

Chronické komplikace diabetu z pohledu moderní diabetologie

Milan Kvapil

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha, Česká republika, přednosta prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Abstrakt

Základním smyslem terapie diabetu je prevence pozdních specifických komplikací hyperglykemie. Současná diabetologie je postavena na výsledcích randomizovaných klinických studií. Podrobnější analýza však prokazuje, že výsledky jsou hranicemi, které vymezují obecný přístup v terapii diabetu. Pro léčbu individuálního pacienta je nutno přizpůsobit terapii tak, aby byla co nejbezpečnější, současně efektivní. Možnosti individuálního výběru terapie jsou v současnosti velké, zejména proto, že jsou k dispozici nové třídy antidiabetik a hypolipidemik. Platí základní principy – intenzivní terapie od začátku onemocnění, léčba s minimálním rizikem hypoglykemie, individuální přístup a edukace.

Klíčová slova: diabetes mellitus – diabetická retinopatie – ezetimib – individuální terapie – srdeční selhání

Chronical diabetic complications from point of view of modern diabetology

Abstract

The basic purpose of the therapy is to prevent diabetes-specific late complications of hyperglycemia. Current diabetology is based on the results of randomized clinical trials. However, detailed analysis shows that the results are boundaries that define the general approach in the treatment of diabetes. For the treatment of the individual patient must be adapted therapy to as safe, effective simultaneously. Possibility of individual choice therapies are currently large, especially because there are new class of antidiabetic and hypolipidemic drugs. Apply basic principles – intensive care since the beginning of the disease, treatment with minimal risk of hypoglycemia, individual approach and education.

Key words: diabetes mellitus – diabetic retinopathy – ezetimibe – heart failure – individual therapy – new antidiabetic drugs

Úvod

Roky dřiny a odříkání přinesly civilizaci netušené plody. Ač se vzpírá mysl občanů, zelených aktivistů i akademiků, máme se čím dál tím lépe, jak prokázal ve své známé knize *Skeptický ekolog* B. Lomborg. V důsledku vyvozeností civilizace žijeme bezpečněji a déle. A také nebojujeme ve většině zemí světa s podvýživou (ne že by nebyla v některých státech závažným až kritickým problémem), ale s důsledky nadváhy. A kombinace genetického vybavení do nepohody, dostatku stravy a zejména omezení množství pohybu nutného k zachování života má jasný důsledek – zvyšující se počet nemocných s diabetem 2. typu (DM2T). Akcelerace problému je zřetelná v posledních 20 letech, reakce v podobě rozvoje možností, jak problém zvládnout, je zřetelná v posledním desetiletí. Vývoj jde velmi rychle kupředu, lehce bereme nedávné nesamozřejmosti jako samozřejmosti a zapoínáme vnímat, jaké možnosti současnost nabízí.

Jsmo zavaleni novými a novými studiemi, které říkají, co vše funguje nebo nefunguje. Informací je tolik, že se projevuje tendence, posuzovat pouze abstrakta studií, nebo dokonce pouze CONCLUSION. Osobně však mám pocit, že se medicína v této fázi dostává na zcestí rámovaném dobrým úmyslem *evidence based medicine*. Tento přístup jako by zprůměroval každého pacienta na jednoho průměrného probanda ze studie o 20 000 účastnících. Moje letité klinické zkušenosti říkají, že to není vždy správný postup. A soudím, že přichází doba probírat se daty, která máme k dispozici, kriticky, a to zejména s ohledem na princip individuálního přístupu ve volbě terapie a cílů léčby. Takového přístupu, který se snažím prosazovat a popularizovat již patnáct let. Nabízím několik zamyšlení na vybraná témata pozdních komplikací diabetu, která si v žádném případě neosobují právo být jediným správným názorem. Jsou předstřena pouze jako podnět k diskusi, či snaze k hlub-

šimu pochopení souvislostí s cílem lépe využít veškeré možnosti, která současná medicína nabízí.

Ovlivnění kardiovaskulárního rizika u diabetu

Hyperglykemie poškozuje cévy, a to jak mikrocirkulaci, tak arteriální systém. Není však jediným rizikovým faktorem kardiovaskulárních komplikací. Zejména u pacientů s DM2T je obvykle přítomna tzv. diabetická dyslipidemie (důsledek inzulínové rezistence). Současný negativní vliv hyperglykemie a hyperlipidemie na cévní systém se navzájem potencuje. Výsledkem je zvýšené kardiovaskulární riziko u pacientů s DM1T i DM2T [1,2]. Vliv zlepšení kompenzace diabetu na snížení kardiovaskulárního rizika u diabetiků 1. i 2. typu prokázaly intervenční studie [3,4]. Ještě přesvědčivěji bylo prokázáno snížení specifických, mikrovaskulárních komplikací intenzivní terapií diabetu, tedy zlepšením kompenzace u pacientů s diabetem 1. i 2. typu [5,6]. Kardiovaskulární riziko u pacientů s DM2T vedle intenzivní anti-diabetické léčby prokazatelně zlepšuje zejména léčba statiny [7]. Nově bylo prokázáno, že ezetimib v kombinaci se simvastatinem vykazuje aditivní snížení kardiovaskulárních komplikací u pacientů s DM [8, 9].

Diabetická retinopatie jako marker kardiovaskulárního rizika

Diabetická retinopatie je typickou specifickou komplikací hyperglykemie. Její vznik a progresi jsou ovlivnitelné důslednou terapií diabetu [5,6]. V pokročilých stádiích jsou však možnosti účinné léčby omezené. Standardem je laserokoagulace, vitrektomie, lokální aplikace kortikoidů, nově anti-VEGF terapie [10,11,12].

