

Léčba srdečního selhání u diabetiků

Jaromír Hradec

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn

Srdeční selhání se u diabetiků objevuje často, a opačně, mezi nemocnými se srdečním selháním je vysoká prevalence diabetes mellitus. Léčba srdečního selhání u diabetiků se nijak zásadně neliší od léčby srdečního selhání u nediabetiků. Jejím základem jsou inhibitory ACE, betablokátory a blokátory mineralokortikoidních receptorů. V pokročilejších fázích srdečního selhání nabývá na důležitosti léčba přístrojová, jako je např. biventrikulární kardiostimulace pro srdeční resynchronizaci. V poslední době se do popředí čím dál více dostává otázka dlouhodobé kardiovaskulární bezpečnosti nových hypoglykemizujících léků. Starší antidiabetika, jako jsou inzuliny, metformin a deriváty sulfonylurey, jsou považována za kardiovaskulárně bezpečná. Rosiglitazon ze skupiny tiazolidindionů však zvyšuje výskyt kardiovaskulárních příhod, což vedlo ke zrušení jeho registrace v Evropě a podstatnému omezení jeho užívání v USA. Kardiovaskulární bezpečnost nových antidiabetik ovlivňujících inkretinový systém je proto velmi pečlivě testována v klinických studiích. U saxagliptinu se nedávno ukázalo, že zvyšuje u diabetiků výskyt srdečního selhání.

Klíčová slova: diabetes mellitus – kardiovaskulární riziko – perorální antidiabetika – srdeční selhání

Treatment of heart failure in diabetic patients

Summary

Heart failure occurs in diabetic patients and vice versa, among patients with heart failure is high prevalence of diabetes mellitus. Treatment of heart failure in diabetics is not substantially different from the treatment of heart failure in non-diabetic patients. It is based on ACE-inhibitors, beta-blockers and mineralocorticoid receptor blockers. In advanced heart failure the treatment with various devices reaches importance, for example biventricular pacing for cardiac resynchronization. Recently, it has been discussed the question of long-term cardiovascular safety of hypoglycaemic drugs. Older anti-diabetic agents such as insulin, metformin, and sulfonylurea are considered to be cardiovascular safe. However, rosiglitazone from thiazolidinedione class increases incidence of cardiovascular events, resulting in cancellation of its registration in Europe and its considerably limited use in the United States. Therefore, cardiovascular safety is tested very carefully in clinical trials in new anti-diabetic agents that affect incretin system. Recently, saxagliptin has shown to increase incidence of heart failure in diabetic patients.

Key words: cardiovascular risk – diabetes mellitus – heart failure – peroral antidiabetics

Úvod

Srdeční selhání (SS) a diabetes mellitus (DM) často koexistují, přičemž jeden stav nepříznivě ovlivňuje druhý, takže vzniká jakýsi bludný kruh. Prevalence rizikových faktorů pro vznik SS je u diabetes mellitus 2. typu (DM2) vysoká, dominují mezi nimi hypertenze a ischemická choroba srdeční (ICHS). Navíc, postupně se nahromadilo dostatek důkazů o tom, že samotná chronická hyperglykemie má na myokard nepříznivý vliv. To vedlo až k definování samostatné klinické jednotky – **diabetické kardiomyopatie**. Jejím časným projevem je diastolická dysfunkce levé srdeční komory. Na druhou stranu se inzulínová rezistence, charakteristická pro syndrom srdečního selhání bez ohledu na

jeho etiologii, zdá být důležitým faktorem zvýšeného rizika rozvoje DM2 u nemocných se srdečním selháním. I přesto, že existují velmi silné důkazy o vazbě mezi DM2 a srdečním selháním, není optimální péče o nemocné s těmito koexistujícími stavy stále založena na důkazech, protože dosud chybějí klinické studie zaměřené na tuto populaci nemocných.

V posledních 2 letech vypracovala Evropská kardiologická společnost (European Society of Cardiology – ESC) jednak doporučený postup pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání [1], jednak doporučený postup pro péči o nemocné s diabetem, prediabetem a kardiovaskulárními onemocněními [2]. Následující text z těchto dvou oficiálních doporučených postupů vychází.

