



Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach	2
Ranné správy RTVS	3
Televízia, Ranné správy RTVS, 26. 1. 2022, 7:30	
Starostlivosť o pacientov s infarktom počas druhej vlny ostala na špičkovej úrovni	4
Tlač, Zdravotnícke noviny, 27. 1. 2022	
NOVO diaSPEKTRUM 100 rokov inovácií aj na Slovensku	6
Tlač, Kompendium medicíny, 27. 1. 2022	
CARDIOLOGY ACADEMY	24
Tlač, Kompendium medicíny, 27. 1. 2022	
Výskum črevným probiotikám ako pomoc proti duševným poruchám	39
Online, rtvs.sk, 26. 1. 2022, 9:13	
Tento rok si pripomíname 77 rokov od oslobodenia koncentračného tábora Auschwitz-Birkenau	40
Online, kosicednes.sk, 26. 1. 2022, 9:40	
Fakulty a ústavy UPJŠ	41
Starostlivosť o pacientov s infarktom počas druhej vlny ostala na špičkovej úrovni	42
Tlač, Zdravotnícke noviny, 27. 1. 2022	
CARDIOLOGY ACADEMY	44
Tlač, Kompendium medicíny, 27. 1. 2022	
NOVO diaSPEKTRUM 100 rokov inovácií aj na Slovensku	59
Tlač, Kompendium medicíny, 27. 1. 2022	
Univerzitné pracoviská	77
Výskum črevným probiotikám ako pomoc proti duševným poruchám	78
Online, rtvs.sk, 26. 1. 2022, 9:13	



Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach



Ranné správy RTVS [↗](#)

26. 1. 2022, 7:30, Relácia: **Ranné správy RTVS**, Stanica: RTVS, Vydavateľ: Rozhlas a televízia Slovenska, Téma: Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Kľúčové slová: Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

Dosah: 30 000 GRP: 0,67 OTS: 0,01 AVE: 55296 Eur

[strojový prepis] ... nemocnici. Na na redaktorku Nikole tu parkovú, ktorá o tom zistia viac. Dobré ráno do Košíc v reálnom % štúdiu nežaducich účinkov u detí zastrešuje práve lekárska fakulta **univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach** a zbiera informácie od rodičov...



Starostlivosť o pacientov s infarktom počas druhej vlny ostala na špičkovej úrovni

27. 1. 2022, Zdroj: **Zdravotnícke noviny**, Strana: 5, Vydavateľ: MAFRA Slovakia, a.s., Autor: Martin Studenčan, Sentiment: Pozitívny, Téma: Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Kľúčové slová: UPJŠ

Dosah: 14 000 GRP: 0,31 OTS: 0,00 AVE: 2226 Eur

Rubrika: Oprava

Zdravotnícky systém stále vykazuje rezervy v časovom manažmente intervalu od EKG diagnózy po príjem do PKI centra

V Zdravotníckych novinách v čísle 3 v článku Starostlivosť o pacientov s infarktom počas druhej vlny ostala na špičkovej úrovni sme uviedli v grafe č. 1 nesprávnu legendu. Uvádzame preto text s opraveným grafom.

Od

roku 2007 sa na Slovensku periodicky organizuje národný prieskum manažmentu pacientov s infarktom myokardu. Tento register organizuje Slovenská kardiologická spoločnosť pod názvom SLOvenský register Akútnych Koronárnych Syndrémov (SLOVAKS). V roku 2021 bola uzavretá analýza manažmentu pacientov s akútnym infarktom myokardu (STEMI) v roku 2021, konkrétne z obdobia október až november, teda z obdobia vrcholiacej druhej vlny pandémie COVID-19. Do prieskumu sa zapojilo 36 slovenských nemocníc a všetkých 7 slovenských kardiocentier. Napriek mnohým komentárom o krízovej situácii slovenského zdravotníctva je potrebné konštatovať, že starostlivosť o akútne kardiologických pacientov je v posledných rokoch na veľmi vysokej, medzinárodnej úrovni. O to viac bolo zaujímavé sledovať dosah druhej vlny pandémie COVID-19 na manažment týchto pacientov, keďže logicky sa dali očakávať zhoršené parametre, a to predovšetkým v dôsledku zhoršenia časových intervalov emergentnej liečby pri týchto stavoch. Interakcia s manažmentom STEMI teoreticky prebiehala na úrovni pacientov aj na úrovni zdravotníckeho systému. Kampaň „zostaňte doma“ mohla spôsobovať dlhšie váhanie pacientov pred výzvou zdravotníckeho systému. Zložky záchranej zdravotnej služby (ZZS) boli preťažené nadpočetnými výjazdmi, používaním ochranných pomôcok (OOP) a redukciami personálu. Nemocničné zariadenia popri zníženej personálnej kapacite mali sťažené podmienky pre potrebu triáže, testovania pacientov, nutnosťou používania ochranných pomôcok (OOP) a vykonávaním nadštandardných dezinfekčných postupov. Toto všetko predstavovalo potenciálny negatívny dosah na celkový ischemický interval pacientov so STEMI.

Analýza registra SLOVAKS v časopise Cardiology Letters v týchto dňoch dokumentovala skutočnosť, že v čase druhej vlny pandémie COVID-19, v rozpore s laickým očakávaním, nedošlo k významnému nárastu počtu infarktov (STEMI) ani k zníženiu priemerného veku týchto pacientov. Významne vzrástol počet pacientov liečených pomocou pPKI (primárna koronárna intervencia), čo je najmodernejšia liečba infarktu vôbec, ktorú môžu vykonávať iba špecializované kardiocentra (graf č. 1). Priemerný vek našich pacientov s infarktom myokardu STEMI bol v roku 2020 63,7(±12) rokov.

V roku 2022 významne vzrástla schopnosť posádok zdravotnej záchranej služby (ZZS) urobiť na EKG správnu diagnózu infarktu STEMI priamo v teréne a zabezpečiť tzv. primárny transport pacientov z terénu rovno do špecializovaných centier s cieľom zákroku pPKI. (graf č. 2)

Vzhľadom na okolnosti pandémie COVID-19 bol očakávaný významný negatívny dosah na celkový ischemický interval (t. j. interval od vzniku príznakov infarktu po otvorenie upchatej koronárnej tepny technikou pPKI) u pacientov so STEMI. Tento interval sa síce opticky predlžil, avšak jeho nárast nedosiahol štatistickú významnosť (nárast z 235 min na 260 min, $p=0,122$). V rokoch 2020 – 2021 bola v rutínnej praxi záchranárov a v špecializovaných kardiocentrách, ako aj v neurocentrách rutínne využívaná telemedicína a komunikačná technológia STEMI, ktorá umožňovala okamžitú konzultáciu EKG medzi posádkami ZZS v teréne a kardiológmi v PKI centrách. Počas druhej vlny pandémie COVID-19 technológia STEMI zabezpečovala aj včasné varovanie personálu PKI centier pred transportom pacienta s podozrením na infekciu COVID-19 (graf č. 3). Hospitalizačná letalita STEMI v roku 2020 opäť poklesla – na 4,5 % (graf č. 4).

Autori analýzy v závere článku konštatujú, že aktuálne trendy v manažmente infarktu STEMI na Slovensku sú charakterizované nadštandardnou dostupnosťou záchranej zdravotnej služby (ZZS) a vysokou dostupnosťou invazívneho manažmentu aj modernej medikamentózne liečby. Všetkých 7 slovenských špecializovaných kardiocentier v roku 2020 pracovalo v režime 24/7 a vykonávalo vysoké počty výkonov s vynikajúcou organizáciou práce pri emergentnom zabezpečení STEMI pacientov. Pandémia COVID-19 nemala zásadný vplyv na manažment pacientov s akútnym infarktom STEMI. Očakávané predĺženie celkového ischemického intervalu v čase pandémie COVID-19 nebolo signifikantné a pravdepodobne bolo kompenzované rutínnym využívaním telemedicíny, ktorá záchranárom v teréne umožnila okamžitú konzultáciu EKG s kardiológmi v PKI centrách.

Napriek týmto priaznivým trendom autori konštatujú, že zdravotnícky systém SR stále vykazuje rezervy v časovom manažmente intervalu od EKG diagnózy po príjem do PKI centra, ktorý je možné skrátiť ďalším vzdelávaním záchranárov v EKG diagnostike STEMI, využívaním moderných technických možností konzultácie a prenosu EKG od záchranára do rúk špecialistu-kardiológa, a tým aj ďalšou elimináciou nežiaducich, tzv. sekundárnych transportov STEMI. Veľká časť zákrokov pPKI je vykonávaná mimo odporúčaného časového limitu, v prednemocničnej fáze neopodstatnene vymizlo používanie trombolytickej liečby STEMI.

Zdroj:



Manažment infarktu myokardu na Slovensku v čase pandémie COVID-19 v roku 2020. Aktuálna analýza registra SLOVAKS. Studenčan M., Hricák V., Hudec M., Kovář F., Hlivák P., Hatala R., Goncalvesová E., *Cardiology letters* 2021, (30), 5-6, doi: 10.4149/Cardiol_2021_5_6_3

Bol očakávaný významný negatívny dosah na celkový ischemický interval u pacientov so STEMI.

Graf č. 1: Podiel pacientov liečených primárnou reperúznou liečbou pri STEMI od roku 2007

Trombolýza pPKI 88,7 64,7 70,7 44,9 25,7 29,5 17,3 11,3 2,34 0,4

2007 2008 2011 2015 2020

Graf č. 2: Nárast schopnosti posádok ZZS zabezpečiť primárny transport STEMI do špecializovaných PKI centier (%)

51,55

2015

48,45 37,8

2020

62,2 Sekundárny transport Primárny transport

Graf č. 3: Mesačné počty telekonzultácií medzi posádkami ZZS v teréne a špecializovanými kardio a neurocentrami na Slovensku v roku 2020

Neuro Cardio 548 511 423 462 454 494 430 425 450 371 392 365 447 629 378 431 428 433 396 410 332 323 422 302

I. II. III. IV. V. VI. VII. VIII. IX. X. XI. XII.

Graf č. 4: Hospitalizačná letalita infarktu STEMI v rokoch 1997-2020 (%)

12,10 9,40 7,45 5,99 5,77 4,50

Audit 1997 2007 2008 2011 2015 2020

Autor: Doc. MUDr. Martin Studenčan, PhD., Slovenská kardiologická spoločnosť, predseda pracovnej skupiny pre akútnu kardiológiu do r. 2021, Kardiologická klinika LF **UPJŠ** a VÚSCH, a. s., Košice



NOVO diaSPEKTRUM 100 rokov inovácií aj na Slovensku [✉](#)

☐ 27. 1. 2022, Zdroj: **Kompendium medicíny**, Strán: 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, Vydavateľ: **MAFRA Slovakia, a.s.**, Autor: **Denisa Semková**, Sentiment: **Negatívny**, Téma: **Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach**, Kľúčové slová: **UPJŠ**

Dosah: 14 000 GRP; 0,31 OTS; 0,00 AVE; 36016 Eur

Rubrika: NOVO diaSPEKTRUM

V prostredí hotela Park Inn by Radisson Danube Bratislava sa v dňoch 5. a 6. novembra 2021 uskutočnilo odborné podujatie zamerané na históriu a nové trendy v liečbe diabetes mellitus (DM). Garanciu nad podujatím prevzali Slovenská diabetologická spoločnosť a Slovenská diabetologická asociácia, podporila ho spoločnosť Novo Nordisk Slovakia s.r.o. Bohatý program tvorilo 7 prednášok renomovaných odborníkov a 8 workshopov.

100 rokov inzulínu a inovácií v diabetológii

Ako uviedol doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD. (SchronerMED, s.r.o., Moldava nad Bodvou, Klinika geriatrickej a ošetrovateľskej **UPJŠ** LF a VŠOÚG sv. Lukáša, n.o., Košice), diabetológia je veľmi dynamicky sa rozvíjajúci odbor. V málokterom odbore internej medicíny je toľko nových poznatkov, liekov (ktoré sa dostali dokonca aj na klinické použitie) a nových technológií ako práve v diabetológii. Milníkom v diabetológii je objavenie inzulínu v roku 1921. Frederick Banting a Charles Best, vedci z Toronta, úspešne extrahovali inzulín z pankreasu psa a otestovali jeho účinok, čím poskytli nádej ľuďom s DM. Tomuto objavu v roku 1921 prechádzali iné veľmi významné objavy, dodala doc. MUDr. Katarína Rašlová, CSc. (Ústav výživy, FOaZOŠ, SZU v Bratislave, Koordinačné centrum pre familiárne hyperlipoproteinémie, SZU v Bratislave). V roku 1889 Oskar Minkowski a Joseph von Mering zistili, že odstránením pankreasu u experimentálnych psov sa vyvinuli príznaky DM a zvieratá čoskoro uhynuli. To ich viedlo k záveru, že pankreas je miestom, kde sa vyrábajú tzv. pankreatické látky (inzulín). Neskôr zistili, že miesto, kde sa tieto substancie tvoria, sú ostrovčeky, ktorým dali názov po ich objaviteľovi Paulovi Langerhansovi. V roku 1910 Edward Albert Sharpey-Shafer vyslovil predpoklad, že v pankrease ľudí s DM chýba iba jedna chemikália, ktorú nazval „chemický inzulín“ podľa latinského slova insula, čo znamená ostrov. O 11 rokov neskôr - v roku 1921 Frederick Banting a jeho dvaja mladí asistenti Best a Noble pod vedením prof. Johna Jamesa Rickarda Macleoda prišli na to, ako izolovať inzulín z pankreasu psa. Vyriešili problém, ktorému dovtedy vedci čelili, a to ako oddeliť extrakt z Langerhansových ostrovčiek od zvyšku exokrinného tkaniva pankreasu. Uzavreli pankreatické kanáliky technikou navrhnutou Bantingom, čím spôsobili degeneráciu exokrinného tkaniva pankreasu a získali tkanivo, ktoré produkovalo inzulín. S týmto tekutým extraktom prvýkrát v histórii medicíny našli spôsob kontroly glykémie u diabetických zvierat. V spolupráci s Jamesom Collipom získali čistý inzulín z pankreasu kravy.

Prvá prednáška o objave inzulínu sa na ústave lekárskej fakulty konala 14. novembra 1921 v deň Bantingových narodenín. Publikácie o objave lieku na liečenie DM vyšli v rokoch 1922 a 1923. Nobelova cena za objav inzulínu bola udelená Macleodovi a Bantingovi v roku 1923. S tým sa začali aj problémy okolo objavu. Banting sa rozdelil o svoju časť s Bestom, Macleod s Collipom. Až do nedávnej minulosti prevládala názor (šírený pravdepodobne Bantingom), že Macleod nemal žiadne zásluhy na objave inzulínu. Novšie analýzy tvrdia, že bez odborných rád prof. Macleoda by Banting a Best nemohli byť úspešní a bez Collipa by nebolo možné vyriešiť čistenie a výrobu inzulínu, povedal doc. Schroner. Doc. Rašlová doplnila, že nezávisle od Bantinga a Besta izoloval inzulín aj rumunský fyziológ Nicolas Paulescu. Napriek tomu, že jeho článok vyšiel v renomovanom vedeckom časopise v roku 1921, jeho priorita dlho nebola uznaná. Zásluhu na jeho posmrtnom uznaní mal prof. Rolf Luft a náš prof. Rudolf Korec.

V roku 1922 sa 14-ročný Leonard Thompson stal prvým človekom s DM, ktorý bol liečený inzulínom.

Po podaní injekcií Bantingovho a Bestovho extraktu (opísaného ako hustý hnedý hlien) klesla Leonardovi hladina cukru v krvi, uviedol doc. Schroner. Prvá spoločnosť, ktorá začala vyrábať inzulín, bola spoločnosť Eli Lilly. V roku 1923 v Škandinávii spoločnosť Nordisk Insulinlaboratorium začína komerčne vyrábať inzulín po tom, čo manželka August a Marie Kroghovci priniesli z Kanady do Dánska techniku jeho extrakcie a čistenia. Zaujímavé je, že vo vtedajšom mladom Československu začali inzulín vyrábať v roku 1926. Dôležitým objavom bolo objavenie NPH inzulínu v roku 1946. Inzulín s predĺženým účinkom objavil dánsky vedec Hans Christian Hagedorn, ľudia s DM tak potrebovali menej injekcií inzulínu, uviedla doc. Rašlová. Ako povedal ďalej doc. Schroner, v 60. rokoch 20. storočia už bolo jasné, že existuje viacero typov DM a že najrozšírenejší je DM 2. typu. Inovácie v oblasti liekov sa zameriavajú na riešenie odlišných charakteristík rôznych typov DM a zanedlho sú uvedené prvé lieky špeciálne na liečbu DM 2. typu. V roku 1970 sa vyšetrenie glykovaného hemoglobínu (HbA 1c) stáva hlavným nástrojom na hodnotenie kompenzácie DM v klinickej praxi a k dispozícii je prvý prenosný glukomer, poznamenala doc. Rašlová.

V roku 1983 bola na trh uvedená prvá „mini“ inzulínová pumpa. Inzulínové pumpy, ktoré sa prvýkrát vyvinuli v 60. rokoch 20. storočia, sa stali bežne dostupnými v 80. rokoch 20. storočia. Inzulín sa tak ľuďom s DM mohol podávať počas celého dňa podľa potreby. Odvtedy je vývoj inzulínových púmp obrovský, uviedol doc. Schroner. Veľkým prínosom bolo uvedenie prvého inzulínového pera v roku 1985, uviedla doc. Rašlová. V roku 1996 bola uvedená prvá generácia inzulínových analógov. Inzulínové analógy – rad rýchlo pôsobiacich, dlhodobo pôsobiacich a vopred zmiešaných prípravkov – sú vytvorené tak, aby lepšie napodobňovali model uvoľňovania inzulínu v tele. Analógové inzulíny majú modifikácie, ktoré zabezpečujú predvídateľnejšiu absorpciu, čo uľahčuje plánovanie času jedla, zabraňuje nízkej hladine cukru v krvi a znižuje riziko nárastu hmotnosti. Doc. Schroner doplnil, že ďalšími objavmi týkajúcimi sa inzulínovej liečby boli: prečítanie poradia aminokyselín v molekule inzulínu Frederickom Sangerom v roku 1953, za čo získal Nobelovu cenu v roku 1958; objav a zavedenie rádioimunologických metód na stanovenie inzulínu a iných peptidových hormónov Rosalynou Yalowovou a Solomonom

Bersonom v roku 1959, za čo získali Nobelovu cenu v roku 1977. Bývalá prednostka Ústavu patofyziológie Lekárskej fakulty v Košiciach doc. MUDr. Anna Šofranková, CSc. bola začiatkom 70. rokov 20. storočia na študijnej ceste v USA u Yalowovej a Bersona a bola priekopníčkou RIA metód v našej krajine.

V roku 1999 bol schválený prvý profesionálny systém kontinuálneho monitorovania glukózy (CGM), uviedla doc. Rašlová. Prvá GLP-1 liečba DM 2. typu bola zavedená v roku 2005. Zavedením agonistov GLP-1 receptorov a neskôr inhibítorov SGLT-2 sa starostlivosť o DM 2. typu posunula nad rámec kontroly hladiny cukru v krvi. Lieky triedy GLP-1 znižujú hladinu cukru v krvi tým, že zvyšujú prirodzenú sekréciu inzulínu a zároveň znižujú chuť do jedla a príjem potravy. Štúdie ukazujú, že agonisty GLP-1 receptorov a SGLT-2 inhibítory majú ďalšie priaznivé účinky na orgány, ako sú srdce a pečeň. Ako povedal ďalej doc. Schroner, v roku 2010 bola uvedená nová generácia inzulínových analógov. Inzulínové analógy novej generácie ponúkajú väčšiu flexibilitu a znižujú každodennú záťaž pri starostlivosti o DM. Mimoriadne dlho pôsobiace inzulíny znižujú počet injekcií a riziko hypoglykémie tým, že sa liek uvoľňuje veľmi pomaly, zatiaľ čo inzulíny s veľmi rýchlym účinkom ponúkajú pohodlie tým, že znižujú potrebu plánovania času jedla. V roku 2019 bol zaregistrovaný prvý perorálny agonista GLP-1 receptorov na DM 2. typu, doplnila na záver doc. Rašlová.

Aké sú glykemické ciele liečby DM a čo nám bráni ich dosiahnuť?

doc. Martinka

Doc. MUDr. Emil Martinka, PhD. (NEDÚ n.o., Ľubochňa) na úvod zdôraznil, že glykemická kontrola zostáva kľúčovým cieľom liečby DM.

Mení sa len pohľad, ako a čím tento cieľ dosiahnuť. Glykemická kontrola je faktor vplývajúci na: kvalitu života pacienta; akútne komplikácie; rozvoj mikrovaskulárnych komplikácií; rozvoj a priebeh makrovaskulárnych komplikácií. Pretrvávajúcim otáznikom je intenzita glykemickej kontroly u pacientov s prítomným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením (AS KVO) a srdcovým zlyhávaním (SZ), pretože príliš intenzívna glykemická kontrola by mohla zvyšovať riziko SZ a úmrtia. Preto je potrebné cieľové hodnoty parametrov glykemickej kontroly individualizovať. Najprísnejšie sú pre pacientov s novozisteným, resp. krátkotrvajúcim DM (< 4 až 6 rokov), pacientov mladších, bez komplikácií, bez KVO, bez významnejších komorbidít. Naopak, u pacientov vo vyššom veku, s dlhšie trvajúcim DM, s komplikáciami, s prekonaným KVO, s komorbiditami sú cieľové hodnoty parametrov glykemickej kontroly menej prísne. Cieľové hodnoty parametrov glykemickej kontroly je potrebné individualizovať aj v závislosti od použitej terapeuticko-terapeutickej stratégie. Je rozdiel medzi tým, či sa použijú moderné terapeutické stratégie alebo staré terapeutické stratégie (tab.). Čím je antidiabetikum potentnejšie, čím má komplexnejší antihyperglykemický efekt, fyziologickejší spôsob účinku, nižšie riziko hypoglykémie, nižšie riziko prírastku na hmotnosti, nižšie riziko variability glykémii, komplexnejší metabolický efekt, preukázanejší efekt na morbiditu a mortalitu, nižší individuálny škodlivý efekt, čím je lepšia spolupráca, edukácia a adherencia pacienta k liečbe, čím je lepšia dostupnosť lieku, čím je lepšie a komplexnejšie monitorovanie glykémii, tým je lepšia glykemická kontrola.

Slovenská diabetologická asociácia (SDiA) a Slovenská diabetologická spoločnosť (SDS) nedávno publikovali odporúčania pre liečbu pacientov s DM 2. typu (DM2).

Odporúčania okrem iného zdôrazňujú hierarchiu používania terapeutických skupín v kontinuu súčasných poz natkov. Tie rovnako ako medzinárodné odporúčania ADA/EASD (American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes) považujú za prvú voľbu farmakoterapie metformín (MET). Voľbou do dvojkombinácie s MET sú na prvom mieste buď agonisty GLP-1 receptorov (aGLP-1R) alebo inhibítory SGLT2 (SGLT2i). Jedine v prípade, že tieto lieky nie je možné použiť z dôvodu kontraindikácie alebo intolerancie, sú na druhom mieste inhibítory DPP4 (DPP4i). Na treťom mieste je sulfonylurea (SU) alebo inzulín, a až na štvrtom mieste sú agonisty PPAR γ (PPAR γ -A), ktoré sú rezervované pre určité špeciálne skupiny pacientov.

aGLP-1R sú ideálnou voľbou do včasnej kombinácie s MET u všetkých pacientov s DM2, pokiaľ nie sú kontraindikované alebo netolerované. V porovnaní s inými farmakami prejavujú lepší efekt na kontrolu glykémie pri nízkom riziku hypoglykémie. Poskytujú tiež lepší efekt na kontrolu hmotnosti, krvného tlaku, lipidov, parametrov chronického subklinického zápalu, oxidačného stresu a ďalších rizikových faktorov. aGLP-1R sú nielen KV a renálne bezpečné, ale poskytujú KV a renálne benefity, a to aj u pacientov s veľmi dobrou kontrolou hlavných rizikových faktorov, čím vedú k redukcii vysokého reziduálneho KV rizika. Semaglutid je predstaviteľom tejto skupiny s vynikajúcimi parametrami ovplyvnenia HbA až o -1,8 %, telesnej hmotnosti o -6,5 1c kg a s potvrdeným KV prínosom. Iné skupiny antidiabetík nemajú oproti aGLP-1R a SGLT2i žiadne medicínske výhody. Pri mnohých je zvýšené riziko KV morbidít a mortality, prírastku na hmotnosti aj hypoglykémie. Odporúčania SDiA/SDS na rozdiel od EASD/ADA 2020 odporúčaní nevyčleňujú podskupiny zamerané na hypoglykémiu a prírastok na hmotnosti, keďže ide o cieľ u všetkých pacientov. Optimálnou voľbou k monoterapii MET alebo k dvojkombinácii MET + SU je prídanie aGLP-1R. Čo však v prípade, keď prídanie aGLP-1R už nevedie k dostatočnej glykemickej kontrole?

V takomto prípade sa aGLP-1R nevysadzujú (ak nie sú kontraindikácie alebo intolerancia)! Odporúča sa pridať bazálny analóg inzulínu (MET + (SU) + aGLP-1R + bazálny analóg inzulínu). Pokračovať je možné pridaním prandiálneho analógu inzulínu (MET + (SU) + aGLP-1R + bazálny analóg inzulínu + prandiálny analóg inzulínu). Tento postup preferujú aj ADA/EASD odporúčania.



Ktorý bazálny inzulín je najlepší? Najlepší je vždy ten, ktorý pacientovi zabezpečuje najlepšiu glykemickú kontrolu. Je to inzulín, ktorý má čo najnižšie riziko hypoglykémie a čo najnižšiu variabilitu účinku. Benefítom je potvrdená KV bezpečnosť a nezávislosť účinku od poruchy renálnych funkcií. Tieto vlastnosti majú bazálne analógy 2. a 3. generácie (detemir, degludek). Detemir má: nízku variabilitu účinku; nízke riziko prírastku na hmotnosti, resp. redukciu hmotnosti; nižšie riziko hypoglykémie; kinetiku účinku, ktorá predstavuje ideálnu voľbu pri riešení hyperglykémii nad ránom, ráno a po raňajkách („down fenomén“). Degludek má: nízku variabilitu účinku; nízke riziko hypoglykémie; vyrovnanú kinetiku účinku bez miním a maxím; potvrdenú KV bezpečnosť; na kinetiku účinku nemá vplyv pokles renálnych funkcií.

Čo v prípade, keď liečba bazálnym inzulínom začala skôr ako liečba aGLP-1R? Donedávna sa odporúčalo pridanie prandiálneho inzulínu (1 – 3 podania) k bazálnemu inzulínu alebo prechod na bifázický inzulín v 2 podaniach.

V súčasnosti sa preferuje pridanie aGLP-1R k bazálnemu inzulínu, resp. prechod na fixnú kombináciu bazálny inzulín/aGLP-1R (schéma 1). Intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom prechodom na fixnú kombináciu bazálny inzulín/aGLP-1R (IDegLira) má celý rad výhod: podanie 1-krát denne; menej časté selfmonitorovanie; voľnejší čas aplikácie lieku; menej striktné prepočítavanie obsahu sacharidov v potrave a časového režimu jedál; menej nárokov na riešenie fyzickej aktivity; menšie riziko vynechania a omylov; nižšie dávky inzulínu aj aGLP-1R oproti samostatným podaniam; menej stresujúca liečba; nižšie riziko hypoglykémie a prírastku na hmotnosti; potenciálny kardioprotektívny a nefroprotektívny účinok.

Čo v prípade, keď je potrebná kompletná substitučná liečba inzulínom? Odporúča sa pridanie prandiálneho inzulínu, a to u pacientov: s nízkou hladinou C-peptidu (DM1); s DM1 – LADA; s DM2 v štádiu redukovanej a relatívne nedostatočnej sekrécie inzulínu (po 15 – 20 rokoch); s DM2, keď iné možnosti glykemickej kontroly nie sú dostatočné alebo možné (kontraindikácia, intolerancia, nedostatočný účinok a iné). Pri liečbe inzulínom je vždy snaha napodobniť fyziologickú dynamiku sekrécie inzulínu. Rýchlejší inzulín aspartát má rýchlejší začiatok účinku, vyšší vrchol, lepší efekt na včasnú postprandiálnu glykémiu (PPG). Rôzne štúdie uvádzajú vyšší podiel v parametri TIR (time in range; čas strávený počas dňa s koncentráciou glukózy v cieľovom rozsahu) a nižší podiel v parametri TBR (time bellow range; čas strávený počas dňa s koncentráciou glukózy pod cieľovým rozsahom). V ostatných parametroch bola zaznamenaná non-inferiorita, čiže liek nemá žiadne nevýhody.

Čo v prípade, keď je pacient už liečený viacerými podaniami inzulínu? Väčšina pacientov na intenzívnej liečbe inzulínom (IIT) má zachovanú vlastnú sekréciu inzulínu. Pri depotnom podávaní subkutánneho inzulínu sa využíva nefyziologická cesta inzulínu (namiesto pečene – periféria – pečenie). Odporúča sa de-intenzifikácia, resp. simplifikácia liečby inzulínom vo viacerých podaniach prechodom na fixnú kombináciu bazálny inzulín/aGLP-1R (napr. IDegLira) – schéma 2. Mnohí pacienti sú liečení bifázickým inzulínom v 2 podaniach. Aj tu sú efektívne inovácie. Prvý pravý bifázický analóg (IDegAsp), ktorý je zložený z bazálneho analógu (inzulín degludek) a prandiálneho analógu (inzulín aspartát), tzv. koformulácia inzulínu, má tieto výhody: dlhší účinok bazálnej zložky, čo umožňuje podanie 1-krát denne; nižšie riziko hypoglykémie počas noci; lepšia kontrola glykémie nalačno; nižšie dávky v porovnaní s bežným bifázickým inzulínom. Mnohé výhody týchto nových liekov sa prejavujú aj vo vyššom podiele v parametri TIR.

Doc. Martinka na záver zhrnul, že glykemická kontrola má naďalej kľúčovú úlohu pri liečbe DM. Ciele glykemickej kontroly a ich dosiahnutie závisia nielen od „terénu“ pacienta, ale aj od použitej terapeutickú stratégie (farmaká). Pri použití farmák s nízkym rizikom hypoglykémie a s dokázaným KV benefítom môžu byť ciele ambicioznejšie. Na prvom mieste v hierarchii preferovaného výberu do kombinácie k MET, ako aj na ďalších stupňoch liečby, sú aGLP-1R a SGLT2i. Pri liečbe inzulínom sú preferované bazálne analógy 2. a 3. generácie, fixná kombinácia bazálny inzulín/aGLP-1R a prandiálne analógy 2. a 3. generácie, ktoré lepšie napodobňujú fyziologickú sekréciu inzulínu a majú nižšie riziko hypoglykémie. Novšie farmaká sú spojené s lepšími výsledkami a nižším rizikom komplikácií.

Lieky s kardiovaskulárnym účinkom: ktoré, kedy a prečo?

prof. Tkáč

Prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD. (IV. interná klinika **UPJŠ** LF Košice, Excelentný tím pre výskum aterosklerózy – EXTASY) sa vo svojej prednáške venoval antidiabetikám s kardiovaskulárnym (KV) prínosom. Ako je známe zo štúdie UKPDS 34 (1998), metformín (MET) bol použitý u diabetikov, ktorí boli novodiagnostikovaní a nemali prejavy aterosklerózy (AS). MET je váhovo neutrálny a má minimálne riziko rozvoja hypoglykémii. MET ako počiatočná liečba v porovnaní s režimovými opatreniami významne redukoval relatívne riziko infarktu myokardu (IM) o 42 %, mortality asociovanej s diabetom (DM) o 42 % a celkovej mortality o 36 %. MET redukoval aj absolútne riziko IM o 7 na 1000 paciento-rokov, diabetickej mortality o 5 na 1000 paciento-rokov a celkovej mortality o 7 na 1000 paciento-rokov. MET sa stal liekom prvej voľby, aj keď nie každý pacient ho toleruje. Výhrady voči univerzálnemu používaniu MET boli tie, že máme dôkazy len zo štúdií, ktoré boli uskutočnené pri novozistenom DM. Boli však vykonané aj ďalšie štúdie sponzorované investigátormi. Čínska štúdia SPREAD-DIMCAD (2013) sledovala pacientov po 5 rokoch trvania DM. Pacienti užívali iné antidiabetiká ako MET. Tie boli vysadené na 2 týždne a potom bol nasadený MET alebo glipizid. Diabetici v štúdiu už mali prítomnú ischemickú chorobu srdca (IChS). Kompozitný KV výsledok bol znížený v absolútnom vyjadrení o 10 % a v relatívnom vyjadrení o 50 % (MET vs glipizid). Holandská štúdia HOME (2009) sledovala pacientov s dlhotrvajúcim DM (13 rokov). Všetci pacienti užívali inzulín. Pacienti boli randomizovaní do 2 skupín. K inzulínu bol v prvej skupine pridaný MET a v druhej skupine placebo. Kompozitný KV výsledok bol znížený v absolútnom vyjadrení o 6 % a v relatívnom vyjadrení o 40 % (MET vs placebo). Čiže máme dôkazy o účinnosti MET aj u pacientov s dlhším trvaním DM. Aký liek pridať



do kombinácie s MET? Odporúča sa nepridávať sulfonylureu (SU), inhibítory DPP4 (DPP4i) a glitazóny, pretože: chýbajú dôkazy z randomizovaných klinických štúdií (RKŠ) o ich KV prínose; SU sa často spája s rizikom hypoglykémie a priberaním na hmotnosti; glitazóny sa spájajú s priberaním na hmotnosti a rozvojom srdcového zlyhávania (SZ). Odporúča sa pridať agonisty GLP-1 receptorov (aGLP-1RA) alebo inhibítory SGLT2 (SGLT2i). SGLT2i ovplyvňujú SZ a progresiu diabetickej nefropatie. GLP-1RA ovplyvňujú proces rozvoja a progresie AS pleiotrofným účinkom.