V roce 1998 byla uveřejněna velmi zajímavá a inspirativní analýza, ze které vyplývá, že jednotkové zlepšení glykovaného hemoglobinu sníží riziko diabetické retinopatie více u pacientů s DM1T než u nemocných s DM2T [13]. Snížení glykohemoglobinu o 10 % sníží riziko retinopatie resp. incidenci o 35 % u DM1T a pouze o 24 % u DM2T. Nepřímo lze z této analýzy odvodit, že u pacientů s DM2T se na vzniku a rozvoji diabetické retinopatie podílí více zásadních faktorů než pouze hyperglykemie. Nebo precizněji formulováno, že vznik a progresi diabetické retinopatie jako důsledku hyperglykemie jsou u DM2T modifikovány dalšími faktory, které se liší od DM1T.

Korelace mezi přítomností diabetické retinopatie a kardiovaskulárním rizikem je známa dlouho. Při podrobné analýze výsledků studie ACCORD [14] však bylo zjištěno, že závažnost retinopatie a její progresi koreluje se zvýšením kardiovaskulárního rizika, a to i při adjustaci na základní rizikové faktory. Retinopatie tak může být vnímána jako časný anatomický důkaz metabolických a hemodynamických změn, které jsou podkladem zvýšeného kardiovaskulárního rizika. Otevírá se tak prostor pro spekulaci o možnosti ovlivnění diabetické retinopatie hypolipidemickou terapií jako jednou ze základních intervencí, která prokazatelně kardiovaskulární riziko snižuje.

Vliv terapie statiny na mikrovaskulární komplikace (diabetickou retinopatii) nebyl doposud v klinických studiích přesvědčivě prokázán. Analýzy, které byly provedeny, nepřinesly žádný klinicky relevantní výsledek. V experimentální práci byl však prokázán nepřímý vliv terapie simvastatinem na některé metabolické parametry související s rizikem diabetické retinopatie [15]. Z tohoto pohledu budou jistě zajímavé výsledky kombinované duální intervence ezetimibem a simvastatinem ve studii IMPROVE IT ve vztahu k ovlivnění rizika mikrovaskulárních komplikací (diabetické retinopatie), pokud bude tato analýza provedena [16].

Představa o některých společných rizikových faktorech pro diabetickou retinopatii a kardiovaskulární komplikace je tak podpořena v současnosti zejména výsledky studie ACCORD Eye [17]. U pacientů s typickou diabetickou dyslipidemií (zvýšení hladiny triacylglycerolů a snížení HDL-cholesterolu) je kombinovaná terapie statinem a fenofibrátem vysoce přínosná pro snížení rizika diabetické retinopatie proti léčbě samotným statinem. Efekt fenofibrátu byl shodný s efektem intenzivní terapie diabetu. V tomto smyslu se upravují v současnosti i registrované indikace pro fenofibrát, který byl nově TGA registrován v Austrálii pro indikaci ovlivnění progresi stávající diabetické retinopatie u pacientů s DM2T [18].

Paradoxy prevence ischemické choroby srdeční u pacientů s diabetem

Základní hodnocení kardiovaskulární bezpečnosti terapie je obvykle postaveno na endpointu, který je kombinací tří příhod – úmrtí z kardiovaskulárních příčin, cévní mozková příhoda, infarkt myokardu. Občas bývají přidány další „podtypy“, jako například nestabilní angina pectoris, intervence věnčitých tepen (PCI), srdeční selhání. Málokdy se ale autoři, kteří operují výsledky studií (endpointem) zabývají diferencovanou etiologií jednotlivých součástí „sdruženého“ endpointu, častokrát označovaného zkratkou MACE (major cardiac adverse event – velké kardiovaskulární příhody). Význam této skutečnosti vyplatí častokrát na povrch až při hlubokých rozborech a diskusích nad výsledky, které nejsou jednoznačné. Vybral jsem dva typické příklady.

Ve studii PROactive pioglitazon neovlivnil hlavní endpoint, který však zahrnoval i výskyt například ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) [19–22]. Kriticky významné z hlediska etiologie ICHDK je kouření. Efekt pioglitazonu nebyl dostatečně silný, aby překonal ostatní etiopatogenetické vlivy u podobných příhod. Proto část komentátorů uzavřela, že vlastně pioglitazon neovlivnil kardiovaskulární riziko. Nicméně autoři postulovali i sekundární hlavní endpoint, což byly typické MACE. Tento parametr byl pioglitazonem významně pozitivně ovlivněn. Takže druhá část komentátorů zastávala názor, že pioglitazon významně snižuje kardiovaskulární riziko.

Podle mého názoru je základní chyba v pojetí indikace k terapii pioglitazonem. Jeho maximální účinek se realizuje u pacientů s klinicky významnou inzulínovou

rezistencí [23]. Toto mělo být hlavní kritérium pro zařazení do studie. Soudím, že u této populace pacientů s diabetem by pioglitazon nemohl neprokázat pozitivní vliv na kardiovaskulární riziko.

Druhým případem budiž široce diskutovaná studie ACCORD, část týkající se terapie hypertenze [24]. Tato část vedla k přehodnocení cílů terapie hypertenze u pacientů s diabetem. Zjednodušeně – důvodem bylo nedostatečné ovlivnění MACE intenzivní terapií hypertenze. Léčba hypertenze je ale víceméně symptomatická terapie. Základní účinek většiny antihypertenziv je zprostředkovan snížením krevního tlaku. A hlavním efektem je pak snížení rizika cévních mozkových příhod, ev. srdečního selhání, resp. ovlivnění rychlosti progresu renální insuficience. Minimální vliv bude mít ovlivnění krevního tlaku na progresi aterosklerózy věnčitých tepen. Snížení krevního tlaku ve studii ACCORD přitom vedlo k signifikantnímu snížení rizika cévních mozkových příhod. Vlastní smysl terapie hypertenze byl tedy naplněn, nicméně, obvykle se výsledky takto neprezentují.

