

SZ neutrálne (26, 27, 28). A naopak SGLT2 inhibítory (empagliflozín, kanagliflozín a dapagliflozín) spomínané riziká redukovujú (4, 5, 6).

Aj GLP-1 receptorové agonisty (glucagon-like peptide-1 RA) sa tiež často používajú u diabetikov 2. typu (7). Veľké kardiovaskulárne (KV) štúdie preukázali KV bezpečnosť lixisenatidu, exenatidu a orálneho semaglutidu (preukázali totiž non-inferioritu oproti placebo vo výskyte veľkých KV príhod), ale iné GLP-1 RA preukázali redukcii KV rizika v prípade liraglutidu, s.c. semaglutidu, albiglutidu a dulaglutidu oproti placebovej liečbe (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15). Albiglutid redukoval riziko hospitalizácie pre SZ (oproti placebo) v štúdiu Harmony Outcomes (15), a v ostatných štúdiách (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14) nebol rozdiel vo výskyte hospitalizácií pre SZ (oproti placebo) liečbou GLP-1 RA. Potrebujeme ďalšie údaje pri liečbe GLP-1 RA ohľadne ich bezpečnosti u chorých so SZ. Isté štúdie s nižším počtom diabetikov pri liečbe liraglutidom u chorých so SZ preukázali zlepšenie funkcie ľavej komory (16, 17), ale iné štúdie poukazovali na možnosť zhoršenia stavu chorých so SZ a s redukovanou ejekčnou frakciou (SZ-REF) (18, 19).

LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) štúdia zahrnuje DM2t s podávaním 1,8 mg denne liraglutidu vs s podávaním placebo, kde zaradené osoby mali vysoké KV riziko a štúdia trvala 5 rokov (12). Štúdia LEADER bola publikovaná a čitateľa ju poznajú, preto jej ďalšiu charakteristiku nepredkladáme. Bol tu aj pacient so SZ (NYHA I, II, III) a v priebehu štúdie sa sledoval i výskyt rehospitalizácií pre SZ (bol to end-point štúdie). Následne autori (20) zhodnotili vplyv liečby liraglutidom (versus placebo) na výskyt KV príhod (včítane hospitalizácií pre SZ), na výskyt celkovej mortality, výskyt nefropatie a na srdcovú frekvenciu u zaradených pacientov.

Výsledky štúdie LEADER z pohľadu podskupiny diabetikov s prítomným srdcovým zlyhávaním

Vstupne malo 18 % diabetikov (v počte 1 667 pacientov) anamnézu prítomného SZ (NYHA triedy

I-III) a v tejto podskupine chorých 835 diabetikov randomizovali k liečbe liraglutidom a 832 diabetikov k liečbe placebo. Rozdelenie podľa NYHA tried bolo nasledovné: I (21 % diabetikov), II (65 %) a III (12,8 %), pričom NYHA IV chorí zaradení neboli (pacienti boli rovnomerne rozdelení do oboch podskupín podľa typu liečby). Vstupné charakteristiky zaradených boli podobné v oboch liečebných ramenách a aj v oboch skupinách, t.j. so SZ i bez SZ. Pacienti s anamnézou SZ mali kratšie trvanie diabetu (11,7 r vs 13,1 r), mali vyššiu hodnotu BMI (34,0 vs 32,2), vyššiu hmotnosť (95,9 kg vs 90,8 kg), vyšší LDL-Ch v sére (2,5 vs 2,3 mmol/l) aj vyššie triacylglyceroly (2,2 vs 2,0 mmol/l). Vek bol podobný (63,7 podskupina so SZ vs 64,5 r podskupina bez SZ), glykovaný hemoglobín (rovnako 8,7 %), krvný tlak (135/77 vs 136/77 mmHg) a eGF (78,1 vs 89 % ml/min).

Kardiovaskulárna liečba (ACE inhibítory, sartany, beta-blokátory, kľúčkové diuretiká, antagonisti aldosterónu) bola podobná v oboch ramenách liečby, či už išlo o chorých so SZ alebo nie. Avšak antihypertenzívna liečba bola častejšie využitá v podskupine diabetikov s anamnézou SZ (96,6 % osôb, vs 91,5 % v podskupine bez SZ), podobne to bolo aj s diuretickou liečbou (63,4 % vs 37,1 % osôb) a s antikoagulačnou liečbou (15,2 % vs 4,8 %).