V štúdiách KV bezpečnosti a účinnosti s SGLT2i

(EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE, VERTIS CV) bola preukázaná významná redukcia 10-ročného rizika závažných KV príhod (44 %, 32 %, 24 %, 40 %). Empagliflozín v štúdiu EMPA-REG OUTCOME významne redukoval riziko závažných KV príhod (MACE), KV mortality, hospitalizácie pre SZ a progresie chronickej choroby obličiek (CKD). Ertugliflozín v štúdiu VERTIS CV významne redukoval riziko hospitalizácie pre SZ, ale redukcia rizika ostatných KV výsledkov nebola významná. Významná redukcia rizika progresie CKD bola v štúdiách s empagliflozínom (EMPA-REG OUTCOME), kanagliflozínom (CANVAS) a dapagliflozínom (DECLARE). Pri SZ s redukovanou ejekčnou frakciou (SZrEF) boli vykonané aj ďalšie štúdie – štúdia EMPEROR-Reduced s empagliflozínom a štúdia DAPA-HF s dapagliflozínom. Do štúdií boli zaradení pacienti s NYHA II – IV, EF < 40 %. Štúdie preukázali redukcii relatívneho rizika hospitalizácie pre SZ a KV mortality o 1/4 (HR 0,75; HR 0,74) - tab.1. U pacientov s diabeticou nefropatiou boli vykonané štúdie s kanagliflozínom (CREDENCE) a dapagliflozínom (DAPA-CKD). Išlo pacientov s CKD G2A3 podľa klasifikácie KDIGO a makroalbuminúriou. U týchto pacientov došlo k významnej redukcii primárneho renálneho výsledku, ktorý bol definovaný ako progresia do terminálnej chronickej renálnej insuficiencie (CHRI), zníženie glomerulárnej filtrácie (GFR) o 50 % alebo renálne úmrtie (HR 0,70; HR 0,56). Hlavnými prínosmi SGLT2i sú: zníženie hospitalizácie pre SZ a KV mortality u pacientov so SZrEF; spomalenie progresie diabetickej nefropatie s makroalbuminúriou. Čo sa týka štúdií KV bezpečnosti GLP-1RA (ELIXA s lixisenatidom, LEADER s liraglutidom, SUSTAIN-6 so semaglutidom s.c., EXSCEL s exenatidom, HARMONY s albiglutidom, REWIND s dulaglutidom, PIONEER 6 so semaglutidom p.o., AMPLITUDE-O s efpeglenatidom), 7 štúdií z 8 malo aspoň jeden KV výsledok signifikantne znížený. aGLP-1R majú efekt na závažné KV príhody (MACE), KV mortalitu, IM a cievnú mozgovú príhodu (CMP). aGLP-1R majú teda efekt hlavne na AS, na rozdiel od SGLT2i, ktoré majú efekt hlavne na hemodynamiku. Čerstvá metaanalýza štúdií s aGLP-1R známej talianskej skupiny Gugliano a kol. publikovaná v roku 2021 ukázala zníženie závažných KV príhod (aj keď nie vždy signifikantné) v 7 z 8 štúdií. Celkovo v metaanalýze boli znížené KV príhody o 14 % (HR 0,86), znížená KV mortalita o 13 % (HR 0,87), nesignifikantne (na hranici štatistickej významnosti) znížený nefatálny IM o 9 % (HR 0,91) a znížená nefatálna CMP až o 16 % (HR 0,84).

Dá sa u diabetikov 2. typu hovoriť o primárnej a sekundárnej prevencii? Termín „sekundárna prevencia“ bol prvýkrát použitý v súvislosti s prekonaným IM, neskôr sa rozšíril aj na ďalších pacientov s dokázanou AS (ICHs, cerebrovaskulárne ochorenia a periférne artériové obliterujúce ochorenie – PAOO), teda tzv. rizikový ekvivalent IM. „Primárna prevencia“ znamenala zavedenie preventívnych opatrení u prevažne asymptomatických jedincov. Pri DM2 však „asymptomatický“ jedinec môže mať rozvinutú AS. Opačným extrémom sa stalo označovanie všetkých diabetikov 2. typu ako rizikový ekvivalent AS. Modernjšie definície vychádzajú z koncepcie kontinuálneho KV rizika, ktoré je možné vypočítať napr. z rozličných modelov na základe hladín rizikových faktorov. Jedným z týchto modelov, ktorý dominuje v Európe, je model Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) – SCORE. Tento model bol vyvinutý najprv pre nediabetikov. SCORE hodnotí 10-ročné riziko úmrtia z KV príčin, > 5 % znamená vysoké riziko, > 10 % veľmi vysoké riziko. Spoločné odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) a Európskej asociácie pre štúdium diabetu (EASD) definujú u diabetikov veľmi vysoké riziko buď ako: dokázané KV ochorenie, alebo poškodenie cieľových orgánov (eGFR < 30 ml/min/m², proteinúria, retinopatia, hypertrofia ľavej komory), alebo prítomnosť 3 z nasledovných rizikových faktorov: vek, hypertenzia, dyslipidémia, fajčenie, obezita. 10-ročné riziko študijnej populácie je možno odhadnúť podľa incidencie príhod v placebovej skupine. Incidencia na 1000 paciento-rokov zodpovedá 10-ročnému riziku v %.

Štúdie s aGLP-1R priniesli signifikantné zníženie primárneho KV výsledku (KV mortalita, IM, CMP).

10-ročné riziko KV mortality sa pohybuje od 13,4 % po 21 %, čo znamená veľmi vysoké riziko. Incidencia primárneho KV výsledku sa v štúdiách pohybuje od 59 na 1000 paciento-rokov v štúdiu HARMONY s albiglutidom až po 27 na 1000 paciento-rokov v štúdiu REWIND s dulaglutidom. Čím väčšie je riziko, tým väčší efekt je na zníženie primárneho KV výsledku. Podľa výsledkov metaanalýzy majú aGLP-1R najväčší efekt na prevenciu CMP v porovnaní s DPP4i a SGLT2i (HR 0,83 vs 0,97 a 1,02) – tab. 2. V štúdiu LEADER liraglutid znížil incidenciu amputácií o 35 % vs placebo.

Kritériá pre výber liekov 2. voľby pridaných k MET sú pri SGLT2i: dokázané SZrEF (EF < 40 %); dokázaná diabetickej nefropatia štádia G2A3 (eGFR < 90 ml/min/m², makroalbuminúria). aGLP-1R sú vhodné: po CMP/TIA; pri PAOO, 3. pri ICHS bez SZrEF (tab. 3).

Na záver prof. Tkáč uviedol fakty na zapamätanie:

Lieky s KV prínosom sú MET, SGLT2i a aGLP-1R. Liečba DM2 by mala začínať MET. Ako liek druhej voľby vyberieme medzi aGLP1-R a SGLT2i na základe prítomnosti komorbidít. Lieky zo všetkých troch uvedených skupín sú vhodné do trojkombinácie antidiabetík a mali by byť aj súčasťou kombinácií s inzulínom.

Nadváha/obezita: príčina, následok alebo komplikácia?

doc. Dravecká

Ako uviedla doc. MUDr. Ingrid Dravecká, PhD. (I. interná klinika **UPJŠ** LF a UNLP Košice), nadváha a obezita sú u ľudí s diabetes mellitus 2. typu (DM2) spojené so zvýšeným rizikom viacerých komorbidít, ako sú obličkové ochorenia, nádorové ochorenia, retinopatia, depresia, obštrukčné spánkové apnoe, imobilita. Diabetik 2. typu s obezitou má až 7-násobne vyššie riziko mortality z akejkolvek príčiny v porovnaní s nediabetikom s normálnou hmotnosťou (schéma. 1). Obezita sa spája s mnohými komplikáciami, ktoré postihujú takmer všetky orgánové systémy. K metabolickým dôsledkom obezity patria napr. prediabetes, diabetes, hypertenzia, dyslipidémia, nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD), syndróm polycystických ovárií (PCOS), nádorové ochorenia. Mechanickými dôsledkami sú napr. gastroezofágová refluxová choroba (GERD), astma, inkontinencia, osteoartróza, spánkové apnoe, chronická bolesť chrbta. Obezita má aj mentálne a psychologické dopady ako sú anxieta, depresia a sociálna izolácia. Môže byť obezita následkom DM2? Liečba DM2 môže viesť k prírastku na hmotnosti. Nárast hmotnosti je na druhom mieste pri rozhodovaní o liečbe DM2, a to hneď po hypoglykémii. Obava z nárastu hmotnosti je najčastejšou obavou pacientov pri titrácii bazálneho inzulínu. Aké sú možnosti liečby, aby pacient nepriberal alebo dokonca schudol? U pacienta s DM2 začíname liečbu štandardne metformínom (MET). Ak je po trebné pridať liek, odporúča sa pridať agonistu GLP-1 receptorov (aGLP-1R) alebo SGLT-2 inhibítor (SGLT2i).

Na Slovensku sa často namiesto aGLP-1R alebo SGLT2i pridáva sitagliptín (inhibítor DPP4). Semaglutid (aGLP-1R) v dávke 1 mg v porovnaní so sitagliptínom (DPP4i) redukuje hmotnosť takmer 3-násobne (graf 1). Podobne výraznejšie redukuje hmotnosť aj kanagliflozín (SGLT2i) alebo iné aGLP-1R (exenatid, dulaglutid, liraglutid). Ak je pacient liečený orálnymi antidiabetikami (OAD) – metformínom alebo dvojkombináciou (napr. MET + aGLP-1R), tak podľa našich indikačných obmedzení ešte nie je možné prejsť na fixnú kombináciu. Väčšinou sa pridáva bazálny inzulín. Z hľadiska ovplyvnenia hmotnosti, v metaanalýze 4 štúdií inzulín detemir preukázal menší prírastok hmotnosti ako inzulín glargín U100. Vysvetľuje sa to viacerými hypotézami. Jednou z nich je hypotéza zníženého príjmu potravy sprostredkovaného CNS. Ďalšia hypotéza hovorí o čiastočnej obnove normálneho hepatálneho/periférneho inzulínového gradientu.

Ako ďalej u pacienta s nedostatočnou glykemickou kontrolou na OAD a bazálnom inzulíne? V súčasnosti je viac možností: optimalizovať bazálny inzulín (pacienti sa však často obávajú nárastu hmotnosti); pridať bolusy prandiálneho inzulínu; prejsť na fixnú kombináciu inzulín degludek/liraglutid (IDegLira). Klinický program DUAL porovnával IDegLira s ostatnými terapeutickými režimami. DUAL V potvrdil, že

IDegLira v porovnaní s optimalizovaným bazálnym inzulínom vedie k: signifikantne lepšej metabolickej kompenzácii; nižšiemu výskytu hypoglykémii (-57 %); menšiemu prírastku na hmotnosti (-3,2 kg). DUAL VII potvrdil, že IDegLira v porovnaní s režimom bazál-bolus vedie k: rovnakej metabolickej kompenzácii (non-inferiorita); nižšiemu výskytu hypoglykémii (-89 %); menšiemu prírastku na hmotnosti (-3,6 kg) – schéma 2. V DUAL VII boli pacienti stratifikovaní podľa vstupného glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c}) a podľa 1c vstupného indexu telesnej hmotnosti (BMI). Čím je horšia metabolická kompenzácia, tým je väčší prírastok na hmotnosti kvôli vyššej spotrebe inzulínu. Pacienti na IDegLira napriek zlej vstupnej metabolickej kompenzácii nepriberali, dokonca bol zaznamenaný pokles hmotnosti. Podobne pacienti na IDegLira, ktorí mali vstupnú hodnotu BMI ≥ 35 kg/m², mali tiež pokles hmotnosti (graf 2). Preto nie je potrebné obávať sa titrácie dávky IDegLira na maximum.

Ako ďalej u pacienta na bazálnom inzulíne, s nízkym C-peptidom, u ktorého nie je vhodná kombinácia s aGLP-1R? Liečbu je možné intenzifikovať premix inzulínom. Nový bifázický analóg IDegAsp (inzulín degludek/ inzulín aspartát) v porovnaní s bifázickým inzulínom aspartátom (BIAsp 30) je non-inferiorný v metabolickej kompenzácii, má menší hmotnostný prírastok (+1,7 kg vs +2,2 kg), má signifikantne nižší výskyt hypoglykémii (o 32 %) a signifikantne nižší výskyt nočných hypoglykémii (o 73 %) – schéma 3. Ako ďalej u pacienta s nedostatočnou glykemickou kontrolou na intenzifikovanej inzulínovej liečbe (ITT)/ premixe? V tomto prípade je možné použiť de-intenzifikáciu. Podľa výsledkov Európskeho multicentrického retrospektívneho neintervenčného sledovania efektívnosti prechodu na IDegLira z rôznych terapeutických režimov u dospeljej populácie s DM2 v reálnej klinickej praxi bol pozorovaný pokles hmotnosti u všetkých pacientov, ktorí prešli na IDegLira. Je obezita príčinou DM2? Veľmi prínosné boli staršie štúdie z 90. rokov 20. storočia. Prvá štúdia zahŕňala ženy – zdravotné sestry, ktoré boli stratifikované podľa BMI. Štúdia hodnotila relatívne riziko rozvoja DM2 u týchto žien. Už od pásma nadváhy (BMI ≥ 25 kg/m²) výrazne stúpalo relatívne riziko rozvoja DM2. Ženy s BMI ≥ 35 kg/m² mali takmer 100-násobne vyššie relatívne riziko rozvoja DM2 oproti štíhlym ženám. Podobná štúdia bola realizovaná aj u mužov – zdravotníckych pracovníkov, u ktorých relatívne riziko rozvoja DM2 stúpalo od pásma obezity (BMI > 30 kg/m²). Muži s BMI ≥ 35 kg/m² mali 50-násobne vyššie relatívne riziko rozvoja DM2 oproti štíhlym mužom. Ďalšia štúdia zistila, že pacienti s DM, s priemerným vekom 64 rokov v čase diagnózy a s nadváhou/obezitou mali skrátenú očakávanú dĺžku života o 7 rokov v porovnaní s nediabetickou populáciou. Každý pokles hmotnosti znížil riziko skrátenia očakávanej dĺžky života. Pacienti, ktorí schudli 15 kg, sa dostali na úroveň nediabetickej populácie, očakávaná dĺžka života bola porovnateľná.

Prečo obezita významne ovplyvňuje celkovú KV mortalitu? Pretože kaloricky denzné jedlo vedie k hypertrofii adipocytov. Tukové tkanivo je najväčší endokrinný orgán, produkuje rôzne cytokíny, interleukíny, ktoré spôsobujú systémový zápal. Systémový zápal vedie k progresii aterosklerózy, k inzulínovej rezistencii, znižuje utilizáciu glukózy, znižuje sekréciu inzulínu (schéma 4). Aké sú determinanty reziduálneho KV rizika? Nemodifikovateľné rizikové faktory, ktoré sa nedajú ovplyvniť, sú: vek, pohlavie, rasa, genetika. Potvrdilo sa, že ovplyvnenie jednotlivých modifikovateľných determinantov rizika nevedlo k výraznému zníženiu reziduálneho KV rizika. Správny manažment hmotnosti však prostredníctvom systémového zápalu vie ovplyvniť viaceré modifikovateľné determinanty, a tým znížiť



reziduálne KV riziko. Potvrdili to aj výsledky štúdie, kde zníženie hmotnosti o 8 % dokázalo u obeznych pacientov s prediabetom znížiť riziko rozvoja diabetu, znížiť výskyt NAFLD, zlepšiť parametre PCOS. Dokonca pokles hmotnosti o 15 % viedol k remisii diabetu a k zníženiu KV mortality

(graf. 3).

Na záver doc. Dravecká uviedla, že k dispozícii je perorálny liraglutid, prvý aGLP-1R na liečbu obezity, ktorý bol schválený v USA a v mnohých krajinách v Európe. Jeho príchod na Slovensko sa očakáva v máji 2022. Štúdia SCALE s liraglutidom vo fáze 3a potvrdila, že pokles hmotnosti o 8 % po 1 roku znížil riziko rozvoja DM2 o 80 % v priebehu 3 rokov.

Kde je miesto inzulínu? Inovatívna inzulínová liečba u pacienta s DM2

doc. Doničová

Doc. MUDr. Viera Doničová, PhD., MBA (Interná a diabetologická ambulancia Human-Care, s.r.o. Košice) na úvod zdôraznila, že inzulín sa má skladovať v kalibrovanej chladničke pri teplote 2 – 8°C. O správnom skladovaní inzulínu má byť pacient edukovaný. Vo svojej prednáške sa doc. Doničová venovala 4 inovatívnym formuláciám inzulínu – IDeg, IDegLira, rýchlejší IAsp, IDegAsp. Ak sa pozrieme na odporúčania pre manažment hyperglykémie, tak k inzulínu vedú vždy 3 kroky, či už sa pozeráme na KV parametre pacienta, hypoglykémii, hmotnosť alebo náklady. Pre pacienta chceme inzulín, ktorý má dokázanú KV protektivitu (inzulín degludek – IDeg, inzulín glargin U100 – IGLar U100) a nízke riziko hypoglykémie. Najmenšie riziko hypoglykémie má IDeg. Hypoglykémia spúšťa akútne príhody a podmieňuje dlhodobé KV následky. Čím je viac hypoglykémii, tým je vyššia glykemická variabilita (obr. 1). Štúdia, ktorá sledovala KV bezpečnosť IGLar a IDeg zistila, že pacienti s nízkou variabilitou glykémie nalačno, mali najnižší výskyt závažných hypoglykémii, závažných KV príhod (MACE) a najnižšiu mortalitu z akejkoľvek príčiny (graf 1). IDeg má nižšiu dennú variabilitu účinku na zníženie hladiny glukózy v krvi ako IGLar U100 a IGLar U300. V intervenčných aj observačných štúdiách u pacientov s DM2 bolo najnižšie riziko hypoglykémie pri liečbe IDeg v porovnaní s inými inzulínmi. Preto sa IDeg stal základom inovatívnej inzulínovej liečby. Obrovská zmena v odporúčaní nastala v roku 2018, kedy sa agonisty GLP-1 receptorov (aGLP-1R) dostali pred inzulín. Podľa odporúčaní sa aGLP-1R majú zväčšiť pred inzulínom. Dôvody, prečo by bolo vhodné využívať fixnú kombináciu aGLP-1R s inzulínom, ukázala štúdia DUAL VIII. 50 % pacientov, ktorí boli liečení IGLar U100, po jednom roku liečby (tzv. stredný čas do potreby intenzifikácie), vyžadovalo intenzifikáciu. V druhom roku liečby to bolo až 66,2 % pacientov. Pacienti, ktorí boli liečení fixnou kombináciou inzulín degludek/liraglutid (IDegLira), vyžadovali intenzifikáciu na konci druhého roku len v 37,4 % prípadov (obr. 3). V štúdiu DUAL VII až 6-krát viac pacientov na IDegLira dosiahlo HbA < 7,0 % bez hypoglykémie a bez prírastku na hmot-1c nosí vs režim bazál-bolus. Dávka inzulínu na konci skúšania bola nižšia pri IDegLira v porovnaní s IGLar U100 + inzulín aspartát (IAsp) – graf 3. Štúdia DEVOTE ukázala významné zníženie rizika závažnej hypoglykémie (o 40 %) a nočnej závažnej hypoglykémie (o 53 %) pri IDeg vs IGLar U100. Štúdie DUAL II, V a VII potvrdili zlepšenie markerov KV rizika pri IDegLira u pacientov nedostatočne kompenzovaných na bazálnom inzulíne. To, že pacienti môžu mať prospech z liečby IDegLira aj v neskoršom štádiu liečebného cyklu, ukázala štúdia EXTRA. Prechod na IDegLira z MDI (multiple dose injection) v reálnej klinickej praxi znížil riziko hypoglykémie až o 82 %. Prandiálny rýchlejší inzulín aspartát je inovatívny v tom, že v prvých 30 minútach má u diabetikov 2. typu 2,5-násobný hypoglykemizujúci účinok oproti tradičnému IAsp. Hypoglykemizujúci účinok, hoci o niečo menší, má aj u diabetikov 1. typu a u pacientov liečených inzulínovými pumpami. Rýchlejší IAsp má menší neskorý hypoglykemizujúci účinok vs IAsp. Rýchlejší IAsp viac napodobňuje fyziologickú sekréciu inzulínu.

Inzulín degludek/inzulín aspartát (IDegAsp) ponúka inovatívnu v liečbu v oblasti premixovaných inzulínov. IDegAsp má v porovnaní s bifázickým inzulínom aspartátom (BIAsp 30) zreteľne oddelený prandiálny a bazálny glukózu znižujúci účinok (graf 4). Pri IDegAsp je výskyt potvrdených hypoglykémii o 32 % nižší a výskyt nočných potvrdených hypoglykémii o 73 % nižší vs BIAsp 30.

Ak máme začať liečbu inzulínom, bolo by vhodné začať fixnou kombináciou s aGLP-1R. Preferované sú druhogeneračné analógy. Intenzifikovaný inzulínový režim (ITT) nie je poslednou voľbou. Možnou alternatívou s pridanou hodnotou je moderná duálna liečba a využitie druhogeneračných analógov, zhrnula na záver doc. Doničová.

Aké sú trendy v liečbe u pacientov s DM1?

MUDr. Barák

Ako uviedol MUDr. Lubomír Barák, CSc. (Detské diabetologické centrum SR, Bratislava; spoluautori: M. Jančová, J. Staník, K. Podoláková), diabetes treba začať liečiť včas.

Včasná kontrola glykémie zlepšuje kvalitu života, predchádza komplikáciám a znižuje náklady. Diabetes treba liečiť intenzívne. Po 100 rokoch je inzulín stále považovaný za základnú terapiu diabetu 1. typu (DM1). Dnešný trend pri liečbe DM1 je priblížiť sa fyziológii.

Na dosiahnutie cieľových hodnôt glykémie u pacientov s DM1 je najvhodnejší režim bazál-bolus pomocou inzulínových pier alebo kontinuálna subkutánna inzulínová infúzia (CSII) pomocou inzulínových pump (graf 1). Ako má vyzerať ideálny bazálny inzulín? Má mať fyziologický, plochý profil s nízkou glykemickou variabilitou, nízke riziko hypoglykémie, dlhý polčas účinku (viac ako 24 hodín), glykémiiu nalačno pod kontrolou pri podávaní raz denne s možnosťou flexibilného podávania, predikovateľný metabolický efekt s čo najmenším



vplyvom na hmotnosť a je v kvalitnej pomôcke s tenkou ihlou. Najbližší ideálu je bazálny inzulín 2. generácie. U nás máme inzulíny degludek (IDeg), glargín U100 (IGlar U100) a glargín U300 (IGlar U300). Tieto inzulíny majú plochý priebeh, nemajú peak, dĺžku trvania majú viac ako 24 hodín, polčas rozpadu je 25 hodín pri IDeg a 18 hodín pri IGLar U300. Variabilita glykémie predpovedá riziko hypoglykémie (graf 2). Nižšia variabilita môže znížiť riziko hypoglykémie (graf 3). Glykemická variabilita v rámci dňa je stabilnejšia s IDeg v porovnaní s IGLar U100/U300. Medzidňová variabilita účinku na zníženie hladiny glukózy v krvi je nižšia pri IDeg vs IGLar U100/U300.

Čo sa týka hypoglykémie, štatisticky je vypočítané, že miera hypoglykémie sa u pacienta, ktorý si pichá inzulín menej ako 15 rokov, pohybuje v rozpätí od 0,49 do 1,10 príhody/rok. U pacienta, ktorý si pichá inzulín viac ako 15 rokov, sa horná hranica zvyšuje na 3,2 príhod hypoglykémie za rok. IDeg preukázal nižšie riziko hypoglykémie v porovnaní s IGLar U100. IDeg poskytuje efektívnu glykemickú kontrolu a je porovnateľne účinný v redukcii glykovaného hemoglobínu (HbA 1c) ako IGLar U100. IDeg umožňuje flexibilitu podávania a prispôsobuje sa tak životu pacienta. Flexibilita podávania môže byť prospešná pre pacientov, ktorí považujú za náročné podávať si inzulín každý deň v rovnakom čase. Týka sa to najmä jednotlivcov, ktorí pravidelne cestujú, alebo ľudí pracujúcich na zmeny. Medzi dvoma podaniami IDeg musí byť najmenej 8 hodín.

Väčšinu dňa trávime v postprandiálnom stave. Na dosiahnutie správneho HbA je nutné ovplyvniť postpran- 1c diáľnu glykémie (PPG) aj glykémiu nalačno (FPG). Ultra rýchly inzulín najlepšie napodobňuje fyziologickú sekréciu inzulínu (graf 4). Inzulín aspartát (IAsp) má v sebe pridané 2 zložky – niacínamid, ktorý je modifikátorom absorpcie, a L-arginín, ktorý zaisťuje stabilitu vzniknutých monomérov. Rýchlejší inzulín aspartát (IAsp) je pripravený pre rýchlejšiu odpoveď inzulínu na jedlo. Rýchlejší IAsp má 2-krát rýchlejší nástup účinku a 2-krát vyššiu expozíciu v prvých 30 minútach ako IAsp. Dĺžka trvania účinku rýchlejšieho IAsp je rovnaká ako pri IAsp. Rýchlejší IAsp má o viac ako 74 % väčší hypoglykemizujúci účinok v prvých 30 minútach ako IAsp. Neskorý hypoglykemizujúci účinok je o 10 % menší pri rýchlejšom IAsp ako pri IAsp. Rýchlejší IAsp podávaný pred jedlom poskytuje efektívnu glykemickú kontrolu a je porovnateľne účinný v redukcii HbA ako IAsp. Rýchlejší IAsp 1c signifikantne viac redukuje PPG ako IAsp. Rýchlejší IAsp znižuje riziko hypoglykémie v porovnaní s IAsp.

Pri podávaní inzulínu sa využívajú technológie, ktoré optimalizujú liečbu inzulínom. Odber kapilárnej krvi a vyšetrenie glykémie glukomerom nedáva reálny obraz o hladine glukózy v krvi počas 24 hodín. Kontinuálnym monitorovaním glykémie (CGM) sa často zistí porušené cieľové rozpätie koncentrácie glukózy v krvi. V súčasnosti s lepšou dostupnosťou a používaním senzorov u detí ustupuje význam sledovania HbA 1c a uprednostňuje sa hodnotenie TIR (time in range; percento dňa, počas ktorého je koncentrácia glukózy v krvi v stanovenom rozpätí). Vo väčšine prípadov TIR relatívne dobre koreluje s HbA 1c. Môže sa však stať, že TIR je nízke a HbA 1c je v norme, alebo naopak. U pacientov s DM1 alebo DM2 je cieľové rozpätie glykémie 3,9 – 10 mmol/l a TIR > 70 %. Pre starších diabetikov s vysokým rizikom postačuje TIR > 50 %. Pri DM1 a gravidite sú prísnejšie kritériá pre cieľové rozpätie glykémie (3,5 – 7,8 mmol/l) a odporúča sa TIR > 70 %. Podobné kritériá sú stanovené pre gestačný DM a pre ženy s DM2, ktoré sú gravidné (graf 5).

Na záver MUDr. Barák predstavil nové systémy CGM, injekčné aplikátory, inzulínové perá a „vrchnák“ na ktoréhoľvek inzulínové pero komunikujúce s aplikáciou, nové typy inzulínových púmp. Spojenie údajov o glykémii (z CGM systémov/meraní glykémie) a o inzulíne (z injekčných aplikátorov komunikujúcich s aplikáciou) skvalitňuje kontakt pacienta s lekárom a zlepšujú manažment ochorenia. Skonštatoval, že pri DM1 ostáva inzulín základnou možnosťou liečby. Pri voľbe bazálneho a prandiálneho inzulínu sú viaceré možnosti, ale veľmi dôležitý je individuálny výber inzulínov pre pacienta. Technológie CGM, inteligentné perá a nové typy inzulínových púmp neustále posúvajú starostlivosť o človeka s DM vpred.

A čo ďalej? Budúcnosť antidiabetickej liečby aj s presahom do nových terapeutických oblastí

MUDr. Ďerná

Ako uviedla MUDr. Katarína Černá, MBA, MHA, MPH (Diabetologická ambulancia Bratislava), liečba diabetes mellitus (DM) za posledné storočie veľmi pokročila. V praxi sa často boríme s problémami, hlavne u pacientov, u ktorých chceme začať liečbu s inzulínom. Mnohí pacienti vnímajú inzulínoterapiu ako zaťažujúcu z dôvodu častých injekčných podaní, obáv z hypoglykémii a nárastu hmotnosti.

To vedie k slabej adherencii, ktorá je spojená s nedostatočnou kontrolou glykémie a vyššími výdavkami na zdravotnú starostlivosť. Čo nás čaká v 2. storočnici od objavenia inzulínu? Otvárajú sa nové inovatívne možnosti liečby DM: podávanie inzulínu raz týždenne; perorálny inzulín; inzulín senzitivný na glykémiu; liečba kmeňovými bunkami. Predpokladá sa, že táto liečba zlepší výsledky liečby diabetikov 2. typu a zníži sa klinická inercia.

Čo očakávame od inzulínu podávaného raz týždenne? Samozrejme, zníženie počtu injekcií zo

MUDr. Macko

7 na 1, uviedol MUDr. Marek Macko (DIABETOL, s.r.o., Prešov). To však nie je to najdôležitejšie. Inzulín podávaný raz týždenne by mal mať dostatočne silný hypoglykemizujúci účinok, ktorý bude porovnateľný s dnes používanými inzulínmi, a minimálne riziko hypoglykémii. Takýto inzulín by mohol zmeniť zotrvačnosť pri inzulínovej liečbe hlavne u diabetikov 2. typu. Inzulín podávaný raz týždenne musí mať určité vlastnosti na molekulárnej úrovni: dlhší polčas rozpadu; stabilnejšiu farmakokinetiku a farmakodynamiku; pomalší klírens z plazmy. MUDr. Černá pokračovala, že v súčasnej dobe sa ponúkajú nové technologické možnosti, ako predĺžiť polčas rozpadu bazálneho

inzulínu. Inzulínový analóg icodect od spoločnosti Novo Nordisk je predmetom klinických štúdií 3. fázy. Ide o acylovaný bazálny inzulín s vyššou väzbou na albumín a nižšou enzymatickou degradáciou. Bazálny inzulín Fc od spoločnosti Eli Lilly je predmetom klinických štúdií 2. fázy. Ako vyzerá inzulín icodect? Substitúciou 3 aminokyselín v molekule, odstránením terminálneho treonínu a pripojením C20 ikosanovej mastnej kyseliny cez spacer sa zlepši molekulárna stabilita, redukuje sa degradácia enzýmami, redukuje sa receptormi mediovaný klírens, čím sa dosiahne silná, reverzibilná väzba na albumín

(obr. 1).