Jedna z nejdůležitějších studií pro pochopení rozporuplnosti medicíny je studie COURAGE [25]. Randomizovaná, prospektivní studie u pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční neprokázala, že by PCI byla přínosnější v porovnání s intenzivní konzervativní terapií ve smyslu snížení mortality, infarktu, či jiných závažných kardiovaskulárních komplikací. Nález byl platný i pro podskupinu pacientů s diabetem. Plné využití potenciálu konzervativní terapie však není v praxi obvyklé. S touto skutečností souvisí historie tzv. duální inhibice statin/ezetimib, která je velmi účinná právě u pacientů s diabetem.

Nejprve se zrodila myšlenka, co kdybychom dokázali omezit vstřebávání cholesterolu ze zažívacího traktu. A pak byl vyvinut ezetimib. Výsledek terapie byl nanejvýš uspokojivý z hlediska ovlivnění LDL-cholesterolu. V téže době však měla kardiologie za sebou oslnivou éru velkých studií, které prokázaly, že statiny snižují mortalitu. Tyto studie vlastně potvrdily tzv. LDL-hypotézu, lineární závislost mezi LDL-cholesterolem a kardiovaskulární morbiditou/mortalitou. Proto vznikl požadavek, aby pro ezetimib byly předloženy podobné důkazy. Z logiky věci platí, že pokud ezetimib snižuje LDL-cholesterol, musí snížit i riziko kardiovaskulárních komplikací. Pokud by tomu tak nebylo, tak má molekula vlastní negativní potenciál, který vyváží příznivý pokles LDL-cholesterolu. Obrana myšlenkou, že přece statiny jasně prokázaly, že snížení cholesterolu snižuje mortalitu a že není důvod, proč by to nemělo platit pro ezetimib, však nepadla na úrodnou půdu. Po sérii ne zcela dobře designovaných studií byly na podzim roku 2014 uveřejněny výsledky dokončené studie IMPROVE IT. Léčba ezetimibem snížila kardiovaskulární riziko. Prokazatelně, celkem přesvědčivě, nejvýznamněji u pacientů s diabetem, což je pro náš příběh důležité. Ezetimib zrušil „LDL-hypotézu“. Místo hypotézy máme tvrdá data, která fortifikovala výsledky studií statinových. Z hypotézy se tak stal **LDL-princip**. Pro připomenutí

významové nuance si dovoluji citovat. **Hypotéza** znamená výpověď, jejíž platnost se pouze předpokládá, ale zároveň je formulována tak, aby ji bylo možno potvrdit nebo vyvrátit. Vědeckou hypotézu, výchozí předpoklad, je třeba ověřovat, současně, protože je to hypotéza vědecká, takové ověřování umožňuje [27]. **Princip** je proti tomu základní a obecně uznávané myšlenkové východisko, zásada, pravidlo, zákon, které se nedokazuje [28]. **Ezetimib tedy udělal z hypotézy princip**.

Ezetimib byl vyvinut a do klinické praxe zaveden jako první látka z nové lékové skupiny, která selektivně inhibuje absorpci cholesterolu a blízkých rostlinných sterolů ze střevního lumen patrně ovlivněním tzv. Niemann-Pick C1 like proteinu [29].

Poločas ezetimibu je přibližně 22 hodin, enterohepatický oběh prodlužuje jeho efekt, proto stačí podávání 1krát denně. Ezetimib je po podání velmi rychle absorbován. Snížení LDL-cholesterolu koreluje s hladinou ezetimibu v krvi, dávka 10 mg per os vede standardně k významnému snížení LDL-cholesterolu při průměrné sérové koncentraci 15 ng/ml. Ezetimib má minimum nežádoucích účinků, nevykazuje nežádoucí interakci s jinými léky, má podobný bezpečnostní profil jako placebo. Ezetimib snižuje absorpci cholesterolu ze střeva až o 54 %. Sám o sobě snižuje ezetimib hladinu LDL-cholesterolu o 19 %, TG o 8 % a zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu o 3 %. V kombinaci se simvastatinem snižuje LDL-cholesterolu v celém širokém rozsahu terapeutických dávek (od 10 mg do 80 mg simvastatinu denně), stejně jako v kombinaci s ostatními statiny.

Koncentrace celkového cholesterolu v plazmě je ovlivněna zejména objemem syntézy cholesterolu v jaterních buňkách a množstvím cholesterolu, který se vstřebává ze střeva (tento pochází ze žluči a z potravy). Ezetimib je látka, která efektivně snižuje množství vstřebaného cholesterolu, a tím významně snižuje cholesterolemii. Ezetimib má místo v léčbě zejména v kombinaci se statinem. Tato kombinace maximálně využívá principu tzv. duální inhibice (statin blokuje syntézu cholesterolu a ezetimib blokuje jeho absorpci). **Bylo prokázáno, že právě osoby s DM2T vstřebávají více cholesterolu ze střeva než nediabetici, dále že právě duální inhibice ezetimibu se statinem je u diabetiků účinnější ve snižování LDL-cholesterolu proti nediabetikům.**

Koncem roku 2014 byly zveřejněny výsledky studie IMPROVE IT, která hodnotila přínos duální inhibice proti izolované terapii statinem pro snížení kardiovaskulárního rizika. Výsledky studie IMPROVE IT prokázaly, že větší snížení LDL-cholesterolu kombinací ezetimibu se 40 mg simvastatinu v porovnání se 40 mg simvastatinu snižuje také kardiovaskulární riziko, tento výsledek platí i pro podskupinu pacientů s diabetem. Výsledky tak jsou potvrzením skutečnosti, že snížení LDL-cholesterolu ezetimibem v kombinaci se statinem (duální inhibice) snižuje kardiovaskulární riziko. Vlastním efektem terapie statiny nejsou jejich molekuly a pleiotropní účinky, ale snížení LDL-cholesterolu, což je také vlastní terapeutický cíl.

