

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

**Katedra sociální a klinické farmacie**

**HYPOGLYKÉMIE JAKO AKUTNÍ KOMPLIKACE  
DIABETES MELLITUS**

**disertační práce**

**2011**

**Mgr. Veronika Krnáčová**  
(roz. Vlčková)

## **Poděkování**

Ráda bych poděkovala mému školiteli MUDr. Karlu Mackovi, CSc., za odborné vedení mého postgraduálního studia. Mé poděkování také patří celému kolektivu pracovníků společnosti Drug Safety Research Unit, kteří mi umožnili realizaci projektu ve Velké Británii, zejména Victoria Cornelius, PhD., Lynda Wilton, PhD., Dr. Rachna Kasliwal a prof. Saad Shakir za odborné vedení, za plno užitečných rad a připomínek, za povzbuzení a vstřícnost. Děkuji také prof. RNDr. Jiřímu Vlčkovi, Doc. MUDr. Aleně Šmahelové, PhD. a MUDr. Martinu Bezděkovi za pomoc při realizaci projektu se Zdravotnickou záchrannou službou, za jejich inspirativní podněty a ochotu. Ráda bych také poděkovala pracovníkům Zdravotnické záchranné služby Královéhradeckého kraje, kteří se zúčastnili vyplňování dokumentačního listu pacientů. V neposlední řadě mé velké díky patří mé rodině, která mě podporovala po celou dobu postgraduálního studia.

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

29.8.2011

Mgr. Veronika Krnáčová (roz. Vlčková)

# OBSAH

<b>1.</b>	<b>ÚVOD</b> .....	<b>6</b>
<b>2.</b>	<b>TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>7</b>
2.1.	DIABETES MELLITUS .....	7
2.2.	KOMPLIKACE DIABETES MELLITUS .....	8
2.3.	HYPOGLYKÉMIE .....	9
2.3.1.	<i>Definice hypoglykémie</i> .....	9
2.3.2.	<i>Kontraregulační mechanismy hypoglykémie</i> .....	10
2.3.3.	<i>Symptomy hypoglykémie</i> .....	12
2.3.4.	<i>Rizikové faktory hypoglykémie</i> .....	13
2.3.5.	<i>Příčiny hypoglykémie</i> .....	14
2.3.6.	<i>Terapie hypoglykémie</i> .....	16
2.3.7.	<i>Výskyt hypoglykémie</i> .....	17
<b>3.</b>	<b>CÍL</b> .....	<b>22</b>
<b>4.</b>	<b>VLASTNÍ VÝSLEDKY</b> .....	<b>23</b>
4.1.	HYPOGLYKÉMIE JAKO VEDLEJŠÍ ÚČINEK LÉČBY VYBRANÝMI PERORÁLNÍMI ANTIDIABETIKY .....	23
4.1.1.	<i>Hypoglykémie s perorálními antidiabetiky - výsledky prescription-event monitoring kohort rosiglitazonu, pioglitazonu, nateglinidu a repaglinidu</i> .....	23
4.1.2.	<i>Hypoglykémie u pioglitazonu: analýza dat Prescription-Event Monitoring studie</i> .....	26
4.2.	ZÁVAŽNÁ HYPOGLYKÉMIE VYŽADUJÍCÍ PŘÍJEZD ZDRAVOTNICKÉ ZÁCHRANNÉ SLUŽBY .....	28
<b>5.</b>	<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>32</b>
<b>6.</b>	<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY</b> .....	<b>35</b>
<b>7.</b>	<b>SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK</b> .....	<b>42</b>
<b>8.</b>	<b>SEZNAM PUBLIKOVANÝCH PRACÍ</b> .....	<b>43</b>
<b>9.</b>	<b>SOUHRN</b> .....	<b>45</b>
<b>10.</b>	<b>SUMMARY</b> .....	<b>49</b>
<b>11.</b>	<b>PŘÍLOHY</b> .....	<b>53</b>
11.1.	PŘÍLOHA 1 - VZOR ZELENÉHO FORMULÁŘE "GREEN FORM" .....	53
11.2.	PŘÍLOHA 2 - ZELENÝ FORMULÁŘ PRO PIOGLITAZON .....	55
11.3.	PŘÍLOHA 3 - DOKUMENTAČNÍ LIST PACIENTA VYPLŇOVANÝ ZDRAVOTNICKÝMI PRACOVNÍKY ZZS .....	57
11.4.	PŘÍLOHA 4 - PILOTNÍ VERZE DOKUMENTAČNÍHO LISTU PACIENTA .....	60
11.5.	PŘÍLOHA 5 - HYPOGLYCAEMIA WITH ORAL ANTIDIABETIC DRUGS: RESULTS FROM PRESCRIPTION-EVENT MONITORING COHORTS OF ROSIGLITAZONE, PIOGLITAZONE, NATEGLINIDE AND REPAGLINIDE .....	64
11.6.	PŘÍLOHA 6 - HYPOGLYCAEMIA WITH PIOGLITAZONE: ANALYSIS OF DATA FROM THE PRESCRIPTION-EVENT MONITORING STUDY .....	75
11.7.	PŘÍLOHA 7 - SEVERE HYPOGLYCAEMIA REQUIRING THE ASSISTANCE OF EMERGENCY MEDICAL SERVICE - FREQUENCY, CAUSES AND SYMPTOMS .....	81

11.8. PŘÍLOHA 8 - NĚKTERÉ ASPEKTY ZÁVAŽNÉ HYPOGLYKÉMIE VYŽADUJÍCÍ PŘÍJEZD ZDRAVOTNICKÉ ZÁCHRANNÉ SLUŽBY .....	95
--	----

# 1. ÚVOD

Diabetes mellitus (DM) je jedno z nejčastěji se vyskytujících metabolických onemocnění. Pacientů s touto chorobou neustále přibývá. Je odhadováno, že mezi lety 1995-2025 se celosvětová prevalence diabetu zvýší o 35%.<sup>1</sup> Tato civilizační choroba tedy postihuje nemalou část populace. Diabetes mellitus je charakterizován svojí nevléčitelností a značnou morbiditou a mortalitou, která je zapříčiněna komplikacemi doprovázející toto onemocnění. Představuje tedy nejen velký zdravotní, ale i sociální problém.

Hypoglykémie je nejčastěji se vyskytující akutní komplikace DM. Její incidence vzrostla po zavedení inzulínu do klinické praxe. Hypoglykémie může vést k somatickým nebo i psychosociálním komplikacím<sup>2</sup>, které jsou pro pacienta nepříjemné a omezují ho v běžných denních aktivitách. Strach z opakovaných epizod hypoglykémie je neméně důležitý jako strach z oslepnutí nebo pokročilé nefropatie, což je dáno tím, že strach z hypoglykémie tvoří bariéru při optimalizaci hladiny glukózy.<sup>3</sup> Dlouhodobě tak obava z hypoglykémie zabraňuje dosažení normoglykémie, čímž se nepřímo podílí na rozvoji cévních komplikací.<sup>2</sup> Udržení koncentrace glukózy v normálním rozpětí hodnot totiž nejen eliminuje příznaky hyperglykémie a brání rozvoji akutních hyperglykemických komplikací (jako je např. ketoacidóza, hyperosmolární syndrom), ale také brání rozvoji mikrovaskulárních komplikací a pravděpodobně snižuje i riziko makrovaskulárních komplikací.<sup>4,5</sup> Hypoglykémie je tedy hlavním limitujícím faktorem v péči o diabetika 1. i 2. typu.<sup>6</sup> Závažná hypoglykémie představuje pro pacienta život ohrožující situaci. Celková úmrtnost diabetiků z důvodu závažné hypoglykémie není známa. U diabetiků 1. typu bylo hypoglykémii připsáno 2-4% úmrtí. U mladších diabetiků vedla závažná hypoglykémie často k nečekané smrti během noci.<sup>3</sup>

Hypoglykémie je tedy komplikace, která může pacienta přímo ohrozit na životě. Je třeba o této problematice neustále mluvit a populaci vzdělávat, protože včasné rozpoznání a provedení určitých opatření může zabránit rozvoji závažné hypoglykémie.

## 2. TEORETICKÁ ČÁST

### 2.1. *Diabetes mellitus*

Diabetes mellitus je jedno z nejzávažnějších metabolických onemocnění, je celosvětově rozšířené a jeho incidence se neustále zvyšuje. Předpokládá se, že počet diabetiků se mezi lety 2000-2030 téměř zdvojnásobí a to v důsledku rostoucí a stárnoucí populace, životního stylu a urbanizace společnosti. V roce 2000 byla prevalence DM 2,8% a odhaduje se, že v roce 2030 dosáhne 4,4%.<sup>7</sup>

Společným znakem onemocnění je hyperglykémie, jejíž příčina je však u jednotlivých typů DM odlišná.

Diabetes mellitus 1. typu je charakterizován absolutním nedostatkem inzulínu způsobeným destrukcí  $\beta$ -buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu, ke které dochází vlivem zánětu vyvolaným autoimunitní reakcí. U diabetiků 1. typu je tedy vždy nutná substituce inzulínu. V České republice diabetici 1. typu tvoří 6,5% diabetické populace.<sup>8</sup>

Častěji se vyskytující DM je DM 2. typu. Pacienti s DM 2. typu tvoří 90-95 % diabetiků. Příčinou hyperglykémie u tohoto typu DM je kombinace tkáňové inzulínové rezistence způsobující nedostatečnou účinnost inzulínu a porušené sekrece inzulínu. Hovoříme o relativním nedostatku inzulínu, proto léčba inzulínem není u těchto pacientů zpočátku nutná. Základem terapie je dieta, neboť obezita je jedním z hlavních rizikových faktorů vzniku DM 2. typu. Součástí léčby je fyzická aktivita, která významně snižuje inzulínorezistenci. V případě, že prostřednictvím těchto opatření nedojde ke kompenzaci glykémie, je nutné zahájit farmakologickou terapii s použitím perorálních antidiabetik (PAD) nebo inzulínu. Vedle léčby hyperglykémie je nutná kompenzace hypertenze, dyslipidémie, léčba obezity a dalších projevů metabolického syndromu.<sup>9</sup>

Další skupinou je gestační DM a poslední skupinou jsou specifické typy DM, kam se řadí genetický defekt funkce  $\beta$ -buněk, genetické defekty inzulínu, onemocnění exokrinního pankreatu, endokrinopatie, chemicky a léky indukovaný DM, infekce, neobvyklé formy imunologicky podmíněného DM a genetické syndromy asociované s DM.<sup>9</sup>

Vzhledem ke své chronicitě a vysoké morbiditě, invaliditě i mortalitě vyvolané zejména závažnými diabetickými komplikacemi, představuje toto onemocnění značný zdravotní a sociální problém.

## 2.2. *Komplikace diabetes mellitus*

Komplikace DM lze rozdělit do 2 skupin: akutní a chronické. Mezi akutní komplikace DM patří akutní metabolické komplikace a hypoglykémie. Do skupiny akutních metabolických komplikací patří akutní hyperglykemické stavy - diabetická ketoacidóza a hyperglykemický hyperosmolární neketotický stav a dále laktátová acidóza. Akutní metabolické komplikace představují závažné, často i život ohrožující stavy, jejichž výskyt se výrazně snížil v souvislosti se zavedením inzulinové terapie.<sup>2</sup>

Chronické komplikace, také označovány jako cévní komplikace diabetu, jsou zapříčiněny zejména dlouhotrvající hyperglykemií. Na rozvoji těchto komplikací se však podílí celá řada dalších faktorů jako je hypertenze, dyslipidémie, prokoagulační stav s poruchou fibrinolýzy a další. Tuto skupinu komplikací lze rozdělit na diabetické mikroangiopatie (poškození kapilár a přilehlých částí arteriálního a žilního řečiště) a diabetické makroangiopatie (poškození větších cév).

Diabetická mikroangiopatie se rozvíjí pouze u diabetiků, proto se řadí mezi specifické diabetické komplikace. Postihuje zejména tkáň a orgány citlivé na hypoxii. Patří sem diabetická nefropatie (poškození glomerulů s rozvojem proteinurie), diabetická retinopatie (poškození cév sítnice) a diabetická neuropatie (poškození funkce a struktury periferních autonomních a somatických nervů).

Diabetická makroangiopatie, nebo-li rozvoj aterosklerózy u diabetika, se může projevit ischemickou chorobou srdeční, probíhají-li aterosklerotické změny na koronárních tepnách, cévní mozkovou příhodou, jsou-li postiženy mozkové arterie a nebo ischemickou chorobou dolních končetin, týkají-li se změny arterií dolních končetin.<sup>10</sup> Tyto komplikace se častěji vyskytují u diabetiků 2. typu, což je zapříčiněno zejména věkem a délkou trvání DM.<sup>8</sup>

Výskyt chronických komplikací, a to zejména diabetické mikroangiopatie, je vázán na dlouhotrvající hyperglykémii. Proto těsná kontrola glykémie je hlavním preventivním a léčebným opatřením.<sup>8</sup> Studie The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) provedená na kohortě diabetiků 1. typu jasně ukázala vliv intenzivní léčby na progresi chronických specifických komplikací DM. U pacientů léčených intenzivní terapií došlo ke snížení rizika retinopatie o 76%, rizika mikroalbuminurie o 34%, riziko rozvoje albuminurie bylo sníženo o 56% a výskyt neuropatie se snížil o 69%.<sup>5</sup> Podobně studie provedená na velké skupině pacientů s DM 2. typu, United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), zaznamenala 25% ( $p=0,0099$ ) snížení rizika mikrovaskulárních komplikací u pacientů



léčených intenzivní léčbou. Snížení rizika rozvoje infarktu myokardu dosahovalo pouze hraniční statistické významnosti ( $p=0,052$ ).<sup>4</sup> Obě výše zmíněné studie však prokázaly současné zvýšení výskytu hypoglykémie u pacientů léčených intenzivní terapií ve srovnání s pacienty léčenými konvenční léčbou. Zavedení inzulinu do klinické praxe a zintenzivnění terapie vedlo k snížení výskytu akutních metabolických a chronických mikrovaskulárních komplikací, avšak na druhé straně došlo k zvýšení incidence hypoglykémie. Hypoglykémie tak v dnešní době představuje nejčastěji se vyskytující akutní komplikaci DM.<sup>2</sup>

### **2.3. Hypoglykémie**

Hypoglykémie je akutní komplikace DM, která představuje nejčastější vedlejší účinek inzulinové terapie, méně často se vyskytuje při léčbě deriváty sulfonylurey. Tato komplikace je velmi často doprovázena pro pacienta nepříjemnými symptomy (blíže viz kapitola 2.3.3) narušující běžné denní aktivity, jako je řízení motorového vozidla, zaměstnání atd. Ovlivňuje tedy kvalitu života diabetika. Proto strach z hypoglykémie je u většiny diabetiků větší než obava z chronických komplikací. Stává se tak hlavním limitujícím faktorem udržení normoglykémie a významně tedy ovlivňuje strategii léčby DM.

#### **2.3.1. Definice hypoglykémie**

Hypoglykémie je patologický stav charakterizovaný sníženou hladinou glukózy doprovázený klinickými, humorálními a dalšími biochemickými projevy, které mohou vést až k poškození mozku, protože ten je na přísunu glukózy nejvíce závislý. Biochemicky je hypoglykémie definována jako pokles koncentrace glukózy v krvi pod spodní hranici normálního (referenčního) rozpětí, tj. 3,6 mmol/l.<sup>9</sup> Šmahelová<sup>2</sup> uvádí pokles pod 3,5-3,9 mmol/l, což odpovídá hladině glukózy, při které se u nediabetiků aktivují kontraregulační mechanismy zvyšující hladinu glukózy.<sup>11</sup>

Klinicky významná hypoglykémie je charakterizovaná Whippleho triádou:

1. přítomnost typických klinických symptomů
2. nízká glykémie
3. ústup symptomů po podání glukózy.

Podle závažnosti se hypoglykémie dělí na 4 skupiny:<sup>2, 12</sup>

1. biochemická hypoglykémie – asymptomatická hypoglykémie
2. mírná symptomatická hypoglykémie – pacient ji rozpozná včas na základě typických symptomů a je ji schopen sám vyléčit
3. závažná hypoglykémie - je doprovázena různým stupněm kvalitativní a kvantitativní poruchy vědomí, pacient ji nedokáže zvládnout sám, vyžaduje pomoc druhé osoby
4. kóma - nejtěžší forma hypoglykémie charakterizovaná ztrátou vědomí, někdy doprovázená křečemi.

