

Výhledy a výzvy diabetologie

Novinky ze světové odborné literatury

Výsledky studie s teplizumabem dokládají zpomalení rozvoje diabetu 1. typu u rizikových příbuzných pacientů s tímto onemocněním.

str. 81

Diabetologická ordinace 3. tisíciletí

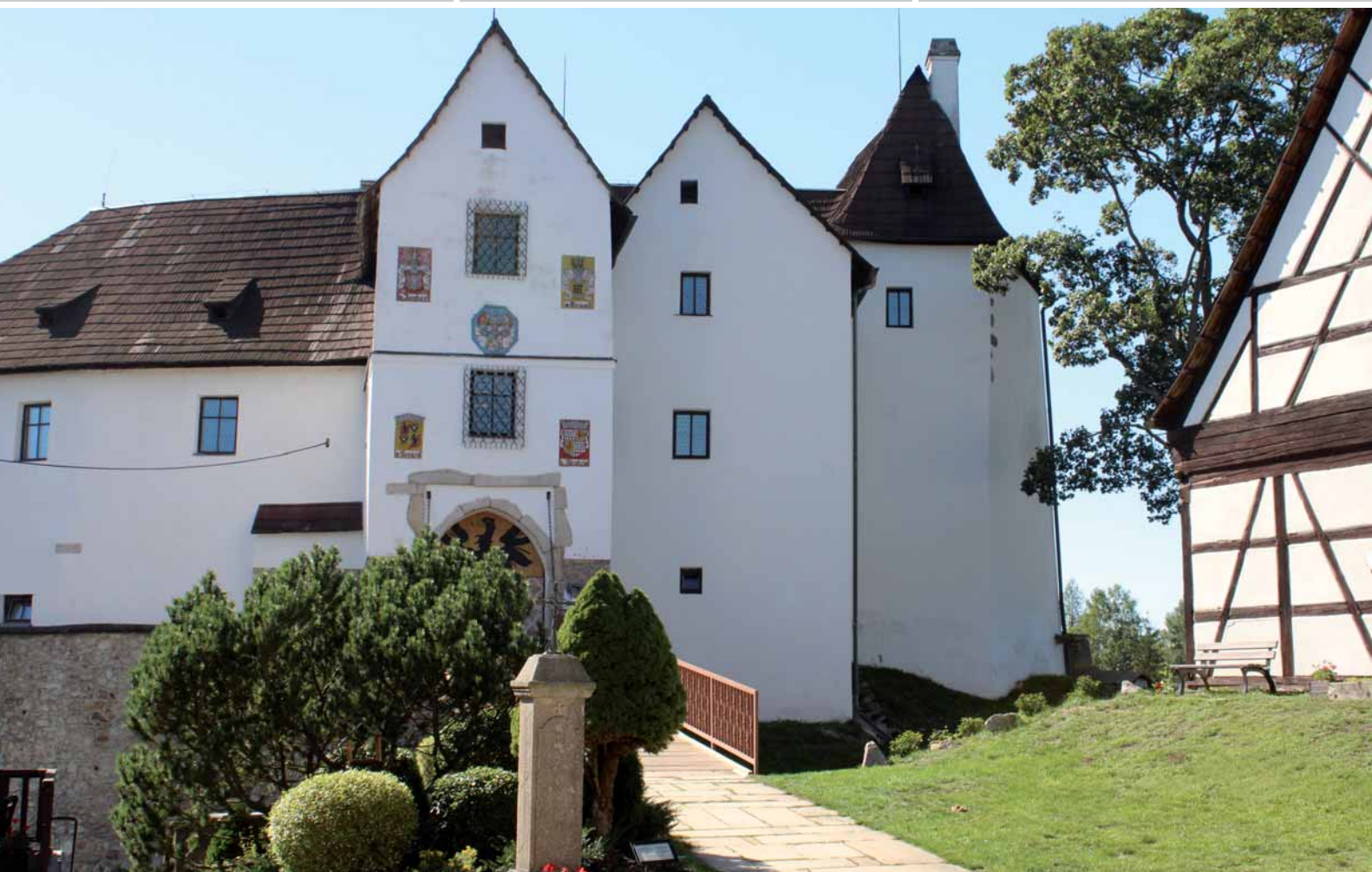
Fundus kamery s odečtem snímků pomocí umělé inteligence umožňují screening diabetické retinopatie v ambulanci diabetologů bez použití mydriatik.

str. 99

Zprávy z kongresů

ADA doporučuje screening nealkoholové steatózy jater u pacientů s diabetem 2. typu a s prediabetem.

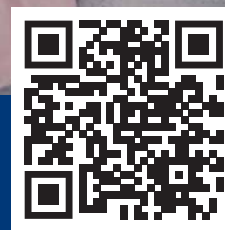
str. 110





Novo Nordisk pro lékařské odborníky

Informace, vzdělávání a inspirace v oblasti
léčby diabetu, obezity a vzácných onemocnění



NovoMedPortal.cz



informace
o produktech



edukační
videa



odborné
akce



kazuistiky

CZ23DI00027

Vydavatel

AT Mediprint, s.r.o.
Karla Engliša 3201/6
150 00 Praha 5
e-mail: info@atmediprint.cz

Vedoucí redaktor

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Redakční rada

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM
MUDr. Eva Račická

Odborný redaktor

MUDr. Zuzana Zafarová

Jazykový redaktor

Milan Jablonský

Sazba

Franklin, s.r.o.
Náměstí Míru 820/9, 120 00 Praha 2

Tisk

Tiskárna KNOPP s.r.o.
U Lípy 926
549 01 Nové Město nad Metují

Odmítnutí odpovědnosti

Vydavatel, autoři ani redaktori nepřebírají žádnou odpovědnost za újmu způsobenou jakoukoliv osobou, která konala nebo odmítla cokoliv vykonat z důvodů informací uvedených nebo opomenutých v tomto časopise.

Léky a dávkování

Doporučujeme čtenářům, aby popsané nové metody a postupy včetně dávkování léků aplikovali pouze v souladu s literaturou, kterou zveřejnil výrobce léku. Jakákoliv část obsahu časopisu nesmí být kopírována ani jinak rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování bez souhlasu AT Mediprint, s. r. o. Vydavatel ani redakce nezodpovídají za obsah inzercí a reklam.

Registrováno pod č. MK ČR E 22640
ISSN 2533-4417

© AT Mediprint, s.r.o., 2023

Foto na titulní straně:
Hrad Seeberg.
Z archivu čtenáře časopisu.



OBSAH

Editorial str. 79

Novinky ze světové odborné literatury str. 81

- Podávání anti-CD3 protilátky teplizumabu může oddálit rozvoj diabetu 1. typu – *komentář prof. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D.*
- Přínos dapagliflozinu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin – *komentář doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.*
- Přidání empagliflozinu k antidiabetické léčbě vede k regresi hmoty levé komory nezávisle na délce trvání diabetu 2. typu – *komentář prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA*
- Výskyt příhod hypoglykemie a hyperglykemie vyžadujících lékařský zásah u diabetiků 1. a 2. typu v USA během let 2011 až 2020 – *komentář as. MUDr. Jan Brož*
- Vliv cílové hodnoty HbA_{1c} zvolené společně s pacientem na dosažení tohoto cíle – *komentář MUDr. Zuzana Fedáková*
- Vliv fyzické aktivity na výskyt komplikací diabetu – *komentář doc. MUDr. Jiří Radvanský, CSc.*
- Non-inferiorita kombinace střední dávky statinu a ezetimibu oproti vysokým dávkám statinu při snižování LDL cholesterolu a rizika kardiovaskulárních příhod – *komentář prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.*

Gerontodiabetologie str. 92

- Vliv těžké hypoglykemie ve středním a vyšším věku na rozvoj demence – *komentář doc. MUDr. Iva Holmerová, Ph.D.*

Letem světem str. 94

Diabetologická ordinace 3. tisíciletí str. 96

- Semaglutid dle sdružené post-hoc analýzy studií SUSTAIN 6 a PIONEER 6 zpomaluje pokles glomerulární filtrace u pacientů s diabetem 2. typu a vysokým kardiovaskulárním rizikem
- S pomocí digitální fundus kamery a umělé inteligence mohou diabetologové provádět screening diabetické retinopatie ve své ambulanci
- Entresto a data z reálné klinické praxe
- Umělá inteligence v diabetologii – dokáže vybrat optimální farmakoterapii diabetu 2. typu?


Zprávy z kongresů str. 110

- Z kongresu ADA 2023



FreeStyle Libre 2



6,2  mmol/L



Nyní s automaticky¹ aktualizovanými hodnotami, které se každou minutu odesílají přímo do chytrého telefonu² vašeho pacienta

Vaši pacienti získávají údaje o hladinách glukózy v reálném čase, **KDYKOLI, KDEKOLI.**

Více na www.FreeStyleLibre.cz
Bezplatná infolinka | **800 189 564**



Jedná se o ilustrační účely. Nejedná se o reálná data pacienta.

1. Hodnoty glukózy se v aplikaci FreeStyle LibreLink automaticky zobrazují pouze tehdy, pokud jsou chytrý telefon a senzor pacienta v dosahu připojení. 2. Aplikace FreeStyle LibreLink je kompatibilní pouze s určitými mobilními zařízeními a operačními systémy. Před použitím aplikace si přečtěte internetovou stránku www.FreeStyleLibre.cz, kde získáte další informace o kompatibilitě zařízení. Použití FreeStyle LibreLink vyžaduje registraci v LibreView.

Systém pro okamžité monitorování glukózy FreeStyle Libre 2 (Čtečka) je zdravotnický prostředek. Číslo notifikované osoby: 2797.

Výrobce: Abbott Diabetes Care Ltd., Range Road, Witney, Oxon, OX29 0YL, UK. **Oprávněný zástupce pro EU:** Abbott B.V., Wegalaan 9, 2132 JD Hoofddorp, The Netherlands. **Indikace pro použití:** Čtečka systému pro okamžité monitorování glukózy FreeStyle Libre 2 při použití se senzorem FreeStyle Libre 2 je indikována pro měření hladiny glukózy v tkáňovém moku u osob s diabetem mellitem (ve věku od 4 let), včetně těhotných žen. Čtečka a senzor mají sloužit jako náhrada za měření glykémie při samostatné léčbě diabetu včetně dávkování inzulínu. Indikace pro děti (věk 4-12 let) je omezena na děti pod dohledem pečovatele ve věku min. 18 let. Pečovatel zodpovídá za práci se čtečkou a senzorem nebo pomoc dítěti při práci se čtečkou a senzorem a také za interpretaci nebo pomoc dítěti při interpretaci zjištěných hodnot koncentrace glukózy ze senzoru. **Vlastnosti:** Čtečka se používá k získání hodnot koncentrace glukózy ze senzoru. Poskytuje přístup k informacím o hodnotách glukózy a o systému a zobrazí aktuální hodnoty koncentrace glukózy společně s grafem a šipkou označující směr, kterým se hodnota koncentrace glukózy pohybuje. Fyziologické rozdíly mezi tkáňovým mokem a kapilární kreví mohou vést k rozdílným ve zjištěných hodnotách koncentrace glukózy. V době rychlé změny glykémie, např. po jídle, podání dávky inzulínu nebo po cvičení, mohou být pozorovány rozdíly v hodnotách koncentrace glukózy v tkáňovém moku a v kapilární krvi. Skenování by mělo být prováděno nejméně každých 8 hodin pro co nejpřesnější výsledky. Méně časté skenování může vést ke ztrátě údajů o naměřených hodnotách. Vestavěný glukometr lze použít ke kontrole ketoláték v krvi. Použití systému u dialyzovaných osob nebo osob mladších 4 let nebylo vyhodnoceno. Čtečka pracuje pouze se senzory FreeStyle Libre 2 a nelze ji použít s jinými senzory. Senzor FreeStyle Libre 2 automaticky komunikuje s čtečkou a může vám poskytovat alerty týkající se glukózy, pokud se rozhodnete tuto možnost zapnout. **Výstraha:** Pacienti by neměli ignorovat příznaky, které mohou být způsobeny nízkou nebo vysokou glykémií. Pokud mají příznaky, které neodpovídají hodnotám glukózy zjištěným senzorem, nebo pokud mají podezření, že jejich hodnoty mohou být nepřesné, lze hodnotu zkontrolovat provedením testu vpichem do prstu s použitím glukometru, případně by se měli ujistit, že se senzor neuvolnil. **Upozornění:** Čtečka je určena k použití pouze jednou osobou. **Čtěte pečlivě uživatelskou příručku a informace o bezpečném používání.**

Systém pro okamžité monitorování glukózy FreeStyle Libre 2 (Senzor) je zdravotnický prostředek. Číslo notifikované osoby: 2797.

Výrobce: Abbott Diabetes Care Ltd., Range Road, Witney, Oxon, OX29 0YL, UK. **Oprávněný zástupce pro EU:** Abbott B.V., Wegalaan 9, 2132 JD Hoofddorp, The Netherlands. **Indikace pro použití:** Senzor systému pro okamžité monitorování glukózy FreeStyle Libre 2 při použití s kompatibilním zařízením je indikován pro měření koncentrace glukózy v tkáňovém moku u osob s diabetem mellitem (ve věku od 4 let), včetně těhotných žen. Senzor a kompatibilní zařízení jsou určeny jako náhrada za měření glykémie při samostatné léčbě diabetu včetně dávkování inzulínu. Indikace pro děti (věk 4-12 let) je omezena na děti pod dohledem pečovatele ve věku min. 18 let. Pečovatel zodpovídá za práci se čtečkou a senzorem nebo pomoc dítěti při práci se čtečkou a senzorem a také za interpretaci nebo pomoc dítěti při interpretaci zjištěných hodnot koncentrace glukózy ze senzoru. **Papír:** Senzor se dodává ve dvou částech: balení senzoru a aplikátor senzoru. Senzor se připravuje a aplikuje na zadní stranu horní části paže. Senzor má malý ohebný hrot, kterým se zavade těsně pod kůži. Senzor lze nosit až 14 dní. Použití systému u dialyzovaných osob nebo osob mladších 4 let nebylo vyhodnoceno. **Kontraindikace:** Senzor musí být před snímkováním magnetického rezonance odstraněn a po vyšetření by měl být aplikován nový senzor. **Upozornění:** Všude mohou být hodnoty koncentrace glukózy ze senzoru nepřesné. Pokud by se pacient domníval, že hodnoty koncentrace glukózy nejsou správné a neodpovídají tomu, jak se cítí, měl by provést měření glykémie z prstu, aby koncentraci glukózy potvrdil. V případě přetrvávajících problémů, nebo pokud se senzor uvolní, by měl stávající senzor sejmout a aplikovat nový. Senzor a aplikátor senzoru jsou určeny pro jednorázové použití. Některé osoby mohou být přecitlivělé na lepidlo, které udržuje senzor na kůži. V případě podráždění kůže kolem senzoru nebo pod ním by měl být senzor sejmout a neměl by být dále používán. Intenzivní cvičení může způsobit uvolnění senzoru způsobené pocením nebo pohybem senzoru. Pacient by měl dodržovat pokyny pro výběr vhodného místa aplikace. Před použitím balení senzoru a aplikátoru by měl pacient zkontrolovat, že kódy senzoru jsou shodné. Balení se stejným kódem se musí používat společně, jinak by hodnoty koncentrace glukózy ze senzoru mohly být nesprávné. **Výstraha:** Senzor obsahuje malé součásti, které mohou být při sploknutí nebezpečné. Senzor FreeStyle Libre 2 lze použít s čtečkou FreeStyle Libre, ale čtečka FreeStyle Libre NEBUDE vydávat alerty. **Bezpečnost uživatele:** Soupravu je třeba uchovávat při teplotě mezi 4° až 25°C. Nezmrázovat. Senzor je odolný proti ponoření do 1 metru vody po dobu max. 30 min. **Čtěte pečlivě uživatelskou příručku a informace o bezpečném používání.**

Aplikace FreeStyle LibreLink je zdravotnický prostředek. Číslo notifikované osoby: 2797.

Výrobce: Abbott Diabetes Care Ltd., Range Road, Witney, Oxon, OX29 0YL, UK. **Oprávněný zástupce pro EU:** Abbott B.V., Wegalaan 9, 2132 JD Hoofddorp, The Netherlands. **Indikace pro použití:** Aplikace FreeStyle LibreLink se používá společně s kompatibilním senzorem FreeStyle Libre 2 pro okamžité monitorování glukózy, je indikována pro měření hladiny glukózy v tkáňovém moku u osob s diabetem mellitem (ve věku od 4 let), včetně těhotných žen. Aplikace a senzor mají sloužit jako náhrada za měření glykémie při samostatné léčbě diabetu, včetně dávkování inzulínu. Indikace pro děti (věk 4-12 let) je omezena na děti pod dohledem pečovatele ve věku min. 18 let. Aplikace FreeStyle LibreLink je kompatibilní pouze s určitými mobilními zařízeními a operačními systémy. Použití Aplikace FreeStyle LibreLink vyžaduje registraci v LibreView. **Vlastnosti:** Spuštěním senzoru FreeStyle Libre 2 aplikací je možné vidět hodnoty koncentrace glukózy, kdykoliv je aplikace otevřená, automaticky aktualizované každou minutu. Senzor je možné i nadále skenovat, kdykoliv bude potřeba, například pro doplnění až po 8 hodinách chybějících dat nebo pro získání hodnot koncentrace glukózy při ztrátě signálu. Snadnost skenování senzoru se může v různých mobilních zařízeních lišit. Fyziologické rozdíly mezi tkáňovým mokem a kapilární kreví mohou vést k rozdílným ve zjištěných hodnotách koncentrace glukózy. V době rychlé změny glykémie, např. po jídle, podání dávky inzulínu nebo po cvičení, mohou být pozorovány rozdíly v hodnotách koncentrace glukózy v tkáňovém moku a v kapilární krvi. **Výstraha:** Pacienti by se měli vždy nejprve poradit se svým lékařem, než provedou jakoukoliv zdravotní interpretaci a úpravu léčby na základě informací z měření. Používáte-li Aplikaci FreeStyle LibreLink, musíte mít také přístup k systému monitorování glukózy v krvi, protože aplikace jej neposkytuje. Pokud byl senzor FreeStyle Libre 2 spuštěn před použitím aplikace čtečkou FreeStyle Libre 2, nebude možné dostávat alerty z aplikace FreeStyle LibreLink. **Upozornění:** Aplikace FreeStyle LibreLink nainstalovaná na chytrém telefonu je určena pro použití jednou osobou. Kvůli riziku nesprávné interpretace informací o glukóze ji nesmí používat více než jedna osoba. FreeStyle LibreLink nesdílí data se čtečkami. **Kontraindikace:** Senzor musí být před snímkováním magnetickou rezonancí (MR) odstraněn. **Čtěte pečlivě uživatelskou příručku a informace o bezpečném používání.**

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D. III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc



Vážené čtenářky a čtenáři,

výsada napsat editorial k aktuálnímu vydání Výhledů a výzev diabetologie padla tentokrát na mě. Není pochyb o tom, že nám editoři opět připravili pestrý koktejl studií a neméně zajímavých komentářů, které stojí za to číst. Proto vás nechci zdržovat zbytečnými úvahami a rovnou přejdu k obsahu vycházejícího čísla.

V sekci „Novinky ze světové literatury“ nalezneme dvě práce, které se zaměřují na výskyt hypoglykemických (resp. hyperglykemických) epizod v dospělé populaci USA a na asociaci mezi těžkou hypoglykemií a kognitivní poruchou u diabetiků 2. typu. Zjištění dokládají význam pečlivého monitorování glykemií, a to nejen v pozdním věku, ale v průběhu celého života.

Dalším příspěvkem k pochopení příznivého efektu empagliflozinu na selhávající srdce je subanalýza studie EMPA-HEART CardioLink-6, která dokumentuje regresi hmoty levé komory srdeční. Asi není překvapením, že rozsáhlá metaanalýza zaměřená na vztah mezi fyzickou aktivitou a prevalencí chronických komplikací diabetu ukázala jejich vzájemnou inverzní korelaci. Důležitým zjištěním je nicméně fakt, že pravidelná fyzická aktivita snižuje riziko diabetických komplikací, i když nedosahuje doporučené míry, a že není až tak podstatný typ fyzické aktivity. Prostě každý pohyb se počítá.

Na dalším místě se dozvíte výsledky studie DEBATE. Ty neprokazují, že by společné rozhodnutí lékaře a pacienta na stanovení cílové hodnoty HbA_{1c} mělo větší váhu na její následné dosažení během léčby než definování této cílové hodnoty pouze samotným lékařem. Zdá se, že více než rozhodnutí pacienta ovlivní dosažení kompenzace diabetu existence partnera nemocného. I tady zřejmě platí, že ve dvou se to lépe táhne.

Za přelomové zjištění lze považovat výsledky studie s teplizumabem dokládající zpomalení rozvoje diabetu 1. typu u rizikových příbuzných pacientů s tímto onemocněním.

Prodloužení studie na 2,5 roku ukazuje, že jeho podání má dlouhodobě přetrvávající vliv na oddálení manifestace DM 1. typu a zlepšuje funkce beta-buněk rizikových jedinců. Teplizumab již byl v roce 2022 schválen FDA pro pacienty v tzv. 2. stadiu diabetu 1. typu jako prevence rozvoje manifestního onemocnění a nyní se čeká na jeho schválení EMA. Velký praktický přínos mají také výsledky studie RACING. V praxi se často setkáváme s horší tolerancí vysokých dávek statinů. Nyní víme, že u pacientů s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním je kombinace středně vysokých dávek statinu s ezetimibem minimálně stejně účinná a bezpečná jako vysoká dávka statinu. A to nejen z hlediska dosažení cílové hladiny LDL cholesterolu, ale i z pohledu snížení výskytu hlavních kardiovaskulárních příhod.

Jedno z dalších sdělení přináší data o účincích dalšího SGLT-2 inhibitoru – dapagliflozinu. Sdružená analýza studií DAPA-CKD a DAPA-HF ukázala, že léčba dapagliflozinem snižuje u pacientů s CKD nebo se srdečním selháním incidenci diabetu 2. typu. A subanalýza samotné studie DAPA-CKD pak zjistila, že u nemocných s CKD snižoval dapagliflozin riziko renálních a kardiovaskulárních příhod nezávisle na přítomnosti diabetu či prediabetu.

V rámci rubriky „Diabetologická ordinace“ se dozvíte o novinkách ve screeningu diabetické retinopatie a čekají vás i nové informace o klinických účincích sakubitril/valsartanu a semaglutidu. Dále se můžete těšit na zprávy z kongresu ADA 2023 nebo upoutávky na zajímavé zahraniční články.

Vážení přátelé, aktuální číslo VVD vám bezesporu rozšíří diabetologické obzory a snad i zpříjemní nadcházející dlouhé podzimní večery. Doufám, že vás při jeho čtení budou ještě hrát příjemné vzpomínky na letošní léto, které jste si ve zdraví užili, a že vám načerpané síly z dovolené dlouho vydrží. S přáním všeho dobrého vás zdravím z Olomouce,

s úctou David Karásek.

Glucophage XR



**Vyšší adherence
díky dávkování jednou denně¹**

500 mg

750 mg

1 000 mg



Reference: 1. SPC Glucophage XR.

CZ-GLUX-00053

Merck spol. s r.o. | Na Hřebenech II 1718/10 | 140 00 Praha 4
tel: +420 272 084 211 | www.merck.cz | www.medimerck.cz





Podávání anti-CD3 protilátky teplizumabu může oddálit rozvoj diabetu 1. typu

Již v roce 2019 byly publikovány v *New England Journal of Medicine* výsledky studie fáze II s teplizumabem dokládající zpomalení rozvoje diabetu 1. typu (DM1) u příbuzných pacientů s tímto onemocněním, kteří mají vysoké riziko rozvoje DM1.¹ Výsledky prodloužení této studie publikované v roce 2021 ukázaly, že jediná 14denní kúra s teplizumabem má během 2,5 roku sledování přetrvávající účinky na oddálení rozvoje DM1 a zlepšuje funkce β -buněk těchto rizikových jedinců.² Teplizumab byl v listopadu 2022 schválen FDA u dospělých a dětí od 8 let věku ve 2. stadiu rozvoje DM1 jako prevence rozvoje stadia 3.³ Nyní čeká na schválení EMA.