Léčba srdečního selhání

Farmakologická i nefarmakologická léčba SS u diabetiků se nijak zásadně neliší od léčby SS u nediabetiků.

Farmakologická léčba srdečního selhání

Základem léčby systolického SS (HF-REF – heart failure with reduced ejection fraction) je trojice neurohumorálních blokátorů, konkrétně inhibitory ACE (při jejich intoleranci nebo kontraindikacích jsou alternativou sartany), betablokátory a blokátory mineralokortikoidních receptorů. U symptomatických nemocných se tyto léky kombinují s diuretiky. Nově se v guidelines pro léčbu SS objevil také ivabradin. Úloha dříve dominantního digoxinu je v současnosti výrazně potlačena. Digoxin se používá především u nemocných se SS a fibrilací síní ke kontrole srdeční frekvence, ale i v této indikaci až jako lék druhé volby (po betablokátorech nebo bradykardizujících blokátorech kalciových kanálů – verapamilu nebo diltiazemu). Při sinusovém rytmu je jeho význam velmi rozporuplný. To platí jak pro nediabetiky, tak i diabetiky. Přehled farmakoterapie nemocných s DMT2 a SS, jak ji doporučují současné evropské guidelines, je uveden v tab. 1.

Inhibitory ACE a sartany

Inhibitory ACE nebo sartany jsou u nemocných se SS indikovány bez ohledu na přítomnost DM, protože zlepšují symptomy a snižují mortalitu. V metaanalýze studií s inhibitory ACE u nemocných se systolickým SS bylo snížení mortality stejné u diabetiků i nediabetiků. Vyšší dávka inhibitoru ACE lisinoprilu byla ve srovnání s nízkou dávkou ve studii ATLAS (Assessment and Treatment with Lisinopril And Survival) u diabetiků dokonce účinnější než u nediabetiků, pokles mortality byl při vysoké dávce vs nízké dávce u diabetiků o 14 % vs 6 % u nediabetiků.

Výsledky klinických studií ukazují, že prospěch z léčby sartany je u nemocných se SS stejný, jako z léčby inhibitory ACE. Sartany proto mohou být použity u ACE intolerantních nemocných jako alternativa. Do vzájemné kombinace inhibitoru ACE a sartanu byly sice vkládány velké naděje, ale výsledky klinických studií přinesly zklamání. Kombinace obou blokátorů systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) není účinnější než monoterapie jedním či druhým lékem, při kombinaci je ale vyšší výskyt nežádoucích účinků, jako jsou hyperkalemie, zhoršení renálních funkcí a hypotenze. U nemocných se systolickým SS léčených betablokátory vedla dvojkombinace inhibitoru ACE se sartanem dokonce k tendenci k vyššímu výskytu kardiovaskulárních příhod.

Betablokátory

Betablokátory jsou u systolického SS spolu s inhibitory ACE nebo při jejich intoleranci se sartany léky první volby a měl by je užívat každý nemocný s EF ≤ 40 %, který nemá kontraindikace nebo jejich intoleranci. V klinických studiích snížily betablokátory u nemocných se systolickým SS významně mortalitu, počet hospitalizací a zlepšily symptomy bez významných rozdílů mezi diabetiky a nediabetiky. Dvě metaanalýzy hlavních klinických studií s betablokátory u systolického SS dokonce ukazují, že relativní pokles rizika mortality je u diabetiků se SS léčených betablokátory větší než u nediabetiků (RRR 0,72 vs 0,84). Betablokátory také snižují u diabetiků i nediabetiků počet hospitalizací pro zhoršení SS. I přes všechny tyto znalosti a doporučení v guidelines mají diabetici se SS nižší pravděpodobnost, že budou z hospitalizace propuštěni s indikovaným betablokátorem než nediabetici (OR = 0,72; 95% CI 0,55–0,94). Pro léčbu SS u diabetiků jsou doporučeny stejné betablokátory jako u nediabetiků. Jsou to betablokátory, jejichž

Tab. 1. Doporučení pro léčbu srdečního selhání u diabetes mellitus (podle [2]).

