

Nefroprotektce nejen u pacientů s DM2T

MUDr. Igor Karen
VPL a diabetolog
Benátky nad Jizerou

Cyklus seminářů Léčba diabetika v praxi



Glifloziny – SGLT-2 inhibitory

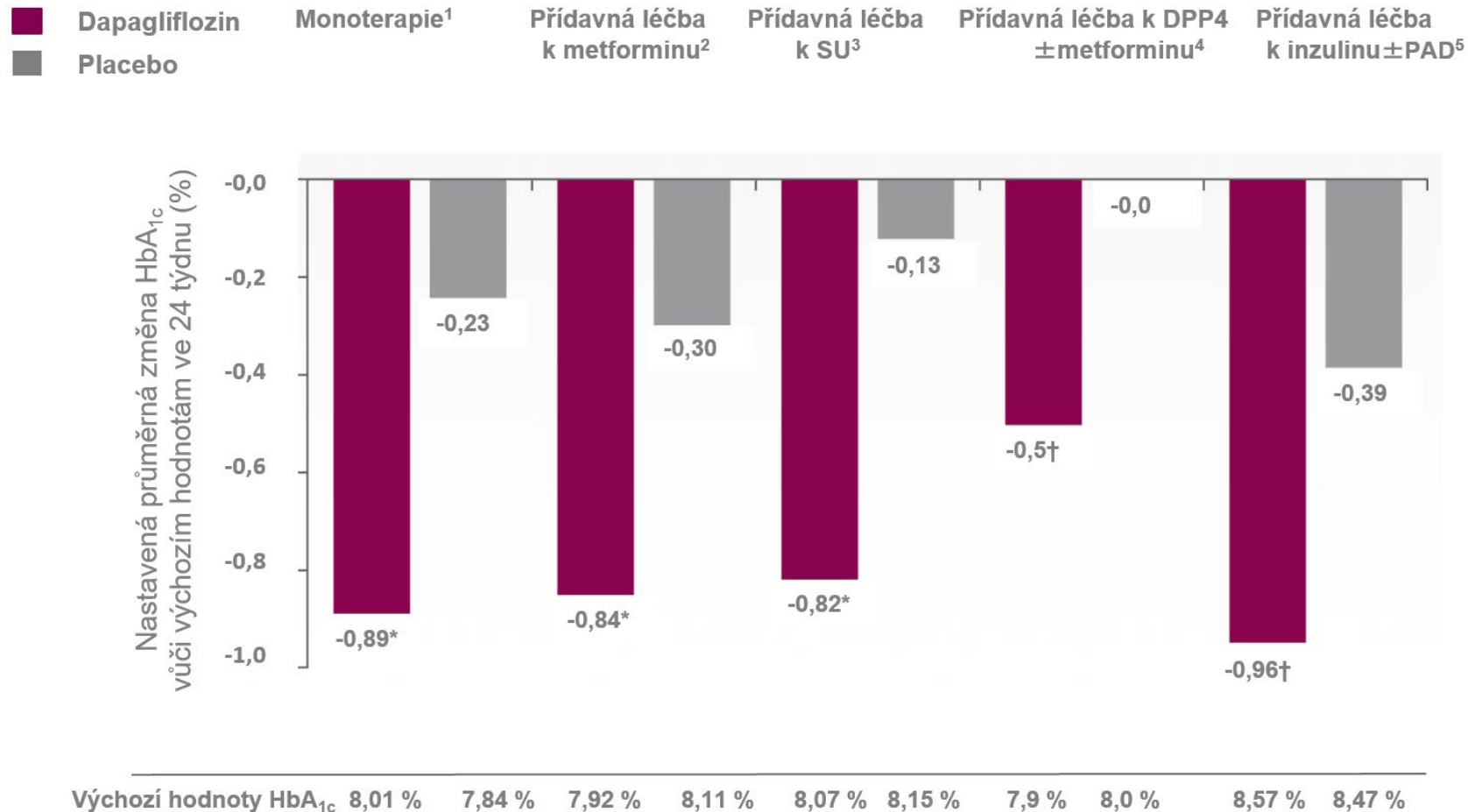
➤ SGLT-2 inhibitory....HISTORIE

- 1...Nejdříve vyvinuty pro léčbu DM2T začaly se používat DIA, INT
- 2...Zlepšení nefrologických parametrů...začaly se používat NEFRO, INT
- 3....Zlepšení kardiálních parametrů...začaly se používat KARDIO, INT

1.Dušejovská M et al. Dyslipidemie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. AtheroRev 2019; 4(3): 153–158; 2.<https://www.dialyza.cz/cs/aktuality>.
3.Dušejovská M. et al. Etiologie a management dyslipidemie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Vnitr Lek 2020, 66(5):275-281;
4.Rychlík I a Lopot F.Statistická ročenka dialyzační léčby v ČR 2019.Dopstuné na <https://www.nefrol.cz/odbornici/dialyzacni-statistika>;
5.Vachek J et al. Interni Med. 2012; 14(3): 107–110.

Glifloziny – SGLT-2 inhibitory

➤ Dapagliflozin: snížení HbA1c v monoterapii nebo v kombinaci s běžnými antidiabetiky



*Statisticky významné vs. placebo s využitím Dunnett'sovy korelace ($p < 0,0001$); †Statisticky významné vs. placebo ($p < 0,0001$); ‡Statisticky významné vs. placebo ($p < 0,001$). PAD = perorální antidiabetika

1. Ferrannini E, et al. *Diabetes Care* 2010;**33**:2217–24; 2. Bailey CJ, et al. *Lancet* 2010;**375**:2223–33; 3. Strojek K, et al. *Diabetes Obes Metab* 2011;**13**:928–38; 4. Jabbour SA, et al. *Diabetes Care* 2014;**37**:740–50; 5. Wilding JPH, et al. *Ann Intern Med* 2012;**156**:405–15.

Chronické onemocnění ledvin - Chronic Kidney Disease (CKD)