Účel studie

DM1 je autoimunitní onemocnění, které vede k destrukci β -buněk pankreatu a životní závislosti na exogenním inzulínu. Využívá se přes asymptomatická stadia až do rozvoje zjevné hyperglykemie. První stadium je charakterizováno vznikem protilátek, 2. stadium dysglykemií, kdy je narušena metabolická odpověď na zátěž glukózou, ale HbA_{1c} zůstává normální a není nutné podávání inzulínu. Podle těchto charakteristik lze identifikovat osoby s vysokým rizikem rozvoje klinicky manifestního DM1 (stadia 3).^{1,2} Cílem studie bylo ověřit, zda teplizumab dokáže oddálit manifestaci DM1 u osob s vysokým rizikem jeho brzkého propuknutí.

Metody

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze II hodnotila vliv 14denního podávání monoklonální protilátky proti CD3 bez vazby na Fc receptor, teplizumabu, u příbuzných pacientů s DM1 s vysokým rizikem rozvoje tohoto onemocnění. Rozvoj DM1 byl hodnocen v 6měsíčních intervalech pomocí oGTT. Zařazení jedinci museli být starší 8 let a mít nejméně 2 protilátky související s DM1 během 6 měsíců před zařazením a dysglykémii definovanou jako glykemie nalačno 6,1–6,9 mmol/l, glykemie po 2 hodinách 7,8–11,0 mmol/l v rámci oGTT nebo 2x zaznamenaná postprandiální glykemie za 30, 60 nebo 90 minut > 11,1 mmol/l při intervenci, a to během 52 dnů před

zařazením do studie. Teplizumab byl podáván intravenózně ve zvyšujících se dávkách bez hospitalizace.¹

Výsledky

Studie se zúčastnilo 76 jedinců, z nichž bylo 72 % mladších 18 let. Ve skupině s teplizumabem byl medián doby do diagnózy DM1 48,4 měsíce, ve skupině s placebem 24,4 měsíce. Po mediánu sledování 2 roky byl DM1 diagnostikován u 43 % jedinců ze skupiny s teplizumabem a u 72 % jedinců ze skupiny s placebem. Poměr rizik diagnózy DM1 (teplizumab vs. placebo) byl 0,41 (95% CI 0,22–0,78, $p = 0,006$ dle adjustovaného Coxova modelu proporce rizik). Roční incidence DM1 činila 14,9 % ve skupině s teplizumabem a 35,9 % ve skupině s placebem. U jedinců léčených teplizumabem se objevily očekávané nežádoucí příhody – vyrážka a lymfopenie.¹

S robustnější odpovědí na teplizumab byla spojena přítomnost HLA-DR4, absence HLA-DR3 a absence protilátek proti zinkovému transportéru 8.¹

Jak ukázalo prodloužené sledování účastníků této studie, po 2,5 letech byl medián doby do diagnózy DM1 59,6 měsíce s teplizumabem a 27,1 měsíce s placebem (HR = 0,457, $p = 0,01$). Bez DM1 zůstalo 50 % jedinců ze skupiny s teplizumabem a jen 22 % s placebem. Léčba teplizumabem vedla ke zlepšení funkce β -buněk hodnocené dle plochy pod křivkou hladiny C-peptidu (1,94 vs. 1,72 pmol/ml, $p = 0,006$).²

Závěr

Teplizumab oddaluje rozvoj klinicky manifestního DM1 u vysoce rizikových jedinců od 8 let věku.

Zdroje:

1. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Aug 15; 381(7): 603-613.
2. Sims EK, Bundy BN, Stier K, et al. Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med.* 2021 Mar 3; 13(583): eabc8980.
3. Keam SJ. Teplizumab: First Approval. *Drugs.* 2023 Apr; 83(5): 439-445.

Komentář

Svět bez diabetu 1. typu? To je jistě krásná představa, i když bych tím pádem přišla o značnou část svých pacientů. Pořád bych ale mohla léčit pacienty s jinými formami diabetu nebo bych prostě změnila obor... Nicméně něco takového zatím



bohužel není reálné. Jiskřička naděje ale přece jenom je a rozhodně nepohasíná. Komentovaný článek vyšel v roce 2019 a na konec svého komentáře vám prozradím, kam se zatím vývoj posunul.

Prvostupňoví příbuzní pacientů s diabetem 1. typu (DM1) mají ve srovnání s tzv. běžnou populací vyšší riziko, že touto chorobou rovněž onemocní. Studie se zaměřila právě na



skupinu prvostupňových příbuzných, kteří navíc již vykazovali známky aktivity autoimunitní inzulinity. Měli minimálně dvě pozitivní s DM1 asociované protilátky, a navíc se již jejich glykemie pohybovaly v pásmu prediabetu. Dá se tedy říci, že tyto osoby měly již rozvoj klinického diabetu téměř jistý. Přesněji řečeno, byly v tzv. 2. stadiu rozvoje DM1. Má smysl ale i oddálit manifestaci diabetu (tedy přechod do stadia 3), a to byl právě primární cíl této studie. Pro úplnost doplním, že stadium 0 znamená, že je přítomno pouze s DM1 asociované genetické riziko (dané přítomností rizikových alel pro HLA molekuly II. třídy; HLA – Human Leucocyte Antigen) a nic se neděje. Někteří vědci nepoužívají termín stadium 0, a místo toho jen konstatují, že daný jedinec má přítomné s DM1 asociované genetické riziko. V prvním stadiu se objevuje pozitivita autoprotilátek, ale na rozdíl od 2. stadia je glukózová homeostáza ještě zcela intaktní. Někdy se navíc rozlišuje stadium 3a a 3b podle toho, zda již jsou nebo ještě nejsou vyjádřeny klinické známky diabetu. Stadium 4 pak znamená již permanentní diabetes, kdy je již nenávratně ztraceno kritické množství β -buněk, což pro pacienta t.č. znamená doživotní nutnost inzulinoterapie.

Výzkumníci porovnávali mezi sebou osoby, které dostaly studovaný lék vs. osoby, kterým bylo podáno placebo (studie byla placebem kontrolovaná, randomizovaná a dvojitě zaslepená) a nejdůležitějším sledovaným parametrem byla tedy doba do propuknutí diabetu. Jednalo se převážně o dětské pacienty, kdy ve skupině, která dostala studovaný lék bylo 66 % osob mladších 18 let a ve srovnávací placebové skupině to bylo dokonce 81 % jedinců. Převážně se jednalo o sourozence pacientů s DM1.

Studovanou látkou byl teplizumab. Teplizumab (též označovaný jako MGA031 nebo hOKT3 γ 1 [Ala-Ala]) je humanizovaná monoklonální protilátka proti znaku CD3. Její Fc oblast je stejná jako u OKT3 protilátky používané k tlumení posttransplantačních reakcí s jednou drobnou úpravou, kdy leucin na pozicích 234 a 235 je vyměněn za alanin. V důsledku toho nedochází k vazbě protilátky na Fc receptor a ani k vazbě komplementu. Díky tomu má výsledný produkt výrazně menší nežádoucí účinky než OKT3. Tato úprava je spojena se jménem vědce Jeffrey Bluestonea.

Znak CD3 (CD je zkratkou cluster designation nebo differentiation a CD nomenklatura se používá k označování povrchových molekul) nesou všechny T lymfocyty. CD3 molekuly asociují s molekulami T buněčného receptoru (TCR – T cell receptor) již v endoplazmatickém retikulu, stabilizují TCR a společně jsou pak vystaveny na povrchu lymfocytu jako tzv. TCR komplex. Molekuly asociované s TCR (CD3 molekuly) obsahují ve své části orientované do cytoplazmy lymfocytu tzv. ITAMs, tedy Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motifs. Fosforylace tyrosinových zbytků v ITAMs je základem signalizace přes TCR. Protilátka namířená proti molekulám CD3 tedy deaktivuje T lymfocyty („vypíná“ signalizaci přes jejich TCR). Je zajímavé, že použití teplizumabu je jednorázové

– ve formě čtrnáctidenní kúry každodenních infuzí preparátu. Je tedy logické, že největší efekt byl pozorován v prvním roce po podání teplizumabu. I když tedy efekt teplizumabu s časem jistě klesal, rozdíl mezi skupinou, která dostala placebo a teplizumabovou skupinou byl opravdu markantní. Za sledované období se diabetes manifestoval ani ne u poloviny pacientů, co dostali teplizumab, kdežto u placebové skupiny to byly téměř 3/4 osob. Navíc medián času do diagnózy byl u placebové skupiny poloviční oproti skupině teplizumabové (24,4 vs. 48,4 měsíce). Vedlejší nežádoucí účinky rozhodně nebyly dramatické, jednalo se převážně o pokles počtu lymfocytů a o kožní vyrážky. Nesmírně důležité je, že mezi skupinami nebyl rozdíl ve výskytu infekcí. Zdá se tedy, že imunoreaktivita není zásadně ovlivněna.

Tyto publikované výsledky jistě přispěly k tomu, co se odehrálo na přelomu podzimu a zimy roku 2022. Americká FDA (Food and Drug Administration) totiž uznala teplizumab jako první tzv. chorobu modifikující lék pro pacienty v tzv. 2. stadiu rozvoje diabetu. Lék je zaregistrován pod obchodním názvem Tzield a lze jej použít od 8 let věku. V příbalovém letáku je upozorňováno také na riziko tzv. cytokine release syndromu, tedy syndromu z uvolnění cytokinů. Jeho příznaky se objevují obvykle do 5 dnů od zahájení infuzí a jsou to typické „flu-like“ příznaky, bývá horečka a může docházet k elevaci jaterních testů. Teď tedy nezbyvá než jen doufat, že preparát bude registrován i v Evropě. Případ teplizumabu rovněž dokládá, jak dlouhá a složitá je cesta vývoje nového léku, protože již v roce 2005 skupina vedená Kevanem Heroldem z newyorské Columbijské univerzity publikovala, že jediná kúra touto monoklonální protilátkou u pacientů s recentně manifestovaným DM1 podaná do 6 týdnů od stanovení diagnózy dokáže významně vylepšit jejich zbytkovou inzulinovou sekreci (provázenou i zlepšením HbA_{1c} a logicky nižšími dávkami inzulinu) a tento efekt přetrvává až 2 roky.

prof. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D.
Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Zdroje:

1. Hirsch JS. FDA approves teplizumab: a milestone in type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023; 11(1): 18. doi:10.1016/S2213-8587(22)00351-5.
2. Herold KC, Gitelman SE, Masharani U, et al. A single course of anti-CD3 monoclonal antibody hOKT3 γ 1(Ala-Ala) results in improvement in C-peptide responses and clinical parameters for at least 2 years after onset of type 1 diabetes. *Diabetes.* 2005; 54(6): 1763-1769. doi:10.2337/diabetes.54.6.1763.
3. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Herold KC, Krischer JP, Lernmark Å, Ratner RE, Rewers MJ, Schatz DA, Skyler JS, Sosenko JM, Ziegler AG. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2015; 38(10): 1964-1974. doi:10.2337/dc15-1419.
4. Sims EK, Besser REJ, Dayan C, et al. Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective. *Diabetes.* 2022; 71(4): 610-623. doi:10.2337/dbi20-0054.
5. <https://www.creativebiolabs.net/teplizumab-overview.htm>
6. <https://www.tzield.com/>



Přínos dapagliflozinu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

U pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) snižuje dapagliflozin riziko renálních a kardiovaskulárních (KV) příhod nezávisle na výchozí hodnotě glykemie a u pacientů s CKD nebo srdečním selháním riziko nově vzniklého diabetu 2. typu.

Sdružená analýza studií DAPA-CKD a DAPA-HF¹

Vzhledem ke zvýšené incidenci diabetu 2. typu (DM2) u jedinců s CKD a srdečním selháním, které lze považovat za stavy se zvýšenou inzulínovou rezistencí, byl hodnocen efekt dapagliflozinu ve sdružené analýze, zahrnující pacienty s těmito chorobami ze studií DAPA-CKD a DAPA-HF. Jednalo se o randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studie fáze III, do nichž byli zařazeni pacienti bez diabetu ($HbA_{1c} < 48$ mmol/mol). U účastníků byl sledován rozvoj DM2 dle pravidelných vyšetření HbA_{1c} (vznik DM2 byl definován jako 2 po sobě následující výsledky měření $HbA_{1c} \geq 48$ mmol/mol nebo stanovení diagnózy DM2 mezi kontrolními návštěvami) a porovnáván byl čas do nově vzniklého DM2 při podávání dapagliflozinu a placeba.

Analyzováno bylo celkem 4 003 jedinců (1 398 s CKD ze studie DAPA-CKD a 2 605 se srdečním selháním ze studie DAPA-HF). Dapagliflozin užívalo 49,8 % z nich. Po mediánu sledování 21,2 měsíce došlo ke vzniku DM2 u 6,3 % pacientů ve skupině s placebem (3,9 případů na 100 pacientoroků) a u 4,3 % pacientů ve skupině s dapagliflozinem (2,6 případů na 100 pacientoroků), (HR = 0,67, 95% CI 0,51–0,88, $p = 0,0040$). Tento efekt dapagliflozinu se nelišil v předem specifikovaných podskupinách rozdělených dle věku, pohlaví, stavu kompenzace glykemie, BMI, eGFR, systolického tlaku krve a užívání kardiovaskulární medikace při vstupu do studie. Přes 90 % účastníků, u nichž se rozvinul DM2, mělo při vstupu do studie prediabetes (HbA_{1c} 39–46 mmol/mol).

Subanalýza studie DAPA-CKD²

Předem specifikovaná analýza studie DAPA-CKD hodnotila účinnost a bezpečnost dapagliflozinu u pacientů s CKD

v závislosti na stavu glykemické kompenzace. Hlavní studie prokázala snížení rizika složeného renálního a KV sledovaného parametru zahrnujícího setrvalý pokles eGFR o ≥ 50 %, rozvoj konečného stadia onemocnění ledvin a úmrtí z renálních nebo KV příčin při léčbě dapagliflozinem v porovnání s placebem u pacientů s CKD s diabetem i bez diabetu. Zařazení byli jedinci s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) 25–75 ml/min/1,73 m² a poměrem albumin : kreatinin v moči (ACR) 200–5 000 mg/g.

Ze 4 304 zařazených pacientů mělo 738 normoglykemií, 660 prediabetes a 2 906 DM2. Vliv dapagliflozinu v porovnání s placebem na prevenci primárního sledovaného parametru byl srovnatelný u pacientů s normoglykemií (poměr rizik [HR] = 0,62, 95% CI 0,39–1,01), s prediabetem (HR = 0,37, 95% CI 0,21–0,66) i s DM2 (HR = 0,64, 95% CI 0,52–0,79), (p pro interakci = 0,19). Stav glykemické kompenzace neměl vliv na účinek dapagliflozinu u žádného dalšího sledovaného parametru. Výskyt nežádoucích příhod byl v jednotlivých podskupinách dle glykemické kompenzace také podobný (p pro interakci = 0,18). U pacientů s normoglykemií a s prediabetem se neobjevily žádné příhody výrazné hypoglykemie ani ketoacidózy.

Závěr

Léčba dapagliflozinem snižuje u pacientů s CKD nebo srdečním selháním incidenci DM2. U nemocných s CKD vede k bezpečnému snížení rizika renálních a kardiovaskulárních příhod nezávisle na přítomnosti diabetu či prediabetu.

Zdroje:

1. Rossing P, Inzucchi SE, Vart P, et al; DAPA-CKD and DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin and new-onset type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease or heart failure: pooled analysis of the DAPA-CKD and DAPA-HF trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Jan; 10(1): 24–34.
2. Persson F, Rossing P, Vart P, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Efficacy and Safety of Dapagliflozin by Baseline Glycemic Status: A Prespecified Analysis From the DAPA-CKD Trial. *Diabetes Care.* 2021 Aug; 44(8): 1894–1897.

Komentář

Shrnutí nových poznatků z analýz studií s dapagliflozinem DAPA-CKD a DAPA HF generuje zajímavé závěry, které jsou užitečné prakticky a potvrzují, že glifloziny jsou slibné léky v prevenci nejen komplikací diabetu, ale i vzniku diabetu 2. typu i při chronickém onemocnění ledvin. Již



potvrzená a dále potvrzovaná data jsou z hlediska současných nákladů na léčbu a životní diskomfort diabetiků 2. typu v souvislosti s nárůstem diabetu 2. typu a jeho komplikací nadějná. Dále probíhající výzkum ukazuje i na další benefity gliflozinů, například i na snížení rizika nejen cévních mozkových příhod, ale i kognitivních poruch.

Zmíněné analýzy s dapagliflozinem – prvním zástupcem gliflozinů uvedeným do klinické praxe – hodnotí jeho efekt



i u pacientů s prediabetem a nediabetiků. Jedna ranní tableta má komplexní efekty. Přesahem účinků nejen v diabetologii, ale i v kardiologii a v nefrologii se i u nediabetiků glifloziny profilují jako široce využitelné léky ve vnitřním lékařství. Víme, že jsou nejen efektivní v prevenci komplikací diabetu 2. typu (dnes přesvědčivě dokázané u pacientů s onemocněním srdce a ledvin), ale že snižují riziko jak zhoršení renálních funkcí, tak i kardiovaskulárních příhod i u nediabetiků s CKD.

Podle analýz ze studií snižuje dapagliflozin u nediabetiků s CKD nebo srdečním selháním také riziko vzniku prediabetu a diabetu 2. typu. To je další krok ve využití gliflozinů, čím dříve zařadíme dapagliflozin do léčby, tím úspěšněji můžeme zasáhnout současně tři důležité cíle – prevenci KV i CKD komplikací a u nediabetiků s CKD i rozvoj diabetu 2. typu. Diabetologové i internisté mohou předepsat dapagliflozin u CKD s úhradou zdravotní pojišťovnou (ZP) a protože u pacientů s CKD nezávisí efekt gliflozinů na glykemii, je možné předepsat dapagliflozin s úhradou ZP i u diabetiků 2. typu s nižším glykovaným hemoglobinem než 60 mmol/mol.

Otevírá se tím prostor i pro kombinaci dapagliflozinu (z úhrady CKD) a jakéhokoliv jiného antidiabetika (z úhrady DM2), např. kombinaci dapagliflozin + GLP1 agonista. Při

nasazení dapagliflozinu u normální glykemie nehrozí hypoglykemie (mechanismus na inzulínu nezávislém účinku gliflozinů). Hypoglykemie díky gliflozinu se tedy nemusíme bát ani u pacientů na inzulínu nebo se sulfonylureou, pokud se u nich dosud hypoglykemie nevyskytla. Dapagliflozin (Forxiga) může v indikaci CKD v úhradě ZP předepsat už i kardiolog. Po sjednocujícím řízení SÚKLu mohou od 1. 5. 2023 dapagliflozin předepisovat odborníci čtyř specializací (diabetolog, nefrolog, kardiolog i internista).

Jak jsem zmínila již dříve, dapagliflozin je lék „mezioborový“ a vyžaduje taky mezioborovou kooperaci mezi diabetologem, kardiologem a nefrologem. Diabetolog tak může poradit kardiologovi nebo nefrologovi s nasazováním dapagliflozinu u konkrétního pacienta. Současně by měl uvítat indikaci dapagliflozinu nefrologem nebo kardiologem u pacienta s CKD nebo srdečním selháním. Ideální řešení je domluva o společné medikaci dapagliflozinu u konkrétního pacienta mezi konkrétními specialisty – a jsem si jistá, že v naprosté většině případů je tento přístup přirozený, vždyť jde o lék s komplexním zásahem do metabolismu glukózy a srdeční i ledvinné funkce.

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.
III. interní gerontometabolická klinika LF UK
a FN Hradec Králové

Přidání empagliflozinu k antidiabetické léčbě vede k regresii hmoty levé komory nezávisle na délce trvání diabetu 2. typu

Přestože délka trvání diabetu 2. typu (DM2) souvisí s výskytem makrovaskulárních i mikrovaskulárních komplikací a srdečního selhání, vede přidání empagliflozinu k antidiabetické léčbě ke snížení indexu hmoty levé komory u pacientů s DM2 a ischemickou chorobou srdeční (ICHS) nezávisle na délce trvání diabetu.

Metody

Studie EMPA-HEART CardioLink-6 prokázala významnou regresi hmoty levé komory vztahené na tělesný povrch (LVMI) u pacientů s DM2 a ICHS po 6 měsících léčby inhibitorem SGLT2 empagliflozinem v porovnání s placebem. Tato explorativní subanalýza hodnotila souvislost mezi délkou trvání DM2 a vlivem podávání empagliflozinu na regresi LVMI.

Ve studii EMPA-HEART CardioLink-6 bylo randomizováno 97 pacientů s DM2 a ICHS k přidání empagliflozinu v dávce

10 mg/den nebo placebo ke stávající léčbě. Při vstupu do studie a po 6 měsících léčby u nich byl měřen LVMI pomocí magnetické rezonance srdce. Populace byla v popisované dílčí analýze rozdělena na podskupinu s délkou trvání DM2 při vstupu do studie < 10 let (n = 40) a ≥ 10 let (n = 57). V obou podskupinách byl hodnocen vliv léčby empagliflozinem na změnu LVMI, objemu levé komory (LK) na konci systoly a na konci diastoly vztahenému na tělesný povrch a ejekční frakce levé komory (EFLK).

Výsledky

V podskupině s délkou trvání DM2 < 10 let byl průměrný věk 63 let (55–70 let) a medián délky trvání DM2 4 roky (2–7 let). V podskupině s délkou trvání DM2 ≥ 10 let činil průměrný věk 65 let (57–71 let) a medián délky trvání diabetu 15 let (12–20 let). Vstupní charakteristiky obou podskupin byly srovnatelné s výjimkou častějšího užívání



inzulinu u pacientů s delším trváním DM2. Srovnatelný byl i vstupní LVMi (62 g/m² u kratšího trvání DM2 vs. 57,5 g/m² u delšího trvání DM2) a konkomitantní medikace (metformin, statiny, jednotlivé třídy antihypertenziv, antiagregační léčba).

Léčba empagliflozinem byla spojena s významným poklesem LVMi jak v podskupině s trváním DM2 < 10 let (v průměru o 2,90 g/m²), tak v podskupině s trváním DM2 ≥ 10 let (průměrně o 3,69 g/m²), (p pro interakci = 0,07). Významný rozdíl mezi podskupinami nebyl zjištěn ani z hlediska vlivu

empagliflozinu na změnu objemu LK na konci systoly a diastoly vztažený na tělesný povrch či EFLK.

Závěr

Jak uzavírají sami autoři: „Ve studii EMPA-HEART CardioLink-6 byla léčba empagliflozinem spojena se snížením LVMi u pacientů s DM2 a ICHS nezávisle na délce trvání diabetu v kategoriích pod a nad 10 let.“

Zdroj: Moroney M, Verma R, Hibino M, et al. Impact of diabetes duration on left ventricular mass regression with empagliflozin. *ESC Heart Fail.* 2023 Jun; 10(3): 2134-2140.

Komentář

Subanalýza studie EMPA-HEART CardioLink-6 ukázala velmi zajímavý výsledek. Pozitivní efekt empagliflozinu na regresi hmotnosti levé komory hodnocené nukleární magnetickou rezonancí u pacientů s diabetem mellitem a ischemickou chorobou srdeční byl nezávislý na délce trvání diabetu.^{1,2} Empagliflozin patří mezi antidiabetika ze skupiny inhibitorů sodíkglukózového kotransportéru 2. Klinické studie prokázaly příznivý efekt empagliflozinu se snížením rizika fatálních kardiovaskulárních příhod a hospitalizace pro srdeční selhání u pacientů s diabetem mellitem a vysokým kardiovaskulárním rizikem.

Empagliflozin snížil riziko kardiovaskulárního úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání u pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí bez ohledu na přítomnost diabetu mellitu a bez ohledu na ejekční frakci levé komory.³⁻⁵

Podívejme se na vývoj poznatků o empagliflozinu ve světle klinických studií posledních let. Empagliflozin je účinné antidiabetikum, které kromě zlepšení kompenzace diabetu snižuje tělesnou hmotnost a krevní tlak bez zvýšení rizika hypoglykemie. Antidiabetický účinek je dán snížením reabsorpce glukózy v proximálním tubulu. Nefroprotektivní účinek empagliflozinu je vysvětlován snížením intraglomerulárního tlaku při vasokonstrukci vas afferens následkem tubuloglomerulární zpětné vazby. O kardioprotektivním efektu existuje řada hypotéz, účinek je jistě komplexní, ale přesný mechanismus není znám.⁶

Z klinických studií víme, že empagliflozin u diabetiků významně snížil riziko fatálních kardiovaskulárních příhod a hospitalizace pro srdeční selhání – studie EMPA-REG OUTCOME.³ Dále snížil empagliflozin, přidaný ke standardní léčbě srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory (HFrEF), riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace z důvodu progresu srdečního selhání. Empagliflozin zlepšil kvalitu života pacientů. Efekt na klinické výsledky byl prokázán bez ohledu na přítomnost diabetu mellitu. Výsledky studie EMPEROR- Reduced byly publikovány v roce



2020. Empagliflozin snížil relativní riziko primárního kombinovaného výsledku: úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání o 25 % a snížil relativní riziko sekundárního výsledku: první a opakovaná hospitalizace pro srdeční selhání o 30 %.⁴ Studie EMPEROR-Preserved s empagliflozinem byla randomizovaná, placebem kontrolovaná studie a zahrnovala 5 988 pacientů se srdečním selháním a EF > 40 % ve funkční třídě NYHA II-IV. K podávání empagliflozinu v dávce 10 mg denně bylo randomizováno 2 997 pacientů, k podávání placebo 2 991 nemocných.⁵

Výsledky studie byly významně ve prospěch empagliflozinu. Empagliflozin po dobu sledování více než dvou let (medián 26 měsíců) snížil ve srovnání s placebem riziko úmrtí z KV příčin a hospitalizace pro srdeční selhání o 21 %. Snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání bylo o 27 %. Studie EMPEROR-Preserved prokázala příznivý efekt farmakologické léčby na průběh srdečního selhání u pacientů s EF LK > 40 %.