S inzulínom icodect boli vykonané klinické štúdie 2. fázy, uviedol MUDr. Macko. Prvá head-to-head štúdia porovnávala inzulín icodect s inzulínom glargín U100 u inzulín naivných pacientov s DM2. Inzulín icodect raz týždenne bol porovnateľne účinný pri znižovaní hladiny glukózy ako inzulín glargín U100 raz denne. Druhá štúdia bola titračná u inzulín naivných pacientov s DM2. Pri inzulíne icodect sa dosiahol TIR až 83 % a výskyt hypoglykémii bol nízky. Tretia štúdia sledovala prechod z bazálneho inzulínu v dávke raz denne na inzulín icodect raz týždenne u pacientov s DM2. Loadovacia dávka predišla prechodnému poklesu glykemickej kontroly počas prechodu z jedného dávkovacieho režimu na druhý. Druhá fáza klinického skúšania s inzulínom icodect bola ukončená. Inzulín icodect u viac ako 600 pacientov preukázal porovnateľnú glykemickú kontrolu a nižšie riziko klinicky závažnej hypoglykémie ako bazálny inzulín v dávke raz denne. V súčasnosti prebiehajú klinické štúdie 3. fázy – 5 štúdií u diabetikov 2. typu a 1 štúdia u diabetikov 1. typu. A keďže máme dostupný aGLP-1R podávaný raz týždenne, otázkou je, či bude dostupná aj fixná kombinácia inzulín icodect raz týždenne + aGLP-1R raz týždenne (obr. 2). Podobnú otázku si kladla aj MUDr. Černá, ktorá uviedla, že takouto fixnou kombináciou je kombinácia inzulínu icodect so semaglutidom podávaná raz týždenne. Od fixnej kombinácie inzulín icodect/semaglutid raz týždenne sa očakávajú kombinované benefity: udržateľná glykemická kontrola (FPG, PPG); lepší hmotnostný profil ako pri samotnom inzulíne; lepší hypoglykemický profil ako pri samotnom inzulíne; redukcia KV rizika – vzhľadom na semaglutidové dáta. Podávanie inzulínu raz týždenne je otázkou blízkej budúcnosti, asi 2 – 4 rokov, ako povedal MUDr. Macko. Z pohľadu vzdialenejšej budúcnosti je otázkou perorálny inzulín. Prínosy perorálneho inzulínu by boli: neinjekčné podávanie; skorší začiatok liečby; lepšia adherencia pacienta k tejto liečbe; fyziologické podanie inzulínu (inzulín ide najprv do pečene); nižší nárast hmotnosti (vs subkutánny bazálny inzulín). Výzvami však sú permeabilita, enzýmová stabilita a účinok potravy (obr. 3). V klinickom skúšaní sú 2 perorálne inzulíny. ORMD-0801 je nová formulácia perorálneho humánneho inzulínu so stimúlátorom absorpcie. V 2. fáze klinického skúšania v 12. týždni 8 mg ORMD-0801 preukázal priemerný pokles HbA_{1c} o 1,29 % v porovnaní so začiatkom liečby. Bukálny inzulín v spreji je krátkodobý inzulín v spreji užívaný perorálne (inzulín sa nedostáva do pľúc). Glykémia klesá po 5 minútach s maximálnym poklesom po 30 minútach. V USA je od roku 2009 schválený ako experimentálny liek pre pacientov s vážnym alebo život ohrozujúcim DM2/DM1, u ktorých sú kontraindikované iné liečebné postupy alebo sa nemôžu zúčastniť štúdií 3. fázy. Problémom perorálnych inzulínov je biodostupnosť. Vývoj perorálnych inzulínov priblížila MUDr. Černá. Pri ich vývoji sa využíva technológia Platform, pri aplikácii sa používa aplikátor SOMA. Riešenie sa našlo v prírode, kapsula má tvar korytnačieho panciera. Kapsula sa po prehltnutí zastabilizuje v žalúdku, plochou stranou priľne k sliznici žalúdka a jej obsah sa vystrekuje cez proteínovú ihlu.

Ďalšou inovatívnou možnosťou liečby DM by mohol byť inzulín senzitívny na glykémiu. Myšlienka o „smart“ inzulíne, ktorý sa bude uvoľňovať v závislosti od glykémie, je tu už od 70. rokov minulého storočia. Ak by bola hladina glukózy v krvi < 5 mmol/l, tak inzulín by bol v neaktívnej konformácii, nenaviazal by sa na receptor inzulínu. Ak by hladina glukózy v krvi stúpala (≥ 5 mmol/l), inzulín by bol v aktívnej konformácii, viazal by sa na receptor inzulínu a aktivoval ho. Ide však pravdepodobne o vzdialenú perspektívu, ktorá tu možno raz bude, povedal MUDr. Macko. Vzrušujúcou témou poznania v oblasti liečby DM je liečba kmeňovými bunkami, dodala MUDr. Černá. Embryonálnymi kmeňovými bunkami a adultnými kmeňovými bunkami z pupočnej šnúry sa diferencujú bunky, ktoré produkujú inzulín. Hľadá sa však účinné a bezpečné zariadenie, ktorým sa kmeňové bunky dopravujú a budú vo forme nejakej kapsuly. Otázkou je, aká bude imunitná reakcia samotného príjemcu. Ďalšou otázkou je, aká dlhá bude imunosupresívna liečba.

Vývoj liekov v diabetológii pokračuje rýchlym tempom. Je zaujímavé vidieť, že aj lieky, ktoré sa už teraz v diabetológii používajú, majú ďalší vývoj, uviedol MUDr. Macko. Ako povedala MUDr. Černá, semaglutid má široké pole pôsobnosti – v diabetológii, pri KVO, obezite, nealkoholovej steatohepatitíde (NASH), chronickej chorobe obličiek (CKD), Alzheimerovej chorobe (obr. 4). MUDr. Macko dodal, že v štúdií SUSTAIN-6 bolo dokázané, že semaglutid má kardioprotektívny efekt. Akým mechanizmom sa to deje, skúma prebiehajúca štúdia CV MoA. Primárnym cieľom druhej prebiehajúcej štúdie STRIDE je preukázať antiaterosklerotický účinok semaglutidu (vs placebo) u pacientov s DM2, ktorí majú periférne artériové ochorenie (PAO) s intermitentnými klaudikáciami. Ďalšou oblasťou, kam smeruje klinický výskum semaglutidu, je obezita, povedala MUDr. Černá. Semaglutid 2,4 mg raz týždenne má v oblasti obezity bohatý klinický program s názvom STEP (spolu 17 štúdií). V programe sú zahrnutí nielen diabetici, ale aj nediabetici, deti aj adolescenti. Čo sa týka NASH, v súčasnosti sú iba obmedzené možnosti liečby tohto ochorenia. NASH je veľmi časté ochorenie, ktoré sa vyskytuje u 5 – 6 % bežnej populácie. Vo väčšine prípadov je ochorenie nediagnostikované a je spojené s fibrózou, cirhózou až karcinómom pečene. Rizikovými faktormi NASH sú jednotlivé komponenty metabolického syndrómu (obezita, DM2, hypertenzia, dyslipidémia, zápal). Z jednotlivých štúdií je známe, že semaglutid redukuje hmotnosť, zlepšuje metabolizmus glukózy, redukuje KV riziko, zlepšuje metabolizmus lipidov a redukuje zápal (obr. 5). Sú to potenciálne benefity semaglutidu a aGLP-1R všeobecne. K zlepšeniu jednotlivých zložiek NASH dochádza hlavne pri zmene životného štýlu redukciami hmotnosti. Zistilo sa, že redukcia telesnej hmotnosti o 7 % viedla k zlepšeniu steatózy až o 65 %, k regresii fibrózy o 38 % a k NASH rezolúcii o 26 %.



Semaglutid má potenciálny renoprotektívny efekt, doplnil MUDr. Macko. Potenciálny renálny prínos semaglutidu môže byť spôsobený: systémovými a/alebo lokálnymi zápalovými účinkami; hemodynamickými účinkami; ďalšími priamymi účinkami prostredníctvom receptorov GLP-1 v obličkách; nepriamymi účinkami v dôsledku zníženia glykémie, krvného tlaku a telesnej hmotnosti. U pacientov s DM2 a stredne ťažkou až ťažkou CKD sa zistilo, že semaglutid je dobre tolerovaný a preukázalo sa u neho účinné zníženie HbA 1c, čo sa nepozorovalo pri liečbe inhibítorom SGLT-2. Prebieha prvá štúdia FLOW so semaglutidom u diabetikov 2. typu so stredne ťažkou až ťažkou renálnou insuficienciou. Primárnym cieľom štúdie je zistiť, či semaglutid dokáže znížiť riziko rozvoja zlyhania obličiek, potreby dialýzy, transplantácie obličiek. Sekundárnym cieľom je sledovať KV výsledky.

Poslednou oblasťou, kde by mohli aGLP-1R pomôcť, je Alzheimerova choroba, uviedla MUDr. Černá. Štyri štúdie z reálnej klinickej praxe (RWE) z USA a Dánska dokázali signifikantne nižšie riziko demencie po expozícii aGLP-1R. Aj štúdie na zvieratách ukázali zlepšenie pamäti pri aGLP-1R, redukcii akumulácie fosfo-tau proteínu a redukcii neuroinflammácie pri aGLP-1R. Výskum semaglutidu pri Alzheimerovej chorobe je vo fáze 3a a prebieha aj na Slovensku.

Na záver MUDr. Macko skonštatoval, že stojíme pred veľkým pokrokom v inzulínovej liečbe. Inzulín v dávke raz týždenne je už predmetom štúdií 3. fázy. Inzulín senzitívny na glykémiu, liečba kmeňovými bunkami a perorálne aplikátory sú prevratné prístupy v liečbe inzulínom a veríme v ich skorý klinický vývoj. Pokroky v digitálnych technológiách zjednodušujú manažment liečby DM s potenciálom výrazne zvyšovať kvalitu života ľudí s diabetom. MUDr. Černá ešte zhrnula, že súčasným využívaním aGLP1-R v liečbe DM ovplyvňujeme okrem štandardných metabolických parametrov a KV systému možno aj iné ochorenia. Ukončené klinické skúšania so semaglutidom potvrdili, že semaglutid výrazne redukuje hmotnosť u pacientov s diabetom 2. typu, ale aj u nediabetikov. Prebiehajúce klinické skúšania možno prinesú dôkazy o tom, že

semaglutid má vzhľadom na svoj multifaktoriálny efekt potenciál pomôcť pacientom s rôznymi indikáciami.

Tab.: Cieľové hodnoty je potrebné individualizovať aj v závislosti od použitej terapeutickéj stratégie

(napr. ak použijeme KV bezpečné farmakum s nízkym rizikom hypoglykémie, môžu byť ciele ambicióznejšie!)

Odporúčania SDiA/SDS pre cieľové hodnoty parametrov glykemickej kontroly Parameter Hodnota Poznámka HbA 1c FPG PPG

< 6,5 % <7% < 7,5 % <8% < 8,5 % 4–8 5 – 10 (12) novozistený, resp. krátkotrvajúci (< 4 – 6 rokov) DM, mladší pacient, bez KVO, bez významnejších komorbidít, pri liečbe RDO, monoterapiou, dvojkombináciou PAD (aGLP-1R) alebo inzulín (bazálny), ak sa takáto kontrola dosahuje bez významnejšieho rizika hypoglykémie monoterapiou, dvojkombináciou, trojkombináciou PAD, inzulín (bazálny, bifázický, ITT), bez závažných komorbidít, pri ktorom sa takáto kontrola dosahuje bez významnejšieho rizika hypoglykémie stredne dlhé (8 – 12 rokov) až dlhšie trvanie DM, starší pacient, prekonalé KVO, inzulín IIT, komorbidity pacient vo vyššom veku, dlhotrvajúci DM (> 15 rokov), anamnéza ťažkých hypoglykémii, pokročilé mikro- a makrovaskulárne komplikácie, prekonalé KVO s klinickými prejavmi, početné komorbidity, ak sa prísnejší cieľ dosahuje ťažko alebo s rizikom hypoglykémii a nadmernej variability pacient vo vysokom veku, vysoké riziko ťažkej hypoglykémie alebo SNH, početné závažné komorbidity, so symptomatickým KVO, pacient, u ktorého sa cieľ do 8 % dosahuje ťažko, krátka očakávaná dĺžka života, funkčná obmedzenosť (závislosť) osoby podľa kritéria HbA 1c podľa kritéria HbA 1c

aGLP-1R = agonisty GLP-1 receptorov, FPG = glykémia nalačno, KVO = kardiovaskulárne ochorenie, PAD = perorálne antidiabetiká, PPG = postprandiálna glykémia, RDO = režim a diétne opatrenia, IIT = intenzívna liečba inzulínom

Východisko: Trvanie liečby: HbA východ.: 1c Zmena HbA oproti

1c

východisku (%)

SUSTAIN 1 vs placebo

(bez predch. liečby) 30 týž. 8,1 %

< -0,1

-1,5 * -1,6 *

Graf: Program SUSTAIN (porovnanie efektu liečby na HbA 1c a telesnú hmotnosť)

SUSTAIN 2 vs sitagliptín

MET±TZD 56 týž. 8,1 % -0,5 -1,3 * -1,6 *

SUSTAIN 3 vs exenatid ER



MET, MET+SU, iné 56 týž. 8,3 % -0,9 -1,5 *

SUSTAIN 4 vs bazálny inzulín

MET±SU 30 týž. 8,2 % -0,8 -1,2 -1,6

SUSTAIN 5 vs placebo

pridané inzulín ± MET 30 týž. 8,4 % -0,1 -1,4 -1,8

SUSTAIN 7 vs dulaglutid

MET, MET/SU 40 týž. 8,2 % -1,1 -1,5 * -1,4 -1,8

SUSTAIN 6 vs placebo

0-2 OAD ±bazálny alebo premixovaný inzulín 104 týž. 8,7 % -0,4 -0,4 -1,1 * -1,4 * Východisko: Trvanie liečby: Telesná hmotnosť východiskovo: Zmena telesnej hmotnosti oproti východisku (kg)

SUSTAIN 1 vs placebo

(bez predch. liečby) 30 týž. 92 kg -3,7 * -1,0 -4,5 * Semaglutid IGIar

SUSTAIN 2 vs sitagliptín

MET±TZD 56 týž. 89 kg 0,5 -4,3 * -6,1 * mg -1,9

SUSTAIN 3 vs exenatid ER

MET, MET+SU, iné 56 týž. 96 kg -1,9 -5,6 * Semaglutid 1,0 mg Dulaglutid 0,75 mg

SUSTAIN 4 vs bazálny inzulín

MET±SU 30 týž. 93 kg 1,2 -3,5 * -5,2 * Placebo Dulaglutid *

SUSTAIN 5 vs placebo

pridané inzulín ±MET 30 týž. 92 kg -1,4 -3,7 * -6,4 * mg *

SUSTAIN 7 vs dulaglutid

MET, MET/SU 40 týž. 95 kg -2,3 -3,0 -4,6 * -6,5 Sitagliptín 100 mg * Placebo 0,5 mg

SUSTAIN 6 vs placebo

0-2 OAD ±bazálny alebo premixovaný inzulín 104 týž. 92 kg -0,7 -0,5 -3,6 * -4,9 * Exenatid ER 2,0 mg Placebo 1,0 mg

Schéma 1: Čo v prípade, keď liečba bazálnym inzulínom začala skôr než aGLP-1R

Preferovaný postup

+ aGLP-1R resp. prechod na fixnú kombináciu bazálny inzulín + aGLP-1R (IDegLira) Bazálny inzulín + Prandiálny inzulín v 1 – 3 podaniach Prechod na bifázický inzulín v 2 podaniach

Schéma 2: A čo ak už je pacient liečený viacerými podaniami inzulínu? De-intenzifikácia resp. simplifikácia!

Liečba inzulínom vo viacerých podaniach

De-intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom prechodom na fixnú kombináciu IDegLira

Fixná kombinácia bazálneho inzulínu a aGLP-1R (napr. IDegLira)

Tab. 1: Štúdie KV bezpečnosti agonistov GLP -1 receptorov

Štúdia ZKVP (MACE) KV mortalita Infarkt myokardu Mozgová porážka ELIXA



1,02 0,98 1,03 1,12

(lixisenatid)

(0,89 -1,17) (0,78 -1,22) (0,87 -1,22) (0,79 -1,58)

LEADER 0,87 0,78 0,86

0,86 (liraglutid) (0,78 -0,97) (0,66 -0,93) (0,73 -1,00) (0,71 -1,06) SUSTAIN-6 0,74

0,98 0,74

0,61 (semaglutid s.c.) (0,58 -0,95) (0,65 -1,48) (0,51 -1,08) (0,38 -0,99) EXSCEL L 0,91

0,88 0,97 0,85 (exenatid QW) (0,83 -1,00) (0,76 -1,02) (0,85 -1,10) (0,70 -1,03) HARMONY 0,78

0,93 0,75 0,86 (albiglutid) (0,68 -0,90) (0,73 -1,19) (0,61 -0,90) (0,66 -1,14) REWIND 0,88

0,91 0,96

0,76 (dulaglutid) (0,79 -0,99) (0,78 -1,06) (0,79 -1,15) (0,62 -0,94) PIONEER 6

0,79

0,49

1,18 0,74 (semaglutid p.o.) (0,57 -1,11) (0,27 -0,92) (0,73 -1,90) (0,35 -1,57) AMPLITUDE -O 0,73

0,72 0,75 0,74 (efpeglenatid) (0,58 -0,92) (0,50 -1,03) (0,54 -1,05) (0,47 -1,17)

Tab. 2: Štúdie s novšími antidiabetikami

Porovnanie efektu na prevenciu CMP – metaanalýza Lieková skupina Inhibítory DPP4 Agonisty GLP-1R Inhibítory SGLT2 Počet štúdií

5

8

8

HR (95 % CI)

0,97 (0,86 - 1,09)

0,83 (0,76 - 0,92)

1,02 (0,93 - 1,12)

I. Tkáč, Forum Diabetol 2021 (Supl. 1)

Tab. 3: Kritériá pre výber liekov 2. voľby pridaných k metformínu

Inhibítory SGLT2 Dokázané SZrEF: EF < 40 % Dokázaná diabetická nefropatia štádia G2A3: eGFR < 90 ml/min/m² Makroalbuminúria
Agonisty GLP-1 receptorov Po CMP/TIA* Pri PAOO ICHS bez SZrEF

*Visseren a kol., 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021

Schéma 1: ¼udia s DM2 a obezitou majú zvýšené riziko úmrtia

DM2 Obezita 7x zvýšené riziko mortality z akejkoľvek príčiny

(vek 51 – 61 rokov) V porovnaní s ľuďmi bez DM s hmotnosťou v norme; p < 0,05

Oldridge a kol., J Clin Epidemiol 2001; 54 (9): 928 – 934

Graf 1: Semaglutid a hmotnosť - potvrdená významná redukcia hmotnosti, výraznejšia pri dávke 1 mg



Monoterapia Komparátor:

Východisko:

Placebo1

N/A Trvanie liečby (týž.) 30 Východ. hmot. (Kg) 91,9 Zmena telesnej hmotnosti oproti východisku (kg)

vs. iDPP4 vs. vs. PAD Sitagliptín2

MET+/-TZD 56 89,5

SGLT2i vs. iné Kanagliflozín3

MET 52 90.2

Exenatid ER4

1 – 2 PAD MET/TZD/SU 56 95,8

vs. iné GLP-1 RA GLP-1 RA Dulaglutid5

MET 40 95,2

Liraglutid6

1 – 3 PAD 30 96,9

Pridanie k SGLT2i Placebo7

SGLT2i MET ±SU ±SGLT2i 30 91,7

vs pridanie

MET±SU ±MET±SU 30 93,5

k bazálnemu inzulínu IGlar8 Placebo0

Bazálny inzulín ±MET 30 91,7 -3,7 -4,5

*

-1,0

SUSTAIN 1

Semaglutid 0,5 mg Exenatid ER 2,0 mg -4,3

*

-6,1

*

-1,9

SUSTAIN 2

Semaglutid 1,0 mg Dulaglutid 0,75 mg

SUSTAIN

-5,3

†



-4,2

SUSTAIN 3

Placebo Dulaglutid 1,5 mg -5,6

*

-1,9 -4,6

**

SUSTAIN 7

-2,3

-6,5

-3,0 -5,8

*

SUSTAIN 10

Sitagliptín 100 mg Liraglutid 1,2 mg -1,9 -4,7

*

SUSTAIN 9

-0,9 -3,5

*

-5,2

*

SUSTAIN 4

Kanagliflozín 300 mg IGLar -3,7

*

-6,4

*

SUSTAIN 5

-1,4

*p < 0,0001 vs. komparátor; † p < 0,005 vs. komparátor; exenatid ER = exenatid s predáženým uvoľňovaním; GLP-1RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; IGLar = inzulín glargin; MET = metformín; N/A = neaplikované; PAD = perorálne antidiabetiká; SGLT2i = sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor; SU = sulfonylurea; TZD = tiazolidindion C. Sorli a kol., Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 251 – 260; 2. B. Ahrén a kol., Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 341 – 354; 3. I. Lingvay a kol., Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7: 834 – 844; 4. A. J. Ahmann a kol., Diabetes Care 2018; 41: 258 – 266; 5. R. E. Pratley a kol., Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6: 275 – 286; 6. M. S. Capehorn a kol., Diabetes Metab 2020; 46: 100 – 109; 7. B. Zinman a kol., Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7: 356 – 367; 8. V. R. Aroda a kol., Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 355 – 366; 9. H. W. Rodbard a kol., J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 2291 – 2301

Schéma 2: IDegLira je vhodným riešením intenzifikácie bazálneho inzulínu u pacientov s DM2

Neaplnené potreby Glykemická kontrola Hypoglykémia Prírastok na hmotnosti Náročnosť Alternatívy ďalšieho postupu liečby IDegLira Optimalizovať bazálny inzulín Pridať bolusy prandiálneho inzulínu



v porovnaní s optimalizovaným bazálnym inzulínom v DUAL V v porovnaní s režimom bazálbolus v DUAL VII

IDegLira u pacientov s nedostatočnou kontrolou na bazálnom inzulíne -0,59 %* -0,02 % † -57 %* -89 %* -3,2 kg* -3,6 kg* Raz denne kedykoľvek v priebehu dňa Raz denne kedykoľvek v priebehu dňa Nižšia dávka inzulínu (-25* UI) Nižšia dávka inzulínu (-44* UI)

*p < 0,0001; †p < 0,0001 pre non-inferioritu

Súhrn charakteristických vlastností lieku Xultophy®; I. Lingvay a kol., JAMA 2016; 315 (9): 898 – 907; L. K. Billings a kol., Diabetes Care 2018; 41 (5): 1009 - 1016

Graf 2: DUAL VII - nárast hmotnosti na IIT vs pokles na IDegLira

Zmena telesnej hmotnosti (kg) 2,2 -1,0 ≤ 7,5 ETD: -3,12 [-4,42; -1,83] 95 % CI 2,1 -1,1

–

> 7,5 - ≤ 8,5

Podľa vstupného HbA

ETD: -3,23 [-4,16; -2,30]

1c

95 % CI IDegLira Bazál-bolus 3,8 -0,5 > 8,5

(%)

ETD: -4,31 [-5,38; -3,23] 95 % CI Zmena telesnej hmotnosti (kg) IDegLira Bazál-bolus 4,0 2,2 -1,1 < 30 ETD: -3,36 [-4,42; -1,83] 95 % CI 2,4 -1,0 30 - < 35 ETD: -3,47 [-4,16; -2,30] 95 % CI 3,4 0,5

Podľa vstupného BMI (kg/m²)

≥ 35 ETD: -3,98 [-5,38; -3,23] 95 % CI

L. K. Billings a kol., J Diabetes Sci Technol. 2021 May; 15 (3): 636 - 645

Schéma 3: Menší prírastok hmotnosti s IDegAsp vs BIAsp 30

Intenzifikovaný premix po 26 týždňoch liečby IDegAsp vs BIAsp 30 HbA 1c Celková denná dávka inzulín Potvrdená hypoglykémia Nočná potvrdená hypoglykémia Potvrdená non-inferiorita (na 7,1 ± 0,9 %) Signifikantne nižšia s IDegAsp (1,08 vs 1,2 UI/kg, ERR 0,89) Signifikantne nižšia (32 %) s IDegAsp Signifikantne nižšia (73 %) s IDegAsp

+1,7 kg +2,2 kg (ETD -0,62 kg [95 % CI -1,15; -0,10])

BIAsp 30 = bifázický inzulín aspartát 30; IDegAsp = inzulín degludek/inzulín aspartát; NS = nesignifikantný, ERR = odhadované rate ratio Fulcher a kol., Diabetes Care 2014; 37: 2084 – 2090

Schéma 4: Systémový chronický subklinický zápal zvyšuje riziko KVO a DM2

Adipocyty

Tukové tkanivo u jedincov bez obezity Kaloricky denzné jedlo Systémový zápal

Hypertrofické adipocyty

Tukové tkanivo u jedincov s obezitou

↑IL-6, ↑TNFα, ↑IL-1β CCL2, CCL5, CXCL5 ↑ permeabilita endotelu ↑ rozvoj plátov ↑ ateroskleróza ↓ metabolizmus cholesterolu ↑ produkcia glukózy ↑ IR ↓ znížené vychytávanie glukózy ↑ IR ↓ sekrécia inzulínu

KVO

CCL = chemokín (C-C motif) ligand; KVO = kardiovaskulárne ochorenie; CXCL5 = chemokín (C-X-C motif) ligand 5; IL = interleukín; TNFα = tumor nekrotický faktor alfa



DM2

L. Yao a kol., J Immunol Res 2014; 2014: 181450

Graf 3: Efekt redukcie hmotnosti na komplikácie obezity

Smer k výraznejšej redukcii telesnej hmotnosti a celkovému zlepšeniu zdravia

Hypertenzia Hyperglykémia Prevencia DM2 NAFLD PCOS Dyslipidémia

5 – 10 %

KVO Stresová inkontinencia NASH

10 – 15 %

OSAS Osteoartróza kolena GERD Remisia DM2 KV mortalita HFpEF

> 15 % Úbytok hmotnosti

KVO = kardiovaskulárne ochorenie; GERD = gastroezofágová refluxná choroba; HFpEF = srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou; NAFLD = nealkoholová tuková choroba pečene; NASH = nealkoholová steatohepatitída; OSAS = syndróm obštrukčného spánkového apnoe; PCOS = syndróm polycystických ovárií

W. T. Garvey a kol., Endocr Pract 2016; 22 (Suppl. 3): 1 – 203; Look AHEAD Research Group. Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4: 913 – 921; M. E. Lean a kol., Lancet 2018; 391: 541 – 551; F. Benraoune, S. E. Litwin, Curr Opin Cardiol 2011; 26: 555 – 561; J. Sundström a kol., Circulation 2017; 135: 1577 – 1585

Obr. 1: Vzťah medzi glykemickou variabilitou, hypoglykémiou a výsledkami: HYPO triáda

Hypoglykémia Glykemická variabilita Následky

1. Desouza a kol., Diabetes Care 2010; 33: 1389 – 1394; 2. Driesen a kol., J Neurosci Res 2007; 85: 575 – 582; 3. Mooradian, Brain Res Brain Res Rev 1997; 23: 210 – 218; 4. Sanon a kol., Clin Cardiol 2014; 37: 499 – 504; 5. Dhalla a kol., J Hypertens 2000; 18: 655 – 673; 6. Pieber a kol., Diabetologia 2018; 61: 58 – 65; 7. Zinman a kol., Diabetologia 2018; 61: 48 – 55

Graf 2: DUAL VIII: Primárny cieľ – čas do potreby intenzifikácie †

IDegLira je dlhodobým riešením

Pravdepodobnosť potreby intenzifikácie liečby (%) IDegLira (n = 506) IGlár (n = 506)

Stredný čas do potreby intenzifikácie

~ 1 rok na IGlár U100

Potreba intenzifikácie (% pacientov): 66,2 % HR 0,45

> 2 roky na IDegLira

37,4 % Čas od randomizácie † HbA 1c \geq 7 % na dvoch po sebe nasledujúcich návštevách. IDegLira = inzulín degludek/liraglutid; IGlár U100 = inzulín glargín100 jednotiek/ml; n = počet pacientov

V. R. Aroda a kol., Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7 (8): 596 - 605

Graf 1: Zvyšujúca sa variabilita lačnej glykémie signifikantne zvyšuje riziko hypoglykémie, MACE a mortality z akejkoľvek príčiny

Výskyt (udalostí/100 paciento-rokov pozorovania)

Preddefinovaná analýza štúdie DEVOTE (pool dáta)

p < 0,0001 p = 0,0038 Závažná hypoglykémia MACE Nízka variabilita Stredná variabilita Vysoká variabilita p = 0,0068 Mortalita z akejkoľvek príčiny

MACE = závažná kardiovaskulárna príhoda Adaptované z Zinman a kol., Diabetologia 2018; 61: 48 – 57



Graf 3: DUAL VII: IDegLira vs bazál-bolusový režim

6x viac pacientov na IDegLira dosiahlo HbA $< 7,0$ % 1c bez hypoglykémie a bez prírastku na hmotnosti

Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľ (%) OR: 10,39 [95 % CI 5,76; 18,75] †

38,2

6x

viac pacientov dosiahlo cieľ

6,4

IDegLira (n = 252) IGlargin U100 + IAspartát (n = 254)

Dávka inzulínu na konci skúšania DUAL VII 40 U vs 84 U

IDegLira 1x za deň IGlargin U100 + IAspartát HbA $1c < 7,0$ % Bez hypoglykémie ‡ a bez prírastku na hmotnosti † významne v prospech IDegLira ‡ Závažná alebo potvrdená symptomatická hypoglykémia počas posledných 12 týždňov liečby. DUAL VII, ktorá porovnávala IDegLira vs bazál-bolusový režim (IGlargin U100 + IAspartát ≤ 4 -krát za deň) u pacientov s nedostatočnou kontrolou na IGlargin U100

L. K. Billings a kol., Diabetes Care 2018; 41: 1009 - 1016

Graf 4: IDegAsp má zreteľne oddelený prandiálny a bazálny glukózu znižujúci účinok v porovnaní s BIAsp 30

Priemerné GIR pre IDegAsp a BIAsp 30 u pacientov s DM1T IDegAsp (stály stav)¹

Čas po injekcii (hodiny) IDegAsp: n = 22; BIAsp 30: n = 24; 0,6 U/kg; BIAsp 30 = bifázický inzulín aspartát 30; GIR = glucose infusion rate; IDegAsp = inzulín degludek/inzulín aspartát; DM1 = diabetes mellitus 1. typu

1. Heise a kol., Diabetes Ther 2014; 5: 255 – 265; 2. Haahr a kol., Clin Pharmacokinet 2017; 56 (4): 339 – 354

GIR (mg/kg/min)

BIAsp (jedna dávka)²

Čas po injekcii (hodiny)

Graf 1: Dnešný trend – priblížiť sa fyziológii

Na dosiahnutie cieľových hodnôt glykémie u pacientov s DM1 je najvhodnejší režim bazál-bolus alebo CSII

Inzulín v plazme Aspartát Lispro Glulizín Glargin Detemir Degludek Glargin U300 Čas 8:00 12:00 16:00 20:00 ADA 2021 CSII = kontinuálna subkutánna inzulínová infúzia

Graf 2: Variabilita glykémie predpovedá riziko hypoglykémie

Priemerná FPG Cieľové rozpätie Hypoglykemická zóna FPG (mmol/l) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 4 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 Dni

Upravené pod³/₄a Kovatchev a kol., Diabetes Care 2006; 29: 2433 – 2438

Graf 3: Nižšia variabilita môže znížiť riziko hypoglykémie

FPG (mmol/l) Priemerná FPG Cieľové rozpätie Hypoglykemická zóna 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 4 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 Dni FPG = glykémia nalačno Upravené pod³/₄a Kovatchev a kol., Diabetes Care 2006; 29: 2433 – 2438

Graf 4: Ultra rýchly inzulín: viac sa približuje fyziologickému profilu

Pôsobenie inzulínu (v priemere)*

Z normálneho pankreasu „Ultra rýchly“ inzulín Rýchlo účinkujúci inzulín Ultra rýchle inzulíny:

Lepšie napodobňujú fyziologickú sekréciu inzulínu pri DM1 Majú lepší profil pre CSII



Normálny ľudský inzulín

Čas (h)

*schématické znázornenie CSII = kontinuálna subkutánna inzulínová infúzia Upravené podľa Diabetes Obes Metab 2015; 17: 1011 – 1020

Graf 5: TIR – odporúčané časy v %

DM1 a DM2

> 250 mg/dl (13,9 mmol/l) > 180 mg/dl (10,0 mmol/l)

Cieľové rozpätie:

70 – 180 mg/dl (3,9 – 10,0 mmol/l) < 70 mg/dl (3,9 mmol/l) < 54 mg/dl (3,0 mmol/l)

Cieľ

< 5 % < 25 %* > 70 % < 4 %**

< 1 % > 250 mg/dl (13,9 mmol/l) > 180 mg/dl (10,0 mmol/l) 70 – 180 mg/dl (3,9 – 10,0 mmol/l) < 70 mg/dl (3,9 mmol/l)

Starší/vysoké riziko: DM1 a DM2 Cieľ

< 10 % < 50 %*

Cieľové rozpätie:

> 50 % < 1 %

> 140 mg/dl (7,8 mmol/l)

Cieľové rozpätie:

63 – 140 mg/dl (3,5 – 7,8 mmol/l) < 63 mg/dl (3,5 mmol/l) < 54 mg/dl (3,0 mmol/l)

Gravidita: DM1 ‡ Cieľ

< 25 % > 70 % < 4 %* < 1 %

Gravidita: GDM a DM2§

> 140 mg/dl (7,8 mmol/l)

Cieľové rozpätie:

63 – 140 mg/dl (3,5 – 7,8 mmol/l) < 63 mg/dl (3,5 mmol/l) < 54 mg/dl (3,0 mmol/l)

*Zahäňa percentuálne hodnoty > 250 mg/dl (13,9 mmol/l); **zahäňa percentuálne hodnoty < 54 mg/dl (3,0 mmol/l); †pre vek < 25 rokov, ak je cieľ HbA_{1c} 7,5 %, potom cieľ TIR do ~ 60 %; ‡percentá TIR sú založené na limitovaných dôkazoch; §percentá TIR neboli zahrnuté, pretože dôkazy pri gestačnom diabetes mellitus (GDM) sú limitované; TIR = time in range Battelino a kol., Diabetes Care 2019; 42: 1593 – 1603

Obr. 1: Ako vyzerá inzulín icodec?

Zmeny v molekule poskytujú inzulínu dlhší polčas Substitúcia 3 aminokyselín

Molekulárna stabilita Redukovaná degradácia enzýmami Redukovaný receptormi mediováný klírens Odstránenie terminálneho treonínu B29 Spacer*

C20 ikosanová masťná kyselina

Redukovaný receptormi mediováný klírens

*2x (oligoethylene glycid(OEG) γ -L-Glu) spacer. 1. E. Nishimura a kol., 2020 ADA Scientific Sessions 236–OR



Obr. 2: Možnosti týždňovej terapie

Raz týždenne inzulín Raz týždenne aGLP-1R

Obr. 3: Inzulín per os?