Poněkud odlišnou klasifikaci hypoglykémie uvádí Americká Diabetická Společnost, American Diabetes Association (ADA) - pracovní skupina pro hypoglykémii:<sup>11</sup>

1. závažná hypoglykémie - pacient vyžaduje asistenci jiné osoby, která mu podá sacharidy, glukagon nebo provede jinou záchrannou akci. Tyto hypoglykémie mohou být spojeny s neuroglykopenií, která vyvolá záchvat nebo kóma.
2. dokumentovaná symptomatická hypoglykémie - přítomnost typických symptomů je doprovázena plazmatickou koncentrací glukózy  $\leq 3,9$  mmol/l.
3. asymptomatická hypoglykémie - změřená glykémie  $\leq 3,9$  mmol/l není doprovázená typickými symptomy
4. pravděpodobně symptomatická hypoglykémie - přítomnost symptomů bez stanovení hladiny glykémie
5. relativní hypoglykémie - přítomnost některého z typických symptomů hypoglykémie při naměřené hodnotě glykémie  $> 3,9$  mmol/l.

### **2.3.2. Kontraregulační mechanismy hypoglykémie**

Za normálních okolností snižující se plazmatická hladina glukózy vyvolá charakteristický řetězec reakcí s cílem udržet glykémii v rozsahu normálních hodnot a zajistit tak přísun glukózy do mozku. Pro mozek je glukóza jediný zdroj energie, který nedokáže skladovat ani vytvořit, proto jsou tyto mechanismy důležité pro přežití organismu jako celku.

Nejčastějším obranným mechanismem je snížení sekrece inzulínu. Glykemickým prahem pro tuto reakci je hodnota nacházející se ještě ve fyziologickém rozpětí (4,5 mmol/l). Při poklesu glykémie těsně pod fyziologické rozpětí (3,6-3,9 mmol/l) jsou spuštěny další obranné reakce - dochází k sekreci kontraregulačních hormonů<sup>13</sup>, zvyšuje se sekrece glukagonu a

epinefrinu (3,8 mmol/l), růstového hormonu (3,7 mmol/l) a kortizolu (3,2 mmol/l).<sup>2</sup> Autonomní a neuroglykopenické symptomy a poruchy kognitivních funkcí se u zdravých jedinců objevují při dosažení 2,8-3,0 mmol/l koncentrace glukózy. Spuštění jednotlivých obranných reakcí je tedy funkcí hladiny glykémie, nikoliv rychlosti poklesu hladiny glukózy.<sup>13</sup>

U diabetiků jsou kontraregulační mechanismy narušeny. U pacientů s DM 1. typu nedochází při poklesu hladiny glukózy ke snížení koncentrace inzulínu v důsledku pasivní absorpce a farmakokinetiky použitého inzulínu. Nedochází ani ke zvýšení sekrece glukagonu, což úzce souvisí s nedostatkem endogenního inzulínu. Poslední obranná reakce, zvýšení sekrece adrenalinu, je oslabena. U diabetiků 1. typu jsou tedy narušeny všechny 3 kontraregulační mechanismy rozvíjející se hypoglykémie. U pacientů s DM 2. typu je hypoglykémie méně častá, což je dáno tím, že obranné mechanismy nejsou na začátku nemoci narušeny.<sup>13</sup> Avšak s progresivně se rozvíjející inzulínovou deficiencí, ke které dochází z důvodů postupného selhávání funkce  $\beta$ -buněk pankreatu<sup>13</sup>, dochází i u diabetiků 2. typu k narušení kontraregulačních mechanismů. Hormonální odpověď na závažnou hypoglykémii je u pacientů s dlouhotrvajícím DM 2. typu srovnatelná s diabetiky 1. typu. Nedochází k sekreci glukagonu a během času dochází k poklesu koncentrace adrenalinu.<sup>15</sup> Pacienti s absencí glukagonové a adrenalinové odpovědi mají 25x nebo i vyšší riziko rozvoje závažné iatrogenní hypoglykémie, než je tomu u pacientů s normální odpovědí adrenalinu.<sup>6</sup> Hypoglykémie se tak u diabetiků 2. typu postupem času stává častějším problémem. Výsledky populační studie provedené Leese et al. dokonce ukázaly srovnatelnou frekvenci závažné hypoglykémie u diabetiků 2. typu léčených inzulínem a diabetiků 1. typu.<sup>16</sup>

Dále u pacientů s DM dochází k posunu hodnot glykemických prahů vyvolávající sekreci kontraregulačních hormonů. U dobře kontrolovaných diabetiků 2. typu neléčených inzulínem bylo zjištěno, že k rozvoji autonomních symptomů dochází při vyšších koncentracích glukózy. Glykemický práh pro rozvoj neuroglykopenických symptomů nebyl významně odlišný v porovnání s nediabetiky.<sup>17</sup> K vyšším koncentracím jsou posunuty i glykemické prahy pacientů s nedostatečně kontrolovaným DM 1. typu. Naopak u pacientů s dobře kontrolovaným DM 1. typu jsou hodnoty nižší.<sup>13</sup> Tento fakt odráží v klasifikaci hypoglykémie ADA.<sup>11</sup> Jednou ze skupin hypoglykémie je "relativní hypoglykémie", do které ADA řadí případy charakterizované typickými symptomy, které se objeví při hodnotách  $> 3,9$  mmol/l.

### 2.3.3. Symptomy hypoglykémie

Klinická manifestace hypoglykémie je u diabetiků velmi pestrá. Závisí na plazmatické koncentraci glukózy, roli také hraje rychlost poklesu glykémie a vnímavost pacienta. Symptomy jsou subjektivní a jejich intenzita a kvalita se může v průběhu života měnit. U mladších pacientů jsou reakce prudší, starší pacienti zaznamenávají méně autonomních symptomů. Pro hypoglykémii není znám jednoznačně charakteristický symptom.<sup>2</sup>

Symptomy hypoglykémie lze rozdělit do 3 skupin: autonomní, neuroglykopenické a nespecifické.<sup>2,9,18</sup>

**Autonomní symptomy** jsou vyvolány centrální aktivací autonomního nervového systému katecholaminy, které jsou uvolňovány při poklesu glykémie pod hodnotu 3,2 mmol/l. Tyto symptomy představují varovný signál upozorňující pacienta na pokles plazmatické koncentrace glukózy. Při objevení těchto symptomů by pacient měl provést opatření zvyšující hladinu glykémie. Mezi tyto symptomy patří pocení, palpitace, úzkost, třes, hlad a bledost.

**Neuroglykopenické symptomy** jsou primárně způsobeny zhoršením cerebrální funkce, ke kterému dochází v důsledku nedostatku glukózy v mozku. Tyto symptomy se rozvíjí při poklesu glykémie pod 2,8 mmol/l. Právě při této hodnotě glykémie se snižuje dodávka glukózy do nervových buněk. Tyto symptomy zhoršují schopnost jedince provést opatření zabraňující rozvoji závažné hypoglykémie. Do této skupiny symptomů se řadí zmatenost, atypické chování, špatná koncentrace, ospalost, porucha koordinace, diplopie, brnění kolem úst, obtížná řeč a dále stupňovaná porucha vědomí, sopor až kóma.

**Nespecifické symptomy** zahrnují slabost, nauzeu, sucho v ústech a bolest hlavy.

U intenzivně léčených diabetiků může vlivem opakovaných hypoglykemií dojít k posunu (snížení) hodnoty glykémie, při které dochází k sekreci kontraregulačních hormonů.<sup>19</sup> Postupem času dochází u diabetiků ke snížení nebo až k úplnému vymizení odpovědi adrenalinu na klesající hladinu glukózy (viz kapitola 2.3.2.). U pacientů s takto porušenými kontraregulačními mechanismy se může objevit fenomén *neuvědomění si hypoglykémie*, který spočívá v selhání autonomních varovných příznaků před rozvojem neuroglykopenie.<sup>18</sup> Pravděpodobnou příčinou tohoto fenoménu je opakované vystavení pacienta hypoglykémii s následným zvýšeným příjmem glukózy do mozku a možná i snížená  $\beta$ -adrenergní senzitivita. Nicméně se ukazuje, že pokud se po dobu několika týdnů až měsíců zabrání výskytu hypoglykémie, vnímání pacienta se navrácí do původního stavu.<sup>3</sup> Pacienti se zhoršeným

vnímáním hypoglykémie jsou daleko náchylnější k rozvoji těžké hypoglykémie s poruchou vědomí až kómatu. Henderson et al. uvádí, že výskyt závažné hypoglykémie u pacientů se zhoršeným uvědoměním si hypoglykémie byl 9x vyšší, než tomu bylo u pacientů s normálním vnímáním hypoglykémie.<sup>20</sup> Navíc hypoglykemické příhody mohou být u těchto pacientů recidivující a nepředvídatelné.<sup>3</sup> Opakované příhody pak vedou k poškození funkce nervového systému, což je nežádoucí zejména u dětských pacientů, u kterých se vyvíjí nervový systém.<sup>19</sup>

#### **2.3.4. Rizikové faktory hypoglykémie**

Hlavním rizikovým faktorem pro rozvoj hypoglykémie je snaha dosáhnout normoglykémie. Hodnoty glykovaného hemoglobinu jsou v nepřímé úměře s výskytem závažné hypoglykémie.<sup>21</sup> Nízké hodnoty glykovaného hemoglobinu, které odráží přísnou kompenzaci plazmatické hladiny glukózy tedy představují hlavní rizikový faktor.

Dalším rizikovým faktorem je inzulínová terapie<sup>4,22,23</sup>, zejména pak intenzivní inzulínová terapie. V DCCT studii byl výskyt závažné hypoglykémie 3x vyšší u pacientů léčených intenzifikovaným režimem v porovnání s pacienty léčenými konvenční terapií.<sup>5</sup> Počet hypoglykemických příhod se také zvyšuje s prodlužující se dobou trvání inzulínové terapie.<sup>20,24,25,26</sup> Nutnost zahájení inzulínové terapie souvisí s deficitem C-peptidu, jehož absolutní nedostatek představuje další rizikový faktor rozvoje hypoglykémie.<sup>2,27</sup>

Riziko hypoglykémie je také spojeno s věkem pacienta. V dětské populaci je věk hlavním faktorem ovlivňujícím výskyt hypoglykémie.<sup>28</sup> S rostoucím věkem výskyt hypoglykémie klesá - u dětí mladších 6 let je incidence závažné i mírné hypoglykémie vyšší než u starších dětí.<sup>28,29</sup> Naproti tomu v dospělé populaci je rizikovým faktorem vyšší věk.<sup>12,16,20,30,31</sup> Důležitý je také věk pacienta, při kterém je DM diagnostikován. Rizikovým faktorem rozvoje závažné hypoglykémie je nižší věk pacienta při nástupu nemoci - pacienti, u kterých byl DM diagnostikován v období dospívání mají horší kontrolu glykémie.<sup>32</sup>

Roli také hraje délka trvání diabetu.<sup>2,30</sup> Vyšší výskyt hypoglykémie je podle některých studií spojen s delším trváním nemoci.<sup>16,20,21,33</sup> Na druhé straně prediktorem opakovaných příhod závažné hypoglykémie je krátké trvání DM.<sup>25</sup>

Zvýšenému riziku jsou vystaveni diabetici během spánku, kdy jsou varovné příznaky oslabeny nebo jsou hypoglykemické epizody zcela asymptomatické.<sup>2,12,34</sup> Častěji se s hypoglykemií setkávají pacienti, kteří již v minulosti prodělali hypoglykemickou příhodu.<sup>2,12,22,26,27,32,35</sup> Riziko také zvyšuje zhoršené vnímání hypoglykémie (viz kapitola

2.3.3.).<sup>2,12,25,30,33,36</sup> Jak již bylo uvedeno, u pacientů, u kterých je vnímání hypoglykémie narušeno, jsou závažné hypoglykémie 9x častější.<sup>20</sup> Prediktorem závažné hypoglykémie je také nižší sociální postavení<sup>12,27</sup>, život v manželském svazku<sup>25</sup> a konzumace alkoholu.<sup>2,12,35</sup> Alkohol zhoršuje vnímání varovných signálů hypoglykémie a inhibuje glukoneogenezi, čímž prodlužuje normalizaci hladiny glukózy a tedy trvání hypoglykémie. Závažnost hypoglykémie se rovněž prohlubuje. Ter Braak et al. uvádí, že u pacientů konzumujících více jak 2 standardní alkoholické nápoje za týden bylo zaznamenáno zvýšené riziko hypoglykemického kómatu.<sup>33</sup>

Riziko závažné hypoglykémie se dále zvyšuje během těhotenství, u velmi starých pacientů a diabetiků s nepravidelným životním stylem (zejména mladistvých).<sup>2,12</sup> Zvýšenému riziku jsou vystaveni diabetici s komorbiditami, zejména pacienti s jaterní nebo ledvinnou dysfunkcí, která může vést ke zvýšení hladiny inzulínu a k snížení plazmatické hladiny glukózy<sup>37</sup>, a diabetici současně užívající další léky mající hypoglykemizující účinek. Riziko závažné hypoglykémie zvyšuje například léčba inhibitory enzymu konvertující angiotenzin (ACEI). Léčba betablokatory nebyla spojena se zvýšeným rizikem hypoglykémie, avšak neselektivní betablokatory mohou hypoglykémii prolongovat.<sup>38</sup> Proto je jejich užívání významně spojeno se zvýšeným výskytem hypoglykemického kómatu.<sup>33</sup> Látky, které mají hypoglykemizující účinek jsou shrnuty v kapitole 2.3.5.

### **2.3.5. Příčiny hypoglykémie**

K hypoglykémii dochází z důvodu nerovnováhy mezi množstvím a potřebou inzulínu. Příčinou nerovnováhy může být nadměrná dávka exogenního inzulínu nebo PAD, zejména sulfonylureových antidiabetik, snížený přísun glukózy (snížený příjem potravy, zvracení) nebo zvýšená fyzická zátěž, která je zodpovědná za zvýšenou utilizaci glukózy a zvýšenou citlivost na inzulín.<sup>18</sup> Zvýšená citlivost na inzulín je také spojena s hubnutím.<sup>39</sup> Proto dietní chyba, ať už ve smyslu snížení příjmu potravy nebo úplného vynechání jídla, fyzická aktivita a nesprávné dávkování antidiabetické léčby patří mezi nejčastěji uváděné příčiny hypoglykémie.<sup>22,37,40,41,42,43</sup> Mezi další příčiny patří konzumace alkoholu<sup>37,42</sup>, současně probíhající onemocnění<sup>40</sup>, zejména ledvinné<sup>42,43</sup>, jaterní<sup>22</sup>, srdeční selhávání a sepse.<sup>35</sup> Příčinou hypoglykémie také mohou být některé užívané léky. Vedle inzulínu a PAD je celá řada dalších látek, které mají hypoglykemizující účinek. Mechanismus rozvoje hypoglykémie spočívá ve zvýšené sekreci inzulínu, zvýšeném využití glukózy periferní tkání nebo ve snížené

syntéze glukózy v játrech. Důležitý je i souběh působení léku a aktuálního zdravotního stavu jedince, případně stavu nemoci.<sup>19</sup>

**léky zvyšující sekreci inzulínu** - disopyramid, chinin, pentamidin,  $\beta$ -adrenergní agonisté, chlorochin

**léky zvyšující inzulínovou senzitivitu** - ACEI

**látky snižující tvorbu glukózy v játrech** - alkohol, hypoglycin A (nezralé plody "ackee")

**kombinované a neznámé mechanismy** - sulfonamidy, salicyláty, antikoagulancia (warfarin), analgetika a protizánětlivá léčiva (indometacin, paracetamol, fenylobutazon), antipsychotika (haloperidol, chlorpromazin, lithium).

Často je obtížné příčinu hypoglykémie identifikovat. Někteří autoři uvádí až 50% hypoglykemických epizod, u kterých nebyla příčina zjištěna.<sup>40</sup>

U diabetiků se mohou objevit stejné příčiny spontánní hypoglykémie jako je tomu u nediabetiků. Jedná se např. o selhání nadledvin, hypopituitarismus nebo pokročilé onemocnění jater. Vzácně může být u diabetiků 2. typu příčinou hypoglykémie inzulínom nebo hyperplazie  $\beta$ -buněk.<sup>2</sup>

Zajímavé dělení příčin uvádí Škrha<sup>44</sup>, který cituje klasifikaci zavedenou pracovištěm v Rochesteru v Minnesotě, majícím velké zkušenosti s hypoglykemickým syndromem. Vychází z toho, že etiologie hypoglykémie je odlišná u zdravého a nemocného člověka.

