



Přehledový článek | Review article

Nová antidiabetika a kardiovaskulární bezpečnost ve světle klinických studií

(New antidiabetics and cardiovascular safety in the light of clinical trials)

Markéta Ječmenová^a, Jan Václavík^b, Miloš Tábořský^b

^a InterMedCare s.r.o., Brno

^b I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:
Vložen do systému: 4. 2. 2019
Přijat: 5. 3. 2019
Dostupný online: 19. 11. 2019

Klíčová slova:

Glifloziny
Gliptiny
Infarkt myokardu
Inhibitory DPP-4
Kardiovaskulární bezpečnost
Kardiovaskulární příhody
Renální bezpečnost
Srdeční selhání

SOUHRN

Diabetes mellitus 2. typu je metabolické onemocnění významně zvyšující kardiovaskulární riziko a zároveň jsou pacienti s diabetem ve vyšší míře ohroženi kardiovaskulárními (KV) příhodami, srdečním selháním a chronickým onemocněním ledvin. Tento přehledový článek shrnuje významné klinické studie od UKPDS, DCCT a ACCORD až po nejnovější kardiovaskulární studie s novými skupinami antidiabetik – inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4), analoga peptidu 1 podobného glukagonu (GLP-1) a inhibitory sodíko-glukózoového kotransportéru 2. typu (SGLT2, glifloziny). U každé studie je diskutováno ovlivnění jednotlivých kardiovaskulárních výsledných ukazatelů a přidružených onemocnění a také případné renální benefity z léčby. Všechny studie s inhibitory DPP-4, inhibitory SGLT2 a analogy GLP-1 prokázaly non-inferioritu těchto nových léčiv v ovlivnění primárního KV cíle, a tím i jejich kardiovaskulární bezpečnost. Některé nedávné studie s agonisty receptoru pro GLP-1 a inhibitory SGLT2 ale také navíc prokázaly kardiovaskulární protektivitu a vedly ke snížení výskytu KV příhod. Došlo proto ke změnám doporučení Americké diabetologické společnosti (ADA) a Evropské diabetologické společnosti (EASD) pro léčbu pacientů s diabetes mellitus 2. typu. U pacientů s diabetem a již manifestním KV nebo renálním onemocněním by měly být upřednostněny léky ze skupiny inhibitorů SGLT2 a agonistů receptoru pro GLP-1.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Diabetes mellitus type 2 is a metabolic disease increasing cardiovascular risk. At the same time, the patients with type 2 diabetes are at a greater risk of cardiovascular events, heart failure and chronic renal disease. This review summarizes clinical trials from UKPDS, DCCT and ACCORD till the most recent trials for the new antidiabetics focused on a cardiovascular safety – DPP4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP-1 analogues. The overview discusses the particular cardiovascular outcomes, comorbidities and potential renal benefits from the treatment. All new antidiabetic agents were non-inferior with respect to primary cardiovascular outcome, thus proved the cardiovascular safety. Moreover, some of the latest studies with GLP-1 agonists and SGLT2 inhibitors proved cardiovascular protectivity and led to a lower rate of cardiovascular events. These findings resulted in changes in the Guidelines of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). The SGLT2 inhibitors and GLP-1 agonists should be preferred in the group of patients with type 2 diabetes with established cardiovascular or renal disease with respect to new evidence.

Keywords:

Cardiovascular events
Cardiovascular safety
DPP4 inhibitors
Gliflozines
Gliptins
Heart failure
Myocardial infarction
Renal safety

Adresa pro korespondenci: MUDr. Markéta Ječmenová, InterMedCare s.r.o., Mendlovo náměstí 17, 603 00 Brno, e-mail: mjecmenova@gmail.com
DOI: 10.33678/cor.2019.008

Tento článek prosím citujte takto: Ječmenová M, Václavík J, Tábořský M. Nová antidiabetika a kardiovaskulární bezpečnost ve světle klinických studií. Cor Vasa 2019;61:e588–e597.



Úvod

Diabetes mellitus je skupina metabolických onemocnění charakterizovaných hyperglykemií vznikající v důsledku defektů inzulínové sekrece, poruchy účinku inzulínu v cílových tkáních nebo kombinace obojího.¹

Dlouhodobá hyperglykemie akceleruje rozvoj aterosklerózy, a tím se stává jedním z klíčových faktorů v rozvoji cévních komplikací diabetu. Léčba hyperglykemie je základním kamenem prevence vzniku jak mikrovaskulárních (nefrologických, neurologických a očních komplikací), tak makrovaskulárních komplikací (ateroskleróza koronárních tepen, vznik infarktu myokardu [IM] a cévní mozkové příhody [CMP]). Dalšími rizikovými faktory vzniku těchto komplikací, které se navzájem potencují, zejména u diabetiků 2. typu, jsou také arteriální hypertenze, dyslipidemie, inzulínová rezistence a obezita.^{2,3}

Výskyt obezity a zhoršující se životní styl přispívá k nárůstu incidence diabetu 2. typu. Již samotná obezita je rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění. Plíživý začátek a chybějící prezentace typickými akutními komplikacemi jako u diabetu 1. typu ztěžuje diagnostiku diabetes mellitus 2. typu (DM2T) a zapříčiňuje „poddiagnostikovanost“ DM2T.⁴ Pacienti hospitalizovaní pro akutní infarkt myokardu mají vysokou prevalenci diabetu, proto řada studií doporučuje screening prediabetu a diabetu pacientů přijatých pro akutní koronární syndrom.⁵

Diabetes mellitus významně zvyšuje kardiovaskulární (KV) riziko dvoj- až čtyřnásobně ve srovnání se zdravou populací⁶ a zároveň kardiovaskulární komplikace jsou nejčastější příčinou úmrtí nemocných s diabetem a signifikantně ovlivňují mortalitu a morbiditu těchto pacientů.⁷

Přehled základních studií: DM a kardiovaskulární onemocnění

Již studie UKPDS v roce 1998 prokázala pozitivní vliv těsné kompenzace diabetu na mikrovaskulární komplikace, avšak zdůrazňuje, že k ovlivnění kardiovaskulárního rizika dochází pozvolna a s prodlevou. UKPDS (The UK Prospective Diabetes Study, 1998) byla první multicentrickou, randomizovanou studií zkoumající účinky intenzivní kontroly diabetu na pacientech s nedávnou diagnózou DM2T. Pacienti byli randomizováni do konvenční a intenzifikované větve a sledováni po dobu deseti let. Výsledkem byl pokles glykovaného hemoglobinu u pacientů s intenzifikovaným režimem (o 11 % během deseti let) ve srovnání s konvenční větví, kde nebyla pozorována signifikantní změna v glykovaném hemoglobinu. Pacienti léčení intenzivním schématem měli méně makrovaskulárních komplikací, ačkoli tento pokles nebyl statisticky významný.⁸

Studie VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial, 2009) také zkoumala vliv těsné kompenzace pacientů s DM2T. Populace, jak již název studie napovídá, se skládala ze starších mužů (průměrný věk 60,4 roku) s průměrným glykovaným hemoglobinem 9,4 % (12,4 mmol/l) a průměrnou dobou trvání onemocnění 11,5 roku. Pacienti byli randomizováni do větve s konvenční a intenzifikovanou léčbou. Studie prokázala přínos těsné kompenzace pro pacienty s krátkou dobou trvání diabetu a s minimálním

vstupním poškozením koronárních tepen (hodnoceno kalciovým skórem).⁹

Studie ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease-PreterAx and DiamicroN Controlled Evaluation, 2009) s gliclazidem, metforminem a inzulínem zahrnovala pacienty s již rozvinutými mikro- i makrovaskulárními komplikacemi. Neprokázala zvýšení rizika nežádoucích účinků těsné kompenzace na mortalitu a incidenci ischemické choroby srdeční (ICHS). Intenzivní kompenzace redukovala výskyt diabetické nefropatie o 20 %.¹⁰