Zdôvodnenie a výzvy Prínosy

Lepšia adhérenca pacienta a viac možností liečby¹ Skorý začiatok liečby pre lepšie výsledky pacientov² Fyziologické podanie inzulínu: inzulín ide najprv do pečene³ Bazálny, preferenčne zameraný na pečeň. Predpokladá sa nižší nárast hmotnosti vs subkutánný bazálny inzulín⁴

Výzvy

Permeabilita Enzymová stabilita Účinok potravy

s. c. = podkožný 1. Peyrot a kol., Diabet Med 2012; 29: 682 – 689; 2. Herman a kol., Diabetes Care 2015; 38: 1449 – 1455; 3. Halberg a kol., Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7; 179 – 188; 4. F. Hubálek a kol., Nat. Commun 2020, 11; 3746

Obr. 4: Kam smeruje klinický výskum semaglutidu

Diabetes Kardiovaskulárne ochorenia Obezita NASH Chronické ochorenie obličiek Alzheimerova choroba

Obr. 5: Prečo semaglutid a NASH?

NASH je spojený s

Obezita

Redukuje hmotnosť

DM2

Zlepšuje metabolizmus glukózy

Hypertenzia

Redukuje KV riziko

Dyslipidémia

Zlepšuje metabolizmus lipidov

Zápal

Redukuje zápal

Potenciálne benefity aGLP-1R = Prečo by mohol semaglutid pomôcť pacientom s NASH?

1. Z. M. Younossi a kol., Hepatology 2016; 64: 73 – 84; 2. A. J. Sanyal, Nat Rev Gastro Hepatol 2019; 16: 377 – 386; 3. L. Prasad-Reddy, Drugs in Context 2015; 4: 212283; 4. P. Newsome a kol., Ailment Pharmacol Ther 2019; 50: 193 – 203

doc. Schroner doc. Rašlová Miesto konania - Park Inn by Radisson Danube Bratislava

Milníkom v diabetológii je objavenie inzulínu v roku 1921 Veľkým prínosom bolo uvedenie prvého inzulínového pera v roku 1985 Glykemická kontrola má naďalej kľúčovú úlohu pri liečbe DM IDeg preukázal nižšie riziko hypoglykémie v porovnaní s IGLar U100 Inovatívnu možnosť liečby DM by mohol byť inzulín senzitívny na glykémiu Stojíme pred veľkým pokrokom v inzulínovej liečbe

Autor: MUDr. Denisa Semková Foto RNDr. Milica Šarmírová



CARDIOLOGY ACADEMY

☐ 27. 1. 2022, Zdroj: **Kompendium medicíny**, Strán: 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, Vydavateľ: **MAFRA Slovakia, a.s.**, Autor: **Alena Mosnárová**, Sentiment: **Ambivalentný**, Téma: **Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach**, Kľúčové slová: **UPJŠ**

Dosah: 14 000 GRP: 0,31 OTS: 0,00 AVE: 31779 Eur

Na križovatke manažmentu LDL-cholesterolu

Formou webinára sa 30. novembra 2021 uskutočnilo odborné podujatie, ktoré bolo zamerané na významné témy z oblasti kardiovaskulárnych (KV) ochorení. Online seminár sa realizoval pod záštitou Slovenskej kardiologickej spoločnosti a bol zaradený do kontinuálneho vzdelávania lekárov, s prídelením kreditov. Odborným garantom a predsedníčkou bola doc. MUDr. Eva Goncalvesová, CSc., FESC, a projekt podporila spoločnosť Amgen Slovakia, s.r.o.

Vieme, ako znížiť úmrtnosť na choroby srdca a ciev na Slovensku!? A dokážeme to?

Doc. MUDr. Eva goncalvesová, CSc., FESC (NÚSCH, a.s. Bratislava) na úvod zdôraznila potrebu zlepšenia v oblasti sekundárnej prevencie KV ochorení a pri maximálnom znižovaní hladín LDL-cholesterolu (LDL-C). Je známe, že Slovensko a ďalšie tzv. post-socialistické krajiny majú najvyššiu úmrtnosť na KV ochorenia (obr.). Aj napriek tomu možno aj na Slovensku od roku 2000 pozorovať u mužov i žien určitý pokles v miere štandardizovanej úmrtnosti na KV ochorenia. Prispela k tomu legislatíva, komunálna politika, školstvo i verejné zdravotníctvo, s podporou zdravia a prevenciou vzniku KV ochorení, ako aj liečebno-preventívna starostlivosť (exekutívne zdravotníctvo) formou účinnej a dostupnej liečby a sekundárnej prevencie KV ochorení. Pred približne 20 rokmi bol vypracovaný komplikovaný matematický model IMPACT, ktorý po zadaní určitých premenných dokáže vypočítať, ktoré faktory mali aký dopad na pokles KV mortality. Celkovo vo všetkých sledovaných krajinách za posledných 40 rokov KV mortalita poklesla, v niektorých dramaticky, napr. vo Fínsku, v iných menej, napr. v Škótsku či Veľkej Británii. Poklesla dokonca aj na Slovensku. A práve uvedený model IMPACT vie poukázať na to, čo to spôsobilo – buď ovplyvnenie rizikových faktorov, teda primárna prevencia v rámci celospoločenských opatrení, alebo kvalitná liečba akútnych KV ochorení a sekundárna prevencia, alebo určitú časť poklesu nemožno vysvetliť (napr. pri dramatickom poklese KV mortality vo Fínsku). Celkovo sa však liečba podieľala na poklese KV mortality menším dielom ako kontrola rizikových faktorov, teda primárna prevencia.

V rámci Slovenska sa pri použití modelu IMPACT zistil v rokoch 1993 – 2008 pokles mortality na koronárnu chorobu srdca (KCHS) u mužov o 23 % a u žien o 26 %. V Českej republike za trochu dlhšie obdobie (1985 – 2007) to bolo u mužov zníženie až o 66 % a u žien o 65 %. Zaujímavé tu je zistenie, že na Slovensku, na rozdiel od ostatného sveta, bol tento pokles spôsobený viac liečbou, než celospoločenskými opatreniami v rámci primárnej prevencie. Pri analýze vplyvu jednotlivých opatrení sa ukázalo, že za dané sledované obdobie sa na záchrane až 128 životov 82 percentami podieľalo zlepšenie kontroly hladín cholesterolu.

KV mortalitu však zhoršovali fajčenie, zvýšený systolický tlak krvi (sTK) a fyzická inaktivita. Za uvedených 15 rokov jediným faktorom, ktorý sa zlepšil, bola kontrola hladiny cholesterolu a tá dokázala významne znížiť KV mortalitu.

Tieto výsledky nie sú prekvapivé, pretože aj novšia práca publikovaná v roku 2020 v časopise Lancet hodnotila celopopulačné rizikové faktory (globálne aj individuálne) infarktu myokardu (IM) a cievnej mozgovej príhody (CMP) a ukázalo sa, že najvýznamnejším rizikovým faktorom IM je vysoká hladina non-HDL-cholesterolu (non-HDL-C). Na ďalších miestach boli hypertenzia, fajčenie, obezita, diabetes mellitus, nízka edukácia, nízka fyzická aktivita, ale aj znečistenie prostredia či nesprávna výživa. Pri CMP bola najvýznamnejším rizikovým faktorom hypertenzia, ale aj tu bola v prvej desiatke zvýšená hladina non-HDL-C.

Ovplyvnenie rizikových faktorov (primárna prevencia) formou poradenstva a vzdelávania zameraného na zmenu životného štýlu v bežnej populácii však podľa výsledkov analýzy Cochran Heart Group (2011) z 55 randomizovaných klinických štúdií (RKŠ) nevedie k redukcii celkovej ani KV mortality. Dôkazy naznačujú, že kampane na propagáciu zdravého životného štýlu majú v bežnej populácii limitovaný dopad.

Druhou možnosťou zásahu do vývoja KV morbidita a mortality je účinná a dostupná liečba a sekundárna prevencia KV ochorení. V tejto oblasti boli v porovnaní s ostatnými európskymi krajinami medzi rokmi 2007 a 2017 dosiahnuté na Slovensku pri 30-dňovej mortalite po prijatí do nemocnice pre akútny IM najväčšie úspechy – skok v znížení (graf 1).

týka hospitalizácií pre kongestívne srdcové zlyhávanie (SZ), čísla sú u nás stále vysoké a zvyšujú sa, ale súvisí to aj s prežívaním s dôsledkami po AIM. Z analýzy registra SLOVAKS (SLOVak registry of Acute Coronary Syndromes) autorov M. Studenčan a kol. (CorVasa 2014) vyplýva, že v rámci 2-ročného prežívania pacientov so STEMI je akútna hospitalizačná mortalita 5 %, 30-dňová mortalita ďalších 5 % a v ďalších mesiacoch zomiera 8 %. Toto číslo sa dosiahlo reperúznou liečbou. Cieľom je stále zlepšovať tieto ukazovatele preventívnou liečbou.

Najdôležitejšou a účinnou preventívnou liečbou je snaha o čo najprísnejšiu kontrolu hladiny LDL-C.

Výsledky za roky 2017 – 2019 však ukázali, že po akútnom koronárnom syndróme (AKS) mali mnohí pacienti stále hladiny LDL-C $\geq 2,6$ mmol/l (v roku 2017 67 % a v roku 2018 a 2019 59 %). Prítom je dávno známy v primárnej aj sekundárnej prevencii lineárny súvis medzi hladinou LDL-C a znížením rizika KCHS (B. A. Ference a kol., Eur Heart J 2017). Je dokázané, že čím je väčšia redukcia hladín LDL-C,

tým je väčší pokles KV príhod (graf 2). Podľa IMS MIDAS databázy z roku 2016 však bolo Slovensko v preskripcii hypolipidemickej liečby na hlavu pacientov vo veku 50+ v rámci Európskej únie (EÚ) medzi poslednými miestami. Pritom to nemusí byť podstatné, čo sa pacientom predpíše, ale aj čo si v lekárni vyberú (úlohu môžu zohrávať aj doplatky na lieky) a aká je perzistencia (zotrvanie) na liečbe. Vzhľadom na dlhodobú liečbu hypolipidemicami je dokázané, že časom perzistencia významne klesá, predovšetkým pri užívaní statínov a ezetimibu. Pri monoklonálnych protilátkach je, samozrejme, perzistencia oveľa lepšia (graf 3). V ďalšej časti prednášky sa doc. Goncalvesová venovala výsledkom štúdie DA VINCI. Išlo o prierezovú observačnú štúdiu, ktorá zahrnula 5888 pacientov v 18 krajinách EÚ. V 74 % išlo o starostlivosť v rámci sekundárnej prevencie a v 26 % o primárnu starostlivosť. Jej cieľom bolo vyhodnotiť implementáciu dosiahnutia cieľovej hladiny LDL-C podľa odporúčaní ESC/EAS (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society) 2016 alebo 2019. Tieto odporúčania sa v cieľových hladinách trochu líšia (tab. 1). Doc. Goncalvesová sa sústredila predovšetkým na údaje z centrálnej Európy (CEE). Ukázalo sa, že je podstatné znižovať hladiny LDL-C hlavne u pacientov s vysokým a veľmi vysokým KV rizikom (na cieľovú hodnotu 1,8 resp. 1,4 mmol/l, ale bezpečné je aj zníženie pod 1,0 mmol/l). Charakteristiku pacientov v krajinách CEE, severnej a západnej EÚ uvádza tab. 2. Je z nej zrejmé, že pomerne vysoký podiel tvorili pacienti s hypertenziou a s diabetes mellitus (DM). Väčšina pacientov v rámci primárnej prevencie bola v strednom KV riziku – 60 % (vo vysokom/veľmi vysokom riziku bolo 35 %). V rámci sekundárnej prevencie (s rizikom ďalšej KV príhody \geq 30 %) bola väčšina – 69 % vo veľmi vysokom KV riziku (24 % vo vysokom riziku).

Čo sa týka použitej stabilnej hypolipidemickej liečby v krajinách CEE, 53 % pacientov bolo liečených stredne dávkovaným statínom v monoterapii, 32 % vysoko dávkovaným statínom v monoterapii, 5 % malo kombináciu s ezetimibom a 2 % nízko dávkovaný statín v monoterapii. Inhibitor PCSK9 neužíval ani jeden pacient. Táto liečba nebola dostatočná, pretože išlo väčšinou o vysoko a veľmi vysoko rizikových pacientov a priemerné dosiahnuté hodnoty LDL-C boli 2,5 mmol/l. Celkovo teda cieľovú hodnotu podľa odporúčaní z roku 2019 nedosiahlo 76 % pacientov a v skupine s veľmi vysokým KV rizikom až 87 % pacientov. Dosiahnutie cieľových hladín v jednotlivých krajinách CEE je v grafe 4. Je z neho zrejmé, že na Slovensku dosahuje cieľové hodnoty LDL-C podľa posledných odporúčaní len 18 % pacientov. Dosiahnutie cieľových hladín v rôznych krajinách EÚ je v grafe 5. V závere doc. Goncalvesová uviedla, že najčastejšie používanou liečbou v CEE bola monoterapia statínmi strednej intenzity. Kombinovaná liečba bola zriedkavá aj u pacientov s veľmi vysokým KV rizikom. V krajinách sa dosiahol menej často cieľový LDL-C ako v severnej a západnej Európe. Implementácia odporúčaní ESC/EAS 2019 bude vyžadovať zmenu v praxi, s dôrazom na kombinovanú liečbu (vysoko dávkovaný statín s ezetimibom). Doc. Goncalvesová však vyjadrila určitú pochybnosť, či sa to podarí dosiahnuť. Poukázala pri tom na dáta ohľadom počtu konzultácií lekára na 1 osobu, ktoré v roku 2018 dosahovali v rámci EÚ najvyššiu hodnotu na Slovensku (10,9). Je potrebné ich znížiť a vybaviť administratívu a o to sa musia postarať lekári. Ďalší prieskum zisťoval u pacientov, či sa dostanú k lekárovi primárnej starostlivosti hneď v deň, ako sa rozhodnú. Ukázalo sa, že na Slovensku sa k svojmu lekárovi dostanú všetci. Pri takejto vyťaženosťi lekárov sa naozaj nedá sústrediť len na cieľové hodnoty LDL-C. Slovensko je tiež unikátom pomeru medzi počtom lekárov/100 000 obyvateľov a počtom objednávok/osobu k nim (aj napr. oproti Českej republike či Maďarsku). Úroveň dôvery v zdravotnícky systém je podľa Eurofound 2020 na Slovensku nižšia, niekde na úrovni Poľska, Rumunska či Lotyšska. Doc. Goncalvesová uviedla, že je potrebné sa predovšetkým postarať o pacienta s akútnou KV príhodou. Ten je po náročnej a úspešnej liečbe v nemocnici (v ktorej máme v rámci EÚ výborné výsledky) prepustený do starostlivosti ambulantného systému, ktorý je preťažovaný a málo efektívny a ktorému sa neverí. Ii: treba vedieť – potrebujeme kvalitné databázy, audity a analýzy, edukáciu; treba konať – legislatívne zmeny, regulačné a organizačné rozhodnutia, komunálne opatrenia, programy pre vysoko rizikové populácie; mali by sme vydržať – dodržiavanie legislatívy, kontrola a podpora kvality, kontinuálna podporná komunikácia, opakovaný prieskum.

MUDr. Ferenčíková

Ako uviedla MUDr. Žuzana Ferenčíková (Kardiocentrum Nitra s.r.o.), napriek tomu, že sa nachádzame v období pandémie COVID-19, KV ochorenia aj v roku 2020 tvorili na Slovensku podielom 46 % (27 190 úmrtí) najčastejšiu príčinu úmrtí.

Na druhom mieste boli nádorové ochorenia (14 027 úmrtí) a na treťom COVID-19 (4004 úmrtí). Pri KV ochoreniach sa v porovnaní s inými ochoreniami pozoruje napriek intervenčnej i medikamentóznej liečbe stále najväčší nárast oproti predchádzajúcim 5 rokom. MUDr. Ferenčíková sa následne venovala výsledkom štúdií, ktoré poukazujú na významný pokrok v liečbe akútneho koronárneho syndrómu (AKS), pričom táto liečba je začatá počas hospitalizácie pacienta a mala by pokračovať aj v ambulantnej starostlivosti. Ide o použitie inhibítorov PCSK9 (PCSK9i). S ich použitím v liečbe majú už mnohí lekári bohaté pozitívne skúsenosti.

AKS predstavuje skupinu diagnóz (nestabilná angína, STEMI, NSTEMI) spojenú s aterosklerózou. Pacienti s AKS majú zvýšené riziko rekurentných ischemických príhod, najmä počas včasného obdobia po prvej príhode. Bolo zistené, že znížením LDL-C je znížená KV morbidita a mortalita u pacientov s aterosklerotickým KV ochorením (ASKVO). Pri AKS včasné začatie vysoko intenzívnej statínovej liečby už v nemocnici znižuje výskyt včasných príhod, na druhej strane rýchle a výraznejšie zníženie LDL-C na hladiny pod súčasne odporúčané ciele môže mať v tomto stave potenciálny liečebný benefit. Štúdia FOURIER s evolokumabom s KV výstupmi, ktorá sa uskutočnila s 27 564 pacientmi s ASKVO, významne znížila riziko KV príhod v mediáne 2,2 roka, s väčšou redukciou rizika u pacientov bližšie k ich indexovému IM (IM, na základe ktorého boli zaradení, pred menej ako 2 rokmi). Použitelnosť, bezpečnosť a účinnosť liečby PCSK9i v znižovaní LDL-C nasadenej vo veľmi rizikovej, akútnej fáze AKS je neznáma, preto sa uskutočnila menšia randomizovaná, placebo kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia EVOPACS s 308 pacientmi s AKS a cieľom bolo zhodnotiť evolokumab podávaný v nemocnici ako prídavná liečba k vysoko intenzívnej statínovej liečbe v porovnaní s vysoko intenzívnou statínovou liečbou samotnou.



Primárnym cieľom bolo zhodnotiť účinnosť evolokumabu oproti placebo na zníženie LDL-C v akútnej fáze AKS po 8 týždňoch, sekundárnym cieľom posúdiť bezpečnosť a tolerabilitu skorého podania evolokumabu v akútnej fáze AKS. Exploratívne ciele mali za cieľ zhodnotiť vplyv evolokumabu oproti placebo na: hsCRP (high sensitivity C-reactive protein)/iné zápalové biomarkery, funkciu krvných doštičiek, výskyt kontrastom indukovaného akútneho poškodenia obličiek (CI-AKI), výskyt centrálne posudzovaných KV príhod a index záťaže lipidového jadra (LCBI) pomocou NIRS (near-infrared spectroscopy). Dizajn štúdie posudzujúcej efekt evolokumabu u pacientov s AKS do 24 - 72 hodín je zobrazený v schéme. Demografické parametre a KV rizikové faktory sú uvedené v tab. 1. Zaujímavé je, že väčšina zaradených pacientov nemala predošlú statínovú liečbu (boli statín-naivní) a veľmi málo bolo pacientov s kombinovanou liečbou (statín + ezetimib) – tab. 2. Čo sa týka zastúpenia jednotlivých typov príhod AKS, v evolokumabovom ramene bolo viac pacientov so STEMI (43 % vs 30 %), v placebovom ramene bolo viac pacientov s NSTEMI-AKS (70 % vs 57 %) - tab. 3. Liečba AKS zahŕňala PCI (84,1 %), konzervatívnu liečbu samotnú (8,8 %) alebo CABG (7,1 %).

Pacienti so STEMI boli randomizovaní do 24 hodín, pacienti s NSTEMI do 72 hodín od začatia príznakov. Výsledky štúdie ukázali, že 4 týždne po iniciácii liečby evolokumabom došlo k významnému zníženiu hladín LDL-C, ktoré sa udržalo aj v 8. týždni a pokračovalo aj pri pokračujúcej liečbe (graf 1). Keď sa analyzoval vplyv predchádzajúcej liečby na pokles LDL-C po liečbe evolokumabom, ukázalo sa, že k väčšiemu poklesu LDL-C došlo u tých, ktorí už boli predliečení statínom (tab. 4). Cieľové hladiny LDL-C podľa smerníc ESC/EAS pod 1,4 mmol/l dosiahlo 90,1 % pacientov liečených evolokumabom (graf 2). Parametre sekundárneho ukazovateľa týkajúceho sa bezpečnosti liečby ukázali, že výskyt akýchkoľvek nežiaducich účinkov bol pri liečbe evolokumabom podobný ako v placebovej skupine (tab. 5). O niečo, ale nevýznamne, bol vyšší výskyt muskuloskeletálnej bolesti (5,8 % vs 2,6 %) a bolesti v mieste vpichu (3,2 % vs 2 %). Nelíšil sa významne ani výskyt adjukovaných KV príhod, väčšina z nich bola prisúdená koronárnym revaskularizačným procedúram (2 KV úmrtia, 5 pacientov prekonalo rekurentný IM, pritom viac pacientov v evolokumabovej skupine malo východiskovo STEMI, čo je spojené s horšou prognózou). Neboli zistené ani žiadne rozdiely v laboratórnych ukazovateľoch ohľadom zápalových biomarkerov (hsCRP, interleukín-1 β , interleukín-6). Na záver MUDr. Ferenčíková predstavila kazuistiku 71-ročného, vysoko rizikového pacienta sledovaného na jej pracovisku, ktorý dostal liečbu PCSK9i mimo indikačných obmedzení zdravotných poisťovní. Z údajov z vyšetrenia v kardiologickej ambulancii: exfajčiar od roku 2012, BMI 33,38, TK 148/82 mmHg, srdcová frekvencia 58/min. Túto ambulanciu navštevuje od roku 2012 pre chronický koronárny syndróm, kedy mal v anamnéze hypertenziu a hyperlipidémiu. Na ambulanciu prišiel po svojej prvej hospitalizácii na intervenčnom pracovisku pre nestabilnú angínu pectoris (NAP), kde mal realizovanú PCI a implantované dva stenty. Pacient bol opakovane hospitalizovaný, s opakovanými intervenčnými výkonmi. Jeho hodnoty LDL-C ešte v roku 2013 boli relatívne dobré (2,2 mmol/l), pretože užíval vysoké dávky statínu. Neskôr však liečbu vysadil, ambulanciu nenavštevoval a hodnoty LDL-C sa zvyšovali. V roku 2018 mu bola zamietnutá prvá žiadosť o liečbu PCSK9i, pretože hoci podľa laboratórnych výsledkov indikačné pomienky spĺňal, dlhodobo predpísanú liečbu statínmi neužíval. Bola mu predpísaná kombinovaná liečba rosuvastatínom plus ezetimibom. V októbri 2021 mu bola schválená liečba PCSK9i, ktorá mu pri jeho anamnéze môže významne pomôcť. MUDr. Ferenčíková naschvál vybrala kazuistiku pacienta, ktorý v princípe nespĺňal podmienky pre indikáciu PCSK9i (hradená liečba sa môže indikovať u pacientov po zlyhaní hypolipidemickej liečby v maximálnych tolerovaných dávkach v trvaní minimálne 7 mesiacov - 6 mesiacov liečby statínom a 1 mesiac liečby ezetimibom - alebo v trvaní minimálne 1 mesiac s ezetimibom u pacientov s dokumentovanou intoleranciou alebo kontraindikáciou statínov), ale pri správnom zdôvodnení žiadosti o liečbu PCSK9i a jej následnom schválení tu táto možnosť je a môže byť veľkým prínosom.

Čo všetko vieme ovplyvniť hypolipidemickou liečbou u pacientov po AKS?

prof. Pella

Prof. MUDr. Daniel Pella, PhD. (II. Kardiologická klinika **UPJŠ** LF a VÚSCH, a.s. Košice) sa v úvode venoval úlohe ruptúry aterosklerotického (AS) plátu pri KV príhodách.

Ako uviedol, pokúsi sa poslucháčov „vtiahnuť do vnútra AS plátu“ tak, ako ich medikov v novom centre simulátorovej a virtuálnej medicíny, ale tentokrát to nebude virtuálne, ale realita, pretože aktuálne zobrazovacie metódy v kardiológii pokročili neuveriteľným tempom. Okrem intrakoronárneho ultrazvuku dnes máme aj dokonalejšie metódy, ktoré presne ukážu, čo dokáže zníženie hladiny cholesterolu urobiť s AS plátom a prečo by sme mali liečiť pacienta čím skôr. Je známe, že akonáhle je AS plát nestabilný, vzniká situácia, ktorá napomáha jeho ruptúre. Nestabilita je daná tenkou fibróznou čiapočkou plátu, veľkosťou lipidového jadra a množstvom zápalovej infiltrácie AS plátu.

Ruptúra AS plátu sa považuje za príčinu takmer 75 % epizód AKS. V registri FORMIDABLE bola ruptúra plátu rozpoznaná ako príčina v 76,3 % prípadov AKS a 71,9 % bolo spojených s tenkou fibróznou čiapočkou plátu. Teda AS plát je potrebné čo najskôr spevniť.

Čo sa týka výskytu rekurentných príhod u pacientov s AKS, je známe, že krivka je najstrmšia počas prvých 3 mesiacov po vstupnej príhode a časom ďalej stúpa (graf 1). Rozlišujú sa: culprit lézie koronárných artérií – kedy vzniká nová príhoda priamo na mieste pôvodného AKS (ktoré už bolo riešené/stentované); non-culprit lézie, ktoré intervenčných kardiológov ani kardiochirurgov nezaujímajú, pretože podľa hodnotenia nedosahujú signifikanciu. Najviac príhod však vzniká práve v tých plátoch, ktoré sú „nezaujímavé“ - tieto non-culprit lézie sú spojené s cca 17-násobne vyšším rizikom ďalšieho AKS počas mediánu približne 6 rokov, čo predstavuje podstatne vyššie KV riziko. Veľmi dôležitý je vplyv intenzívneho znižovania lipidov na stabilizáciu plátu. Štúdie so statínmi ukázali, že dosiahnutie nízkych hladín LDL-C bolo spojené s nárastom hrúbky fibróznej čiapočky a zmenšením lipidového oblúka, jadra (lipid arc). V



retrospektívnej klinickej štúdií bolo dokázané, že pridanie evolokumabu k liečbe statínom malo u pacientov s AKS významný vplyv na zloženie a charakteristiku vulnerabilného plátu už po 12 týždňoch v porovnaní so samotným statínom. Teda na ovplyvnenie AS plátu stačia necelé 3 mesiace, z čoho je zrejmé, že je potrebné podať túto liečbu čím skôr.

Následne sa prof. Pella venoval multicentrickej štúdií Huygens autorov S. J. Nicolls a kol. hodnotiacej vplyv inhibítorov PCSK9 na fenotyp koronárneho plátu pomocou OCT (optickej koherentnej tomografie). Dôvody realizácie tejto štúdie: napriek známym klinickým benefitom mnoho pacientov nedostáva dostatočne intenzívnu hypolipidemicкую liečbu a nedosahuje cieľové hladiny LDL-C po AKS; štúdie s IVUS preukázali, že vysoko dávkované statíny s PCSK9i (dokonca aj bez nich) spôsobujú regresiu plátu so stupňom benefitu priamo úmerným zníženiu LDL-C; vulnerabilita AS plátu hrá najdôležitejšiu úlohu vo zvyšovaní reziduálneho KV rizika pacientov; štúdia sa zamerala na určenie vplyvu pridania PCSK9i k statínovej liečbe na fenotyp (vývoj zloženia) plátu po AKS.

Do štúdie boli zaradení pacienti s NSTEMI (n = 161, v 27 centrách) s angiograficky potvrdenou KCHS (koronárna angiografia ukazujúca 20 – 50 % stenózu v cieľovej cieve) a hodnoty LDL-C pre zaradenie sa líšili podľa toho či pacient dostával vysoko intenzívnu ($\geq 1,55$ mmol/l) alebo nízko/stredne intenzívnu terapiu statínom ($\geq 2,06$ mmol/l) alebo bol pri skríningu bez statínu ($\geq 3,35$ mmol/l). Kľúčové boli dva parametre: hrúbka fibróznej čiapočky plátu (FCT = fibrous cap thickness) a veľkosť lipidového jadra AS plátu. Bol vyšetrený cieľový segment OCT s aspoň jedným zobrazením s $FCT \leq 120 \mu m$ a jedným zobrazením s lipidovým oblúkom 90o. Následne v terapii k maximálnej tolerovanej dávke statínu bolo počas 12 mesiacov pridané buď placebo s.c. raz mesačne alebo evolokumab 420 mg s.c. raz mesačne. Štúdiu celkovo absolvovalo 135 pacientov. Nasledovala kontrolná OCT analýza pôvodne zobrazovanej „cieľovej“ cievy (obr.). Primárnym endpointom bola zmena minimálnej FCT kdekoľvek v segmente. Sekundárne endpointy: percentuálna zmena minimálnej FCT, zmena v priemernej minimálnej FCT a zmena v maxime lipidového oblúka. Analýza plátu zahŕňala regióny obsahujúce $FCT \leq 120 \mu m$ a lipidový oblúk 90o na ≥ 3 za sebou nasledujúcich zobrazeniach. V koronárnom riečisku sa hodnotili rôzne úseky, v závislosti od toho, ktoré mali pacienti postihnuté. Z demografických ukazovateľov je vidieť, že statíny boli východiskovo užívané až u 96,3 % pacientov, vysoko dávkované u 82,7 % (tab. 1). Výsledky po 12 mesiacoch liečby ukázali, že hladiny LDL-C významne klesli aj v placebovej skupine, ale v skupine s pridaným evolokumabom bol pokles oveľa výraznejší – priemerne na 0,72 mmol/l (graf 2). Teda očakávaný cieľ ohľadom zníženia LDL-C bol dosiahnutý, pretože pri kombinovanej liečbe bola jeho hladina výrazne pod odporúčanou hladinou 1,4 mmol/l a podľa pravidla „čím nižšie, tým lepšie“ to bol veľmi pozitívny výsledok. Preto bolo aj následne realizované meranie OCT. Východiskové merania OCT sú uvedené v tab. 2. Ukazovatele boli pri vstupe porovnateľné v placebovej i evolokumabovej skupine. Výsledky terapie poukázali na význam začatia intenzívnej hypolipidemickej liečby čo najskôr. Liečba kombináciou statínu s evolokumabom viedla k podstatne väčšiemu - až 2-násobnému nárastu minimálnej hrúbky fibróznej čiapočky plátu v porovnaní s placebovým ramenom liečeným len statínom (graf 3). Podobne bola aj percentuálna zmena minimálnej hrúbky a zmena priemernej minimálnej hrúbky fibróznej čiapočky plátu v skupine s pridaným evolokumabom takmer 2-násobne väčšia (graf 4 a 5). Maximálna veľkosť lipidového oblúka (jadra) sa v skupine s evolokumabom znížila taktiež podstatne viac ako v skupine s placebo a v skupine s minimálnou FCT ($65 \mu m$) došlo k výraznejšiemu poklesu počtu pacientov s danou FCT – zostalo ich len 12,5 % - teda podstatne viac pacientov bolo ochránených (graf 6 a 7). Teda ten rozdiel oproti samotnému statínu je naozaj evidentný. Zmeny v hrúbke fibróznej čiapočky pritom výrazne záviseli od dosiahnutého zníženia hladín LDL-C. Číslami vyjadrené zmeny v pláte bohatom na lipidy sú uvedené v tab. 3. Výskyt nežiaducich účinkov bol minimálny a podobný v oboch skupinách. V závere prof. Pella uviedol, že štúdia HUYGENS presvedčivo dokumentuje vyššiu stabilitu AS plátu po pridaní evolokumabu do liečby. Výsledkom intenzifikovanej hypolipidemickej liečby s pridaním PCSK9i evolokumabu k maximálne tolerovanej statínovej liečbe u pacientov s NSTEMI počas 12 mesiacov bol významnejší nárast minimálnej hrúbky fibróznej čiapočky a zmenšenie maximálneho lipidového oblúka tak v plátoch bohatých na lipidy, ako aj celej cievy. Len 12,5 % pacientov 12 mesiacov po NSTEMI pri liečbe evolokumabom pridanej k maximálne tolerovanej statínovej liečbe preukázalo prítomnosť oblastí s minimálnou $FCT < 65 \mu m$ - znakom spojeným s plátom s vysokým rizikom ruptúry. Stupeň benefitu bol priamo úmerný pozorovanému poklesu lipidov.

Pre LDL-C teda platí: čím skôr a čím nižšie, tým lepšie. Benefit znižovania lipidov z dlhodobého hľadiska je všeobecne akceptovaný. Zistenia zo štúdie HUYGENS podporujú fakt, že agresívnejšia hypolipidemická liečba navyše priaznivo moduluje fenotyp plátu a pravdepodobne prispieva k skoršej redukcii KV rizika. Tieto zistenia hovoria, že po AKS môžu byť vulnerabilné pláty stabilizované hypolipidemickou liečbou, podporujú jej čím skoršie podanie. Závery zo štúdie HUYGENS by nás mali ešte viac motivovať k využitiu intenzívnych režimov znižujúcich lipidy u pacientov po AKS.