Výsledky studie IMPROVE IT byly až docela nedávno podepřeny prací, která popsala genetickou odchylku, která vlastně simuluje efekt ezetimibu [30,31]. Při studiu těchto pacientů, kteří mají sníženou funkci NPC1L1 a vstřebávají méně cholesterolu ze střeva, se ukázalo, že žijí až do smrti, která je postihuje v celkem vysokém věku.

V souvislosti s prokázáním potenciálem duální inhibice jsou jistě zřetelné údaje týkající se hypolipidemické terapie pacientů s diabetem v České republice, které byly publikovány na 51. diabetologických dnech v Luhačovicích [32]. Mezi roky 2005 a 2013 se zvýšil podíl osob léčených jakýmkoliv hypolipidemikem v souboru pacientů, kteří měli předepsanou antidiabetickou terapii z 35,8 % na 56,5 %. V roce 2013 bylo 58,5 % pacientů ze souboru sledovaných pouze u diabetologa léčeno jakýmkoliv hypolipidemikem. 52,1 % bylo léčeno statinem a pouze 1,2 % mělo předepsaný ezetimib. Což je v kontextu výše uvedených skutečností jistě škoda, neb potenciál ezetimibu není využit dostatečně. Možné druhé vysvětlení, že všichni pacienti mají hladinu LDL-cholesterolu < 2,5 mmol/l, je velmi pravděpodobně méně pravděpodobné.

Kardiální insuficience a terapie diabetu

Traduje se, že u pacientů s DM2T je násobně vyšší riziko kardiovaskulárních příhod proti nediabetické populaci. Opakovaně se toto riziko přirovnává k riziku pacientů po infarktu myokardu. Velmi zřídka je však zdůrazněno, že se jedná o data týkající se „nativní“ populace pacientů s DM2T. Tedy osoby, které ze současného hlediska nemají ani zdaleka dostatečně intervenovány základní rizikové faktory (diabetes, hypertenzi a hyperlipidemii). Z hlediska apelace na nutnost intenzivní farmakologické intervence je výše uvedený slogan jistě správný. Nicméně, kardiovaskulární riziko intenzivně léčených pacientů s diabetem je dle mého názoru v některých kategoriích srovnatelné s nediabetickou populací, jak o tom svědčí data publikovaná na 51. diabetologických dnech v Luhačovicích. U pacientů s DM2T léčených pouze perorálními antidiabetiky ve věkovém rozmezí 50–70 let je mortalita prakticky shodná s mortalitou populace v České republice [32].

Jestliže však přijmeme myšlenku, že kardiovaskulární riziko diabetické populace je takto „nízké“, hrozí nepochopení, že to je výsledek terapie, a ne spontánní proces. Což může vést k tlaku ze strany plátců zdravotní péče ke snížení nákladů na terapii – „přeháněli jste, vždyť to s diabetiky není tak hrozné“, nebo také k negaci přijetí nových terapeutických skupin antidiabetik.

V současnosti vlastně nikdo neví, jak se podílí na aktuálním zlepšení mortality pacientů s diabetem intenzivní antidiabetická terapie, intenzivní terapie kardiovaskulárních rizik, zlepšení životosprávy v populaci (omezení kouření), časnější manifestace DM2T (nebo inverzně časnější záchyt DM2T s možností začít dříve s intenzivní terapií). Nicméně, nejdůležitější ukazatel – mortalita, klesá, což znamená, že se prodlužuje život pacientů s diabetem. Čímž se objevují nové problémy,

kteří bude nutno popsat, navrhnout řešení a toto řešení ověřit studii. Jedním z takovýchto problémů (netýká se pouze diabetické populace) je zvyšující se počet nemocných s chronickým srdečním selháním.

Asi po 2 letech uvedení glitazonů na trh se objevila práce, která popisovala zdvojnásobení incidence srdečního selhání v USA. Záhy se ukázalo, že glitazony mají nepříjemný vedlejší účinek – u některých pacientů vedou k retenci tekutin a jejich podávání může skutečně vést až k srdeční insuficienci. Toto zjištění navazuje na téma diabetické kardiomyopatie, která se iniciálně projeví zejména zvýšenou tuhostí levé komory srdeční a diastolickou dysfunkcí – sníženou schopností myokardu rychle relaxovat. Výsledkem je situace, při které je populace pacientů s DM2T predisponovaná k rozvoji srdečního selhání, pak stačí nevelký impuls a kardiální nedostatečnost se klinicky manifestuje.

O rizikosti glitazonů víme, umíme s ním pracovat a v běžné klinické praxi nepovažujeme toto riziko za fatální problém. V poslední době se však více tématu srdečního selhání začala věnovat pozornost s nálezem zvýšeného počtu hospitalizací právě pro srdeční selhání u pacientů léčených saxagliptinem ve studii SAVOR TIMI [33]. Proti tomu výsledek podrobné analýzy studie EXAMINE [34] na podobné riziko neukázal a věřím, že tento názor potvrdí i výsledky studie TECOS [35], které budou publikovány v červnu 2015. První oficiálně zveřejněné informace potvrdily, že ve studii aktivní léčba nezvýšila riziko hospitalizace pro srdeční selhání. Všeobecně se tedy soudí, že se nejedná o účinek vázaný na třídu inhibitorů DPP4.