U zdravého jedince může být příčinou hypoglykémie inzulínom, intenzivní cvičení, hypoglycaemia factitia (úmyslné navození hypoglykémie vysokou dávkou PAD u nediabetika), alkohol nebo některá léčiva (salicyláty, chinin, haloperidol, betablokátory atd.)

U nemocného jedince mohou být vyvolávající příčinou léky (pentamidin při pneumocystové pneumonii; trimetoprim, propoxyfen, salicyláty při selhávání ledvin nebo chinin při malárii). Nemoci, které mohou vyvolat hypoglykémii jsou fetální erythroblastóza, hyperinzulinemie dětí diabetických matek, glykogenózy, defekty metabolismu mastných kyselin, Reyův syndrom, hereditární fruktózová intolerance, galaktosemie, defekt karnitínu, hypopituitarismus, izolovaný deficit růstového nebo adrenokortikotropního hormonu, Addisonova choroba, získané těžké onemocnění jater, selhání ledvin, sepse, laktátová acidóza, podvýživa, mentální anorexie, extrapancreatický nádor nebo protilátky proti inzulínu.

U hospitalizovaného pacienta je zvýšené riziko iatrogenní hypoglykémie, jejíž příčinou jsou zejména lékové interakce. U hospitalizovaného pacienta se může dále rozvinout hypoglykémie v důsledku šokového stavu nebo v důsledku parenterální léčby inzulínem.

### 2.3.6. Terapie hypoglykémie

Léčba hypoglykémie závisí na závažnosti hypoglykémie a stavu pacienta, zejména jeho vědomí. Při podezření na hypoglykémii je třeba postupovat rychle. Prof. J. Škrha přirovnal hypoglykémii k "ohni" a použil výrok Horatia - "Neglecta solent incentia summere vires" (nehlídaný oheň nabývá na síle).<sup>18</sup> Pokud pacient včas rozpozná varovné příznaky hypoglykémie a reaguje na ně vypitím sladkého nápoje nebo přijmutím cukru nebo jídla obsahující sacharidy, zabrání tak rozvoji závažné hypoglykémie.

Mírnou hypoglykémii charakterizovanou přítomností hladu, slabého pocení či nevěle tedy pacient zvládne sám podáním 10-20g perorálních sacharidů (coca-cola, džus, pečivo nebo sušenka). V případě, že jsou příznaky výraznější, pacienta doprovází slabost, silné pocení či třes, doporučuje se rychle užít 20-30g glukózy (6 čajových lžiček glukopuru, 3 polévkové lžičce medu nebo 5 kostek cukru). Pacienti také používají glukózové bonbóny nebo tekutou směs vstřebatelných sacharidů (glukózy, fruktózy a sacharózy) v sáčku. Po podání jednoduchých sacharidů by mělo následovat podání složených sacharidů (sušenky, pečivo). V případě použití tohoto postupu by mělo dojít během 10-15 minut k vzestupu glykémie.<sup>2</sup>

V případě rozvoje závažné hypoglykémie je třeba asistence další osoby. U pacientů, u kterých dojde k poruše vědomí, se aplikuje 40-60ml 40% glukózy i.v. nebo v případě nedostupnosti rychlé lékařské pomoci 1mg glukagonu i.m. Za 20 minut po léčbě je třeba glykémii zkontrolovat a zvážit hospitalizaci. U pacientů s trvajícím bezvědomím se podává glukóza infuzí. U některých pacientů se mimo glukózy aplikuje i.v. hydrokortizon 3x 100mg ve 4 hodinových intervalech (hydrokortizon se podává zejména dětem) a 200ml 20% manitolu. Po normalizaci vědomí by měl pacient sníst jídlo obsahující složené sacharidy.<sup>2</sup>

Mechanismus účinku glukagonu spočívá ve stimulaci jaterní glykogenolýzy a následném uvolnění glukózy. Glukagon zároveň prolonguje stimulaci glukoneogeneze. Jeho účinnost se tedy snižuje při poruše funkce jater, při snížených zásobách endogenního glykogenu nebo u protrahované hypoglykémie, při níž dochází k narušení kontraregulačních mechanismů. Jeho aplikace je kontraindikovaná u hypoglykémie vyvolané deriváty sulfonylurey, protože stimulací sekrece inzulínu může hypoglykémii ještě zhoršit. Mezi nežádoucí účinky patří bolest hlavy, nauzea nebo zvracení. Je třeba počítat s tím, že po podání glukagonu dojde k úpravě vědomí o něco pomaleji než je tomu po podání glukózy. Důležité je také vědět, že při opakovaném použití glukagon ztrácí svůj účinek. Glukagon by u sebe měli mít zejména diabetici léčení intenzifikovanými inzulínovými režimy.<sup>2</sup> U těchto pacientů se hypoglykémie



vyskytuje častěji.<sup>4,5</sup> Příbuzní těchto pacientů by měli být edukováni o způsobu jeho použití, protože to jsou právě oni, kdo glukagon aplikuje.

K terapii hypoglykémie se dále může použít diazoxid a octreotid. Diazoxid je nediuretický působící vasodilatační látka, která se používá k léčbě hypoglykémie vyvolané deriváty sulfonylurey. Ruší účinek těchto PAD na  $\beta$ -buňky tím, že otevírá draslíkové kanály. Podává se v dávce 3-8mg/kg/12 hod. p.o. Účinek je okamžitý a trvá 8 hodin. Léčba diazoxidem je však doprovázena řadou nežádoucích účinků, mezi které patří např. hypotenze, tachykardie, nauzea, zvracení, závratě, proto je diazoxid lékem 2.volby. Octreotid je analog somatostatinu, který se také používá k léčbě hypoglykémie vyvolané deriváty sulfonylurey jako doplňkový lék ke glukóze. Mechanismus účinku spočívá v inhibici otevření kalciových kanálů vedoucí k snížení tvorby inzulínu. Podává se subkutánně nebo intravenózně v dávce 50  $\mu$ g. Je relativně bezpečný, má pouze mírné nežádoucí účinky.<sup>9</sup>

Součástí strategie léčby hypoglykémie by měla být u každého diabetika opakovaná kontrola glykémie. Pacient by měl vždy sníst jídlo obsahující složené sacharidy. Neméně důležitá je také analýza příčin a prevence další hypoglykémie.<sup>2</sup>

### **2.3.7. Výskyt hypoglykémie**

Hodnocení výskytu hypoglykémie naráží na mnoho problémů, které zapříčiňují velkou variabilitu výsledků jednotlivých studií. Jedním z problémů je nejednotnost definice mírné a závažné hypoglykémie. Dalším problémem je odlišnost způsobu zaznamenávání hypoglykemických epizod a různorodost sledovaných skupin diabetiků. Výskyt hypoglykémie je závislý na použitém léčebném schématu a stupni kompenzace diabetu, proto při hodnocení frekvence by k těmto faktorům mělo být přihlédnuto. Obtížné zachycení noční hypoglykémie zase může vést k podhodnocení frekvence hypoglykémie. Důležitý je i způsob sběru dat. Retrospektivní sledování většinou znemožňuje získání všech potřebných informací, proto získaná data mají menší vypovídající hodnotu.

Asymptomatická hypoglykémie je velmi běžná, avšak její výskyt lze jen odhadovat, protože tuto hypoglykémii nedoprovází příznaky, které by pacienta upozornily. Je identifikována pouze změřením hladiny glukózy. Navíc se často objevuje v noci.

Mírná hypoglykémie je velmi běžná, zejména u diabetiků léčených inzulínem, avšak přesnou incidenci je obtížné určit, protože je velmi vzácně hlášena. Tyto epizody jsou totiž

často pacientem zapomenuty, vzpomene si nejspíše týden po příhodě, proto pro získání přesnějších dat by měl být výskyt hypoglykémie sledován prospektivně.<sup>2</sup>

### **Výskyt hypoglykémie u diabetiků 1.typu**

Mírná hypoglykémie je u diabetiků 1.typu častým problémem. Vyskytuje se u pacientů 1-2x do týdne.<sup>21,26</sup> Závažná hypoglykémie je naproti tomu méně frekventovaná. Jednou z nejspolehlivějších zdrojů dat o výskytu závažné hypoglykémie poskytuje studie DCCT. V této studii byla incidence hypoglykémie u intenzivně léčených pacientů 62 hypoglykemických epizod/100 pacient-roky. Výskyt závažné hypoglykémie u konvenčně léčených diabetiků byl 3x nižší, 19 epizod/100 pacient-roky.<sup>5</sup> Výhodou této studie je, že byla provedena na kohortě pacientů s jednoznačnou diagnózou diabetu 1.typu. Z této studie byli ale vyřazeni pacienti, kteří měli vysoké riziko závažné hypoglykémie, proto v klinické praxi může být výskyt závažné hypoglykémie vyšší. To potvrzují výsledky celé řady dalších studií, v nichž byla incidence závažné hypoglykémie v rozmezí 100 - 192 epizod/100 pacient-roky.<sup>26,32,33,41,44</sup> Roční prevalence závažné hypoglykémie je mezi 30-40%.<sup>46</sup>

V dětské populaci je incidence závažné hypoglykémie velmi variabilní, Soltézs et al. uvádí rozpětí 7 - 360 epizod/100 pacient-roky.<sup>28</sup> Ve většině studií se však u 100 dětských pacientů závažná hypoglykémie vyskytla 20 - 40x za rok.<sup>29,36</sup>

### **Výskyt hypoglykémie u diabetiků 2.typu**

Z důvodů značné heterogenity této kohorty je obtížné určit přesný výskyt hypoglykémie. Incidence závažné hypoglykémie u všech diabetiků 2.typu je 0,4 epizody/100 pacient-roky.<sup>37</sup> V porovnání s diabetiky 1.typu se jedná o velmi nízkou incidenci, která může být do jisté míry dána odlišným výskytem hypoglykémie u různých léčebných režimů. Prospektivní data o výskytu hypoglykémie u diabetiků 2.typu léčených různými režimy poskytuje studie UKPDS. Výsledky této studie ukazují, že incidence hypoglykémie je u diabetiků 2.typu léčených PAD výrazně nižší než je tomu u diabetiků 2.typu léčených inzulinem. Alespoň jednu hypoglykemickou epizodu zaznamenalo pouze 1,2 % diabetiků léčených dietou, 11,0% léčených chlorpropamidem a 17,7% léčených glibenklamidem. Naproti tomu výskyt hypoglykémie u inzulinem léčených diabetiků byl 36,5%.<sup>4</sup> Miller et al.<sup>22</sup> sledoval výskyt hypoglykémie retrospektivně. Hypoglykémii zaznamenalo 11,8% pacientů léčených dietou, 16,2% pacientů léčených PAD v monoterapii a 30,5% pacientů léčených inzulinem.<sup>22</sup> Je tedy zřejmé, že výskyt hypoglykémie je u diabetiků 2.typu vázán zejména na inzulinovou terapii.

Z PAD mají největší potenciál způsobovat hypoglykémie inzulínová sekretagoga a to zejména deriváty sulfonylurey. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) uvádí výskyt hypoglykémie u 38,7% pacientů léčených glibenklamidem, přičemž závažné příhody se objevily u 0,6% pacientů.<sup>47</sup> Stahl et al. zaznamenal 0,00092 epizod závažné hypoglykémie/pacient-rok při léčbě deriváty sulfonylurey, přičemž léčba dlouhodobě-působícími deriváty, jako je glibenklamid, byla spojena s 3x větším výskytem hypoglykémie v porovnání s krátkodobě-působícími deriváty, jako je např. gliklazid či glipizid.<sup>42</sup> Podobná incidence závažné hypoglykémie byla objevena při léčbě glimepiridem (0,00086 epizod/pacient-rok), léčba s glibenklamidem byla spojena s 6,5x vyšším výskytem této komplikace (0,0056 epizod/pacient-rok).<sup>48</sup> Leese et al. zaznamenal 0,009 epizod závažné hypoglykémie/pacient-rok při léčbě deriváty sulfonyurey.<sup>16</sup>

Glibenklamid má velmi dlouhý eliminační poločas (až 15-20h). Je metabolizován na dva aktivní metabolity mající hypoglykemickou aktivitu a při dlouhodobém užívání dochází k jeho akumulaci v pankreatických  $\beta$ -buňkách. Tyto faktory prodlužují trvání jeho účinku a tím zvyšují riziko hypoglykémie. U pacientů s poškozenou funkcí jater nebo ledvin může jeho užívání vést k protrahované závažné hypoglykémii trvající až 256 hodin.<sup>37</sup>

Do skupiny inzulínových sekretagog dále patří glinidy (repaglinid a nateglinid). Ačkoliv tato PAD mají potenciál zvyšovat riziko hypoglykémie, protože stejně jako deriváty sulfonylurey stimulují sekreci inzulínu, výskyt hypoglykémie se zdá být minimální.<sup>49</sup> Při léčbě nateglinidem nebyla dokonce zaznamenána žádná hypoglykemická příhoda.<sup>50,51</sup> Damsbo et al. nezaznamenal hypoglykemickou epizodu ani při léčbě repaglinidem, avšak observační doba studie byla velmi krátká.<sup>52</sup> Většina studií uvádí výskyt hypoglykémie u 6-31% pacientů léčených repaglinidem.<sup>53,54,55,56,57,58</sup> Moses et al. uvádí incidenci symptomatické hypoglykémie 0,97 příhod/pacient-rok.<sup>59</sup> Výskyt hypoglykémie při léčbě nateglinidem je o něco nižší, pohybuje se v rozmezí 0,7-15,4%.<sup>60,61,62,63,64</sup> To může být způsobeno kratší dobou účinku nateglinidu.<sup>65</sup> I když hypoglykémie patří mezi nejčastěji hlášené vedlejší účinky léčby těmito PAD, ve většině případů se jedná o mírné formy hypoglykémie nevyžadující asistenci další osoby či i.v. podání glukózy nebo glukagonu.<sup>56,57,58,59,62,64,66,67,68</sup> V porovnání s deriváty sulfonyurey je výskyt hypoglykémie u glinidů spíše nižší.<sup>51,52,69,70</sup> Důvodem mohou být odlišné farmakokinetické vlastnosti. Tato PAD mají rychlejší nástup účinku a kratší metabolický poločas. Je-li podání těchto léků načasováno s jídlem, je kontrola postprandiální hladiny glukózy daleko blíže fyziologickým hodnotám.<sup>71</sup> Sekrece inzulínu je totiž

stimulována zejména těsně po jídle. Několik hodin po jídle je už sekrece inzulínu omezena, což snižuje riziko hypoglykémie během postprandiální fáze.<sup>72</sup>

Mezi další PAD patří metformin a thiazolidindiony (rosiglitazon a pioglitazon). Tato PAD zvyšují inzulínovou senzitivitu. Studie UKPDS 73 uvádí, že se hypoglykémie vyskytla u 0,3% pacientů užívajících metformin.<sup>73</sup> Belcher et al. cituje studii, kde byla hypoglykémie zaznamenána u 1,3% pacientů léčených metforminem.<sup>74</sup> U pacientů užívajících thiazolidindiony většina studií uvádí výskyt hypoglykémie u méně než 3,5% pacientů.<sup>74,75,76,77,78</sup> Výsledky ADOPT studie ukazují o něco vyšší incidenci hypoglykémie - 9,8% pacientů léčených rosiglitazonem a 11,6% léčených metforminem zaznamenalo hypoglykémii - avšak v porovnání s pacienty léčenými deriváty sulfonylurey, byla incidence až 4x nižší.<sup>47</sup> Vyšší incidenci také uvádí Tan et al.<sup>79</sup> V této studii zaznamenalo hypoglykémii 15,7% pacientů léčených pioglitazonem, avšak v porovnání s pacienty léčenými glimepiridem byl výskyt významně nižší (30,9%). Většímu riziku jsou vystaveni pacienti užívající-li tuto PAD v kombinaci s inzulínovými sekretagogy<sup>54,59,61,80,81,82</sup> nebo inzulínem.<sup>83,84,85</sup> Naopak relativně nízká incidence byla zaznamenána při použití kombinace thiazolidindionů s metforminem.<sup>86,87,88</sup> Výskyt závažné hypoglykémie je u těchto pacientů nízký. ADOPT studie uvádí výskyt u 0,1% pacientů léčených metforminem i rosiglitazonem.<sup>47</sup> Leese et al. uvádí 0,05 epizod závažné hypoglykémie/100 pacient-roky u diabetiků 2.typu léčených metforminem či dietou.<sup>16</sup>

Novější PAD, inhibitory dipeptidyl-peptidázy 4 - sitagliptin a vildagliptin - nezvyšují riziko hypoglykémie jsou-li použity v monoterapii nebo v kombinaci s inzulínovými senzitivizéry (metforminem a thiazolidindiony).<sup>30,89,90</sup>

Jak už bylo uvedeno dříve, u diabetiků 2.typu byla nejvyšší incidence hypoglykémie zaznamenána u pacientů léčených inzulínem. Leese et al. dokonce uvádí, že výskyt závažné hypoglykémie je u diabetiků 2.typu léčených inzulínem srovnatelný s výskytem sledované hypoglykémie u diabetiků 1.typu (11,8 vs. 11,5 epizod těžké hypoglykémie/100 pacient-roky).<sup>16</sup> Srovnatelnou incidenci u inzulínem léčených diabetiků 2.typu a diabetiků 1.typu zaznamenal i Gürlek et al.<sup>41</sup> Výskyt jakékoliv hypoglykémie u diabetiků 2.typu léčených inzulínem byl 16,36 příhod/pacient-rok<sup>26</sup>, výskyt závažné hypoglykémie byl v rozmezí 0,12-0,96 epizod/pacient-rok.<sup>16,20,25,26,41,44</sup>

Z výše uvedených dat vyplývá, že výskyt hypoglykémie není zanedbatelný. Častěji se s ní setkáváme u diabetiků 1.typu, avšak i u diabetiků 2.typu představuje značný problém, což je

dáno progresivním charakterem onemocnění a postupnou ztrátou funkce  $\beta$ -buněk pankreatu. U diabetiků 2.typu je totiž účinnost diety či monoterapie dočasná. Po 3 letech téměř polovina pacientů a po 9 letech téměř tři čtvrtiny pacientů potřebuje k dosažení požadovaných hodnot glykémie kombinovanou terapii antidiabetiky.<sup>91</sup> S délkou trvání diabetu 2.typu také přibývá pacientů léčených inzulínem<sup>92</sup>, což zvyšuje riziko hypoglykémie.