PAO – keby sme tak vedeli zachrániť viac...

MUDr. Vacula

Pohľad angiológa, so zameraním na PAO (periférne artériové ochorenie), poskytol MUDr. Ivar Vacula, PhD. (Angiologická - interná ambulancia, Trnava). Ako uviedol, PAO má široké spektrum klinických prejavov, kde sa často uplatňuje fenomén „fadovca“, kedy pacient je často dlho bez príznakov a prichádza až s ťažkým postihnutím. Medzi príznaky potom patrí závažná bolesť, ulcerácia a gangréna.

Títo pacienti sú ohrození nielen stratou končatiny, ale majú aj podstatne vyššiu mortalitu. Asymptomatickí pacienti tvoria až 50 % pacientov s PAO, ale pritom majú zvýšené riziko KV ochorení a CMP (cievnej mozgovej príhody) a zvýšenú mortalitu. Ďalších 40 % tvoria pacienti s intermitentnými klaudikáciami, ktorí majú výrazne zvýšenú KV morbiditu aj mortalitu. Približne 10 % pacientov s PAO postihne kritická končatinová ischémia (CLI), napr. gangréna a do jedného roka má 25 % z nich riziko veľkej amputácie a 25 % riziko úmrtia. Veľká



amputácia je potrebná u celkovo 4 % pacientov s PAO a tí, ktorí ju podstúpia, majú v porovnaní s tými, ktorí majú menej závažné ochorenie, zvýšený výskyt IM a CMP a zvýšenú mortalitu.

Pri porovnaní pacientov s PAO samotným majú pacienti so súčasným diabetom či kritickou končatinovou ischémiou o 20 % resp. 50 % vyššiu 5-ročnú úmrtnosť (graf 1). Podobne pri porovnaní pacientov s KV ochoreniami majú najvyššie riziko celkovej mortality tí, ktorí majú PAO (graf 2). To sa následne odrazilo aj v prijatých medzinárodných odporúčaniach pre manažment PAO, ako aj v odporúčaní Slovenskej angiologickej spoločnosti (SAS) SLS z roku 2021 (D. Kmecová, Ľ. Špak, I. Vacula), ktoré možno nájsť na stránke: <https://www.health.gov.sk/?Standardne-Postupy-V-Zdravotnictve>. Pacient s diagnostikovaným PAO sa okamžite zaraďuje do skupiny pacientov s veľmi vysokým KV rizikom.

Rizikové faktory PAO sú známe – predovšetkým nikotinizmus, diabetes mellitus (DM), hypertenzia a dyslipidémia. Optimálne by bolo nefajčiť, ale vieme to ako lekári dosiahnuť? Napriek známym postupom pri odvykaní (nikotínové náplasti, vareniklín, edukácia...) sa to veľmi nedarí. Optimálna liečba DM a hypertenzie paradoxne vyhladky pacienta s PAO neovplyvňuje tak, ako by sme čakali, hoci nepochybne má pozitívny vplyv na redukcii celkového KV rizika. Zaujímavým poznatkom je, že v rámci KV ochorení majú najhoršie kontrolovanú hypertenziu práve pacienti s PAO. Jedným z možných vysvetlení je neužívanie liekov pre strach zo zhoršenia kľudikačných bolestí. Najväčšie rezervy však máme v liečbe dyslipidémie a keďže pri pacientoch s PAO ide o veľmi vysoké KV riziko, cieľová hodnota LDL-C je 1,4 mmol/l a zníženie najmenej o 50 % hodnôt pred liečbou. MUDr. Vacula tu ocenil, že od roku 2021 už aj angiológovia môžu predpisovať vysoko dávkované statíny (hoci z nejakých dôvodov nemôžu predpísať atorvastatín 40 mg, hoci 80 mg môžu), nemajú však možnosť predpisovať inhibítory PCSK9 (PCSK9i). Ako už bolo aj v predchádzajúcich prednáškach uvedené,

znižovanie hladín LDL-C vlastne nemá, čo sa týka benefitov, dolnú hranicu a nie je spojené s nežiaducimi účinkami. Podľa jednej z významných štúdií (J Am Coll Cardiol 2014; 64: 485 – 494) viedlo každé ďalšie zníženie hladín LDL-C k ďalšiemu zníženiu KV príhod. Ďalšia štúdia s vyše 200 000 vojnovými veteránmi s PAO dokázala, že vysoko dávkovaná statínová liečba v porovnaní s liečbou bez statínu viedla počas 5 rokov kontinuálne nielen k významnému zníženiu mortality, ale aj rizika amputácie končatín (S. Arys a kol., Arterioscler Thromb Vasc Biol 2016; 36: A109). Pri statínoch je však často problémom compliance pacientov a perzistencia k liečbe. Navyše, niektorí všeobecní lekári majú tendenciu u týchto pacientov po znížení hladín LDL-C/dosiahnutí cieľovej hladiny dávky statínu znižovať. Nie je to správny postup, pretože práve to zníženie LDL-C je dôvodom na pokračovanie terapie v danej dávke, ktorá k zníženiu viedla. Zaujímavý je aj poznatok, že pacienti po KV príhode zvyčajne lepšie tolerujú liečbu vysokou dávkou statínu než tí, ktorí takúto príhodu neprekonali a častejšie uvádzajú nežiaduce účinky. MUDr. Vacula uviedol aj antitrombotickú liečbu PAO v podobe

kombinácie kyseliny acetylsalicylovej (ASA) a rivaroxabanu v nízkej - „vaskulárnej“ dávke (2,5 mg 2-krát denne), pretože výsledky medicíny založenej na dôkazoch (EBM) sú veľmi povzbudivé. Napriek tomu, že je možná táto preskripcia, táto možnosť sa u nás málo využíva. Veľmi zaujímavé výsledky priniesla štúdia FOURIER. Keď sa v rámci celého súboru vyčlenili pacienti s PAO, ukázalo sa, že títo z liečby evolokumabom profitovali najviac (grafy 3 - 4). Prítom pacienti v placebovom ramene dostávali aj statín, takže PCSK9i efekt liečby významne potencoval, s redukcii závažných KV príhod (MACE) aj závažných končatinových príhod (MALE). Najväčšia redukcia rizika (až o 48 %) bola v skupine pacientov s izolovaným PAO - bez IM a NCMP (graf 5).

Záveru MUDr. Vacula zhrnul do niekoľkých bodov: Keby sme tak vedeli zachrániť viac... Vieme, ale trestuhodne to nerobíme. Najťažšie sa zdá dosiahnuť, aby terapeut aj pacient uverili, že nebolestivý LDL-C treba naozaj drasticky znížiť (dosiahnutie cieľových hodnôt nie je dôvod na zníženie dávky lieku, ale na pokračovanie v terapii!). Cieľové hodnoty LDL-C prakticky neexistujú – arbitrárnych 1,4 mmol/l však, žiaľ, nedosahujeme v klinickej praxi takmer nikdy, hlavne tí, ktorí nemáme právo preskripcie PCSK9i. Hoci sú tlak krvi a glykémia často tiež „nedoliečené“, compliance a všeobecné odborné aj laické povedomie je najhoršie o liečbe dyslipidemií.

Spolu s optimalizáciou antitrombotickej liečby je dôsledná liečba dyslipidemií v liečbe pacientov s KV ochorením najväčšou výzvou.

Kto a ako môže profitovať z liečby inhibítormi PCSK9?

prim. Margóczy

Ako uviedol prim. MUDr. Roman Margóczy (SÚSCCH, a.s., Banská Bystrica), je dobre známe, že základným kameňom liečby dyslipidémie sú statíny, či už samotné alebo v kombinácii s ezetimibom. Dobre kontrolované štúdie však dokázali, že táto liečba často nestačí – dosiahne sa kontrola LDL-C len v cca 50 %, v reálnej klinickej praxi pri sprísnení cieľových hladín dokonca ďaleko pod 20 %. Vtedy treba liečbu intenzifikovať. Podľa odporúčaní ESC/EAS 2019 u pacientov s veľmi vysokým rizikom, ktorí nedosiahli ich cieľ na maximálnej tolerovanej dávke statínu s ezetimibom, je odporúčaná kombinácia s PCSK9i (trieda odporúčaní I, úroveň dôkazu A). Ak u veľmi vysoko rizikových pacientov s AKS (akútnym koronárnym syndrómom) nie je cieľová hladina po 4 – 6 týždňoch dosiahnutá maximálnou tolerovanou dávkou statínu s ezetimibom, je odporúčané pridať PCSK9i (trieda odporúčaní I, úroveň dôkazu B).

Pacienti s AKS majú zvýšené riziko vzniku ďalšej KV príhody, preto je podľa odporúčaní ESC/EAS v sekundárnej prevencii kľúčová včasná korekcia hladín LDL-C. Lipidový profil má byť zrealizovaný čo najskôr po prijatí pacienta do nemocnice pre AKS a hypolipidemická liečba má byť zahájená čo najskôr, aby sa u pacientov zvýšila adherencia po prepustení. Ak ešte nebol liečený statínom, iniciuje sa terapia vysoko dávkovaným statínom. Ak je už pacient liečený maximálnou tolerovanou dávkou statínu + ezetimibom



(samostatne statínom minimálne 6 mesiacov, plus s ezetimibom minimálne 1 mesiac) a nedosahuje cieľové hladiny LDL-C, treba zvážiť pridanie PCSK9i. Hladiny LDL-C sa majú ambulantne skontrolovať po 4 – 6 týždňoch po AKS, aby sa zistilo, či bola dosiahnutá cieľová hladina LDL-C, či nevznikli nežiaduce účinky a či nie je potrebné liečbu upraviť. Ak pacient po AKS užíval len statín + ezetimib a cieľové hladiny neboli dosiahnuté, odporúča sa pridať PCSK9i.

O tom, kto môže najviac profitovať z pridania liečby PCSK9i, svedčia výsledky štúdie FOURIER.

V subanalýze, ktorá zahŕňala pacientov s čerstvým IM, dosiahlo pri liečbe evolokumabom 91,7 % pacientov hladiny LDL-C 1,8 mmol/l, 83,8 % hladiny 1,4 mmol/l a 63,8 % hladiny 1,0 mmol/l, ktoré sú odporúčané pre pacientov s extrémne vysokým KV rizikom (graf 1). Tieto cieľové hladiny sa dosiahli skoro a konzistentne pretrvávali – cca 90 % pacientov liečených evolokumabom malo počas celého sledovania hladiny LDL-C pod 1,8 mmol/l (graf 2). Keď sa pred takmer 5 rokmi začínalo s ambulantnou liečbou evolokumabom, pacienti mali najprv obavu, či sa bude liek každé 2 týždne injekčne podávať v ambulancii alebo si ho budú aplikovať sami doma. Pri prvom podaní v ambulancii im bol postup aplikácie vysvetlený a poskytnuté im boli informácie z príbalového letáka s nakresleným návodom. Všetci pacienti z pracoviska MUDr. Margóczyho v Banskej Bystrici následne zvládli aplikáciu evolokumabu v domácom prostredí a sú na seba hrdí, že takto zvládajú svoju liečbu.

Potvrdili to aj výsledky štúdií THOMAS 1 a THOMAS 2, v ktorých si doma úspešne a bezpečne aplikovalo túto liečbu 95 % pacientov, čo dokázala aj kontrola hladín LDL-C pri kontrole v ambulancii.

Od zavedenia evolokumabu do liečby sa realizovali aj viaceré štúdie skúmajúce jeho použitie v reálnej klinickej praxi (RWE) – GOULD (USA), HEYMANS (Európa), ZERBINI (Kanada, Kolumbia, Kuvajt, Mexiko, Saudská Arábia), SHENNONG (Čína). MUDr. Margóczy sa bližšie venoval štúdiu HEYMANS, ktorá skúmala charakteristiky pacientov v Európe, ktorým bol predpísaný evolokumab (vek v čase iniciácie liečby, prítomnosť familiárnej hypercholesterolémie (FH), diabetu, anamnéza KV ochorenia, KV rizikové faktory, anamnéza statínovej intolerancie). Výsledky dokázali vysokú perzistenciu k tejto liečbe – viac než 96 % (čo je neporovnateľne viac než pri statínoch). Do štúdie bolo zahrnutých 1896 pacientov z 11 krajín EÚ, priemerná doba sledovania bola 16,3 mesiaca. Pred zaradením do štúdie 85 % pacientov prekonal KV príhodu, 60 % malo intoleranciu statínu. Na základe odhadovaného 10-ročného rizika malo 25 % pacientov s dokumentovaným ASKVO (vynímajúc pacientov s FH) pravdepodobnosť výskytu fatálnej alebo nefatálnej KV príhody počas nasledujúcich 10 rokov. Väčšina pacientov dosiahla odporúčané hladiny LDL-C 1,8 mmol/l; 58 % pacientov dosiahlo LDL-C 1,4 mmol/l (graf 3). V rámci indikačných kritérií sa podľa MUDr. Margóczyho v praxi najčastejšie stretávame s pacientmi s non-FH (nefamiliárnou hypercholesterolémiou) alebo zmiešanou dyslipidémiou a podľa toho, aké je KV riziko (vysoké alebo veľmi vysoké), musia splniť menej prísnu alebo prísnu prahovú hodnotu LDL-C, aby sa o liečbe s použi-

Väčšina pacientov dosiahla odporúčané hladiny LDL-C 1,8 mmol/l

tím PCSK9i vôbec mohlo uvažovať (tab. 1). Výnimkou sú individuálne schválenia zo strany niektorých poisťovní, keď sa dá dokázať, že pacient za X-rokov vyžaduje množstvo procedúr s implantáciou viacerých stentov a zrejme aj uvedomelý lekár z poisťovne uzná, že je lepšie investovať niekoľko stoviek eur mesačne než raz/2-krát ročne hradiť drahú hospitalizáciu spojenú s nákladmi na výkony a špeciálne zdravotnícke materiály. Druhou, menšou skupinou, sú pacienti s FH, ktorí sú delení na tri kategórie (vysoké a veľmi vysoké KV riziko, bez KV ochorenia, ale s pretrvávajúcim LDL-C ≥ 5 mmol/l) – tab. 2. MUDr. Margóczy predstavil aj súbor pacientov liečených PCSK9i v SÚSCCH, a.s. Banská Bystrica. Pri vyhodnotení boli použité dáta od 73 pacientov (23 žien, 50 mužov), 17 pacientov malo prítomnú FH (relatívne veľa). Priemerná dĺžka liečby bola 18,8 mesiaca (4 – 34 mesiacov). Priemerná východisková hladina LDL-C bola 4,633 mmol/l (pre indikáciu tejto liečby a jej schválenie revíznym lekárom je potrebná hladina $\geq 3,5$ resp. 4,0 mmol/l, podľa KV rizika). Po liečbe evolokumabom bola priemerná hladina LDL-C u týchto pacientov 1,85 mmol/l. Čiže nedosiahla sa úplne cieľová hodnota (pod 1,8 resp. 1,4 mmol/l), ale došlo k významnému poklesu hladín LDL-C – až o 60 %. Takže aj výsledky z reálnej klinickej praxe potvrdili dáta z randomizovaných klinických štúdií, že liečba PCSK9i má významný efekt na zníženie hladín LDL-C. Za uvedených 5 rokov liečby daných 73 pacientov mali len dvaja z nich recidívu KV príhody. Závery svojej prednášky zhrnul MUDr. Margóczy do niekoľkých bodov: Hodnota LDL-C sa významne podieľa na KV riziku a pri jej znižovaní stále platí: „čím nižšie a čím skôr, tým lepšie.“ Zlatým štandardom liečby sú statíny, ale i napriek ich používaniu v klinickej praxi mnohí pacienti vo vysokom riziku nedosahujú cieľové hodnoty LDL-C. Táto nenaplnená medicínska potreba viedla k objavu monoklonálnych protilátok proti PCSK9, ktoré v rámci klinického skúšania, ale aj v reálnej klinickej praxi preukázali, že sú schopné redukovat' LDL-C o viac ako 60 % a v kombinácii so statínovou liečbou a s ezetimibom môže dôjsť k zníženiu až o 85 %, a poskytujú ďalšie zníženie KV rizika u pacientov v sekundárnej prevencii s veľmi vysokým/vysokým rizikom. Treba si uvedomiť, že LDL-C predstavuje najdôležitejší modifikovateľný KV rizikový faktor.

Graf 1: 30-dňová mortalita po prijatí do nemocnice pre akútny IM (2007 a 2017)

Dánsko Holandsko Švédsko Poľsko Slovensko Rumunsko Írsko Taliansko Francúzsko Slovensko ČR Rakúsko Španielsko EÚ22 Belgicko Portugalsko Fínsko Luxemburg Malta Nemecko Litva Estónsko Lotyšsko Island Nórsko Švajčiarsko Spojené kráľovstvo

Vekovo štandardizovaná frekvencia/100 prijatí u dospelých vo veku ≥ 45 rokov 2007 2017

0 3,2 3,5 3,9 4,1 4,1 5,3 5,4 5,4 7,3 5,6 5,9 6,2 6,2 6,5 6,5 6,8 8,0 7,9 8,6 8,5 8,6 9,6 13,4 2,6 3,5 5,1 7,0



<https://stat.link/17xroq>

Graf 2: Vzťah medzi redukciami LDL-C (%) a výskytom KV príhod

P. M. Ridker a kol., Eur Heart J 2016; 37: 1373 - 1379

Frekvencia príhod/1000 paciento-rokov 11,2 Placebo 9,2 Bez redukcie/ zvýšenia 6,7 50 % redukcia 4,8 ≥ 50 % redukcia

Graf 3: Analýza perzistencie na hypolipidemickej liečbe počas 12 mesiacov (2017 – 2019)

LDL-cholesterol

Zdroj: IOVIA

ezetimib v kombinácii ezetimib v monoterapii statíny alirokumab evolokumab 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 100% 99% 72% 71% 64% 62%
58% 56% 54% 51% 50% 48% 96% 94% 92% 91% 92% 90% 91% 89% 89% 87% 88% 89% 86% 85% 82% 63% 60% 59% 54% 52%
50% 49% 47% 45%

Tab. 1: Rozdiely v odporúčaníach ESC/EAS z roku 2016 a 2019

Riziko Nízke Stredné Vysoké Veľmi vysoké 2016

< 3,0 mmol/l -50 % alebo < 2,6 mmol/l -50 % alebo < 1,8 mmol/l < 3,0 mmol/l

2019

< 2,6 mmol/l -50 % a < 1,8 mmol/l -50 % a < 1,4 mmol/l

LDL-C < 1,0 mmol/l

Tab. 2: Charakteristika pacientov v krajinách CEE, severnej a západnej EÚ

CEE Severná EÚ Západná EÚ (n = 2154) (n = 465) (n = 3269) Ženy, n (%)

1033 (48) 171 (37) 1271 (39)

Vek, priemer (SD)

64,3 (11) 66,9 (11) 64,3 (13)

sTK priemer (SD)

134,7 (15) 139,6 (20,3) 133,3 (17)

dTK priemer (SD)

79,4 (10) 76,6 (11) 77,3 (11) BMI, medián (Q1, Q3) 29 (26, 32) 26,6 (24, 29) 28,2 (25, 31) Hypertenzia, n (%) 1743 (81) 279 (60) 2116 (65) Diabetes mellitus, n (%) 826 (38) 131 (28) 1336 (41) CKD ≥ stupeň 3, n (%) 87 (4) 15 (3) 330 (10)

Fajčiari, n (%)

375 (17) 83 (18) 499 (15) CKD = chronické ochorenie obličiek

Graf 4: Dosiachnutie cieľových hladín LDL-C v jednotlivých krajinách CEE

cieľové hodnoty LDL-C 2016 cieľové hodnoty LDL-C 2019 Podiel pacientov dosahujúcich cieľovú hladinu (%) 44 24 Celkovo 49 24 ČR 51 26 Maďarsko 49 32 Poľsko 50 31 Rumunsko 45 18 SR 21 11 Ukrajina

Graf 5: Dosiachnutie cieľových hladín LDL-C v rôznych krajinách EÚ

Dosahovanie cieľového LDL-C z roku 2016

Podiel pacientov dosahujúcich cieľovú hladinu (%) 44 60 31 CEE (n = 1476) 56 73 44 Severná Európa (n = 287) 60 72 45 Západná Európa (n = 2349) 34

Dosahovanie cieľového LDL-C z roku 2019



24 37 13 CEE (n = 1476) 50 23 Severná Európa (n = 287) 40 54 22 Západná Európa (n = 2349)

Severná Európa = Dánsko a Švédsko, Západná Európa = Rakúsko, Belgicko, Francúzsko, Nemecko, Grécko, Írsko, Taliansko, Holandsko, Španielsko, Veľká Británia

Celkovo Primárna prevencia Sekundárna prevencia

Schéma: EVOPACS – dizajn štúdie

AKS (NSTEMI/NA, STEMI) n = 308 Randomizovaní 1 : 1 1 krajina, 7 centier v nemocnici (72 hodín)

Placebo s.c. 1x mesačne + atorvastatín 40 mg 1x denne (n = 153) Evolokumab s.c. 420 mg 1x mesačne + atorvastatín 40 mg 1x denne (n = 155)

8 týždňov Odbery vykonávané 1. deň, po 4 a 8 týždňoch Primárny endpoint Zmena LDL-C oproti východisku v 8. týždni Sekundárny endpoint Bezpečnosť a tolerabilita Inklúzne kritériá AKS (NSTEMI/NA 72 hodín, STEMI 24 hodín Hladiny LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l u pacienta na dosiaľ stabilnej vysoko intenzívnej statínovej liečbe ALEBO $\geq 2,3$ mmol/l u pacienta na dosiaľ stabilnej nízko alebo stredne intenzívnej statínovej liečbe ALEBO $\geq 3,2$ mmol/l u pacienta bez predošlej statínovej liečby alebo aktuálne bez stabilnej statínovej liečby

NSTEMI = infarkt myokardu bez elevácie ST-segmentu; STEMI = infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu; NA = nestabilná angina pectoris 1. K. C. Koskinas a kol., Clinical Cardiology 2018; 41: 1513 - 1520. 2. K. C. Koskinas a kol., JACC, [published online ahead of print August 31, 2019], <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010>

Tab. 1: Východiskové demografické parametre a KV rizikové faktory boli vyrovnané

Evolokumab (n = 155) Placebo (n = 153) Vek (roky)

60,5 \pm 12 61,0 \pm 10,7

Mužské pohlavie, n (%)

128 (83) 123 (80)

Body mass index (kg/m²)

26,9 \pm 4,0 27,8 \pm 3,9

Diabetes mellitus, n (%)

23 (15) 24 (16)

Liečenie inzulínom

1 (1) 6 (4)

Arteriálna hypertenzia, n (%)

79 (51) 85 (56)

Aktívni fajčiari, n (%)

64 (41) 46 (30)

Predošlý infarkt myokardu, n (%)

24 (15) 19 (12)

Predošlá PCI, n (%)

25 (16) 23 (15)

Predošlý CABG, n (%)

5 (3) 4 (3) Periférne arteriálne ochorenie, n (%) 4 (3) 4 (3) Anamnéza NCMP, n (%)



2 (1) 0 (0)

Anamnéza TIA, n (%)

5 (3) 0 (0)

Anamnéza malignity, n (%)

13 (8) 10 (7) 15 % pacientov v evolokumabovej skupine malo predošlý IM a 3 % mali PAO

PCI = perkutánna koronárna intervencia; CABG = koronárny arteriálny bypass; TIA = tranzitórny ischemický atak; IM = infarkt myokardu; PAO = periférne arteriálne ochorenie K. C. Koskinas a kol., JACC [published online ahead of print August 31, 2019]. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010>

Tab. 2: Väčšina zaradených pacientov nemala predošlú statínovú liečbu

Evolokumab (n = 155) Placebo (n = 153) Statínová liečba a, n (%) Bez statínu

124 (80) 117 (76) Nízko alebo stredne intenzívny statín 13 (8) 22 (14) Vysoko intenzívny statín b

18 (12) 14 (9)

Liečba ezetimibom, n (%)

6 (4) 9 (6)

a Stabilná (nezmenená) počas posledných ≥ 4 týždňov pred zaradením do štúdie, b atorvastatín ≥ 40 mg, rosuvastatín ≥ 20 mg alebo simvastatín 80 mg.

K. C. Koskinas a kol., JACC [published online ahead of print August 31, 2019]. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010>

Tab. 3: Východiskové typy príhod AKS v jednotlivých skupinách

Evolokumab (n = 155) Placebo (n = 153) Čas nástupu príznakov ≥ 24 h, n (%)

100 (65) 90 (59)

AKS príhoda slúžiaca na zaradenie, n (%) NSTEMI-AKS

88 (57) 107 (70)

STEMI

67 (43) 46 (30)

Graf 1: Percentuálna zmena LDL-C vo 4. týždni sa udržala do 8. týždňa

Priemerná zmena LDL-C oproti východisku (%)

4. týždeň

Placebo Evolokumab -38 % -77,4 % $p < 0,001$

8. týždeň

Placebo Evolokumab -35,4 % -77,1 % $p < 0,001$

Percentuálna zmena LDL-C oproti východisku bola v 8. týždni 77 % v evolokumabovej a 35 % v placebovej skupine

K. C. Koskinas a kol., JACC [published online ahead of print August 31, 2019]. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010>

Tab. 4: Analýza podskupín ukazuje vplyv absencie predchádzajúcej statínovej liečby na rozdiel v znížení LDL-C medzi skupinami

Evolokumab (n = 155) n Priemer \pm SD Placebo (n = 152) n Priemer \pm SD Priemerný rozdiel vypočítaného LDL-C (95 % CI) Celkovo

132 -77,1 \pm 15,8 145 -35,4 \pm 26,6 -40,7 (-45,2 až -36,2) $< 0,001$



Východiskový statín

< 0,001

áno

26 -63,9 ± 24,8 34 -8,1 ± 30,8 -55,8 (-70,1 až -41,6) < 0,001

nie

106 -80,3 ± 10,5 111 -43,8 ± 18,5 -36,5 (40,5 až -32,5) < 0,001 -80 -60 -40 20 0

Analýza podskupín ukázala väčšie percentuálne zníženie vo vypočítanom LDL-C pri evolokumabe oproti placebo u pacientov, ktorí mali východiskovú statínovú liečbu

K. C. Koskinas a kol., JACC [published online ahead of print August 31, 2019]. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010>

Graf 2: Štúdiá EVOPACS - dosahovanie odporúčaných hladín LDL-C u pacientov s AKS

Podiel pacientov (%)

LDL-C 1,8 mmol/l

37,6 % Placebo 95,7 % Evolokumab Podiel pacientov (%)

LDL-C 1,4 mmol/l

10,7 % Placebo 90,1 % Evolokumab

K. C. Koskinas a kol., ESC 2019, Paris; K. C. Koskinas a kol., JACC. [published online ahead of print August 31, 2019]. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010>; F. Mach a kol., Eur J Heart. [published online ahead of print August 31, 2019], <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

Tab. 5: Sekundárny endpoint – bez nových bezpečnostných nálezov

Evolokumab (n = 155) Placebo (n = 152) p-hodnota Akýkoľvek nežiaduci účinok

78 (50,3) 77 (50,7) 0,72

Závažný nežiaduci účinok

12 (7,7) 11 (7,2) 0,84

Nežiaduci účinok s následkom prerušenia liečby štúdiovým liekom 2 (1,3) 3 (2,0) 0,65

K. C. Koskinas a kol., ESC 2019, Paris; K. C. Koskinas a kol., JACC. [published online ahead of print August 31, 2019]. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010>

Nestabilita je daná tenkou fibróznou čiapočkou plátu

Graf 1: Výskyt rekurentných príhod u pacientov s AKS

1. rekurentná KV príhoda v čase, podľa typu príhody (neadjustované)

KV úmrtie IM CMP Príhody (%) 0 200 400 600 800 1000 Dni

C. N. Hess a kol., Am Heart J 2017; 187: 194 – 203

Obr.: OCT analýza

Lipidy (pool) Lipidy (pool) FCT Fibrózna čiapka Lipidový oblúk Vodiaci katéter

Tab. 1: Východiskové demografické ukazovatele a užívanie statínov

Charakteristika Placebo Evolokumab (n = 81) (n = 80) Vek



60,2 60,9

Mužské pohlavie

67,9 % 75,0 %

BMI kg/m²

28,0 28,2

Diabetes

17,3 % 16,3 %

Fajčenie

59,3 % 58,8 % Predošlé užívanie statínov > 4 týždne 24,4 % 23,2 % Užívanie statínov v štúdiu (pri skríningu) 96,3 % 93,8 % Vysoko dávkované 82,7 % 78,8 % Stredne dávkované 13,6 % 13,8 % Nízko dávkované

0 % 1,3 %

Graf 2: Zmeny v hladine LDL-C

LDL-C (mg/dl) Vstupný Po liečbe 142,1 87,2 Placebo 140,4 28,1 Evolokumab 140 mg/dl = 3,6 mmol/l, 87 mg/dl = 2,25 mmol/l, 28 mg/dl = 0,72 mmol/l

V skupine s pridaným evolokumabom bol pokles LDL-C oveľa výraznejší

Tab. 2: Východiskové merania OCT

Placebo (n = 81) Evolokumab (n = 80) Minimálne FCT (μm)

54,6 56,6

Priemerné minimálne FCT (μm)

133,6 142,3 Maximálny lipidový oblúk - lipid arc (o) 224,8 230,2 FCT < 65 μm

71,6 % 77,5 %

Plát bohatý na lipidy*

91 % 90 % *plát bohatý na lipidy definovaný ako 3 za sebou nasledujúce zobrazenia s FCT ≤ 120 μm a lipidovým oblúkom > 90o

Graf 3: Minimálna hrúbka fibróznej čiapočky

Zmena FCT (μm) +21,5 Placebo + 42,7 Evolokumab p = 0,015

Graf 4: Percentuálna zmena minimálnej hrúbky fibróznej čiapočky

Percentuálna zmena +44,3 Placebo +81,8 Evolokumab p = 0,04

Graf 5: Zmena priemernej minimálnej hrúbky fibróznej čiapočky

Zmena FCT (μm) +29,8 Placebo +62,3 Evolokumab p = 0,02

Graf 6: Maximálna veľkosť lipidového oblúka

Zmena lipidového oblúka (stupne) Placebo

-31,4

p = 0,04 Evolokumab

-57,5



Graf 7: Pacienti na liečbe s minimálnou FCT < 65 µm

Percentuálne zastúpenie pacientov 30,2 % Placebo p = 0,02 12,5 % Evolokumab

Tab. 3: Dáta z plátu bohatého na lipidy

Placebo (n = 81) Hodnota p Evolokumab (n = 80) Minimálna FCT (µm) Východisko (µm)

52,2 53,7

Absolútna zmena (µm)

+24,6 +40,6 0,04

Maximálny lipidový oblúk (o) Východisko (o)

229,9 238,1

Absolútna zmena (o)

-31,9 -61,9 0,02

Dĺžka lipidového jadra (mm) Východisko (mm)

14,0 15,0

Absolútna zmena (mm)

-3,3 -5,8 0,02

Pre LDL-C platí: čím skôr a čím nižšie, tým lepšie

Graf 1: 5-ročná mortalita – PAO versus iné ochorenia

5-ročná mortalita (%) 1,4 Karcinóm prostaty1 10 PAO2 10,3 Karcinóm prsníka1 20,8 Akútny IM3 23 PAO a DM2 35,1 KRK1 40 NCMP4 50 CLI5 CLI = kritická končatinová ischémia; DM = diabetes mellitus; IM = infarkt myokardu; NCMP = náhla cievna mozgová príhoda, KRK = kolorektálny karcinóm

1. Surveillance, Epidemiology, and Ends Results. Cancer statistics review. 5-year survival data through 2013. <http://seer.cancer.gov>. Accessed November 2017; 2. T. Mueller a kol., J Vasc Surg 2014; 59: 1291 - 1299; 3. I. R. Beta a kol., Can J Cardiol 2006; 22: 399 - 404; 4. S. Koton a kol., JAMA 2014; 312: 259 - 268; 5. M. Teraa a kol., J Am Heart Assoc 2016; 5: e002938

Graf 2: Pacienti s PAO majú najvyššie riziko celkovej mortality medzi pacientmi s KV ochoreniami

Celková mortalita (%)

Počet v riziku Len KCHS Len CVO Len PAO Pacient s izolovaným PAO mal v troch rokoch o 28 % vyššie riziko mortality ako pacient s KCHS a o 15 % vyššie ako pacient s anamnézou NCMP Retrospektívna kohortová štúdia

Len KCHS* HR: 1,0 Len CVO HR 1,13 Len PAO HR 1,28

155 093 35 587 21 591

Rok sledovania

140 952 32 289 18 818

2

130 480 29 801 16 695

3

115 730 26 223 14 083



*KCHS: predošlá diagnóza infarktu myokardu alebo koronárnej choroby srdca, alebo koronárnej revaskularizácie. HR = hazard ratio; PAO = periférne artériové ochorenie; NCMP = náhla cievna mozgová príhoda; CVO = cerebrovaskulárne ochorenie L. D. Colantino a kol., J Am Coll Cardiol 2020; 76: 251 - 264