doporučení	třída doporučení	úroveň důkazů
U všech nemocných s DMT2 a systolickým SS se doporučuje přidat ACEI k BB pro snížení mortality a počtu hospitalizací.	I	A
U nemocných s DMT2 a systolickým SS, kteří netolerují ACEI pro nežádoucí účinky, může být jako alternativa použit sartan.	I	A
U všech nemocných s DMT2 a systolickým SS se doporučuje přidat BB k ACEI (nebo sartanu, není-li ACEI tolerován) pro snížení mortality a počtu hospitalizací.	I	A
U všech nemocných se SS a LV EF ≤ 35 % a přetrvávajícími symptomy (třída NYHA II-IV) i přes léčbu BB a ACEI (nebo sartanem při intoleranci ACEI) se doporučuje MRA pro snížení rizika předčasného úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání.	I	A
Přidání ivabradinu k ACEI (event. sartanu), BB a MRA může být zváženo u nemocných se sinusovým rytmem, LV EF < 40 %, perzistujícími symptomy a srdeční frekvencí > 70/min i přes optimální tolerovanou dávku BB	IIb	B
Tiazolidindiony nemají být u DMT2 se SS používány, protože způsobují retenci vody, která může vyvolat nebo zhoršit SS.	III	B

ACEI – inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu BB – betablokátor MRA – antagonist mineralokortikoidních receptorů LV EF – ejekční frakce levé komory NYHA – klasifikace dušnosti podle New York Heart Association DMT2 – diabetes mellitus 2. typu SS – srdeční selhání

Třída doporučení: I – doporučuje se, je indikováno IIa – mělo by být zváženo IIb – může být zváženo III – nedoporučuje se.

Úroveň důkazů: A – data z mnoha randomizovaných klinických studií nebo metaanalýz B – data z jedné randomizované klinické studie nebo velkých nerandomizovaných studií C – konsensus odborníků nebo data z malých studií, registrů apod.

prospěšný účinek byl doložen velkými klinickými studiemi: metoprolol sukcinát ve formě ZOK (studie MERIT-HF), bisoprolol (studie CIBIS I, II a III) a karvedilol (studie US CARVEDILOL PROGRAMME, COPERNICUS, COMET).

U betablokátorů se mohou při léčbě SS u diabetiků objevit některé specifické nežádoucí účinky, které mohou být klinicky relevantní:

- a) hypoglykemie: existují důkazy o tom, že betablokátory u DM mění kontraregulační odezvu na hypoglykémii se snížením tremoru a palpitací, ale zvýšeným pocením. Protrahované hypoglykemie jsou popisovány po neselektivních betablokátozech (propranolol a jiné), ale nikoliv po β_1 -selektivních přípravcích nebo po karvedilolu. Starší diabetici na inzulínu bez SS měli při neselektivních betablokátozech zvýšené riziko těžkých hypoglykemií (RR = 2,16; 95% CI 1,15–4,02), zvýšené riziko ale nebylo pozorováno při léčbě β_1 -selektivními betablokátoři (RR = 0,86; 95% CI 0,36–1,33).
- b) negativní metabolické účinky: u hypertenzních nemocných bez SS mají různé betablokátory různý vliv na glykemické ukazatele včetně citlivosti na inzulín a zvýšeného rizika vzniku DMT2. Výrazný klinický prospěch z léčby betablokátoři u diabetiků se SS však jasně převáží rizika, event. hypoglykemie, dyslipidemie a snížené citlivosti na inzulín.

Antagonisté mineralokortikoidních receptorů

Antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA). Spironolakton nebo eplerenon v malé dávce (25–50 mg denně) je indikován u všech nemocných se SS a EF $\leq 35\%$, u kterých přetrvávají symptomy (třída NYHA II–IV) i přes léčbu inhibitory ACE/sartanem a betablokátozem. Přidání MRA vede k významnému snížení počtu hospitalizací i mortality, které se neliší u diabetiků a nediabetiků. Když je diabetik se SS léčen více inhibitory RAAS (např. inhibitory ACE + MRA), musí u něho být pečlivě monitorovány renální funkce a kalemie, protože nefropatie s různým stupněm renální insuficience jsou u diabetiků častým problémem.