Hypoglykémie není pouze abnormálním stavem, ale jedná se o život ohrožující komplikaci. Tím se zásadně liší od hyperglykémie, se kterou pacient žije i několik let bez současného výskytu větších subjektivních potíží.<sup>44</sup>

První část naší práce sleduje incidenci hypoglykémie, jako vedlejší účinek léčby, u vybraných PAD a faktory spojené se zvýšeným rizikem hypoglykémie. Druhá část je zaměřena na závažnou hypoglykémii vyžadující příjezd Zdravotnické záchranné služby (ZZS).

### 3. CÍL

Cílem 1.části zaměřené na hypoglykémii jako vedlejší účinek léčby thiazolidindiony (rosiglitazonem a pioglitazonem) a glinidy (repaglinidem a nateglinidem) ihned po jejich zavedení na trh Velké Británie bylo:

- analyzovat výskyt hypoglykémie
- sledovat charakter prvních hypoglykemických epizod v průběhu prvních 9 měsíců léčby
- hledat charakteristiky pacientů, které by mohly ovlivnit výskyt hypoglykémie
- u pacientů užívající pioglitazon sledovat vztah mezi současně užívanou antidiabetickou léčbou a výskytem hypoglykémie

Cílem 2.části zaměřené na závažnou hypoglykémii vyžadující příjezd ZZS v Královéhradeckém kraji bylo:

- kvantifikovat incidenci této hypoglykémie
- hledat symptomy a příčiny mající statisticky významný vztah k hladině krevní glukózy
- sledovat terapii hypoglykémie, ukončení výjezdu ZZS z důvodu hypoglykémie a další parametry týkající se sledovaných pacientů

Hlavní část této disertační práce je tedy rozdělena do dvou kapitol podle výše uvedených částí. Každá kapitola obsahuje originálně publikované články event. manuskripty článků doplněné stručným komentářem.

## 4. VLASTNÍ VÝSLEDKY

### 4.1. *Hypoglykémie jako vedlejší účinek léčby vybranými perorálními antidiabetiky*

#### 4.1.1. **Hypoglykémie s perorálními antidiabetiky - výsledky prescription-event monitoring kohort rosiglitazonu, pioglitazonu, nateglinidu a repaglinidu**

Publikováno: v Drug Safety 2009; 32 (5): 409-418 (originální práce).

Plné znění článku je uvedeno v příloze 5 "Hypoglycaemia with oral antidiabetic drugs: results from prescription-event monitoring cohorts of rosiglitazone, pioglitazone, nateglinide and repaglinide."

#### **Komentář**

Výsledky publikované v tomto článku byly získány ve Velké Británii, působením ve společnosti Drug Safety Research Unit (DSRU). DSRU je vedoucí nezávislá výzkumná společnost zajišťující postmarketingový dohled u nově registrovaných léčiv. Cílem této společnosti je, ve spolupráci s praktickými lékaři v Anglii, ochránit pacienty před neočekávanými vedlejšími účinky léčiv, které byly nově zavedeny na Britský trh. Využívá k tomu prescription-event monitoring (PEM) metodologii. Jedná se o neintervenční, observační metodu. Při výběru pacientů zahrnutých do PEM studií nejsou použita žádná zařazující či vyřazující kritéria. Do studie jsou zařazeni všichni pacienti, kteří užívají sledovaný lék v každodenní medicínské praxi během sledované doby, proto tato metoda poskytuje reálná klinická data. Data jsou získávána prostřednictvím zelených formulářů, tzv. "green form", vzor je v příloze 1. Tyto dotazníky jsou zaslány praktickým lékařům, kteří sledovaný lék předepsali. Pacienti jsou identifikováni na základě vydaných receptů oddělením Národního zdravotního systému provádějící úhrady a údaje o pacientech jsou důvěrně poskytovány DSRU. Cílem je získat, kromě demografických údajů, informace, týkající se jakékoliv příhody, tzv. "event", která se mohla objevit poté, co bylo sledované léčivo poprvé pacientovi předepsáno. Definice příhody je uvedena na každém dotazníku. Sledován je také důvod přerušeni léčby, byla-li léčba přerušena. Všechny PEM studie splňují etická pravidla pro výzkum vycházející ze záznamů pacienta.<sup>93,94,95</sup> Podrobnější informace k této metodě jsou popsány Shakirem.<sup>96</sup>

Cílem této studie bylo analyzovat 4 PEM studie, studie rosiglitazonu, pioglitazonu, repaglinidu, nateglinidu, se zaměřením na hypoglykémii. Sledovali jsme incidenci hypoglykémie/1000 pacient-roky a výskyt prvních hypoglykemických epizod po zavedení nové terapie v průběhu sledované doby. Charakter výskytu prvních hypoglykemických příhod v průběhu času byl znázorněn graficky a také byl analyzován pomocí Weibull modelu, ve kterém parametr tvaru „p“ odráží charakter výskytu v čase (když je  $p=1$ , očekává se, že výskyt rizika je v průběhu času konstantní a když je  $p<1$ , očekává se, že výskyt rizika má klesající tendenci v průběhu času). Pacienty, u kterých se vyskytla alespoň jedna hypoglykemická příhoda, jsme označili jako případ "case". Tyto pacienty jsme porovnali s těmi, u kterých se hypoglykémie během sledované doby nevyskytla. Jednalo se o tzv. "case/non-case" analýzu. Cílem této analýzy bylo hledat faktory, které by mohly být spojeny s výskytem hypoglykémie.

Jelikož se u sledovaných PEM studií lišila doba sběru dat a dotazníky procházely určitými úpravami, formulace některých otázek dotazníku byla odlišná a některé otázky dokonce chyběly, což nám znemožnilo vyhledávat větší škálu rizikových faktorů v rámci "case/non-case analýzy". Nejvíce doplňujících informací týkajících se současně užívané další antidiabetické léčby bylo získáno v PEM studii pioglitazonu, proto výsledky této analýzy byly zvlášť shrnuty ve 2. předloženém článku.

Podle očekávání, výsledky naší studie ukázaly vyšší incidenci hypoglykémie u pacientů léčenými inzulínovými sekretagogy, repaglinidem (o 100%) a nateglinidem (o 50%), v porovnání s thiazolidindiony. V porovnání s jinými studiemi byla incidence u sledovaných PAD většinou nižší.<sup>50,53,54,55,56,57,58,61,62,74,75,76,77,89</sup> Příčinou může být fakt, že součástí dotazníku nebyla konkrétní otázka na hypoglykémii. Navíc pacienti, u kterých praktičtí lékaři zaznamenali jako příhodu symptomy hypoglykémie (třes, pocení, úzkost, palpitate, aj.), nebyli do studie zařazeni, protože jsme neměli možnost se ujistit, že se jednalo o hypoglykémii. Pacienti totiž nebyli vyzváni k sledování hladiny krevní glukózy. Tyto faktory mohly vést k podhodnocení výskytu hypoglykémie.

Zajímavé výsledky ukazuje graf popisující výskyt prvních hypoglykemických epizod. Graf jasně znázorňuje, že nejvíc hypoglykemických příhod bylo zaznamenáno na začátku léčby repaglinidem. Klesající tendence v průběhu času se také objevila u pacientů léčených nateglinidem, což potvrzují výsledky Weibull modelu. Naproti tomu výskyt těchto epizod u pacientů léčených thiazolidindiony byl v průběhu času téměř konstantní. Vysvětlením pro toto rozložení prvních hypoglykemických epizod může být farmakokinetický i farmakodynamický profil glinidů. Glinidy mají rychlý nástup účinku a patří do skupiny inzulínových sekretagog<sup>71</sup>,



proto v porovnání s thiazolidindiony, inzulínovými senzitizerými, je jejich užívání spojeno s častějším výskytem hypoglykémie. Zavedení repaglinidu a nateglinidu do klinické praxe tedy zřejmě vyžadovalo u pacientů určitou dobu adaptace na léčbu pro zajištění optimální kontroly glykémie za současné minimalizace výskytu hypoglykémie.

O 50% vyšší výskyt hypoglykémie u žen léčených thiazolidindiony než u mužů léčených těmito PAD, který odhalila "case/non-case" analýza, je v souladu s faktem, který objevil Patel et al., že ženy lépe odpovídají na léčbu thiazolidindiony než muži.<sup>97</sup> Thiazolidindiony jsou agonisté jaderných receptorů aktivované peroxyzómovými proliferátory (PPAR $\gamma$ ). Tyto receptory regulují transkripci genů kódující proteiny zapojené do metabolismu cukrů a tuků a genů související s inzulínem-vyvolaným uptake glukózy v periferní tkáni. Aktivace receptorů také stimuluje diferenciaci preadipocytů.<sup>98,99</sup> Jelikož tyto léky působí na genové úrovni, rozdíl v účinnosti léků u mužů a žen může být zapříčiněn odlišnou genovou výbavou podle pohlaví. Dalším vysvětlením by mohla být větší důslednost žen při informování praktických lékařů. V tomto případě bychom však očekávali, že se rozdíl objeví i v kohortě pacientů léčených repaglinidem či nateglinidem.

#### **4.1.2. Hypoglykémie u pioglitazonu: analýza dat Prescription-Event Monitoring studie**

Publikováno: v Journal of Evaluation in Clinical Practice 2010; 16 (6): 1124-1128 (originální práce).

Plné znění článku je uvedeno v příloze 6 "Hypoglycaemia with pioglitazone: analysis of data from the Prescription-Event Monitoring study."

#### **Komentář**

Jak už bylo uvedeno výše, v PEM studii pioglitazonu bylo získáno nejvíce informací týkající se současně užívaných dalších antidiabetických léků, proto výstupy „case/non-case“ analýzy byly shrnuty v odděleném článku. Zelený formulář pro pioglitazon je přiložen v příloze 2. Obsahuje otázky týkající se kombinované antidiabetické léčby, které praktičtí lékaři zodpovídali.

Cílem tohoto článku bylo sledovat vztah mezi charakteristikami pacientů, současně užívanými antidiabetickými léky a výskytem hypoglykémie během prvních 9 měsíců léčby u pacientů užívající pioglitazon ihned po jeho zavedení na britský trh. Pro zjištění vztahu byl použit Coxův model poměrného hazardu (Cox-proportional-hazards regression model).

Kromě výstupů uvedených v prvním předloženém článku bylo dále zjištěno, že pacienti užívající kombinovanou terapii pioglitazonu s deriváty sulfonylurey měli 3x větší riziko a pacienti užívající kombinaci pioglitazonu s inzulínem 4x větší riziko výskytu hypoglykémie v porovnání s těmi, kteří tuto kombinovanou antidiabetickou léčbu neužívali. Podobné výsledky našel Rosenstock et al.<sup>60</sup> Jelikož léčba inzulínem patří mezi hlavní rizikové faktory hypoglykémie<sup>22,25,100</sup>, dalo se očekávat, že při jeho použití dojde k zvýšení rizika. Deriváty sulfonylurey mají také potenciál zvyšovat riziko hypoglykémie, proto i u této kombinace se předpokládalo zvýšení rizika hypoglykémie. Avšak Kipnes et al.<sup>101</sup> zjistil, že výskyt hypoglykémie u pacientů léčených kombinací pioglitazonu a derivátů sulfonylurey je odlišný při použití různé dávky pioglitazonu (15 nebo 30mg). Nejvyšší incidence hypoglykémie byla u pacientů léčených kombinací 30mg pioglitazonu a derivátů sulfonylurey, nižší incidence byla zaznamenána u pacientů léčených pouze deriváty sulfonylurey.<sup>101</sup> U pacientů léčených kombinací 15mg pioglitazonu a derivátů sulfonylurey nebyla zaznamenána žádná hypoglykemická epizoda. V naší studii dávka pioglitazonu neovlivnila riziko hypoglykémie. U pacientů léčených kombinací pioglitazonu s metformínem se hypoglykémie v naší studii

objevila méně často (o 25%), než tomu bylo u pacientů, kteří metformin neužívali. Riziko výskytu hypoglykémie neovlivnil ani věk pacienta.

Výsledky první části této práce poskytují informace o incidenci a možných rizikových faktorech hypoglykémie spojené se zahájením nové léčby thiazolidindiony nebo glinidy. Odráží rizika těchto léků v klinické praxi a poskytují tak postmarketingový dohled vztahující se ke konkrétnímu nežádoucímu účinku, tedy k hypoglykémii. V porovnání s klinickými studiemi jsou data této studie získána z populace bez jakýchkoliv vyřazovacích kritérií, proto tato studie poskytuje reálný obraz výskytu hypoglykémie v praxi. Výsledky je však třeba vážit a srovnávat společně s dalšími farmakoepidemiologickými studiemi.

#### 4.2. *Závažná hypoglykémie vyžadující příjezd Zdravotnické záchranné služby*

##### 1) **Severe Hypoglycaemia Requiring the Assistance of Emergency Medical Service - frequency, causes and symptoms**

Stav článku: recenzní řízení v časopisu Biomedical Papers.

Plné znění článku je uvedeno v příloze 7 "Severe Hypoglycaemia Requiring the Assistance of Emergency Medical Service - frequency, causes and symptoms"

##### 2) **Některé aspekty závažné hypoglykémie vyžadující příjezd Zdravotnické záchranné služby**

Stav článku: recenzní řízení v časopisu Urgentní medicína.

Plné znění článku je uvedeno v příloze 8 "Některé aspekty závažné hypoglykémie vyžadující příjezd Zdravotnické záchranné služby"

#### **Komentář**

Výsledky uvedené v předložených manuskriptech byly získány na základě spolupráce se ZZS Královéhradeckého kraje. Cílem bylo sledovat všechny výjezdy ZZS Královéhradeckého kraje k pacientovi z důvodu hypoglykémie po celý rok 2007. Data pro analýzu byla získána vyplněním dokumentačního listu pacienta zdravotnickými pracovníky během zásahu ZZS. Hypoglykemické příhody, které nebyly zaznamenány během výjezdu ZZS byly zpětně dohledány a dokumentační listy byly vyplněny na základě informací uvedených v "Záznamu o výjezdu". Vzor dokumentačního listu pacienta je v příloze 3. Mimo demografických údajů jsme sledovali typ a léčbu DM, důvod přivolání ZZS, příčiny, symptomy a léčbu hypoglykémie, hodnotu glykémie při příjezdu ZZS a po aplikaci glukózy či glukagonu, hodnotu Glasgow coma scale (míra vědomí pacienta), zda si pacient uvědomoval, že "upadá" do hypoglykémie, zda se k pacientovi vyjíždí opakovaně z důvodu hypoglykémie a zda má pacient doma glukagon.

Cílem prvního článku bylo kvantifikovat incidenci hypoglykémie, zhodnotit výskyt hypoglykemických epizod v průběhu dne a shrnout statisticky významné příčiny a symptomy těchto epizod ve vztahu k hodnotě glykémie. Cílem druhého článku bylo shrnout data popisující léčbu a ukončení sledovaných hypoglykemických epizod, doporučení

zdravotnických pracovníků, která následovala po léčbě těchto epizod, kolik z těchto pacientů má doma k dispozici glukagon a zda si pacienti uvědomovali počínající hypoglykémii.