Subanalýza studie EMPA-HEART CardioLink-6 významně přispívá k našemu poznání o příznivém efektu empagliflozinu u pacientů s diabetem mellitem. Srdeční hypertrofie je významným rizikovým faktorem závažných kardiovaskulárních (KV) příhod a úmrtí a léčebné postupy, které jsou efektivní v regresi hmotnosti levé komory byly spojeny se snížením rizika KV příhod, včetně srdečního selhání. Jistě by byla zajímavá studie se stejnou metodikou, která by testovala efekt empagliflozinu u nediabetických pacientů.

prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA

Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

Zdroje:

1. Moroney M, Verma R, Hibino M, et al. Impact of diabetes mellitus duration on left ventricular mass regression with empagliflozin. *ESC Heart Failure* 2023, 10: 2134-2140.
2. Verma S, Mazer CD, Yan AT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the empa-heart cardioliink 6 randomized clinical trial. *Circulation* 2019,140: 1693-1702.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373(22): 2117-2128.
4. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. For the EMPEROR-Reduced Trial



Investigators Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1413-24.

5. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2107038.

6. Joshi SS, Singh T, Newby D, Singh J. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy: mechanisms of action in heart failure. *Heart* 2021; 107: 1032-1038.

Výskyt příhod hypoglykemie a hyperglykemie vyžadujících lékařský zásah u diabetiků 1. a 2. typu v USA během let 2011 až 2020

Autoři této práce použili data pojištěnců privátních zdravotních pojišťoven a pojišťovny Medicare napříč USA od 1. 1. 2011 do 31. 12. 2020 a popsali trendy ročního výskytu příhod hypoglykemie a hyperglykemie vyžadujících hospitalizaci nebo návštěvu pohotovosti po úpravě na věk, pohlaví, rasu, etnický původ a region USA. Zvláštní pozornost věnovali roku 2020, kdy probíhala 1. vlna pandemie COVID-19.

Populace ve studii čítala 67 901 dospělých s DM1 (průměrný věk 43 let, 52,8 % mužů) a 2 483 951 dospělých s DM2 (průměrný věk 63 let, 50,5 % mužů).

Od roku 2011 do roku 2019 vzrostl adjustovaný výskyt těžké hypoglykemie na 1 000 pacientoroků u osob s DM1 z 25,7 na 32,9, přičemž v roce 2020 klesl na 25,6 (p pro celkový trend = 0,87). Výskyt těžké hyperglykemie na 1 000 pacientoroků

u této populace ve stejném období vzrostl ze 30,0 na 47,2 a poté klesl na 44,5 (p pro celkový trend = 0,006).

U jedinců s DM2 klesl mezi roky 2011 až 2019 adjustovaný výskyt těžké hypoglykemie na 1 000 pacientoroků z 9,6 na 8,6 a v roce 2020 dále na 7,0 (p pro celkový trend = 0,02). Výskyt těžké hyperglykemie na 1 000 pacientoroků naopak mezi roky 2011 až 2019 vzrostl z 2,6 na 3,3 a v roce 2020 činil 3,2 (p pro celkový trend = 0,03).

Tato zjištění poukazují na význam prevence hypoglykemie i hyperglykemie u pacientů s DM1 i DM2, pečlivého monitorování pacientů, u nichž se těžké epizody objeví, a intervencí cílených na prevenci jejich recidiv.

Zdroj: McCoy RG, Herrin J, Galindo RJ, et al. Rates of Hypoglycemic and Hyperglycemic Emergencies Among U.S. Adults With Diabetes, 2011-2020. *Diabetes Care*. 2023 Feb 1; 46(2): e69-e71.

Komentář

Článek poskytuje analýzu dat pojištěnců v USA stran výskytu příhod hypoglykemie a hyperglykemie vyžadujících lékařský zásah odděleně u pacientů s diabetem mellitem 1. typu (DM1) a diabetem mellitem 2. typu (DM2) mezi lety 2011 až 2020.

S ohledem na frekvenci ošetření pro hypoglykemií u osob s DM1 data ukázala, že došlo k jejímu mírnému vzestupu s maximy mezi lety 2017–2019, v roce 2020 však frekvence poklesla zpět k nejnižším hodnotám, které byly v r. 2011. U hyperglykemie bylo zvýšení markantní, téměř o 66 % v roce 2018 s mírným poklesem v následujících dvou letech.

U osob s DM2 byl zaznamenán průběžný pokles frekvence ošetření pro hypoglykemií, ale u hyperglykemie zůstala frekvence víceméně podobná, byť s velmi mírným nárůstem.



Interpretace těchto velkých dat není nikdy jednoduchá, zejména, jako je tomu v tomto případě, pokud neznáme bližší charakteristiky léčby jednotlivých osob. Především o využití kontinuální monitorace v léčbě u DM1 není k dispozici ani detailnější analýza ošetřených stran komplikací diabetu a přidružených onemocnění. Bylo by tedy možné uvažovat obecně pouze o nedostatečném využití moderních možností léčby atd.

Poklesy v r. 2020 lze pravděpodobně přičíst „covidovému roku“, kdy každý pacient „vážil“ každou cestu do nemocnice. Sami autoři průběžné zvyšování frekvence ošetření u pacientů s DM1 vysvětlují i možností omezeného přístupu k inzulínu díky finančním možnostem pacientů a nárůstem jeho ceny.

Výstupem článku je to, že i přes zlepšené monitorovací možnosti i nové chytré inzuliny na trhu dochází k vyšší frekvenci lékařských ošetření pro hypo- i hyperglykemií u DM1. U DM2 se frekvence ošetření pro hypoglykemií snížila, u hyperglykemie zůstává více méně stejná.



Obdobná data pro ČR nemáme, s hypoglykemií v článku nepřímo koresponduje naše studie z r. 2014 o těžkých hypoglykemiích u řidičů s menšími počty respondentů, která uvádím v tabulce.

as. MUDr. Jan Brož
Interní klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Zdroj:

1. Brož J, Brabec M, Janíčková Žďárská D, Fedáková Z, Hoskovcová L, You JY, Doničová V, Hlado P, Rahelič D, Kvapil M, Polák J. Fear of driving license withdrawal in patients with insulin-treated diabetes mellitus negatively influences their decision to report severe hypoglycemic events to physicians. *Patient Prefer Adherence*. 2015 Sep 24; 9: 1367-70. doi: 10.2147/PPA.S87393.

Tabulka Frekvence těžkých hypoglykemií v průběhu posledních 12 měsíců u pacientů s DM1 a DM2 léčených inzulínem.¹

Počet respondentů	Žádná	1	2	3	> 5
DM1					
N	378	35	8	9	13
%	85,33	7,9		6,8	
DM2					
N	183	11	2	2	2
%	91,5	5,5		3,0	

Vliv cílové hodnoty HbA_{1c} zvolené společně s pacientem na dosažení tohoto cíle

Sekundární analýza studie DEBATE provedené v Německu neprokázala, že by pacienti s diabetem 2. typu (DM2), kteří se společně s lékařem podílejí na stanovení své cílové hodnoty HbA_{1c}, dosáhli po 2 letech léčby tohoto cíle častěji než pacienti, u nichž cílovou hodnotu HbA_{1c} stanoví lékař.

Úvod

V Německu léčí většinu pacientů s DM2 praktičtí lékaři. Dřívější německá doporučení uváděla jednotnou cílovou hodnotu HbA_{1c} < 7 % (< 53 mmol/mol), většina pacientů ale tohoto cíle nedosahovala. Nová doporučení proto opustila strategii jedné cílové hodnoty a upřednostňují individualizovaný cíl HbA_{1c} mezi 6,5 a 8,5 % (47,5 a 69,4 mmol/mol), který zohledňuje potřeby a preference pacienta. Při stanovení individuálního cíle je tedy vhodné uplatnit koncept Sdíleného rozhodování (Shared Decision Making, SDM). Cílem tohoto konceptu je přenést část zodpovědnosti na pacienta a zohlednit jeho preference a kompetence, což může zvýšit adherenci pacienta k léčbě.

Cíl a metody studie

Sekundární analýza klastrové, randomizované, kontrolované studie DEBATE porovnávala dosažení cílové hodnoty HbA_{1c} u pacientů, u nichž byl cíl nastaven v rámci SDM a bez SDM. Studie proběhla na pracovištích praktických lékařů v Německu. Zařazení byli pacienti s DM2 a vstupní hladinou HbA_{1c} ≥ 8 % (64 mmol/mol), u nichž byla k dispozici data

po 24 měsících léčby. Analyzována byla souvislost mezi dosažením cílové hladiny HbA_{1c} po 24 měsících podle použití SDM, věku, pohlaví, vzdělání a partnerského stavu po zohlednění vstupní hodnoty HbA_{1c} a léčby inzulínem.

Výsledky

Do analýzy bylo zařazeno 547 pacientů léčených u 105 praktických lékařů. Zařazení byli v 53,4 % muži, 33,1 % bylo bez partnera, 64,4 % mělo nízkou úroveň vzdělání (< 8 let), jejich průměrný věk byl 64,6 roku, vstupní hladina HbA_{1c} činila 9,1 % a inzulín užívalo při vstupu do studie 60,7 % z nich. Využití SDM uváděli lékaři u 52,5 % zařazených.

Cílové hodnoty HbA_{1c} dosáhlo po 2 letech 43 % pacientů. Multivariační analýza ukázala, že s dosažením tohoto cíle nesouvisí použití SDM, věk, pohlaví ani úroveň vzdělání. Vyšší riziko nedosažení cílové hodnoty HbA_{1c} byla zjištěno u pacientů, kteří žijí bez partnera (poměr šancí [OR] 1,89, 95% CI 1,25–2,86, $p = 0,003$).

Závěr

Společné stanovení cílové hodnoty HbA_{1c} lékařem a pacientem s DM2 nemá významný vliv na dosažení tohoto cíle po 2 letech léčby.

Zdroj: Santos S, Pentzek M, Altiner A, et al. HbA_{1c} as a shared treatment goal in type 2 diabetes? A secondary analysis of the DEBATE trial. *BMC Prim Care*. 2023 May 13; 24(1): 115.



Komentář

Studie DEBATE byla prováděna v letech 2011–2013 v Německu v ordinacích praktických lékařů. Zaměřila se na pacienty s diabetem mellitem 2. typu s HbA_{1c} nad 64 mmol/mol. Cílem této studie bylo zhodnotit, zda je intervence, která podporuje komunikaci zaměřenou na pacienta a sdílené rozhodování lékaře a pacienta, schopna snížit hladinu HbA_{1c} . Výsledkem bylo snížení HbA_{1c} po dvou letech v intervenované i kontrolní skupině stejně (o cca 7 mmol/mol), nebyl mezi nimi statisticky významný rozdíl.



Nynější sekundární analýza studie DEBATE se zaměřila na to, zda má vliv společné stanovení individuálního cíle kompenzace diabetu lékařem a pacientem na dosažení tohoto cíle. Ani v tomto konkrétním cíli nebyl mezi kontrolní a intervenovanou skupinou rozdíl.

Hůře kompenzovaní pacienti jsou naším terapeutickým oříškem, denně jich máme v ordinaci několik. Stále si láme hlavu, jak na ně, zkoušíme mnohdy všemožné hrazené i nehrazené kombinace léků, opakované edukace, různé komunikační techniky a někdy máme i pocit, že za jejich nedostatečnou kompenzaci snad sami můžeme. Kam zaměřit pozornost, kde šetřit síly a kde je naopak vynaložit?

Pročtení těchto studií mě vedlo k zamyšlení se nad dvěma tématy.

Jedno téma je téma čísel, výsledků, jejich abstraktnost. Co čísla jako glykovaný hemoglobin (nebo LDL cholesterol, nebo kreatinin) říkají našim pacientům, hlavně těm socioekonomicky slabším nebo těm, co je příliš cukrovka nezajímá, u kterých máme často větší problém s adherencí k léčbě a režimovým opatřením a následně s kompenzací? Jak je

tohle číslo ovlivňuje v rozhodnutích v každodenním životě? V běžné praxi jsou pro pacienta hmatatelná čísla ta, která vidí na glukometru nebo na glukózovém senzoru nebo snad i na váze. Záleží ale, jak často je využívá a také jestli na ně reaguje. Ti hůře kompenzovaní je bohužel užívají o dost méně, než by bylo k dobré kompenzaci třeba. Uvidíme, co přinesou jednání o úhradě glukózových senzorů pro pacienty s diabetem mellitem 2. typu a zda je pak naši méně ukáznění „dvojkaři“ budou využívat více.

Druhé téma je individualita pacienta a potřeba konkrétního přístupu. Už roky máme možnost volit terapii na míru – individualizovaná léčba je pro nás běžnou praxí, tak co kdybychom stejně tak mohli volit individuální způsob komunikace a vůbec celkově přístupu k pacientovi. Co když například partnerský přístup není řešením pro všechny?

V debatě v článku je uvedeno, že se z některých studií zdá, že jedním z faktorů, které přispívají ke zlepšení compliance k léčbě, je kvalita komunikace mezi lékařem a pacientem a spokojenost pacientů s lékařem. Podobně toto zmínila i psycholožka paní doktorka Čepická na letošních jarních Psychodnech. Na otázku, která psychoterapie funguje nejvíce, odpověděla, že se zdá, že důležité jsou spíše nespecifické faktory, kterými jsou: vztah pacienta a terapeuta, ochota pacienta ke změně a jeho víra ve změnu.

Takže kam soustředit svou pozornost? Kudy se ubírat, čemu a komu věnovat svůj čas? Jsou naděje našich nedobře kompenzovaných pacientů nové léky? Nové bariatrické postupy? Těsnější spolupráce s nutričními terapeuty, trenéry, psychoterapeuty? Neměli bychom vlastně i my těmi psychoterapeuty být?

MUDr. Zuzana Fedáková
Diameda s.r.o. – diabetologická
a endokrinologická ambulance v Hradci Králové

Vliv fyzické aktivity na výskyt komplikací diabetu

Metaanalýza 31 prospektivních kohortových studií ukázala, že pravidelná fyzická aktivita v nižším než doporučeném rozsahu snižuje u diabetiků riziko makrovaskulárních i mikrovaskulárních komplikací.

Cíl a metody

I když je pohybová aktivita základem léčby pacientů s diabetem 2. typu, syntéza důkazů o jejím příznivém vlivu na prevenci diabetických komplikací dosud chyběla. Němečtí autoři se

rozhodli provést systematický průzkum publikované literatury a metaanalýzu vyhledaných studií. Průzkum provedli v databázích PubMed, Web of Science a Cochrane Library k datu 6. 7. 2021. Zařadili prospektivní studie, které hodnotily souvislost mezi pohybovou aktivitou a incidencí ICHS, cerebrovaskulárních příhod, srdečního selhání, velkých kardiovaskulárních příhod, retinopatie a nefropatie a mortalitou na tato onemocnění u pacientů s diabetem – do studie ale zařadili i prospektivní studie s diabetem 1. typu na dospělé populaci.



Výsledky

Do metaanalýzy zařadili 31 studií. Výsledky ukázaly, že vysoká míra pohybové aktivity je v porovnání s nízkou mírou spojena s nižší incidencí kardiovaskulárních onemocnění dle 7 studií (poměr rizik [RR] = 0,84, 95% CI 0,77–0,92), s nižší mortalitou na kardiovaskulární onemocnění dle 11 studií (RR = 0,62, 95% CI 0,55–0,69) a s nižším výskytem mikrovaskulárních komplikací dle 8 studií (RR = 0,76, 95% CI 0,67–0,86).

Analýza podskupin ukázala, že pravidelná fyzická aktivita snižuje riziko diabetických komplikací, i když nedosahuje doporučené míry. Autoři nezjistili rozdíl mezi příznivým vli-

vem fyzické aktivity v závislosti na typu aktivity (rekreační pohybová aktivita či středně namáhavá až namáhavá fyzická aktivita či chůze).

Závěr

Tato metaanalýza ukázala inverzní korelaci mezi fyzickou aktivitou a rizikem komplikací diabetu zahrnujících incidenci a mortalitu na ICHS, cerebrovaskulární onemocnění, srdeční selhání, velké kardiovaskulární příhody i mikrovaskulární komplikace diabetu.

Zdroj: Rietz M, Lehr A, Mino E, et al. Physical Activity and Risk of Major Diabetes-Related Complications in Individuals With Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Diabetes Care*. 2022 Dec 1; 45(12): 3101-3111.

Komentář

O prospěšnosti přiměřené pohybové aktivity diabetiků není v písemnictví posledních 60 let žádných pochyb. Otázkou zůstává, co je to přiměřená pohybová aktivita, jak ji kvantifikovat a nakolik jsou závěry z jednotlivých studií aplikovatelné v závislosti na věku pacienta, jeho socioekonomickém statusu a stavu komplikací diabetu.



K pochopení problematiky musíme mít alespoň základní znalosti ze zátěžové fyziologie. Metabolismus glukózy lze dlouhodobě podpořit udržováním co největší svalové hmoty diabetika a také pravidelným každodenním zcitlivováním inzulinové signální dráhy. Svalovou hmotu udržíme nejlépe odporovým tréninkem, citlivost na inzulin udržíme nejlépe každodenním cvičením délky nad 30 minut. Každodenní chůze v mírně kopcovitém terénu s nordic walking holemi splňuje alespoň částečně oba tyto požadavky – je zatěžováno více svalových skupin a je vyšší energetický výdej než při chůzi stejnou rychlostí bez holí. Dobrymi alternativami jsou i plavání a cyklistika, zejména u obézních diabetiků. V autorů citovaných doporučeních WHO pro chronické choroby je udáváno, že tito dospělí pacienti s chronickými chorobami by měli mít přinejmenším 2,5 až 5 hodin týdně pohybové aktivity v mírné intenzitě (moderate), nebo alespoň polovinu této doby ve vysoké intenzitě zátěže (vigorous exercise). V amerických doporučeních pro pohybovou aktivitu je to blíže specifikováno takto: intenzita zátěže se nejčastěji udává v METsech (METs) – násobcích klidového metabolismu, 1 MET odpovídá spotřebovaným 3,5 mililitrům kyslíku za minutu na kilogram hmotnosti pacienta. Mírné zátěži odpovídá intenzita 3–6 METs a těžká zátěž je nad 6 METs.

Lze snadno dohledat, jaká činnost je v průměru spojena s kolika METs – v prvním přiblížení lze říci, že je jedno, jestli tu činnost (třeba chůze po rovině rychlostí asi 4,5 km/hod, což je intenzita 3 METs, tedy dolní hranice „moderate“

intenzity) dělá vrcholový atlet nebo senior, hubený či obézní, drobný či dvoumetrový. Těžká zátěž („vigorous“) začíná přibližně od běhu rychlostí 7,2 km/hod po rovině. Když si nadefinujeme počet METHodin týdně v lehčí nebo střední intenzitě, říkáme explicitně, že je jedno, jestli se rychlostí nejméně 4,5 km za hodinu hýbe sedmdesátiletý diabetik s makro- i mikrovaskulárními komplikacemi a neuropatií, nebo čerstvě diagnostikovaný zdatný čtyřicátník, dosud bez komplikací diabetu. Současný stav publikovaných výsledků neumožňuje žádné podrobnější analýzy než stanovit součin délky a intenzity zátěže týdně (METHodiny) bez ohledu na to, zda se pacient pravidelně hýbe velmi pomalu a více desítek minut denně, nebo velmi intenzivně a krátce, bez ohledu na to, jakou má pacient zdatnost – o typu a kvalitě cvičení nemluvě. Metaanalytická studie ukázala nelineární vztah mezi týdenní velikostí zátěže pro výskyt kardiovaskulárních chorob a mortality z nich, a také nelinearitu pro výskyt mikrovaskulárních komplikací.

Pokles výskytu kardiovaskulárních chorob a mortality z nich je u diabetiků tím větší, čím více METHodin týdně jsou schopni procvičit. To je patrné téměř od nuly až do 20 METHodin týdně, a další zvyšování pohybové aktivity má už efekt méně přínosný. Oněch 20 METHodin odpovídá požadavku na hodinovou chůzi denně, 7 dní v týdnu, při které pacient ujde vždy 4,7 kilometru po rovině. To je časově dvojnásobek toho, co bývá doporučováno seniorům s diabetem (!), a také rychlost chůze je větší, než je u seniorů běžně doporučováno. Budme realisté – většinu našich diabetiků asi k tak rychlé chůzi nepřimějeme, takže optimum pro ty pomalejší bude okolo 90 minut denně 7 dní v týdnu. Pro mikrovaskulární komplikace je pokles rizika patrný rovněž téměř od nuly až do 40 METHodin týdně, což by znamenalo chodit rychlostí 4,7 km/hod dvě hodiny denně, 7 dní v týdnu, nebo trochu pomaleji tři hodiny denně. A tady už narážíme na individuální limitaci zdatnosti a kvality hybného i kardiovaskulárního systému pacienta i jeho velmi pevnou vůli denně cvičit. A to vše klesá jak s věkem u celé populace, tak s délkou diabetu



a sumou všech jeho komplikací. Naštěstí metaanalýza také ukázala, že i nižší součiny délky a intenzity cvičení jsou lepší než se nehýbat. Pro praktické poradenství je důležité se zamyslet, jak zajistit pohybovou aktivitu v obdobích nepříznivých povětrnostních podmínek. Pokud budeme chtít podstatně snížit pohybem riziko komplikací diabetu, musíme nalézt přijatelné činnosti a partnery v indoorových aktivitách

pro zatěžování této velmi početné populační skupiny. Asi nejschůdnější cesta je spolupracovat s fyzioterapeuty, erudovanými cvičiteli a tělovýchovnými lékaři – a jít osobním příkladem: alespoň občas sportovat s nimi.

doc. MUDr. Jiří Radvanský, CSc.
primář OTL FN Motol, Praha

Non-inferiorita kombinace střední dávky statinu a ezetimibu oproti vysokým dávkám statinu při snižování LDL cholesterolu a rizika kardiovaskulárních příhod

Studie RACING ukázala, že během tří let léčby je kombinace střední dávky statinu a ezetimibu u pacientů s aterosklerotickým kardiovaskulárním (KV) onemocněním minimálně stejně účinná a bezpečná jako vysoká dávka statinu z hlediska dosažení cílové hladiny LDL cholesterolu a výskytu složeného sledovaného parametru zahrnujícího úmrtí z KV příčin, výskyt velkých KV příhod a nefatálních cévních mozkových příhod.

Účel studie

U pacientů s aterosklerotickým KV onemocněním je doporučeno intenzivní snižování hladiny LDL cholesterolu vysokými dávkami statinů. Kombinace přípravků z různých lékových skupin může ale vést ke stejné nebo vyšší účinnosti při snížení rizika nežádoucích účinků. Alternativou vysoké dávky statinů tak může být kombinace jejich středních dávek s ezetimibem. Chyběly ale randomizované studie, které by porovnávaly dlouhodobé výsledky těchto terapeutických postupů.

Metody

Do randomizované, otevřené studie non-inferiority nazvané RACING byli zařazeni pacienti s aterosklerotickým KV onemocněním ve 26 centrech Jižní Korey. Byli randomizováni v poměru 1 : 1 k podávání kombinace rosuvastatinu 10 mg/den + ezetimibu 10 mg/den nebo monoterapie rosuvastatinem v dávce 20 mg/den. Primárně byl hodnocen výskyt složeného sledovaného parametru během tří let léčby. Hranice non-inferiority byla stanovena na 2 %.