Nicméně, recentně uveřejnil časopis Lancet největší (jak píše autoři v textu práce) metaanalýzu všech dob [36]. Zahrnula více než 95 000 probandů. Autoři, zřejmě inspirovaní výsledky výše uvedené studie, si položili zásadní otázku, zdali intenzivní terapie DM2T zvyšuje riziko srdečního selhání. Po pečlivém prostudování jsem nabyt prvního dojmu, že nejlepší je vlastně pacienty neléčit. Nejen že podle této metaanalýzy intenzivní terapie nesnižuje nijak závažné MACE (tedy velké kardiovaskulární příhody), ale ještě navíc zvyšuje riziko srdečního selhání.

Pak jsem se zamyslel, a došel k názoru, že prostě autoři neviděli nikdy, co se stane, když pacientovi přijatého k hospitalizaci pro symptomatickou dekompenzaci diabetu, ale současně adaptovaného na glykemii 15–20 mmol/l, nějaký horlivý sekundář aplikuje inzulin a do druhého dne vykouzlí normoglykemii. Stane se čas od času totiž to, že se u pacienta vyvine plicní edém. Protože inzulinem zrušili lékaři osmotickou diurézu, a pokud pacient neměl diuretika, problém je tu hned. A jsem přesvědčen, že právě tyto případy se, krom typických důsledků některých antidiabetik, podílejí na artifičním zvýšení rizika kardiálního selhání u pacientů intenzivně léčených. Křehká rovnováha udržovaná osmotickou diurézou, je narušena retencí glukózy a tekutin v důsledku snížení glykemie jakýmkoliv aktivním přístupem.

Práce je samozřejmě mnohem sofistikovanější a promyšlenější, než jsem ve zkratce uvedl. Ale to na pod-

statě nic nemění, ani skutečnost, že jsou k jednotnému vyhodnocení vedle sebe postaveny studie s léky prokazatelně riziko retence tekutin zvyšující (glitazony) a intervence, u níž lze pouze s těžší uvěřit tomu, že by riziko srdečního selhání zvyšovaly (životospráva a redukce hmotnosti). Zdá se mi, že někdy se za velkými soubory probandů zapomíná na individuální příhody a osudy lidí. Protože bez pochopení jistě bude často citován pouze závěr abstraktu – intenzivní léčba diabetu může zvýšit incidenci srdečního selhání. A někteří si proto položí otázku – není tedy lepší neriskovat a hyperglykémii neléčit?

V souvislosti s tímto tématem si dovoluji předestřít modelovou situaci, kterou bych rád doložil nebezpečí nekorektní aplikace výsledků metaanalýz v jednotlivých, individuálních případech. 55letý pacient, kuřák, vyšetřen elektivně pro oprese na hrudi. Pro nález významné stenózy na RIA aplikován stent. Před ošetřením byla ejekční frakce 39 %. Při vyšetření zjištěn doposud nediaagnostikovaný diabetes, glykohemoglobin 74 mmol/mol.

Pokud bychom stanovili intenzivní terapii diabetu podle obecně přijímaných principů, je cílem terapie hladina glykohemoglobinu > 60 mmol/mol, přitom pacient se známkami nedostatečné funkce levé komory srdeční a manifestovanou ICHS má velmi špatnou životní prognózu, odhad několika let.

Ale! Pacient měl jednu stenózu, neměl typický nález multisegmentálního postižení věnčitých tepen pro diabetika. Byl to kuřák. Neměl přítomny mikrovaskulární komplikace diabetu. Jsem přesvědčen, že pokud tento pacient přestane kouřit, bude dodržovat alespoň základní principy životosprávy, bude užívat plnou preventivní léčbu (duální antiagregaci, statiny, ACE-inhibitory, betablokátory...), má před sebou možná 20 let, možná více let života. Což je ale doba, kdy se manifestují pozdní komplikace hyperglykémie, pokud nebude léčena od začátku intenzivně. Soudím, že právě u tohoto muže by bylo vhodné použít intenzivní léčbu diabetu (současné výběr antiidiabetik s minimálním rizikem hypoglykémie). Krom toho, podle teorie „hyperglykemické paměti“, právě období, kdy byl diabetes u pacienta diagnostikován, je dobou, kdy normalizace glykémie snižuje v dlouhodobém horizontu i riziko kardiovaskulárních komplikací.

Intenzivní terapie diabetu 2. typu a její možné neočekávané důsledky a limity

Poměrně nedávno byla publikována velmi podrobná práce, která hodnotila v kontextu staletí záznamů o daních vliv „daně z počtu oken“ na skutečný počet oken ve stavbách [37]. Popisuje historii a dopady od 17. století v Anglii. Autoři této daně ji zvolili proto, že se počet oken na stavbě dal lehce spočítat a daň se proto dala lehce vybírat. Nicméně, autoři práce dokládají, že občané se zachovali racionálně. Protože daň nebyla odstupňovaná „po jednom“ okně, ale skokově, stavěly se nové domy tak, aby se vešly vždy do nižší kategorie výběru daně. Dokonce byly dohledány důkazy, že někdy byla okna i zazdívána. Celé to je úsměvná his-

torka o hlouposti těch, kteří chtějí z lidu „vytlouci“ co nejvíce peněz, a rafinovanosti lidu, který si to nechce jen tak nechat líbit. Nicméně, z hlediska medicínského je zřejmé, že jistě nezamýšleným důsledkem, bylo zhoršení zdravotního stavu městského obyvatelstva. Méně oken, znamená méně slunce, více vlhkosti a plísni.