Znižovanie hladín LDL-C vlastne nemá, čo sa týka benefitov, dolnú hranicu

Graf 3: Štúdia FOURIER - KV úmrtie, IM alebo NCMP u pacientov s/bez PAO

KV úmrtie, IM alebo NCMP (%) Placebo Evolokumab

PAO (n = 3642) 27 % RRR HR 0,73 (95 % CI 0,59 – 0,91) p = 0,0040 13,0 % PAO 3,5 % ARR NNT 29 9,5 %

2,5 r

Bez PAO 7,6 % 1,4 % ARR 6,2 % NNT 2,5 r 72 Bez PAO (n = 23 922) HR 0,81 (95 % CI 0,73 – 0,90) p = 0,001 p-interakcia = 0,41

0 90 180 270 360 450 540 630 720 810 900 Dni od randomizácie

M. P. Bonaca a kol., Circulation 2018; 137: 338 – 350

Graf 4: Štúdia FOURIER - MACE alebo MALE u pacientov s/bez PAO

MACE alebo MALE (%) Placebo Evolokumab

PAO (n = 3642) HR 0,73 15,0 % (95 % CI 0,60 – 0,88) p = 0,0014 10,9 % 7,8 % 6,3 % PAO 4,1 % ARR NNT 25 Bez PAO 1,5 % ARR NNT 67 Bez PAO (n = 23 922) HR 0,80 (95 % CI 0,72 – 0,89) p = 0,001 p-interakcia = 0,39

0 90 180 270 360 450 540 630 720 810 900 Dni od randomizácie

M. P. Bonaca a kol., Circulation 2018; 137: 338 - 350

Graf 5: Štúdia FOURIER – MACE a MALE u pacientov s PAO a bez IM alebo NCMP

MACE alebo MALE (%) Placebo Evolokumab

PAO (bez IM/CMP, n = 1505) 48 % RRR HR 0,52 (95 % CI 0,35 – 0,76) p = 0,0006 PAO 6,3 % ARR NNT 2,5 r 16 12,8 % 6,5 %

90 180 270 360 450 540 630 720 810 900 Dni od randomizácie

M. P. Bonaca a kol., Circulation 2018; 137: 338 - 350

Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové hladiny LDL-C (%) Placebo + statín

90,7 17,9

1,8 mmol/l

4. týždeň

Evolokumab + statín

90,1 17,0

1,8 mmol/l

12. týždeň 87,0 18,0

Graf 2: Štúdia FOURIER – cieľové hladiny LDL-C sa dosiahli skoro a počas liečby pretrvávali

1,8 mmol/l

48. týždeň

M. S. Sabatine, NEJM 2017; 376: 1713 - 1722

Graf 1: Štúdia FOURIER – dosiahnutie cieľových hladín LDL-C u pacientov s čerstvým IM po pridaní evolokumabu do liečby



Podiel pacientov, ktorí v 4. týždni dosiahli cieľové hladiny LDL-C (%)

91,7 18,2

1,8 mmol/l

ACC/AHA

Čerstvý IM (≤ 12 mesiacov) (n = 5454)

83,8 4,5

1,4 mmol/l Evolokumab + statín Placebo + statín

63,8 0,3

1,0 mmol/l

ESC/EAS Odporúčané hladiny LDL-C

ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; EAS = European Atherosclerosis Society; ESC = European Society of Cardiology; IM = infarkt myokardu; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 1. S. M. Grundy a kol., J Am Coll Cardiol 2019; 73: e285 – e350. 2. F. Mach a kol., Eur Heart J 2020; 41 (1): 111 – 188. 3. B. Gencer a kol., JAMA Cardiol 2020 doi: 10.1001/jamacardio.2020.0882

Graf 3: Štúdia HEYMANS – dosiahnuté hladiny LDL-C

Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové hladiny LDL-C (%) LDL-C 1,8 mmol/l LDL-C 1,4 mmol/l 71 % (n = 1185) 58 % (n = 968) Celkovo (n = 1669) 80 % (n = 792) 67 % (n = 663) S východiskovou liečbou statínom a/alebo ezetimibom (n = 990) 57 % (n = 387) 43 % (n = 292) Bez východiskovej liečby statínom alebo ezetimibom (n = 679)

Pacienti liečení evolokumabom v kombinácii so statínom \pm ezetimibom dosiahli vo vysokom percente cieľové hladiny LDL-C

K. K. Ray a kol., Does Evolocumab Use in Europe Match the 2019 ESC/EAS Lipid Guidelines? Results from the HEYMANS Study. Oral Presentation Presented at ESC 2020

Tab. 1: Evolokumab – indikačné obmedzenia

Pacienti s nonFH alebo zmiešanou dyslipidémiou S vysokým rizikom KV príhody LDL-C ≥ 4 mmol/l

a ktorí majú invazívnym alebo neinvazívnym vyšetrením (napr. koronarografia, záťažová echokardiografia, USG) dokumentované KV ochorenie:

AKS (predchádzajúci IM alebo nestabilná AP vyžadujúca hospitalizáciu) chronická ICHS ischemická NCMP PAO revaskularizačné výkony na koronárnych (PCI alebo CABG) a ostatných artériách)

S veľmi vysokým rizikom KV príhody LDL-C $\geq 3,5$ mmol/l

t. j. pacienti s najmenej dvomi predchádzajúcimi KV príhodami alebo polyvaskulárnym ochorením

<http://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/DecisionDetails/4365>

Tab. 2: Evolokumab – indikačné obmedzenia

S vysokým rizikom KV príhody LDL-C $\geq 3,5$ mmol/l

a ktorí majú invazívnym alebo neinvazívnym vyšetrením (napr. koronarografia, záťažová echokardiografia, USG) dokumentované KV ochorenie:

AKS (predchádzajúci IM alebo nestabilná angína pectoris vyžadujúca hospitalizáciu) chronická ICHS ischemická NCMP periférne artériové ochorenie revaskularizačné výkony na koronárnych (PCI alebo CABG) a ostatných artériách

PACIENTI S FH S veľmi vysokým rizikom KV príhody LDL-C $\geq 3,5$ mmol/l

t. j. pacienti s najmenej dvoma predchádzajúcimi KV príhodami alebo polyvaskulárnym ochorením



Bez KV ochorenia, u ktorých pretrváva hladina LDL-C ≥ 5 mmol/l

<http://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/DecisionDetails/4365>

doc. Goncalvesová

Obr.: Mortalita na ischemickú chorobu srdca v roku 2017

Aj na Slovensku došlo od roku 2000 k poklesu úmrtnosti na KV ochorenia

Výskyt na 100 000 obyv.

(vekovo štandardizované) 1 – 100 101 – 200 201+

EÚ 120

193

Kedy ovplyvniť LDL-C u pacientov s AKS – zmena paradigmy na prevenciu ďalšej príhody

Autor: MUDr. Alena Mosnárová, CSc.



Výskum črevným probiotík ako pomoc proti duševným poruchám [↗](#)

📅 26. 1. 2022, 9:13, Zdroj: slovensko.rtvs.sk [↗](#), Vydavateľ: Rozhlas a televízia Slovenska, Autor: Lukáš Mano, Sentiment: Negatívny, Téma: Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Kľúčové slová: Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

Dosah: 112 028 GRP: 2,49 OTS: 0,02 AVE: 982 Eur

V roku 2018 otvorili na **Univerzite Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach** moderné vedecké centrum Medipark. Vďaka špičkovým prístrojom tam odborníci pracujú aj na náročných výskumných a vývojových projektoch. Jedným z nich sú črevné probiotiká, ktoré môžu pomôcť v boji proti duševným poruchám. Pokračuje Lukáš Mano.

Výskum črevným probiotík ako pomoc proti duševným poruchám Máte problém s prehrávaním? Nahláste nám chybu v prehrávači.

Autor: Lukáš Mano; Foto: TASR

Autor: Lukáš Mano



Tento rok si pripomíname 77 rokov od oslobodenia koncentračného tábora Auschwitz-Birkenau [↗](#)

📅 26. 1. 2022, 9:40, Zdroj: [kosicednes.sk](#) [↗](#), Autor: Zuzana Lajčiaková, Sentiment: Negatívny, Téma: Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Kľúčové slová: Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

Dosah: 25 686 GRP: 0,57 OTS: 0,01 AVE: 975 Eur

27. januára si pripomíname Medzinárodný deň pamiatky obetí holokaustu, 77 rokov od príchodu spojeneckých vojsk k bránam Osvienčimu. Na pamiatku miliónov obetí holokaustu bola založená aj celosvetová kampaň #WeRemember, ktorá upozorňuje aj na hrôzy holokaustu. Cieľom tejto kampane je pripomenka, aby sa nezabudlo na udalosti, ktoré sa v minulosti diali.

K oslobodeniu najväčšieho z nacistických vyhladzovacích táborov, koncentračného a vyhladzovacieho tábora Auschwitz-Birkenau, došlo 27. januára 1945. V tento deň ho oslobodila Červená armáda. Dátum oslobodenia Auschwitz-Birkenau sa zapísal do histórie dejín a stal sa pripomienkou následkov holokaustu.

Do celosvetovej kampane #WeRemember sa zapojili aj Košice a pripomenuli si tak pamiatku miliónov obetí holokaustu. Tento deň nie je len pripomienkou na obeť tejto najzvrátenejšej myšlienky, ale aj poučenie do budúcnosti. „Učme sa z minulosti, aby sme ochránili budúcnosť,“ stojí na oficiálnej stránke kampane #WeRemember.

Na hrôzy, ktoré sa diali počas holokaustu nezabúda ani **Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach**, ktorá sa taktiež zapojila do iniciatívy #WeRemember2022. Do kampane sa zapája jednoduchým spôsobom: na papier sa napíše slovo #WeRemember, odfotí sa s týmto papierom a následne ho zverejní na sociálnych sieťach.

Zdroj: FB/[Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach](#)

Zdroj: (Košice – mesto Košice, [Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach](#), ZL)

Autor: Zuzana Lajčiaková



Fakulty a ústavy UPJŠ

Starostlivosť o pacientov s infarktom počas druhej vlny ostala na špičkovej úrovni

☐ 27. 1. 2022, Zdroj: **Zdravotnícke noviny**, Strana: 5, Vydavateľ: MAFRA Slovakia, a.s., Autor: Martin Studenčan, Sentiment: Pozitívny, Téma: Fakulty a ústavy UPJŠ, Kľúčové slová: LF UPJŠ

Dosah: 14 000 GRP: 0,31 OTS: 0,00 AVE: 2226 Eur

Rubrika: Oprava

Zdravotnícky systém stále vykazuje rezervy v časovom manažmente intervalu od EKG diagnózy po príjem do PKI centra

V Zdravotníckych novinách v čísle 3 v článku Starostlivosť o pacientov s infarktom počas druhej vlny ostala na špičkovej úrovni sme uviedli v grafe č. 1 nesprávnu legendu. Uvádzame preto text s opraveným grafom.

Od

roku 2007 sa na Slovensku periodicky organizuje národný prieskum manažmentu pacientov s infarktom myokardu. Tento register organizuje Slovenská kardiologická spoločnosť pod názvom SLOvenský register Akútnych Koronárnych Syndrémov (SLOVAKS). V roku 2021 bola uzavretá analýza manažmentu pacientov s akútnym infarktom myokardu (STEMI) v roku 2021, konkrétne z obdobia október až november, teda z obdobia vrcholiacej druhej vlny pandémie COVID-19. Do prieskumu sa zapojilo 36 slovenských nemocníc a všetkých 7 slovenských kardiocentier. Napriek mnohým komentárom o krízovej situácii slovenského zdravotníctva je potrebné konštatovať, že starostlivosť o akútne kardiologických pacientov je v posledných rokoch na veľmi vysokej, medzinárodnej úrovni. O to viac bolo zaujímavé sledovať dosah druhej vlny pandémie COVID-19 na manažment týchto pacientov, keďže logicky sa dali očakávať zhoršené parametre, a to predovšetkým v dôsledku zhoršenia časových intervalov emergentnej liečby pri týchto stavoch. Interakcia s manažmentom STEMI teoreticky prebiehala na úrovni pacientov aj na úrovni zdravotníckeho systému. Kampaň „zostaňte doma“ mohla spôsobovať dlhšie váhanie pacientov pred výzvou zdravotníckeho systému. Zložky záchranej zdravotnej služby (ZZS) boli preťažené nadpočetnými výjazdmi, používaním ochranných pomôcok (OOP) a redukciami personálu. Nemocničné zariadenia popri zníženej personálnej kapacite mali sťažené podmienky pre potrebu triáže, testovania pacientov, nutnosťou používania ochranných pomôcok (OOP) a vykonávaním nadštandardných dezinfekčných postupov. Toto všetko predstavovalo potenciálny negatívny dosah na celkový ischemický interval pacientov so STEMI.

Analýza registra SLOVAKS v časopise Cardiology Letters v týchto dňoch dokumentovala skutočnosť, že v čase druhej vlny pandémie COVID-19, v rozpore s laickým očakávaním, nedošlo k významnému nárastu počtu infarktov (STEMI) ani k zníženiu priemerného veku týchto pacientov. Významne vzrástol počet pacientov liečených pomocou pPKI (primárna koronárna intervencia), čo je najmodernejšia liečba infarktu vôbec, ktorú môžu vykonávať iba špecializované kardiocentra (graf č. 1). Priemerný vek našich pacientov s infarktom myokardu STEMI bol v roku 2020 63,7(±12) rokov.

V roku 2022 významne vzrástla schopnosť posádok zdravotnej záchranej služby (ZZS) urobiť na EKG správnu diagnózu infarktu STEMI priamo v teréne a zabezpečiť tzv. primárny transport pacientov z terénu rovno do špecializovaných centier s cieľom zákroku pPKI. (graf č. 2)

Vzhľadom na okolnosti pandémie COVID-19 bol očakávaný významný negatívny dosah na celkový ischemický interval (t. j. interval od vzniku príznakov infarktu po otvorenie upchatej koronárnej tepny technikou pPKI) u pacientov so STEMI. Tento interval sa síce opticky predlžil, avšak jeho nárast nedosiahol štatistickú významnosť (nárast z 235 min na 260 min, $p=0,122$). V rokoch 2020 – 2021 bola v rutínnej praxi záchranárov a v špecializovaných kardiocentrách, ako aj v neurocentrách rutínne využívaná telemedicína a komunikačná technológia STEMI, ktorá umožňovala okamžitú konzultáciu EKG medzi posádkami ZZS v teréne a kardiológmi v PKI centrách. Počas druhej vlny pandémie COVID-19 technológia STEMI zabezpečovala aj včasné varovanie personálu PKI centier pred transportom pacienta s podozrením na infekciu COVID-19 (graf č. 3). Hospitalizačná letalita STEMI v roku 2020 opäť poklesla – na 4,5 % (graf č. 4).

Autori analýzy v závere článku konštatujú, že aktuálne trendy v manažmente infarktu STEMI na Slovensku sú charakterizované nadštandardnou dostupnosťou záchranej zdravotnej služby (ZZS) a vysokou dostupnosťou invazívneho manažmentu aj modernej medikamentózne liečby. Všetkých 7 slovenských špecializovaných kardiocentier v roku 2020 pracovalo v režime 24/7 a vykonávalo vysoké počty výkonov s vynikajúcou organizáciou práce pri emergentnom zabezpečení STEMI pacientov. Pandémia COVID-19 nemala zásadný vplyv na manažment pacientov s akútnym infarktom STEMI. Očakávané predĺženie celkového ischemického intervalu v čase pandémie COVID-19 nebolo signifikantné a pravdepodobne bolo kompenzované rutínnym využívaním telemedicíny, ktorá záchranárom v teréne umožnila okamžitú konzultáciu EKG s kardiológmi v PKI centrách.

Napriek týmto priaznivým trendom autori konštatujú, že zdravotnícky systém SR stále vykazuje rezervy v časovom manažmente intervalu od EKG diagnózy po príjem do PKI centra, ktorý je možné skrátiť ďalším vzdelávaním záchranárov v EKG diagnostike STEMI, využívaním moderných technických možností konzultácie a prenosu EKG od záchranára do rúk špecialistu-kardiológa, a tým aj ďalšou elimináciou nežiaducich, tzv. sekundárnych transportov STEMI. Veľká časť zákrokov pPKI je vykonávaná mimo odporúčaného časového limitu, v prednemocničnej fáze neopodstatnene vymizlo používanie trombolytickej liečby STEMI.

Zdroj:



Manažment infarktu myokardu na Slovensku v čase pandémie COVID-19 v roku 2020. Aktuálna analýza registra SLOVAKS. Studenčan M., Hricák V., Hudec M., Kovář F., Hlivák P., Hatala R., Goncalvesová E., *Cardiology letters* 2021, (30), 5-6, doi: 10.4149/Cardiol_2021_5_6_3

Bol očakávaný významný negatívny dosah na celkový ischemický interval u pacientov so STEMI.

Graf č. 1: Podiel pacientov liečených primárnou reperúznou liečbou pri STEMI od roku 2007

Trombolýza pPKI 88,7 64,7 70,7 44,9 25,7 29,5 17,3 11,3 2,34 0,4

2007 2008 2011 2015 2020

Graf č. 2: Nárast schopnosti posádok ZZS zabezpečiť primárny transport STEMI do špecializovaných PKI centier (%)

51,55

2015

48,45 37,8

2020

62,2 Sekundárny transport Primárny transport

Graf č. 3: Mesačné počty telekonzultácií medzi posádkami ZZS v teréne a špecializovanými kardio a neurocentrami na Slovensku v roku 2020

Neuro Cardio 548 511 423 462 454 494 430 425 450 371 392 365 447 629 378 431 428 433 396 410 332 323 422 302

I. II. III. IV. V. VI. VII. VIII. IX. X. XI. XII.

Graf č. 4: Hospitalizačná letalita infarktu STEMI v rokoch 1997-2020 (%)

12,10 9,40 7,45 5,99 5,77 4,50

Audit 1997 2007 2008 2011 2015 2020

Autor: Doc. MUDr. Martin Studenčan, PhD., Slovenská kardiologická spoločnosť, predseda pracovnej skupiny pre akútnu kardiológiu do r. 2021, Kardiologická klinika LF UPJŠ a VÚSCH, a. s., Košice



CARDIOLOGY ACADEMY

☐ 27. 1. 2022, Zdroj: **Kompendium medicíny**, Strán: 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, Vydavateľ: **MAFRA Slovakia, a.s.**, Autor: **Alena Mosnárová**, Sentiment: **Ambivalentný**, Téma: **Fakulty a ústavy UPJŠ**, Kľúčové slová: **Daniel Pell**

Dosah: 14 000 GRP: 0,31 OTS: 0,00 AVE: 31779 Eur

Na križovatke manažmentu LDL-cholesterolu

Formou webinára sa 30. novembra 2021 uskutočnilo odborné podujatie, ktoré bolo zamerané na významné témy z oblasti kardiovaskulárnych (KV) ochorení. Online seminár sa realizoval pod záštitou Slovenskej kardiologickej spoločnosti a bol zaradený do kontinuálneho **vzdelávania** lekárov, s pridelením kreditov. Odborným garantom a predsedníčkou bola doc. MUDr. Eva Goncalvesová, CSc., FESC a projekt podporila spoločnosť Amgen Slovakia, s.r.o.

Vieme, ako znížiť úmrtnosť na choroby srdca a ciev na Slovensku!? **A** dokážeme to?

Doc. MUDr. Eva goncalvesová, CSc., FESC (NÚSCH, a.s. Bratislava) na úvod zdôraznila potrebu zlepšenia v oblasti sekundárnej prevencie KV ochorení a pri maximálnom znižovaní hladín LDL-cholesterolu (LDL-C). Je známe, že Slovensko a ďalšie tzv. post-socialistické krajiny majú najvyššiu úmrtnosť na KV ochorenia (obr.). Aj napriek tomu možno aj na Slovensku od roku 2000 pozorovať u mužov i žien určitý pokles v miere štandardizovanej úmrtnosti na KV ochorenia. Prispela k tomu legislatíva, komunálna politika, školstvo i verejné zdravotníctvo, s podporou zdravia a prevenciou vzniku KV ochorení, ako aj liečebno-preventívna starostlivosť (exekutívne zdravotníctvo) formou účinnej a dostupnej liečby a sekundárnej prevencie KV ochorení. Pred približne 20 rokmi bol vypracovaný komplikovaný matematický model IMPACT, ktorý po zadaní určitých premenných dokáže vypočítať, ktoré faktory mali aký dopad na pokles KV mortality. Celkovo vo všetkých sledovaných krajinách za posledných 40 rokov KV mortalita poklesla, v niektorých dramaticky, napr. vo Fínsku, v iných menej, napr. v Škótsku či Veľkej Británii. Poklesla dokonca aj na Slovensku. **A** práve uvedený model IMPACT vie poukázať na to, čo to spôsobilo – buď ovplyvnenie rizikových faktorov, teda primárna prevencia v rámci celospoločenských opatrení, alebo kvalitná liečba akútnych KV ochorení a sekundárna prevencia, alebo určitú časť poklesu nemožno vysvetliť (napr. pri dramatickom poklese KV mortality vo Fínsku). Celkovo sa však liečba podieľala na poklese KV mortality menším dielom ako kontrola rizikových faktorov, teda primárna prevencia.

V rámci Slovenska sa pri použití modelu IMPACT zistil v rokoch 1993 – 2008 pokles mortality na koronárnu chorobu srdca (KCHS) u mužov o 23 % a u žien o 26 %. V Českej republike za trochu dlhšie obdobie (1985 – 2007) to bolo u mužov zníženie až o 66 % a u žien o 65 %. Zaujímavé tu je zistenie, že na Slovensku, na rozdiel od ostatného sveta, bol tento pokles spôsobený viac liečbou, než celospoločenskými opatreniami v rámci primárnej prevencie. Pri analýze vplyvu jednotlivých opatrení sa ukázalo, že za dané sledované obdobie sa na záchrane až 128 životov 82 percentami podieľalo zlepšenie kontroly hladín cholesterolu.

KV mortalitu však zhoršovali fajčenie, zvýšený systolický tlak krvi (sTK) a fyzická inaktivita. Za uvedených 15 rokov jediným faktorom, ktorý sa zlepšil, bola kontrola hladiny cholesterolu a tá dokázala významne znížiť KV mortalitu.

Tieto výsledky nie sú prekvapivé, pretože aj novšia práca publikovaná v roku 2020 v časopise Lancet hodnotila celopopulačné rizikové faktory (globálne aj individuálne) infarktu myokardu (IM) a cievnej mozgovej príhody (CMP) a ukázalo sa, že najvýznamnejším rizikovým faktorom IM je vysoká hladina non-HDL-cholesterolu (non-HDL-C). Na ďalších miestach boli hypertenzia, fajčenie, obezita, diabetes mellitus, nízka edukácia, nízka fyzická aktivita, ale aj znečistenie prostredia či nesprávna výživa. Pri CMP bola najvýznamnejším rizikovým faktorom hypertenzia, ale aj tu bola v prvej desiatke zvýšená hladina non-HDL-C.

Ovplyvnenie rizikových faktorov (primárna prevencia) formou poradenstva a **vzdelávania** zameraného na zmenu životného štýlu v bežnej populácii však podľa výsledkov analýzy Cochran Heart Group (2011) z 55 randomizovaných klinických štúdií (RKŠ) nevedie k redukcii celkovej ani KV mortality. Dôkazy naznačujú, že kampane na propagáciu zdravého životného štýlu majú v bežnej populácii limitovaný dopad.

Druhou možnosťou zásahu do vývoja KV morbidity a mortality je účinná a dostupná liečba a sekundárna prevencia KV ochorení. V tejto oblasti boli v porovnaní s ostatnými európskymi krajinami medzi rokmi 2007 a 2017 dosiahnuté na Slovensku pri 30-dňovej mortalite po prijatí do nemocnice **pre** akútny IM najväčšie úspechy – skok v znížení (graf 1).

týka hospitalizácií **pre** kongestívne srdcové zlyhávanie (SZ), čísla sú u nás stále vysoké a zvyšujú sa, ale súvisí to aj s prežívaním s dôsledkami po AIM. Z analýzy registra SLOVAKS (SLOVak registry of Acute Coronary Syndromes) autorov M. Studenčan a kol. (CorVasa 2014) vyplýva, že v rámci 2-ročného prežívania pacientov so STEMI je akútna hospitalizačná mortalita 5 %, 30-dňová mortalita ďalších 5 % a v ďalších mesiacoch zomiera 8 %. Toto číslo sa dosiaholo reperúznou liečbou. Cieľom je stále zlepšovať tieto ukazovatele preventívnou liečbou.

Najdôležitejšou a účinnou preventívnou liečbou je snaha o čo najprísnejšiu kontrolu hladiny LDL-C.

Výsledky za roky 2017 – 2019 však ukázali, že po akútnom koronárnom syndróme (AKS) mali mnohí pacienti stále hladiny LDL-C $\geq 2,6$ mmol/l (v roku 2017 67 % a v roku 2018 a 2019 59 %). Prítom je dávno známy v primárnej aj sekundárnej prevencii lineárny súvis medzi hladinou LDL-C a znížením rizika KCHS (B. A. Ference a kol., Eur Heart J 2017). Je dokázané, že čím je väčšia redukcia hladín LDL-C,



tým je väčší pokles KV príhod (graf 2). Podľa IMS MIDAS databázy z roku 2016 však bolo Slovensko v preskripcii hypolipidemickej liečby na hlavu pacientov vo veku 50+ v rámci Európskej únie (EÚ) medzi poslednými miestami. Pritom to nemusí byť podstatné, čo sa pacientom predpíše, ale aj čo si v lekárni vyberú (úlohu môžu zohrávať aj doplatky na lieky) **a** aká je perzistencia (zotrvanie) na liečbe. Vzhľadom na dlhodobú liečbu hypolipidemicami je dokázané, že časom perzistencia významne klesá, predovšetkým pri užívaní statínov **a** ezetimibu. Pri monoklonálnych protilátkach je, samozrejme, perzistencia oveľa lepšia (graf 3). V ďalšej časti prednášky sa doc. Goncalvesová venovala výsledkom štúdie DA VINCI. Išlo o prierezovú observačnú štúdiu, ktorá zahrnula 5888 pacientov v 18 krajinách EÚ. V 74 % išlo o starostlivosť v rámci sekundárnej prevencie **a** v 26 % o primárnu starostlivosť. Jej cieľom bolo vyhodnotiť implementáciu dosiahnutia cieľovej hladiny LDL-C podľa odporúčaní ESC/EAS (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society) 2016 alebo 2019. Tieto odporúčania sa v cieľových hladinách trochu líšia (tab. 1). Doc. Goncalvesová sa sústredila predovšetkým na údaje z centrálnej Európy (CEE). Ukázalo sa, že je podstatné znižovať hladiny LDL-C hlavne u pacientov s vysokým **a** veľmi vysokým KV rizikom (na cieľovú hodnotu 1,8 resp. 1,4 mmol/l, ale bezpečné je aj zníženie pod 1,0 mmol/l). Charakteristiku pacientov v krajinách CEE, severnej **a** západnej EÚ uvádza tab. 2. Je z nej zrejmé, že pomerne vysoký podiel tvorili pacienti s hypertenziou **a** s diabetes mellitus (DM). Väčšina pacientov v rámci primárnej prevencie bola v strednom KV riziku – 60 % (vo vysokom/veľmi vysokom riziku bolo 35 %). V rámci sekundárnej prevencie (s rizikom ďalšej KV príhody \geq 30 %) bola väčšina – 69 % vo veľmi vysokom KV riziku (24 % vo vysokom riziku).

Čo sa týka použitej stabilnej hypolipidemickej liečby v krajinách CEE, 53 % pacientov bolo liečených stredne dávkovaným statínom v monoterapii, 32 % vysoko dávkovaným statínom v monoterapii, 5 % malo kombináciu s ezetimibom **a** 2 % nízko dávkovaný statín v monoterapii. Inhibitor PCSK9 neužíval ani jeden pacient. Táto liečba nebola dostatočná, pretože išlo väčšinou o vysoko **a** veľmi vysoko rizikových pacientov **a** priemerné dosiahnuté hodnoty LDL-C boli 2,5 mmol/l. Celkovo teda cieľovú hodnotu podľa odporúčaní z roku 2019 nedosiahlo 76 % pacientov **a** v skupine s veľmi vysokým KV rizikom až 87 % pacientov. Dosiahnutie cieľových hladín v jednotlivých krajinách CEE je v grafe 4. Je z neho zrejmé, že na Slovensku dosahuje cieľové hodnoty LDL-C podľa posledných odporúčaní len 18 % pacientov. Dosiahnutie cieľových hladín v rôznych krajinách EÚ je v grafe 5. V závere doc. Goncalvesová uviedla, že najčastejšie používanou liečbou v CEE bola monoterapia statíni strednej intenzity. Kombinovaná liečba bola zriedkavá aj u pacientov s veľmi vysokým KV rizikom. V krajinách sa dosiahol menej často cieľový LDL-C ako v severnej **a** západnej Európe. Implementácia odporúčaní ESC/EAS 2019 bude vyžadovať zmenu v praxi, s dôrazom na kombinovanú liečbu (vysoko dávkovaný statín s ezetimibom). Doc. Goncalvesová však vyjadrila určitú pochybnosť, či sa to podarí dosiahnuť. Poukázala pri tom na dáta ohľadom počtu konzultácií lekára na 1 osobu, ktoré v roku 2018 dosahovali v rámci EÚ najvyššiu hodnotu na Slovensku (10,9). Je potrebné ich znížiť **a** vybaviť administratívu **a** o to sa musia postarať lekári. Ďalší prieskum zisťoval u pacientov, či sa dostanú k lekárovi primárnej starostlivosti hneď v deň, ako sa rozhodnú. Ukázalo sa, že na Slovensku sa k svojmu lekárovi dostanú všetci. Pri takejto vyťaženosťi lekárov sa naozaj nedá sústrediť len na cieľové hodnoty LDL-C. Slovensko je tiež unikátom pomeru medzi počtom lekárov/100 000 obyvateľov **a** počtom objednávok/osobu k nim (aj napr. oproti Českej republike či Maďarsku). Úroveň dôvery v zdravotnícky systém je podľa Eurofound 2020 na Slovensku nižšia, niekde na úrovni Poľska, Rumunska či Lotyšska. Doc. Goncalvesová uviedla, že je potrebné sa predovšetkým postarať o pacienta s akútnou KV príhodou. Ten je po náročnej **a** úspešnej liečbe v nemocnici (v ktorej máme v rámci EÚ výborné výsledky) prepustený do starostlivosti ambulantného systému, ktorý je preťažený **a** málo efektívny **a** ktorému sa neverí. Ii: treba vedieť – potrebujeme kvalitné databázy, auditu **a** analýzy, edukáciu; treba konať – legislatívne zmeny, regulačné **a** organizačné rozhodnutia, komunálne opatrenia, programy **pre** vysoko rizikové populácie; mali by sme vydržať – dodržiavanie legislatívy, kontrola **a** podpora kvality, kontinuálna podporná komunikácia, opakovaný prieskum.

MUDr. Ferenčíková

Ako uviedla MUDr. Zuzana Ferenčíková (Kardiocentrum Nitra s.r.o.), napriek tomu, že sa nachádzame v období pandémie COVID-19, KV ochorenia aj v roku 2020 tvorili na Slovensku podielom 46 % (27 190 úmrtí) najčastejšiu príčinu úmrtí.

Na druhom mieste boli nádorové ochorenia (14 027 úmrtí) **a** na treťom COVID-19 (4004 úmrtí). Pri KV ochoreniach sa v porovnaní s inými ochoreniami pozoruje napriek intervenčnej i medikamentóznej liečbe stále najväčší nárast oproti predchádzajúcim 5 rokom. MUDr. Ferenčíková sa následne venovala výsledkom štúdií, ktoré poukazujú na významný pokrok v liečbe akútneho koronárneho syndrómu (AKS), pričom táto liečba je začatá počas hospitalizácie pacienta **a** mala by pokračovať aj v ambulantnej starostlivosti. Ide o použitie inhibítorov PCSK9 (PCSK9i). S ich použitím v liečbe majú už mnohí lekári bohaté pozitívne skúsenosti.

AKS predstavuje skupinu diagnóz (nestabilná angína, STEMI, NSTEMI) spojenú s aterosklerózou. Pacienti s AKS majú zvýšené riziko rekurentných ischemických príhod, najmä počas včasného obdobia po prvej príhode. Bolo zistené, že znížením LDL-C je znížená KV morbidita **a** mortalita u pacientov s aterosklerotickým KV ochorením (ASKVO). Pri AKS včasné začatie vysoko intenzívnej statínovej liečby už v nemocnici znižuje výskyt včasných príhod, na druhej strane rýchle **a** výraznejšie zníženie LDL-C na hladiny pod súčasne odporúčané ciele môže mať v tomto stave potenciálny liečebný benefit. Štúdia FOURIER s evolokumabom s KV výstupmi, ktorá sa uskutočnila s 27 564 pacientmi s ASKVO, významne znížila riziko KV príhod v mediáne 2,2 roka, s väčšou redukciiu rizika u pacientov bližšie k ich indexovému IM (IM, na základe ktorého boli zaradení, pred menej ako 2 rokmi). Použitelnosť, bezpečnosť **a** účinnosť liečby PCSK9i v znižovaní LDL-C nasadenej vo veľmi rizikovej, akútnej fáze AKS je neznáma, preto sa uskutočnila menšia randomizovaná, placebo kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia EVOPACS s 308 pacientmi s AKS **a** cieľom bolo zhodnotiť evolokumab podávaný v nemocnici ako prídavná liečba k vysoko intenzívnej statínovej liečbe v porovnaní s vysoko intenzívnou statínovou liečbou samotnou.