Incidence hypoglykémie byla kvantifikována na základě počtu diabetiků v Královéhradeckém kraji. Tento údaj jsme získali z online přístupných informací Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky. Rozložení a kvantifikace hypoglykemických epizod v průběhu dne byla provedena pomocí kontingenční tabulky. Pro sledování statisticky významných vztahů mezi hodnotou glykémie a příčinami a symptomy hypoglykémie byla použita technika regresních stromů a General linear model.

Hlavním omezením této studie jsou chybějící informace. Například neuvedení typu DM u 30,5% výjezdů mohlo zapříčinit podhodnocení výskytu hypoglykémie u diabetiků 1. typu. Incidence hypoglykémie totiž byla u těchto pacientů nižší v porovnání s dříve publikovanou studií.<sup>102</sup> Původní verze dokumentačního listu (příloha 4) byla daleko rozsáhlejší a dotazovala se na podrobnější informace, zejména týkající se léčby DM. Avšak validace dotazníku ukázala na nekompletnost některých vyplněných informací, proto jsme byli nuceni dotazník zestručnit. To nám znemožnilo sledovat některé další rizikové faktory hypoglykémie, jako je např. délka trvání DM, délka trvání léčby inzulinem, typ PAD. Příčinou může být fakt, že zdravotničtí pracovníci nebyli odměňováni za vyplnění dokumentačního listu. Neúplnost některých informací může také vysvětlit nedostatek času při výjezdu ZZS nebo nedostatečná informovanost pacientů.

Během roku 2007 bylo zaznamenáno 338 hypoglykemických epizod, což představuje 1,2% všech výjezdů ZZS v Královéhradeckém kraji. V porovnání s procentuálním zastoupením výjezdů k jiným diagnózám, u kterých bychom očekávali větší četnost výskytu, se nejedná o zanedbatelné procento. Srovnatelný počet výjezdů ZZS je např. k pacientům s astmatem, výjezdy k akutním koronárním syndromům (AKS) (infarkt myokardu, angína pectoris a nestabilní angína pectoris) představují necelé 2% a výjezdy k pacientům s cévními mozkovými příhodami (CMP) tvoří 4% (interní zdroj ZZS-nepublikovaná data). Výhodou naší studie je přítomnost objektivně měřitelného a při výjezdu ZZS skutečně měřeného parametru sledování komplikace, tedy hypoglykémie. Ta je diagnostikována zejména hladinou glykémie. Jiné diagnózy, např. CMP nebo koronární syndromy jsou stanoveny symptomaticky a konečná diagnóza může být po objektivním vyšetření revidována, jak tomu v klinické praxi skutečně často bývá.

Analýza statisticky významných vztahů mezi hodnotou glykémie a příčinami a symptomy hypoglykémie byla provedena technikou regresních stromů a prostřednictvím General linear

modelu. Obě metody jsou vhodné k testování závislosti numerické proměnné na kombinaci faktorů. Obě metody však odpovídají na rozdílné otázky, takže se jejich výpovědi doplňují ve vytváření celkového obrazu závislosti hodnoty glukózy na přítomnosti/nepřítomnosti příčin či symptomů.

Metoda General linear model testuje nezávisle vliv jednotlivých příčin (symptomů) na hodnotu glykémie. Sleduje zda přítomnost příčiny (symptomu) může být signifikantním prediktorem hodnoty glukózy, odhlédneme-li od zbylých možných příčin (symptomů). Netestuje, zda je souvislost dané příčiny (symptomu) s hodnotou glykémie přímá nebo zda je zprostředkována jinou z příčin (symptomů). Test signifikace závislosti navíc umožňuje kvantifikaci síly závislosti pomocí  $\eta^2$ .

Metoda regresních stromů je vhodná pro testování závislosti závislé proměnné na skupině nezávislých faktorů, u kterých je pravděpodobné, že se mezi sebou budou kombinovat. Tato metoda mezi nimi vybere signifikantní faktor, jehož vliv na sledovanou závislou proměnnou je nejsilnější. Poté soubor rozdělí na dvě skupiny dle přítomnosti/nepřítomnosti nejsilnější příčiny (symptomu) a každou ze skupin testuje zvlášť. Test pokračuje do té doby, dokud lze některou z podskupin rozdělit na dvě signifikantně se lišící skupiny. Výsledek větvení lze pak přehledně prezentovat grafickým výstupem, podle něhož metoda dostala své jméno. Více podrobností o této metodě uvádí Hastie et al.<sup>103</sup> Přínosem této metody je, že dokáže rozlišit přímý vliv od nepřímého, a že dokáže zhodnotit vliv jednotlivých příčin (symptomů) a vybrat zvlášť rizikové kombinace.

Metodou regresních stromů bylo zjištěno, že nejnižší hodnota glykémie byla naměřena u pacientů, u kterých se objevilo pocení jako symptom hypoglykémie, a kteří byli současně v bezvědomí. Mezi příčiny, jejichž přítomnost významně ovlivnila hodnotu glykémie, patřil alkohol a inzulin. Tyto výsledky jasně ukazují na riziko spojené s užíváním alkoholu u pacientů s DM. Podle výstupů naší studie se zdá, že pacienti jsou dobře informováni, protože pouze 5 hypoglykemických příhod bylo zapříčiněno alkoholem a u žádné epizody nebyl alkohol jedinou uvedenou příčinou. Jednalo se vždy o kombinaci příčin. Pacientům s DM je však třeba neustále zdůrazňovat toto nebezpečí.

Zajímavé zjištění také zobrazuje graf znázorňující rozdělení hypoglykemických příhod v průběhu dne. Nejvíce epizod bylo zaznamenáno odpoledne, mezi 14-18h. Vysvětlením pro toto rozložení může být, že v odpoledních hodinách lidé častěji sportují a nepřizpůsobí tomu příjem cukrů (zapomínají jíst), nebo si neupraví dávkování antidiabetické léčby. Svědčí pro to i fakt, že fyzická aktivita, nedostatek stravy a léčba inzulinem patřily mezi 3 nejčastěji

uváděné příčiny hypoglykémie. U diabetiků 1.typu bylo zaznamenáno zvýšení frekvence hypoglykémie v nočních hodinách, mezi 22-2h. Zvýšení frekvence hypoglykémie v odpoledních hodinách, mezi 14-18h, bylo menší v porovnání s diabetiky 2.typu.

U většiny výjezdů (68%) si pacienti neuvědomovali, že se u nich rozvíjí hypoglykémie. Tyto výsledky úzce korelují s tím, že téměř třetina pacientů měla zhoršené vědomí a necelých 30% bylo v bezvědomí a potvrzují výsledek publikovaný Hederson et al., že zhoršené uvědomění si hypoglykémie je spojeno se zvýšeným výskytem závažné hypoglykémie.<sup>20</sup> Zdravotnímu stavu sledovaných pacientů a závažnosti hypoglykémie také odpovídá způsob léčby hypoglykémie zdravotnickými pracovníky ZZS. U naprosté většiny (90%) byla použita i.v. glukózy, u 3% případů byl aplikován glukagon. Závažnost sledované problematiky také dokládá nemalý počet (n=95) hospitalizací pacientů po zásahu ZZS.

Překvapující bylo, že pouze 14 z 262 sledovaných pacientů mělo doma k dispozici glukagon a pouze u poloviny z nich byl glukagon použit. Vysvětlením malého počtu by mohlo být to, že pacienti, kteří mají doma k dispozici glukagon se do studie nedostali, protože situaci vyřešili jejich příbuzní právě podáním glukagonu a nebo důvodem může být nízká preskripce glukagonu v České republice a s tím související malá informovanost pacientů o jeho použití. Zvýšením použitelnosti glukagonu by se výskyt závažné hypoglykémie vyžadující asistenci ZZS mohl snížit.

Výsledky těchto studií mají jistě přínos pro klinickou praxi. Odráží chování diabetiků v každodenním životě a zdůrazňují informace, které je třeba těmto pacientům neustále připomínat. Tyto výstupy upozorňují na rizikové faktory, které vedou k závažné hypoglykémii vyžadující příjezd ZZS a denní dobu, kdy se hypoglykémie objevuje nejčastěji. Nemalý význam tedy mají pro diabetology a edukační zdravotníky, kteří především diabetiky vzdělávají, i pro praktické lékaře, kteří s diabetiky často komunikují. Dobrá informovanost pacientů představuje preventivní opatření zajišťující mimo jiné snížení počtu výjezdů k pacientům z důvodu hypoglykémie. Snížením počtu výjezdů se sníží náklady pro pojišťovnu, proto výsledky této studie mohou být nepřímo přínosné i pro tuto instituci. Druhý článek shrnuje léčbu hypoglykémie, doporučení po léčbě, počet hospitalizací z důvodů hypoglykémie aj. Tyto výstupy mohou sloužit lékařům a záchranářům ZZS při rozhodování o přístupu k léčbě této akutní komplikace.

## 5. ZÁVĚR

Disertační práce byla rozdělena na dvě části. 1.část sledovala hypoglykémii jako vedlejší účinek léčby vybranými PAD ihned po jejich zavedení na britský trh, druhá část se zabývala závažnou hypoglykemií vyžadující příjezd ZZS v Královéhradeckém kraji.

Výstupy 1.části odráží zavedení nových léků (rosiglitazonu, pioglitazonu, nateglinidu a repaglinidu) do klinické praxe v Anglii. Poskytují reálný obraz některých rizikových faktorů a výskytu hypoglykémie. Došli jsme k těmto závěrům:

1. Zavedení nové léčby thiazolidindiony či glinidy je spojeno s nízkým výskytem hypoglykémie. Incidence může být z části podhodnocena, protože pacienti, u kterých byly na formulářích zaznamenány pouze symptomy eventuálně odpovídající hypoglykémii, nebyly do studie zařazeni, praktičtí lékaři nebyli za vyplnění formuláře finančně odměněni a formulář se nedotazoval přímo na hypoglykémii. Avšak vzhledem ke stejné metodice lze očekávat, že výskyt frekvence hypoglykémie byl ve sledovaných kohortách ovlivněn ve stejné míře.
2. Nejvyšší incidence hypoglykémie byla zaznamenána u pacientů léčených repaglinidem, o 23% nižší incidence byla zaznamenána při léčbě nateglinidem a nejnižší incidence (o téměř 50% nižší než u repaglinidu) se objevila v kohortě pacientů léčených rosiglitazonem a pioglitazonem.
3. Na začátku léčby repaglinidem či nateglinidem by měl být pacient sledován, protože zavedení těchto léků do terapie individuálního pacienta může být spojeno s vyšší frekvencí hypoglykémie. Výskyt hypoglykémie při léčbě rosiglitazonem a pioglitazonem průběhu 9 sledovaných měsíců byl téměř konstantní.
4. Výskyt hypoglykémie u pacientů léčených rosiglitazonem a pioglitazonem je vázán na pohlaví. Ženy užívající thiazolidindiony trpěly hypoglykemií 2x častěji než muži.
5. Kombinací pioglitazonu s deriváty sulfonylurey nebo inzulinem se zvyšuje riziko hypoglykémie bez ohledu na dávku pioglitazonu. Naproti tomu přidání metforminu k pioglitazonu snižuje riziko hypoglykémie.



Výsledky 2.části poskytují data týkající se příčin, symptomů, léčby, výskytu a ukončení závažné hypoglykémie vyžadující příjezd ZZS v Královéhradeckém kraji. Odráží chování pacientů v každodenní praxi. Došli jsme k těmto závěrům:

1. Výjezdy ZZS k pacientům s hypoglykemií tvoří velké procento, ale v porovnání s počtem výjezdů k jiným diagnózám, jako je astma, CMP či AKS, tvoří nezanedbatelné procento všech výjezdů (1,2%). Je tedy třeba diabetiky neustále vzdělávat o jejich nemoci s cílem předejít hypoglykemiím.
2. Nejkritičtější denní dobou výskytu hypoglykémie jsou odpolední hodiny mezi 14-18h. Diabetici 1.typu by dále měli zvláště pečlivě dodržovat léčebný režim s ohledem na vysoké riziko v noci mezi 22-2h.
3. Nejčastěji se vyskytující vyvolávající faktory hypoglykémie jsou léčba inzulinem, fyzická aktivita a nedostatek přijímané stravy. Pacientům by mělo být pravidelně připomínáno, že fyzickou aktivitu je možné provozovat pouze za současného zvýšeného příjmu stravy nebo úpravy dávkování antidiabetické medikace. Hypoglykémii lze předejít individuálním sladěním těchto faktorů v konkrétní klinické situaci.
4. Alkohol zapříčinil u pacientů v naší studii jednoznačně nejnižší hodnoty glykémie. Informovanost diabetiků o riziku užívání alkoholu je dobrá, protože alkohol zapříčinil pouze 5 výjezdů k hypoglykemiím. Udržování compliance v tomto smyslu je však trvalý úkol.
5. Pacienti, kteří byli v bezvědomí, a u kterých se objevilo pocení, měli výrazně nižší hodnoty glykémie než tomu bylo u pacientů, u kterých se tato kombinace symptomů nevyskytla, proto by zdravotničtí pracovníci ZZS přijíždějící k takovýmto pacientům měli počítat se závažnějším stavem pacienta.
6. Častějším používáním glukagonu by se výskyt závažné hypoglykémie mohl snížit.

7. Pouze u necelé poloviny sledovaných pacientů bylo zdravotnickými pracovníky ZZS doporučeno po léčbě hypoglykémie užít jídlo obsahující složené sacharidy, což ukazuje na nedostatečnou informovanost pacientů nebo osob žijících ve společné domácnosti s diabetiky. Užití takového jídla je totiž nezbytnou součástí léčby hypoglykémie.
8. Hypoglykémie jako akutní komplikace DM byla u většiny pacientů (68%) vyřešena v místě zásahu ZZS. Přesto téměř třetina pacientů (28%) musela být po zásahu ZZS hospitalizována. Prezentovaná data dokazují důležitost komplexního řešení u individuálního pacienta. Podcenění situace může ohrozit život pacienta. Znalost výsledků terénních studií naopak může přispět k racionálnímu vyřešení. Je tedy třeba neustále o hypoglykémii mluvit a pacienty a jejich příbuzné vzdělávat.

## 6. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21(9): 1414-1431.
2. Šmahelová A. Akutní komplikace diabetu. Triton, Praha 2006.
3. Carroll MF, Burge MR, Schade DS. Severe hypoglycemia in adults. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4(2): 149-157.
4. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131): 837-853.
5. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977-986.
6. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia* 2002; 45(7): 937-948.
7. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047-1053.
8. Svačina Š. Diabetologie. Triton, Praha 2010.
9. Rybka J. Diabetes mellitus-komplikace a přidružená onemocnění. Diagnostické a léčebné postupy. Grada, Praha 2007.
10. Škrha J, Andělová K, Bendlová B, Broulíková A, Cinek O, Čechurová D, et al. Diabetologie. Galén, Praha 2009.
11. Workgroup on Hypoglycemia. American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1245-1249.
12. Tattersall RB. Frequency, causes and treatment of hypoglycemia. In: Frier BM, Fisher BM (eds). *Hypoglycemia in Clinical Diabetes*. John Wiley and Sons, Chichester 1999, p. 55-87.
13. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(6): 1902-1912.
14. Kahn SE. Clinical review 135: The importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(9): 4047-4058.
15. Holstein A, Hammer C, Plaschke A, Ptak M, Kuhn J, Diekmann J, et al. Hormonal counterregulation during severe hypoglycaemia under everyday conditions in patients with type 1 and insulin-treated type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112(8): 429-434.
16. Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W, et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care* 2003; 26(4):1176-80.
17. Spyer G, Hattersley AT, MacDonald IA, Amiel S, MacLeod KM. Hypoglycaemic counter-regulation at normal blood glucose concentrations in patients with well controlled type-2 diabetes. *Lancet* 2000; 356(9246): 1970-1974.
18. Svačina Š. Trendy soudobé diabetologie. Galén, Praha, 1<sup>st</sup> ed, 2005.
19. Škrha J. Hypoglykémie - důležitý fenomén moderní léčby diabetu mellitu. *Remedia* 2008; Suppl. 1: S34-S41.