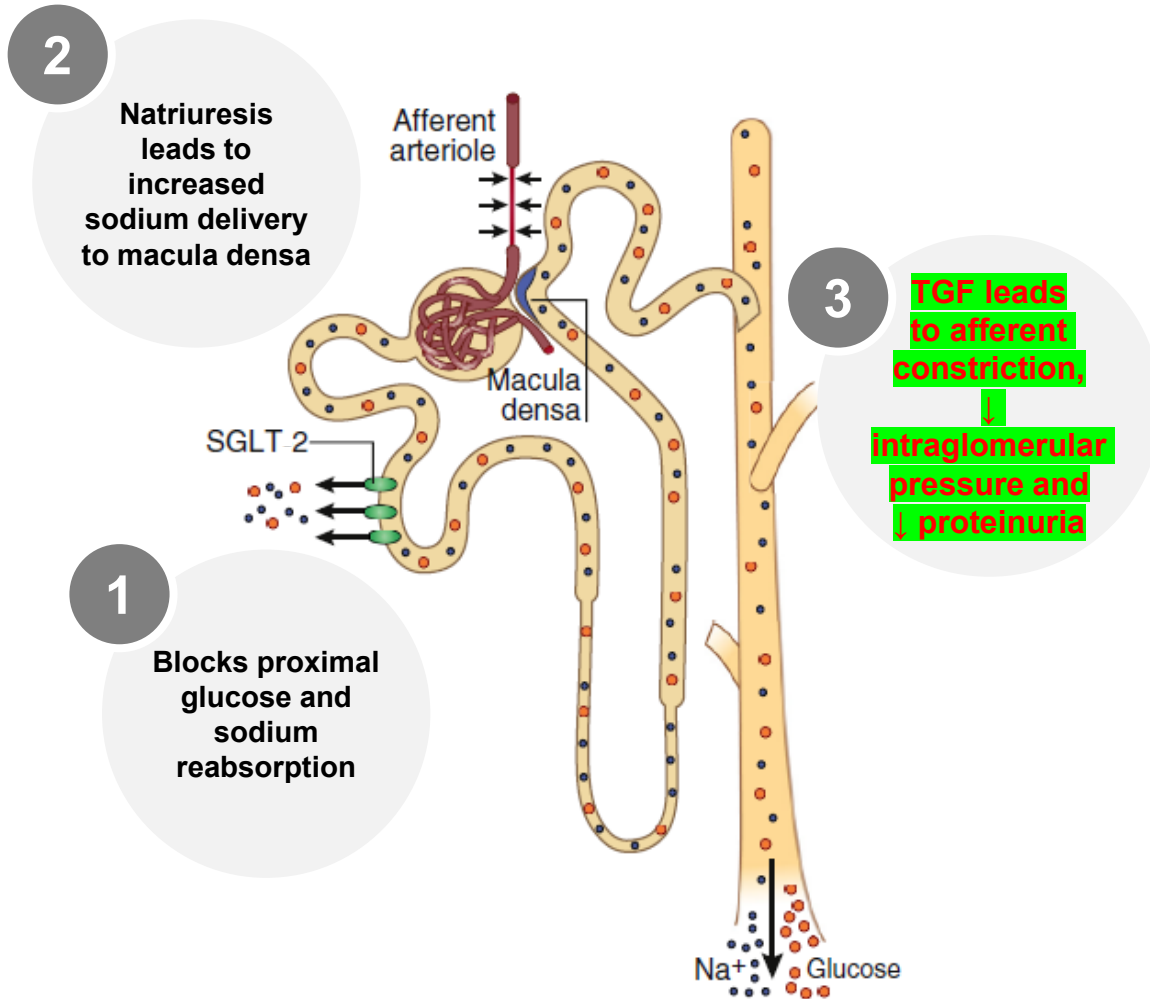
CKD - celosvětový závažný zdravotní problém s dalekosáhlými medicínskými, sociálními a ekonomickými dopady¹

- **Pacienti s CKD jsou ve vysokém KV riziku: 8 -10x vyšší riziko KV mortality³**
 - **Ireverzibilní, progredující onemocnění, které může končit selháním ledvin s nutností RRT**
 - Počet pacientů vyžadujících RRT - cca 5 milionů lidí celosvětově ⁴
 -
 - **Dosavadní možnosti léčby byly nedostatečné⁷⁻¹⁰**
 - Až do nedávna byly jedinými skupinami léků s prokázaným účinkem na zpomalení progresu CKD
- ACEi a ARBs**

RRT- renal replacement therapy – náhrada funkce ledvin (dialýza, transplantace)

1.Vachek J et al. Interni Med. 2012; 14(3): 107–110; 2.GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. *Lancet*. 2020;395:709-733; 3. Couser WG et al. Kidney International.2011; 80: 1258–1270; 4.Liyanage T et al. *Lancet*. 2015;385:1975-1982; 5. ISN, ASN, ERA-EDTA: The hidden epidemic. June 27, 2018; 6. Stevens LA, Fares G, Fleming J, et al. Low rates of testing and diagnostic codes usage in a commercial clinical laboratory: evidence for lack of physician awareness of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:2439-2448; 7.Ruggenenti P et al. *Lancet*. 1999;354:359-364. 8. Hou FF et al. *N Engl J Med*. 2006;354:131-140. 9. Brenner BM et al. *N Engl J Med*. 2001;345:861-869. 10. Lewis EJ et al. *N Engl J Med*. 2001;345:851-860.

Mechanismus renoprotektivního účinku SGLT2i



SGLT2i částečně zablokují reabsorpci glukózy a sodíku (Na), zvýší se koncentrace glukózy a Na v primární moči.

Na zvýšenou koncentraci Na v primární moči zareaguje macula densa a navodí obnovení TGF, jejíž následkem dojde k vasokonstrikci dilatované přívodné tepénky a následně ke snížení intraglomerulárního tlaku a glomerulární filtrace se vrací do normálu, sníží se proteinurie.

Situace v ČR

- Dle světových statistik lze predikovat, že v ČR je **přibližně 1.000 000 – 1.500 000 pacientů s CKD¹**
- Podle odhadů trpí **každý desátý Čech** onemocněním ledvin
- **A po 75. roce života je to již každý druhý²**
- **Od roku 2009 stoupl počet pacientů závislých na dialyzační péči o 20 %²**

1.Dušejská M et al. Dyslipidemie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. AtheroRev 2019; 4(3): 153–158; 2.<https://www.dialyza.cz/cs/aktuality>.