Výsledky

V letech 2017–2018 bylo zařazeno 3 780 pacientů. Primární sledovaný parametr byl během těchto let zaznamenán u 172 (9 %) pacientů s kombinovanou hypolipidemickou léčbou a u 186 (9,9 %) pacientů s vysokou dávkou statinu (absolutní rozdíl -0,78 %, 90% CI -2,39–0,83). Hladiny LDL cholesterolu < 70 mg/dl (< 1,81 mmol/l) dosáhlo ve skupině s kombinovanou léčbou 73 % pacientů po 1 roce, 75 % pacientů po 2 letech a 72 % pacientů po 3 letech, ve skupině s vysokou dávkou statinu činil podíl pacientů s dosažením tohoto cíle 55 %, 60 %, resp. 58 % (všechna $p < 0,0001$). Vysazení nebo snížení dávky hypolipidemické léčby z důvodu nesnášenlivosti bylo zaznamenáno u 88 (4,8 %) pacientů s kombinovanou terapií a u 150 pacientů (8,2 %) s monoterapií vysokou dávkou statinu ($p < 0,0001$).

Závěr

Na základě těchto výsledků lze doporučit přidání ezetimibu u všech pacientů s aterosklerotickým KV onemocněním léčených střední dávkou statinů jako maximální tolerovanou dávku. Kromě toho výsledky naznačují, že kombinaci ezetimibu se střední dávkou statinu lze zvážit časněji jako alternativu zdvojnásobení dávky statinu u pacientů s vysokým rizikem nežádoucích účinků nebo intolerance vysokých dávek statinů.

Zdroj: Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, et al; RACING investigators. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022 Jul 30; 400(10349): 380-390.



Komentář

Kdo by to byl čekal? V roce 2022 byla publikována práce, která popisuje rozdíly v účinnosti a toleranci monoterapií statinem ve srovnání s kombinační léčbou statin a ezetimib. Tato otázka je přece již dávno zodpovězena. Doporučené postupy jasně postulují, že ezetimib má být přidán ke statinu u všech, kteří maximální tolerovanou dávkou statinu nedosahují cílových hodnot. Máme vodítka od skupin expertů, která dokonce nabádají k zahájení kombinační terapie statin a ezetimib jako prvního kroku zahajování hypolipidemické farmakoterapie – přinejmenším u nejvíce rizikových osob. A přesto přináší studie RACING velmi důležité a nové údaje. Jedinou randomizovanou studií hodnotící přínos kombinace statinu s ezetimibem ve srovnání s monoterapií statinem měřený počtem kardiovaskulárních příhod stále zůstává studie IMPROVE-IT. Ta měla několik limitací a jednou za zásadních je použití simvastatinu jako referenční léčby (což na druhou stranu jistě odpovídá nejlepšímu standardu v době designu studie). Museli jsme se tedy často ptát, zdali výsledky IMPROVE-IT zůstávají relevantní i v době, kdy používáme atorvastatin a rosuvastatin s odlišnými vlastnostmi i účinností. Navíc studie IMPROVE-IT sledovala striktně nemocné s anamnézou koronární příhody. A znovu bychom se tak mohli ptát, jestli tento způsob hypolipidemické intervence přinese podobný benefit i v situaci jiného aterosklerotického onemocnění. Provedením studie RACING korejští autoři nejen prokázali statečnost (pustili se do projektu zkoumajícího zdánlivě zodpovězené otázky), ale hlavně přinesli nové poznatky, které potvrdily naše domněnky.



Vysoce dávkovaný účinný statin (ve studii byl použit rosuvastatin v dávce 20 mg, což je dávka pro asijskou populaci jistě vysoká a srovnatelná se 40 mg v našich podmínkách) vedl k očekávatelné redukci LDL cholesterolu (LDL-C). Jak však víme z klinické praxe, při takto vedené léčbě není dosažení ambiciózních cílových hodnot v kategoriích velmi vysokého rizika časté. Ve studii RACING také nebylo: prakticky polovina pacientů po roce léčby měla LDL-C vyšší než stanovený léčebný cíl < 1,8 mmol/l. I ten byl s ohledem na testovanou populaci volen konzervativně, aktuální evropská doporučení by nás vedla k cílové hodnotě nižší než 1,4 mmol/l. Naproti tomu v rameni kombinační hypolipidemické léčby dokumentovali autoři téměř tři čtvrtiny pacientů, u nichž k potřebnému snížení LDL-C došlo.

Nejdůležitější (jakkoli očekávaný) výsledek představuje hodnocení tolerance léčby. U pacientů léčených intenzivní monoterapií statinem přerušilo léčbu během studie dvakrát více pacientů než mezi uživateli kombinace. Jestliže toto sledujeme v klinickém hodnocení, dovedeme si představit situaci v běžné klinické praxi – rozhodně nebude lepší.

Celkově máme jednoznačný doklad o lepší účinnosti a významně lepší toleranci u kombinace nižší dávky statinu ve srovnání s vyšší/vysokou dávkou statinu. V krátkém období trvání studie se uvedené rozdíly nestihly promítnout do rozdílu ve výskytu sledovaných klinických událostí, který byl stejný v obou ramenech studie. Můžeme ale spekulovat, že při delším trvání bychom i v tomto parametru rozdíl ve prospěch kombinační léčby našli.

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha



Vliv těžké hypoglykemie ve středním a vyšším věku na rozvoj demence

Kanadská práce potvrdila více než 2násobné zvýšení rizika jakékoliv demence u pacientů s diabetem 2. typu, u nichž dojde ve středním nebo vyšším věku k příhodě těžké hypoglykemie vyžadující hospitalizaci nebo lékařské ošetření.

Metody

Tato kohortová studie využila populační data z Britské Kolumbie z let 1996–2018. Zařadila jedince, u nichž byl po 40. roce věku diagnostikován diabetes 2. typu (DM2). Vyřazeni byli jedinci s hypoglykemickou příhodou a s demencí před 45. rokem věku v kohortě středního věku a před 65. rokem v kohortě vyššího věku. Sledován byl první výskyt těžké hypoglykemie definované jako hypoglykemie s hospitalizací nebo s návštěvou u lékaře ve středním věku (45–64 let) nebo ve vyšším věku (65–84 let) a hodnocen byl vznik demence jakékoliv etiologie nejméně 2 roky po epizodě těžké hypoglykemie nebo po 45. resp. 65. narozeninách. Pacienti byli sledováni do vzniku demence, úmrtí, emigrace nebo do konce roku 2018. V logistickém modelu použitým pro analýzu souvislosti mezi těžkou hypoglykemií a vznikem demence bylo zahrnuto 40 potenciálně zavádějících faktorů (např. věk, pohlaví, délka trvání DM2, pokročilost DM2, komorbidity, další medikace).

Výsledky

Kohorta ve středním věku čítala 221 683 pacientů a u 1 793 (0,8 %) z nich došlo k těžké hypoglykemii. Incidence demence dosáhla 3 117 včetně 32 pacientů s anamnézou těžké

hypoglykemie. Rozvinula se po mediánu doby 9,14 roku. Vážená incidence demence činila u pacientů po epizodě těžké hypoglykemie 2,41/1 000 pacientoroků a u pacientů bez těžké hypoglykemie v anamnéze 1,45/1 000 pacientoroků. Do kohorty ve vyšším věku bylo zařazeno 223 940 pacientů a těžká hypoglykemie se objevila u 2 466 (1,1 %) z nich. Demence se rozvinula po mediánu 6,7 roku u 15 997 pacientů z této kohorty včetně 158 jedinců s anamnézou těžké hypoglykemie. Vážená incidence demence dosáhla 13,79/1 000 pacientoroků ve skupině po prodělané epizodě těžké hypoglykemie a 9,48/1 000 pacientoroků ve skupině bez těžké hypoglykemie. Incidence demence byla významně vyšší u pacientů po těžké hypoglykemii v porovnání s pacienty bez těžké hypoglykemie jak v kohortě ve středním věku (poměr rizik [HR] = 2,85, 95% CI 1,72–4,72), tak v kohortě ve vyšším věku (HR = 2,38, 95% CI 1,83–3,11).

Závěr

Výskyt těžké hypoglykemie u pacientů s DM2 je spojen s 2,9násobným zvýšením rizika demence, pokud k hypoglykemii dojde ve středním věku, a s 2,4násobným zvýšením rizika demence, pokud k hypoglykemii dojde ve vyšším věku. Tyto výsledky zdůrazňují význam prevence hypoglykemie při léčbě DM2 v průběhu celého života.

Zdroj: Alkabbani W, Maxwell CJ, Marrie RA, et al. Associations of Mid- and Late-Life Severe Hypoglycemic Episodes With Incident Dementia Among Patients With Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2023 Feb 1; 46(2): 331-340.

Komentář

Současné demografické změny přinášejí zvýšení incidence a prevalence geriatrických syndromů. Jedním z nejvýznamnějších je demence, syndrom, který zahrnuje nejen poruchy kognitivních funkcí, ale také změny chování a soběstačnosti a s tím související sociální dopady. Nejčastější příčinou syndromu demence jsou neurodegenerativní onemocnění mozku, zejména Alzheimerova nemoc, na kterou se v průběhu posledních desetiletí nejvíce zaměřila pozornost výzkumných týmů. Významné jsou také vaskulární příčiny a poruchy, které způsobují různé typy vaskulární demence, ale také koincidují s Alzheimerovou nemocí a jinými neurodegeneracemi. Jde například o frontotemporální lobární degeneraci, demenci při Parkinsonově nemoci, demenci s Lewyho tělisky a další. Výzkum neurodegenerativních onemocnění vedl k určitým výsledkům



zejména u Alzheimerovy nemoci.¹ Po mnoha letech a opakovaných zklamáních s nadějí na nový lék byly americkou lékovou agenturou (FDA) schváleny nejprve v určitém omezeném klinickém režimu léky, u kterých očekáváme určitý efekt na zpomalení průběhu Alzheimerovy nemoci. Jedná se o monoklonální protilátky aducanumab, lecanemab a donanemab, které se váží na depozita (plaky) beta amyloidu v mozku a zprostředkovávají tak jejich clearance. Kromě ekonomické náročnosti léčby, způsobu podávání léků (infuzní terapie), možných vcelku závažných nežádoucích efektů a zejména úzkého indikačního spektra (jde o pacienty s Alzheimerovou nemocí a biomarkery potvrzenou patologií beta-amyloidového charakteru, u kterých ještě nedošlo k rozvoji demence) se však bohužel zatím nedá předpokládat brzký a zásadní průlom a ovlivnění počtu lidí žijících s demencí. Proto i Evropská léková agentura (EMA) přistupuje k této problematice velmi obezřetně a její rozhodnutí očekáváme nejspíše na přelomu roku či v průběhu příštího roku.²



V současné době se výzkum zaměřuje také na jiné možné mechanismy vzniku demence, a to nejen u Alzheimerovy nemoci ale i u jiných proteinopatií vedoucích k neurodegenerativnímu poškození mozku. Více se orientuje i na změny chování, které se vyskytují nejen v průběhu progresu syndromu demence, ale mohou být také prvními příznaky a sloužit tak ke včasné diagnostice tohoto syndromu. V situaci neexistence kauzální léčby a zatím faktické nedostupnosti léčby průběh onemocnění modifikující (disease modifying) je třeba zaměřit pozornost na jiné možnosti, které mohou změnit kvalitu života lidí žijících s demencí a jejich rodinných příslušníků. V managementu syndromu demence bychom měli využívat psychosociálních intervencí, pro jejichž účinnost existuje v současné době dostatek vědeckých důkazů.³ Zlepšení života lidí s demencí a jejich rodin umožní přátelštější a vstřícnější prostředí a informovanost veřejnosti o problematice demence, hovoříme proto o tzv. dementia friendly či dementia inclusive iniciativách.⁴ Klíčová je také organizace a koordinace služeb a zavedení case managementu.⁵

Zásadní význam pro zlepšení zdraví lidí a populace mají preventivní opatření, to platí pro různá onemocnění, a stále se množící vědecká data potvrzují, že také pro demenci. Již podruhé publikovaná zpráva (v letech 2017 a 2020) The Lancet Commission zaměřující se na demenci, na možnosti její prevence, intervence a péči, vyjmenovává celkem 12 modifikovatelných rizikových faktorů, jejichž ovlivnění by mohlo zabránit vzniku či oddálit nástup až 40 % případů demence. O jaké rizikové faktory se jedná: nízké vzdělání, hypertenze, poruchy sluchu, kouření, obezita, deprese, fyzická inaktivita, diabetes, nedostatečné sociální kontakty. Dalšími, které byly doplněné dle nových důkazů v roce 2020, jsou úraz hlavy, nadměrná konzumace alkoholu a nezdravé životní prostředí.^{6,7}

Diabetes je jedním z významných rizikových faktorů, které se na vzniku a rozvoji různých typů demence podílejí. Je známo, že některé faktory etiopatogeneze Alzheimerovy nemoci a diabetu 2. typu jsou podobné, jedná se zejména o inzulínovou rezistenci, ale i další patogenetické mechanismy. Riziko vzniku demence se zvyšuje s dobou trvání a závažností diabetu. Důkazy o vlivu léčby diabetu a jednotlivých léků na riziko vzniku demence jsou zatím rozporuplné stejně tak jako srovnání intenzivních a méně intenzivních tradičních režimů léčby diabetu. Výsledky dostupných studií prokazují, že intenzivní kontrola diabetu riziko vzniku demence nesnižuje. Dobrá kompenzace diabetu je nepochybně důležitá

pro snížení rizika mikrovaskulárních komplikací, což má nepochybně význam i s ohledem na riziko demence. Stále více však platí, a to na základě jak klinických zkušeností, tak vědeckých důkazů, že dobrou kompenzací diabetu je taková, která minimalizuje i riziko hypoglykemií, které poškozují mozek.⁶ Je známo, že riziko hypoglykemie nelze zejména u pacientů vyššího věku podceňovat, proto vypracovaly naše odborné společnosti ČLS JEP (Česká diabetologická společnost a Česká gerontologická a geriatrická společnost) společné doporučení Doporučené postupy v léčbě starších pacientů s diabetem mellitem v ČR, a to již v roce 2013.⁸

Retrospektivní epidemiologická studie z kanadské Britské Kolumbie předkládá velmi robustní data o vlivu hypoglykemie na zvýšení rizika demence. Nejedná se jen o pacienty vyššího věku (64–85 let), ale i o mladší věkovou kohortu ve věku 45–64 let, kde je zvýšení rizika demence u těch, kteří prodělali těžkou hypoglykemií zvláště významné a je ještě vyšší než u starších jedinců.

Diabetes zůstává velmi komplexním a paradoxně zatím ne zcela prozkoumaným rizikovým faktorem demence. Přes četné publikace o diabetu, jeho kompenzaci a jednotlivých léčích zatím v souvislosti s demencí existuje mnoho oblastí, které nejsou dostatečně objasněny. Předkládaná studie je nepochybně významným příspěvkem do mozaiky tohoto poznání.

doc. MUDr. Iva Holmerová, Ph.D.
Centrum pro studium dlouhověkosti
a dlouhodobé péče FHS UK, Praha

Zdroje:

1. Rusina Robert, Matěj Radoslav. Neurodegenerativní onemocnění. Mladá fronta, 2019.
2. www.alzheimer-europe.org
3. Bajtošová Radoslava, Holmerová Iva, Rusina Robert. Nové pohledy na léčbu demence. *Psychiatrie pro praxi*. 2021; 22(3): 194–200.
4. Holmerová Iva. Case management v péči o lidi žijící s demencí: koordinace péče zaměřená na člověka. Fakulta humanitních studií Univerzity Karlovy, 2018.
5. Hebert Catherine A, Scales Kezia. Dementia friendly initiatives: A state of the science review. *Dementia*. 2019 Jul;18(5): 1858–1895.
6. Livingston Gill, et al. The lancet international commission on dementia prevention and care. *Lancet*. 2017; 390(10113): 2673–2734.
7. Livingston Gill, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*. 2020; 396(10248): 413–446.
8. Svačina Štěpán, et al. Doporučené postupy v léčbě starších pacientů s diabetem mellitus v ČR. *Vnitřní lékařství*. 2013; 59(12): 1088–1095.



Letem světem

1

Podle dat ze studie UK Biobank mají pacienti s diabetem 2. typu (DM2), u nichž se rozvine fibrilace síní, významně zvýšené riziko vzniku dalších kardiovaskulárních (KV) příhod, chronického onemocnění ledvin (CKD) a vyšší mortalitu. Jde o výsledky analýzy 16 551 pacientů s DM2 bez KV onemocnění a CKD v době zařazení do studie.

Zdroj: Geng T, Wang Y, Lu Q, et al. Associations of New-Onset Atrial Fibrillation With Risks of Cardiovascular Disease, Chronic Kidney Disease, and Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2022 Oct 1; 45(10): 2422-2429. <https://doi.org/10.2337/dc22-0717>

2

V malé dánské studii byla u pacientů s diabetem 1. typu zjištěna souvislost diagnózy kardiovaskulární autonomní neuropatie (CAN) s větší variabilitou glykemie při 10denním kontinuálním monitorování koncentrace glukózy (CGM). Pacienti s CAN měli o 4,9 % vyšší koeficient variability glykemie a o 1,4 mmol/mol větší amplitudy hladiny HbA_{1c}. A to i přesto, že častěji běžně používali CGM.

Zdroj: Naaman SH, Mizrak HI, Lind N, et al. Cardiovascular Autonomic Neuropathy Is Associated With Increased Glucose Variability in People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2022 Oct 1; 45(10): 2461-2465. <https://doi.org/10.2337/dc22-0117>

3

Sekundární analýza studie Look AHEAD, zahrnující 712 pacientů s DM2 bez demence léčených antihypertenzivy, kteří byli sledováni 15 let, ukázala nižší pravděpodobnost rozvoje demence u jedinců, kteří užívají antihypertenziva ze skupiny inhibitorů systému renin-angiotenzin, než u jedinců léčených jinými antihypertenzivy.

Zdroj: Wharton W, Anderson A, Hayden KM, et al. Effect of renin-angiotensin system antihypertensive medication use on cognitive function in diabetes mellitus with obesity or overweight: An ancillary study to the Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) trial. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Dec; 24(12): 2443-2453. <https://doi.org/10.1111/dom.14838>

4

Farmakovigilanční studie, využívající data z hlášení nežádoucích účinků léků FDA, zjistila zvýšený výskyt příhod postihujících žlučník a žlučové cesty u jedinců léčených inhibitory DPP-4. Tyto údaje z reálné praxe ukazují, že v porovnání s dalšími non-inzulinovými a non-inkretinovými antidiabetiky je při užívání DPP-4 inhibitorů výskyt onemocnění žlučníku nebo žlučových cest celkem 10,6krát vyšší, výskyt cholecystitidy 15,9krát vyšší, cholelitiázy 9,9krát vyšší a onemocnění žlučových cest 11,2krát vyšší.

Zdroj: He L, Wang J, Ping F, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and gallbladder or biliary disease in type 2 diabetes: systematic review and pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2022 Jun 28; 377: e068882.

<https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068882>

5

Zahájení antidiabetické léčby GLP-1 RA, SGLT2i nebo DPP-4i je podle sdružené analýzy 3 randomizovaných studií provázeno snížením pohybové aktivity měřené pomocí krokoměru. Nasazení liraglutidu vedlo ke snížení počtu kroků o 1 144/den, nasazení empagliflozinu o 1 132/den a sitagliptinu o 852/den. Intervence zaměřená na zdravou stravu byla spojena s přetrváváním nebo zvýšením pohybové aktivity.

Zdroj: Yates T, Sargeant JA, King JA, et al. Initiation of New Glucose-Lowering Therapies May Act to Reduce Physical Activity Levels: Pooled Analysis From Three Randomized Trials. *Diabetes Care*. 2022 Nov 1; 45(11): 2749-2752.

<https://doi.org/10.2337/dc22-0888>

6

Jak ukázaly výsledky studie LIBERATES, 3měsíční používání kontinuálního monitorování koncentrace glukózy s intermitentním skenováním (isCGM) vede u pacientů s DM2 po nedávném infarktu myokardu léčených inzulinem nebo sulfonylureou k hraničnímu zvýšení doby v cílovém rozmezí glykemie a k významnému snížení výskytu hypoglykemií v porovnání s domácím selfmonitoringem. Při používání isCGM bylo pozorováno zlepšení některých parametrů kvality života.

Zdroj: Ajjan RA, Heller SR, Everett CC, et al. Multicenter Randomized Trial of Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring Versus Self-Monitoring of Blood Glucose in Individuals With Type 2 Diabetes and Recent-Onset Acute Myocardial Infarction: Results of the LIBERATES Trial. *Diabetes Care*. 2023 Feb 1; 46(2): 441-449.

<https://doi.org/10.2337/dc22-1219>

7

Vysoká vstupní hodnota α -2 glykoproteinu 1 bohatého na leucin (LRG1) (nejvyšší tercil hodnot) souvisí u pacientů s DM2 a eGFR > 30 ml/min/1,73 m² s rychlým poklesem renálních funkcí a albuminurie, což jsou známé mechanismy vedoucí ke konečnému stadiu selhání ledvin, a také s rizikem úmrtí z renálních příčin. Jde o výsledky studie s 1 837 pacienty po mediánu sledování 8,6 roku a po zohlednění tradičních klinických prediktorů zhoršení renálních funkcí.

Zdroj: Liu JJ, Liu S, Wang J, et al. Urine Leucine-Rich α -2 Glycoprotein 1 (LRG1) Predicts the Risk of Progression to End-Stage Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2023 Feb 1; 46(2): 408-415.

<https://doi.org/10.2337/dc22-1611>



8

Brazilská studie ELSA potvrdila významnou pozitivní longitudinální souvislost mezi konzumací ultra zpracovaných potravin (UPF) a rizikem vzniku metabolického syndromu (MetS). Zařadila 15 105 jedinců ve věku 35–74 let s délkou sledování 8 let. Po zohlednění sociodemografických charakteristik, energetického příjmu a BMI bylo riziko MetS o 4 % vyšší na každých 150 g UPF zkonsumovaných za den a jedinci v nejvyšším kvartilu konzumace UPF měli riziko MetS v porovnání s jedinci z nejnižšího kvartilu konzumace UPF o 19 % vyšší.

Zdroj: Canhada SL, Vigo Á, Luft VC, et al. Ultra-Processed Food Consumption and Increased Risk of Metabolic Syndrome in Adults: The ELSA-Brasil. *Diabetes Care*. 2023 Feb 1; 46(2): 369–376. <https://doi.org/10.2337/dc22-1505>

9

Léčba DM2 inhibitory SGLT2 je spojena s nižším rizikem rozvoje dny než léčba inhibitory DPP-4, a to o 51 % ($p < 0,0001$). Ukázala to retrospektivní populační studie zahrnující 43 201 pacientů s DM2 z Hongkongu s délkou sledování 5,5 roku. Pacienti léčení inhibitory SGLT2 měli také o 51 % nižší celkovou mortalitu než pacienti léčení inhibitory DPP-4. To vše po zohlednění demografických charakteristik, komorbidit, medikace a laboratorních výsledků.

Zdroj: Zhou J, Liu X, Chou OH, et al. Lower risk of gout in sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitors in type-2 diabetes. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Apr 3; 62(4): 1501–1510. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac509>

10

Léčba pacientů s DM2 agonisty receptorů pro GLP-1 (GLP-1 RA) může příznivě ovlivnit osteoartrózu kolene (KOA). Prospektivní observační studie Shanghai Osteoarthritis Cohort, která zařadila 1 807 pacientů s DM2 a KOA, z nichž bylo 233 léčeno GLP-1 RA, ukázala po 5 letech léčby významně větší snížení celkového skóre WOMAC (dotazník pro samostatné hodnocení bolesti, ztuhlosti a funkce kloubu pacientem) i subskóre bolesti, nižší incidenci operací kolene, nižší spotřebu analgetik a pomalejší ztrátu chrupavky u pacientů léčených GLP-1 RA. Tento efekt může být dán větším poklesem tělesné hmotnosti při této antidiabetické léčbě.

Zdroj: Zhu H, Zhou L, Wang Q, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as a disease-modifying therapy for knee osteoarthritis mediated by weight loss: findings from the Shanghai Osteoarthritis Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2023 Sep; 82(9): 1218–1226. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-223845>

11

U jedinců s DM2 byla zjištěna souvislost mezi přítomností PRISm (spirometrie s narušeným poměrem zachování) a zvýšeným rizikem makrovaskulárních i mikrovaskulárních komplikací, konkrétně cévní mozkové příhody, infarktu

myokardu, ICHS, diabetické retinopatie, diabetického onemocnění ledvin, celkové mortality, kardiovaskulární mortality a respirační mortality. Jde o výsledky téměř 12letého sledování více než 20 tisíc pacientů s DM2 z kohorty UK Biobank, kteří při vstupu do studie podstoupili spirometrické vyšetření. PRISm byla zjištěna u 22,5 % zařazených.