Studie ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes, 2010) porovnávala intenzivní s konvenční léčbou diabetu, intenzivní vs. standardní terapii arteriální hypertenze a fenofibrát s placebem versus statinovou terapií. V této studii byla předčasně ukončena větev s intenzivně léčenými pacienty pro jejich zvýšenou celkovou mortalitu a mortalitu z KV příčin (v roce 2008). Důvodem bylo nejspíš nevhodné uspořádání studie: dřívější závažné epizody hypoglykemie (jakožto významné riziko mortality) se ve skupině s intenzivní terapií hyperglykemie vyskytovaly třikrát častěji. Celková mortalita byla i v intenzivně intervenované skupině ve studii ACCORD nižší než ve studii UKPDS.¹¹

Intervenční studie DCCT (Diabetes Control and Complications Trial, 1993) testovala hypotézu, zda jsou komplikace DM1T preventabilní a dají-li se oddálit. Navazující observační studie EDIC (The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, 2005) sledovala po 17 letech výsledky intervencí studie DCCT a komplikace (vč. kardiovaskulárních) v pokročilých stádiích diabetu. Skupina s intenzivní kontrolou glykemie měla o 70 % nižší výskyt mikrovaskulárních komplikací (zejména retinopatie) a v navazující studii EDIC redukcí kardiovaskulárních příhod (IM, anginy pectoris [AP], CMP, úmrtí a revaskularizace) o 42 % ($p = 0,02$) a snížení rizika IM, CMP a úmrtí o 57 % ($p = 0,02$). Naopak příliš agresivní léčba hyperglykemie u diabetiků s pokročilými komplikacemi a již manifestním kardiovaskulárním onemocněním riziko úmrtí z KV příčin zvyšuje, pravděpodobně v souvislosti s výskytem hypoglykemií. Zároveň studie prokázala přetrvávající efekt iniciační intenzifikované terapie v počáteční fázi diabetu i po přerušení intenzifikované léčby, fenomén označovaný jako glykemická paměť.^{12,13}

Výše uvedené studie prokázaly snížení mikrovaskulárních komplikací při intenzivní hyperglykemické léčbě, avšak efekt těsné kontroly glykemie, zejména z důvodu rizika hypoglykemií, na snížení KV a celkového rizika byl považován za rozporuplný. Riziko hypoglykemií dle studie ACCORD zvyšovalo celkovou mortalitu. Na druhou stranu studie DCCT a navazující EDIC prokázaly efekt intenzivní kontroly diabetu jak na mikrovaskulární, tak na makrovaskulární komplikace. Pouze studie UKPDS zahrnovala pacienty s nedávno diagnostikovaným diabetem, ostatní výše zmíněné studie zahrnuly pacienty s délkou trvání diabetu 9–11 let. Ukázalo se, že je zapotřebí začít s intenzivní léčbou diabetu již od počátku diagnózy DM2T v době, kdy ještě nejsou rozvinuté makrovaskulární komplikace a další rizikové faktory KV komplikací. Pokud zahájíme léčbu DM2T s odstupem času, je možné ovlivnit mikrovaskulární, ale nikoli již tak výrazně makrovaskulární komplikace. Čím dříve začneme s léčbou DM2T, tím větší je šance na snížení kardiovaskulárních rizik.

Nová antidiabetika

Zejména po publikaci výsledků studie ACCORD a metaanalýz klinických studií s rosiglitazonem doporučily regulační úřady (americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv [FDA] a Evropská léková agentura [EMA]) nová pravidla po ověřování bezpečnosti nových antidiabetik. Při výběru vhodného antidiabetika by neměl být zvažován pouze účinek na kontrolu glykémie, ale též účinek na kardiovaskulární riziko, které by nemělo být antidiabetickou léčbou zhoršeno, ale v lepším případě dokonce redukováno společně s kardiovaskulární morbiditou a mortalitou z KV příčin.¹⁴

Gliptiny

Gliptiny inhibují aktivitu dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4), enzymu, který rozkládá hormon GLP-1 (peptid 1 podobný glukagonu), jenž je produkován v L-buňkách tenkého střeva.¹⁵ Z tohoto důvodu se tato skupina antidiabetik také nazývá inhibitory DPP-4. Při léčbě gliptiny se zvyšuje koncentrace endogenně produkovaného GLP-1 na dvojnásobek až trojnásobek. Výsledkem je znovunastolení fyziologických poměrů v regulaci metabolismu u pacientů s diabetem 2. typu, u nichž byl prokázán defekt inkretinové osy.¹⁶ U gliptinů byl experimentálně pozorován pozitivní KV efekt na zpomalení progresu endotelové dysfunkce, aterogenezi, ovlivnění krevního tlaku, lipidového spektra a celkové kardioprotekce. Realita je ovšem sporná. SPC gliptinů upozorňuje na vyšší opatrnost při užití u pacien-

tů ve funkční třídě NYHA III–IV. Přehled studií s gliptiny je uveden v tabulce 1.

Ve studii **SAVOR-TIMI 53** (saxagliptin, Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus, 2013) byli randomizováni pacienti s DM2T s vysokým rizikem kardiovaskulární příhody nebo ti, kteří již tuto příhodu měli v anamnéze (16 492 osob). Medián trvání diabetu dosahoval 10,3 roku, průměrný vstupní glykovaný hemoglobin byl 8,0 % (10,1 mmol/l). Studie neprokázala zhoršení ani redukci primárního kompozitního kardiovaskulárního cílového ukazatele (úmrtí z KV příčin, IM, CMP), tedy prokázala non-inferioritu.¹⁷ Saxagliptin je asociován se signifikantním zlepšením kontroly glykémie (glykovaný hemoglobin byl na konci nižší o 0,3 %) a redukcí mikroalbuminurie, avšak překvapivým výsledkem byl statisticky významný nárůst hospitalizací pro srdeční selhání (27 %) a vyšší incidence nezávažných hypoglykemií (15,3 % vs. 13,4 %). Výskyt srdečního selhání se však neprojevil na celkovém bezpečnostním profilu a je stále předmětem diskusí. Makrovaskulární komplikace, na rozdíl od mikrovaskulárních – reprezentovaných albuminurií, nebyly ovlivněny nejspíše pro krátkou dobu sledování. Ve srovnání s placebem nebyl pozorován vyšší výskyt akutní pankreatitidy nebo karcinomu pankreatu.^{17–19}

Ve studii **EXAMINE** (alogliptin, EXamination of Cardiovascular outcomes with alogliptin versus standard of care in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome, 2013) bylo randomizováno 5 380 pacientů s DM2T s anamnézou nedávné hospitalizace pro

Tabulka 1 – Přehled klinických studií s inhibitory DPP-4

	SAVOR-TIMI 53	EXAMINE	TECOS	CARMELINA	CAROLINA
Lék	Saxagliptin	Alogliptin	Sitagliptin	Linagliptin	Linagliptin vs. glimepirid
Publikováno	2013	2013	2015	2018	(2019)
Počet pacientů	16 492	5 380	14 735	6 979	6 042
Medián věku (let)	65,1	61,0	> 50	65,9	64,0
Vstupní glykovaný Hb (%)	8,0 %	8,0 %	8,0 %	8,0 %	7,2 %
(mmol/mol)	64	64	64	64	55
Délka sledování (roky)	2,1	1,5	3	2,2	2
Ovlivnění KV cílových ukazatelů					
MACE	–1 %	–4 %	–1	+2 %	–
Úmrtí z KV příčin	+3 %	–21 %	+3 %	–4 %	–
Jakékoli úmrtí	+11 %	–12 %	+1 %	+2 %	–
Infarkt myokardu	–5 %	+8 %	–5 %	+12 %	–
Ischemická cévní mozková příhoda	+11 %	–9 %	–3 %	–9 %	–
Hospitalizace pro srdeční selhání	+27 %*	0	0	–10 %	–
Hospitalizace pro nestabilní AP	+19	–	–10 %	–13 %	–
Ovlivnění jiných než kardiovaskulárních cílových ukazatelů					
Retinopatie	–	–	–	–27 %	–
Nové/zhoršující se onemocnění ledvin	+8 %	0	–	–2 %	–
Hospitalizace pro hypoglykémii	+22 %	–	+13 %		–

AP – angina pectoris; Hb – hemoglobin; KV – kardiovaskulární; MACE – závažná nežádoucí kardiovaskulární příhoda.