Primárnym cieľom bolo zhodnotiť účinnosť evolokumabu oproti placebo na zníženie LDL-C v akútnej fáze AKS po 8 týždňoch, sekundárnym cieľom posúdiť bezpečnosť a tolerabilitu skorého podania evolokumabu v akútnej fáze AKS. Exploratívne ciele mali za cieľ zhodnotiť vplyv evolokumabu oproti placebo na: hsCRP (high sensitivity C-reactive protein)/iné zápalové biomarkery, funkciu krvných doštičiek, výskyt kontrastom indukovaného akútneho poškodenia obličiek (CI-AKI), výskyt centrálne posudzovaných KV príhod a index záťaže lipidového jadra (LCBI) pomocou NIRS (near-infrared spectroscopy). Dizajn štúdie posudzujúcej efekt evolokumabu u pacientov s AKS do 24 - 72 hodín je zobrazený v schéme. Demografické parametre a KV rizikové faktory sú uvedené v tab. 1. Zaujímavé je, že väčšina zaradených pacientov nemala predošlú statínovú liečbu (boli statín-naivní) a veľmi málo bolo pacientov s kombinovanou liečbou (statín + ezetimib) – tab. 2. Čo sa týka zastúpenia jednotlivých typov príhod AKS, v evolokumabovom ramene bolo viac pacientov so STEMI (43 % vs 30 %), v placebovom ramene bolo viac pacientov s NSTEMI-AKS (70 % vs 57 %) - tab. 3. Liečba AKS zahŕňala PCI (84,1 %), konzervatívnu liečbu samotnú (8,8 %) alebo CABG (7,1 %).

Pacienti so STEMI boli randomizovaní do 24 hodín, pacienti s NSTEMI do 72 hodín od začatia príznakov. Výsledky štúdie ukázali, že 4 týždne po iniciácii liečby evolokumabom došlo k významnému zníženiu hladín LDL-C, ktoré sa udržalo aj v 8. týždni a pokračovalo aj pri pokračujúcej liečbe (graf 1). Keď sa analyzoval vplyv predchádzajúcej liečby na pokles LDL-C po liečbe evolokumabom, ukázalo sa, že k väčšiemu poklesu LDL-C došlo u tých, ktorí už boli predliečení statínom (tab. 4). Cieľové hladiny LDL-C podľa smerníc ESC/EAS pod 1,4 mmol/l dosiahlo 90,1 % pacientov liečených evolokumabom (graf 2). Parametre sekundárneho ukazovateľa týkajúceho sa bezpečnosti liečby ukázali, že výskyt akýchkoľvek nežiaducich účinkov bol pri liečbe evolokumabom podobný ako v placebovej skupine (tab. 5). O niečo, ale nevýznamne, bol vyšší výskyt muskuloskeletálnej bolesti (5,8 % vs 2,6 %) a bolesti v mieste vpichu (3,2 % vs 2 %). Nelíšil sa významne ani výskyt adjukovaných KV príhod, väčšina z nich bola prisúdená koronárnym revaskularizačným procedúram (2 KV úmrtia, 5 pacientov prekonalo rekurentný IM, pritom viac pacientov v evolokumabovej skupine malo východiskovo STEMI, čo je spojené s horšou prognózou). Neboli zistené ani žiadne rozdiely v laboratórnych ukazovateľoch ohľadom zápalových biomarkerov (hsCRP, interleukín-1 β , interleukín-6). Na záver MUDr. Ferenčíková predstavila kazuistiku 71-ročného, vysoko rizikového pacienta sledovaného na jej pracovisku, ktorý dostal liečbu PCSK9i mimo indikačných obmedzení zdravotných poisťovní. Z údajov z vyšetrenia v kardiologickej ambulancii: exfajčiar od roku 2012, BMI 33,38, TK 148/82 mmHg, srdcová frekvencia 58/min. Túto ambulanciu navštevuje od roku 2012 pre chronický koronárny syndróm, kedy mal v anamnéze hypertenziu a hyperlipidémiu. Na ambulanciu prišiel po svojej prvej hospitalizácii na intervenčnom pracovisku pre nestabilnú angínu pectoris (NAP), kde mal realizovanú PCI a implantované dva stenty. Pacient bol opakovane hospitalizovaný, s opakovanými intervenčnými výkonmi. Jeho hodnoty LDL-C ešte v roku 2013 boli relatívne dobré (2,2 mmol/l), pretože užíval vysoké dávky statínu. Neskôr však liečbu vysadil, ambulanciu nenavštevoval a hodnoty LDL-C sa zvyšovali. V roku 2018 mu bola zamietnutá prvá žiadosť o liečbu PCSK9i, pretože hoci podľa laboratórnych výsledkov indikačné pomienky spĺňal, dlhodobo predpísanú liečbu statínmi neužíval. Bola mu predpísaná kombinovaná liečba rosuvastatínom plus ezetimibom. V októbri 2021 mu bola schválená liečba PCSK9i, ktorá mu pri jeho anamnéze môže významne pomôcť. MUDr. Ferenčíková naschvál vybrala kazuistiku pacienta, ktorý v princípe nespĺňal podmienky pre indikáciu PCSK9i (hradená liečba sa môže indikovať u pacientov po zlyhaní hypolipidemickej liečby v maximálnych tolerovaných dávkach v trvaní minimálne 7 mesiacov - 6 mesiacov liečby statínom a 1 mesiac liečby ezetimibom - alebo v trvaní minimálne 1 mesiac s ezetimibom u pacientov s dokumentovanou intoleranciou alebo kontraindikáciou statínov), ale pri správnom zdôvodnení žiadosti o liečbu PCSK9i a jej následnom schválení tu táto možnosť je a môže byť veľkým prínosom.

Čo všetko vieme ovplyvniť hypolipidemickou liečbou u pacientov po AKS?

prof. Pella

Prof. MUDr. **Daniel Pella**, PhD. (II. Kardiologická klinika **UPJŠ LF a VÚSCH, a.s.** Košice) sa v úvode venoval úlohe ruptúry aterosklerotického (AS) plátu pri KV príhodách.

Ako uviedol, pokúsi sa poslucháčov „vtiahnuť do vnútra AS plátu“ tak, ako ich medikov v novom centre simulátorovej a virtuálnej medicíny, ale tentokrát to nebude virtuálne, ale realita, pretože aktuálne zobrazovacie metódy v kardiológii pokročili neuveriteľným tempom. Okrem intrakoronárneho ultrazvuku dnes máme aj dokonalejšie metódy, ktoré presne ukážu, čo dokáže zníženie hladiny cholesterolu urobiť s AS plátom a prečo by sme mali liečiť pacienta čím skôr. Je známe, že akonáhle je AS plát nestabilný, vzniká situácia, ktorá napomáha jeho ruptúre. Nestabilita je daná tenkou fibróznou čiapočkou plátu, veľkosťou lipidového jadra a množstvom zápalovej infiltrácie AS plátu.

Ruptúra AS plátu sa považuje za príčinu takmer 75 % epizód AKS. V registri FORMIDABLE bola ruptúra plátu rozpoznaná ako príčina v 76,3 % prípadov AKS a 71,9 % bolo spojených s tenkou fibróznou čiapočkou plátu. Teda AS plát je potrebné čo najskôr spevniť.

Čo sa týka výskytu rekurentných príhod u pacientov s AKS, je známe, že krivka je najstrmšia počas prvých 3 mesiacov po vstupnej príhode a časom ďalej stúpa (graf 1). Rozlišujú sa: culprit lézie koronárných artérií – kedy vzniká nová príhoda priamo na mieste pôvodného AKS (ktoré už bolo riešené/stentované); non-culprit lézie, ktoré intervenčných kardiológov ani kardiochirurgov nezaujímajú, pretože podľa hodnotenia nedosahujú signifikanciu. Najviac príhod však vzniká práve v tých plátoch, ktoré sú „nezaujímavé“ - tieto non-culprit lézie sú spojené s cca 17-násobne vyšším rizikom ďalšieho AKS počas mediánu približne 6 rokov, čo predstavuje podstatne vyššie KV riziko. Veľmi dôležitý je vplyv intenzívneho znižovania lipidov na stabilizáciu plátu. Štúdie so statínmi ukázali, že dosiahnutie nízkych hladín LDL-C bolo spojené s nárastom hrúbky fibróznej čiapočky a zmenšením lipidového oblúka, jadra (lipid arc). V



retrospektívnej klinickej štúdií bolo dokázané, že pridanie evolokumabu k liečbe statínom malo u pacientov s AKS významný vplyv na zloženie **a** charakteristiku vulnerabilného plátu už po 12 týždňoch v porovnaní so samotným statínom. Teda na ovplyvnenie AS plátu stačia necelé 3 mesiace, z čoho je zrejmé, že je potrebné podať túto liečbu čím skôr.

Následne sa prof. Pella venoval multicentrickej štúdií Huygens autorov S. J. Nicolls **a** kol. hodnotiacej vplyv inhibítorov PCSK9 na fenotyp koronárneho plátu pomocou OCT (optickej koherentnej tomografie). Dôvody realizácie tejto štúdie: napriek známym klinickým benefitom mnoho pacientov nedostáva dostatočne intenzívnu hypolipidemickú liečbu **a** nedosahuje cieľové hladiny LDL-C po AKS; štúdie s IVUS preukázali, že vysoko dávkované statíny s PCSK9i (dokonca aj bez nich) spôsobujú regresiu plátu so stupňom benefitu priamo úmerným zníženiu LDL-C; vulnerabilita AS plátu hrá najdôležitejšiu úlohu vo zvyšovaní reziduálneho KV rizika pacientov; štúdia sa zamerala na určenie vplyvu pridania PCSK9i k statínovej liečbe na fenotyp (vývoj zloženia) plátu po AKS.

Do štúdie boli zaradení pacienti s NSTEMI (n = 161, v 27 centrách) s angiograficky potvrdenou KCHS (koronárna angiografia ukazujúca 20 – 50 % stenózu v cieľovej cieve) **a** hodnoty LDL-C **pre** zaradenie sa líšili podľa toho či pacient dostával vysoko intenzívnu ($\geq 1,55$ mmol/l) alebo nízko/stredne intenzívnu terapiu statínom ($\geq 2,06$ mmol/l) alebo bol pri skríningu bez statínu ($\geq 3,35$ mmol/l). Kľúčové boli dva parametre: hrúbka fibróznej čiapočky plátu (FCT = fibrous cap thickness) **a** veľkosť lipidového jadra AS plátu. Bol vyšetrený cieľový segment OCT s aspoň jedným zobrazením s $FCT \leq 120 \mu m$ **a** jedným zobrazením s lipidovým oblúkom 90o. Následne v terapii k maximálnej tolerovanej dávke statínu bolo počas 12 mesiacov pridané buď placebo s.c. raz mesačne alebo evolokumab 420 mg s.c. raz mesačne. Štúdiu celkovo absolvovalo 135 pacientov. Nasledovala kontrolná OCT analýza pôvodne zobrazovanej „cieľovej“ cievy (obr.). Primárnym endpointom bola zmena minimálnej FCT kdekoľvek v segmente. Sekundárne endpointy: percentuálna zmena minimálnej FCT, zmena v priemernej minimálnej FCT **a** zmena v maxime lipidového oblúka. Analýza plátu zahŕňala regióny obsahujúce $FCT \leq 120 \mu m$ **a** lipidový oblúk 90o na ≥ 3 za sebou nasledujúcich zobrazeniach. V koronárnom riečisku sa hodnotili rôzne úseky, v závislosti od toho, ktoré mali pacienti postihnuté. Z demografických ukazovateľov je vidieť, že statíny boli východiskovo užívané až u 96,3 % pacientov, vysoko dávkované u 82,7 % (tab. 1). Výsledky po 12 mesiacoch liečby ukázali, že hladiny LDL-C významne klesli aj v placebovej skupine, ale v skupine s pridaným evolokumabom bol pokles oveľa výraznejší – priemerne na 0,72 mmol/l (graf 2). Teda očakávaný cieľ ohľadom zníženia LDL-C bol dosiahnutý, pretože pri kombinovanej liečbe bola jeho hladina výrazne pod odporúčanou hladinou 1,4 mmol/l **a** podľa pravidla „čím nižšie, tým lepšie“ to bol veľmi pozitívny výsledok. Preto bolo aj následne realizované meranie OCT. Východiskové merania OCT sú uvedené v tab. 2. Ukazovatele boli pri vstupe porovnateľné v placebovej i evolokumabovej skupine. Výsledky terapie poukázali na význam začatia intenzívnej hypolipidemickej liečby čo najskôr. Liečba kombináciou statínu s evolokumabom viedla k podstatne väčšiemu - až 2-násobnému nárastu minimálnej hrúbky fibróznej čiapočky plátu v porovnaní s placebovým ramenom liečeným len statínom (graf 3). Podobne bola aj percentuálna zmena minimálnej hrúbky **a** zmena priemernej minimálnej hrúbky fibróznej čiapočky plátu v skupine s pridaným evolokumabom takmer 2-násobne väčšia (graf 4 **a** 5). Maximálna veľkosť lipidového oblúka (jadra) sa v skupine s evolokumabom znížila taktiež podstatne viac ako v skupine s placebo **a** v skupine s minimálnou FCT ($65 \mu m$) došlo k výraznejšiemu poklesu počtu pacientov s danou FCT – zostalo ich len 12,5 % - teda podstatne viac pacientov bolo ochránených (graf 6 **a** 7). Teda ten rozdiel oproti samotnému statínu je naozaj evidentný. Zmeny v hrúbke fibróznej čiapočky pritom výrazne záviseli od dosiahnutého zníženia hladín LDL-C. Číslami vyjadrené zmeny v pláte bohatom na lipidy sú uvedené v tab. 3. Výskyt nežiaducich účinkov bol minimálny **a** podobný v oboch skupinách. V závere prof. Pella uviedol, že štúdia HUYGENS presvedčivo dokumentuje vyššiu stabilitu AS plátu po pridaní evolokumabu do liečby. Výsledkom intenzifikovanej hypolipidemickej liečby s pridaním PCSK9i evolokumabu k maximálne tolerovanej statínovej liečbe u pacientov s NSTEMI počas 12 mesiacov bol významnejší nárast minimálnej hrúbky fibróznej čiapočky **a** zmenšenie maximálneho lipidového oblúka tak v plátoch bohatých na lipidy, ako aj celej cievy. Len 12,5 % pacientov 12 mesiacov po NSTEMI pri liečbe evolokumabom pridanej k maximálne tolerovanej statínovej liečbe preukázalo prítomnosť oblastí s minimálnou $FCT < 65 \mu m$ - znakom spojeným s plátom s vysokým rizikom ruptúry. Stupeň benefitu bol priamo úmerný pozorovanému poklesu lipidov.

Pre LDL-C teda platí: čím skôr **a** čím nižšie, tým lepšie. Benefit znižovania lipidov z dlhodobého hľadiska je všeobecne akceptovaný. Zistenia zo štúdie HUYGENS podporujú fakt, že agresívnejšia hypolipidemická liečba navyše priaznivo moduluje fenotyp plátu **a** pravdepodobne prispieva k skoršej redukcii KV rizika. Tieto zistenia hovoria, že po AKS môžu byť vulnerabilné pláty stabilizované hypolipidemickou liečbou, podporujú jej čím skoršie podanie. Závery zo štúdie HUYGENS by nás mali ešte viac motivovať k využitiu intenzívnych režimov znižujúcich lipidy u pacientov po AKS.

PAO – keby sme tak vedeli zachrániť viac...

MUDr. Vacula

Pohľad angiológa, so zameraním na PAO (periférne artériové ochorenie), poskytol MUDr. Ivar Vacula, PhD. (Angiologická - interná ambulancia, Trnava). Ako uviedol, PAO má široké spektrum klinických prejavov, kde sa často uplatňuje fenomén „fadovca“, kedy pacient je často dlho bez príznakov **a** prichádza až s ťažkým postihnutím. Medzi príznaky potom patrí závažná bolesť, ulcerácia **a** gangréna.

Títo pacienti sú ohrození nielen stratou končatiny, ale majú aj podstatne vyššiu mortalitu. Asymptomatickí pacienti tvoria až 50 % pacientov s PAO, ale pritom majú zvýšené riziko KV ochorení **a** CMP (cievnej mozgovej príhody) **a** zvýšenú mortalitu. Ďalších 40 % tvoria pacienti s intermitentnými klaudikáciami, ktorí majú výrazne zvýšenú KV morbiditu aj mortalitu. Približne 10 % pacientov s PAO postihne kritická končatinová ischémia (CLI), napr. gangréna **a** do jedného roka má 25 % z nich riziko veľkej amputácie **a** 25 % riziko úmrtia. Veľká



amputácia je potrebná u celkovo 4 % pacientov s PAO a tí, ktorí ju podstúpia, majú v porovnaní s tými, ktorí majú menej závažné ochorenie, zvýšený výskyt IM a CMP a zvýšenú mortalitu.

Pri porovnaní pacientov s PAO samotným majú pacienti so súčasným diabetom či kritickou končatinovou ischémiou o 20 % resp. 50 % vyššiu 5-ročnú úmrtnosť (graf 1). Podobne pri porovnaní pacientov s KV ochoreniami majú najvyššie riziko celkovej mortality tí, ktorí majú PAO (graf 2). To sa následne odrazilo aj v prijatých medzinárodných odporúčaniach pre manažment PAO, ako aj v odporúčaní Slovenskej angiologickej spoločnosti (SAS) SLS z roku 2021 (D. Kmecová, Ľ. Špak, I. Vacula), ktoré možno nájsť na stránke: <https://www.health.gov.sk/?Standardne-Postupy-V-Zdravotnictve>. Pacient s diagnostikovaným PAO sa okamžite zaraďuje do skupiny pacientov s veľmi vysokým KV rizikom.

Rizikové faktory PAO sú známe – predovšetkým nikotinizmus, diabetes mellitus (DM), hypertenzia a dyslipidémia. Optimálne by bolo nefajčiť, ale vieme to ako lekári dosiahnuť? Napriek známym postupom pri odvykaní (nikotínové náplasti, vareniklín, edukácia...) sa to veľmi nedarí. Optimálna liečba DM a hypertenzie paradoxne vyhladky pacienta s PAO neovplyvňuje tak, ako by sme čakali, hoci nepochybne má pozitívny vplyv na redukciu celkového KV rizika. Zaujímavým poznatkom je, že v rámci KV ochorení majú najhoršie kontrolovanú hypertenziu práve pacienti s PAO. Jedným z možných vysvetlení je neužívanie liekov pre strach zo zhoršenia kľudikačných bolestí. Najväčšie rezervy však máme v liečbe dyslipidémie a keďže pri pacientoch s PAO ide o veľmi vysoké KV riziko, cieľová hodnota LDL-C je 1,4 mmol/l a zníženie najmenej o 50 % hodnôt pred liečbou. MUDr. Vacula tu ocenil, že od roku 2021 už aj angiológovia môžu predpisovať vysoko dávkované statíny (hoci z nejakých dôvodov nemôžu predpísať atorvastatín 40 mg, hoci 80 mg môžu), nemajú však možnosť predpisovať inhibítory PCSK9 (PCSK9i). Ako už bolo aj v predchádzajúcich prednáškach uvedené,

znižovanie hladín LDL-C vlastne nemá, čo sa týka benefitov, dolnú hranicu a nie je spojené s nežiaducimi účinkami. Podľa jednej z významných štúdií (J Am Coll Cardiol 2014; 64: 485 – 494) viedlo každé ďalšie zníženie hladín LDL-C k ďalšiemu zníženiu KV príhod. Ďalšia štúdia s vyše 200 000 vojnovými veteránmi s PAO dokázala, že vysoko dávkovaná statínová liečba v porovnaní s liečbou bez statínu viedla počas 5 rokov kontinuálne nielen k významnému zníženiu mortality, ale aj rizika amputácie končatín (S. Arys a kol., Arterioscler Thromb Vasc Biol 2016; 36: A109). Pri statínoch je však často problémom compliance pacientov a perzistencia k liečbe. Navyše, niektorí všeobecní lekári majú tendenciu u týchto pacientov po znížení hladín LDL-C/dosiahnutí cieľovej hladiny dávky statínu znižovať. Nie je to správny postup, pretože práve to zníženie LDL-C je dôvodom na pokračovanie terapie v danej dávke, ktorá k zníženiu viedla. Zaujímavý je aj poznatok, že pacienti po KV príhode zvyčajne lepšie tolerujú liečbu vysokou dávkou statínu než tí, ktorí takúto príhodu neprekonali a častejšie uvádzajú nežiaduce účinky. MUDr. Vacula uviedol aj antitrombotickú liečbu PAO v podobe

kombinácie kyseliny acetylsalicylovej (ASA) a rivaroxabanu v nízkej - „vaskulárnej“ dávke (2,5 mg 2-krát denne), pretože výsledky medicíny založenej na dôkazoch (EBM) sú veľmi povzbudivé. Napriek tomu, že je možná táto preskripcia, táto možnosť sa u nás málo využíva. Veľmi zaujímavé výsledky priniesla štúdia FOURIER. Keď sa v rámci celého súboru vyčlenili pacienti s PAO, ukázalo sa, že títo z liečby evolokumabom profitovali najviac (grafy 3 - 4). Pritom pacienti v placebovom ramene dostávali aj statín, takže PCSK9i efekt liečby významne potencoval, s redukciami závažných KV príhod (MACE) aj závažných končatinových príhod (MALE). Najväčšia redukcia rizika (až o 48 %) bola v skupine pacientov s izolovaným PAO - bez IM a NCMP (graf 5).

Záveru MUDr. Vacula zhrnul do niekoľkých bodov: Keby sme tak vedeli zachrániť viac... Vieme, ale trestuhodne to nerobíme. Najťažšie sa zdá dosiahnuť, aby terapeut aj pacient uverili, že nebolestivý LDL-C treba naozaj drasticky znížiť (dosiahnutie cieľových hodnôt nie je dôvod na zníženie dávky lieku, ale na pokračovanie v terapii!). Cieľové hodnoty LDL-C prakticky neexistujú – arbitrárnych 1,4 mmol/l však, žiaľ, nedosahujeme v klinickej praxi takmer nikdy, hlavne tí, ktorí nemáme právo preskripcie PCSK9i. Hoci sú tlak krvi a glykémia často tiež „nedoliečené“, compliance a všeobecné odborné aj laické povedomie je najhoršie o liečbe dyslipidemií.

Spolu s optimalizáciou antitrombotickej liečby je dôsledná liečba dyslipidemií v liečbe pacientov s KV ochorením najväčšou výzvou.

Kto a ako môže profitovať z liečby inhibítormi PCSK9?

prim. Margóczy

Ako uviedol prim. MUDr. Roman Margóczy (SÚSCCH, a.s., Banská Bystrica), je dobre známe, že základným kameňom liečby dyslipidémie sú statíny, či už samotné alebo v kombinácii s ezetimibom. Dobre kontrolované štúdie však dokázali, že táto liečba často nestačí – dosiahne sa kontrola LDL-C len v cca 50 %, v reálnej klinickej praxi pri sprísnení cieľových hladín dokonca ďaleko pod 20 %. Vtedy treba liečbu intenzifikovať. Podľa odporúčaní ESC/EAS 2019 u pacientov s veľmi vysokým rizikom, ktorí nedosiahli ich cieľ na maximálnej tolerovanej dávke statínu s ezetimibom, je odporúčaná kombinácia s PCSK9i (trieda odporúčaní I, úroveň dôkazu A). Ak u veľmi vysoko rizikových pacientov s AKS (akútnym koronárnym syndrómom) nie je cieľová hladina po 4 – 6 týždňoch dosiahnutá maximálnou tolerovanou dávkou statínu s ezetimibom, je odporúčané pridať PCSK9i (trieda odporúčaní I, úroveň dôkazu B).

Pacienti s AKS majú zvýšené riziko vzniku ďalšej KV príhody, preto je podľa odporúčaní ESC/EAS v sekundárnej prevencii kľúčová včasná korekcia hladín LDL-C. Lipidový profil má byť zrealizovaný čo najskôr po prijatí pacienta do nemocnice pre AKS a hypolipidemická liečba má byť zahájená čo najskôr, aby sa u pacientov zvýšila adherencia po prepustení. Ak ešte nebol liečený statínom, iniciuje sa terapia vysoko dávkovaným statínom. Ak je už pacient liečený maximálnou tolerovanou dávkou statínu + ezetimibom



(samostatne statínom minimálne 6 mesiacov, plus s ezetimibom minimálne 1 mesiac) **a** nedosahuje cieľové hladiny LDL-C, treba zvážiť pridanie PCSK9i. Hladiny LDL-C sa majú ambulantne skontrolovať po 4 – 6 týždňoch po AKS, aby sa zistilo, či bola dosiahnutá cieľová hladina LDL-C, či nevznikli nežiaduce účinky **a** či nie je potrebné liečbu upraviť. Ak pacient po AKS užíval len statín + ezetimib **a** cieľové hladiny neboli dosiahnuté, odporúča sa pridať PCSK9i.

O tom, kto môže najviac profitovať z pridania liečby PCSK9i, svedčia výsledky štúdie FOURIER.

V subanalýze, ktorá zahŕňala pacientov s čerstvým IM, dosiahlo pri liečbe evolokumabom 91,7 % pacientov hladiny LDL-C 1,8 mmol/l, 83,8 % hladiny 1,4 mmol/l **a** 63,8 % hladiny 1,0 mmol/l, ktoré sú odporúčané **pre** pacientov s extrémne vysokým KV rizikom (graf 1). Tieto cieľové hladiny sa dosiahli skoro **a** konzistentne pretrvávali – cca 90 % pacientov liečených evolokumabom malo počas celého sledovania hladiny LDL-C pod 1,8 mmol/l (graf 2). Keď sa pred takmer 5 rokmi začínalo s ambulantnou liečbou evolokumabom, pacienti mali najprv obavu, či sa bude liek každé 2 týždne injekčne podávať v ambulancii alebo si ho budú aplikovať sami doma. Pri prvom podaní v ambulancii im bol postup aplikácie vysvetlený **a** poskytnuté im boli informácie z príbalového letáka s nakresleným návodom. Všetci pacienti z pracoviska MUDr. Margóczyho v Banskej Bystrici následne zvládli aplikáciu evolokumabu v domácom prostredí **a** sú na seba hrdí, že takto zvládajú svoju liečbu.

Potvrdili to aj výsledky štúdií THOMAS 1 **a** THOMAS 2, v ktorých si doma úspešne **a** bezpečne aplikovalo túto liečbu 95 % pacientov, čo dokázala aj kontrola hladín LDL-C pri kontrole v ambulancii.

Od zavedenia evolokumabu do liečby sa realizovali aj viaceré štúdie skúmajúce jeho použitie v reálnej klinickej praxi (RWE) – GOULD (USA), HEYMANS (Európa), ZERBINI (Kanada, Kolumbia, Kuvajt, Mexiko, Saudská Arábia), SHENNONG (Čína). MUDr. Margóczy sa bližšie venoval štúdiu HEYMANS, ktorá skúmala charakteristiky pacientov v Európe, ktorým bol predpísaný evolokumab (vek v čase iniciácie liečby, prítomnosť familiárnej hypercholesterolémie (FH), diabetu, anamnéza KV ochorenia, KV rizikové faktory, anamnéza statínovej intolerancie). Výsledky dokázali vysokú perzistenciu k tejto liečbe – viac než 96 % (čo je neporovnateľne viac než pri statínoch). Do štúdie bolo zahrnutých 1896 pacientov z 11 krajín EÚ, priemerná doba sledovania bola 16,3 mesiaca. Pred zaradením do štúdie 85 % pacientov prekonal KV príhodu, 60 % malo intoleranciu statínu. Na základe odhadovaného 10-ročného rizika malo 25 % pacientov s dokumentovaným ASKVO (vynímajúc pacientov s FH) pravdepodobnosť výskytu fatálnej alebo nefatálnej KV príhody počas nasledujúcich 10 rokov. Väčšina pacientov dosiahla odporúčané hladiny LDL-C 1,8 mmol/l; 58 % pacientov dosiahlo LDL-C 1,4 mmol/l (graf 3). V rámci indikačných kritérií sa podľa MUDr. Margóczyho v praxi najčastejšie stretávame s pacientmi s non-FH (nefamiliárnou hypercholesterolémiou) alebo zmiešanou dyslipidémiou **a** podľa toho, aké je KV riziko (vysoké alebo veľmi vysoké), musia splniť menej prísnu alebo prísnu prahovú hodnotu LDL-C, aby sa o liečbe s použi-

Väčšina pacientov dosiahla odporúčané hladiny LDL-C 1,8 mmol/l

tím PCSK9i vôbec mohlo uvažovať (tab. 1). Výnimkou sú individuálne schválenia zo strany niektorých poisťovní, keď sa dá dokázať, že pacient za X-rokov vyžaduje množstvo procedúr s implantáciou viacerých stentov **a** zrejme aj uvedomelý lekár z poisťovne uzná, že je lepšie investovať niekoľko stoviek eur mesačne než raz/2-krát ročne hradiť drahú hospitalizáciu spojenú s nákladmi na výkony **a** špeciálne zdravotnícke materiály. Druhou, menšou skupinou, sú pacienti s FH, ktorí sú delení na tri kategórie (vysoké **a** veľmi vysoké KV riziko, bez KV ochorenia, ale s pretrvávaním LDL-C ≥ 5 mmol/l) – tab. 2. MUDr. Margóczy predstavil aj súbor pacientov liečených PCSK9i v SÚSCCH, **a.s.** Banská Bystrica. Pri vyhodnotení boli použité dáta od 73 pacientov (23 žien, 50 mužov), 17 pacientov malo prítomnú FH (relatívne veľa). Priemerná dĺžka liečby bola 18,8 mesiaca (4 – 34 mesiacov). Priemerná východisková hladina LDL-C bola 4,633 mmol/l (**pre** indikáciu tejto liečby **a** jej schválenie revíznym lekárom je potrebná hladina $\geq 3,5$ resp. 4,0 mmol/l, podľa KV rizika). Po liečbe evolokumabom bola priemerná hladina LDL-C u týchto pacientov 1,85 mmol/l. Čiže nedosiahla sa úplne cieľová hodnota (pod 1,8 resp. 1,4 mmol/l), ale došlo k významnému poklesu hladín LDL-C – až o 60 %. Takže aj výsledky z reálnej klinickej praxe potvrdili dáta z randomizovaných klinických štúdií, že liečba PCSK9i má významný efekt na zníženie hladín LDL-C. Za uvedených 5 rokov liečby daných 73 pacientov mali len dvaja z nich recidívu KV príhody. Závety svojej prednášky zhrnul MUDr. Margóczy do niekoľkých bodov: Hodnota LDL-C sa významne podieľa na KV riziku **a** pri jej znižovaní stále platí: „čím nižšie **a** čím skôr, tým lepšie.“ Zlatým štandardom liečby sú statíny, ale i napriek ich používaniu v klinickej praxi mnohí pacienti vo vysokom riziku nedosahujú cieľové hodnoty LDL-C. Táto nenaplnená medicínska potreba viedla k objavu monoklonálnych protilátok proti PCSK9, ktoré v rámci klinického skúšania, ale aj v reálnej klinickej praxi preukázali, že sú schopné redukovať LDL-C o viac ako 60 % **a** v kombinácii so statínovou liečbou **a** s ezetimibom môže dôjsť k zníženiu až o 85 %, **a** poskytujú ďalšie zníženie KV rizika u pacientov v sekundárnej prevencii s veľmi vysokým/vysokým rizikom. Treba si uvedomiť, že LDL-C predstavuje najdôležitejší modifikovateľný KV rizikový faktor.