Vedlejší efekty našich bohulibých aktivit jsou patrné všude okolo nás. Někdy je méně více, říká úsloví. Traduje se historka o tzv. Occamově britvě: pokud najdete více řešení problému, správné (a pravdivé) je to nejjednodušší. Lékař studuje medicínu většinou proto, že krom jiného, hodlá pomáhat nemocným. A obvykle se snaží využít vše, co má medicína k dispozici. Ve vztahu k terapii ischemické choroby srdeční u diabetiků je příznačně důležitý text, který jsem si nedávno prostudoval. Vědecká práce dokladuje poměrně přesvědčivě, že se snižuje třicetidenní mortalita pacientů se závažným kardiovaskulárním onemocněním přijímaných do amerického ekvivalentu našich fakultních nemocnic v době, kdy se konají velké kardiologické sjezdy [38].

V USA mají dva velké kardiologické kongresy v roce. Při podrobné analýze mortality se zjistilo, že ve „fakultních“ nemocnicích mají pacienti se srdečním selháním nižší mortalitu v době konání kongresů, proti dnům mimo kongresy. Pacienti s nízkým rizikem na tom byli stejně ve dnech kongresu i mimo tyto dny. Taktéž pacienti přijatí pro akutní infarkt myokardu měli provedeno téměř o třetinu více PCI ve dnech mimo kongresy, přitom mortalita byla stejná. V „nefakultních“ nemocnicích nebyl rozdíl mezi dny kongresovými a mimokongresovými znatelný v žádném parametru, ani pro pacienty s vysokým rizikem, ani pro nemocné s rizikem nízkým. Stručně řečeno, akademici léčí nebezpečněji, a za vyšší cenu. Může to být tím, že si více troufají vyzvat osud na souboj, nebo se snaží v duchu výše uvedeného použít vše, co má medicína k dispozici, nebo to možná může být také úplně jinak, odborná práce pouze konstatuje, nevysvětluje.

Jak přibývají důkazy, co vše pacientům prospívá, přibývá tendence předepisovat více léčivých látek. S rostoucím množstvím předepsaných léků se však dostáváme blíže k limitu, který definuje vlastní výsledek terapie – adherence, resp. compliance pacienta. Non-adherence k farmakologické terapii u DM2T má prokazatelně závažné dopady zdravotní a velmi pravděpodobně i ekonomické [39]. Jestliže je farmakologická léčba indikována uvážlivě, snižuje prokazatelně morbiditu i mortalitu pacientů s diabetem. Non-adherence během terapie DM2T zvyšuje počet hospitalizací [40], mortalitu [41] a ekonomické náklady [39]. Jednou z možností zlepšení adherence k farmakologické terapii DM2T je využití fixních kombinací antiidiabetik.

Fixní kombinace léčivých látek obecně jednoznačně zvyšuje complianci u pacientů s chronickými chorobami, jak prokázala provedená metaanalýza [42]. V terapii DM2T je důvodem použití fixních kombinací léčivých látek zlepšení adherence k doporučené terapii, která se snižuje s počtem užívaných tablet. Druhým důvodem je

vhodnosť súčasnej intervencie dvomi patofyziologických mechanizmami, ktoré vedú ke vzniku ochorenia [43].

Predpoklad, že fixná kombinácia vedie ke zvýšenej adhezii (zvýšení počtu užitých dávok predpísanej liečby) a následne ke zlepšeniu kompenzácie diabetu, potvrdzuje rada štúdií.

Analýza databázy zahrnujúcej 9 170 osôb preukázala zlepšenie adhezii o 13 % (vyjádrené pomerom dní, v nichž boli lieky dle preskripcie k dispozícii) pri porovnaní pacientov užívajúcich metformín a sulfonylureu separátne a ve fixnej kombinácii [44]. Prídanie ďalšieho perorálneho antidiabetika k základnej liečbe môže byť prevedeno formou prevedenia na fixnú kombináciu či prídanie ďalších samostatných tablet. Ve skupině 1 815 pacientov, ktorí boli liečení monoterapiami (metformín alebo glibenklamid) vedlo následné použitie fixnej kombinácie k lepšej adhezii v porovnaní s predpísaním lieku oddeleně (77 % proti 54 %, adhezii opäť vyjádrená percentom dní, v nichž bola medikácia k dispozícii ve sledovanom období) [45]. V obecně rovině lze kvantifikovat vliv adhezii na výslednou kompenzaci. Zlepšenie adhezii o 10 % sníži glykovaný hemoglobín v průměru o 0,1 % [46,47]. Pacienti, ktorí jsou převedeni z monoterapie na duální terapii perorálními antidiabetiky, sníži adhezii o průměrných 10 %, pokud jsou však převedeni na fixní kombinaci, průměrně snížení adhezii je 1,5 % [47].

Pro tvrzení, že zlepšenie adhezii k terapii při použití fixní kombinace vedie ke zlepšeniu kompenzace, jsou k dispozici důkazy. Jeden z nich přinesla práce s dnes již neužívaným rosiglitazonem [48]. Analýza databázy zahrnujúcej 16 490 osôb preukázala, že fixná kombinácia rosiglitazonu s glimepiridom vedie k významnejšiemu poklesu glykovaného hemoglobínu v porovnaní s oddelenou aplikáci (absolutní pokles glykovaného hemoglobínu o 0,51 % proti 0,06 %). Tomuto výsledku odpovídá rozdíl ve výsledném snížení glykovaného hemoglobínu při kombinované terapii metformínom a glibenklamidem v oddelených tabletách nebo ve fixní kombinaci při iniciaci farmakologické intervencie u pacientů s DM2T. Rozdíl v adhezii byl statisticky významný, fixná kombinácia přitom měla průměrně dávky účinných látek nižší [49].

Pro léčbu DM2T fixní kombinací antidiabetik zřejmě platí, že je méně finančně nákladná v porovnaní s oddeleným podávaním [47], což znamená, že adhezii k terapii hraje z hlediska farmakoekonomického přínosu významnější roli v porovnaní s obecnými údaji [39].