* $p < 0,05$ pro inferioritu oproti placebu.

akutní IM nebo nestabilní anginu pectoris (NAP). Medián věku byl 61 let, průměrný glykovaný hemoglobin 8,0 % (10,1 mmol/l). Výsledkem studie bylo splněno kritérium non-inferiority, primární složený kardiovaskulární cílový ukazatel byl v léčené větvi 11,3 % vs. v kontrolní s placebem 11,8 %. Větev s alogliptinem měla snížený glykovaný hemoglobin o 0,36 %. Výskyt nežádoucích účinků (akutní pankreatitida, hypoglykemie) byl v obou větvích stejný, nebyl zaznamenán větší výskyt hospitalizací pro srdeční selhání. Studie byla předčasně ukončena (18 měsíců) pro celkově vysokou incidenci KV příhod (11 %).²⁰

Studie **TECOS** (sitagliptin, Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin, 2015) neprokázala zvýšení rizika úmrtí z jakékoli příčiny (kardiovaskulárních ani jiných než kardiovaskulárních). Sitagliptin nezvýšil kardiovaskulární riziko, nezvýšil ani výskyt hospitalizací pro srdeční selhání (3,1 % pro obě skupiny). Primární cílový ukazatel (úmrtí z KV příčin, IM, CMP, hospitalizace pro NAP) byl ve skupině se sitagliptinem dosažen u 11,4 % vs. 11,6 % v placebové skupině. Sekundární složený cílový ukazatel (IM, úmrtí z KV příčin, CMP) potvrdil první výsledek (HR 0,99; 95% CI: 0,89–1,11; $p < 0,001$). Studie tedy potvrdila non-inferioritu v obou případech. Nebylo pozorováno zvýšení hypoglykemických příhod. Ačkoli byl ve skupině se sitagliptinem pozorován zvýšený výskyt akutní pankreatitidy, nebyl statisticky signifikantní. Ve studii nedošlo k ovlivnění celkové mortality (7,5 % vs. 7,3 % v placebové skupině).²¹

Ve studiích **TECOS** stejně jako v **SAVOR-TIMI** a **EXAMINE** tedy byla prokázána kardiovaskulární bezpečnost. Studie **SAVOR-TIMI** ukázala neočekávaný nárůst hospitalizací pro srdeční selhání v saxagliptinové skupině (HR 1,27; 95% CI 1,07–1,51). Ve studii **EXAMINE** byl nesignifikantní nárůst hospitalizací pro srdeční selhání (HR 1,19; 95% CI 0,90–1,58),²² avšak *post-hoc* analýza neprokázala negativní efekt alogliptinu na složený KV cílový ukazatel a hospitalizace z důvodu srdečního selhání (HR 1,00, 95% CI 0,82–1,21) a ani koncentrace natriuretického peptidu typu B (BNP) se v obou skupinách nelišily.²³ Studie **TECOS** tak jasně prokázala, že se nejedná o nežádoucí účinek s class efektem.

Nedávno publikovaná studie **CARMELINA** (linagliptin, Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, listopad 2018) prokázala během svého 2,2letého sledování non-inferioritu v primárním složeném kardiovaskulárním cílovém ukazateli (úmrtí z KV příčiny, nefatální IM, nefatální CMP): 12,4 % vs. 12,1 % placebová skupina (HR 1,02; 95% CI 0,89–1,17; $p < 0,001$). Následující testování pro superioritu nebylo statisticky signifikantní ($p = 0,74$). Studie se zaměřila na pacienty ve vysokém KV riziku a pacienty s chronickým onemocněním ledvin – 74 % účastníků studie (snížená glomerulární filtrace, avšak byli vyloučeni pacienti s terminálním selháním ledvin s mikro- a makroalbuminurií). Pacienti s chronickým onemocněním ledvin byli ve všech předchozích studiích vyloučeni ze studie.²⁴ Sekundárním cílovým ukazatelem studie byly nefrologické komplikace (terminální selhání ledvin, úmrtí z důvodu renálního selhání, pokles v glomerulární filtraci [GFR] o 50 %), které se nelišily u pacientů ve větvi s linagliptinem a placebem (renální složený cílový ukazatel 9,4 % vs. 8,8 % pro placebo). Následující testování

ukázalo rozdílné výsledky ve skupinách dle rozdílné délky trvání diabetu. Progrese albuminurie byla ve skupině s linagliptinem pozorována méně často než ve skupině s placebem (HR, 0,86; 95% CI 0,78–0,95; $p = 0,003$), tento efekt se objevil již ve studiích s jinými inhibitory DPP-4, avšak je diskutováno, zdali není způsoben pouze kontrolou glykemie.²⁵ Studie neprokázala užitek linagliptinu a jeho vliv na sekundární renální kompozitní cílový ukazatel. Hospitalizace z důvodu srdečního selhání se v obou skupinách statisticky významně nelišily (HR, 0,90; 95% CI 0,74–1,08; $p = 0,26$), na rozdíl od studie **SAVOR-TIMI 53**, kde bylo riziko hospitalizace pro srdeční selhání zvýšeno, a podobně jako studie **EXAMINE** a **TECOS** neprokázala žádný efekt na srdeční selhání. Snížení glykovaného hemoglobinu během celé délky studie bylo o 0,36 %, bez zvýšení incidence hypoglykemických událostí (15,9 % vs. 16,4 % placebo). Toto zjištění je zejména důležité pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin.²⁴ Vyšší výskyt hypoglykemií byl dán užíváním sulfonylurey v počátku sledování. Co se týče nežádoucích účinků, ve skupině s linagliptinem byl pozorován větší výskyt numerických pemfigoidů (0,2 % linagliptin vs. 0 % placebo) a potvrzených akutních pankreatitid (0,3 % vs. 0,1 % placebo).²⁶

Stále probíhá studie **CAROLINA** (linagliptin, Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes) testující linagliptin oproti glimepiridu. První výsledky jsou ohlášeny na počátek roku 2019 a očekává se, že dají doporučení ohledně postupu při rozhodování o druhém perorálním antidiabetiku (PAD) po nasazení metforminu.²⁷

Vildagliptin je jediným zástupcem skupiny inhibitorů DPP-4, který nemá velkou randomizovanou studii, není tedy schválen FDA. Má pouze menší studii **VIVID** (Effect of Vildagliptin on Left Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes and Congestive Heart Failure, 2018), která zahrnovala 254 pacientů s DM2T. Ve studii nebyl zaznamenán rozdíl v počtu hospitalizací pro srdeční selhání ani rozdíl v hodnotách EF LK, ale byl signifikantně zvýšen end-diastolický objem LK. Bylo prokázáno snížení BNP a vysloveno podezření na možný efekt inhibitorů DPP-4 na metabolismus NAP.²⁸

Analoga GLP-1

Léčba analogy GLP-1 je založena na stimulaci receptoru pro endogenní GLP-1. Účinně snižuje glykemii, je bezpečná z hlediska rizika hypoglykemie, vede též k poklesu hmotnosti, snížení krevního tlaku a zlepšení lipidogramu. Tato skupina léčiv ovlivňuje najednou několik faktorů podílejících se na KV riziku. Přehled studií s analogy GLP-1 je poskytnut v tabulce 2.