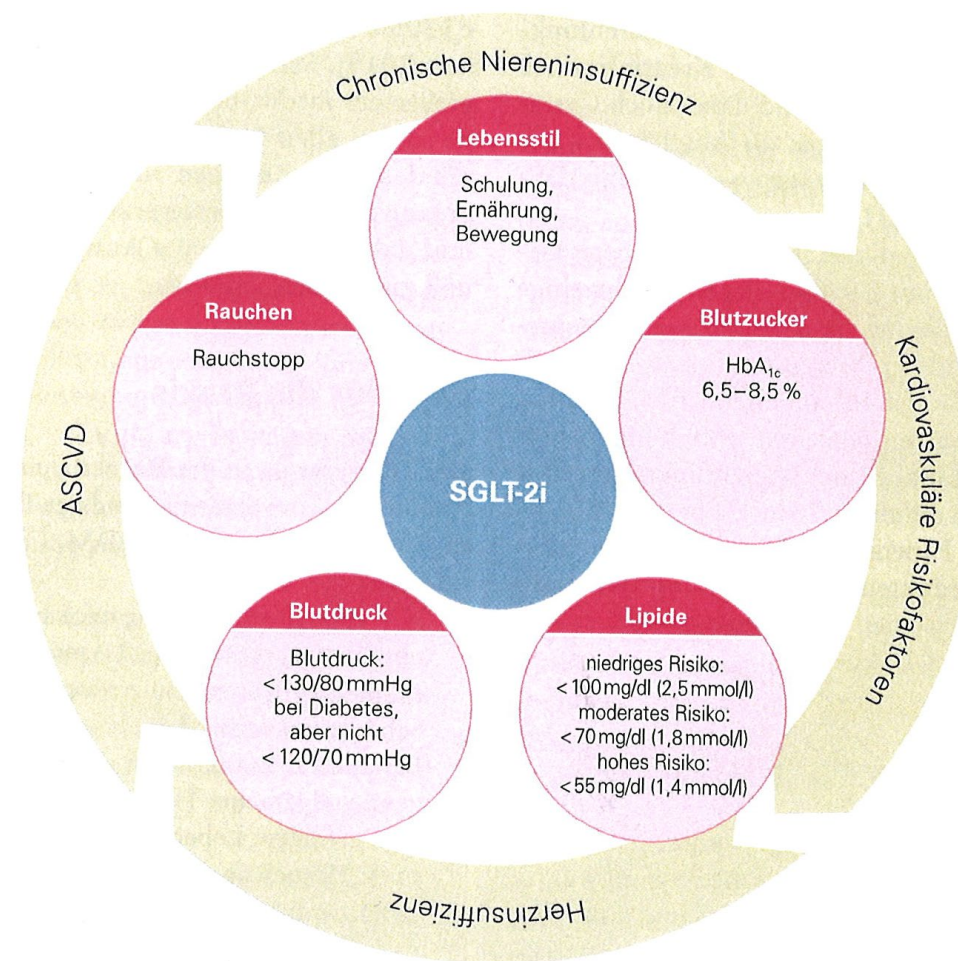
3.Dušejská M. et al. Etiologie a management dyslipidemie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Vnitr Lek 2020, 66(5):275-281;

4.Rychlík I a Lopot F.Statistická ročenka dialyzační léčby v ČR 2019.Dopstuné na <https://www.nefrol.cz/odbornici/dialyzacni-statistika>;

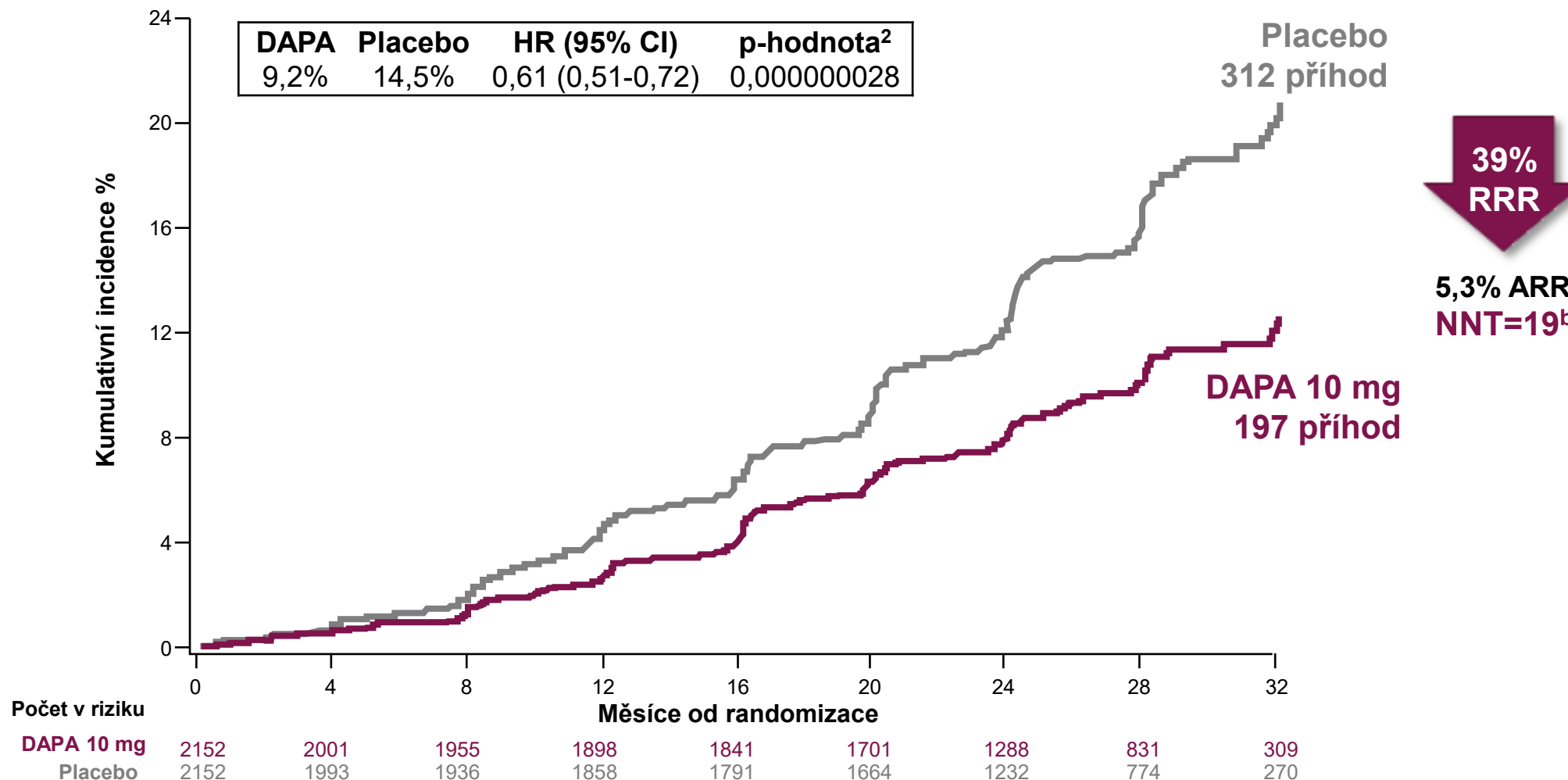
5.Vachek J et al. Interni Med. 2012; 14(3): 107–110.

