA), terminální fáze vývoje diabetu 2. typu s absolutním snížením sekrece inzulínu, relativní insuficience účinku endogenního inzulínu u nemocných s významnou inzulínovou rezistencí. Léčba exogenním inzulínem je vždy, a to i při využití nejnovějších analog a technologických pomůcek, zatížena zvýšeným rizikem hypoglykemie.

Jestliže ještě v nedávné době byl diabetik 1. typu dožívající se seniorního věku relativně vzácnou situací, s pokročilými možnostmi prevence pozdních kolokací je tato situace celkem běžná. Tito nemocní jsou obvykle léčeni režimem bazálních a bolusových dávek. Rozšířilo se také povědomí o nosologické jednotce LADA. Nemocní i při zachovalé zbytkové sekreci inzulínu mívají větší prospěch z intenzifikované léčby inzulínem. Naprostá většina pacientů vyššího věku, kteří potřebují dosažení cílové kompenzace, však mají zachovalou inzulínovou sekreci, proto je inzulín racionálně indikovaný v kombinované terapii. Preferenčním režimem byla do nedávné doby jedna dávka dlouhodobě účinného inzulínového analogu (inzulín glargin, inzulín degludek). V současnosti je upřednostňována léčba fixní kombinací dlouhodobě účinného analogu s agonistou receptoru pro GLP-1. Tato léčba je velmi výhodná u seniorů, neboť proti terapii inzulínem samotným je bezpečnější a dostatečně účinná (15). Dlouhodobě účinný analog snižuje glykemii nalačno, což snižuje celodenní glykemický profil, liraglutid pak komplementárně doplňuje efekt fixní kombinace o snížení zejména glykemie postprandiálně. Navíc pak svým anorektickým efektem snižuje pravděpodobnost vzestupu hmotnosti, který je terapii inzulínem vlastní. Léčba je význam-

ně bezpečnější a účinnější v porovnání s léčbou bazálním inzulínovým analogem samostatně (16). Klasické premixované inzuliny nahrazuje nová fixní kombinace inzulínu degludek a inzulínu aspart (IdegAsp) v poměru 30/70. Klinické studie provedené u seniorů nejsou k dispozici, nicméně z naší zkušenosti můžeme zmínit výhodu ve flexibilitě podávání (s ohledem na poločas účinku bazálního analogu je možné během dne podávat nepravidelně, pouze ve vztahu k příjmu největšího objemu sacharidů). Vbrzku bude k dispozici icodek, což je inzulínový analog s prodlouženým účinkem, který umožňuje aplikaci jednou týdně. Dále pak jeho fixní kombinace se semaglutidem (IcoSema).

Kardiovaskulární bezpečnost antidiabetik u pacientů vyššího věku

V České republice se v minulých dekádách (době předcovidové) mortalita diabetiků neléčených inzulínem shodovala s nediabetickou populací shodného věku, což bylo přelomové zjištění, neboť se tradovalo, že diabetici mají 2–4x vyšší kardiovaskulární mortalitu. V roce 2021 byl medián věku léčených antidiabetiky 69 let, celkem byla antidiabetika předepisována 813 672 pacientům (17).

Jestliže prvotním imperativem bylo získání průkazu kardiovaskulární bezpečnosti antidiabetické terapie obecně, v poslední době byla snaha prokázat i bezpečnost terapie novými třídami antidiabetik (gliptiny, glifloziny, injekční inkretiny) i u seniorů. Starší léčba diabetu (sulfonylurea) byla osvědčeným a účinným prostředkem ke snížení glykemie, byla ale zatížena vysokým rizikem hypoglykemie. Nejnebezpečnější molekula – glibenklamid – byla opuštěna. Nové třídy antidiabetik byly preferovány v první fázi zejména pro minimální riziko hypoglykemie (které je veskrze shodné s placebem) (18). Proto bylo zřejmé, že právě senioři, jako nejvulnerabilnější populace k rizikům vyplývajícím z hypoglykemie, mohou být preferovanou skupinou pro nová antidiabetika. Senioři nejsou obvykle zahrnováni do populace studií fáze IV, neboť většinou je horní hranice pro vstup okolo 65 let. Bylo zapotřebí získat i důkazy vztahující se ke kardiovaskulární bezpečnosti u seniorů. Ve vztahu k hodnocení kardiovaskulární bezpečnosti nejsou, až na vzácné výjimky, k dispozici prospektivní, randomizované a dvojitě zaslepené studie, které by byly primárně metodicky koncipovány pro populaci starší 65 let. V naprosté většině případů se tedy jedná o analýzy provedené buď post hoc, nebo podle prespecifikovaného protokolu (v poslední době).

Kardiovaskulární bezpečnost nových antidiabetik u seniorů

Bezpečnost gliflozinů potvrzuje metaanalýza cílená na populaci seniorů (18), nicméně na otázku nejlépe odpovídá komplexní metaanalýza hodnotící kardiovaskulární bezpečnost u pacientů seniorů týkající se léčby gliptiny, glifloziny a GLP-1RA (19). Metaanalýza zahrnuje výsledky z 11 studií s celkem 93 502 pacienty. Hodnotí konzistenci subanalýzy pro populaci ≥ 65 roků v porovnání s celkovými výsledky, resp. s mladšími osobami. Základním posuzovaným parametrem jsou tzv. velké kardiovaskulární příhody (MACE; akutní infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a úmrtí z kardiovaskulárních příčin). V porovnání se standardní terapií GLP-1RA snižují riziko MACE statisticky významně o 18 %, glifloziny také významně, a to o 10 %. Metaanalýza provedená pro soubor nemocných starších 75 let přinesla podobné výsledky.