V literatuře nejsou dostupná data o vlivu použití fixní kombinace terapie perorálními antidiabetiky na mortalitu. Lze tak usuzovat pouze nepřímě, že zlepšenie kompenzace diabetu v dlouhodobém horizontu sníži taktéž morbiditu a mortalitu v souladu s vlivem adhezii [40, 41].

Limitem úspěšnosti léčby diabetu a prevence kardiovaskulárních komplikací se v současnosti stává vlastní úspěch medicíny. Čím více prospěšných léků máme, tím více jich chceme pro dobro pacienta předepsat, a tím méně jich ve skutečnosti pacient užívá. Výsledky reálné

péče pak mohou být pouhou individuální variací pacientem zvoleného výběru medikamentů, z široké palety lékařem léků ordinovaných. Soudím, že je skutečně záležko se vyznat v současnosti v medicíně, v tom co je ideální pro pacienta a co je současně ideálně možné v reálném světě.

Závěr

Vlastním smyslem terapie DM2T je v současnosti prevence pozdních, chronických komplikací. Čím jsou možnosti širší, tím složitější je správné rozhodnutí o volbě terapie. Před časem jsem se pokusil postulovat několik základních principů, které by měly sloužit jako vodítko pro správné rozhodování a výběr léčby. Zdá se mi, že jsou stále čím dál tím více platné.

Koncepce terapie diabetu 2. typu jako prevence pozdních komplikací hyperglykemie

Základní principy jsou následující:

- **aktivní depistáž** (dříve jsme si počkali, až se přihlásí dekompenzovaný pacient)
- **intenzivní terapie od začátku ochorenia** (dříve se čekalo až několik let, jestli se náhodou „nechytí“ dieta)
- **individuální stanovení cílů** (více méně byla cílem pouze nepřítomnost polyurie a polydipsie)
- **maximální a aktivní spolupráce pacienta** (edukace, dříve měl pacient pouze poslouchat, lidské přirozenosti odpovídá, že většina pacientů neposlouchala)
- **léčba minimalizující riziko hypoglykemie** (u pacienta s vysokou glykemií hypoglykemie moc nehrozí, proto se tímto problémem u diabetiků 2. typu nikdo moc nezabýval)
- **individuální výběr terapie** (dříve nebylo z čeho vybírat, nyní jsou možnosti kombinací nepřehledné)
- **důsledná terapie hypertenze a hyperlipidemie** (neuvěřitelné, jak tato samozřejmost byla dlouhou dobu nesamozřejmostí)

Léčba se stala složitější, ale je více možností pro individualizaci. Logickým předpokladem je, že by měl většinu pacientů s diabetem léčit lékař této problematice se věnující.

Odhaduji, že zájem o diabetologii je někde před zenitem. Zájem je obvykle definován celospolečenskou závažností nemoci (komplikace, prevalence, ovlivnění délky aktivního života), možnostmi, které máme k jejímu základnímu zvládnutí, a bohatstvím či chudobou společnosti [50]. DM2T je zatím běžným prostředkem nevyčitatelná nemoc. Nicméně, důslednou a intenzivní terapií je možno omezit riziko komplikací na míru, v níž již tyto komplikace z hlediska celé společnosti nebudou moc závažné. Pak jistě někdo bystrý přijde s tezí – proč investujeme tolik prostředků do léčby diabetu? Vždyť tak zase moc neškodí... Vše ale může změnit objev postupu, který by zastavil progresivní úbytek sekrece inzulínu. Maně mě napadá, že bychom se mohli obrátit na nadnárodní společnosti (žijící ze zisku z nadbytečné konzumace potravy)

s touto tezí: investujte do výzkumu, najdete postup, který zastaví úbytek sekrece inzulínu, pak bude mít pacient s diabetem nastavenou jednu léčbu až do konce života a nebude si lámat hlavu s dietou. Převedete tak 10 % populace mezi konzumenty stravy bez omezení, bez výčitek z porušování diety. A ještě poradíme – zisk investujte do akcií výrobců kloubních náhrad.