20. Henderson JN, Allen KV, Deary IJ, Frier BM. Hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness. *Diabet Med* 2003; 20(12):1016-1021.
21. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, Wallace TM, Rasmussen AK, Jørgensen HV, et al. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(6): 479-486.
22. Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, El-Kebbi IM. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2001; 161(13): 1653-1659.
23. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *Ann Intern Med* 1998; 128(3): 165-175.
24. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007; 50(6):1140-1147.
25. Akram K, Pedersen-Bjergaard U, Carstensen B, Borch-Johnsen K, Thorsteinsson B. Frequency and risk factors of severe hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes: a cross-sectional survey. *Diabet Med* 2006; 23(7): 750-756.
26. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med* 2005; 22(6): 749-755.
27. Mühlhauser I, Overmann H, Bender R, Bott U, Berger M. Risk factors of severe hypoglycaemia in adult patients with Type I diabetes -- a prospective population based study. *Diabetologia* 1998; 41(11): 1274-1282.
28. Soltész G. Incidence and predisposing factors of hypoglycaemia in children and adolescents with diabetes. *Int J Clin Pract Suppl* 2000; (112): 45-50.
29. Wagner VM, Grabert M, Holl RW. Severe hypoglycaemia, metabolic control and diabetes management in children with type 1 diabetes in the decade after the Diabetes Control and Complications Trial -- a large-scale multicentre study. *Eur J Pediatr* 2005; 164(2): 73-79.
30. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabet. Med* 2008; 25(3): 245-254.
31. Briscoe VJ, Davis SN. Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and management. *Clinical Diabetes* 2006; 24(3): 115-121.
32. Bott S, Bott U, Berger M, Mühlhauser I. Intensified insulin therapy and the risk of severe hypoglycaemia. *Diabetologia* 1997; 40(8): 926-932.
33. ter Braak EW, Appelman AM, van de Laak M, Stolk RP, van Haeften TW, Erkelens DW. Clinical characteristics of type 1 diabetic patients with and without severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2000; 23(10): 1467-1471.
34. Amin R, Ross K, Acerini CL, Edge JA, Warner J, Dunger DB. Hypoglycemia prevalence in prepubertal children with type 1 diabetes on standard insulin regimen: use of continuous glucose monitoring system. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 662-667.
35. Gabriely I, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes: common, often unrecognized. *Cleve Clin J Med* 2004; 71(4): 335-342.
36. Barkai L, Vámosi I, Lukács K. Prospective assessment of severe hypoglycaemia in diabetic children and adolescents with impaired and normal awareness of hypoglycaemia. *Diabetologia* 1998; 41(8): 898-903.
37. Holstein A, Egberts EH. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with Type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111(7): 405-414.

38. Sawicki PT, Siebenhofer A. Betablocker treatment in diabetes mellitus. *J Intern Med* 2001; 250(1): 11-17.
39. Venháčová J, Venháčová P. Akutní komplikace u diabetes mellitus 1. typu. *Pediatric pro praxi* 2006; 1: 14-17.
40. Murata GH, Duckworth WC, Shah JH, Wendel CS, Mohler MJ, Hoffman RM. Hypoglycemia in stable, insulin-treated veterans with type 2 diabetes: a prospective study of 1662 episodes. *J Diabetes Complications*. 2005; 19(1): 10-17.
41. Gürlek A, Erbaş T, Gedik O. Frequency of severe hypoglycaemia in type 1 and type 2 diabetes during conventional insulin therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107(3): 220-224.
42. Stahl M, Berger W. Higher incidence of severe hypoglycaemia leading to hospital admission in Type 2 diabetic patients treated with long-acting versus short-acting sulphonylureas. *Diabet Med* 1999; 16(7): 586-590.
43. Sotiropoulos A, Skliros EA, Tountas C, Apostolou U, Peppas TA, Pappas SI. Risk factors for severe hypoglycaemia in type 2 diabetic patients admitted to hospital in Piraeus, Greece. *East Mediterr Health J* 2005; 11(3): 485-489.
44. Škrha J. Hypoglykemický syndrom. Grada, Praha 2001.
45. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Ritterband L, Clarke W, Kovatchev BP. Prediction of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2007; 30(6): 1370-1373.
46. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care* 2005; 28(12): 2948-2961.
47. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al.; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355(23): 2427-2443.
48. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17(6): 467-473.
49. Saleh M, Grunberger G. Hypoglycemia: an excuse for poor glycemic control? *Clinical Diabetes* 2001; 19(4): 161-167.
50. Rosenstock J, Hassman DR, Madder RD, Brazinsky SA, Farrell J, Khutoryansky N, et al.; Repaglinide Versus Nateglinide Comparison Study Group. Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. *Diabetes Care* 2004; 27(6):1265-1270.
51. Miwa S, Watada H, Ohmura C, Tanaka Y, Kawamori R. Efficacy and safety of once daily gliclazide (20mg/day) compared with nategline. *Endocr J* 2004; 51(4): 393-398.
52. Damsbo P, Clauson P, Marbury TC, Windfeld K. A double-blind randomized comparison of meal-related glycemic control by repaglinide and glyburide in well-controlled type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22(5): 789-794.
53. Raskin P, McGill J, Saad MF, Cappleman JM, Kaye W, Khutoryansky N, et al.; Repaglinide/Rosiglitazone Study Group. Combination therapy for type 2 diabetes: repaglinide plus rosiglitazone. *Diabet Med* 2004; 21(4): 329-335.
54. Jovanovic L, Hassman DR, Gooch B, Jain R, Greco S, Khutoryansky N, et al. Treatment of type 2 diabetes with a combination regimen of repaglinide plus pioglitazone. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 63(2): 127-134.
55. Wolffenbuttel BH, Landgraf R. A 1-Year Multicenter Randomized Double-blind Comparison of Repaglinide and Glyburide for the Treatment of Type 2 Diabetes. Dutch and German Repaglinide Study Group. *Diabetes Care* 1999; 22(3): 463-467.
56. Madsbad S, Kilhovd B, Lager I, Mustajoki P, Dejgaard A; Scandinavian Repaglinide Group. *Diabet Med* 2001; 18(5): 395-401.

57. Moses RG, Gomis R, Frandsen KB, Schlienger JL, Dedov I. Flexible meal-related dosing with repaglinide facilitates glycemic control in therapy-naive type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(1): 11-15.
58. Jovanovic L, Dailey G 3rd, Huang WC, Strange P, Goldstein BJ. Repaglinide in type 2 diabetes: a 24-week, fixed-dose efficacy and safety study. *J Clin Pharmacol* 2000; 40(1): 49-57.
59. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(1): 119-124.
60. Rosenstock J, Shen SG, Gatlin MR, Foley JE. Combination therapy with nateglinide and a thiazolidinedione improves glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(9): 1529-1533.
61. Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, Foley J, Mallows S, Shen S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(11): 1660-1665.
62. Saloranta C, Hershon K, Ball M, Dickinson S, Holmes D. Efficacy and safety of nateglinide in type 2 diabetic patients with modest fasting hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9): 4171-4176.
63. Del Prato S, Heine RJ, Keilson L, Guitard C, Shen SG, Emmons RP. Treatment of patients over 64 years of age with type 2 diabetes: experience from nateglinide pooled database retrospective analysis. *Diabetes Care* 2003; 26(7): 2075-2080.
64. Kurebayashi S, Watada H, Tanaka Y, Kawasumi M, Kawamori R, Hirose T. Efficacy and adverse effects of nateglinide in early type 2 diabetes. Comparison with voglibose in a cross-over study. *Endocr J* 2006; 53(2): 213-217.
65. Virally M, Blicklé JF, Girard J, Halimi S, Simon D, Guillausseau PJ. Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutical perspectives. *Diabetes Metab* 2007; 33(4): 231-244.
66. Goldberg RB, Einhorn D, Lucas CP, Rendell MS, Damsbo P, Huang WC, et al. A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21(11): 1897-1903.
67. Van Gaal LF, Van Acker KL, De Leeuw IH. Repaglinide improves blood glucose control in sulphonylurea-naive type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 53(3):141-148.
68. Schmitz O, Lund S, Andersen PH, Jønler M, Pørksen N. Optimizing insulin secretagogue therapy in patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind study with repaglinide. *Diabetes Care* 2002; 25(2): 342-346.
69. Hollander PA, Schwartz SL, Gatlin MR, Haas SJ, Zheng H, Foley JE, Dunning BE. Importance of early insulin secretion: comparison of nateglinide and glyburide in previously diet-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(6): 983-988.
70. Carroll MF, IZard A, Riboni K, Burge MR, Schade DS. Control of postprandial hyperglycemia: optimal use of short-acting insulin secretagogues. *Diabetes Care* 2002; 25(12): 2147-2152.
71. Kimmel B, Inzucchi SE. Oral Agents for Type 2 Diabetes: An Update. *Clinical Diabetes* 2005; 23(2): 64-76.
72. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA* 2002; 287(3): 360-372.
73. Wright AD, Cull CA, Macleod KM, Holman RR; for the UKPDS Group. Hypoglycemia in Type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet,

- sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. *J Diabetes Complications* 2006; 20(6): 395-401.
74. Belcher G, Lambert C, Edwards G, Urquhart R, Matthews DR. Safety and tolerability of pioglitazone, metformin, and gliclazide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 70(1): 53-62.
  75. Nolan JJ, Jones NP, Patwardhan R, Deacon LF. Rosiglitazone taken once daily provides effective glycaemic control in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17(4): 287-294.
  76. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. The Pioglitazone 001 Study Group. *Diabetes Care* 2000; 23(11): 1605-1611.
  77. St John Sutton M, Rendell M, Dandona P, Dole JF, Murphy K, Patwardhan R, et al. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(11): 2058-2064.
  78. Campbell IW. Long-term glycaemic control with pioglitazone in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2004; 58(2): 192-200.
  79. Tan M, Johns D, González Gálvez G, Antúnez O, Fabián G, Flores-Lozano F, et al. Effects of pioglitazone and glimepiride on glycemic control and insulin sensitivity in mexican patients with type 2 diabetes mellitus: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Clin Ther* 2004; 26(5): 680-693.
  80. McCluskey D, Touger MS, Melis R, Schleusener DS, McCluskey D. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study administering glimepiride to patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with rosiglitazone monotherapy. *Clin Ther* 2004; 26(11): 1783-1790.
  81. Garber A, Klein E, Bruce S, Sankoh S, Mohideen P. Metformin-glibenclamide versus metformin plus rosiglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(2): 156-163.
  82. Vongthavaravat V, Wajchenberg BL, Waitman JN, Quimpo JA, Menon PS, Ben Khalifa F, et al.; 125 Study Group. An international study of the effects of rosiglitazone plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2002; 18(8): 456-461.
  83. Mattoo V, Eckland D, Widel M, Duran S, Fajardo C, Strand J, et al. Metabolic effects of pioglitazone in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus whose disease is not adequately controlled with insulin therapy: results of a six-month, randomized, double-blind, prospective, multicenter, parallel-group study. *Clin Ther* 2005; 27(5): 554-567.
  84. Davies MJ, Thaware PK, Tringham JR, Howe J, Jarvis J, Johnston V, et al. A randomized controlled trial examining combinations of repaglinide, metformin and NPH insulin. *Diabet Med* 2007; 24(7): 714-719.
  85. Rosenstock J, Einhorn D, Hershon K, Glazer NB, Yu S; Pioglitazone 014 Study Group. Efficacy and safety of pioglitazone in type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled study in patients receiving stable insulin therapy. *Int J Clin Pract* 2002; 56(4): 251-257.
  86. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group. *Clin Ther* 2000; 22(12): 1395-1409.

87. Rosenstock J, Rood J, Cobitz A, Huang C, Garber A. Improvement in glycaemic control with rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy in patients with type 2 diabetes with very poor glycaemic control. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(6): 643-649.
88. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283(13): 1695-1702.
89. Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, Rochotte E, Dejager S. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(2): 166-174.
90. Rosenstock J, Kim SW, Baron MA, Camisasca RP, Cressier F, Couturier A, et al. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(2): 175-185.
91. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic Control With Diet, Sulfonylurea, Metformin, or Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Progressive Requirement for Multiple Therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999; 281(21): 2005-2012.
92. Eliasson B, Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Gudbjörnsdóttir S; Steering Committee of the Swedish National Diabetes Register (NDR). Antihyperglycaemic treatment of type 2 diabetes: results from a national diabetes register. *Diabetes Metab* 2007; 33(4): 269-276.
93. CIOMS W (2002) International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Geneva. [online] Available at: [http://www.cioms.ch/frame\\_guidelines\\_nov\\_2002.htm](http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm) (last accessed 18 October 2009)
94. Department of Health (2000) Supplementary operational guidelines for NHS Research Ethics Committees - November 2000. Multi-centre research in the NHS the process of ethical review when there is no local researcher. [online] Available at: [http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_4006696](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4006696) (last accessed 18 October 2009). London, Crown.
95. Royal College of Physicians of London (1996) Guidelines on the practice of Ethical Committees in Medical Research involving Human Subjects.
96. Shakir SAW. PEM in the UK. In: Mann RD, Andrews EB (eds). *Pharmacovigilance*. 2nd edn. John Wiley & Sons, Chichester 2007, p. 307-316.
97. Patel J, Anderson RJ, Rappaport EB. Rosiglitazone monotherapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a twelve-week, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 1999; 1(3): 165-172.
98. Gillies PS, Dunn CJ. Pioglitazone. *Drugs* 2000; 60(2): 333-343.
99. Balfour JA, Plosker GL. Rosiglitazone. *Drugs* 1999; 57(6): 921-930.
100. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Clinical characterisation of severe hypoglycaemia-a prospective population-based study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111(6): 364-369.
101. Kipnes MS, Krosnick A, Rendell MS, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulfonylurea therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2001; 111(1): 10-17.
102. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Incidence and costs of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2002; 25(11): 2109-2010.



103. Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. Additive Models, Trees, and Related Methods. In: Hastie T, Tibshirani R, Friedman J (eds). *The Elements of Statistical Learning - Data Mining, Inference, and Prediction*. 2nd edn. Springer, New York 2001, p. 257-298.

## 7. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ACEI	angiotensin-converting enzyme inhibitor
ADA	American Diabetes Association
ADOPT	A Diabetes Outcome Progression Trial
AKS	akutní koronární syndrom
CI	confidence interval
CMP	cévní mozková příhoda
DCCT	The Diabetes Control and Complications Trial
DM	diabetes mellitus
DSRU	Drug Safety Research Unit
EMS	Emergency medical service
HR	hazard ratio
i.m.	intramuskulární
IR	incidence rate
i.v.	intravenózní
PAD	perorální antidiabetika
PEM	prescription-event monitoring
p.o.	perorální
PPAR $\gamma$	Peroxisome proliferator-activated receptor $\gamma$
SH	severe hypoglycaemia
TZDs	thiazolidinediones
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
ZZS	Zdravotnická záchranná služba

## 8. SEZNAM PUBLIKOVANÝCH PRACÍ

### Originální práce

- 1) Vlckova V, Cornelius V, Kasliwal R, Wilton L, Shakir SA. Hypoglycaemia with oral antidiabetic drugs: results from prescription-event monitoring cohorts of rosiglitazone, pioglitazone, nateglinide and repaglinide. *Drug Saf* 2009; 32(5): 409-418.  
*ISSN: 0114-5916, IF v době přijetí k publikaci 3,537*
- 2) Vlckova V, Cornelius V, Kasliwal R, Wilton L, Shakir S. Hypoglycaemia with pioglitazone: analysis of data from the Prescription-Event Monitoring study. *J Eval Clin Pract* 2010; 16(6): 1124-1128.  
*ISSN: 1356-1294, IF v době přijetí k publikaci 1,843*

### Abstrakta

- 1) Vlčková V, Macek K, Vlček J. Interakce léčiv a potravy z pohledu veřejnosti a informačních zdrojů. In VIII. Vinobraní klinické farmacie René Macha. Farmakoterapie Parkinsonovy choroby a epilepsie. Mikulov, 24-25.11.2006.
- 2) Vlckova V, Cornelius V, Kasliwal R, Wilton L, Shakir S. Hypoglycaemia with rosiglitazone, pioglitazone, nateglinide and repaglinide: Results from Prescription-Event Monitoring studies. In 37<sup>th</sup> European Symposium on Clinical Pharmacy (ESCP). Pharmaceutical Care Models & Therapeutic Innovations. Dubrovnik, Croatia, 21-24 October 2008, s. 19.
- 3) Vlčková V, Cornelius V, Kasliwal R, Wilton L, Shakir S. Hypoglycaemia with rosiglitazone, pioglitazone, nateglinide and repaglinide: results from prescription-event monitoring studies. In The 5<sup>th</sup> International conference of Postgraduate Medical Students. New Frontiers in the Research of PhD Students. Hradec Králové, 27-29 November 2008, s. 17, ISBN 978-80-254-3384-3.
- 4) Krnáčová V, Macek K, Kuběna A, Bezděk M, Šmahelová A. Hypoglykémie vyžadující zásah RZP/RLP v Královéhradeckém kraji. In XI. Symposium klinické farmacie René Macha, „Vinobraní“ zkušeností. Diabetes mellitus: Racionální terapie u komplikací diabetes mellitus. Mikulov, 27-28.11.2009, s. 40.

