proLékaře.cz | 13.11.2026

ESC Congress 2017

26. – 30. august 2017, Barcelona, Španielsko

Ján Murín

I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

✉ **prof. MUDr. Ján Murín CSc.** | jan.murin@gmail.com | www.unb.sk

Doručené do redakcie/Doručeno do redakce/Received 6. 9. 2017

V od soboty 26. augusta do stredy 30. augusta 2017 sa uskutočnil v Barcelone kongres Európskej kardiologickej spoločnosti. V tejto správe je výber z prednášok, ktoré sa dotýkali problematiky ochorenia diabetes mellitus a jeho komorbidít.

Odkaz štúdie CVD-REAL pre liečbu diabetikov 2. typu (Kosiborod M, Kansas City, Missouri, USA)

Diabetici 2.typu (DM2T) sú vo vysokom riziku vzniku i progresie rôznych komplikácií (neuropatie, nefropatie, retinopatie, infekcií), medzi ktorými sú významné kardiovaskulárne (KV) ochorenia. Recentné údaje ukazujú, že DM2T sa významne podieľa aj na vzniku a progresii srdcového zlyhávania (SZ).

Úpravou glykémií sa darí priaznivo ovplyvniť tzv. mikrovaskulárne diabetické komplikácie. Čo sa ale zatiaľ nedarí, je podobne ovplyvniť aj makrovaskulárne komplikácie – a práve tieto sú dnes hlavnou príčinou zvýšenej morbidity, mortality, rehospitalizácií a zníženej kvality života chorých. U diabetika siahame pre zlepšenie jeho stavu k riešeniu všetkých rizikových faktorov (hypertenzie, dyslipidémie, stavu komorbidít, zmeny životného štýlu, najmä odstránenia fajčenia). Oveľa viac ale čakáme od nových antidiabetík, čakáme tu nielen úpravu glykémie, ale čakáme hlavne na priaznivé ovplyvnenie KV-ochorení týmito liekmi. A práve v oblasti nových antidiabetík nachádzame v posledných 2 rokoch konečne veľký KV-benefit.

Autor sa venoval novej skupine antidiabetík, tzv. SGLT2-inhibítorom, nakoľko významná klinická štúdia EMPA-REG OUTCOME, publikovaná pred 2 rokmi (2015), preukázala jasne redukciu hospitalizácií pre SZ a redukciu kardiovaskulárnej a celkovej mortality s použitím empagliflozínu (SGLT2-inhibítor) u diabetikov 2. typu s prítomným KV-ochorením. A tu samozrejme vzniká hneď otázka – Je to špecifický efekt empagliflozínu? Alebo ide o tzv. „class efekt" novej liekovej skupiny? – Pokiaľ áno, teda potom by mali aj ostatné SGLT2-inhibítory diabetikom významne pomôcť? A to je doteraz nezodpovedaná ale dôležitá praktická otázka. Odpoveď na ňu ponúka štúdia CVD-REAL.

Štúdia CVD-REAL

Štúdia CVD-REAL je medzinárodná, retrospektívna observačná kohortová štúdia u pacientov s DM2T iniciálne liečených SGLT2-inhibítormi alebo inými liekmi znižujúcimi hladinu glukózy.

Ciele

Táto štúdia si vytýčila 2 praktické ciele: 1) primárnym cieľom bolo preskúmať riziko diabetikov 2. typu pre hospitalizácie kvôli SZ, ktorí sú liečení nanovo inhibítormi SGLT2 versus diabetikov, ktorí sú liečený inými antidiabetikmi a 2) sekundárne ciele boli dva – zistiť a) riziko celkovej mortality v týchto dvoch ramenách antidiabetickej liečby a b) riziko rehospitalizácií pre SZ alebo celkovej mortality tiež v týchto dvoch ramenách liečby.

Súbor a metódy

Problém riešila štúdia CVD-REAL analýzou údajov zo zdravotných správ v 6 krajinách sveta (USA, Švédsko, Veľká Británia, Nemecko, Nórsko, Dánsko), pričom nemecké údaje nedovolili zhodnotiť tzv. druhý cieľ analýzy tejto štúdie.

Vstupné kritériá štúdie boli: diabetici s novozavedenou liečbou SGLT2-inhibítorom alebo iným antidiabetikom (diabetes mellitus 2. typu zistený v čase nasadenia spomínanej liečby alebo aj predtým, osoba ≥ 18 rokov, viac ako 1 rok údaje o zdravotnom stave chorých pred zaradením do štúdie).