Terapeutická opatření zpomalující progresi CKD

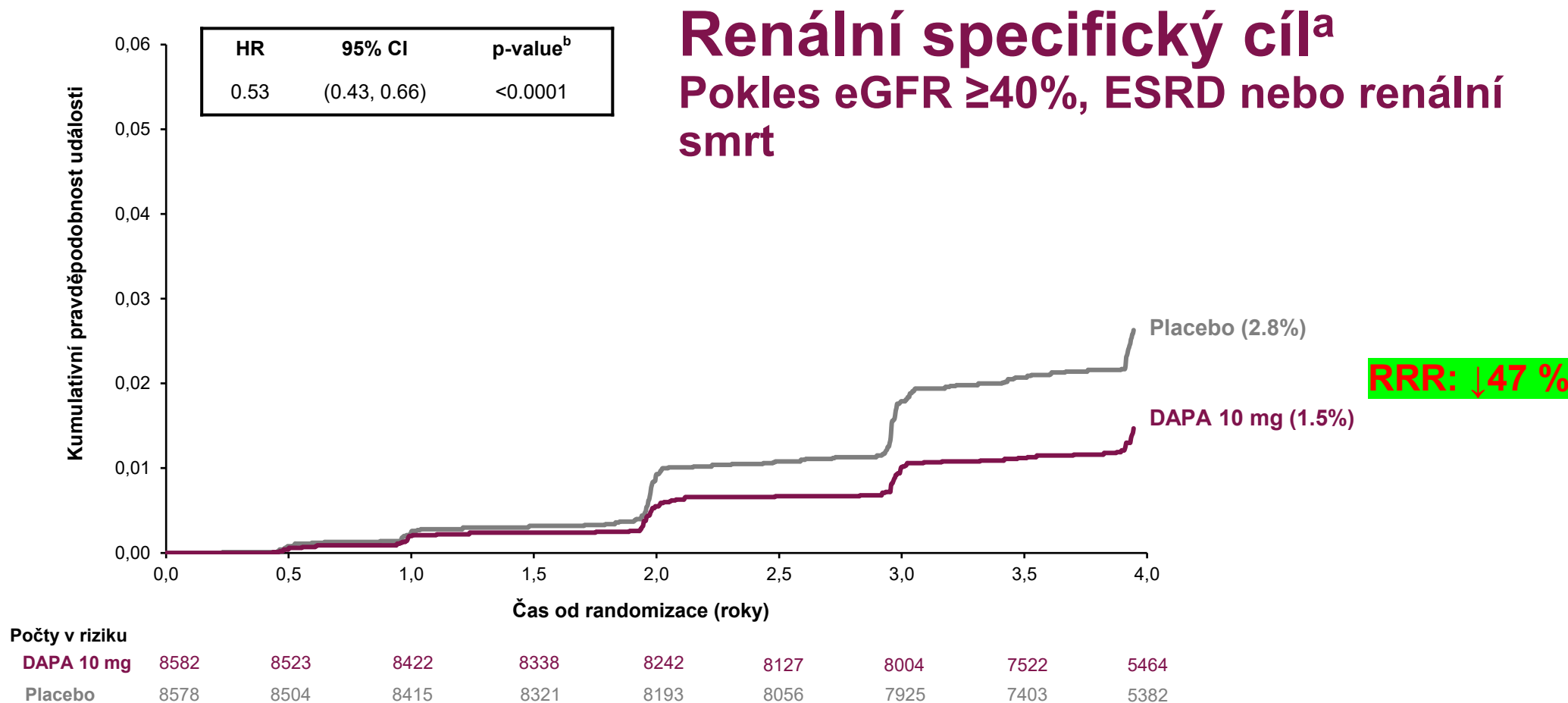
- Blokáda systému RAAS
- **SGLT2 inhibitory**
- Léčba hyperlipidemie u nemocných v riziku KVK
- Kontrola glykémie
- Dieta s omezením bílkovin (0,6-0,8 g/kg), omezení soli (5g/den)
- Přerušení kuřáckého návyku
- Pohybová aktivita
- **Vyšetřovat MA minimálně 1x ročně u AH, DM, PDM.**



Studie DAPA-CKD: primární složený cíl: ≥50% setrvalé snížení eGFR, ESKD, renální nebo KV smrt



Studie DECLARE-TIMI: ověřená renoprotekce dapagliflozinu



^aPrespecified exploratory endpoint; ^bBecause the trial met only one of its dual primary outcomes for superiority (CV death or hospital admission for heart failure), all other analyses of additional outcomes should be considered hypothesis generating only. No. at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period.

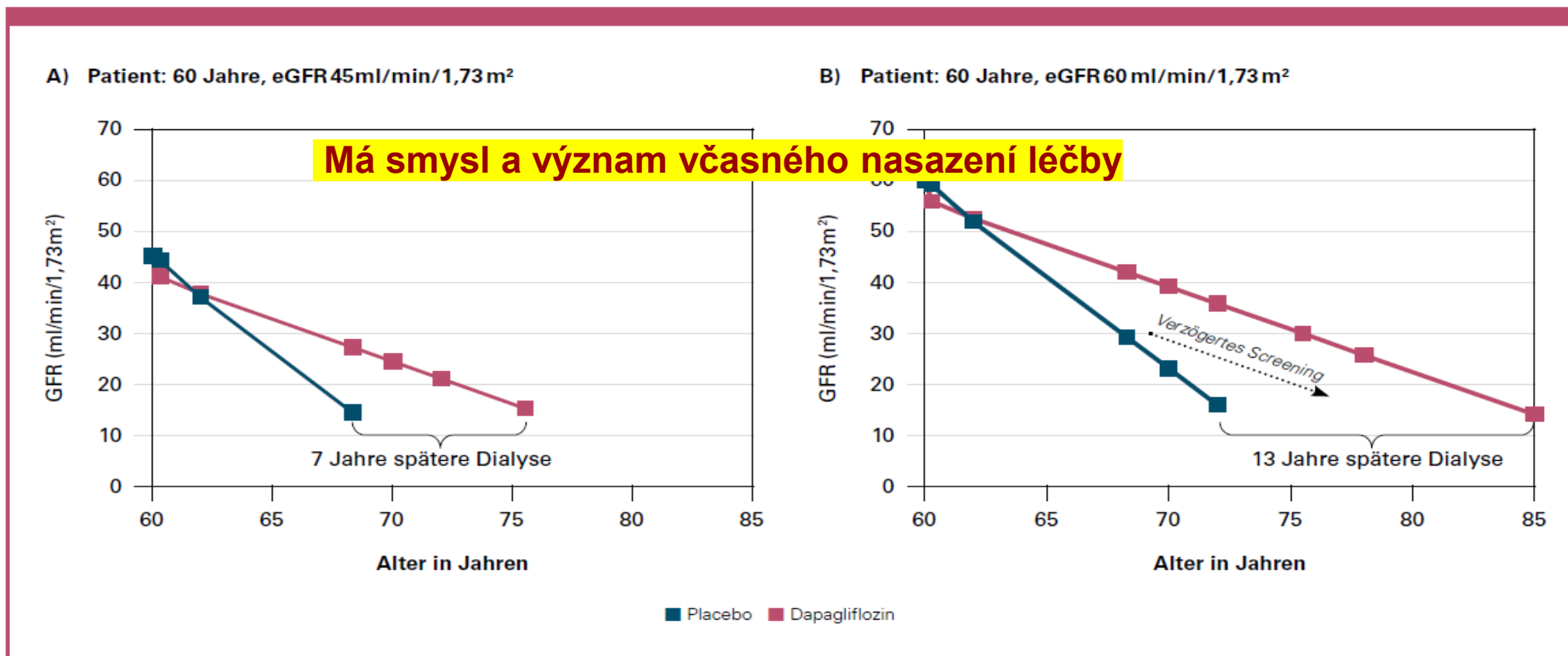
DAPA = dapagliflozin; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESRD = end-stage renal disease; HR = hazard ratio; RRR = relative risk reduction
Mosenson O et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:606-617.