### Ústní prezentace

- 1) Vlckova V, Cornelius V, Kasliwal R, Wilton L, Shakir SAW. Hypoglycaemia with rosiglitazone, pioglitazone, nateglinide and repaglinide: Results from Prescription-Event Monitoring studies. 37<sup>th</sup> European Symposium on Clinical Pharmacy (ESCP), Dubrovnik Croatia, 21-24.10. 2009.
- 2) Vlckova V, Cornelius V, Kasliwal R, Wilton L, Shakir SAW. Hypoglycaemia with rosiglitazone, pioglitazone, nateglinide and repaglinide: Results from Prescription-Event

Monitoring studies. 5<sup>th</sup> International conference of Postgraduate Medical Students, Hradec Králové, Czech Republic, 27.-29.11.2008.

### **Postery**

- 1) Vlckova V, Cornelius V, Kasliwal R, Wilton L, Shakir SAW. Hypoglycaemia with rosiglitazone, pioglitazone, nateglinide and repaglinide: Results from Prescription-Event Monitoring studies. European Symposium on Clinical Pharmacy (ESCP), Dubrovnik Croatia, 21-24.10. 2009.
- 2) Vlckova V, Cornelius V, Kasliwal R, Wilton L, Shakir SAW. Hypoglycaemia with pioglitazone: Analysis of data from the Prescription-Event Monitoring (PEM) study. 8<sup>th</sup> Annual Meeting of International Society of Pharmacovigilance (IsoP), Buenos Aires, Argentina, 5-8.10.2008.
- 3) Krnáčová V, Macek K, Kuběna A, Bezděk M, Šmahelová A. Hypoglykémie vyžadující zásah RZP/RLP v Královéhradeckém kraji. XI. Symposium klinické farmacie René Macha, „Vinobraní“ zkušeností" - Diabetes mellitus: Racionální terapie u komplikací diabetes mellitus.“, Mikulov, 27-28.11.2009.

### **Ostatní**

- 1) Macek K, Vlčková V, Prixová M, Vlček J. Lékové interakce pro praxi. Seminář II. Interní kliniky FN a LF UK v Hradci Králové, Česká republika. 2.5.2007.
- 2) Macek K, Vlček J, Prixová M, Vlčková V. Lékové interakce didakticky v kazuistikách. Konference klinické farmacie, Seminář lektorů dispenzačních seminářů, FaF UK, Hradec Králové, Česká republika. 25.5.2007.
- 3) Macek K, Vlčková V, Prixová M, Anzenbacher P. Lékové interakce v teorii a praxi. 7. přednáškový večer Spolku farmaceutů Hradec Králové FaF UK, Hradec Králové, Česká republika. 14.11.2007.

## 9. SOUHRN

Tato práce byla zaměřena na hypoglykémii jako vedlejší účinek nově zavedených léčiv, rosiglitazonu, pioglitazonu, nateglinidu a repaglinidu, na britský trh a na závažnou hypoglykémii vyžadující asistenci Zdravotnické záchranné služby (ZZS) v Královéhradeckém kraji. Sledované faktory byly popsány ve dvou dílčích kapitolách.

### **Hypoglykémie jako vedlejší účinek léčby vybranými perorálními antidiabetiky**

#### *Cíl*

Cílem bylo u pacientů užívající nová perorální antidiabetika, rosiglitazon, pioglitazon, nateglinid nebo repaglinid, předešlé praktickými lékaři v Anglii, kvantifikovat výskyt hypoglykémických epizod během prvních 9 měsíců léčby, sledovat charakter těchto příhod v průběhu sledované doby, hledat charakteristiky pacientů, které by mohly ovlivnit výskyt hypoglykémie a u pacientů užívající pioglitazon analyzovat vztah mezi současně užívanou antidiabetickou léčbou a výskytem hypoglykémie.

#### *Metodika*

Pro analýzu byla použita data prescription-event monitoring (PEM) studie rosiglitazonu, pioglitazonu, nateglinidu a repaglinidu. PEM je observační, neintervenční, kohortová studie. Pro každou kohortu odděleně jsme spočítali incidenci hypoglykémie/1000 pacient-roky. Charakter výskytu hypoglykémických epizod v průběhu času byl znázorněn graficky a dále byl analyzován pomocí Weibull modelu. Pro srovnání pacientů, u kterých se objevila alespoň jedna hypoglykémická příhoda během prvních 9 měsíců léčby s těmi, u kterých se hypoglykémie neobjevila byla provedena "case/non-case" analýza a pro zhodnocení vztahu mezi charakteristikami pacientů užívající pioglitazon, současně užívanou antidiabetickou léčbou a výskytem hypoglykémie byl použit Coxův model poměrného hazardu (Cox proportional-hazards regression model).

#### *Výsledky*

Celkově bylo sledováno 14 373 pacientů užívající rosiglitazon, 12 768 užívající pioglitazon, 4 549 užívající nateglinid a 5 727 užívající repaglinid. Alespoň jedna hypoglykémická epizoda byla zaznamenána u 276 pacientů. U pacientů užívající nateglinid byl výskyt hypoglykémie o 50% vyšší (IR=15,71/1000 pacient-roky) a u pacientů užívající

repaglinid byl výskyt dvojnásobný (IR=20,32/1000 pacient-roky) v porovnání s výskytem hypoglykémie u pacientů léčených thiazolidindiony (IR=9,94 a 9,64/1000 pacient-roky pro pacienty léčené rosiglitazonem a pioglitazonem). Graf znázorňující výskyt prvních hypoglykemických epizod v průběhu času a výsledky Weibull modelu (zejména hodnota parametru tvaru "p") ukázaly, že u pacientů užívající repaglinid nebo nateglinid se vyskytlo více hypoglykemických příhod krátce po zahájení terapie těmito léky. U pacientů užívající thiazolidindiony byl výskyt hypoglykémie v průběhu času téměř konstantní. Ženy užívající thiazolidindiony měly dvojnásobné riziko hypoglykémie než muži užívající tyto léky ( $p=0,001$  a  $p<0,001$  pro pacienty užívající rosiglitazon a pioglitazon).

Výsledky Cox proportional-hazards regression modelu ukázaly, že pacienti užívající pioglitazon v kombinaci s deriváty sulfonylurey měli 3x vyšší riziko a pacienti užívající pioglitazon v kombinaci s inzulinem 4x vyšší riziko hypoglykémie v porovnání s těmi, kteří neužívali tyto kombinované terapie [HR=3,11 (CI 1,64, 5,88) a HR=4,15 (CI 1,74, 9,91)]. Naproti tomu u pacientů užívajících kombinaci pioglitazonu s metforminem se vyskytlo o 25% méně hypoglykemických epizod, než tomu bylo u těch, kteří metformin neužívali (HR=0,75; CI 0,44, 1,27).

### *Závěr*

Výsledky této studie ukázaly, že výskyt zaznamenané hypoglykémie u sledovaných kohort byl relativně nízký. Vyššímu riziku hypoglykémie byli vystaveni pacienti užívající nateglinid nebo repaglinid v porovnání s thiazolidindiony a dále pacienti užívající kombinaci pioglitazonu s deriváty sulfonylurey nebo s inzulinem v porovnání s těmi, kteří tyto kombinované terapie neužívali. Zahájení léčby nateglinidem nebo repaglinidem bylo spojeno s vyšším výskytem hypoglykémie signalizující nutnost určité doby adaptace pacienta na nově zavednou léčbu pro zajištění optimální kontroly glykémie za současné minimalizace výskytu hypoglykémie. Pro potvrzení, že ženy užívající thiazolidindiony jsou více náchylnější k výskytu hypoglykémie v porovnání s muži, je třeba dalšího výzkumu.

## **Závažná hypoglykémie vyžadující příjezd Zdravotnické záchranné služby v Královéhradeckém kraji**

### *Cíl*

Cílem bylo kvantifikovat incidenci závažné hypoglykémie vyžadující asistenci ZZS v Královéhradeckém kraji, popsat výskyt těchto epizod během dne, hledat symptomy a příčiny mající statisticky významný vztah k hodnotě glykémie a sledovat terapii hypoglykémie, ukončení výjezdu ZZS z důvodu hypoglykémie a další parametry týkající se sledovaných pacientů.

### *Metoda*

Data pro analýzu byla získána vyplněním dokumentačního listu pacienta zdravotnickými pracovníky ZZS. Incidence závažné hypoglykémie/100 pacient-roky byla vypočítána na základě počtu diabetiků 1. a 2.typu v Královéhradeckém kraji. Rozložení hypoglykemických příhod během dne bylo znázorněno graficky a analyzováno pomocí kontingenční tabulky. Zhodnocení vztahu mezi hodnotou glykémie a přítomností/nepřítomností příčin nebo symptomů bylo provedeno pomocí obecného lineárního modelu (General linear model) a techniky regresních stromů (Regression trees technique).

### *Výsledky*

V průběhu roku 2007 bylo v Královéhradeckém kraji zaznamenáno 338 výjezdů ZZS (1,2% všech výjezdů ZZS v tomto kraji) z důvodů hypoglykémie u 262 pacientů. Téměř polovina hypoglykemických příhod ( $n=150$ ) se objevila u 125 diabetiků 2.typu a 83 epizod bylo zaznamenáno u 42 diabetiků 1.typu. U 103 epizod nebyl typ diabetes mellitus zaznamenán. Incidence závažné hypoglykémie byla 2,4 a 0,4/100 pacient-roky u pacientů s diabetem 1. a 2.typu. Nejvíce hypoglykemických epizod bylo zaznamenáno v odpoledních hodinách, mezi 14-18h ( $p<0,001$ ). U téměř třetiny pacientů se objevilo zhoršené vědomí a 27% pacientů bylo v bezvědomí. 68% pacientů si neuvědomovalo, že se u nich hypoglykémie rozvíjí. Nejnižší hodnota glykémie byla naměřena u pacientů, u kterých se objevilo pocení, a kteří byli současně v bezvědomí. Nedostatek přijímaného jídla, inzulin a fyzická aktivita patřily mezi nejčastěji uváděné příčiny závažné hypoglykémie. Mezi příčiny, které vedly k významně nižším hodnotám glykémie v porovnání s pacienty, u kterých tyto příčiny nebyly zaznamenány, patřil alkohol a inzulin. Téměř 90% epizod bylo léčeno podáním i.v. glukózy,

glukagon byl aplikován v 9 případech. Pouze 14 z 262 sledovaných pacientů mělo doma k dispozici glukagon. Téměř třetina pacientů (n=95) byla hospitalizována.

### *Závěr*

Výjezdy ZZS k hypoglykemiím tvoří nezanedbatelné procento všech výjezdů ZZS. Častěji se se závažnou hypoglykemií setkáváme u diabetiků 1.typu. Nejkritičtější denní dobou výskytu hypoglykémie jsou odpolední hodiny, mezi 14-18h. Diabetici 1.typu by dále měli pečlivě dodržovat léčebný režim s ohledem na vyšší riziko v nočních hodinách, mezi 22-2h. Diabetici by měli být neustále informováni o riziku spojené s užíváním alkoholu. Riziko závažné hypoglykémie lze minimalizovat souhrou mezi množstvím přijímaného jídla, dávkováním antidiabetické léčby a fyzickou aktivitou pacienta, což je třeba těmto pacientům rovněž připomínat. Častější používání glukagonu rodinnými příslušníky by mohlo vést k snížení výskytu závažné hypoglykémie vyžadující asistenci ZZS.



## 10. SUMMARY

This thesis was focused on hypoglycaemia as adverse drug reaction of rosiglitazone, pioglitazone, nateglinide and repaglinide, which have been launched to the UK market and on severe hypoglycaemia (SH) requiring the assistance of Emergency medical service (EMS) in region of Hradec Králové. Observed factors were described in two separate sections.

### **Hypoglycaemia as adverse drug reaction of selected oral antidiabetics**

#### *Aim*

The aim of this study was to quantify the incidence of hypoglycaemic events during the first nine months of treatment with newly launched oral antidiabetics, rosiglitazone, pioglitazone, nateglinide or repaglinide, prescribed by general practitioners in England, to observe pattern of these events over time, to look for patients' characteristics which could influence the incidence of hypoglycaemia and to analyse the relationship between use of concomitant anti-diabetic therapies and the incidence of hypoglycaemia in patients treated with pioglitazone.

#### *Methods*

We used data collected for prescription-event monitoring (PEM) studies of rosiglitazone, pioglitazone, nateglinide and repaglinide. PEM is an observational, non-interventional, cohort study. Incidence rate per 1000 patient-years of treatment was calculated for each drug cohort. Smoothed hazard estimate was plotted over time. The pattern of incident hypoglycaemic events was further analysed by Weibull model. „Case/non-case“ analysis was performed to compare patients who had at least one hypoglycaemic episode in the first 9 months of treatment with those who did not. Cox proportional-hazards regression model was used to assess the relationship between patients' characteristics, use of concomitant anti-diabetic therapies and the incidence of hypoglycaemia in patients treated with pioglitazone.

#### *Results*

The total number of observed patients was 14 373, 12 768, 4 549 and 5 727 in rosiglitazone, pioglitazone, nateglinide and repaglinide cohorts, respectively. From these, 276 patients experienced at least one hypoglycaemic event. The IR of hypoglycaemia was 50% higher (IR=15,71/1000 patient-years) and 2 times higher (20,32/1000 patient-years) in patients treated with nateglinide and repaglinide, respectively, compared to those receiving treatment

with thiazolidinediones (TZDs) (IR=9,94 and 9,64/1000 patient-years for patients treated with rosiglitazone and pioglitazone, respectively). Graph describing the occurrence of incident hypoglycaemic events over time and the results of Weibull model (especially the value of shape parameter „p“) have shown that repaglinide and nateglinide-treated patients experienced significantly higher number of hypoglycaemic episodes shortly after starting treatment. The hazard for patients treated with rosiglitazone and pioglitazone was approximately constant over time. Women receiving treatment with TZDs had 2 times the hazard of having hypoglycaemia than men did.

Results of Cox proportional-hazards regression model have shown that patients taking pioglitazone and sulphonylurea combination therapy and pioglitazone and insulin combination therapy had 3 and 4 times the hazard of having hypoglycaemia compared to those who were not taking these adjunctive therapies [HR=3,11 (CI 1,64, 5,88); HR=4,15 (CI 1,74, 9,91), respectively]. Patients taking the adjunctive metformin were 25% less likely to experience hypoglycaemia compared with those who did not take adjunctive metformin (HR=0,75; CI 0,44, 1,27).

### *Conclusion*

Results of this study have shown that the incidence of hypoglycaemia in observed cohorts is relatively low. Patients treated with nateglinide or repaglinide are in higher risk of having hypoglycaemia compared to those who are taking TZDs. Furthermore patients receiving the combination therapy of pioglitazone and sulphonylurea or insulin have also higher hazard of having hypoglycaemia compared to those who are not taking these adjunctive therapies. The beginning of treatment with nateglinide or repaglinide was associated with higher incidence of hypoglycaemia signaling the necessity of patient adaptation on new therapy to assure the optimal blood glucose control concurrently with minimalization of hypoglycaemia occurrence. Further investigation is necessary to assess whether women receiving TZDs are more prone to hypoglycaemia than men.

## **Severe hypoglycaemia requiring the assistance of Emergency medical service in the region of Hradec Králové**

### *Aim*

The aim of this study was to quantify the incidence of SH requiring the assistance of EMS in the region of Hradec Králové, to describe the occurrence of these episodes during the day, to look for symptoms and causes which have statistically significant relationship with blood glucose level and to observe therapy of hypoglycaemia, termination of EMS action because of hypoglycaemia and other parameters.

### *Methods*

Data for analysis were obtained by filling the patients' documentary lists by medical staff of EMS. Incidence of SH per 100 patient-years was calculated based on number of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus (DM) in region of Hradec Králové. Distribution of hypoglycaemic episodes over the day was presented by graph and was analysed using contingency tables. General linear model and Regression trees technique were used to assess the relationship between blood glucose level and presence/absence of causes or symptoms of hypoglycaemia.