Vylučovacie kritériá: diabetik 1. typu a osoba s gestačným diabetom.

Populácia analyzovaných bola veľmi veľká – 1 299 915 osôb, spĺňajúcich vstupné kritériá a začínajúcich užívať buď SGLT2-inhibítory alebo iné antidiabetiká v pomeru SGLT2-inhibítory 160 010 osôb, iné antidiabetiká 1 139 905 osôb. Pri tvorbe (matching) „podobných dvoch skupín" ostalo 154 523 osôb pri liečbe SGLT2-inhibítormi a 154 523 osôb pri liečbe inými antidiabetikami. b) Charakteristiky zaradených: vek (57 rokov), ženy (44,3 %), prítomné KV-ochorenie (13 % osôb): prekonaný akútny infarkt – 2,5 %, nestabilná angína pektoris – 1,65 %, srdcové zlyhávanie – 3,1 %, predsieňová fibrilácia – 3,65 %, prekonaná náhla cievna mozgová príhoda – 4,1 % a periférne arteriálne ochorenie – 3,4 %; mikrovaskulárne ochore-

proLékaře.cz | 13.11.2026

nie (27,3 % osôb) a chronická obličková choroba (2,6 %). c) Vstupná liečba pacientov: 1) kardiovaskulárna – antihypertenzíva (80 %), slučkové diuretiká (9,25 %), tiazidy (27,5 %), ACE-inhibítory (43,3 %), sartany (31,45 %), statíny (67,35 %) 2) antidiabetická – metformín (79 %), sulfonylurea (38,5 %), DPP4-inhibítory (33 %), tiazolidíndióny (8,6 %), GLP1-receptorové agonisty (19 %), inzulín (29,3 %)

Výsledky štúdie

Analýza rehospitalizácií pre SZ (primárny endpoint) sa dotýkala 309 046 diabetikov liečených SGLT2-inhibítormi – kanagliflozínom (53,6 %), dapagliflozínom (36,6 %) a empagliflozínom (9,7 %), pričom v USA je kanagliflozín dominantným SGLT2-inhibítorom so 75,9 % zastúpením a v EU je to dapagliflozín s 91,9 % zastúpením. Redukcia rehospitalizácií bola prítomná v ramene liečby pomocou SGLT2-inhibítorov a relatívna redukcia (RR) tu bola 39 % (RR: 0,61, štatisticky významný efekt, pričom RR (Risk Ratio) sa v 6 krajinách pohybovalo od 0,14 po 0,77). Analýza sekundárnych endpointov, t.j. výskytu „celkovej mortality a rehospitalizácií pre SZ" alebo len „celkovej mortality" sa dotýkala 215 622 diabetikov, liečených SGLT2-inhibítormi – kanagliflozínom (46,7 %), dapagliflozínom (42,5 %), empagliflozínom (10,8 %), pričom zastúpenie jednotlivými typmi SGLT2-inhibítormi v USA a v EU je podobné ako v predošlom prípade (primárneho endpointu). Redukcia celkovej mortality bola opäť len v ramene liečby SGLT2-inhibítormi a RR tu činilo 51 % (RR 0,49 – štatisticky významne, pričom RR v jednotlivých krajinách sa pohybovalo od 0,38–0,73). Redukcia „celkovej mortality a rehospitalizácií pre SZ" bola v ramene liečby SGLT2-inhibítormi 46% (RR 0,54 – štatisticky významne a pohyb RR v jednotlivých krajinách bol 0,44–0,66).

Jednotlivé výsledky boli veľmi podobné charakterom aj rozsahom účinnosti v analyzovaných (6) krajinách, čo samozrejme potvrdzuje účinnosť liečby „všetkými" SGLT2-inhibítormi. Neboli analyzované niektoré end-pointy, napr. infarkt myokardu či náhla cievna mozgová príhody – ale u diabetikov býva najčastejšou a neželanou KV-príhodou práve hospitalizácia pre SZ. Bezpečnosť liečby tu analyzovaná nebola.

Iste hodnotenie účinnosti liečby bolo relatívne krátke a je potrebné ho sledovať aj ďalej, a hlavne v dlhšom časovom pásme.

Aký je teda odkaz štúdie CVD-REAL pre klinickú prax?