Studie DECLARE – randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická, placebem kontrolovaná studie fáze 3. Pacienti byli randomizováni pro užívání Forxiga (dapagliflozin 10 mg 1x denně) či placebo. Primární cíle studie DECLARE: MACE a kompozitní cíl snížení KV mortality a hospitalizace pro srdeční selhání. Kompozitní cíl snížení KV mortality a hospitalizace pro srdeční selhání snížen o 17% (95% CI, 0,73 - 0,95; p=0,005). Pro MACE nebyla prokázána superiorita dapagliflozinu ve srovnání s placebem (p = 0,172)

Nová možnost oddálení dialýzy

STUDIE DAPA-CKD /nasazený dapagliflozin či placebo/ ...

modelový příklad založený na studijní populaci



Ve studii DAPA CKD byl pozorován menší roční průměrný pokles eGFR u dapagliflozinu ($-1,67 \pm 0,11$ ml/min/1,73m²) než u placeba ($-3,59 \pm 0,11$ ml/min/1,73m²) tj. rozdíl v poklesu 1,92 ml/min/1,73m² za rok (95% CI, 1.61 - 2.24). Pokud tento rozdíl v poklesu ilustrujeme ve grafu u dvou teoretických pacientů s počátečním eGFR 45 ml/min/1,73m² a 60 ml/min/1,73m² můžeme zjednodušeně odhadnout rozdíl v čase do selhání ledvin. Modelový příklad je založen na studijní populaci a nezohledňuje další případné vlivy, které ovlivňují prognózu pacienta a progresi CKD.

Změna úhradových podmínek pro pacienty s DM2 a CKD – NOVĚ bez limitu albuminurie¹



Pacient s CKD a DM2

eGFR 0,42 – 1,25 ml/s/1,73 m²
(25 - 75 ml/min/1,73 m²)



Frekvence monitorování pacienta (počet za rok) podle kategorií GF a albuminurie				Hodnota přetrvávající albuminurie popis a rozsah		
				A1	A2	A3
Hodnota GFR (ml/min/ 1,73m ²) popis a rozsah	G1	normální až mírně zvýšená	≥90 ml/min	≥1,5 ml/s		
					normální	středně vysoká
					až mírně zvýšená	velmi vysoká
					<30 mg / g	>300 mg / g
					<3 mg / mmol	>30 mg / mmol
					30-300 mg / g	
					3-30 mg / mmol	
					3	4+
					4+	4+

bez ohledu na hladinu HbA1c¹

0,42 - 1,25 ml/s/1,73 m²
(25 - 75 ml/min/1,73 m²)

Nové podmínky úhrady platné pro balení 30 a 90 tablet, preskripční omezení: NEF, DIA, END, INT.

Dapagliflozin je hrazen jako přídatná terapie u dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) v rozmezí 0,42-1,25 ml/s/1,73 m² (25-75 ml/min/1,73 m²) léčených stabilní dávkou inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátoru receptoru typu 1 pro angiotenzin II (ARB), pokud není terapie těmito přípravky kontraindikována, kteří mají diabetes mellitus 2. typu a/nebo poměr albumin/kreatinin v moči v rozmezí 22,6-565 mg/mmol (200-5000 mg/g).

CKD – popis a rozsah	G2	mírně snížená	89	1-1,49	1 pokud CKD		
					1	2	3
	G3a	m	45-59	0,75-0,99	1	2	3
		írně až středně snížená					

¹ NEF – nefrolog; GF – glomerulární filtrace; NEF – nefrolog; DIA – diabetolog; END – endokrinolog;

² [https://detail.php?spzn=SUKLSI43%2F2023.](#)

Chronické onemocnění ledvin

NOVÉ podmínky úhrady platné od 1. 12. 2023¹



Pacient s CKD a DM2

eGFR 0,42 - 1,25 ml/s/1,73 m²
(25 - 75 ml/min/1,73 m²)



Pacient s CKD bez DM2

eGFR 0,42 - 1,25 ml/s/1,73 m²
(25 - 75 ml/min/1,73 m²)

a

UACR 22,6 - 565 mg/mmol
(200 - 5000 mg/g)

Nové podmínky úhrady platné pro balení 30 a 90 tablet, preskripční omezení: NEF, DIA, END, INT.

Dapagliflozin je hrazen jako přídatná terapie u dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) v rozmezí 0,42-1,25 ml/s/1,73 m² (25-75 ml/min/1,73 m²) léčených stabilní dávkou inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátoru receptoru typu 1 pro angiotenzin II (ARB), pokud není terapie těmito přípravky kontraindikována, kteří mají diabetes mellitus 2. typu a/nebo poměr albumin/kreatinin v moči v rozmezí 22,6-565 mg/mmol (200-5000 mg/g).

KD – chronické onemocnění ledvin; DM2 – diabetes mellitus 2. typu; UACR – poměr albumin kreatinin v moči; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrační rychlost; GF – glomerulární filtrace; NEF – nefrolog; DIA – diabetolog; END – endokrinolog; INT – internista.

Reference: 1. Rozhodnutí o ukončení správního řízení SUKL SI 43/2023. 2023 [cit. 2023-11-08]. Dostupné z: <https://www.vizik.cz/jak-udelat-uzavreni-procesu-jednani.php?spzn=SUKL%2F43%2F2023>.

Jaké jsou možnosti léčby pacientů s CHRI 2.st. a vyšší v ordinaci VPL ??

- Při nálezu již 2.stupně a vyšší CHRI tj. 75.ml/min = 1,25 ml/sec a nižší:
- Je vhodné zvážení nasazení moderní terapie molekuly **dapagliflozinu**, která má nefroprotektivní účinky tím, že zlepšuje eGFR jak u pacientů s DM, tak i u pacientů bez DM.
- **Indikace z nefrologické (CHRI 2.stupně a vyšší) indikace není vázána na hladinu HbA1c**
- Dapagliflozin může „nasadit“ specialista: KAR, DIA, NEFRO, INT a ENDO
- **Indikace z diabetologické indikace je vázána na hladinu HbA1c 60 mmol/mol**