Diuretika

Vliv diuretik na mortalitu nebyl nikdy studován v randomizovaných klinických studiích, ale tyto léky jsou u SS jednoznačně prospěšné pro symptomatickou úlevu od dušnosti a periferních otoků u nemocných s retencí tekutin, ať již v malém nebo ve velkém oběhu, bez ohledu na hodnotu ejekční frakce. U diabetiků se SS se upřednostňují kličková diuretika před tiazidy, které mohou vyvolat nebo zhoršit hypoglykémii.

Ivabradin

Ivabradin byl do doporučení k léčbě systolického SS zařazen nově. Je indikován pro nemocné, kteří zůstávají symptomatictí i při léčbě diuretikem, inhibitory ACE/sartanem, betablokátozem a MRA, mají sinusový rytmus a klidovou srdeční frekvenci (SF) ≥ 70 /min i přes maximální tolerovanou dávku betablokátoru nebo při jeho kontraindikaci. Podkladem k tomu byly výsledky velké

randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované klinické studie SHIFT (Systolic Heart failure treatment with If inhibitor ivabradine Trial) u 6 558 nemocných se systolickým SS bez ohledu na etiologii (3 010 mělo DMT2). Ivabradin vedl k statisticky významnému poklesu výskytu kompozitního klinického endpointu složeného z kardiovaskulární (KV) mortality a hospitalizací pro SS [3]. Při protokolem předem specifikované podskupinové analýze byl prospěch z ivabradinu stejný u diabetiků jako u nediabetiků. Evropská léková agentura (EMA) vzala do úvahy výsledky analýzy vztahu klidové srdeční frekvence a léčebných účinků ivabradinu, která ukázala, že od SF ≥ 70 /min ivabradin snižuje počet hospitalizací pro SS a od SF ≥ 75 /min již také statisticky významně snižuje mortalitu, a to jak kardiovaskulární, tak i celkovou [4], a doporučila ivabradin podávat nemocným se systolickým SS, sinusovým rytmem a SF ≥ 75 /min. Toto doporučení převzal jako indikační omezení i náš SÚKL a je také uvedeno v SPC přípravku.

Nefarmakologická léčba srdečního selhání

Nefarmakologická léčba srdečního selhání zahrnuje jednak léčbu přístrojovou (implantabilní kardiovertery/defibrilátory – ICD, biventrikulární kardiostimulaci pro srdeční resynchronizační léčbu – CRT, a různé mechanické podpory funkce levé komory – LVAD), jednak léčbu chirurgickou od revaskularizačních bypassových operací (CABG) až po srdeční transplantaci.

CRT a ICD

Současná guidelines ESC 2012 doporučují srdeční resynchronizační léčbu (CRT) ke zlepšení symptomů a snížení mortality pro nemocné se SS, kteří jsou i přes optimální farmakoterapii ve funkční třídě NYHA III–IV, mají EF $\leq 35\%$, sinusový rytmus a rozšířený komplex QRS na EKG na ≥ 120 –130 ms. Přestože chybí příslušné podskupinové analýzy výsledků klinických studií, není důvod předpokládat, že účinek CRT se bude lišit u diabetiků a nediabetiků. Také není registrován žádný dodatečný efekt implantace ICD u nemocných se SS v podskupině diabetiků ve srovnání s nediabetiky.

Srdeční transplantace

Srdeční transplantace je dnes rutinní léčbou nemocných s terminálním SS. Přítomnost DMT2 sice není kontraindikací, ale existují přísná selekční kritéria pro vhodné kandidáty srdeční transplantace. U diabetiků je vyšší pravděpodobnost cerebrovaskulárního onemocnění, snížení renálních funkcí a zvýšené riziko různých infekcí. To vše musí být bráno do úvahy a může vést ke kontraindikaci srdeční transplantace častěji u diabetiků než u nediabetiků.

Hypoglykemizující léčba u nemocných se srdečním selháním

Dopad různých perorálních antidiabetik (PAD) na pacienty s DMT2 a SS byl nedávno systematicky a přehledně

shrnut [5]. Autoři tohoto přehledu poukázali na fakt, že jedinou skupinou PAD, která byla studována v randomizovaných klinických studiích, byly tiazolidindiony, zatímco důkazy u jiných PAD pochází většinou pouze z podskupinových analýz větších intervenčních studií, observačních studií a registrů.