V tejto početnom diabetikov veľkej štúdii z reálnej klinickej praxe analyzujúcej údaje zo 6 krajín, sa preukázalo, že liečba diabetikov 2. typu pomocou SGLT2-inhibítorov oproti liečbe ostatnými antidiabetikmi vedie k významnej redukcii rehospitalizácií pre SZ, k redukcii celkovej mortality a k redukcii kombinovaného end-pointu „rehospitalizácií pre SZ alebo celkovej mortality".

Z tejto analýzy sa zdá veľmi pravdepodobné, že efekt liečby SGLT2-inhibítormi by mohol byť „efektom celej triedy (class effect) týchto liekov". Väčšina týchto pacientov (87 %) netrpela KV-ochorením. Veľká štúdia EMPA-REG OUTCOME (empagliflozín) zahrnula aj KV-chorých diabetikov (asi 10 % zaradených pacientov malo vstupne i prejavy SZ) – a preukázala v liečbe významný KV-benefit. Takže široká skupina diabetikov 2. typu bude z tejto liečby iste profitovať. Je to dobrá správa pre diabetikov i pre diabetológov, ale aj pre ďalších odborníkov, starajúcich sa o týchto chorých.

PCSK9-inhibítor v liečbe diabetikov

Ide o modernú liečbu dyslipidémie (hlavne LDL-cholesterol) v posledných asi dvoch rokoch. Čakáme na výsledok klinickej štúdie ODYSSEY OUTCOME (alirokumab) u chorých s akútnym koronárnym syndrómom (výsledky sa očakávajú asi na jar roku 2018, keďže štúdia má byť ukončená asi v decembri 2017.

Tu boli prezentované výsledky 2 štúdií u diabetikov 2. typu.

Štúdia ODYSSEY DM – inzulín (Leiter L, Toronto, Kanada)

V štúdii bolo zahrnutých 491 diabetikov 2. typu. Všetci pacienti boli vstupne liečení inzulínom a ich sérová hladina LDL-cholesterolu (LDL-C) bola ≥ 1,8 mmol/l pri maximálnej (tolerovanej) dávke statínu (niekoľko málo chorých statín netolerovalo); všetci trpeli prítomnosťou kardiovaskulárneho (KV) ochorenia alebo okrem diabetu mali ďalší rizikový KV-faktor, napr. hypertenziu, fajčenie a pod.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 2 : 1 na 24-týždňovú liečbu alirokumabom v dávke 75 mg s.c. každé 2 týždne a ďalej na liečbu placebom (všetci však mali liečbu diabetu i KV-ochorenia či rizikových faktorov). Ak v ramene liečby alirokumabom mali pacienti na konci 8 týždňa sérový LDL-C stále v hodnote ≥ 1,8 mmol/l, tak ich dávka alirokumabu sa zdvojnásobila (150 mg s.c.). Avšak väčšina pacientov (asi 80 %) pokračovala v pôvodnej dávke alirokumabu.

Na konci štúdie (24. týždeň liečby) bol pokles sérového LDL-C (primárny end-point, t.j. cieľ, štúdie) nasledovný: 48,2% v ramene liečby alirokumabom versus 0,8% vzostup (!) v ramene liečby placebom (priemerný rozdiel oboch ramien liečby bol teda 49% – štatisticky významný). Pacienti v ramene liečby alirokumabom si zlepšili i ďalší lipidový profil (významná bola redukcia sérového non-HDL-C, redukcia apoB aj triacylglycerolov). Výskyt „nežiaducich účinkov liečby" bol nízky a podobný v oboch ramenách liečby – išlo hlavne o nazofaryngitídu, myalgiu, artralgiu a kašeľ. Dôležitým zistením bolo, že alirokumab neovplyvnil sérový glykovaný hemoglobín (HbA_{1c}).

Štúdia ODYSSEY DM – dyslipidémia (Henry R, San Diego, USA)

Do tejto štúdie zahrnuli 413 pacientov s diabetom 2. typu a zmiešanou dyslipidémiou, ktorí mali vysoké kardiovaskulárne riziko – a u ktorých neboli dobre kontrolované sérové lipidy i pri maximálne tolerovaných dávkach silných statínov.

proLékaře.cz | 13.11.2026

Aj v tejto štúdii boli pacienti randomizovaní v pomere 2 : 1 k liečbe buď alirokumabom, alebo placebom, čo bola tzv. obvyklá liečba (statín, ezetimib, fenofibrát).