Diagnostika srdečního selhání – důležitá role VPL

Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře

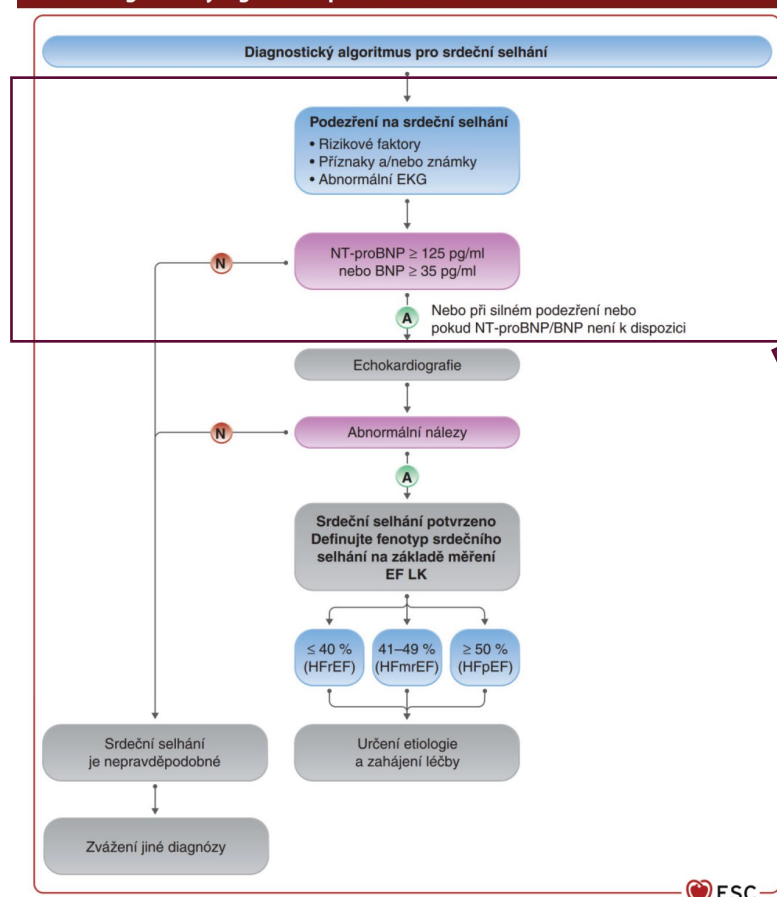
 **CHRONICKÉ SRDEČNÍ SELHÁNÍ**

Autoři:
Prof. MUDr. Miloš Táborský, M.D., Ph.D., FESC, FACC, MBA
Česká kardiologická společnost
Prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA
Česká kardiologická společnost
Prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.
Česká kardiologická společnost
Doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc.
Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

NOVELIZACE 2023

 Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře
Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, Sokolská 31, Praha 2

Obr. 1: Diagnostický algoritmus pro srdeční selhání



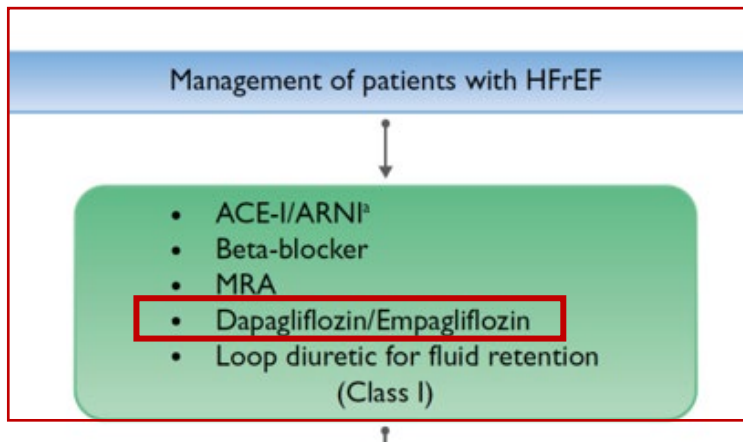
Tabulka 4: Typické příznaky a nálezy u chronického srdečního selhání

Symptomy	Fyzikální známky
Typické	Více specifické
Dušnost Ortopnoe Paroxysmální noční dušnost Snižovaná tolerance cvičení Únava, unavenost, prodloužení času na zotavení po cvičení Otoky kotníků	Zvýšený jugulární žilní tlak Hepatojugulární reflux Třetí srdeční ozva (cvalový rytmus) Laterálně posunutý úder srdečního hrotu
Méně typické	Méně specifické
Noční kašel Sípání Pocit plnosti (nadmávání) Ztráta chuti k jídlu Zmatenost (zejména u starších lidí) Deprese Palpitace Závrat Synkopa Bendopnoe	Nárůst hmotnosti (> 2 kg/týden) Hubnutí (u pokročilého HF) Kachexie Šelest na srdci Periferní otoky (kolem kotníků, sakrální a skrotální) Plicní chrůpky Pleurální výpotek Tachykardie Nepravidelný puls Tachypnoe Cheynovo-Stokesovo dýchání Hepatomegalie Ascites Chladné končetiny Oligurie Nízký pulsní tlak

Stanovení plazmatických koncentrací natriuretických peptidů (NP)

SGLT2i jsou nyní základní pilíř léčby HF^{1,2}

Léčba HFrEF



Léčba HFmrEF

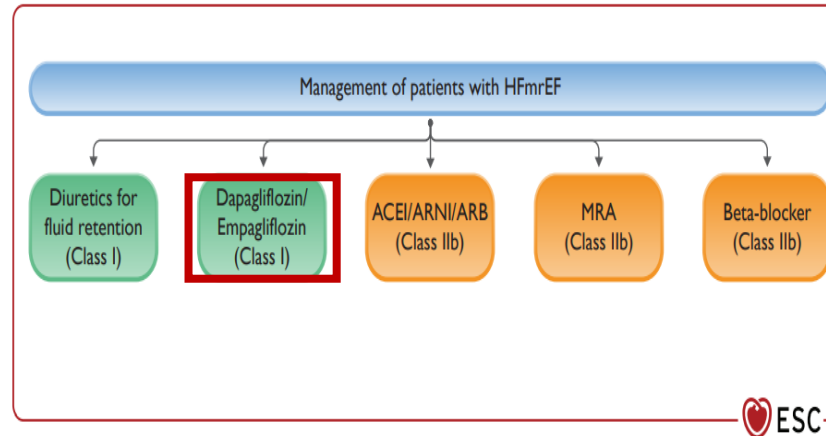


Figure 1 Management of patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction. ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor–neprilysin inhibitor; HFmrEF, heart failure with mildly reduced ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist.

Léčba HFpEF

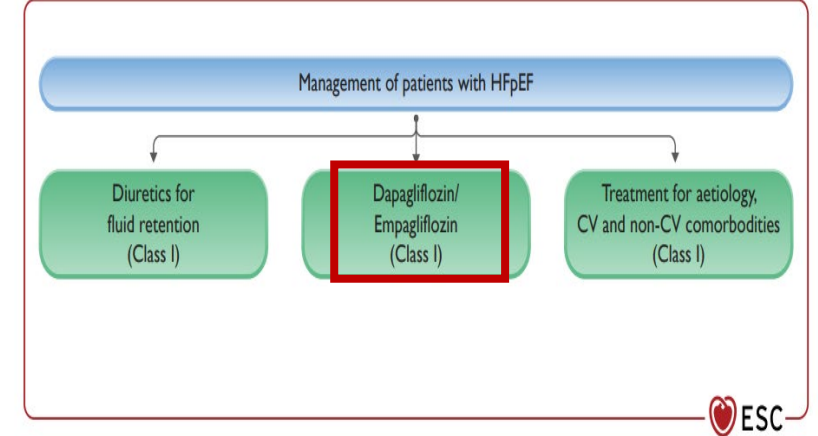


Figure 2 Management of patients with heart failure with preserved ejection fraction. CV, cardiovascular; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction.