Metformin

Používání metforminu, doporučeného jako PAD první volby, bylo u nemocných se SS dříve kontraindikováno kvůli obavám z laktátové acidózy. Nicméně, tento lék byl v klinických studiích spojen s nižší mortalitou, nižším počtem hospitalizací ze všech důvodů a menším výskytem nežádoucích účinků. Ve studii, kterou provedl Masoudi et al [6], nebyl nárůst výskytu laktátové acidózy při léčbě metforminem potvrzen. Laktátová acidóza se vyskytla u 2,3 % nemocných léčených metforminem vs 2,6 % nemocných, kteří byli léčeni jinými PAD. V jiné studii typu „case control“, do které byli zahrnuti diabetici s nově diagnostikovaným SS, byla léčba metforminem spojena s nižší mortalitou (adjustované OR = 0,65; 95% CI 0,48–0,87), zatímco léčba jinými PAD nebo inzulinem byla v tomto smyslu neutrální.

Deriváty sulfonyleurey

Doporučení k používání přípravků ze skupiny derivátů sulfonyleurey u diabetiků se SS jsou založena pouze na observačních datech. Ve studii UKPDS nebyl u diabetiků mezi léčbou deriváty sulfonyleurey a výskytem SS pozorován žádný vztah, ale u velké skupiny diabetiků v registru Saskatchewan Health Database (n = 12 272) byla v průběhu průměrného sledování 2,5 roku u nemocných léčených deriváty sulfonyleurey ve srovnání s těmi, kteří byli léčeni metforminem, pozorována vyšší mortalita (52 % vs 33 %) i počet hospitalizací (85 % vs 77 %). Podobný rozdíl v neprospěch derivátů sulfonyleurey ale nebyl potvrzen při analýze databáze pojištěnců amerického systému Medicare, která byla uzavřena s konstatováním, že není žádná souvislost mezi léčbou deriváty sulfonyleurey (HR = 0,99; 95% CI 0,91–1,08) nebo inzulinem (HR = 0,96; 95% CI 0,88–1,05) a mortalitou.

Tiazolidindiony

Tiazolidindiony, které aktivují receptory PPAR γ , navozují retenci sodíkových iontů a vedou k expanzi cirkulujícího objemu. Výsledná retence tekutin může provokovat vznik nebo zhoršit již existující SS a vést k nárůstu hospitalizací. V již výše zmíněném přehledu [5] se konstatuje, že tiazolidindiony by neměly být používány, protože u diabetiků 2. typu zvyšují výskyt KV příhod a působí velký nárůst případů nově vzniklého SS. To se týkalo především prvního do kliniky uvedeného přípravku této skupiny léků – rosiglitazonu, u kterého se postupně nahromadily důkazy o tom, že zvyšuje riziko KV příhod včetně IM a KV úmrtí [7,8], tab. 2. Evropská léková agentura (EMA) proto odňala rosiglitazonu v roce 2010 evropskou registraci a v USA došlo ke značnému omezení jeho používání. To zpochybnilo do té

doby uznávaný koncept, že snížení glykemie nevyhnutelně vede ke zlepšení prognózy diabetiků. Zdá se, že novější přípravky, jako pioglitazon, takového nežádoucí KV účinky nemají. Nicméně, používání tiazolidindionů u diabetiků se SS není doporučeno.

Americká FDA reagovala na nepříznivé zkušenosti s rosiglitazonem v roce 2008 vydáním guidelines, která vyžadují, aby u všech nově vyvíjených hypoglykemizujících léků byla pečlivě zhodnocena jejich dlouhodobá kardiovaskulární bezpečnost.