Zdroj: Li G, Jankowich MD, Wu L, Lu Y, et al. Preserved Ratio Impaired Spirometry and Risks of Macrovascular, Microvascular Complications and Mortality Among Individuals With Type 2 Diabetes. *Chest*. 2023 Jun 17; S0012-3692(23)00794-8. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-22384510.1016/j.chest.2023.05.031>

12

Systematický průzkum literatury a metaanalýza ukázaly zvýšenou incidenci diabetu 1. typu (DM1) a ketoacidózy při vzniku diabetu u dětí a dospívajících během pandemie COVID-19 v porovnání s předpandemickým obdobím. V prvním roce pandemie byla incidence DM1 vyšší o 14 %, ve 2. roce o 27 % a incidence diabetické ketoacidózy byla v době pandemie vyšší o 26 %.

Zdroj: D'Souza D, Empringham J, Pechlivanoglou P, et al. Incidence of Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2023 Jun 1; 6(6): e2321281. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-22384510.1001/jamanetworkopen.2023.21281>

13

U pacientů s DM2 a kompenzovanou jaterní cirhózou byla léčba GLP-1 RA během 3 let sledování spojena s významně nižší mortalitou a menším výskytem kardiovaskulárních příhod, dekompenzace cirhózy, jaterní encefalopatie a jaterního selhání v porovnání s jedinci (s DM2 a cirhózou) odpovídajícího propensity skóre bez léčby GLP-1 RA. Jak ukázala tato tchajwanská studie, delší užívání GLP-1 RA znamenalo větší pokles rizika uvedených parametrů.

Zdroj: Yen FS, Hou MC, Cheng-Chung Wei J, et al. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist Use in Patients With Liver Cirrhosis and Type 2 Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jun 16; S1542-3565(23)00482-2. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-2238450.1016/j.cgh.2023.06.004>

14

Pilotní studie popsala novou autologní matrix pro regeneraci tkání jako účinnou a finančně nenáročnou metodu léčby chronických diabetických vředů. Je nazvaná PRO-PRF (Progressive Platelet Rich Fibrin) a jedná se o krevní koncentrát ve formě gelu s vylepšenou silou membrány a distribucí buněk. Tato matrix je úspěšně využívána v léčbě intraorálních a kožních ran. Nyní byla pilotně zkoušena u 3 diabetiků v ambulantním režimu s PVC krytím.

Zdroj: Saboia-Dantas CJ, Dechichi P, Fech RL, et al. Progressive Platelet Rich Fibrin tissue regeneration matrix: Description of a novel, low cost and effective method for the treatment of chronic diabetic ulcers-Pilot study. *PLoS One*. 2023 May 4; 18(5): e0284701. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-22384510.1371/journal.pone.0284701>



Semaglutid dle sdružené post-hoc analýzy studií SUSTAIN 6 a PIONEER 6 zpomaluje pokles glomerulární filtrace u pacientů s diabetem 2. typu a vysokým kardiovaskulárním rizikem

Sdružená post-hoc analýza studií SUSTAIN 6 a PIONEER 6 ukázala, že u pacientů s diabetem 2. typu (DM2) a vysokým kardiovaskulárním (KV) rizikem může semaglutid v jakékoliv lékové formě po přidání k obvyklé péči snížit rychlost poklesu renálních funkcí v porovnání s placebem.

Účel studie

Semaglutid patří mezi agonisty GLP-1, kteří nabízejí účinnou léčbu DM2 s příznivým vlivem na glykemickou kompenzaci a tělesnou hmotnost. U pacientů s DM2 a vysokým KV rizikem navíc snižuje výskyt KV příhod a rozvoj makroalbuminurie. K dispozici je ve 2 lékových formách – pro s.c. aplikaci 1x týdně a pro p.o. podávání 1x denně. Obě lékové formy byly hodnoceny v různých klinických studiích – jejich KV účinky konkrétně ve studii SUSTAIN 6 se semaglutidem s.c. a ve studii PIONEER 6 s p.o. semaglutidem. Obě studie měly podobný design, zařazené populace pacientů a sledované parametry, ale odlišnou délku sledování (24 měsíců v SUSTAIN 6 a 16 měsíců v PIONEER 6). Cílem jejich sdružené post-hoc analýzy bylo zhodnotit účinky semaglutidu v porovnání s placebem na vývoj odhadované glomerulární filtrace (eGFR), kdy byl pokles eGFR v čase použit jako ukazatel snížení renálních funkcí.

Metody

Do studií SUSTAIN 6 a PIONEER 6 byli zařazeni dospělí s DM2 a vysokým KV rizikem, kteří byli randomizováni k podávání semaglutidu nebo placebo přidanému ke standardu péče. V této post-hoc analýze byla sdružena data z obou studií u pacientů se semaglutidem s.c. v dávce 0,5 nebo 1,0 mg/týden a semaglutidu p.o. v dávce 14 mg/den a u pacientů s placebem. Výsledky týkající se účinnosti byly analyzovány pro celou populaci a pro jednotlivé podskupiny podle vstupní hodnoty eGFR: 30 až < 60 ml/min/1,73 m² nebo ≥ 60 ml/min/1,73 m². Sledována byla roční změna eGFR a čas do trvalého poklesu eGFR o 30 %, 40 %, 50 % a ≥ 57 % u celkového počtu 6 480 pacientů (3 239 se semaglutidem a 3 241 s placebem).

Výsledky

U celkové populace byla léčba semaglutidem spojena s významně nižším ročním poklesem eGFR v porovnání

s placebem: -0,97 vs. -1,56 ml/min/1,73 m² (odhad rozdílu [EDT] 0,59, 95% CI 0,29–0,89, $p < 0,0001$). EDT byl numericky (statisticky nevýznamně) vyšší ve skupině se vstupní eGFR 30 až < 60 ml/min/1,73 m² (1,06 ml/min/1,73 m²), než ve skupině se vstupní eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² (0,46 ml/min/1,73 m²). Výsledky byly podobné po zohlednění změny HbA_{1c}, tělesné hmotnosti, systolického tlaku krve a užívání diuretik či inhibitorů systému renin-angiotensin.

Poměry rizik (semaglutid vs. placebo) času do trvalého poklesu eGFR byly u celkové populace i obou podskupin dle vstupní eGFR vždy < 1,0, tedy numericky ve prospěch semaglutidu. Statistické významnosti dosáhl tento poměr rizik pouze u trvalého poklesu eGFR o ≥ 30 % v podskupině se vstupní eGFR 30 až < 60 ml/min/1,73 m² ($p = 0,03$).

Závěr

Jak uvádějí autoři této práce: „Výsledky přinášejí důkaz, že u pacientů s DM2 a vysokým KV rizikem snižuje semaglutid rychlost poklesu eGFR. Prezentovaná analýza dat ze studií SUSTAIN 6 a PIONEER 6 zjistila snížený roční výskyt poklesu eGFR u semaglutidu v porovnání s placebem, i přes relativně krátkou dobu sledování v těchto studiích zaměřených na KV výsledky. Těchto výsledků bylo dosaženo bez zvýšení rizika nežádoucích příhod či nových identifikovaných bezpečnostních signálů. Jestli se rozdíl v ročním poklesu eGFR promítá do snížení výskytu renálních příhod při léčbě semaglutidem, je třeba ještě zhodnotit.“

Zdroj: Tuttle KR, Bosch-Traberg H, Cherney DZI, et al. Post hoc analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials suggests that people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk treated with semaglutide experience more stable kidney function compared with placebo. *Kidney Int.* 2023 Apr; 103(4): 772-781.

JEDINÝ PERORÁLNÍ PŘÍPRAVEK SVÉHO
DRUHU PRO PACIENTY S DIABETEM 2. TYPU¹

RYBELSUS[®]

semaglutid tablety



Superiorní snížení hladin HbA_{1c} oproti
přípravkům Januvia[®] a Jardiance^{®1-3}

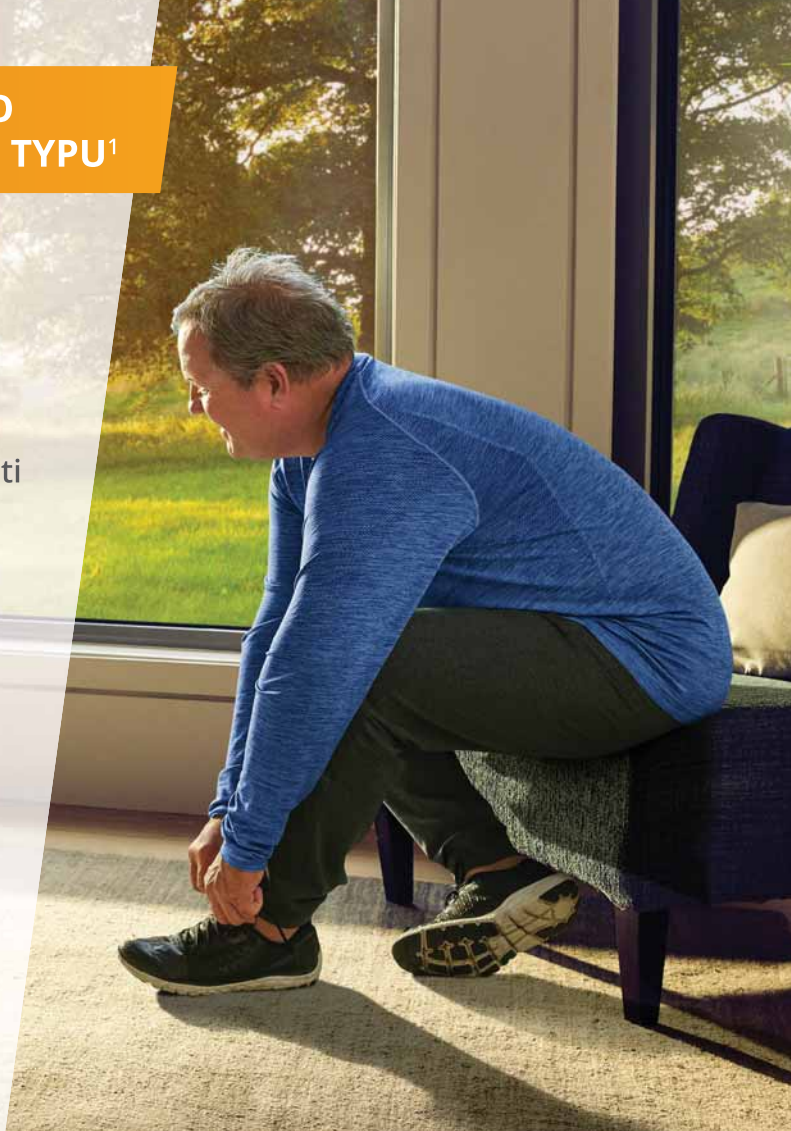


Konzistentní redukce tělesné
hmotnosti až o 4,3 kg^{1,2,4,a}



Snížení kardiometabolických
rizikových faktorů¹

POMOZTE SVÝM PACIENTŮM
OBJEVIT
NOVÉ MOŽNOSTI



^a Výsledky redukce tělesné hmotnosti jsou z KH PIONEER 4, 52týdenního dvojitě zaslepeného, dvojitě maskovaného klinického hodnocení, jehož se účastnilo 711 dospělých pacientů s diabetem 2. typu a které srovnávalo účinnost a bezpečnost přípravku RYBELSUS[®] oproti liraglutidu a placebu.*

Zkrácená informace o léčivém přípravku Rybelsus[®] 3 mg tablety, Rybelsus[®] 7 mg tablety, Rybelsus[®] 14 mg tablety

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz SPC, bod 4.8.

Složení: Rybelsus[®] 3 mg: jedna tableta obsahuje 3 mg semaglutidu. Rybelsus[®] 7 mg: jedna tableta obsahuje 7 mg semaglutidu. Rybelsus[®] 14 mg: jedna tableta obsahuje 14 mg semaglutidu. **Indikace:** léčba dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu ke zlepšení kontroly glykémie jako doplněk k dietním opatřením a cvičení: jako monoterapie, pokud je metformin považován za nevhodný v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací či v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě diabetu. Výsledky studie týkající se kombinací, vlivů na kontrolu glykémie a na kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Dávkování a způsob podání:** počáteční dávka semaglutidu je 3 mg jednou denně po dobu jednoho měsíce. Po jednom měsíci se má dávka zvýšit na udržovací dávku 7 mg jednou denně. Minimálně po jednom měsíci s dávkou 7 mg jednou denně se pro další zlepšení kontroly glykémie může dávka zvýšit na udržovací dávku 14 mg jednou denně. Maximální doporučená jednorázová dávka je 14 mg. Užívání dvou 7mg tablet k dosažení účinku dávky 14 mg nebylo hodnoceno a proto se nedoporučuje. Informace o přecházení mezi perorálním a s. c. semaglutidem viz SPC. Selfmonitoring glukózy v krvi pro nastavení dávky semaglutidu není nutný. Selfmonitoring glukózy v krvi je nezbytný k nastavení dávky s deriváty sulfonylurey a inzulinem, zejména při zahájení léčby semaglutidem a při snížení inzulínu. Doporučuje se postupný přístup ke snižování inzulínu. V případě vynechání dávky se má zapomenutá dávka vynechat a další dávka se má užít následující den. Rybelsus[®] je tableta k perorálnímu podání jednou denně. Má se užívat na lačný žaludek kdykoli během dne, tableta se má polykat celá a zapít douškem vody. Tablety se nesmí dělit, drtit ani kousat, protože není známo, zda to má vliv na absorpci semaglutidu. Pacienti mají počkat nejméně 30 min před jídem nebo pitím nebo užitím jiných perorálních léčivých přípravků. Čekání kratší než 30 min snižuje absorpci semaglutidu. **Zvláštní skupiny pacientů:** z důvodu věku není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s léčbou pacientů ≥ 75 let jsou omezené. U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené. Semaglutid se nedoporučuje u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin. U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. Při léčbě těchto pacientů semaglutidem je třeba dbát opatrnosti. Bezpečnost a účinnost semaglutidu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla doposud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** semaglutid se nesmí používat u pacientů s diabetem mellitem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy. Diabetická ketoacidóza byla hlášena u pacientů závislých na inzulínu, u nichž došlo k rychlému přerušení léčby nebo ke snížení dávky inzulínu při zahájení léčby agonisty receptoru GLP-1. Informace ohledně gastrointestinálních účinků, akutní pankreatitidy, hypoglykémie a diabetické retinopatie viz SPC. **Významné interakce:** Semaglutid zpochybňuje vyprazdňování žaludku, což může ovlivnit absorpci jiných perorálních léčivých přípravků. Ostatní interakce viz SPC. **Těhotenství a kojení:** ženám ve fertilním věku se při léčbě semaglutidem doporučuje používat antikoncepci. Semaglutid se nemá v těhotenství používat. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotní, léčba semaglutidem se musí přerušit. Vzhledem k dlouhému poločasu se léčba semaglutidem musí přerušit nejméně 2 měsíce před plánovaným těhotenstvím. Jelikož nelze vyloučit riziko pro kojené dítě, nemá se semaglutid během kojení používat. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly gastrointestinální poruchy, včetně nauzey, průjmů a zvracení. Závažná hypoglykémie byla pozorována především, když byl semaglutid používán s deriváty sulfonylurey nebo inzulinem. Další nežádoucí účinky jsou snížená chuť k jídlu, komplikace diabetické retinopatie, únava, zvýšené hladiny lipázy a amylázy, *hypersenzitivita (zahnuje nežádoucí účinky související s přecitlivělostí, jako je vyrážka a kopřivka), snížená hmotnost, zvýšená srdeční frekvence, cholelitiáza, *opožďeně vyprazdňování žaludku, dysgezie, akutní pankreatitida. Ostatní viz SPC. **Balení:** Al/Al blistery. **Uchovávání:** uchovávejte v původním blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. **Doba použitelnosti:** 3 mg: 24 měsíců, 7 mg a 14 mg: 30 měsíců. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 3. dubna 2020. **Datum revize textu:** 04/2023. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** Rybelsus[®] 3 mg: EU/1/20/1430/002 (30 tablet), Rybelsus[®] 7 mg: EU/1/20/1430/005 (30 tablet), Rybelsus[®] 14 mg: EU/1/20/1430/008 (30 tablet). **Další informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Karolinská 706/3, 186 00, Praha 8 – Karlín.

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku

Reference: 1. SPC přípravku RYBELSUS[®]. 2. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Eff ect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: the PIONEER 3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(15):1466-1480. 3. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2272-2281. 4. Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*. 2019;394(10192):39-50.



Novo Nordisk s.r.o.
Karolinská 706/3, Karlín, 186 00 Praha 8
Tel.: +420 233 089 611, www.novonordisk.cz

RYBELSUS[®]
semaglutid tablety

Fundus kamera Airdoc

nemydriatická s legislativou
požadovaným softwarem
a s těmito výhodami:

- Pokrokový systém určený ke screeningu diabetické retinopatie pomocí počítačové analýzy digitálních snímků sítnice distribuuje v ČR výhradně společnost Novatin®.

Vysoce přesná a spolehlivá

- Rozpozná nejen riziko **diabetické retinopatie** včetně stadia rozvoje.
- **Přesné výsledky** (95 % AUC*).¹⁻⁴

Rychlá a plně automatická

- Plně automatický přístroj nepotřebuje obsluhu a vede pacienta **českými hlasovými povely**.³

Chytrá a zkušená

- Využívá k vyhodnocení **umělou inteligenci**, jejíž systém hodnocení je založen na hlubokém učení se z více než 10 milionů snímků sítnice. Viz reference č.1 (Lancet).¹

Optimalizovaná pro diabetickou ordinaci

- **Snadné a intuitivní ovládání.**

Při svém rozhodování nedělejte kompromisy a zvolte řešení od české společnosti s dlouholetou zkušeností v oblasti diabetologie - Novatin®.

Reference: **1.** Duoru L *et al.* Application of Comprehensive Artificial intelligence Retinal Expert (CARE) system: a national real-world evidence study. Lancet Digit Health. 2021 Aug;3(8):e486-e495. **2.** Airdoc Fundus Camera – uživatelský manuál /specifikace verze 2/2023. **3.** Airdoc.com [online]. Product Airdoc [cit. 15-08-2023]; <https://airdoc.com/product?type=1>. **4.** Instruction for use 16g - 2023-04-07, CE Technical File, File No: CE-TCF-SHYT-02_2.1, rev. č.: A/1.

*Vyjadřuje schopnost modelu rozlišit mezi pozitivními a negativními případy a měří celkový výkon klasifikačního modelu bez ohledu na nastavení konkrétní prahové hodnoty. Celkově řečeno, AUC vyhodnocuje spolehlivost měření v kontextu klasifikačních modelů a poskytuje míru jejich schopnosti rozlišit mezi pozitivními a negativními případy.





S pomocí digitální fundus kamery a umělé inteligence mohou diabetologové provádět screening diabetické retinopatie ve své ambulanci

Diabetická retinopatie (DR) je častou komplikací diabetu a celosvětově hlavní příčinou ztráty zraku v produktivním věku. Screening DR by měl u diabetiků probíhat 1x ročně, v praxi je ale jeho frekvence značně suboptimální. Řešením by mohlo být používání fundus kamer s odečtem snímků pomocí umělé inteligence, které umožňuje provádět screening DR přímo v ambulanci diabetologů bez použití mydriatik. V tomto článku se dočtete o rychlosti a spolehlivosti výsledků tohoto vyšetření a podmínkách jeho úhrady ze zdravotního pojištění i o praktickém použití fundus kamery Airdoc od společnosti Novatin.

Frekvence vyšetření diabetické retinopatie u pacientů s diabetem zdaleka neodpovídá doporučením

Podle stávajících doporučení by měl diabetolog odeslat pacienta s diabetem k oftalmologickému vyšetření v době stanovení diagnózy, a poté minimálně 1x ročně. V praxi ale není vyšetřeno oftalmologem v doporučené frekvenci 40–60 % diabetiků. Mezi nejvýznamnější důvody tohoto stavu patří přetížení očních ambulancí, dlouhé čekací doby na vyšetření i neochota pacientů podstupovat pravidelná screeningová vyšetření s nutností aplikace mydriatik. Významné zlepšení by mohly přinést systémy určené ke screeningu diabetické retinopatie pomocí počítačové analýzy digitálních snímků sítnice pořízených nemydriatickou kamerou. Ty lze použít ke screeningu DR přímo v diabetologické ambulanci. Přesnost těchto systémů se v posledních letech významně zvýšila díky využívání umělé inteligence. Dosahují vysoké senzitivity (obvykle nad 95 %) a výborné míry shody výsledku s oftalmologem. Výbor České diabetologické společnosti proto vydal stanovisko, ve kterém uvádí, že považuje screeningové vyšetření DR pomocí počítačové analýzy digitálních snímků sítnice u pacientů s diabetem bez dosud zjištěné DR za ekvivalentní screeningu u oftalmologa.¹

Umělá inteligence vykazuje dobrou specificitu i senzitivitu při zachytu diabetické retinopatie dle snímků z nemydriatické fundus kamery

Příkladem dobrých výsledků screeningu DR pomocí umělé inteligence (AI) jsou zjištění studie publikované v roce 2020 v časopise Eye.² Jejím cílem bylo posoudit přesnost screeningu DR pomocí odečtu snímků z fundus kamery s využitím umělé inteligence a jeho využitelnost v běžné praxi v ambulanci komunitní nemocnice.

Metody

Do této studie byli zařazeni dospělí pacienti s diabetem, u nichž probíhal screening DR v komunitní nemocnici v čínském městě PengPu Town během května až července 2018. Pomocí automatické nemydriatické kamery Topcon TRC-NW400 byly pořízeny 45° barevné snímky sítnice každého oka. Všechny snímky pokrývaly 2 pole – střed makuly a střed terče zrakového nervu, což odpovídá protokolu EURODIAB. Snímky každého účastníka studie byly analyzovány pomocí AI a současně je vyhodnotili 2 oftalmologové. Z analýzy byli vyřazeni nemocní s nejasnou fotografií fundu z důvodu malé pupily, katarakty nebo neprůhlednosti sklivce. Klasifikace nálezu pomocí AI při odečtu oftalmologem probíhala podle mezinárodních standardů klasifikace DR (škály ICDR, International Clinical Diabetic Retinopathy). Klasifikace má 5 stupňů: skóre 0 = žádné zjevné známky retinopatie; skóre 1 = mírná neproliferativní DR (NPDR); skóre 2 = střední NPDR, skóre 3 = těžká NPDR; skóre 4 = proliferativní DR (PDR). Jako DR s nutným odesláním k oftalmologovi (DRD) bylo definováno skóre ≥ 2 nebo přítomnost makulárního edému. Pokud došlo k neshodě v nálezu mezi dvěma oftalmology, rozhodl třetí specialista. Vyhodnocena byla senzitivita a specificita automatického stanovení stupně DR pomocí AI v porovnání s odečtem oftalmologů.

Výsledky

Zařazeno bylo 889 diabetiků (418 mužů a 471 žen) průměrného věku $68,5 \pm 7$ let. Celkem bylo pořízeno a vyhodnoceno 3 556 snímků sítnice. Podle hodnocení oftalmologem nebo AI mělo DR alespoň na 1 oku 149 pacientů. Oftalmologové zachytili 143 případů DR (16,1 %), AI 145 (16,3 %). Skóre 1 popsali oftalmologové i AI u 4,72 % účastníků, skóre 2 popsali oftalmologové u 9,33, resp. AI u 9,0 % a skóre 3 u 2,02 %, resp. 2,59 %. DRD diagnostikovali oftalmologové u 101 (11,4 %), AI u 103 (11,6 %) účastníků, přičemž překryv (DRD diagnostikovaná u daného pacienta manuálně i pomo-



cí AI) tvořilo 91 pacientů. Při použití vyhodnocení stavu DR oftalmologem jako referenčního standardu činila senzitivita, resp. specificita AI pro záchyt jakékoliv DR 90,79 %, resp. 98,50 % a pro záchyt DRD 91,18 %, resp. 98,79 %. Plocha pod křivkou pro schopnost AI zachytit jakoukoliv DR byla 0,948 a pro schopnost zachytit DRD 0,950.