Literatura

- Lind M, Svensson AM, Kosiborod M et al. Glycemic Control and Excess Mortality in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371(21): 1972–1982.
- Guzder RN, Gatling W, Mullee MA et al. Early mortality from the time of diagnosis of Type 2 diabetes: a 5-year prospective cohort study with a local age – and sex-matched comparison cohort. *Diabet Med* 2007; 24(10): 1164–1167.
- Nathan DM. DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014; 37(1): 9–16.
- Gerstein HC, Miller ME, Genuth S et al. ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364(9): 818–828.
- Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ophthalmology* 1995; 102(4):647–661.
- 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.
- Collins R, Armitage J, Parish S et al. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9374): 2005–2016.
- IMPROVE IT. Dostupné z WWW: <http://www.cardiosource.org/science-and-quality/clinical-trials/i/improve-it.aspx?w_nav=RI>.
- Blazing MA, Giugliano RP, Cannon CP et al. Evaluating cardiovascular event reduction with ezetimibe as an adjunct to simvastatin in 18,144 patients after acute coronary syndromes: final baseline characteristics of the IMPROVE-IT study population. *Am Heart J* 2014; 168(2):205–212.e1. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2014.05.004>>.
- Abu El-Asrar AM, Al-Mezaine HS. Advances in the treatment of diabetic retinopathy. *Saudi J Ophthalmol* 2011; 25(2): 113–122.
- Pazderová M. Současnost a perspektivy laserové léčby diabetické retinopatie. In: Kvapil M (ed). *Diabetologie* 2011. Triton: Praha 2011: 208–218. ISBN 978–80–7387–461–2.
- Sosna M et al. Diabetický makulární edém. In Kvapil M (ed). *Diabetologie* 2013. Triton: Praha 2013: 235–250. ISBN 978–80–7387–656–2.
- Molyneaux LM, Constantino MI, McGill M et al. Better glycaemic control and risk reduction of diabetic complications in Type 2 diabetes: comparison with the DCCT. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 42(2): 77–83.
- Gerstein HC, Ambrosius WT, Danis R et al. ACCORD Study Group. Diabetic retinopathy, its progression, and incident cardiovascular events in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2013; 36(5): 1266–1271.
- Lee SG, Kim JL, Lee HK et al. Simvastatin suppresses expression of angiogenic factors in the retinas of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249(3): 389–397.
- IMPROVE-IT: Examining Outcomes in Subjects With Acute Coronary Syndrome: Vytorin (Ezetimibe/Simvastatin) vs Simvastatin (P04103). Last updated November 2014. Dostupné z WWW: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00202878?term=improve+it&rank=1>>.
- Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD et al. ACCORD Study Group. ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363(3): 233–244.
- Erratum in *N Engl J Med* 2011; 364(2): 190. *N Engl J Med* 2012; 367(25): 2458.
- Fenofibrate. Product and Consumer Medicine Information. Dostupné z WWW: <<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/PICMI?OpenForm&t=&q=fenofibrate>>.
- Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E. PROactive Study investigators. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events (PROactive 10). *Am Heart J* 2008; 155(4): 712–717. Erratum in: *Am Heart J* 2008; 156(2): 255.
- Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B et al. PROactive Investigators. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(17): 1772–1780.
- Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ et al. PROactive Investigators. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007; 38(3):865–873.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9493): 1279–1289.
- Lester JW, Fernandes AW. Pioglitazone in a subgroup of patients with type 2 diabetes meeting the criteria for metabolic syndrome. *Int J Clin Pract* 2005; 59(2): 134–142.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al. The ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17):1575–1585. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1001286>>.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007; 356(15): 1503–1516. IMPROVE IT: Dostupné z DOI: <<https://clinicaltrials.gov/>>.
- Informace dostupné z <http://cs.wikipedia.org/wiki/Hypot%C3%A9za>.
- Informace dostupné z <http://cs.wikipedia.org/wiki/Princip>.
- Kvapil M. Ezetimib – nová možnost pro kombinovanou léčbu hypercholesterolemie. *Vnitř Lek* 2004; 50(8): 643–644.
- McPherson R, Hegele RA. Ezetimibe: rescued by randomization (clinical and mendelian). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35(3): e13–15. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.30501>>.
- Stitzel NO, Won HH, Morrison AC et al. Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med* 2014; 371(22): 2072–2082.
- Kvapil M, Pavlík T, Klika P et al. Základní analýza údajů o pacientech s diabetem mellitus. *DMEV* 2015; 18(Suppl 1): 21.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1317–1326.
- White WB, Cannon CP, Heller SR et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1327–1335.
- Green JB, Bethel MA, Paul SK et al. Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2013; 166(6): 983–989.e7. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2013.09.003>>.
- Udell JA, Cavender MA, Bhatt D et al. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(5): 356–366. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00044-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00044-3)>.
- Wallace E, Oates WE, Schwab RM. The Window Tax: A Case Study in Excess Burden. *J Econ Perspect* 2015; 29(1): 163–180. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1257/jep.29.1.163>>.

37. Jena AB, Prasad V, Goldman DP et al. Mortality and treatment patterns among patients hospitalized with acute cardiovascular conditions during dates of national cardiology meetings. *JAMA Intern Med* 2015; 175(2): 237–244.
38. Salas M, Hughes D, Zuluaga A et al. Costs of medication nonadherence in patients with diabetes mellitus: a systematic review and critical analysis of the literature. *Value Health* 2009; 12(6): 915–922.
39. Lau DT, Nau DP. Oral antihyperglycemic medication nonadherence and subsequent hospitalization among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(9): 2149–2153.
40. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006; 166(17): 1836–1841.
41. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120(8): 713–719.
42. Blonde L, San Juan ZT. Fixed-dose combinations for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Adv Ther* 2012; 29(1): 1–13.
43. Pan F, Chernew ME, Fendrick AM. Impact of fixed-dose combination drugs on adherence to prescription medications. *J Gen Intern Med* 2008; 23(5): 611–614.
44. Melikian C, White TJ, Vanderplas A et al. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. *Clin Ther* 2002; 24(3): 460–467.
45. Rozenfeld Y, Hunt JS, Plauschinat C et al. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care. *Am J Manag Care* 2008; 14(2): 71–75.
46. Cheong C, Barner JC, Lawson KA et al. Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed-dose combination products compared with dual therapy among Texas Medicaid recipients. *Clin Ther* 2008; 30(10): 1893–1907.
47. Thayer S, Arondekar B, Harley C et al. Adherence to a fixed-dose combination of rosiglitazone/glimepiride in subjects switching from monotherapy or dual therapy with a thiazolidinedione and/or a sulfonylurea. *Ann Pharmacother* 2010; 44(5): 791–799.
48. Blonde L, Wogen J, Kreilick C et al. Greater reductions in A1C in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide/metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5(6): 424–431.
49. Zvolský M. Činnost oboru diabetologie, péče o diabetiky v roce 2012. ÚZIS ČR. Aktuální informace 2013; 24. Dostupné z WWW: <<http://www.uzis.cz/rychle-informace/cinnost-oboru-diabetologie-pece-diabetiky-roce-2012>>.

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

✉ milan.kvapil@fnmotol.cz

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha, Česká republika

www.fnmotol.cz

Doručené do redakcie 20. 4. 2015

Prijaté po recenzii 6. 5. 2015