Tab. 2. Riziko IM a KV úmrtí nemocných užívajících rosiglitazon vs několik srovnávacích hypoglykemizujících léků (podle [7]).

srovnávací lék	OR (95% CI)	hodnota p
infarkt myokardu		
metformin	1,14 (0,70–1,86)	0,59
sulfonyleurea	1,24 (0,78–1,98)	0,36
inzulin	2,78 (0,58–13,3)	0,20
placebo	1,80 (0,95–3,39)	0,07
kombinace srovnávacích léků	1,43 (1,03–1,98)	0,03
úmrtí z KV příčin		
metformin	1,13 (0,34–3,71)	0,84
sulfonyleurea	1,42 (0,60–3,33)	0,43
inzulin	5,37 (0,51–56,52)	0,16
placebo	1,22 (0,64–2,34)	0,55
kombinace srovnávacích léků	1,64 (0,98–2,74)	0,06

OR – poměr šancí (odds ratio)

CI – interval spolehlivosti (confidence interval)

Inkretiny

První skupinou hypoglykemizujících léků, které se musí řídit novými pravidly o klinickém zkoušení nových antidiabetik s pečlivým testováním jejich dlouhodobé KV bezpečnosti, jsou léky založené na ovlivnění inkretinového systému. Patří sem jednak **analoga glukagon-like peptidu 1 (GLP1)**, tzv. glutidy, jednak **inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP4)**, tzv. gliptiny. Klinické studie s PAD ovlivňujícími inkretinový systém prokázaly nejenom zlepšenou kontrolu glykemie s nízkým rizikem vzniku hypoglykemií, ale také žádný přírůstek tělesné hmotnosti nebo v případě analogů GLP1 dokonce i snížení hmotnosti. Tyto účinky spolu s dalšími, které jsou sumarizovány na **schématu**, jsou pro léčbu DMT2 velmi atraktivní a naznačují, že by tyto nové léky mohly přinášet i mírný KV prospěch. Zhodnocení KV bezpečnosti inkretinové léčby v současnosti probíhá u celé řady nových inkretinových přípravků – viz přehled v **tab. 3**.

Koncem roku 2013 byly výsledky prvních 2 studií hodnotících kardiovaskulární bezpečnost inkretinů – konkrétně inhibitorů DPP4 – prezentovány na výročním kongresu AHA a současně publikovány v prestižním časopisu The New England Journal of Medicine.

Schéma. Mechanizmy, které mohou vést k předpokládaným příznivým kardiovaskulárním účinkům inkretinové léčby diabetes mellitus (podle [9]).


*Agonisté GLP1 zvyšují pocit sytosti, snižují hlad a příjem energie;
inhibitory DPP4 jsou váhově neutrální

Tab. 3. Randomizované klinické studie zkoumající dlouhodobou kardiovaskulární bezpečnost inkretinové léčby u DMT2 (podle [9]).

akronym studie	přípravek	n	očekávané ukončení/poznámka
agonisté GLP1			
T-EMERGE-8	taspaglutid	2 118	ukončeno v 09/2010 pro špatnou toleranci (GIT, hypersenzitivita)
LEADER	liraglutid	9 340	očekávaný konec 01/2016
EXSCEL	exenatid	9 500	očekávaný konec 03/2017
ELIXA	lixisenatid	6 000	očekávaný konec 09/2014
REWIND	dulaglutid	9 622	očekávaný konec 04/2019
SUSTEIN 6	semaglutid	3 260	očekávaný konec 01/2016
inhibitory DPP4			
TECOS	sitagliptin	14 000	očekávaný konec 12/2014
SAVOR-TIMI 53	saxagliptin	16 492	ukončeno 05/2013
CAROLINA	linagliptin	6 000	očekávaný konec 09/2018
CARMELINA	linagliptin	8 300	očekávaný konec 01/2018
EXAMINE	alogliptin	5 380	ukončeno 06/2013

Tab. 4. Výskyt sledovaných endpointů v klinické studii SAVOR-TIMI 53 se saxagliptinem (podle [10]).

klinický ukazatel	výskyt/2 roky v %		HR (95% CI)	p
	placebo	saxagliptin		
úmrtí z KV příčin	2,9	3,2	1,03 (0,87–1,22)	0,72
IM	3,4	3,2	0,95 (0,80–1,12)	0,52
ischemická CMP	1,7	1,9	1,11 (0,88–1,39)	0,38
hospitalizace pro KV revaskularizaci	5,6	5,2	0,91 (0,80–1,04)	0,18
hospitalizace pro NAP	1,0	1,2	1,19 (0,89–1,60)	0,24
hospitalizace pro SS	2,8	3,5	1,27 (1,07–1,51)	0,007
celková mortalita	4,2	4,9	1,11 (0,96–1,27)	0,15