Studie **ELIXA** (lixisenatid, Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome, 2015) zahrnovala pacienty s vyšším KV rizikem (po akutním koronárním syndromu) a s horší kompenzací diabetu. Lixisenatid ovlivní zejména postprandiální glykemii, patří mezi krátkodobě účinné agonisty GLP-1. Má nižší potenciál snížení glykovaného hemoglobinu než liraglutid, který je považován za tzv. zlatý standard. Léčbou lixisenatidem byla prokázána dobrá KV bezpečnost u pacientů s DM2T a recentní koronární příhodou v anamnéze. Studie prokázala non-inferioritu proti placebo pro kompozitní primární cílový ukazatel (úmrtí z KV příčin [HR 0,98; 95% CI 0,78–1,22], nefatální

Tabulka 2 – Přehled klinických studií s analogy GLP-1

	ELIXA	LEADER	EXSCEL	SUSTAIN-6
Lék	Lixisenatid	Liraglutid	Exenatid	Semaglutid
Publikováno	2015	2018	2018	2016
Počet účastníků	6 068	9 340	14 752	3 297
Délka sledování (roky)	2,1	3,5	3,2	2,1
Trvání diabetu (roky)	–	12,8	12	13,9
Vstupní glykovaný Hb (%) (mmol/mol)	7,7 % 61	8,7 % 72	8,0 % 64	8,7 % 72
Ovlivnění KV cílových ukazatelů				
MACE	+2 %	–13 %*	–9 %	–26 %*
Úmrtí z KV příčin	–2 %	–22 %*	–12 %	–2 %
Jakékoli úmrtí	–6 %	–15 %*	–14 %	+5 %
Infarkt myokardu	+3 %	–14 %*	–3 %	–26 %
Ischemická cévní mozková příhoda	+12 %	–14 %	–15 %	–39 %
Hospitalizace pro srdeční selhání	–3 %	–13 %	–6 %	+11 %
Hospitalizace pro nestabilní AP	–	–2 %	–	–18 %
Ovlivnění jiných než KV cílových ukazatelů				
Retinopatie	–	+15 %	–	+76 %*
Nové/zhoršující se onemocnění ledvin	–	–22 %*	–	–36 %*

AP – angina pectoris; Hb – hemoglobin; KV – kardiovaskulární; MACE – závažná nežádoucí kardiovaskulární příhoda.

* $p < 0,05$ pro superioritu oproti placebu.

IM, nefatální CMP nebo hospitalizace pro srdeční selhání [HR 0,96; 95% CI 0,75–1,23]). Neměl vliv na jednotlivé součásti složeného primárního a sekundárního cílového ukazatele, nevedla tedy ke snížení KV příhod.²⁹ Dá se tedy říci, že účinek lixisenatidu na mortalitu z kardiovaskulárních příčin je neutrální a blíží se gliptinům.

Druhá studie s inkretinovým mimetikem, **LEADER** (liraglutid, Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, 2018) prokázala snížení KV rizika. Studie byla uspořádána jako non-inferiorní, zaměřena na KV bezpečnost jako podobné morbiditně mortalitní studie s inhibitory DPP-4. Studie sestávala z 9 340 pacientů s DM2T z 80 % po prodělané KV příhodě (tedy v sekundární prevenci) a 20 % pacientů mělo DM2T s dalším KV rizikovým faktorem. Průměrná délka trvání diabetu v době zařazení do studie byla 12 let s průměrným glykovaným hemoglobinem 8,7 % (11,3 mmol/l); 17,9 % pacientů v době zařazení mělo již manifestní srdeční selhání. Podávání liraglutidu v porovnání s placebem vedlo ke snížení glykovaného hemoglobinu o 0,4 %, poklesu hmotnosti o 2,3 kg a snížení systolického krevního tlaku o 1,2 mm Hg. Kombinovaný KV cílový ukazatel (úmrtí z KV příčin, nefatální IM, nefatální CMP) byl statisticky významně snížen o 13 % ($p = 0,01$). Mortalita z KV příčin celkem poklesla o 22 %, celková mortalita o 15 %. Snížení mikrovaskulárních komplikací bylo zapříčiněno poklesem renálních komplikací o 16 %. Pacienti léčení liraglutidem měli též významně nižší výskyt hypoglykemií než pacienti léčení standardní terapií.³⁰

Studie **EXSCEL** (exenatid, Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, 2018) s galenickou formou exenatidu upravenou pro po-

dávání jedenkrát týdně, prokázala non-inferioritu exenatidu oproti placebu (HR 0,95; 95% CI 0,85–1,07; $p < 0,001$ pro non-inferioritu). Sedmdesát procent pacientů ve studii již mělo anamnézu předchozí KV příhody. Snížení celkové mortality bylo statisticky nevýznamné (6,9 % pro skupinu s exenatidem, 7,9 % pro placebo, HR 0,86; 95% CI 0,77–0,97). Vliv na snížení kardiovaskulárního rizika byl také statisticky nevýznamný (pacienti s exenatidem 11,4 %; 3,7 události na 100 paciento-roků vs. skupina s placebem 12,2 %; 4,0 události na 100 paciento-roků; HR 0,91; 95% CI 0,83–1,00).^{31,32}

Studie **EUREXA** (exenatid, Exenatide Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes, 2012) porovnávala efekt exenatidu s terapií glimepiridem. Exenatid přidaný k nedostatečné monoterapii metforminem vedl u pacientů s diabetem 2. typu ve srovnání s glimepiridem (při současné léčbě metforminem) k 31% poklesu rizika zhoršení kontroly glykémie (selhání léčby) (HR 0,748; 95% CI 0,623–0,899; $p = 0,002$). Ve srovnání s glimepiridem dosáhlo o 31 % více pacientů léčených exenatidem koncentrace $HbA_{1c} < 7\%$ ($< 8,6$ mmol/l). Incidence hypoglykémie byla při léčbě exenatidem ve srovnání s glimepiridem o 46 % nižší. U pacientů léčených exenatidem byl signifikantní pokles tělesné hmotnosti, na jejímž poklesu měl jistě podíl i pokles postprandiálních glykemií při užívání exenatidu. Studie tak jen potvrdila bezpečnostní profil obou léků. Tato studie však nehodnotila kardiovaskulární bezpečnost.³³

Studie **SUSTAIN-6** (semaglutid, Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes, 2016) se semaglutidem, který vykazuje 94% shodnost s lidským nativním GLP-1, zahrnovala 4 346 pacientů s DM2T starších 50 let, po KV příhodě nebo starších 60 let

s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Studie prokázala non-inferioritu v primárním kompozitním kardiovaskulárním cílovém ukazateli (manifestace KV příhody – CMP, IM, úmrtí z KV příčin): 6,6 vs. 8,9 % placebo (HR 0,74; 95% CI 0,58–0,95); počty příhod 108 vs. 146; $p = 0,02$ pro superioritu, $p < 0,001$ pro non-inferioritu. K úmrtí z KV příčin došlo u 2,8 % pacientů ve skupině s placebem a u 2,7 % pacientů ve skupině s aktivní léčbou (HR 0,98), k infarktu myokardu v placebové skupině u 3,9 % a při aktivní léčbě 2,9 % a k cévní mozkové příhodě u 2,7 % pacientů (placebo) a 1,6 % pacientů (aktivní léčba).

Dalšími sledovanými ukazateli bylo zhoršení renálních funkcí, které bylo častější v placebové skupině, ale oční komplikace (krvácení do očního bulbu, slepota, nebo stavy vyžadující fotokoagulaci) byly signifikantně častější ve skupině se semaglutidem (HR 1,76, 95% CI 1,11–2,78, $p = 0,02$).