Primárnym cieľom (end-pointom) štúdie bola redukcia sérového non-HDL-C na 24. týždeň liečby. Výsledky boli nasledovné: 1) non HDL-C v sére poklesol o 37,3 % v ramene liečby alirokumabom versus o 4,7 % v placebovom ramene liečby, teda rozdiel v poklese sérového non HDL-C bol nakoniec 32,5 % – štatisticky významný rozdiel 2) sérový LDL-C poklesol o 43,3 % v ramene liečby alirokumabom a narástol o 0,3 % v ramene placebovom – rozdiel opäť štatisticky významný. Nežiaduce účinky liečby neboli časté a boli podobné v oboch ramenách liečby – išlo hlavne o močové infekcie, hnačku a nazofaryngitídu. Dôležitým zistením aj tu bola skutočnosť, že hladiny glykémie nalačno a ani hladiny HbA_{1c} liečbou alirokumabom neboli ovplyvnené.

Iste v oboch prípadoch štúdií sa preukázal efekt alirokumabu i jeho bezpečnosť liečby. Krátke trvanie štúdií (len 24 týždňov) nemohlo obsiahnuť sledovanie výskytu KV-príhod – toto potrebujeme, hlavne u diabetikov, ktorí sú vždy z hľadiska kardiovaskulárneho vážnejšie rizikoví ako nediabetici.

Ukáž mi údaje o klinickej účinnosti, bezpečnosti a o indikácii pre liečbu PCSK9 inhibítormi (Jukema JW, Leiden, Holandsko)

História poznania ateroskleróz ide k ruskému doktorovi N. Aničkovi, ktorý experimentoval v Petrohrade asi pred 100 rokmi s králikmi, ktoré kŕmil diétou bohatou na cholesterol (tuky), a na pitvách preukázal, že bez cholesterolu nie je ateroskleróza.

A asi 50–60 posledných rokov je výskumné i klinické úsilie venované redukcii (čím viac tým lepšie; čím dlhšie, tým lepšie) sérového LDL-C s cieľom redukovať vývoj kardiovaskulárnych ochorení u liečených pacientov. Dnes sa tu vo vývoji vyskytuje niekoľko možností: redukcia (blokovanie) proteínu PCSK9 protilátkami (už aj vo veľkých klinických štúdiách), vakcinácia „proti cholesterolu“, antisense prístupy, využitie malých (nano?) molekúl pre blokovanie PCSK9-proteínov, iné ďalšie prístupy.

Žijeme dobu inhibície proteínu PCSK9 (protilátkami):

(a) Alirokumab i evolokumab redukujú sérový LDL-C asi o 60 % – 65 % (v štúdiách).

(b) Štúdia GLAGOV (IVUS vyšetrenie: analyzovanie objemov plaku v koronárnej artérii pri liečbe evolokumabom preukázalo veľkú redukciu volumu plakov v ramene liečby evolokumab so statínom, ale nie v ramene liečby len silným statínom). Regresia či progresia veľkosti plakov bola u rôznych pacientov rôzna, ale v ramene „spomínanej kombinovanej liečby“ bolo si 65 % pacientov hodnotených ako regresori a 35 % chorých ako progresori z pohľadu vývoja aterosklerózy. Teda i pri tejto razantnej liečbe nie u všetkých chorých vieme vývoj aterosklerózy ovplyvniť.

(c) V štúdii FOURIER (> 27 000 pacientov) znížil evolokumab sérový LDL-C o 60 % a výskyt KV-mortality a nefatálnych infarktov myokardu a cievnych mozgových príhod až o 20 % (teda významne) voči ramenu liečby len statínom (silným, vysoké dávky). Prekvapením bolo neovplyvnenie mortality (iste hlavne preto, že štúdiu predčasne ukončili pre výborný benefit, a tak nebolo dosť času k poznaniu že dochádza aj k ovplyvneniu KV-mortality).

(d) Veľmi dôležitým poznaním je i tá skutočnosť, že čím dlhšie liečba evolokumabom so statínom trvala, tým väčší KV-benefit priniesla (v 1. roku liečby a sledovania bola redukcia už spomínaných KV-príhod len 16%, ale v 2. roku a v ďalších rokoch už bola redukcia výskytu KV-príhod 25%).

(e) Rovnako dôležitým poznaním je skutočnosť, že liečba PCSK9-inhibítormi je (a bola) bezpečná.

Istým problémom klinickej praxe je cena liečby. V prvom slede by ju mali dostať kardiovaskulárne najrizikovejší: osoby s familiárnou hypercholesterolémiou, osoby vo veľmi vysokom KV-riziku a osoby s postihnutím viacerých vaskulárnych systémov (dolné končatiny, srdcové cievy, mozgové cievy a pod).