1. Mc Donagh et al *European Heart Journal* (2021) 42, 3599–3726, doi:10.1093/eurheartj/ehab368
2. Mc Donagh et al *European Heart Journal* (2023) 00, 1–13, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>

Stanovení plazmatických koncentrací natriuretických peptidů (NP)

- Stanovení plazmatických koncentrací natriuretických peptidů (NP) se u pacientů se symptomy srdečního selhání doporučuje jako počáteční diagnostický test k vyloučení diagnózy.
- Dlouhodobě je pro VPL hrazeno stanovení NP pomocí POCT systému, který by měl být k dispozici v každé ambulanci VPL.
- Nejvíce se dnes používá NT-proBNP.
- Zvýšené koncentrace podporují diagnózu srdečního selhání, jsou užitečné i prognosticky (Tabulka 5)

Tabulka 5: Hodnoty natriuretických peptidů pro chronické a akutní srdeční selhání			
Stav	BNP (pg/ml nebo ng/l)	NT-proBNP (pg/ml nebo ng/l)	MR-proANP (pmol/l)
Chronické srdeční selhání			
Chronické srdeční selhání obecně	≥ 35	≥ 125	≥ 40
Chronické HFpEF s fibrilací síní	> 105	> 365	
Akutní srdeční selhání			
rule-out	< 100	< 300	< 120
rule-in			
< 55 let		≥ 450	
55–75		≥ 900	
> 75		≥ 1800	

Tabulka 6: Příčiny zvýšených koncentrací natriuretických peptidů

Kardiální	Srdeční selhání Akutní koronární syndromy Plicní embolie Myokarditida Hypertrofie levé komory Hypertrofická nebo restriktivní kardiomyopatie Chlopenní srdeční vady Vrozené srdeční vady Síňové a komorové tachyarytmie Kontuze myokardu Kardioverze, výboj ICD Chirurgické zákroky na srdci Plicní hypertenze
Nekardiální	Pokročilý věk Ischemická cévní mozková příhoda Subarachnoidální krvácení Porucha funkce ledvin Porucha funkce jater (především jaterní cirhóza s ascitem) Paraneoplastický syndrom CHOPN Závažné infekce (včetně zápalu plic a sepse) Těžké popáleniny Anémie Závažné metabolické a hormonální abnormality (například tyreotoxikóza, diabetická ketoacidóza)

Podezření na srdeční selhání

- Symptomy/známky srdečního selhání
- Zvýšené hladiny NTproBNP
- Ev. EKG, RTG S+P



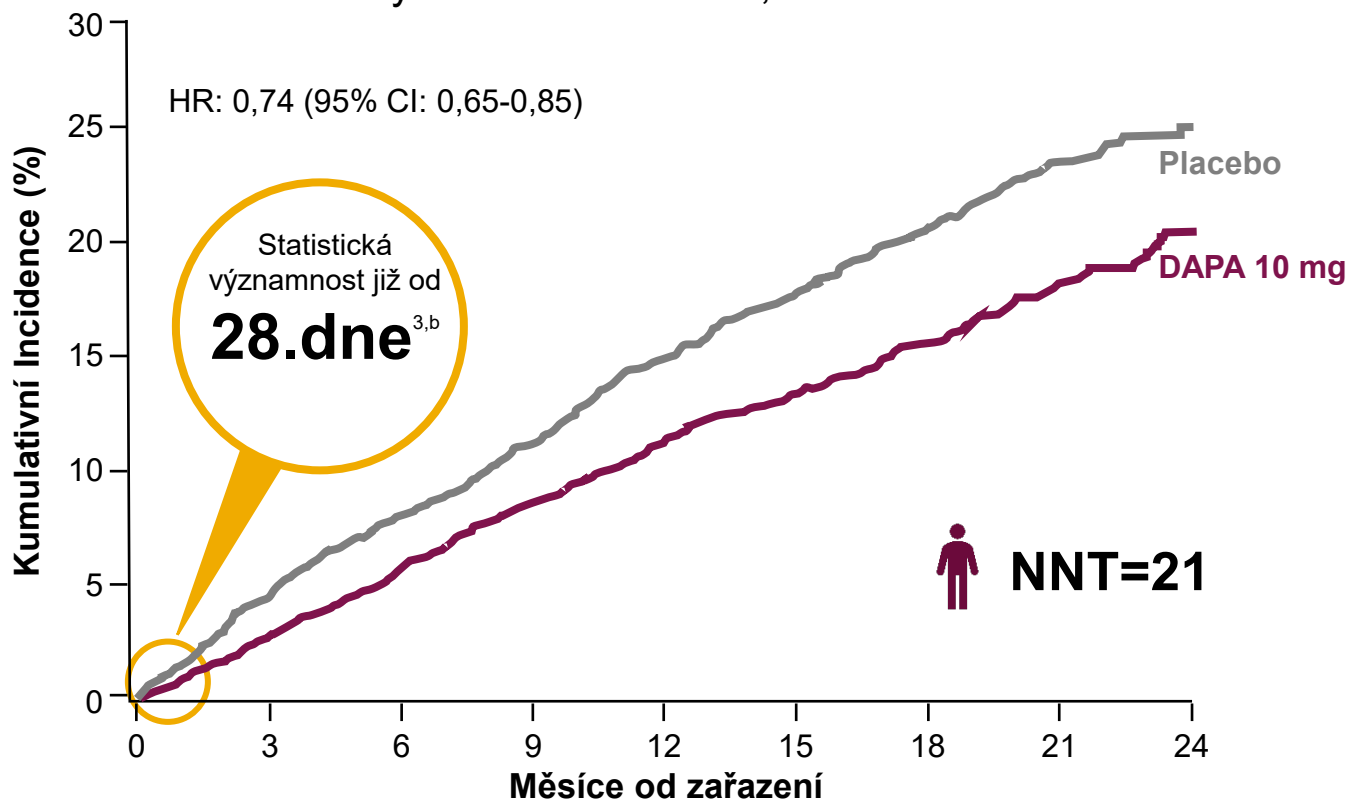
- Odeslání ke kardiologovi k dovyšetření potvrzení diagnózy (ECHO)

Dapagliflozin významně snižuje riziko KV úmrtí a zhoršení HF^a u pacientů s HFrEF^{1,2}



Primární cíl

Složený ukazatel KV úmrtí, nebo zhoršení HF^a



KV úmrtí nebo
zhoršení pro HF^a

26%
RRR

4,9% ARR
p=0,00001

KV úmrtí

18%
RRR

1,9% ARR
p=0,029

Zhoršení
HF

30%
RRR

3,7% ARR
p=0,00003

Konzistentní přínos v primárním cílovém
parametru napříč klíčovými
podskupinami

Ve skupině pacientů
s dapagliflozinem se
snížila i úmrtnost ze
všech příčin

Celková
mortalita

17%
RRR

2,3% ARR
p=0,022^c

^ahospitalizace pro srdeční selhání nebo urgentní návštěva z důvodů srdečního selhání; ^bPost-hoc analýza; ^cNominální p-value.