Ve skupině se semaglutidem se snížil krevní tlak o přibližně 2,5 mm Hg. Na konci studie byla hodnota HbA_{1c} snížena o průměrných 1,1 % (dávka 0,5 mg) a 1,4 % (dávka 1,0 mg), v placebové větvi o 0,4 %. Výskyt hypoglykemie se v obou skupinách nelišil. Tělesná hmotnost pacientů klesla v průměru o 3,6 kg (při podávání dávky 0,5 mg semaglutidu), resp. o 4,9 kg (při podávání dávky 1,0 mg semaglutidu), ve srovnání s poklesem o 0,7 kg, resp. o 0,5 kg při podávání placeba. Důvodem k přerušení terapie semaglutidem byly dominantně gastrointestinální příčiny.³⁴

Glifloziny

Glifloziny jsou selektivní inhibitory sodíko-glukózoového kotransportéru 2. typu (SGLT2), které snižují glykemii omezením renální reabsorpce glukózy a její zvýšenou ex-

kreci močí. Podáváním gliflozinů dochází k poklesu glykovaného hemoglobinu, tělesné hmotnosti i krevního tlaku. Prvním lékem této skupiny uvedeným na trh byl empagliflozin. Přehled studií s glifloziny a jejich základní KV cílové ukazatele jsou shrnuty v tabulce 3.

Výsledky studie **EMPA-REG OUTCOME** (empagliflozin, Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes) byly poprvé prezentovány ve Stockholmu v roce 2015 (EASD). Byla to první studie přímo prokazující snížení rizika kardiovaskulárních komplikací u pacientů s DM2T.³⁵ Do té doby byla v provedených studiích zahrnujících pacienty s podobným KV rizikem (SAVOR-TIMI, EXAMINE, TECOS a ELIXA) prokázána pouze non-inferiorita nových antidiabetik vůči placebu. Studie EMPA-REG OUTCOME prokázala superioritu ovlivnění primárního složeného cílového ukazatele (úmrtí z KV příčin, nefatální IM, nefatální CMP) (HR v empagliflozinové skupině 0,86; 95% CI 0,74–0,99; $p < 0,001$ pro non-inferioritu a $p = 0,04$ pro superioritu). Sekundární kardiovaskulární cílový ukazatel (primární složený cílový ukazatel plus hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris) byl dosažen u 12,8 % pacientů ve skupině s empagliflozinem a u 14,3 % pacientů v placebové skupině (HR 0,89; 95% CI 0,78–1,01; $p < 0,001$ pro non-inferioritu, $p = 0,08$ pro superioritu). Tedy pacienti ve skupině s empagliflozinem měli o 14 % méně příhod primárního cílového ukazatele, signifikantně nižší riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin (o 38 %), úmrtí z jakýchkoli příčin (o 32 %) a riziko hospitalizace pro srdeční selhání o 35 % nižší. Následnou podrobnou analýzou rizika srdečního selhání bylo prokázáno, že se toto riziko snižuje jak u pacientů, kteří před vstupem do

Tabulka 3 – Přehled klinických studií s glifloziny

	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS, CANVAS-R	DECLARE-TIMI 58
Lék	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin
Publikováno	2015	2017	(2019)
Počet pacientů	7 028	10 142	17 150
Délka sledování (roky)	3,1	3,6	5
Průměrný glykovaný Hb při vstupu (%) (mmol/mol)	8,3 % 67	8,2 % 66	8,3 % 67
Délka trvání diabetu (let)		13,5	11
Ovlivnění KV cílových ukazatelů			
MACE	–34 %* (MACE –11 %)	–14 %*	–7 %
Infarkt myokardu	–23 %	–11 %	–11 %
Ischemická cévní mozková příhoda	+18 %	–13 %	+1 %
Úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání	–34 %	–22 %	–17 %*
Úmrtí z KV příčin	–38 %*	–13 %	–2 %
Hospitalizace pro srdeční selhání	–35 %*	–33 %*	–27 %
Úmrtí z jakékoli příčiny	–22 %*	–23 %	–7 %
Ovlivnění jiných než KV cílových ukazatelů			
Složené renální cílové ukazatele	–39 %*	–40 %*	–47 %*
Progrese albuminurie	–38 %*	–27 %*	–

Hb – hemoglobin; KV – kardiovaskulární; MACE – závažná nežádoucí kardiovaskulární příhoda.

* $p < 0,05$ pro superioritu oproti placebu.

studie již měli manifestní srdeční selhání, tak i u těch, kterým bylo srdeční selhání *de novo* diagnostikováno během studie.³⁶ Koncem roku 2015 byla na nefrologickém kongrese prezentována renální data studie EMPA-REG OUTCOME, která kromě již prezentovaného snížení makrovaskulárního rizika prokázala i snížení mikrovaskulárních komplikací. Progrese nefropatie byla snížena o 39 % (HR 0,61; 95% CI 0,53–0,79; $p < 0,001$). Přínos gliflozinů byl pozorován ve všech podskupinách nezávisle na jeho dávce. Nový vznik albuminurie byl snížen o 38 % (HR 0,62; 95% CI 0,54–0,72; $p < 0,001$). Zdvoujnásobení sérové koncentrace kreatininu bylo zaznamenáno u 70 z 4 645 pacientů léčených empagliflozinem (1,5 %) vs. u 60 z 2 323 nemocných užívajících placebo (2,6 %) (HR 0,56; 95% CI 0,39–0,79; $p < 0,001$). Úmrtí z KV příčin u pacientů s proteinurií byla také významně snížena, a to o celých 45 %. Riziko zahájení dialýzy bylo sníženo o 55 % (HR 0,45; 95% CI 0,21–0,97; $p = 0,04$). Empagliflozin má tedy mimo snížení KV komplikací také významné renoprotektivní účinky u pacientů s DM2T.³⁵