Výskyt KV príhod v podskupinách pacientov podľa randomizácie k liečbe (liraglutid vs placebo) a zvlášť pre osoby s anamnézou SZ a bez nej:

a) vyššia proporcia pacientov s anamnézou SZ prekonala ďalšie KV príhody (s výnimkou výskytu nefatálnych cievnych mozgových príhod) a mala aj vyššiu celkovú mortalitu;

b) v ramene liečby liraglutidom bolo relatívne riziko (RR) vo výskyte KV príhod redukované podobne v podskupine diabetikov bez SZ (RR: 0,88) a so SZ (RR: 0,81); podobne tomu bolo aj v prípade výskytu KV úmrtí (RR: 0,75 bez SZ vs RR: 0,85 so SZ), výskytu nefatálnych infarktov myokardu (RR: 0,92 vs RR: 0,74), výskytu nefatálnych cievnych mozgových príhod (RR: 0,89 vs RR: 0,89), výskytu hospitalizácií pre SZ (RR: 0,78 vs RR: 0,98) aj celkovej mortality (RR: 0,83 vs RR: 0,98);

c) v ramene liečby liraglutidom stúpla mierne srdcová frekvencia oproti liečbe placebo a o niečo viac to bolo v podskupine pacientov s anamnézou SZ (3,1/min) vs bez tejto anamnézy (2,3/min).

Komentár a poslanstvo pre klinickú prax

Odporúčania dvoch veľkých Európskych odborných spoločností, ESC spolu s EASD, sa týkajú liečby diabetikov 2. typu na základe výsledkov klinických štúdií s novými antidiabetikami (20). Tieto „odporúčania“ konštatujú, že GLP-1 RA (liraglutid, semaglutid, lixisenatid, exenatid, a dulaglutid) majú neutrálny vplyv na riziko hospitalizácie diabetikov pre SZ podľa klinických štúdií, takže tieto antidiabetiká možno používať v liečbe diabetikov aj u pacientov so SZ. SGLT2 inhibítory (empagliflozín, kanagliflozín a dapagliflozín) u diabetikov so SZ však redukovujú toto riziko a sú preto indikované pre týchto pacientov (5, 6, 22, 23, 24). Tiazolidín-dióny (roziglitazón, pioglitazon) a DPP-4 inhibítory (saxagliptín) nie sú týmito „odporúčaniami“ doporučované diabetikom so SZ (1, 3, 20, 25, 26). Ale iné DPP-4 inhibítory (sitagliptin v štúdiu TECOS, linagliptin v štúdiu CARMELINA) sa ukázali bezpečné v liečbe diabetikov so SZ (27, 28).

Štúdia LEADER prešetrila vplyv liečby liraglutidom (vs placebo) na výskyt KV príhod (včítane hospitalizácií pre SZ), kde diabetici boli stratifikovaní do dvoch podskupín – s anamnézou SZ a bez tejto anamnézy. A vďaka liraglutidu uspel, redukoval tieto KV príhody aj celkovú mortalitu (oproti placebovej liečbe) a to v oboch podskupinách (s anamnézou SZ i bez nej). Teda táto analýza jasne potvrdila, že diabetici so SZ môžu bezpečne užívať liraglutid. Ani mierny vzostup srdcovej frekvencie nezvyšoval v ramene liečby liraglutidom výskyt KV príhod.

Teda – u diabetikov s anamnézou SZ je liraglutid nielen bezpečnou liečbou, ale prináša aj mierny KV benefit s redukcii KV príhod – ale podľa Odporúčaní ESC a EASD odborných spoločností nie je však liečbou „pre srdcové zlyhávanie“.

LITERATÚRA

- Komajda M, McMurray JJ, Beck-Nielsen H, et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J* 2010; 31: 824–831.
- 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.

- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised

controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1270–1289.

- 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.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and