### *Results*

During year 2007 there were 338 hypoglycaemic episodes requiring the assistance of EMS in the region of Hradec Králové (1,2% of all tours of EMS in this region) recorded in 262 patients. Nearly one half of these events (n=150) appeared in 125 type 2. diabetic patients and 83 episodes were recorded in 42 type 1 diabetic patients. Type of DM was not specified in 103 episodes. Incidence of SH was 2,4 and 0,4/100 patient-years in patients with type 1 and type 2 DM, respectively. The most episodes appeared in the afternoon, between 2 pm and 6 pm ( $p < 0,001$ ). Almost one third of observed patients had impaired consciousness and 27% were in coma. 68% of patients did not aware of developing hypoglycaemia. The lowest glycaemia was measured out in patients who experienced unconsciousness and severe perspiration together. Food deficiency, insulin and physical activity belonged among the most frequently identified causes of SH. Among causes which led to significantly lower blood glucose levels compared to those who did not record these causes belonged insulin and alcohol consumption. Almost 90% of patients were treated with glucose i.v., glucagon was applied in 9 cases. Only

14 patients from 262 had glucagon at home. Nearly one third of patients (n=95) was hospitalized.

### *Conclusion*

Hypoglycaemia represents important percentage of all episodes requiring the assistance of EMS. Severe hypoglycaemia is more frequent in type 1 diabetic patients. The most critical period of the day for hypoglycaemia is in the afternoon, between 2 pm and 6 pm. Patients with type 1 DM should also thoroughly follow recommendation about therapy regime with regard to higher risk of hypoglycaemia during the night, between 10 pm and 2 am. Diabetic patients should always be informed about the risk associated with alcohol consumption. To minimize the frequency of SH, the necessity of meal in accordance with anti-diabetic treatment and exercise should be emphasized all the time. More frequent usage of glucagon by patients' relatives could minimize the incidence of SH requiring the assistance of EMS.

## **11. PŘÍLOHY**

### *11.1. Příloha 1 – Vzor Zeleného formuláře "Green form"*

PLEASE REMOVE THIS SECTION OF THE FORM SO THAT THE BOTTOM HALF BECOMES ANONYMOUS

### DRUG SAFETY RESEARCH UNIT PRESCRIPTION EVENT MONITORING

MEDICAL - IN CONFIDENCE

Dr

WOULD YOU PLEASE COMPLETE THIS  
QUESTIONNAIRE FOR:

WHO WAS PRESCRIBED  
ON

Saad A W Shakir, FRCP (Glas & Ed), FFPM, MRCP.  
Bursledon Hall,  
Southampton SO31 1AA  
Telephone: (023) 80408600

We collect **EVENT** data

An **EVENT** is any new diagnosis, any reason for referral to a consultant or admission to hospital, any unexpected deterioration (or improvement) in a concurrent illness, any suspected drug reaction, any alteration of clinical importance in laboratory values or any other complaint which was considered of sufficient importance to enter in the patient's notes.

**Example:** A broken leg is an **EVENT**.

Please indicate if you suspect an **EVENT** to be an adverse reaction to a drug.

These studies are conducted in accordance with the results of authoritative discussions and the International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO), Geneva 1993. The method of study also complies with the Guidelines on the practice of Ethics Committees in Medical Research Involving Human Subjects, as issued by the Royal College of Physicians of London (August 1996)

Ref: .

The DSRU is advised by the Drug Safety Research Trust, a registered independent charity (No. 327206). The unit operates in association with the University of Southampton. Trustees: Professor C F George MD FRCP, Sir Gordon Higginson DL FEng, Professor Stephen T Holgate MD DSc FRCP, Professor Sir D Michael Rawlins MD FRCP FFPM, Dr Richard Tiner, Professor M P Vessey CBE MD FRCP FFPHM FRS.

PLEASE RETURN THIS HALF OF THE FORM

Ref:

Gender:		Date of birth: ___/___/___		Was the drug effective? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Don't Know <input type="checkbox"/>	
Indication for prescribing				Has the drug been stopped? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Don't Know <input type="checkbox"/>	
<b>Start Of Treatment</b> Date ___/___/___ Dose mg/day				If 'YES' reason for stopping	
				Date of stopping if known ___/___/___ Or Date of last prescription ___/___/___	
Event Date	Dose mg/day	Events while taking this drug If none, please tick box <input type="checkbox"/>		Event Date	Events after stopping this drug If none, please tick box <input type="checkbox"/>

IMPORTANT: PLEASE INDICATE ANY EVENTS REPORTED TO CSM OR MANUFACTURER

## *11.2. Příloha 2 - Zelený formulář pro pioglitazon*

PLEASE REMOVE THIS SECTION OF THE FORM SO THAT THE BOTTOM HALF BECOMES ANONYMOUS  
AND KEEP FOR FUTURE REFERENCE IN THE EVENT OF FOLLOW UP

<p style="text-align: center;"><b>DRUG SAFETY RESEARCH UNIT PRESCRIPTION-EVENT MONITORING</b></p> <p style="text-align: center;">MEDICAL - IN CONFIDENCE</p> <p style="text-align: center;">DR</p> <p style="text-align: center;"><b>WOULD YOU PLEASE COMPLETE THIS QUESTIONNAIRE FOR:</b></p> <p style="text-align: center;"><b>WHO WAS PRESCRIBED</b></p> <p style="text-align: center;">ON</p>	<p>Saad A W Shakir FRCP FFPMMRCGP Bursledon Hall Southampton SO31 1AA Telephone: (023) 8040 8600</p> <p>We collect <b>EVENT</b> data.</p> <p>An <b>EVENT</b> is any new diagnosis, any reason for referral to a consultant or admission to hospital, any unexpected deterioration (or improvement) in a concurrent illness, any suspected drug reaction, any alteration of clinical importance in laboratory values or any other complaint which was considered of sufficient importance to enter in the patient's notes. <b>Example:</b> A broken leg is an <b>EVENT</b>.</p> <p>Please indicate if you suspect an <b>EVENT</b> to be an adverse reaction to a drug.</p> <p>These studies are conducted in accordance with the results of authoritative discussions and the International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO), Geneva 1993. The method of study also complies with the Guidelines on the practice of Ethics Committees in Medical Research Involving Human Subjects, as issued by the Royal College of Physicians of London (August 1996).</p> <p>Your identification code for this patient* -----</p> <p>Ref:</p>
---	---

The DSRU is advised by the Drug Safety Research Trust, a registered independent charity (No. 327206). The unit operates in association with the University of Southampton.  
Trustees: Dr John J Ferguson, Professor Sir Charles F George MD FRCP, Sir Gordon Higginson DL FR Eng, Professor Stephen T Holgate MD DSc FRCP, Professor David H Lawson CBE DSc MD FRCP FFPM FPPHM, Professor Sir Michael D Rawlins MD FRCP FFPM, Dr Richard Tiner, Professor Martin P Vessey CBE MD FRCP FPPHM FR.

<b>PLEASE RETURN THIS HALF OF FORM ONLY</b>		Ref:
Sex: _____	Year of birth _____	Was the drug effective? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Don't Know <input type="checkbox"/>
Your identification code for this patient* -----		Has the drug been stopped? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Don't Know <input type="checkbox"/>
<i>*This enables YOU to identify the patient in any future correspondence</i>		
Indication for prescribing <b>PIOGLITAZONE</b>		If 'Yes' reason for stopping _____
Drug start date ____/____/____	Dose _____ mg/day	Drug stop date ____/____/____
Date of last prescription ____/____/____		
Event Date	Dose mg/day	Events while taking this drug If none, please tick box <input type="checkbox"/>
Event Date		Events after stopping this drug If none, please tick box <input type="checkbox"/>
<b>IF YOUR PATIENT HAS DIED</b> Date of death ____/____/____		
Certified cause of death 1a _____		
Underlying cause _____		
Has pioglitazone been prescribed with another antidiabetic drug? If yes:		
Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Don't know <input type="checkbox"/>		
a) Has pioglitazone been prescribed with metformin? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Don't know <input type="checkbox"/>		
b) Has pioglitazone been prescribed with a sulphonylurea? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Don't know <input type="checkbox"/>		
If yes, please specify the sulphonylurea _____		
c) Has pioglitazone been prescribed with any antidiabetic drug (e.g. Acarbose)? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Don't know <input type="checkbox"/>		
If yes, please specify drug _____		
d) Has pioglitazone been prescribed with insulin? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Don't know <input type="checkbox"/>		
<b>IMPORTANT: PLEASE INDICATE ANY EVENTS REPORTED TO CSM OR MANUFACTURER</b>		



*11.3. Příloha 3 - Dokumentační list pacienta vyplňovaný zdravotnickými pracovníky ZZS*

## **DOKUMENTAČNÍ LIST PACIENTA**

Prospektivní observační studie frekvence hypoglykemií vyžadující příjezd RLP  
**Správné odpovědi zaškrtněte!!!!!!!!!!!!!!**

Zodpovědný řešitel: Mgr. Veronika Vlčková; Doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.; MUDr. Karel Macek, CSc.

- 1) Výjezd k pacientovi DATUM: ..... Začátek ošetření (ČAS): .....
- 2) Výjezdové středisko: ..... Číslo výzvy: .....
- 3) Pohlaví:            muž            žena           Rok narození pacienta: .....
- 4) Adresa pacienta: .....
- 5) Jméno lékaře, ke kterému pacient chodí s diabetem: .....
- 6) Důvod přivolání RLP: .....
- 7) Kdo přivolal RLP:    sám pacient    příbuzní    někdo jiný: .....
- 8) Místo zásahu:        doma        na ulici    jinde: .....
- 9) DM 1. typu:        ANO        NE        NEVÍ    Nediabetik
- 10) Léčba DM:        PAD        Dieta        Inzulin (pumpa:  ano  ne)
- 11) Doba trvání hypoglykémie před příjezdem RLP: .....
- 12) Doba odeznění příznaků hypoglykémie od zahájení léčby: .....
- 13) Hodnota glykémie při hypoglykémii:.....mmol/l
- 14) Hodnota glykémie po aplikaci glukózy nebo glukagonu: .....mmol/l
- 15) Příčina hypoglykémie:
  - nedostatek přijímané potravy
  - předávkování inzulinem
  - předávkování PAD (uvést kterými) .....
  - nadměrná fyzická zátěž
  - psychický stres
  - alkohol
  - plánované vyšetření (noční lačnění)
  - infekce
  - zvracení, průjem
  - jiná: .....
  - neznámá
- 16) Symptomy hypoglykémie:
  - ospalost            bolesti hlavy            pocení            bledost            poruchy zraku
  - třes                zmatenost            porucha vědomí            bezvědomí
  - slabost            vertigo            křeče            jiné: .....
- 17) Hodnota podle Glasgow coma scale: .....
- 18) Léčba hypoglykémie:
  - i.v. dávka glukózy – DÁVKA!!: .....%
  - jiná: .....
- 19) Po léčbě doporučeno:
  - p.o. jednoduché sacharidy (např.cukr)    p.o. komplexní sacharidy (např.chleba)
- 20) Ukončení léčby:
  - ponechán na místě    odvezen domů
  - převezen do zdravotnického zařízení .....
- 21) Věděl pacient, že „upadá“ do hypoglykémie?            ANO            NE
- 22) Opakované výjezdy k tomuto pacientovi pro hypoglykémii:    ANO            NE
- 23) Jak často měl pacient za poslední měsíc hypoglykémii: .....krát

24) Má pacient doma glukagon:

ANO

NE

NEZJIŠTĚNO

#### *11.4. Příloha 4 - Pilotní verze dokumentačního listu pacienta*

# **DOKUMENTAČNÍ LIST PACIENTA**

Prospektivní observační studie frekvence hypoglykémií vyžadující příjezd RZP  
Správné odpovědi zakroužkujte!!!!!!!!!!!!!!

Zodpovědný řešitel:  
Mgr. Veronika Vlčková  
Doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.  
MUDr. Karel Macek, CSc.

- 1) **Rok narození:** .....
- 2) **Pohlaví:**    **A) muž**                                  **B) žena**
- 3) **BMI (stačí uvést výšku a váhu!):** .....
- 4) **Vzdělání:**    **A) základní**                                 **B) vyučen (a)**  
                              **C) středoškolské**                               **D) vysokoškolské**
- 5) **Žije:**               **A) sám, sám si aplikuje inzulín**  
                              **B) sám, inzulín aplikuje pečovatelská služba**  
                              **C) s rodinou, inzulín aplikuje sám**  
                              **D) s rodinou, inzulín aplikuje pečovatelská služba**  
                              **E) s rodinou, inzulín aplikuje rodina**
- 6) **Důvod přivolání RZP:** .....
- .....
- .....
- 7) **Současně probíhající onemocnění:**  
                              .....
- .....
- .....
- 8) **Diabetes mellitus 1. typu:**                          **ANO**                **NE**
- 9) **Rok stanovení diagnózy DM 1. typu:** .....
- 10) **Rok a měsíc zahájení terapie inzulínem u diabetiků 1. typu:** .....
- 11) **Diabetes mellitus 2. typu:**                               **ANO**                **NE**
- 12) **Rok a měsíc stanovení diagnózy DM 2. typu:** .....
- 13) **Rok a měsíc zahájení terapie inzulínem u diabetiků 2. typu:** .....
- 14) **Farmakoterapie DM (včetně dávek) v den hypoglykémie:**  
                              .....

.....  
.....  
15) Ostatní farmakoterapie (včetně dávek) v den hypoglykémie:

.....  
.....  
.....  
.....

16) Výskyt diabetických komplikací (zaznamenat všechny, které se vyskytnou):

- A) Mikroangiopatické komplikace: 1. retinopatie  
2. nefropatie  
3. neuropatie  
B) Makroangiopatické komplikace: 1. CMP  
2. ICHDK  
3. ICHS

17) Přítomnost renálního selhávání: ANO NE NEZJIŠTĚNO

18) Datum a HODINA hypoglykémie: .....

19) Doba trvání hypoglykémie před příjezdem RZP: .....

20) Doba trvání od nahlášení hypoglykémie do začátku zásahu: .....

21) Doba odeznění příznaků hypoglykémie od zahájení léčby: .....

22) Hodnota glykémie při hypoglykémii: .....

23) Příčina hypoglykémie:

- A) nedostatek přijímané potravy  
1. zapomněl (a)  
2. úmyslné vynechání  
3. nechutenství  
4. interkurentní nemoc  
B) předávkování inzulínem  
C) předávkování PAD (uvést kterými) .....

D) nadměrná fyzická zátěž

E) psychický stres

F) alkohol

G) plánované vyšetření (noční lačnění)

H) jiná: .....

I) neznámá

24) Symptomy hypoglykémie:

- A) ospalost  
B) bolesti hlavy  
C) pocení  
D) bledost

- E) třes
- F) poruchy zraku
- G) zmatenost
- H) porucha vědomí
- I) bezvědomí
- J) jiné: .....

25) Stupeň hypoglykémie:

- A) hypoglykémie bez symptomů, zjištěna laboratorně
- B) hypoglykémie symptomatická mírná
- C) hypoglykémie s poruchou vědomí
- D) hypoglykémie s komatem

26) Léčba hypoglykémie (zaškrtnout všechny použité možnosti):

- A) p.o. krátké sacharidy (např. cukr)
- B) p.o. komplexní sacharidy (např. chleba)
- C) i.v. dávka glukózy (dávka!! .....)
- D) infuze glukózy (dávka!! .....)
- E) glukagon

27) Důsledky hypoglykémie:

- A) ponechán (a) doma
- B) převezen (a) do nemocnice
- C) hospitalizace
- D) smrt

28) Věděl pacient, že se jedná o hypoglykémii? ANO NE

29) Opakované výjezdy k tomuto pacientovi pro hypoglykémii: ANO NE

30) Používá pacient doma glukometr: ANO NE NEZJIŠTĚNO

31) Jak často měl pacient za poslední měsíc hypoglykémii:

1. neměl (a) hypoglykémii
2. měl (a) hypoglykémii (uvést přibližně kolikrát): .....
3. nevzpomíná si

32) Má pacient předepsaný glukagon: ANO NE NEZJIŠTĚNO

11.5. *Příloha 5 - Hypoglycaemia with oral antidiabetic drugs: results from prescription-event monitoring cohorts of rosiglitazone, pioglitazone, nateglinide and repaglinide*



11.6. *Příloha 6 - Hypoglycaemia with pioglitazone: analysis of data from the Prescription-Event Monitoring study*

11.7. *Příloha 7 - Severe Hypoglycaemia Requiring the Assistance of  
Emergency Medical Service - frequency, causes and  
symptoms*

*11.8. Příloha 8 - Některé aspekty závažné hypoglykémie vyžadující  
příjezd Zdravotnické záchranné služby*