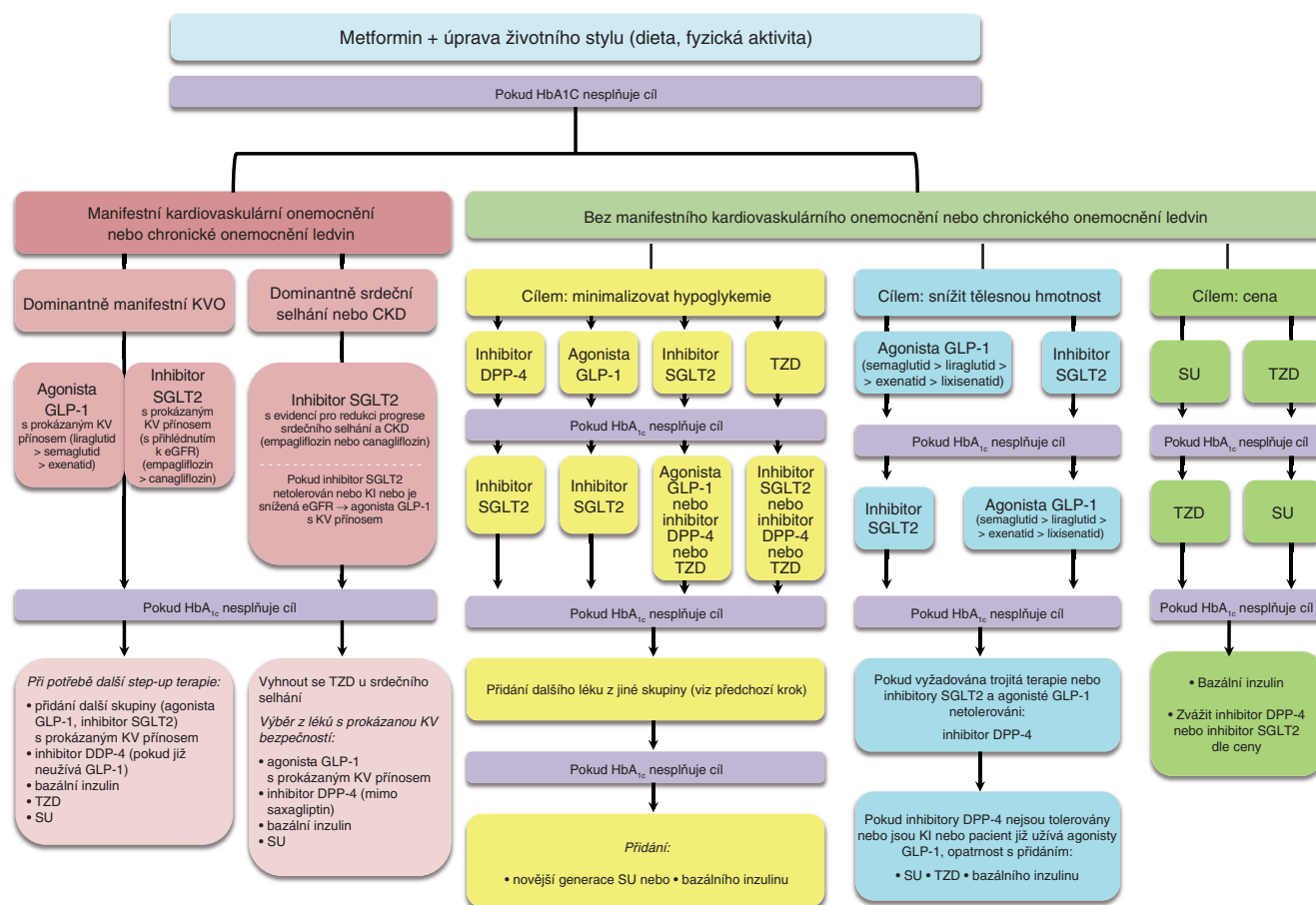
Program CANVAS (Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes, 2017) se skládal ze dvou studií: CANVAS – zaměřující se na KV bezpečnost canagliflozinu oproti placebo a CANVAS-R zkoumající renální dopady canagliflozinu. Do studie byli rekrutováni pacienti s již prodělaným kardiovaskulárním onemocněním (KVO) a pacienti v primární prevenci KVO. Studie prokázala snížení rizika složeného KV cílového ukazatele o 14 % (výskyt u 26,9 vs. 31,5 pacientů na 1 000 paciento-roků, HR 0,86; 95% CI 0,75–0,97; $p < 0,001$ pro non-inferioritu, $p = 0,02$ pro superioritu), ale nedošlo k ovlivnění jednotlivých složek KV rizika, tedy ani ke snížení mortality z KV příčin. Pacienti užívající canagliflozin měli nižší riziko hospitalizací pro srdeční selhání (16,3 vs. 20,8 pacientů na 1 000 paciento-roků, HR 0,78; 95% CI 0,67–0,91). Renální efekt na snížení albuminurie byl obdobný jako u empagliflozinu a naznačoval přínos canagliflozinu co do progrese albuminurie (HR 0,73; 95% CI: 0,67–0,79), složeného renálního cílového ukazatele včetně úmrtí z renálních příčin (HR 0,60; 95% CI 0,47–0,77). Nežádoucí účinky byly shodné s empagliflozinem – urogenitální infekce v 5 %. Studie popisuje zvýšený výskyt amputací dolních končetin pro diabetickou nohu u pacientů léčených canagliflozinem, a to zejména na úrovni palce nebo metatarsu (6,3 vs. 3,4 pacientů na 1 000 paciento-roků, HR 1,97; 95% CI 1,41–2,74). Příznivý KV účinek byl touto studií poprvé potvrzen u populace diabetiků blížící se reálné populaci.³⁷

Nedávno zveřejněné výsledky studie **DECLARE-TIMI 58** (dapagliflozin, The Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction 58, 2018) s dapagliflozinem oproti placebo porovnávaly vliv na populaci s již prodělanou KV příhodou nebo pacienty s vysokým rizikem KV příhody. Studie zahrnovala 17 160 pacientů, 59,4 % z nich již prodělalo KVO. Průměrný glykovaný hemoglobin při vstupu do studie dosahoval 8,3 % (10,6 mmol/l), průměrná délka trvání diabetu 11 let.³⁸ Dapagliflozin měl příznivý efekt na KV rizikové faktory: Pacienti ve větvi s dapagliflozinem měli nižší glykovaný Hb během celé studie, průměrný pokles činil 0,42 %, také pokles tělesné hmotnosti byl v průměru o 1,8 kg (95% CI 1,7–2,0), pokles systolického tlaku byl 2,7 mm Hg (95% CI

2,4–3,0) a pokles diastolického 0,7 mm Hg (95% CI 0,6–0,9) – vše výraznější ve skupině s dapagliflozinem oproti placebo. Dapagliflozin splnil kritéria non-inferiority. Skupina s dapagliflozinem měla nižší výskyt úmrtí z KV příčin a hospitalizací pro srdeční selhání oproti placebo (4,9 % vs. 5,8 %; HR 0,83; 95% CI 0,73–0,95; $p = 0,005$). Nižší výskyt cílového ukazatele složeného z úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání byl dán nižším výskytem hospitalizací pro srdeční selhání v dapagliflozinové skupině (HR 0,73; 95% CI 0,61–0,88), nebyl zaznamenán rozdíl v četnosti úmrtí z KV příčin (HR 0,98; 95% CI 0,82–1,17). Porovnání účinnosti dapagliflozinu v podskupinách s manifestním KV onemocněním (7,8 % dapagliflozin vs. 9,3 % placebo; HR 0,83; 95% CI 0,71–0,98) a v podskupině s mnohočetnými KV rizikovými faktory (2,8 % dapagliflozin vs. 3,4 placebo; HR 0,84; 95% CI 0,67–1,04; $p = 0,99$) vedla k obdobným výsledkům. Dapagliflozin neměl nižší výskyt MACE než placebo (8,8 % vs. 9,4 %; HR 0,93; 95% CI 0,84–1,03; $p = 0,17$). Pokud se podíváme na výsledek MACE v jednotlivých podskupinách, pacienti s prodělanou KV příhodou měli četnost MACE 13,9 % v dapagliflozinové skupině a 15,3 % ve skupině s placebem (HR 0,90; 95% CI 0,79–1,02) a podskupina pacientů s mnohočetnými rizikovými faktory 5,3 % vs. 5,2 % pro placebo (HR 1,01; 95% CI 0,86–1,20; $p = 0,25$). V celkové populaci studie byla incidence renálního složeného cílového ukazatele 4,3 % ve skupině s dapagliflozinem vs. 5,6 % v placebové skupině (HR 0,76; 95% CI 0,67–0,87). Výskyt úmrtí z jakékoli příčiny se signifikantně nelišil mezi oběma skupinami (6,2 % vs. 6,6 % placebo; HR, 0,93; 95% CI 0,82–1,04). Z nežádoucích účinků zmíníme diabetickou ketoacidózu, která byla častější ve skupině s dapagliflozinem (0,3 % vs. 0,1 %; HR 2,18; 95% CI 1,10–4,30; $p = 0,02$), 80 % pacientů s ketoacidózou užívalo jako výchozí terapii inzulin. Urogenitální infekce byly častější v dapagliflozinové skupině a v některých případech vedly k přerušení užívání dapagliflozinu (0,9 % vs. 0,1 %; HR 8,36; 95% CI 4,19–16,68; $p < 0,001$).

Studie DECLARE-TIMI 58 jako první zahrnovala přes 10 000 pacientů bez manifestního aterosklerotického KVO. Dapagliflozin byl non-inferiorní vůči placebo ve složeném KV cílovém ukazateli (úmrtí z KV příčin, IM, ischemická CMP – MACE), ale neměl signifikantně nižší výskyt MACE oproti placebo. Dapagliflozin zaznamenal nižší výskyt primárních předdefinovaných cílových ukazatelů (složených z úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání) – toto snížení bylo konzistentní napříč četnými podskupinami, což dokazuje, že dapagliflozin může zabránit vzniku KV příhod, zejména hospitalizacím pro srdeční selhání, bez ohledu na anamnézu pacienta, předchozí prodělané KVO nebo předchozí anamnézu srdečního selhání.