KV – kardiovaskulární IM – infarkt myokardu CMP – cévní mozková příhoda NAP – nestabilní angina pectoris SS – srdeční selhání HR – poměr rizik (hazard ratio) CI – interval spolehlivosti (confidence interval)

A hned na začátku přinesly mírné zklamání. V klinické studii SAVOR-TIMI 58 u 16 492 diabetiků s KV onemocněním nebo vysokým KV rizikem sice inhibitor DPP4 saxagliptin neovlivnil výskyt ischemických příhod – primární sledovaný kompozitní endopoint = součet úmrtí z KV příčin + AIM + ischemické CMP, (HR = 1,00; 95% CI 0,89–1,12; $p < 0,001$ pro noninferioritu proti placebu), ale výrazně zvýšil počet hospitalizací pro srdeční selhání proti placebu (3,5 % vs 2,8 %; HR = 1,27; 95% CI 1,07–1,51; $p = 0,007$) [10], tab. 4.

Druhá studie – EXAMINE – s alogliptinem, zaměřená na diabetiky 2. typu po nedávno prodělaném akutním koronárním syndromu, dopadla neutrálně. Alogliptin u těchto nemocných po průměrné době sledování 18 měsíců nezvýšil výskyt velkých kardiovaskulárních příhod [11].

Inzulin

V případě léčby inzulinem, retrospektivní kohortová studie 16 417 nemocných s DMT2 a primární diagnózou SS neukázala žádný vztah mezi léčbou inzulinem a mortalitou (HR = 0,96; 95% CI 0,88–1,05) ve srovnání s jinými skupinami antidiabetických léků. Ve studii ORIGIN dostali nemocní s vysokým KV rizikem a porušenou glukózovou tolerancí (IGF) nebo již DMT2 buď inzulin glargin nebo standardní léčbu, která většinou znamenala kombinaci metforminu a derivátů sulfonylurey. Za průměrnou dobu sledování 6,2 roků nebyl mezi oběma skupinami nemocných zjištěn žádný rozdíl v počtu hospitalizací pro srdeční selhání.

Literatura

1. McMurray JV, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed

in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012; 33(14): 1787–1847.

2. Rydén L, Grant P, Anker SD et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34(39): 3035–3087.
3. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376 (9744): 875–885.
4. Böhm M, Borer J, Ford I et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013; 102(1): 11–22.
5. Gitt AK, Halle M, Hanefeld M et al. Should antidiabetic treatment of type 2 diabetes in patients with heart failure differ from that in patients without? *Eur J Heart Fail* 2012; 14(12): 1389–1400.
6. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y et al. Thiazolidinediones, metformin and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 2005; 111(5): 583–590.
7. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356(24): 2457–2471.
8. Psaty BM, Furberg CD. Rosiglitazone and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2007; 356(24): 2522–2524.
9. Petrie JR. The cardiovascular safety of incretin-based therapies: a review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 130. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1186/1475-2840-12-130>>.
10. 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(14): 1317–1326.
11. White WB, Cannon ChP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1327–1335.

prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC

✉ e-mail: jhradec@vfn.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

www.vfn.cz

Doručeno do redakce: 20. 1. 2014

... na přesnosti záleží.

Studii podložená data

(CIBIS II, The Lancet Vol. 353 No. 9146 Jan 1999; 9-13)

Úmrtnost (všechny příčiny)	-34 %
Náhlé úmrtí	-44 %
Nutnost hospitalizace (pro zhoršení srdečního selhání)	-36 %
Hospitalizace (všechny příčiny)	-20 %

Vysoký bezpečnostní profil (SPC)

Concor® COR
bisoprolol

bisonprolo



► Přesná titrace dávky (SPC)

1.25 - **2.5** - 3.75 - **5** - 7.5 - **10** mg

[illegible]