Závěr

Tato studie tedy prokázala vysokou senzitivitu a specificitu AI pro záchyt DR a DRD při odečtu snímků z fundus kamery i její využitelnost v běžné praxi v ambulanci komunitní nemocnice.²

Screening diabetické retinopatie v ambulanci diabetologa pomocí digitální fundus kamery a softwaru pro automatické vyhodnocení digitálních snímků je hrazeným výkonem

Nový hrazený výkon

Snížení počtu diabetiků bez doporučeného vyšetření sítnice cestou možnosti provádět screeningové oftalmologické vyšetření v rámci pravidelných kontrol v diabetologických ambulancích daly zelenou i zdravotní pojišťovny.^{3,4} Jedná se o nově hrazený výkon – vyšetření diabetické retinopatie pomocí počítačové analýzy digitálních snímků sítnice. Výkon je určen pro odbornost 103. U VZP se konkrétně jedná o výkony č. 13117 (pozitivní výsledek screeningu DR), 13118 (negativní výsledek) a 13119 (nehodnotitelný výsledek). Frekvence výkonu je omezena na 1x ročně, obsahuje vyšetření obou očí a pochopitelně se neprovádí u pacientů s již dříve diagnostikovanou DR nebo u pacientů se zákalem optických médií (např. pokročilou kataraktou). Poskytovatelé zdravotních služeb v odbornosti diabetologie, kteří chtějí uvedený screening v ambulancích provádět a splnit stanovené věcné a technické požadavky, mohou VZP o nasmlouvání těchto výkonů požádat.¹

Úhradu tohoto vyšetření již zavedla většina pojišťoven. Slibují si od toho zejména dostupnější preventivní oční vyšetření pro diabetiky.⁴

Podmínky pro diabetologická pracoviště

Smluvní podmínky pro diabetologická pracoviště předpokládají žádost k místně příslušné pobočce zdravotní pojišťovny s tím, že žadatel musí mít digitální fundus kameru v ceně nejméně 500 000 Kč, smluvně zajištěný program s certifikací CE třídy IIa k vyhodnocování snímků (nebo program, který byl v souladu s pravidly směrnice 93/42/EHS [MDD] klasifikovaný v rizikové třídě I, jeho výrobce vydal prohlášení o shodě před 26. květnem 2021 a byl před tímto datem poprvé uveden na trh)⁵ a osvědčení České diabeto-

logické společnosti o erudici v této oblasti. Výstupem pozitivního screeningu by mělo být odeslání pacienta k očnímu lékaři a zajištění péče o jeho diabetickou retinopatii.¹

Screening diabetické retinopatie v každodenní praxi diabetické ambulance

Podle odborníků zvládne pořízení snímků i zaškolený ne-lékař. Navíc pravidelná kontrola pořízených snímků zvyšuje erudici diabetologů. Vyšetření není nutné provádět v mydriáze, a dobře jej proto přijímají i sami pacienti. K vyšetření je potřeba nemydriatická fundus kamera umístěná v tmavší místnosti a připojení k programu k vyhodnocení snímků pomocí umělé inteligence. Pořízení snímků je automatické. I když je v naprosté většině případů kvalita snímku z fundus kamery dostatečná pro vyhodnocení programem umělé inteligence, výkon je pojišťovnou hrazen i v případě nehodnotitelného snímku, jak je zjevné z čísel výkonů uvedených výše. Toto vyšetření zvyšuje dostupnost pravidelného screeningu DR.¹

Novou možnost screeningu DR vítá diabetologická i oftalmologická společnost

Jak v srpnu 2022 uvedl prof. MUDr. Martin Prázný, Ph.D.: „Automatizovaný screening diabetické retinopatie v ambulanci diabetologa je zcela inovativní řešení, které usnadní přístup pacientů k tomuto důležitému vyšetření. Při včasném záchytu diabetické retinopatie je možné předcházet rozvoji závažnějších forem poškození očí, které mohou až ohrozit zrak. Navíc se jednoznačně zvyšuje i komfort pacienta, protože vyšetření se provádí bez rozkapání očí, a pokud není zjištěno podezření na retinopatii u diabetologa, pacient již nemusí na screening k oftalmologovi.“³

Zavedení nového výkonu velmi pozitivně hodnotí i zástupci České oftalmologické společnosti. Podle její předsedkyně MUDr. Kláry Marešové znamená tato mezioborová spolupráce především zlepšení kvality života pacientů s diabetem.³

Screening diabetické retinopatie pomocí fundus kamery s využitím umělé inteligence je rychlý a snadný

Jednou z nemydriatických kamer, které lze využít ke screeningu DR v diabetologické ambulanci, je fundus kamera Airdoc společnosti Novatin.⁶ Tato kamera je určena k pořízení digitálních snímků zadních a vnějších struktur oka bez použití mydriatik. Vyžaduje minimální průměr pupily 3 mm. Kamera je optimalizovaná pro rychlý a přesný screening rizika DR přímo v ordinaci diabetologa. Pořízení snímků



trvá 1 minutu a zprávu lékař získá během 3 minut. Kamera je zcela automatická a navádí pacienta českými hlasovými povely, automaticky zaměřuje a snímá obě sítnice pacienta a poté odesílá snímky do počítače v ordinaci. Následně proběhne kontrola kvality a pseudoanonymizace dat. Data jsou odeslána na cloud a vyhodnocena umělou inteligencí. Zkušenost umělé inteligence u této kamery je založena na hlubokém učení se z více než 10 milionů snímků sítnice a je schopna detekovat více než 35 druhů lézí (příkladem takových hodnocení je studie z reálné praxe publikovaná v roce 2021 v časopise *The Lancet*).⁷ Zpráva s vyhodnocením je poté zaslána lékaři do počítače v ordinaci. Spolehlivost výsledku je 95 %.⁵

Závěr

Doporučená frekvence screeningu DR 1x ročně není zhruba u poloviny pacientů s diabetem dodržena, zejména z důvodu přetíženosti oftalmologů. Řešením tohoto problému mohou být nepochybně automatizované systémy detekce DR využívající nemydriatické fundus kamery a vyhodnocení snímků umělou inteligencí. Jejich použití je možné i v ambulanci diabetologa, výsledky jsou velmi rychle k dispozici a mají doloženou vysokou přesnost. Výstupem takového vyšetření je rozhodnutí o odeslání pacienta k oftalmologovi. Nedávná studie potvrdila vysokou senzitivitu a specifitu vyhodnocení stupně DR pomocí umělé inteligence na základě snímků z fundus kamery v běžné ambulantní praxi. Screening diabetické retinopatie v ambulanci diabetologa pomocí digitální fundus kamery a softwaru pro automatické vyhodnocení digitálních snímků je od roku 2022 hrazeným výkonem. Podle odborníků usnadní přístup pacientů k tomuto důležitému vyšetření. Jednou z nemydriatických kamer, které lze využít ke screeningu DR v diabetologické ambulanci, je fundus kamera Airdoc společnosti Novatin. Pořízení snímků trvá 1 minutu a zprávu lékař získá během 3 minut.

(red)



Obrázek Fundus kamera Airdoc FD16g v pozici snímání (na stojánku)

Zdroje:

1. Vízner K. Novinky ve screeningu diabetické retinopatie. *Kazuistiky v diabetologii*. 2023; 21(2): 42-44.
2. He J, Cao T, Xu F, Wang S, Tao H, Wu T, Sun L, Chen J. Artificial intelligence-based screening for diabetic retinopathy at community hospital. *Eye (Lond)*. 2020 Mar; 34(3): 572-576.
3. Tisková zpráva VZP z 16. 8. 2022. 40 % diabetiků chybí oční vyšetření, nově ho mohou poskytnout přímo diabetologové. Dostupné na: <https://www.vzp.cz/o-nas/aktuality/40-diabetiku-chybi-ocni-vyse-treni-nove-ho-mohou-poskytnout-primo-diabetologove> (navštíveno 19. 8. 2023).
4. Medical Tribune. 8. 9. 2022. Pojišťovny podpořily vyšetření očí u diabetologa pomocí umělé inteligence. Dostupné na: <https://www.tribune.cz/zdravotnictvi/pojistovny-podporily-vysetreni-oci-u-diabetologa-pomoci-umele-inteligence/> (navštíveno 19. 8. 2023).
5. Novatin. Fundus kamera k diagnostice diabetologické retinopatie. Dostupné na: <https://www.novatin.com/zdravotnicke-prostredky/fundus-kamery/fundus-kamera/> (navštíveno 19. 8. 2023).
6. Informace o VZP výkonech - VZP ČR. Dostupné na: <https://www.vzp.cz/poskytovatele/informace-pro-praxi/vykazovani-a-uh rady/informace-o-vzp-vykonech> (navštíveno 4. 9. 2023)
7. Lin D, Xiong J, Liu C, et al. Application of Comprehensive Artificial intelligence Retinal Expert (CARE) system: a national real-world evidence study. *Lancet Digit Health*. 2021 Aug; 3(8): e486-e495.

LÉK VAŠÍ 1. VOLBY JAKO SOUČÁST ZÁKLADNÍ TERAPIE HF_{rEF}¹

Entresto™ pomáhá pacientům se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí žít déle, s nižším rizikem hospitalizací a cítit se lépe.²⁻⁶

-42% snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí a rehospitalizace pro srdeční selhání při nasazení za hospitalizace vs. enalapril (p = 0,007)⁷

↓25% významné snížení rizika úmrtnosti ze všech příčin^{8-11*}

↑38% zlepšení úrovně fyzické aktivity^{10 #}



Zkrácená informace • Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety • Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety • Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje 24,3 mg, 48,6 mg nebo 97,2 mg sakubitrilu a 25,7 mg, 51,4 mg nebo 102,8 mg valsartanu (jako sodnou sůl komplexu sakubitrilu a valsartanu). **Indikace:** Klíčové symptomatické chronické srdeční selhání s redukovanou ejekční frakcí u dospělých pacientů. * Klíčové symptomatické chronické srdeční selhání se systolickou dysfunkcí levé komory u dětí a dospívajících ve věku jednoho roku nebo starších. * **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka přípravku Entresto u dospělých je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denně. Dávka by měla být zdvojnásobena za 2–4 týdny do dosažení cílové dávky jedna tableta 97 mg/103 mg dvakrát denně, podle tolerance pacienta. Při problémech s tolerancí (systolický krevní tlak \leq 95 mmHg, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce) se doporučuje úprava dávek souběžných léčivých přípravků, přechodná titrace dávek přípravku Entresto směrem dolů nebo jeho vysazení. * Přípravek Entresto potahované tablety nejsou vhodné pro děti s tělesnou hmotností méně než 40 kg. Pro tyto pacienty je k dispozici přípravek Entresto granule. U pediatrických pacientů, kteří v současné době neužívají ACE inhibitor nebo ARB nebo užívají nízké dávky těchto léčivých přípravků, u pacientů s poruchou funkce ledvin a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se doporučuje polovina zahajovací dávky (0,8 mg/kg pro pacienty s hmotností méně než 40 kg, 0,8 mg/kg u pacientů s hmotností minimálně 40 kg a méně než 50 kg a 24 mg/26 mg u pacientů s hmotností minimálně 50 kg). Po zahájení léčby má být dávka zvýšena na standardní zahajovací dávku a upravena každé 3–4 týdny. Léčba nemá být zahájena u pacientů s hladinou draslíku v séru $>$ 5,3 mmol/l nebo s STK $<$ 5. percentil vzhledem k věku pacienta. Pokud se u pacientů vyskytnou problémy se snášenlivostí (STK $<$ 5. percentil vzhledem k věku pacienta, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce), doporučuje se úprava souběžně podávaných léčivých přípravků, dočasná titrace směrem dolů nebo vysazení přípravku Entresto. * **Kontraindikace:** Současné užívání s ACE inhibitory. Přípravek Entresto nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitory. Angioedém související s předchozí léčbou ACE inhibitory nebo s léčbou ARB v anamnéze. Dědičný nebo idiopatický angioedém. Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR $<$ 60 ml/min/1,73 m²). Závažná porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholelitiáza. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** **Důležité blokádě RAAS:** • Léčba kombinací sakubitril/valsartan nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru. Pokud je léčba přípravkem Entresto ukončena, léčba ACE inhibitory nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky kombinace sakubitril/valsartan. • Kombinace sakubitril/valsartan s primárními inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje. • Přípravek Entresto obsahuje valsartan, a proto nemá být podáván současně s jiným přípravkem obsahujícím ARB. **Hypotenze:** Léčba nemá být zahájena, dokud STK není \geq 100 mmHg * u dospělých pacientů nebo \geq 5. percentil STK vzhledem k věku pediatrického pacienta. * U dospělých pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byly hlášeny případy symptomatické hypotenze, zejména u pacientů ve věku \geq 65 let, pacientů s renálním onemocněním a pacientů s nízkým STK ($<$ 112 mmHg). Při zahajování léčby kombinací sakubitril/valsartan nebo během titrace dávek je třeba rutinně monitorovat krevní tlak. Symptomatická hypotenze se objeví pravděpodobněji, pokud byl pacient v objemové deplaci, např. při léčbě diuretiky, dietním omezení soli, průjmu nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemová deplece mají být korigovány před zahájením léčby kombinací sakubitril/valsartan, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyvážena oproti riziku objemové přetížení. **Porucha funkce ledvin:** Pacienti s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze. U pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění se podávání přípravku Entresto nedoporučuje. Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se sníženou funkcí ledvin. Riziko může být dále zvýšeno dehydratací nebo současným užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID). **Hyperkalemie:** Léčba nemá být zahájena, pokud je sérová hladina draslíku $>$ 5,4 mmol/l * u dospělých pacientů a $>$ 5,3 mmol/l u pediatrických pacientů. * Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se zvýšeným rizikem hyperkalemie. I když hypokalemie se může také vyskytnout. Pokud je sérová hladina draslíku $>$ 5,4 mmol/l, je třeba zvážit vysazení. **Angioedém:** U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání kombinace sakubitril/valsartan ihned ukončeno a má být poskytnuta vhodná léčba a sledování až do doby kompletního a trvalého ústupu známek a příznaků. Přípravek nesmí být znovu podán. Angioedém spojený s otokem laryngu může být fatální. Pokud je pravděpodobné, že je obstrukce dýchacích cest způsobena otokem jazyka, glottis nebo hrtanu, je třeba nasadit rychle vhodnou terapii, např. roztok adrenalinu 1 mg/1 ml (0,3–0,5 ml) a/nebo přijmout opatření nutná k zajištění průchodnosti dýchacích cest. Pacienti černošské rasy mají zvýšenou vnímavost k rozvoji angioedému. **Pacienti se stenózou renální arterie:** Kombinace sakubitril/valsartan může zvyšovat hladinu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů s bilaterální nebo unilaterální stenózou renální arterie. U pacientů se stenózou renální arterie je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se sledovat renální funkci. **Pacienti s poruchou funkce jater:** U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami AST/ALT více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí je k dispozici omezená klinická zkušenost. U těchto pacientů může být expozice zvýšena a bezpečnost není stanovena. Pokud se přípravek používá u těchto pacientů, doporučuje se dbát opatrnosti. **Interakce:** Opatrnost je zapotřebí při současném podání se statiny, sildenafilem, lithiem, kalium šetrnými diuretiky včetně antagonistů mineralokortikoidů (např. spironolakton, triamteren, amilorid), náhradami draslíku nebo solemi s obsahem draslíku, nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních COX-2 inhibitorů, inhibitorů OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (např. rifampin, cyclosporine) nebo MPR2 (např. ritanavir). **Těhotenství a kojení:** Užívání kombinace sakubitril/valsartan se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství a je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství. Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojencích novorozenců/děti se přípravek nedoporučuje během kojení. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* Hyperkalemie, hypotenze, porucha funkce ledvin. *Časté:* Kašel, anémie, hypokalemie, hypoglykemie, závrať, bolest hlavy, synkopa, ortostatická hypotenze, průjem, nauzea, gastritida, selhání ledvin, únava, astenie. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné léčivé formy/velikosti balení:** PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 14, 20, 28, 56, 168 nebo 196 potahovaných tablet nebo vícenásobná balení obsahující 168 (3 balení po 56) nebo 196 (7 \times 28) potahovaných tablet (pouze dvě nejvyšší síly). **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/15/1058/001-022. **Datum registrace:** 19.11.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 26.05.2023. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.* * Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

REFERENCE: 1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;00:1–128. 2. SPC přípravku Entresto. 3. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. for the PARADIGM-HF Investigators. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993–1004. 4. Packer M, McMurray JJV et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared With Enalapril on the Risk of Clinical Progression in Surviving Patients With Heart Failure. Circulation. 2015;131:54–61. 5. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, et al. Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. Circ Heart Fail. 2017;10(8):e003430. 6. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL, et al. Effects of sacubitril/valsartan on physical and social activity limitations in patients with heart failure: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. JAMA Cardiol. 2018;3(6):498–505. 7. Morrow DA, Velazquez EJ, et al. Clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure randomly assigned to sacubitril/valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial. Circulation. 2019;139(19):2285–2288. 8. Albert NM, Swindle JP, Buysman EK, et al. Lower Hospitalization and Healthcare Costs With Sacubitril/Valsartan Versus Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin-Receptor Blocker in a Retrospective Analysis of Patients With Heart Failure. J Am Heart Assoc. 2019;8(9):e011089. 9. Tan NY, Sangaralingham LR, Sangaralingham SJ, et al. Comparative Effectiveness of Sacubitril-Valsartan Versus ACE/ARB Therapy in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2020;8(1):43–54. 10. Lau PW, Martens P, Lambrechts S, et al. Effects of sacubitril/valsartan on functional status and exercise capacity in real-world patients. Acta Cardiologica. 2019;74(5):405–412. 11. Khariton Y, Fonarow G, Arnold S, et al. Association between Sacubitril/Valsartan Initiation and Health Status Outcomes in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2019;7(11):933–941.

* Meta-analýza 3 RWE studií: metoda fixního efektu (HR: 0,78 [95% CI: 0,68–0,88]); metoda náhodného efektu (p = 0,0053; HR: 0,75 [95% CI: 0,61–0,92]). • *n = 110.

ENTRESTO™ je ochranná známka společnosti Novartis AG.



Entresto a data z reálné klinické praxe

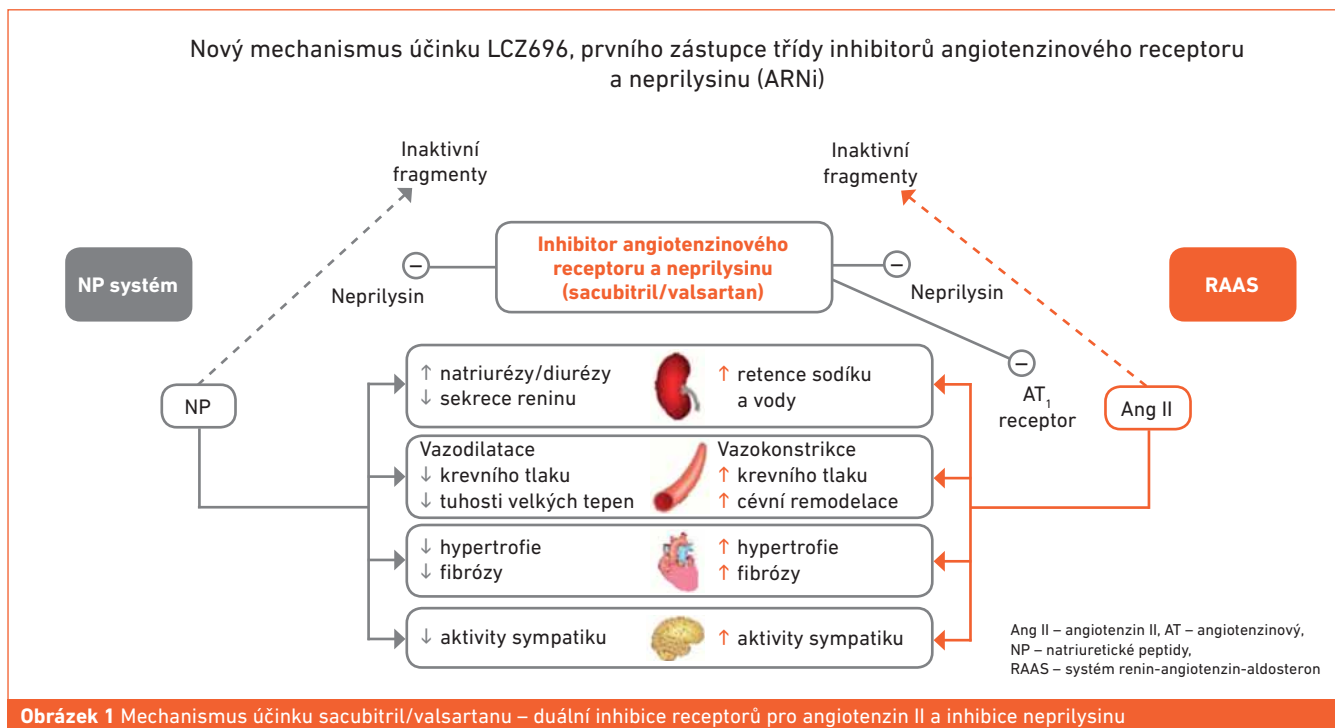
MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.
Interní oddělení, Nemocnice Znojmo

Inhibice renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS) je jedním ze základních kamenů farmakoterapie srdečního selhání. Kromě původních zástupců této skupiny, jako jsou inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) nebo blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB) dnes stále více využíváme možnost duální inhibice receptorů pro angiotenzin II a neprilysinu, kterou nám poskytuje kombinované léčivo sacubitril/valsartan.



Sacubitril/valsartan je dosud jediným lékem, který je současně inhibítorem receptorů pro angiotenzin II a inhibítorem neprilysinu (ARNi). (Obrázek 1) Byl zaveden do praxe poté, co prokázal lepší účinek než enalapril u pacientů se srdečním selháním se sníženou systolickou funkcí – ejekční frakce levé komory (EF LK) menší nebo rovna 40 %. Ve studii PARADIGM-HF bylo dosaženo redukce kombinovaného primárního endpointu (smrt z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání) o 20 % a celková mortalita byla snížena o 16 %.¹ Studie PARAGON-HF byla cílena na pacienty se srdečním selháním s nesníženou systolickou funkcí (zařazovacím kritériem byla EF LK rovna nebo větší 45 %). V této studii byl sacubitril/valsartan porovnáván se samotným valsartanem,

a při hodnocení celkového souboru pacientů nebylo dosaženo signifikantního rozdílu mezi oběma skupinami ve výskytu primárního kombinovaného endpointu (jeho složky byly stejné jako v předchozí studii). Populace pacientů se srdečním selháním se zachovalou systolickou funkcí je heterogenní, a heterogenitu vykazovaly i výsledky v jednotlivých podskupinách ve studii PARAGON-HF. Přínos terapie sacubitril/valsartanem byl patrný ve skupině s relativně nižšími hodnotami ejekční frakce levé komory (45–57 %) a u žen.² Pozitivní efekt sacubitril/valsartanu reflektovala již doporučení Evropské kardiologické společnosti pro léčbu srdečního selhání z roku 2016 – zprvu jako léčbu u pacientů s EF LK menší nebo rovnou 35 %, kteří zůstávají symptomatictí i přes terapii ACEi nebo ARB.³ Nejno-



Obrázek 1 Mechanismus účinku sacubitril/valsartanu – duální inhibice receptorů pro angiotenzin II a inhibice neprilysinu



vější guidelines pro léčbu srdečního selhání z roku 2022, které jsou společným doporučením amerických kardiologických společností, již u pacientů se sníženou systolickou funkcí (EF LK menší nebo rovna 40 %) sacubitril/valsartan preferují před ACEi či ARB a doporučují jej jako lék první volby.⁴ (Obrázek 2) Pro pacienty s EF LK nad 40 % je sacubitril/valsartan doporučen jako součást farmakoterapie srdečního selhání s tím, že nejvíce přínosný je při hodnotách EF mezi 40–50 %, případně vyšších v pásmu blízkém 50 %. (Obrázek 3, Obrázek 4) Tolik výsledky klinických studií a jejich dopad na aktuální doporučené postupy pro léčbu srdečního selhání.