Na podkladě předchozích klinických studií se současná doporučení diabetologických společností^{39–41} zaměřila na použití inhibitorů SGLT2 u pacientů s již prodělaným KVO. Dle dat ze studie DECLARE-TIMI 58 se však nabízí použití inhibitorů SGLT2 i u pacientů bez prokázaného KVO v prevenci klinických událostí (hospitalizací pro srdeční selhání) a pravděpodobně i progrese renálního onemocnění. Z předchozích studií s různými inhibitory SGLT2 vzešla nespočetná data o zvýšeném riziku ischemické CMP, amputací a frakturách,^{35,37,42,43} tyto nežádoucí



Obr. 1 – Léčba hyperglykemie u pacientů s DM2T, převzato z konsensu ADA a EASD 2018, <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>

CKD – chronické onemocnění ledvin; DPP-4 – dipeptidylpeptidáza-4; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; GLP-1 – peptid 1 podobný glukagonu; HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin; KI – kontraindikace; KV – kardiovaskulární; KVO – kardiovaskulární onemocnění; SGLT2 – sodíko-glukózový kotransportér 2. typu; SU – sulfonylurea; TZD – thiazolidindiony.

události však nebyly ve studii DECLARE-TIMI 58 prokázány. Pozorován byl vyšší výskyt ketoacidózy, konzistentní s předchozími studiemi s inhibitory SGLT2.^{37,44}

V kontextu předchozích studií s empagliflozinem a canagliflozinem a výsledků DECLARE-TIMI 58 můžeme vyvodit solidní a konzistentní vliv inhibitorů SGLT2 na prevenci srdečního selhání a renoprotektivitu. Tyto výsledky korelují s mechanismem účinku inhibitorů SGLT2 na ledviny (natriuréza, redukce krevního tlaku, zlepšení reabsorpční schopnosti tubulů, vaskulární compliance a endoteliální funkce).^{35,37,45,46} S ohledem na výsledky předchozích studií s glifloziny se zdá, že léčba inhibitory SGLT2 redukuje pouze mírně MACE u pacientů s prodělaným KVO a nemá vliv na pacienty s mnohočetnými rizikovými faktory pro KVO.³⁷ Toto pozorování přináší nový úhel pohledu oproti předchozím studiím, které ukázaly redukci rizika srdečního selhání a renálních cílových ukazatelů bez ohledu na charakteristiky pacientů. Na rozdíl od studie EMPA-REG OUTCOME neprokázala DECLARE-TIMI 58 snížený výskyt úmrtí z KV příčin nebo úmrtí z jakékoli příčiny oproti placebo. Tento fakt může být dán jednak rozdílnou chemickou strukturou jednotlivých molekul, ale důležitým faktem může být i rozdílné uspořádání studií a větší restriktce náboru pacientů dle clearance kreatininu v před-

chozích studiích. Je totiž známo, že pacienti s chronickým onemocněním ledvin mají větší užitek z užití inhibitorů SGLT2, a tak mohlo vyloučení těchto pacientů omezit přínos v podobě nižší mortality.^{47,48} Celková mortalita v placebové skupině byla nižší ve studii DECLARE-TIMI 58 oproti EMPA-REG OUTCOME, což může být zapříčiněno právě rozdílnými studovanými populacemi. Studie DECLARE-TIMI 58 prokázala, že inhibitor SGLT2 dapagliflozin není inferiorní oproti placebo v ovlivnění výskytu KV příhod. Dapagliflozin nevedl k signifikantnímu snížení MACE, ale v širší populaci s DM2T vedl k signifikantně nižšímu výskytu úmrtí z KV příčin a hospitalizací pro srdeční selhání oproti placebo.

Závěr

Nové přípravky v diabetologii významně rozšířily škálu možné antidiabetické terapie, kterou je možné zintenzifikovat terapii DM2T přidáním přípravku k metforminu (step-up terapie). Primárním cílem antidiabetik je snížení glykemie, která má dominantní podíl na rozvoji mikrovaskulárních a akceleraci makrovaskulárních komplikací (aterosklerózy). Diabetes mellitus významně zvyšuje

kardiovaskulární riziko a diabetici jsou také ve vyšší míře ohroženi KV příhodami,⁴⁹ srdečním selháním⁵⁰ a chronickým onemocněním ledvin.⁵¹

Ačkoli výše uvedené studie byly navrženy k průkazu KV bezpečnosti (tedy primárně non-inferiorní oproti placebo), některé prokázaly přínos ve snížení rizika KVO, či dokonce mortality (tedy superioritu oproti placebo). Evidence pro snížení KV rizika u agonistů GLP-1 a inhibitorů SGLT2 byla demonstrována u pacientů s již manifestním KVO, tyto studie neprokázaly efekt (kromě antiglykemického) u pacientů bez KVO.

Na základě dat z těchto multicentrických randomizovaných bezpečnostních studií vznikl nový konsensus Americké diabetologické společnosti (ADA) a Evropské diabetologické společnosti (EASD) ohledně léčby pacientů s diabetes mellitus 2. typu a výběru antidiabetik. Největší změna oproti předchozím doporučením je založena na evidenci KV bezpečnosti a zlepšení jak KV, tak renálních cílových ukazatelů u pacientů s již manifestním KVO a chronickým onemocněním.

Tato nová diabetologická doporučení ADA a EASD⁵² zdůrazňují zvážení anamnézy KVO ve velmi raných stadiích léčby diabetu a dle toho doporučují volit antidiabetika (viz obr. 1). U pacientů s diabetem po již prodělané KV příhodě by měly být upřednostněny léky ze skupiny inhibitorů SGLT2 a agonistů GLP-1, i když ze studií stále není jasné, zda se u přínosu lékových skupin skutečně jedná o class effect. U pacientů s manifestním srdečním selháním tento konsensus doporučuje upřednostnit podávání inhibitorů SGLT2. Dále tento konsensus doporučuje užít glifloziny k redukci progresu chronického onemocnění ledvin. Jsou-li glifloziny kontraindikovány, je doporučováno užít agonisty GLP-1. Více viz obr. 1, převzato z konsensu ADA a EASD 2018.⁵²

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři nemají žádný střet zájmů.

Literatura

- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1): S5-S10.
- Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, et al. Glycemic Control and Excess Mortality in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:1972–1982.
- Guzder RN, Gatling W, Mullee MA, Byrne CD. Early mortality from the time of diagnosis of Type 2 diabetes: a 5-year prospective cohort study with a local age- and sex-matched comparison cohort. *Diabet Med* 2007;24:1164–1167.
- Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon)* 2014;42:698–702.
- Norhammar A, Mellbin L, Cosentino F. Diabetes: Prevalence, prognosis and management of a potent cardiovascular risk factor. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24(3 suppl):52–60.
- The Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215–2222.
- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287:2570–2581.
- King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:643–648.
- Duckworth WC, McCarren M, Abraira C, VA Diabetes Trial. Glucose control and cardiovascular complications: the VA Diabetes Trial. *Diabetes Care* 2001;24:942–945.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572.
- Riddle MC. Effects of Intensive Glucose Lowering in the Management of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial. *Circulation* 2010;122:844–846.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–986.
- Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained Effect of Intensive Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus on Development and Progression of Diabetic Nephropathy. *JAMA* 2003;290:2159.
- Ferrannini E, DeFronzo RA. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2015;36:2288–2296.
- De Meester I, Durinx C, Bal G, et al. Natural Substrates of Dipeptidyl Peptidase IV. *Adv Exp Med Biol* 2002;477:67–87.
- Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al.; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, Obes Metab* 2007;9:194–205.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317–1326.
- Singh S, Chang HY, Richards TM, et al. Glucagonlike Peptide 1–Based Therapies and Risk of Hospitalization for Acute Pancreatitis in Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA Intern Med* 2013;173:534.
- Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, Gale EA. A Critical Analysis of the Clinical Use of Incretin-Based Therapies: Are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care* 2013;36:2118–2125.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327–1335.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232–242.
- Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2007;117:24–32.
- Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;385:2067–2076.
- Lo C, Toyama T, Wang Y, et al. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;9:CD011798.
- Cornel JH, Bakris GL, Stevens SR, et al. Effect of Sitagliptin on Kidney Function and Respective Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: Outcomes From TECOS. *Diabetes Care* 2016;39:2304–2310.
- Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk. *JAMA* 2019;321:69–79.
- Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, et al. Design and baseline characteristics of the CARdiovascular Outcome Trial of LINagliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA®). *Diabetes Vasc Dis Res* 2015;12:164–174.
- McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, et al. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2018;6:8–17.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247–2257.

30. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–322.
31. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228–1239.
32. Mentz RJ, Bethel MA, Merrill P, et al. Effect of Once Weekly Exenatide on Clinical Outcomes According to Baseline Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the EXSCEL Trial. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009304.
33. Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:2270–2278.
34. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–1844.
35. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.
36. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2016;37:1526–1534.
37. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657.
38. Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes, Obes Metab* 2018;20:1102–1110.
39. American Diabetes Association AD. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl 1):S73–S85.
40. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.
41. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2018 executive summary. *Endocr Pract* 2018;24:91–120.
42. Imprialos KP, Boutari C, Stavropoulos K, et al. Stroke paradox with SGLT-2 inhibitors: a play of chance or a viscosity-mediated reality? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:249–253.
43. Khouri C, Cracowski J-L, Roustit M. SGLT-2 inhibitors and the risk of lower-limb amputation: Is this a class effect? *Diabetes, Obes Metab* 2018;20:1531–1534.
44. Garg SK, Peters AL, Buse JB, Danne T. Strategy for Mitigating DKA Risk in Patients with Type 1 Diabetes on Adjunctive Treatment with SGLT Inhibitors: A STICH Protocol. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:571–575.
45. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2018;94:26–39.
46. Sattar N, McGuire DK. Pathways to Cardiorenal Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2018;138:7–9.
47. Bloomgarden Z. The kidney and cardiovascular outcome trials. *J Diabetes* 2018;10:88–89.
48. MacIsaac RJ, Jerums G, Ekinci EI. Cardio-renal protection with empagliflozin. *Ann Transl Med* 2016;4:409.
49. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et al. Diabetes and Mortality Following Acute Coronary Syndromes. *JAMA* 2007;298:765.
50. Ahmad FS, Ning H, Rich JD, et al. Hypertension, Obesity, Diabetes, and Heart Failure – Free Survival. *JACC Heart Fail* 2016;4:911–919.
51. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:1127–1133.
52. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669–2701.

KDYBYSTE LÉČILI SAMI SEBE, CO ZVOLÍTE? ÚČINNOST NEBO BEZPEČNOST?



Volte obojí!

Účinnost a bezpečnost s přípravkem ELIQUIS®¹

Eliquis®
apixaban

- Superiorita v prevenci CMP a SE vs. warfarin¹
- Superiorita ve snížení rizika výskytu závažného krvácení vs. warfarin¹

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU ELIQUIS® 2,5 mg a 5 mg potahované tablety. • **Léčivá látka:** Apixabanum 2,5 mg nebo 5 mg v jedné potahované tabletě. **Indikace:** Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. Prevence cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolie (SE) u dospělých pacientů s nevalulární fibrilací síní (NVAF) a s jedním nebo více rizikovými faktory, jako jsou předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitní ischemická ataka (TIA); věk ≥ 75 let; hypertenze; diabetes mellitus; symptomatické srdeční selhání (třída NYHA \geq II). Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), a prevence rekurentní DVT a PE u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE): 2,5 mg perorálně 2x denně. Počáteční dávka by měla být užita 12 až 24 hodin po operaci. Doporučená délka léčby je 32 až 38 dní (náhrada kyčelního kloubu) a 10 až 14 dní (náhrada kolenního kloubu). Prevence cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolie (SE) u dospělých pacientů s nevalulární fibrilací síní (NVAF): 5 mg perorálně 2x denně, snížená dávka 2,5 mg perorálně 2x denně. Léčba akutní DVT a léčba PE: 10 mg perorálně 2x denně prvních 7 dní, poté 5 mg perorálně 2x denně. Prevence rekurentní DVT a PE: 2,5 mg perorálně 2x denně po dokončení 6-ti měsíční léčby apixabanem nebo jiným antikoagulanciem. Tablety přípravku Eliquis se zapíjejí vodou bez závislosti na jídle a lze je také podat rozdrcené a rozmíchané v tekutině. Podrobnosti viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, klinicky významné aktivní krvácení, jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, léze nebo stav s významným rizikem závažného krvácení, souběžná léčba jinými antikoagulanci. **Zvláštní upozornění:** Doporučuje se, aby byl přípravek Eliquis používán s opatrností v podmínkách vyššího rizika krvácení. Podávání přípravku Eliquis se musí přerušit, jestliže se vyskytne závažné krvácení. Přípravek Eliquis by měl být vysazen nejméně 48 hodin před elektivní operací nebo invazivními výkony se středním nebo vysokým rizikem krvácení a nejméně 24 hodin před výkony s nízkým rizikem krvácení. Permanentní epidurální nebo intratekální katetry musí být odstraněny nejpozději 5 hodin před podáním první dávky přípravku Eliquis. Souběžné užívání přípravku Eliquis s antiagreganci zvyšuje riziko krvácení; při souběžné léčbě NSAID včetně ASA, je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Podrobnosti k podání u poruch ledvin a jater a hemodynamicky nestabilních pacientů viz SPC. **Interakce:** Užívání se nedoporučuje u pacientů, kteří současně užívají systémově silné inhibitory CYP3A4 a P-gp, jakými jsou např. azolová antimykotika a inhibitory HIV proteázy. Při současném podávání se slabšími inhibitory CYP3A4 a/nebo P-gp není nutná úprava dávky apixabanu. Při současném podávání apixabanu se silnými induktory CYP3A4 a P-gp není nutná žádná úprava dávky apixabanu, avšak silné induktory CYP3A4 a P-gp by se měly současně podávat s opatrností. **Těhotenství a kojení:** Užívání apixabanu v průběhu těhotenství se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Časté: krvácení (oční, epistaxe, z dásní, gastrointestinální, rektální, hematurie, hematomy), kontuze, u prevence VTE po ortopedických výkonech také anémie a nauzea. **Předávkování:** Neexistuje antidotum přípravku Eliquis. Předávkování apixabanem může způsobit vyšší riziko krvácení. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Eliquis 2,5 mg: 20, 60, 60x1 nebo 168 potahovaných tablet v blistru. Eliquis 5 mg: 28, 60 nebo 168 potahovaných tablet v blistru. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 3DH, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/11/691/002-4,9,11,13,14. **Datum první registrace:** 18.05.2011. **Datum poslední revize textu:** 19. 10. 2017. **Výdej léčivého přípravku** je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznámte s úplnou informací o přípravku.

CMP – cévní mozková příhoda, SE – systémová embolie

Reference: 1. Granger CB et al. N Engl J Med. 2011; 365: 981–992

ELQ-2018.01.035

Pfizer PFE, spol. s r. o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, tel.: +420 283 004 111, fax: +420 251 610 270, www.pfizer.cz

Pfizer
Pročujeme společně pro zdravější svět™