KV = kardiovaskulární; HF = srdeční selhání; HFrEF = srdeční selhání s redukovanou ejekční frakcí; ARR = absolutní snížení rizika; RRR = relativní snížení rizika

1. McMurray JJV et al. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008; 2. McMurray J. Presented at: ESC Congress; August 31-September 4, 2019; Paris, France; 3. Berg DD et al. JAMA Cardiol. 2021;6(5):499-507.

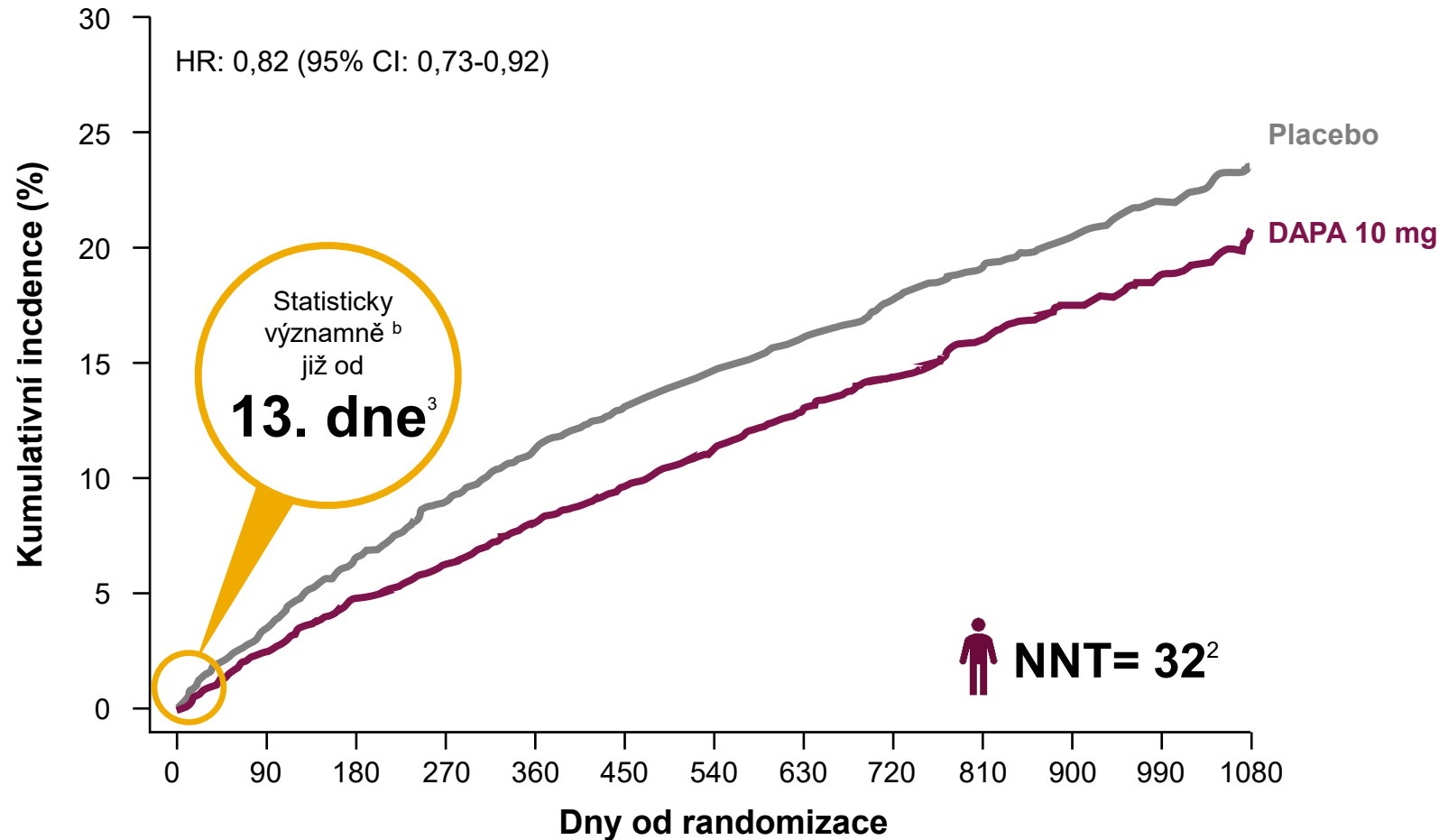
Dapagliflozin významně snížil riziko KV úmrtí, nebo zhoršení HF^a pacientů s LVEF >40 %¹

u



Primární cíl

Složený cíl z KV úmrtí, nebo zhoršení HF^a



18 %
RRR

3,1% ARR
p=0,0008²

^a hospitalizace pro srdeční selhání nebo urgentní návštěva se srdečním selháním

KV = kardiovaskulární; HF = srdeční selhání; LVEF = ejekční frakce levé komory; NNT = number needed to treat; ARR = absolutní snížení rizika; RRR = relativní snížení rizika

1. Solomon SD et al N Engl J Med 2022; 387:1089-1098 DOI: 10.1056/NEJMoa2206286 2. Solomon SD. Presented at: ESC Congress; August 26-29, 2022; Barcelona, Spain. 3. Vaduganathan M et al JAMA Cardiol. 2022;7(12):1259-1263. doi:10.1001/jamacardio.2022.3750

Diagnostické proužky na detekci albuminurie v moči

Albuminurie je jedním z rizikových faktorů nejen u pacientů s DM, ale i u pacientů s hypertenzí¹

Vyšetření albuminurie bychom měli dělat u všech pacientů bez ohledu na věk a pohlaví a další komorbidity

SVL ČLS JEP za podpory společnosti AstraZeneca připravila

projekt na podporu včasné diagnostiky albuminurie

Členové DM sekce SVL ČLS JEP obdrželi do svých odborných praxí dostali bezplatnou zásilku obsahující diagnostické proužky na detekci albuminurie v moči v počtu 100 ks. Budu rád za zpětnou vazbu z vašich ordinací zaslané na naši emailovou adresu...kolik jste zachytili pacientů s pozitivní MA

svl@cls.cz



1. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře, Diabetes mellitus léčba starších pacientů v ČR, novelizace 2023, ISBN 978-80-88280-42-2

Aktuální Finanční analýza 2024

**Průběžné informace v DM sekci SVL
Registrujte se zdarma, vyplatí se to !!!**

**Děkuji všem v sále za
pozornost
a přeji mnoho úspěchů v péči o
naše pacienty s DM**

**Děkuji Vám za
pozornost!**