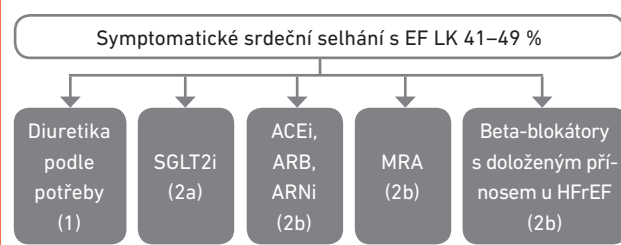
V okamžiku vstupu nové molekuly na trh máme k dispozici data z randomizovaných klinických hodnocení. Ta přinášejí informace spojené s účinností, bezpečností a předpokládanou délkou léčby u vybrané populace pacientů, která vyhověla přísným zařazovacím a vyřazovacím kritériím. Pacienti v běžné klinické praxi se ale od těch z randomizovaných registračních studií mohou lišit v demografických i klinických charakteristikách a celkovém riziku. Sběr dat v reálné klinické praxi umožňuje hodnotit výsledky na rozmanitějších a reprezentativnějších populacích pacientů, a to často po delší dobu sledování. Vhodně navržené studie z reálné praxe mohou doplňovat

Míra doporučení	Úroveň důkazů	Doporučení
1	A	1. U pacientů s HFrEF a symptomy třídy NYHA II–III je doporučeno podávat ARNi s cílem snížit morbiditu a mortalitu.
1	A	2. U pacientů s předchozími nebo stávajícími příznaky chronického HFrEF, u nichž není vhodné podávat ARNi, je pro snížení morbidity a mortality přínosem podávání ACEi.
1	A	3. U pacientů s předchozími nebo stávajícími příznaky chronického HFrEF a s intolerancí ACEi z důvodu kašle nebo angioedému, u nichž není vhodné podávat ARNi, je ke snížení morbidity a mortality doporučeno podávat ARB.
1	B-R	4. U pacientů s chronickým symptomatickým HFrEF třídy NYHA II nebo III, kteří tolerují ACEi nebo ARB, je doporučeno nahradit tuto léčbu ARNi s cílem dalšího snížení morbidity a mortality.

ACEi – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, ARB – blokátory angiotenzinových receptorů, ARNi – inhibitory angiotenzinového receptoru a neprilysinu, HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí, NYHA – New York Heart Association

Obrázek 2 Doporučení AHA/ACC/HFSA z roku 2022 pro podávání blokátorů RAAS u pacientů se srdečním selháním a sníženou systolickou funkcí LK (EF LK ≤ 40 %)

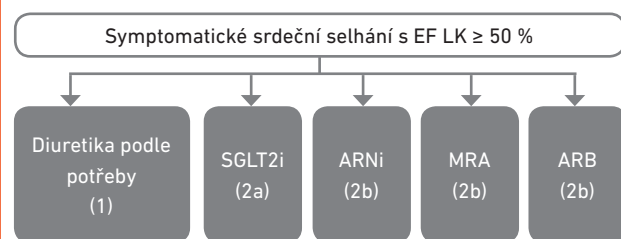
Léčba srdečního selhání se středně sníženou ejekční frakcí (HFmrEF)



ACEi – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, ARB – blokátory angiotenzinových receptorů, ARNi – inhibitory angiotenzinového receptoru a neprilysinu, EF LK – ejekční frakce levé komory, HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí, MRA – agonisté mineralokortikoidních receptorů, SGLT2i – inhibitory sodíko-glukózoového kotransportéru

Obrázek 3 Doporučení AHA/ACC/HFSA z roku 2022 pro farmakoterapii srdečního selhání s mírně sníženou systolickou funkcí LK

Léčba srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF)



ARB – blokátory angiotenzinových receptorů, ARNi – inhibitory angiotenzinového receptoru a neprilysinu, EF LK – ejekční frakce levé komory, MRA – agonisté mineralokortikoidních receptorů, SGLT2i – inhibitory sodíko-glukózoového kotransportéru

Obrázek 4 Doporučení AHA/ACC/HFSA z roku 2022 pro farmakoterapii srdečního selhání se zachovalou systolickou funkcí LK

informace z randomizovaných klinických hodnocení (které jsou stále považovány za zlatý standard), a podpořit tak proces rozhodování v klinické praxi. Z pohledu plátců zdravotní péče pak může sběr dat v klinické praxi prokázat reálnou hodnotu nové léčby, neboť zahrnuje větší soubory parametrů než v klinických studiích. Navíc přináší informace z různých subpopulací pacientů, a tato data mohou identifikovat efekt nové terapie dále za horizont registrační klinické studie. Využitím údajů z reálné praxe můžeme také získat informace o epidemiologických trendech, dostupnosti zdravotní péče, obvyklých léčebných postupech, adherenci k léčbě a příležitostech na zlepšení našich postupů. Data z reálné klinické praxe jsou současně důležitým zdrojem informací o dlouhodobé bezpečnosti sledovaného léku. Umožňují posoudit efekt a bezpečnost léčby u vysoce rizikových skupin pacientů, které lze jen těžko zařadit do randomizovaných klinických hodnocení, nicméně v reálné praxi často dostávají stejnou léčbu jako ostatní pacienti. Naopak určitou nevýhodu studií z reálné klinické praxe představuje nedostatečný proces randomizace, který může snižovat



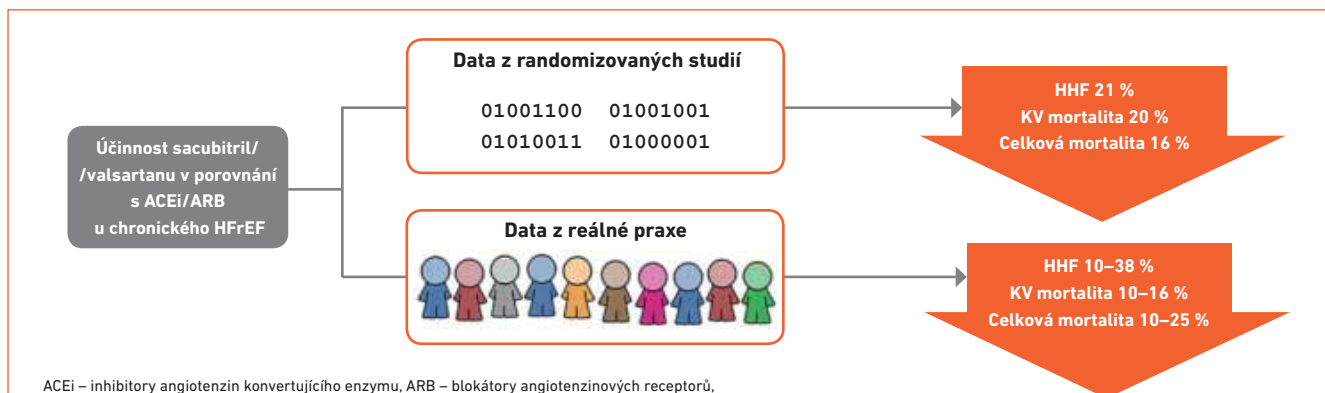
spolehlivost srovnávaných dat, a pro spolehlivou analýzu je pak zapotřebí velké množství pacientů.

Data z reálné praxe máme již k dispozici i pro sacubitril/valsartan. V roce 2021 byla publikována systematická metaanalýza 68 studií, které sledovaly efektivitu a bezpečnost sacubitril/valsartanu v reálné klinické praxi.⁵ Prostřednictvím databází MEDLINE® and Embase® bylo identifikováno 68 studií s velikostí vzorku od 100 do 91 609 sledovaných pacientů, publikovaných mezi lednem 2015 a lednem 2020. Podmínkou byl počet sledovaných subjektů větší než 100. Většina dat pochází z Evropy (n = 34), následovány USA (n = 15), Asií (n = 5) a Kanadou (n = 5). 49 publikací jsou retrospektivní sledování, v 19 případech se jednalo o prospektivní observační studie. Medián doby sledování byl v rozmezí od 1 do 19 měsíců. Průměrný věk pacientů v těchto souborech se pohyboval od 49 do 79 let, většina byli muži. Ve srovnání s charakteristikami pacientů ve studii PARADIGM-HF byli pacienti v reálné praxi o něco starší (průměrný věk 67,4 vs. 63,8 let) a o něco vyšší bylo také zastoupení žen (25,4 % proti 21 % ve studii PARADIGM-HF). Většina pacientů byla ve funkční třídě NYHA II/III, s průměrnou EF LK v rozmezí 23–38 %. Zásadní informací je, že pozitivní efekt sacubitril/valsartanu v reálné praxi byl konzistentní s výsledky registrační studie PARADIGM-HF. Napříč různým spektrem studií z reálné klinické praxe, kombinace sacubitril/valsartan byla v porovnání s ACEi/ARB spojena se snížením rizika hospitalizace ze všech příčin, a také se snížením celkové mortality. (Obrázek 5) Publikovaná metaanalýza zahrnovala také údaje o adherenci k léčbě a nejčastějších nežádoucích účincích. Míra ukončení léčby sacubitril/valsartanem se ve studiích zahrnutých do metaanalýzy pohybovala v rozmezí 2–35,7 %. Nejčastějším pozorovaným nežádoucím účinkem (případně faktorem, který neumožnil zvyšování dávky) byla symptomatická hypotenze, následovaná hyperkalemií a zhor-

šením renálních funkcí. (Obrázek 6) Bezpečnost přípravku byla podle této metaanalýzy opět konzistentní s bezpečností léčby ve studii PARADIGM-HF.

Další práce, která sledovala efektivitu a bezpečnost sacubitril/valsartanu na datech z reálné klinické praxe, byla publikována v roce 2022.⁶ Zahrnuje mimo jiné analýzu farmakovigilančních dat týkajících se sacubitril/valsartanu za období od července 2015 do července 2021. Tato analýza uvádí, že nebylo zjištěno žádné nové riziko, tedy i v běžné klinické praxi se potvrzuje dlouhodobá bezpečnost léčby sacubitril/valsartanem.

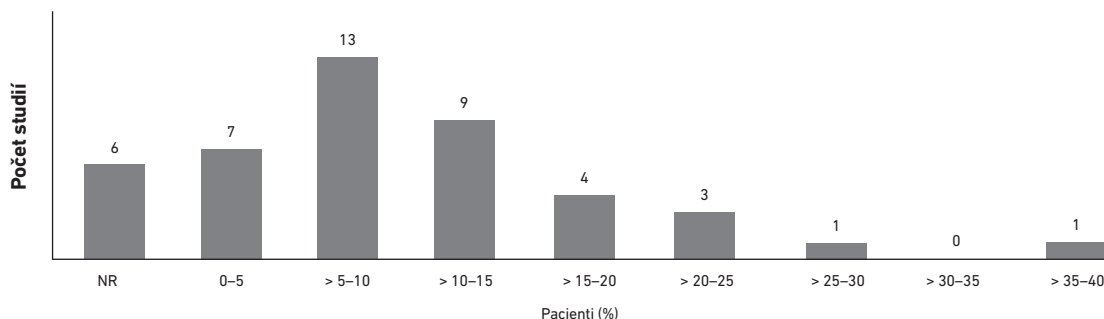
Studie CHAMP-HF, publikovaná v roce 2019, přináší zajímavé údaje z reálné klinické praxe o efektu sacubitril/valsartanu na kvalitu života pacientů se srdečním selháním.⁷ Pomocí 12položkového dotazníku Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-12) hodnotila subjektivně vnímaný zdravotní stav pacientů u 3 918 ambulantních pacientů s EF LK ≤ 40 % ve 140 centrech v USA. 508 z nich bylo léčeno sacubitril/valsartanem. V tomto observačním registru byla pozorována souvislost mezi zahájením léčby sacubitril/valsartanem a časným zlepšením pacientem subjektivně hodnoceného zdravotního stavu. Nemocní léčení zmíněnou léčbou zaznamenali významně větší průměrné zlepšení ve skóre dle KCCQ-12 v porovnání s pacienty s jinou terapií ($p < 0,001$). Rozdíl byl především ve skupině, která referovala subjektivně vnímané velmi velké zlepšení (změna o ≥ 20 bodů podle KCCQ-12). Největší pozitivní změnu zaznamenalo 20 % pacientů, u kterých byla zahájena léčba sacubitril/valsartanem, ve srovnání s 12 % pacientů na jiné léčbě. Data ze zmíněné studie potvrzují zkušenosti klinických lékařů, kardiologů či internistů, kteří u svých pacientů pozorují rychlé zlepšení symptomů srdečního selhání



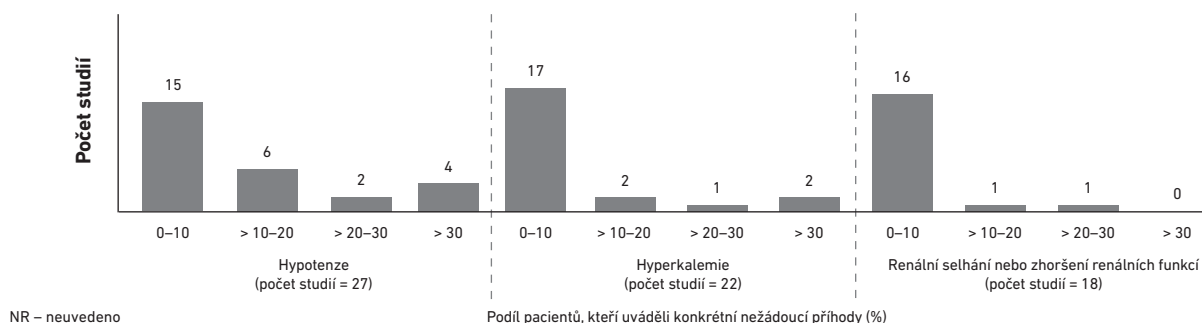
Obrázek 5 Srovnání pozitivního efektu sacubitril/valsartanu u pacientů se srdečním selháním a sníženou systolickou funkcí LK – data v klinických hodnoceních a v reálné praxi (HHF = hospitalizace pro srdeční selhání, KV mortalita – smrt z kardiovaskulárních příčin)



A) Podíl pacientů s vysazením sacubitril/valsartanu podle počtu studií, které daný podíl uvádějí



B) Podíl pacientů s nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami podle počtu studií, které daný podíl uvádějí



Obrázek 6 Panel A: podíl pacientů, kteří ukončili léčbu sacubitril/valsartanem (rozlišeno podle počtu studií, které to uváděly), panel B: podíl pacientů, u kterých se vyskytly nejčastěji hlášené nežádoucí příhody (rozlišeno podle počtu studií, které to uváděly)

ní po nasazení sacubitril/valsartanu místo dosud užívaného ACEi nebo ARB.

Závěr

Sacubitril/valsartan je zásadním lékem v léčbě srdečního selhání, především u pacientů se sníženou systolickou funkcí levé komory. Kromě údajů z randomizovaných klinických studií bylo dosud publikováno množství dat z reálné klinické praxe. Metaanalýza těchto sledování prokázala u kombinace sacubitril/valsartan v porovnání s léčbou ACEi nebo ARB významné snížení rizika celkové mortality a snížení nutnosti hospitalizace ze všech příčin. Pozitivní klinický efekt na mortalitu a nutnost hospitalizace, stejně jako dobrý bezpečnostní profil a snášenlivosti byly konzistentní s výsledky ze studie PARADIGM-HF. Tato data nám poskytují jistotu, že kombinace sacubitril/valsartan přináší pacientům v reálné klinické praxi stejné benefity, které byly pozorované v randomizovaných klinických hodnoceních, a podporuje preferenční použití sacubitril/valsartanu místo ACEi nebo ARB v indikaci srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí.

Zdroje:

1. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotenzin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004.
2. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotenzin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Oct 24; 381(17): 1609-1620.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 37(27): (2016); 2129-2200.
4. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3; 145(18): e876-e894.
5. Proudfoot C, Studer R, Rajput T, et al. Real-world effectiveness and safety of sacubitril/valsartan in heart failure: A systematic review. *Int J Cardiol*. 2021 May 15; 331: 164-171.
6. Abdin A, Schulz M, Riemer U, et al. Sacubitril/valsartan in heart failure: efficacy and safety in and outside clinical trials. *ESC Heart Fail*. 2022 Dec; 9(6): 3737-3750.
7. Khariton Y, Fonarow GC, Arnold SV, et al. Association Between Sacubitril/Valsartan Initiation and Health Status Outcomes in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2019 Nov; 7(11): 933-941.



Umělá inteligence v diabetologii – dokáže vybrat optimální farmakoterapii diabetu 2. typu?

Léčba diabetu prošla od přelomu tisíciletí dramatickými změnami. Vedle nových léků se objevuje i řada technologií, které mohou usnadnit a zkvalitnit kompenzaci diabetu. Přichází tak na řadu využití strojového učení jako typu umělé inteligence, která na základě velké databáze dat dokáže rozeznat určité charakteristiky a dojít k rozhodnutí. Japonští autoři ve svém článku z května 2023 shrnují možnosti využití umělé inteligence v diabetologii, které rozdělují do 5 kategorií, včetně volby farmakoterapie diabetu 2. typu.

Umělá inteligence v medicíně a diabetologii

Umělá inteligence se dnes již běžně využívá v klinické praxi. Dosud bylo v Evropě a v USA zavedeno více než 100 zdravotnických prostředků využívajících strojového učení. Ačkoliv neexistuje jednoznačná definice umělé inteligence, lze ji popsat jako schopnost počítačových systémů řešit úlohy, které normálně vyžadují lidskou inteligenci. Zahrnuje např. schopnost učit se, rozhodovat, přizpůsobovat se situaci, ale také vizuálně vnímat, rozpoznávat řeč, překládat do jiných jazyků apod. Její rozvoj umožnila rychlá inovace v oblasti informačních technologií dovolující zpracování informací v reálném čase a analýzu velkého množství dat.

Jako první byla umělá inteligence v medicíně zavedena v oblasti diagnostického zobrazování, např. u diabetické retinopatie nebo maligních nádorů. Poté se rozšířila do dalších oblastí diagnostiky, a také do terapie. Uplatňuje se i v diabetologii. V roce 2021 dosáhl počet článků o využití umělé inteligence v tomto oboru 700. Současný potenciál umělé inteligence v diabetologii lze rozdělit do 5 kategorií: 1) časná detekce diabetické retinopatie, 2) podpora při inzulínoterapii (zejména kontinuální monitorování koncentrace glukózy), 3) nástroje využívané pacienty ke kompenzaci diabetu (např. mobilní aplikace), 4) stratifikace rizika vzniku diabetu a 5) rozhodování o volbě farmakoterapie u pacientů s diabetem 2. typu (DM2).

5 kategorií možného využití umělé inteligence v diabetologii

Záchyt diabetické retinopatie

Dobře známým příkladem využití umělé inteligence v diabetologii je časný záchyt diabetické retinopatie pomocí fundus kamery. Metaanalýza publikovaných studií prokázala, že algoritmy hlubokého učení vykazují vysokou specifitu i senzitivitu při záchytu diabetického poškození sítnice vyžadujícího odeslání pacienta k oftalmologovi na základě fotografie fundu. Sdružená data ukazují senzitivitu 83 % a specifitu 92 %.

Podpora při léčbě inzulinem

V diabetologii je již také zavedeno vyhodnocování doporučené dávky inzulínu na základě naměřené glykemie pomocí umělé inteligence. Dříve vycházelo rozhodnutí o snížení nebo zvýšení dávky inzulínu ze zkušeností pacienta a lékaře. Dnes již fungují zařízení, která odesílají data získaná při kontinuálním monitorování koncentrace glukózy (CGM) na server, kde je s využitím umělé inteligence stanovena vhodná dávka inzulínu. Randomizovaná, klinická studie prokázala non-inferioritu používání nástroje pro automatické rozhodování jako podpory pro nastavení inzulínové pumpy v porovnání s intenzivní titrací dávky inzulínu vedenou lékaři ze specializovaných diabetologických center.

Kombinace podpůrných systémů využívajících strojové učení s množstvím dat získaných při CGM nabízí potenciál přesnějšího časného rozpoznání hypoglykemie. Nicméně podle nedávné metaanalýzy současné algoritmy strojového učení dosud nemají dostatečnou schopnost hypoglykemie včas přesně rozpoznat. Dá se ale očekávat, že s rozvojem strojového učení bude možné umělou inteligenci v prevenci hypoglykemie využívat.

Pacientské nástroje pro kompenzaci diabetu

Třetí kategorií využití umělé inteligence v diabetologii jsou nástroje používané pacienty k self-managementu diabetu. Self-management je přitom v léčbě diabetu klíčový. Umělou inteligenci používají různé webové programy a mobilní aplikace na podporu správného stravování a pohybové aktivity u diabetiků. Lze sem zařadit i systémy pro CGM, které se snadno používají, působí edukačně a zlepšují kompenzaci glykemie. Doložen byl významný a přetrvávající pokles HbA_{1c} při jejich používání u pacientů s diabetem 1. i 2. typu.

Stratifikace rizik

Umělá inteligence byla hodnocena také z hlediska schopnosti predikovat rozvoj diabetu. Výsledky ukázaly přesnost predikce vzniku diabetu v následujících 1–5 letech pomocí 3 metod 71–87 %. Tyto výsledky ovšem nejsou lepší než při



použití běžné logistické regresní analýzy. Schopnost predikce vzniku diabetu s využitím umělé inteligence lze ale v budoucnu zvýšit rozšířením množství dat a doplněním psychologických a sociálních parametrů.

Rozhodování o farmakoterapii

Potenciální možností využití umělé inteligence v diabetologii je podpora volby farmakoterapie u pacientů s DM2. Výběr antidiabetika má vycházet z individuálních parametrů daného pacienta a současně přesně odpovídat doporučeným klinickým postupům. Přesto 35–40 % pacientů s DM2 na světě nedostane doporučenou iniciační terapii.

Bylo publikováno několik studií, které hodnotily předvídatelnost výběru antidiabetika pomocí umělé inteligence.

Liu s kolegy v práci publikované v roce 2013 hodnotili preskripci u 82 pacientů a zjistili, že volba antidiabetika pomocí umělé inteligence odpovídá dané třídě léků při reálné preskripci v 80,2 %. Třídy zahrnovaly metformin, inzulínová sekretagoga nebo inhibitory α -glukosidázy, thiazolidindiony, inhibitory DPP-4 a inzulín.

Wright s kolegy v roce 2015 publikovali výsledky analýzy dat 161 497 pacientů a zjistili prediktabilitu preskripci třídy léků pomocí umělé inteligence 89,1–90,5 %. V této práci zahrnovaly třídy léků inhibitory α -glukosidázy, analoga amylinu, biguanidy, bromokriptin, inhibitory DPP-4, agonisty GLP-1, inzulín, meglitinid, agonisty PPAR γ a deriváty sulfonylurey.

Práce, kterou publikovali Mei s kolegy v roce 2017 a která vycházela z databáze elektronické zdravotní dokumentace 21 796 čínských pacientů, ukázala prediktabilitu předepsané antidiabetické medikace pomocí umělé inteligence z hlediska třídy léku 91–94 %. Jednalo se o biguanidy, deriváty sulfonylurey, glinidy, thiazolidindiony, inhibitory α -glukosidázy, inhibitory DPP-4 a inzulín.

Fujihara s kolegy publikovali v roce 2021 výsledky práce, ve které hodnotili schopnost umělé inteligence pomoci lékařům při rozhodnutí o zahájení inzulínoterapie u pacientů s DM2 v běžné praxi. Zařadili 4 860 pacientů s iniciační monoterapií nastavenou specialistou – diabetologem. Nejistili žádný přínos umělé inteligence v porovnání s logistickou regresí: predikce potřeby inzulínu byla 89–90 % u logistické

regrese a 67–74 % u strojového učení. Nicméně přesnost rozhodnutí o potřebě inzulínu byla při použití umělé inteligence vyšší než u praktických lékařů.

Limity umělé inteligence v diabetologii

Strojové učení s využitím strojové neuronální sítě je schopné reprodukovat lidské úsudky. Fungování této strojové neuronální sítě ale nedokážeme vysvětlit. Program, systémy a modely, které umožňují vizualizovat vstupy a výstupy, nepřinášejí žádné informace o procesech probíhajících ve strojové neuronální síti mezi vstupy a výstupy. Pokud se týká predikce vzniku diabetu, neexistují zatím důkazy, že by modely využívající umělou inteligenci dosahovaly lepších výsledků než logistická regrese. Z hlediska využití umělé inteligence k volbě antidiabetické farmakoterapie panuje řada nevyřešených etických otázek, protože neexistují absolutní kritéria použití jednotlivých antidiabetik v podmínkách klinické praxe. Navíc není jisté, zda je možné model vytrénovaný na datech např. japonských pacientů použít i u jiných populací.

Závěr

Do roku 2020 bylo v USA a v Evropě schváleno více než 100 zdravotnických prostředků založených na využití umělé inteligence. Validovaným využitím umělé inteligence v diabetologii je dnes časný záchyt diabetické retinopatie vyžadující odeslání k oftalmologovi na základě fotografie z fundus kamery. Umělá inteligence je také hojně využívána v nástrojích pro self-management diabetu používaných pacienty. Lze očekávat, že v blízké budoucnosti umožní rozvoj metod strojového učení využití umělé inteligence jako podpory v prevenci hypoglykemie. V predikci vzniku diabetu zatím umělá inteligence nepředčila klasickou logistickou regresní analýzu. Je ale možné, že ji bude možné brzy využít v klinické praxi jako pomoc při volbě farmakoterapie u pacientů s DM2, zejména v ambulancích praktických lékařů. Jsou ale nutné další studie, které ověří schopnosti umělé inteligence v tomto směru, a poté také práce hodnotící vliv jejího použití na dosažené výsledky léčby. A samozřejmě potřebujeme lékaře, kteří jsou schopni nadále vést kvalitní péči o pacienty s diabetem i bez umělé inteligence.

(red)

Zdroj: Fujihara K, Sone H. Machine Learning Approach to Drug Treatment Strategy for Diabetes Care. *Diabetes Metab J.* 2023 May; 47(3): 325-332.



DOVOLUJEME SI VÁS POZVAT NA

XXX. KONGRES ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP

8. – 11. 11. 2023

Výstaviště Brno, Pavilon E

www.meritis.cz/kongrescis2023



Z kongresu ADA 2023

Na konci června 2023 proběhl v San Diegu 83. výroční kongres Americké diabetologické asociace. Přinášíme stručný obsah několika významných sdělení, která na tomto kongresu zazněla.

Kyselina bempedoová v primární kardiovaskulární prevenci

Nová analýza studie CLEAR Outcomes zahrnující 4 206 pacientů s vysokým kardiovaskulárním (KV) rizikem v primární prevenci a s intolerancí statinů, z nichž mělo 67 % DM2, ukázala, že s novým hypolipidemikem, kyselinou bempedoovou (v dávce 180 mg/den), lze v porovnání s placebem během 40 měsíců dosáhnout 30% snížení relativního rizika složeného sledovaného parametru zahrnujícího KV mortalitu, infarkt myokardu, cévní mozkové příhody a koronární revaskularizaci (HR = 0,70, 95% CI 0,55–0,89, $p = 0,002$). Ze sekundárních sledovaných parametrů snížila kyselina bempedoová významně také výskyt infarktu myokardu, KV mortalitu a celkovou mortalitu. Nežádoucí příhody zjištěné častěji ve skupině s kyselinou bempedoovou zahrnovaly výskyt dny (2,6 % vs. 2,0 %), cholelitiázy (2,5 % vs. 1,1 %) a zvýšení sérové hladiny kreatininu, kyseliny močové a jaterních enzymů.

Zdroj: Nissen SE, Menon V, Nicholls SJ, et al. Bempedoic Acid for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Statin-Intolerant Patients. *JAMA*. 2023 Jul 11; 330(2): 131-140.

Inzulin icodec ve studiích ONWARDS 1 a 3 u pacientů s diabetem 2. typu

Zatím zkoušený inzulin icodec podávaný 1x týdně nabízí u pacientů s diabetem 2. typu (DM2) dosud neléčených inzulinem lepší kompenzaci glykemie než bazální inzuliny degludec nebo glargin podávané 1x denně. V 78týdenní, randomizované, otevřené studii ONWARDS 1 s 1 984 pacienty vedl icodec k významně většímu snížení HbA_{1c} ($-17,2$ mmol/l vs. $-14,4$ mmol/l, $p = 0,02$) a prodloužení doby v cílovém rozmezí glykemie (71,9 vs. 66,9 %, $p < 0,001$) než glargin U100. Výskyt klinicky významné a těžké hypoglykemie na osobu a rok činil 0,30 u icodecu a 0,16 u glarginu. Incidence nežádoucích příhod byla u obou inzulinů podobná. Studie ONWARDS 3, která porovnávala inzulin icodec 1x týdně s inzulinem degludec 1x týdně u 588 pacientů s DM2 po dobu 26 týdnů, ukázala rovněž významně větší pokles HbA_{1c} u icodecu ($-17,5$ mmol/l vs. $-14,2$ mmol/l, $p = 0,02$). Významný rozdíl nebyl zjištěn ve změně glykemie nalačno a tělesné hmotnosti. Výskyt příhod hypoglykemie 2. a 3. stupně na pacienta a rok expozice byl 0,35 při podávání icodecu vs.

0,12 při podávání degludecu. Studie byly již také publikovány v *New England Journal of Medicine* a *JAMA*.

Zdroje:

1. Rosenstock J, Bain SC, Gowda A, et al: ONWARDS 1 Trial Investigators. Weekly Icodec versus Daily Glargine U100 in Type 2 Diabetes without Previous Insulin. *N Engl J Med*. 2023 Jun 24.
2. Lingvay I, Asong M, Desouza C, et al. Once-Weekly Insulin Icodec vs Once-Daily Insulin Degludec in Adults With Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The ONWARDS 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Jul 18; 330(3): 228-237.

ADA doporučuje screening nealkoholové steatózy jater u pacientů s diabetem 2. typu a s prediabetem

Na kongresu ADA byly prezentovány nové standardy péče o pacienty s diabetem. ADA nově doporučuje univerzální screening nealkoholové steatózy jater (NAFLD) u pacientů s DM2 a s prediabetem na základě indexu FIB-4, který lze vypočítat z věku, hladiny AST, ALT a počtu trombocytů. Přináší i doporučení pro další vyšetření diabetiků s tímto onemocněním či s rizikem jeho rozvoje. V léčbě pacientů s NAFLD doporučuje snížení tělesné hmotnosti, GLP-1 agonisty nebo pioglitazon, u pacientů s cirhózou inzulin.

Zdroj: ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. On behalf of the American Diabetes Association. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1; 46(Suppl 1): S49-S67.

Vyšší dávky perorálního semaglutidu u obézních a obézních diabetiků

Podle výsledků dvou studií by mohly být u obézních pacientů terapeutickou možností vyšší dávky perorálního semaglutidu, než jsou v současné době schválené (tj. > 14 mg/den). Ve studii OASIS u dospělých s nadváhou nebo obezitou bez DM2 vedl p.o. semaglutid v dávce 25 mg nebo 50 mg/den k většímu a klinicky významnému snížení tělesné hmotnosti než placebo (za 68 týdnů pokles hmotnosti o 15,1 % vs. o 2,4 %). Výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků byl při vysokých dávkách semaglutidu vyšší než při dávce 14 mg/den. Byly ale mírné až střední závažnosti. Ve studii PIONEER PLUS prokázal p.o. semaglutid v dávce 25 mg nebo 50 mg u pacientů s nedostatečně kompenzovaným DM2 a nadvá-



hou nebo obezitou superioritu z hlediska poklesu HbA_{1c} a tělesné hmotnosti v porovnání s dávkou 14 mg/den. U vyšších dávek nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní signály.

Zdroj: Aroda VR, Aberle J, Bardtrum L, et al. Efficacy and safety of once-daily oral semaglutide 25 mg and 50 mg compared with 14 mg in adults with type 2 diabetes (PIONEER PLUS): a multicentre, randomised, phase 3b trial. *Lancet*. 2023 Jun 23: S0140-6736(23)01127-3.

Výsledky studie SURMOUNT-2 s tirzepatidem

Tirzepatid podávaný v dávce 10 nebo 15 mg 1x týdně s.c. vedl u 938 dospělých s DM2 (HbA_{1c} 53–86 mmol/mol) s nadváhou nebo obezitou (BMI > 27 kg/m²) k bezpečnému snížení tělesné hmotnosti o 12,8, resp. 14,7 % během 72 týdnů v porovnání s poklesem o 3,2 % při podávání placebo. Ve skupinách s tirzepatidem byly častější gastrointestinální nežádoucí účinky. K vysazení léčby vedly ale jen u 5 % pacientů. Výsledky byly publikovány již i v časopise *Lancet*.

Zdroj: Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al. SURMOUNT-2 investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Jun 26: S0140-6736(23)01200-X.

Semaglutid + cagrilintid v léčbě obézních diabetiků 2. typu

V *Lancetu* byly publikovány také výsledky menší 32týdenní studie fáze II, ve které bylo současně podávání dlouhodobě působícího analogu amylinu, cagrilintidu, s GLP-1 agonistou, semaglutidem, u 92 pacientů s DM2 a nadváhou/obezitou (BMI > 27 kg/m²) spojeno s významně větším snížením tělesné hmotnosti a lepšími výsledky glykemické kompenzace než podávání každé z účinných látek samostatně. Pokles HbA_{1c} a glykemie nalačno byl významně větší při kombinované léčbě při porovnání s monoterapií cagrilintidem, nikoli při porovnání s monoterapií. Redukce tělesné hmotnosti byla významně větší při kombinaci obou látek (–15,6 % tělesné hmotnosti) než při monoterapii semaglutidem (–5,1 %) či monoterapií cagrilintidem (–8,1 %), (obě $p < 0,0001$). Čas v cílovém rozmezí glykemie (3,9–10,0 mmol/l) dosáhl po 32 týdnech 88,9 % s kombinací obou látek, 76,2 % se semaglutidem a 71,7 % s cagrilintidem. Nežádoucí příhody byly hlášeny u 68 % účastníků s kombinovanou léčbou, u 71 % se samotným semaglutidem a u 80 % se samotným cagrilintidem. Nejčastěji šlo o mírné nebo středně těžké gastrointestinální účinky. Nebyl hlášen žádný případ hypoglykemie stupně 2 nebo 3.

Zdroj: Frias JP, Deenadayalan S, Erichsen L, et al. Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2.4 mg with once-weekly semaglutide 2.4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, dou-

ble-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2023 Jun 23: S0140-6736(23)01163-7.

Retatrutid – trojitý agonista hormonálního receptoru GLP-1, GIP a GCGR receptorů pro léčbu obezity

Experimentální lék retatrutid disponuje agonistickými účinky proti 3 klíčovým hormonům ovlivňujícím příjem stravy a metabolismus v jedné molekule. Ve 2 studiích fáze II prezentovaných na kongresu ASCO 2023 vedl při s.c. podávání 1x týdně k bezpečnému a dosud nevídanému poklesu tělesné hmotnosti u jedinců s obezitou či nadváhou s DM2 i bez diabetu. První z randomizovaných, dvojitě zaslepených studií porovnávala retatrutid v různém dávkování s placebem a s dulaglutidem (1,5 mg 1x týdně) u 281 obézních pacientů s DM2. Po 24 a 36 týdnech byl pokles HbA_{1c} významně větší ($p < 0,0001$) než u placebo ve všech skupinách s retatrutidem kromě nejnižší dávky a významně větší než u dulaglutidu při dávce retatrutidu eskalované na 8 mg ($p = 0,0019$) a na 12 mg ($p = 0,0002$). Od dávky 4 mg vedl retatrutid k významně většímu poklesu tělesné hmotnosti než placebo ($p = 0,0017$ nebo $p < 0,0001$) i dulaglutid (všechna $p < 0,0001$). Nežádoucí účinky, většinou mírná až středně závažná nauzea, zvracení a průjem, se vyskytly u 35 % pacientů s retatrutidem, 13 % s placebem a 35 % s dulaglutidem. Druhá studie, kontrolovaná placebem, zařadila obézní jedince (BMI > 30 kg/m² nebo > 27 kg/m² + onemocnění související s nadváhou) bez diabetu. Po 24 týdnech bylo zjištěno významně větší procentuální snížení tělesné hmotnosti ve všech skupinách s retatrutidem a pokles pokračoval i po 48 týdnech, kdy se s retatrutidem hmotnost snížila o 8,7 % při dávce 1 mg, o 17,1 % při dávce 4 mg, o 22,8 % při dávce 8 mg a o 24,2 % při dávce 12 mg v porovnání s poklesem o 2,1 % u placebo. Nežádoucí GIT účinky u retatrutidu byly částečně potlačeny při nižší iniciační dávce s následnou eskalací. Výzkum léku bude pokračovat ve studiích fáze III.

Zdroje:

1. Rosenstock J, Frias J, Jastreboff AM, et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA. *Lancet*. 2023 Jun 26: S0140-6736(23)01053-X.
2. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, et al; Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity – A Phase 2 Trial. *N Engl J Med*. 2023 Jun 26.

Orforglipron – nový perorální GLP-1 agonista pro léčbu obezity a diabetu 2. typu

Dalším zkoušeným lékem s velmi slibnými výsledky prezentovanými na kongresu ASCO 2023 je orforglipron, ne-



peptidový GLP-1 RA podávaný 1x denně perorálně, s jídlem i bez jídla. Při léčbě DM2 a obezity vykázal ve 2 studiích fáze II účinnost srovnatelnou s dosud schválenými injekčními a p.o. agonisty GLP-1. Do první z nich bylo zařazeno 272 obézních jedinců bez diabetu. Byli randomizováni ke 4 dávkám orforglipronu nebo placebo a léčeni za dvojité zaslepených podmínek. Po 26 týdnech dosáhl pokles tělesné hmotnosti 8,6–12,6 % u jednotlivých dávek orforglipronu a 2,0 % u placebo, po 36 týdnech 9,4–14,7 % u orforglipronu a 2,3 % u placebo. Užívání orforglipronu navíc vedlo ke zlepšení kardiometabolických parametrů. Bezpečnostní profil odpovídal jiným GLP-1 agonistům. Nejčastější nežádoucí účinky byly gastrointestinální a vedly k vysazení léčby u 10–17 % pacientů. Ve druhé randomizované, dvojité zaslepené studii byl orforglipron v různých dávkách (3–45 mg/den) včetně

2 eskalačních režimů porovnáván s placebem a s dulaglutidem (1,5 mg/týden) u 569 pacientů s DM2 a BMI > 23 kg/m² bez omezení stravy. Po 26 týdnech bylo s orforglipronem od dávky 12 mg/den dosaženo významně většího poklesu HbA_{1c} a tělesné hmotnosti než s placebem nebo dulaglutidem. Nežádoucí příhody byly podobné jako u jiných GLP-1 agonistů. Publikace v prestižních časopisech neminula ani tyto výsledky.

Zdroje:

1. Wharton S, Blevins T, Connery L, et al; GZGI Investigators. Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity. *N Engl J Med.* 2023 Jun 23.
2. Frias JP, Hsia S, Eyde S, et al. Efficacy and safety of oral orforglipron in patients with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, dose-response, phase 2 study. *Lancet.* 2023 Jun 23; S0140-6736(23)01302-8.

Komentář

V posledních letech dochází k prudkému rozvoji farmakoterapie obezity. Úspěšný je injekční liraglutid (Saxenda) podávaný jednou denně, semaglutid (Wegovy) podávaný injekčně jednou týdně, který snad bude u nás dostupný během podzimu 2023, i ještě účinnější injekční tirzepatid (Mounjaro) podávaný rovněž 1x týdně, který bude dostupný v novém roce. Tyto léky jsou dnes efektivnější než restriktivní výkony bariatrické chirurgie a konkurují i výkonům bypassovým – zde se zdá, že tito pacienti budou v určité fázi po výkonu tyto léky potřebovat a z těchto léků profitovat.



I když aplikace jedné injekce týdně pacienty nezatěžuje, je přece jen léčba jednou tabletou denně výhodnější. Orální semaglutid (Rybelsus) je velkým úspěchem v dosažení vstřebávání peptidu. Nemá však dosud data pro léčbu obezity a rovněž v praxi vadí složitá léčba, kdy musí být podáván odděleně od ostatních léků, které pacienti užívají; obvykle např. hypolipidemika, antihypertenziva a další.

Tak, jako k léčbě inzulinem existuje u diabetiků 2. typu alternativa podání antidiabetik zvyšujících citlivost na inzulin, bylo jen otázkou času, než budou nalezeny nízkomolekulární nepeptidové léky působící na receptor GLP-1.

Na letošních kongresech ECO, ASCO a ADA zaznělo několik přednášek o prvních studiích s orforglipronem. Sám jsem vyslechl přednášku o studiích fáze I na Evropském obezitologickém kongresu v Dublinu v květnu 2023. Sál s úžasem sledoval, jak velkých poklesů hmotnosti bylo ve studii fáze I u obézních pacientů dosaženo. Zde publikovaná studie fáze II výsledky potvrzuje. Po 26 týdnech dosáhl pokles tělesné hmotnosti 8,6–12,6 %. To je opravdu zajímavý výsledek. Užívání orforglipronu navíc vedlo ke zlepšení kardiometabolických parametrů. Bezpečnostní profil odpovídal jiným GLP-1 agonistům. Nejčastější nežádoucí účinky byly gastrointestinální. V podobné studii u diabetiků 2. typu (Frias JP, Hsia S, Eyde S, et al. v témže čísle *Lancetu*) bylo provedeno srovnání s dulaglutidem. Bylo dosaženo většího poklesu hmotnosti než po dulaglutidu.

I když od studií fáze II ke schválení léků do praxe je ještě daleko, je pravděpodobné, že účinná a snadná léčba obezity ovlivněním GLP-1 receptoru tabletami vstoupí do několika let do praxe.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA
III. interní klinika – klinika endokrinologie
a metabolismu, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova
a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

TECHNOLOGIE V DIABETOLOGII

The background features a dynamic, abstract composition of overlapping, curved lines and geometric shapes in vibrant red and green. The lines appear to flow from the top right towards the bottom left, creating a sense of movement and depth. The overall aesthetic is modern and technological, with a clean, white background that allows the colorful elements to stand out.

19.–21. 10. 2023

PARKHOTEL CONGRESS CENTER PLZEŇ

www.technologieDIA.cz • www.gsymposion.cz

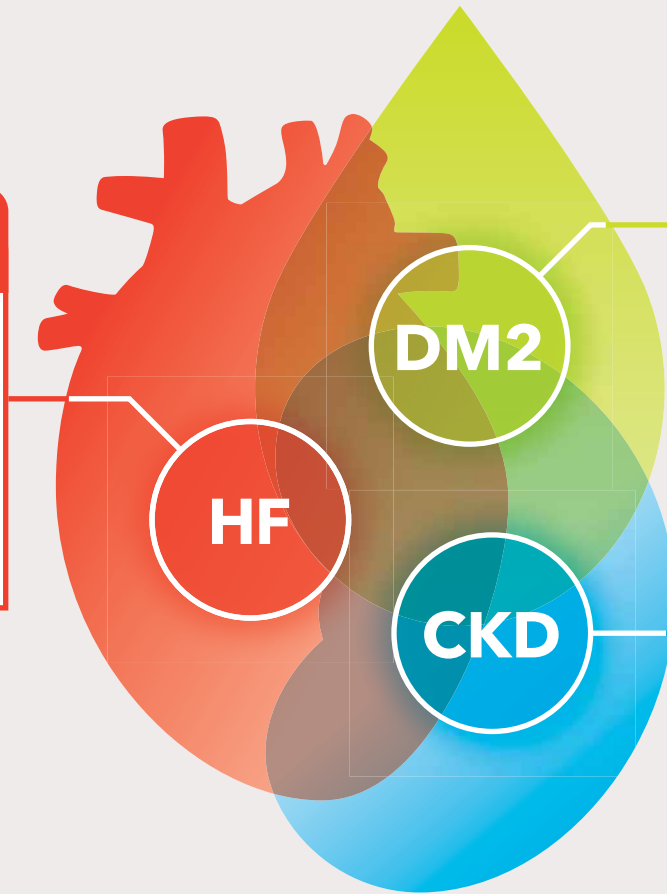
UDĚLEJTE PRO SVÉ PACIENTY VÍCE ZVOLTE FORXIGU

3 v 1^{*}


forxiga
(dapagliflozin)

NOVINKA

Forxiga nově
schválena
pro léčbu HF
v celém spektru
ejekční frakce¹



**Chrání srdce
a ledviny před
komplikacemi
diabetu¹**

**První a jediný
gliflozin hrazený
pro léčbu
pacientů s CKD
bez ohledu na
přítomnost DM2²⁻⁵**

CKD – chronické onemocnění ledvin; DM2 – diabetes mellitus 2. typu; HF – srdeční selhání.

* Forxiga je indikována k léčbě: – dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním, – dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších při nedostatečné kontrole diabetu mellitu 2. typu jako přídatná léčba k dietě a fyzické aktivitě, – dospělých pacientů s CKD.

LP Forxiga lze nasadit ve všech indikacích při eGFR ≥ 25 ml/min, limit pro vysazení není stanoven.

Reference: 1. SPC LP Forxiga [datum revize textu 19.5.2023]. 2. WWW.SUKL.CZ: Detail léčivého přípravku Forxiga - Ceny a úhrady [online] [cit. 2023-01-09]. 3. WWW.SUKL.CZ: Detail léčivého přípravku Jardiance - Ceny a úhrady [online] [cit. 2023-01-09]. 4. WWW.SUKL.CZ: Detail léčivého přípravku Invokana - Ceny a úhrady [online] [cit. 2023-01-09]. 5. WWW.SUKL.CZ: Detail léčivého přípravku Steglatro - Ceny a úhrady [online] [cit. 2023-01-09].

Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA® 10 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: Dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 10 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktosy. **Terapeutické indikace:** Diabetes mellitus 2. typu (DM2) – u dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších - jako přídatná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykémie - jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance; - jako přídatná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě DM2. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykémie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Srdeční selhání (SS)** – k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním. **Chronické onemocnění ledvin (CKD)** – k léčbě dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulímem nebo inzulínovými sekretagogy, lze uvažovat o jejich snížení dávce, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Přípravek se podává perorálně, jednou denně, kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo. Tablety se polykají celé. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Není nutná úprava dávky s ohledem na funkci ledvin. Nedoporučuje se zahájit léčbu dapagliflozinem u pacientů s eGFR < 25 ml/min. Účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy závisí na funkci ledvin, a je snížena u pacientů s eGFR < 45 ml/min a pravděpodobně chybí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a je třeba zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykémie. Dapagliflozin se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu. Nedoporučuje se upravovat dávku dle věku. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opatření je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolaný dapagliflozinem představovat riziko. U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni s ohledem na riziko DKA. Více informací viz SPC. Pokud se vyskytnou známky nebo symptomy ketoacidózy, mají být pacienti poučeni, aby si změřili hladiny ketonů. Po uvedení přípravku SGLT2i na trh byly u pacientů hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (Fournierova gangréna) – jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladnou léčbu a je třeba poučit pacienta. Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšením rizikem infekcí močových cest. Zkušenosti s dapagliflozinem u pacientů se SS ve třídě IV podle NYHA jsou omezené. *Pacienti s infiltrativní kardiomyopatií nebyli studováni. Nejsou žádné zkušenosti s dapagliflozinem v léčbě CKD u pacientů bez diabetu, kteří nemají albuminurii. Pacienti s albuminurií mohou mít z léčby dapagliflozinem větší prospěch. Ve studiích pacientů s DM2 s SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. Starší pacienti (≥ 65 let) mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece. Pacienti léčení dapagliflozinem budou mít pozitivní výsledek testu na glukózu v moči, což je dáno mechanismem účinku léčivé látky. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Nedoporučuje se monitorovat glykémii metodou stanovení 1,5-AG, neboť měření není u pacientů užívajících SGLT2i spolehlivé. Dapagliflozin může zvyšovat renální exkreci lithia a hladina lithia v krvi se může snížit, koncentrace lithia v séru se má kontrolovat častěji. **Těhotenství a kojení:** Nejsou dostupné údaje o použití dapagliflozinu u těhotných žen. Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit. Není známo, zda se dapagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Forxiga nemá žádný vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykémie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulímem. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly infekce pohlavních orgánů, výskyt hypoglykémii byl srovnatelný s placebem, jejich frekvence se zvýšila při kombinaci se SU či inzulímem. Dalšími častými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, závrata, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidemie a vyrážka. Méně časté jsou plísňové infekce, objemová deplece, žízeň, zácpa, sucho v ústech, nykturie, vulvovaginální pruritus, pruritus genitálu, zvýšený kreatinin či zvýšená močovina v krvi, snížená tělesná hmotnost, vzácně DKA (při použití u DM2), velmi vzácně angioedém, tubulointersticiální nefritida. U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangrény. Celkový bezpečnostní profil dapagliflozinu u pacientů s SS a CKD odpovídá známému bezpečnostnímu profilu dapagliflozinu. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevýžaduje se. **Druh obalu a velikost balení:** A1/A1 blistr, 28 a 98 potahovaných tablet v neperforovaných kalendářních blistrech; 30x1 a 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/11/21795/007-008, EU/11/21795/009-010. **Datum revize textu:** 19. 5. 2023.

*Všimněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku.

© AstraZeneca 2023. Registrovaná ochranná známka FORXIGA je majetkem AstraZeneca plc. Referenční číslo dokumentu: 19052023API. Přípravek Forxiga 10 mg je v ČR hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, pouze na lékařský předpis. Na trhu nemusí být aktuálně dostupná všechna balení. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111; <http://www.astrazeneca.cz>.

CZ-4987 | Datum přípravy: 9/2023

AstraZeneca Czech Republic s.r.o. | U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice | tel.: +420 222 807 111 | www.astrazeneca.cz


AstraZeneca