Graf 1: 30-dňová mortalita po prijatí do nemocnice **pre** akútne IM (2007 **a** 2017)

Dánsko Holandsko Švédsko Poľsko Slovensko Rumunsko Írsko Taliansko Francúzsko Slovensko ČR Rakúsko Španielsko EÚ22 Belgicko Portugalsko Fínsko Luxemburg Malta Nemecko Litva Estónsko Lotyšsko Island Nórsko Švajčiarsko Spojené kráľovstvo

Vekovo štandardizovaná frekvencia/100 prijatí u dospelých vo veku ≥ 45 rokov 2007 2017

0 3,2 3,5 3,9 4,1 4,1 5,3 5,4 5,4 7,3 5,6 5,9 6,2 6,2 6,5 6,5 6,8 8,0 7,9 8,6 8,5 8,6 9,6 13,4 2,6 3,5 5,1 7,0



<https://stat.link/17xroq>

Graf 2: Vzťah medzi redukciou LDL-C (%) a výskytom KV príhod

P. M. Ridker a kol., Eur Heart J 2016; 37: 1373 - 1379

Frekvencia príhod/1000 paciento-rokov 11,2 Placebo 9,2 Bez redukcie/ zvýšenia 6,7 50 % redukcia 4,8 ≥ 50 % redukcia

Graf 3: Analýza perzistencie na hypolipidemickej liečbe počas 12 mesiacov (2017 – 2019)

LDL-cholesterol

Zdroj: IOVIA

ezetimib v kombinácii ezetimib v monoterapii statíny alirokumab evolokumab 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 100% 99% 72% 71% 64% 62%
58% 56% 54% 51% 50% 48% 96% 94% 92% 91% 92% 90% 91% 89% 89% 87% 88% 89% 86% 85% 82% 63% 60% 59% 54% 52%
50% 49% 47% 45%

Tab. 1: Rozdiely v odporúčaníach ESC/EAS z roku 2016 a 2019

Riziko Nízke Stredné Vysoké Veľmi vysoké 2016

< 3,0 mmol/l -50 % alebo < 2,6 mmol/l -50 % alebo < 1,8 mmol/l < 3,0 mmol/l

2019

< 2,6 mmol/l -50 % a < 1,8 mmol/l -50 % a < 1,4 mmol/l

LDL-C < 1,0 mmol/l

Tab. 2: Charakteristika pacientov v krajinách CEE, severnej a západnej EÚ

CEE Severná EÚ Západná EÚ (n = 2154) (n = 465) (n = 3269) Ženy, n (%)

1033 (48) 171 (37) 1271 (39)

Vek, priemer (SD)

64,3 (11) 66,9 (11) 64,3 (13)

sTK priemer (SD)

134,7 (15) 139,6 (20,3) 133,3 (17)

dTK priemer (SD)

79,4 (10) 76,6 (11) 77,3 (11) BMI, medián (Q1, Q3) 29 (26, 32) 26,6 (24, 29) 28,2 (25, 31) Hypertenzia, n (%) 1743 (81) 279 (60) 2116 (65) Diabetes mellitus, n (%) 826 (38) 131 (28) 1336 (41) CKD ≥ stupeň 3, n (%) 87 (4) 15 (3) 330 (10)

Fajčiari, n (%)

375 (17) 83 (18) 499 (15) CKD = chronické ochorenie obličiek

Graf 4: Dosiahnutie cieľových hladín LDL-C v jednotlivých krajinách CEE

cieľové hodnoty LDL-C 2016 cieľové hodnoty LDL-C 2019 Podiel pacientov dosahujúcich cieľovú hladinu (%) 44 24 Celkovo 49 24 ČR 51 26 Maďarsko 49 32 Poľsko 50 31 Rumunsko 45 18 SR 21 11 Ukrajina

Graf 5: Dosiahnutie cieľových hladín LDL-C v rôznych krajinách EÚ

Dosahovanie cieľového LDL-C z roku 2016

Podiel pacientov dosahujúcich cieľovú hladinu (%) 44 60 31 CEE (n = 1476) 56 73 44 Severná Európa (n = 287) 60 72 45 Západná Európa (n = 2349) 34

Dosahovanie cieľového LDL-C z roku 2019



24 37 13 CEE (n = 1476) 50 23 Severná Európa (n = 287) 40 54 22 Západná Európa (n = 2349)

Severná Európa = Dánsko a Švédsko, Západná Európa = Rakúsko, Belgicko, Francúzsko, Nemecko, Grécko, Írsko, Taliansko, Holandsko, Španielsko, Veľká Británia

Celkovo Primárna prevencia Sekundárna prevencia

Schéma: EVOPACS – dizajn štúdie

AKS (NSTEMI/NA, STEMI) n = 308 Randomizovaní 1 : 1 1 krajina, 7 centier v nemocnici (72 hodín)

Placebo s.c. 1x mesačne + atorvastatín 40 mg 1x denne (n = 153) Evolokumab s.c. 420 mg 1x mesačne + atorvastatín 40 mg 1x denne (n = 155)

8 týždňov Odbery vykonávané 1. deň, po 4 a 8 týždňoch Primárny endpoint Zmena LDL-C oproti východisku v 8. týždni Sekundárny endpoint Bezpečnosť a tolerabilita Inklúzne kritériá AKS (NSTEMI/NA 72 hodín, STEMI 24 hodín Hladiny LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l u pacienta na dosiaľ stabilnej vysoko intenzívnej statínovej liečbe ALEBO $\geq 2,3$ mmol/l u pacienta na dosiaľ stabilnej nízko alebo stredne intenzívnej statínovej liečbe ALEBO $\geq 3,2$ mmol/l u pacienta bez predošlej statínovej liečby alebo aktuálne bez stabilnej statínovej liečby

NSTEMI = infarkt myokardu bez elevácie ST-segmentu; STEMI = infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu; NA = nestabilná angina pectoris 1. K. C. Koskinas a kol., Clinical Cardiology 2018; 41: 1513 - 1520. 2. K. C. Koskinas a kol., JACC, [published online ahead of print August 31, 2019], <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010>

Tab. 1: Východiskové demografické parametre a KV rizikové faktory boli vyrovnané

Evolokumab (n = 155) Placebo (n = 153) Vek (roky)

60,5 \pm 12 61,0 \pm 10,7

Mužské pohlavie, n (%)

128 (83) 123 (80)

Body mass index (kg/m²)

26,9 \pm 4,0 27,8 \pm 3,9

Diabetes mellitus, n (%)

23 (15) 24 (16)

Liečenie inzulínom

1 (1) 6 (4)

Arteriálna hypertenzia, n (%)

79 (51) 85 (56)

Aktívni fajčiari, n (%)

64 (41) 46 (30)

Predošlý infarkt myokardu, n (%)

24 (15) 19 (12)

Predošlá PCI, n (%)

25 (16) 23 (15)

Predošlý CABG, n (%)

5 (3) 4 (3) Periférne arteriálne ochorenie, n (%) 4 (3) 4 (3) Anamnéza NCMP, n (%)



2 (1) 0 (0)

Anamnéza TIA, n (%)

5 (3) 0 (0)

Anamnéza malignity, n (%)

13 (8) 10 (7) 15 % pacientov v evolokumabovej skupine malo predošlý IM **a** 3 % mali PAO

PCI = perkutánna koronárna intervencia; CABG = koronárny arteriálny bypass; TIA = tranzitórny ischemický atak; IM = infarkt myokardu; PAO = periférne arteriálne ochorenie K. C. Koskinas **a** kol., JACC [published online ahead of print August 31, 2019]. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010>

Tab. 2: Väčšina zaradených pacientov nemala predošlú statínovú liečbu

Evolokumab (n = 155) Placebo (n = 153) Statínová liečba **a**, n (%) Bez statínu

124 (80) 117 (76) Nízko alebo stredne intenzívny statín 13 (8) 22 (14) Vysoko intenzívny statín b

18 (12) 14 (9)

Liečba ezetimibom, n (%)

6 (4) 9 (6)

a Stabilná (nezmenená) počas posledných ≥ 4 týždňov pred zaradením do štúdie, b atorvastatín ≥ 40 mg, rosuvastatín ≥ 20 mg alebo simvastatín 80 mg.

K. C. Koskinas **a** kol., JACC [published online ahead of print August 31, 2019]. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010>

Tab. 3: Východiskové typy príhod AKS v jednotlivých skupinách

Evolokumab (n = 155) Placebo (n = 153) Čas nástupu príznakov ≥ 24 h, n (%)

100 (65) 90 (59)

AKS príhoda slúžiaca na zaradenie, n (%) NSTEMI-AKS

88 (57) 107 (70)

STEMI

67 (43) 46 (30)

Graf 1: Percentuálna zmena LDL-C vo 4. týždni sa udržala do 8. týždňa

Priemerná zmena LDL-C oproti východisku (%)

4. týždeň

Placebo Evolokumab -38 % -77,4 % $p < 0,001$

8. týždeň

Placebo Evolokumab -35,4 % -77,1 % $p < 0,001$

Percentuálna zmena LDL-C oproti východisku bola v 8. týždni 77 % v evolokumabovej **a** 35 % v placebovej skupine

K. C. Koskinas **a** kol., JACC [published online ahead of print August 31, 2019]. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010>

Tab. 4: Analýza podskupín ukazuje vplyv absencie predchádzajúcej statínovej liečby na rozdiel v znížení LDL-C medzi skupinami

Evolokumab (n = 155) n Priemer \pm SD Placebo (n = 152) n Priemer \pm SD Priemerný rozdiel vypočítaného LDL-C (95 % CI) Celkovo

132 -77,1 \pm 15,8 145 -35,4 \pm 26,6 -40,7 (-45,2 až -36,2) $< 0,001$



Východiskový statín

< 0,001

áno

26 -63,9 ± 24,8 34 -8,1 ± 30,8 -55,8 (-70,1 až -41,6) < 0,001

nie

106 -80,3 ± 10,5 111 -43,8 ± 18,5 -36,5 (40,5 až -32,5) < 0,001 -80 -60 -40 20 0

Analýza podskupín ukázala väčšie percentuálne zníženie vo vypočítanom LDL-C pri evolokumabe oproti placebo u pacientov, ktorí mali východiskovú statínovú liečbu

K. C. Koskinas [a](#) kol., JACC [published online ahead of print August 31, 2019]. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010>

Graf 2: Štúdiá EVOPACS - dosahovanie odporúčaných hladín LDL-C u pacientov s AKS

Podiel pacientov (%)

LDL-C 1,8 mmol/l

37,6 % Placebo 95,7 % Evolokumab Podiel pacientov (%)

LDL-C 1,4 mmol/l

10,7 % Placebo 90,1 % Evolokumab

K. C. Koskinas [a](#) kol., ESC 2019, Paris; K. C. Koskinas [a](#) kol., JACC. [published online ahead of print August 31, 2019]. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010>; F. Mach [a](#) kol., Eur J Heart. [published online ahead of print August 31, 2019], <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

Tab. 5: Sekundárny endpoint – bez nových bezpečnostných nálezov

Evolokumab (n = 155) Placebo (n = 152) p-hodnota Akýkoľvek nežiaduci účinok

78 (50,3) 77 (50,7) 0,72

Závažný nežiaduci účinok

12 (7,7) 11 (7,2) 0,84

Nežiaduci účinok s následkom prerušenia liečby štúdiovým liekom 2 (1,3) 3 (2,0) 0,65

K. C. Koskinas [a](#) kol., ESC 2019, Paris; K. C. Koskinas [a](#) kol., JACC. [published online ahead of print August 31, 2019]. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010>

Nestabilita je daná tenkou fibróznou čiapočkou plátu

Graf 1: Výskyt rekurentných príhod u pacientov s AKS

1. rekurentná KV príhoda v čase, podľa typu príhody (neadjustované)

KV úmrtie IM CMP Príhody (%) 0 200 400 600 800 1000 Dni

C. N. Hess [a](#) kol., Am Heart J 2017; 187: 194 – 203

Obr.: OCT analýza

Lipidy (pool) Lipidy (pool) FCT Fibrózna čiapka Lipidový oblúk Vodiaci katéter

Tab. 1: Východiskové demografické ukazovatele [a](#) užívanie statínov

Charakteristika Placebo Evolokumab (n = 81) (n = 80) Vek



60,2 60,9

Mužské pohlavie

67,9 % 75,0 %

BMI kg/m²

28,0 28,2

Diabetes

17,3 % 16,3 %

Fajčenie

59,3 % 58,8 % Predošlé užívanie statínov > 4 týždne 24,4 % 23,2 % Užívanie statínov v štúdiu (pri skríningu) 96,3 % 93,8 % Vysoko dávkované 82,7 % 78,8 % Stredne dávkované 13,6 % 13,8 % Nízko dávkované

0 % 1,3 %

Graf 2: Zmeny v hladine LDL-C

LDL-C (mg/dl) Vstupný Po liečbe 142,1 87,2 Placebo 140,4 28,1 Evolokumab 140 mg/dl = 3,6 mmol/l, 87 mg/dl = 2,25 mmol/l, 28 mg/dl = 0,72 mmol/l

V skupine s pridaným evolokumabom bol pokles LDL-C oveľa výraznejší

Tab. 2: Východiskové merania OCT

Placebo (n = 81) Evolokumab (n = 80) Minimálne FCT (μm)

54,6 56,6

Priemerné minimálne FCT (μm)

133,6 142,3 Maximálny lipidový oblúk - lipid arc (o) 224,8 230,2 FCT < 65 μm

71,6 % 77,5 %

Plát bohatý na lipidy*

91 % 90 % *plát bohatý na lipidy definovaný ako 3 za sebou nasledujúce zobrazenia s FCT ≤ 120 μm a lipidovým oblúkom > 90o

Graf 3: Minimálna hrúbka fibróznej čiapočky

Zmena FCT (μm) +21,5 Placebo + 42,7 Evolokumab p = 0,015

Graf 4: Percentuálna zmena minimálnej hrúbky fibróznej čiapočky

Percentuálna zmena +44,3 Placebo +81,8 Evolokumab p = 0,04

Graf 5: Zmena priemernej minimálnej hrúbky fibróznej čiapočky

Zmena FCT (μm) +29,8 Placebo +62,3 Evolokumab p = 0,02

Graf 6: Maximálna veľkosť lipidového oblúka

Zmena lipidového oblúka (stupne) Placebo

-31,4

p = 0,04 Evolokumab

-57,5



Graf 7: Pacienti na liečbe s minimálnou FCT < 65 µm

Percentuálne zastúpenie pacientov 30,2 % Placebo p = 0,02 12,5 % Evolokumab

Tab. 3: Dáta z plátu bohatého na lipidy

Placebo (n = 81) Hodnota p Evolokumab (n = 80) Minimálna FCT (µm) Východisko (µm)

52,2 53,7

Absolútna zmena (µm)

+24,6 +40,6 0,04

Maximálny lipidový oblúk (o) Východisko (o)

229,9 238,1

Absolútna zmena (o)

-31,9 -61,9 0,02

Dĺžka lipidového jadra (mm) Východisko (mm)

14,0 15,0

Absolútna zmena (mm)

-3,3 -5,8 0,02

Pre LDL-C platí: čím skôr **a** čím nižšie, tým lepšie

Graf 1: 5-ročná mortalita – PAO versus iné ochorenia

5-ročná mortalita (%) 1,4 Karcinóm prostaty1 10 PAO2 10,3 Karcinóm prsníka1 20,8 Akútne IM3 23 PAO **a** DM2 35,1 KRK1 40 NCMP4 50 CLI5 CLI = kritická končatinová ischémia; DM = diabetes mellitus; IM = infarkt myokardu; NCMP = náhla cievna mozgová príhoda, KRK = kolorektálny karcinóm

1. Surveillance, Epidemiology, and Ends Results. Cancer statistics review. 5-year survival data through 2013. <http://seer.cancer.gov>. Accessed November 2017; 2. T. Mueller **a** kol., J Vasc Surg 2014; 59: 1291 - 1299; 3. I. R. Beta **a** kol., Can J Cardiol 2006; 22: 399 - 404; 4. S. Koton **a** kol., JAMA 2014; 312: 259 - 268; 5. M. Teraa **a** kol., J Am Heart Assoc 2016; 5: e002938

Graf 2: Pacienti s PAO majú najvyššie riziko celkovej mortality medzi pacientmi s KV ochoreniami

Celková mortalita (%)

Počet v riziku Len KCHS Len CVO Len PAO Pacient s izolovaným PAO mal v troch rokoch o 28 % vyššie riziko mortality ako pacient s KCHS **a** o 15 % vyššie ako pacient s anamnézou NCMP Retrospektívna kohortová štúdia

Len KCHS* HR: 1,0 Len CVO HR 1,13 Len PAO HR 1,28

155 093 35 587 21 591

Rok sledovania

140 952 32 289 18 818

2

130 480 29 801 16 695

3

115 730 26 223 14 083



*KCHS: predošlá diagnóza infarktu myokardu alebo koronárnej choroby srdca, alebo koronárnej revaskularizácie. HR = hazard ratio; PAO = periférne artériové ochorenie; NCMP = náhla cievna mozgová príhoda; CVO = cerebrovaskulárne ochorenie L. D. Colantino **a** kol., J Am Coll Cardiol 2020; 76: 251 - 264

Znižovanie hladín LDL-C vlastne nemá, čo sa týka benefitov, dolnú hranicu

Graf 3: Štúdia FOURIER - KV úmrtie, IM alebo NCMP u pacientov s/bez PAO

KV úmrtie, IM alebo NCMP (%) Placebo Evolokumab

PAO (n = 3642) 27 % RRR HR 0,73 (95 % CI 0,59 – 0,91) p = 0,0040 13,0 % PAO 3,5 % ARR NNT 29 9,5 %

2,5 r

Bez PAO 7,6 % 1,4 % ARR 6,2 % NNT 2,5 r 72 Bez PAO (n = 23 922) HR 0,81 (95 % CI 0,73 – 0,90) p = 0,001 p-interakcia = 0,41

0 90 180 270 360 450 540 630 720 810 900 Dni od randomizácie

M. P. Bonaca **a** kol., Circulation 2018; 137: 338 – 350

Graf 4: Štúdia FOURIER - MACE alebo MALE u pacientov s/bez PAO

MACE alebo MALE (%) Placebo Evolokumab

PAO (n = 3642) HR 0,73 15,0 % (95 % CI 0,60 – 0,88) p = 0,0014 10,9 % 7,8 % 6,3 % PAO 4,1 % ARR NNT 25 Bez PAO 1,5 % ARR NNT 67 Bez PAO (n = 23 922) HR 0,80 (95 % CI 0,72 – 0,89) p = 0,001 p-interakcia = 0,39

0 90 180 270 360 450 540 630 720 810 900 Dni od randomizácie

M. P. Bonaca **a** kol., Circulation 2018; 137: 338 - 350

Graf 5: Štúdia FOURIER – MACE **a** MALE u pacientov s PAO **a** bez IM alebo NCMP

MACE alebo MALE (%) Placebo Evolokumab

PAO (bez IM/CMP, n = 1505) 48 % RRR HR 0,52 (95 % CI 0,35 – 0,76) p = 0,0006 PAO 6,3 % ARR NNT 2,5 r 16 12,8 % 6,5 %

90 180 270 360 450 540 630 720 810 900 Dni od randomizácie

M. P. Bonaca **a** kol., Circulation 2018; 137: 338 - 350

Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové hladiny LDL-C (%) Placebo + statín

90,7 17,9

1,8 mmol/l

4. týždeň

Evolokumab + statín

90,1 17,0

1,8 mmol/l

12. týždeň 87,0 18,0

Graf 2: Štúdia FOURIER – cieľové hladiny LDL-C sa dosiahli skoro **a** počas liečby pretrvávali

1,8 mmol/l

48. týždeň

M. S. Sabatine, NEJM 2017; 376: 1713 - 1722

Graf 1: Štúdia FOURIER – dosiahnutie cieľových hladín LDL-C u pacientov s čerstvým IM po pridaní evolokumabu do liečby



Podiel pacientov, ktorí v 4. týždni dosiahli cieľové hladiny LDL-C (%)

91,7 18,2

1,8 mmol/l

ACC/AHA

Čerstvý IM (≤ 12 mesiacov) (n = 5454)

83,8 4,5

1,4 mmol/l Evolokumab + statín Placebo + statín

63,8 0,3

1,0 mmol/l

ESC/EAS Odporúčané hladiny LDL-C

ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; EAS = European Atherosclerosis Society; ESC = European Society of Cardiology; IM = infarkt myokardu; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 1. S. M. Grundy **a** kol., J Am Coll Cardiol 2019; 73: e285 – e350. 2. F. Mach **a** kol., Eur Heart J 2020; 41 (1): 111 – 188. 3. B. Gencer **a** kol., JAMA Cardiol 2020 doi: 10.1001/jamacardio.2020.0882

Graf 3: Štúdia HEYMANS – dosiahnuté hladiny LDL-C

Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové hladiny LDL-C (%) LDL-C 1,8 mmol/l LDL-C 1,4 mmol/l 71 % (n = 1185) 58 % (n = 968) Celkovo (n = 1669) 80 % (n = 792) 67 % (n = 663) S východiskovou liečbou statínom **a**/alebo ezetimibom (n = 990) 57 % (n = 387) 43 % (n = 292) Bez východiskovej liečby statínom alebo ezetimibom (n = 679)

Pacienti liečení evolokumabom v kombinácii so statínom \pm ezetimibom dosiahli vo vysokom percente cieľové hladiny LDL-C

K. K. Ray **a** kol., Does Evolocumab Use in Europe Match the 2019 ESC/EAS Lipid Guidelines? Results from the HEYMANS Study. Oral Presentation Presented at ESC 2020

Tab. 1: Evolokumab – indikačné obmedzenia

Pacienti s nonFH alebo zmiešanou dyslipidémiou S vysokým rizikom KV príhody LDL-C ≥ 4 mmol/l

a ktorí majú invazívnym alebo neinvazívnym vyšetrením (napr. koronarografia, záťažová echokardiografia, USG) dokumentované KV ochorenie:

AKS (predchádzajúci IM alebo nestabilná AP vyžadujúca hospitalizáciu) chronická ICMS ischemická NCMP PAO revaskularizačné výkony na koronárnych (PCI alebo CABG) **a** ostatných artériách)

S veľmi vysokým rizikom KV príhody LDL-C $\geq 3,5$ mmol/l

t. j. pacienti s najmenej dvomi predchádzajúcimi KV príhodami alebo polyvaskulárnym ochorením

<http://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/DecisionDetails/4365>

Tab. 2: Evolokumab – indikačné obmedzenia

S vysokým rizikom KV príhody LDL-C $\geq 3,5$ mmol/l

a ktorí majú invazívnym alebo neinvazívnym vyšetrením (napr. koronarografia, záťažová echokardiografia, USG) dokumentované KV ochorenie:

AKS (predchádzajúci IM alebo nestabilná angína pectoris vyžadujúca hospitalizáciu) chronická ICMS ischemická NCMP periférne artériové ochorenie revaskularizačné výkony na koronárnych (PCI alebo CABG) **a** ostatných artériách

PACIENTI S FH S veľmi vysokým rizikom KV príhody LDL-C $\geq 3,5$ mmol/l

t. j. pacienti s najmenej dvoma predchádzajúcimi KV príhodami alebo polyvaskulárnym ochorením



Bez KV ochorenia, u ktorých pretrváva hladina LDL-C ≥ 5 mmol/l

<http://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/DecisionDetails/4365>

doc. Goncalvesová

Obr.: Mortalita na ischemickú chorobu srdca v roku 2017

Aj na Slovensku došlo od roku 2000 k poklesu úmrtnosti na KV ochorenia

Výskyt na 100 000 obyv.

(vekovo štandardizované) 1 – 100 101 – 200 201+

EÚ 120

193

Kedy ovplyvniť LDL-C u pacientov s AKS – zmena paradigmy na prevenciu ďalšej príhody

Autor: MUDr. Alena Mosnárová, CSc.



NOVO diaSPEKTRUM 100 rokov inovácií aj na Slovensku [↗](#)

☐ 27. 1. 2022, Zdroj: **Kompendium medicíny**, Strán: 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, Vydavateľ: **MAFRA Slovakia, a.s.**, Autor: **Denisa Semková**, Sentiment: **Negatívny**, Téma: **Fakulty a ústavy UPJŠ**, Kľúčové slová: **Lekárska Fakulta UPJŠ**

Dosah: 14 000 GRP: 0,31 OTS: 0,00 AVE: 36016 Eur

Rubrika: NOVO diaSPEKTRUM

V prostredí hotela Park Inn by Radisson Danube Bratislava sa v dňoch 5. a 6. novembra 2021 uskutočnilo odborné podujatie zamerané na históriu a nové trendy v liečbe diabetes mellitus (DM). Garanciu nad podujatím prevzali Slovenská diabetologická spoločnosť a Slovenská diabetologická asociácia, podporila ho spoločnosť Novo Nordisk Slovakia s.r.o. Bohatý program tvorilo 7 prednášok renomovaných odborníkov a 8 workshopov.

100 rokov inzulínu a inovácií v diabetológii

Ako uviedol doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD. (SchronerMED, s.r.o., Moldava nad Bodvou, Klinika geriatrickej a ošetrovateľskej UPJŠ LF a VŠOÚG sv. Lukáša, n.o., Košice), diabetológia je veľmi dynamicky sa rozvíjajúci odbor. V málokterom odbore internej medicíny je toľko nových poznatkov, liekov (ktoré sa dostali dokonca aj na klinické použitie) a nových technológií ako práve v diabetológii. Milníkom v diabetológii je objavenie inzulínu v roku 1921. Frederick Banting a Charles Best, vedci z Toronta, úspešne extrahovali inzulín z pankreasu psa a otestovali jeho účinok, čím poskytli nádej ľuďom s DM. Tomuto objavu v roku 1921 prechádzali iné veľmi významné objavy, dodala doc. MUDr. Katarína Rašlová, CSc. (Ústav výživy, FOaZOŠ, SZU v Bratislave, Koordinačné centrum pre familiárne hyperlipoproteinémie, SZU v Bratislave). V roku 1889 Oskar Minkowski a Joseph von Mering zistili, že odstránením pankreasu u experimentálnych psov sa vyvinuli príznaky DM a zvieratá čoskoro uhynuli. To ich viedlo k záveru, že pankreas je miestom, kde sa vyrábajú tzv. pankreatické látky (inzulín). Neskôr zistili, že miesto, kde sa tieto substancie tvoria, sú ostrovcy, ktorým dali názov po ich objaviteľovi Paulovi Langerhansovi. V roku 1910 Edward Albert Sharpey-Shafer vyslovil predpoklad, že v pankrease ľudí s DM chýba iba jedna chemikália, ktorú nazval „chemický inzulín“ podľa latinského slova insula, čo znamená ostrov. O 11 rokov neskôr - v roku 1921 Frederick Banting a jeho dvaja mladí asistenti Best a Noble pod vedením prof. Johna Jamesa Rickarda Macleoda prišli na to, ako izolovať inzulín z pankreasu psa. Vyriešili problém, ktorému dovtedy vedci čelili, a to ako oddeliť extrakt z Langerhansových ostrovov od zvyšku exokrinného tkaniva pankreasu. Uzavreli pankreatické kanáliky technikou navrhnutou Bantingom, čím spôsobili degeneráciu exokrinného tkaniva pankreasu a získali tkanivo, ktoré produkovalo inzulín. S týmto tekutým extraktom prvýkrát v histórii medicíny našli spôsob kontroly glykémie u diabetických zvierat. V spolupráci s Jamesom Collipom získali čistý inzulín z pankreasu kravy.

Prvá prednáška o objave inzulínu sa na ústave **lekárskej fakulty** konala 14. novembra 1921 v deň Bantingových narodenín. Publikácie o objave lieku na liečenie DM vyšli v rokoch 1922 a 1923. Nobelova cena za objav inzulínu bola udelená Macleodovi a Bantingovi v roku 1923. S tým sa začali aj problémy okolo objavu. Banting sa rozdelil o svoju časť s Bestom, Macleod s Collipom. Až do nedávnej minulosti prevládala názor (šírený pravdepodobne Bantingom), že Macleod nemal žiadne zásluhy na objave inzulínu. Novšie analýzy tvrdia, že bez odborných rád prof. Macleoda by Banting a Best nemohli byť úspešní a bez Collipa by nebolo možné vyriešiť čistenie a výrobu inzulínu, povedal doc. Schroner. Doc. Rašlová doplnila, že nezávisle od Bantina a Besta izoloval inzulín aj rumunský fyziológ Nicolas Paulescu. Napriek tomu, že jeho článok vyšiel v renomovanom vedeckom časopise v roku 1921, jeho priorita dlho nebola uznaná. Zásluhu na jeho posmrtnom uznaní mal prof. Rolf Luft a náš prof. Rudolf Korec.

V roku 1922 sa 14-ročný Leonard Thompson stal prvým človekom s DM, ktorý bol liečený inzulínom.

Po podaní injekcií Bantingovho a Bestovho extraktu (opísaného ako hustý hnedý hlien) klesla Leonardovi hladina cukru v krvi, uviedol doc. Schroner. Prvá spoločnosť, ktorá začala vyrábať inzulín, bola spoločnosť Eli Lilly. V roku 1923 v Škandinávii spoločnosť Nordisk Insulinlaboratorium začína komerčne vyrábať inzulín po tom, čo manželka August a Marie Kroghovci priniesli z Kanady do Dánska techniku jeho extrakcie a čistenia. Zaujímavé je, že vo vtedajšom mladom Československu začali inzulín vyrábať v roku 1926. Dôležitým objavom bolo objavenie NPH inzulínu v roku 1946. Inzulín s predĺženým účinkom objavil dánsky vedec Hans Christian Hagedorn, ľudia s DM tak potrebovali menej injekcií inzulínu, uviedla doc. Rašlová. Ako povedal ďalej doc. Schroner, v 60. rokoch 20. storočia už bolo jasné, že existuje viacero typov DM a že najrozšírenejší je DM 2. typu. Inovácie v oblasti liekov sa zameriavajú na riešenie odlišných charakteristík rôznych typov DM a zanedlho sú uvedené prvé lieky špeciálne na liečbu DM 2. typu. V roku 1970 sa vyšetrenie glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c}) stáva hlavným nástrojom na hodnotenie kompenzácie DM v klinickej praxi a k dispozícii je prvý prenosný glukomer, poznamenala doc. Rašlová.

V roku 1983 bola na trh uvedená prvá „mini“ inzulínová pumpa. Inzulínové pumpy, ktoré sa prvýkrát vyvinuli v 60. rokoch 20. storočia, sa stali bežne dostupnými v 80. rokoch 20. storočia. Inzulín sa tak ľuďom s DM mohol podávať počas celého dňa podľa potreby. Odvtedy je vývoj inzulínových púmp obrovský, uviedol doc. Schroner. Veľkým prínosom bolo uvedenie prvého inzulínového pera v roku 1985, uviedla doc. Rašlová. V roku 1996 bola uvedená prvá generácia inzulínových analógov. Inzulínové analógy – rad rýchlo pôsobiacich, dlhodobo pôsobiacich a vopred zmiešaných prípravkov – sú vytvorené tak, aby lepšie napodobňovali model uvoľňovania inzulínu v tele. Analógové inzulíny majú modifikácie, ktoré zabezpečujú predvídateľnejšiu absorpciu, čo uľahčuje plánovanie času jedla, zabraňuje nízkej hladine cukru v krvi a znižuje riziko nárastu hmotnosti. Doc. Schroner doplnil, že ďalšími objavmi týkajúcimi sa inzulínovej liečby boli: prečítanie poradia aminokyselín v molekule inzulínu Frederickom Sangerom v roku 1953, za čo získal Nobelovu cenu v roku 1958; objav a zavedenie rádioimunologických metód na stanovenie inzulínu a iných peptidových hormónov Rosalynou Yalowovou a Solomonom



Bersonom v roku 1959, za čo získali Nobelovu cenu v roku 1977. Bývalá prednostka Ústavu patofyziológie **Lekárskej fakulty** v Košiciach doc. MUDr. Anna Šofranková, CSc. bola začiatkom 70. rokov 20. storočia na študijnej ceste v USA u Yalowovej **a** Bersona **a** bola priekopníčkou RIA metód v našej krajine.

V roku 1999 bol schválený prvý profesionálny systém kontinuálneho monitorovania glukózy (CGM), uviedla doc. Rašlová. Prvá GLP-1 liečba DM 2. typu bola zavedená v roku 2005. Zavedením agonistov GLP-1 receptorov **a** neskôr inhibítorov SGLT-2 sa starostlivosť o DM 2. typu posunula nad rámec kontroly hladiny cukru v krvi. Lieky triedy GLP-1 znižujú hladinu cukru v krvi tým, že zvyšujú prirodzenú sekréciu inzulínu **a** zároveň znižujú chuť do jedla **a** príjem potravy. Štúdie ukazujú, že agonisty GLP-1 receptorov **a** SGLT-2 inhibítory majú ďalšie priaznivé účinky na orgány, ako sú srdce **a** pečeň. Ako povedal ďalej doc. Schroner, v roku 2010 bola uvedená nová generácia inzulínových analógov. Inzulínové analógy novej generácie ponúkajú väčšiu flexibilitu **a** znižujú každodennú záťaž pri starostlivosti o DM. Mimoriadne dlho pôsobiace inzulíny znižujú počet injekcií **a** riziko hypoglykémie tým, že sa liek uvoľňuje veľmi pomaly, zatiaľ čo inzulíny s veľmi rýchlym účinkom ponúkajú pohodlie tým, že znižujú potrebu plánovania času jedla. V roku 2019 bol zaregistrovaný prvý perorálny agonista GLP-1 receptorov na DM 2. typu, doplnila na záver doc. Rašlová.

Aké sú glykemické ciele liečby DM **a** čo nám bráni ich dosiahnuť?

doc. Martinka

Doc. MUDr. Emil Martinka, PhD. (NEDÚ n.o., Ľubochňa) na úvod zdôraznil, že glykemická kontrola zostáva kľúčovým cieľom liečby DM.

Mení sa len pohľad, ako **a** čím tento cieľ dosiahnuť. Glykemická kontrola je faktor vplývajúci na: kvalitu života pacienta; akútne komplikácie; rozvoj mikrovaskulárnych komplikácií; rozvoj **a** priebeh makrovaskulárnych komplikácií. Pretrvávajúcim otáznikom je intenzita glykemickej kontroly u pacientov s prítomným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením (AS KVO) **a** srdcovým zlyhávaním (SZ), pretože príliš intenzívna glykemická kontrola by mohla zvyšovať riziko SZ **a** úmrtia. Preto je potrebné cieľové hodnoty parametrov glykemickej kontroly individualizovať. Najprísnejšie sú **pre** pacientov s novozisteným, resp. krátkotrvajúcim DM (< 4 až 6 rokov), pacientov mladších, bez komplikácií, bez KVO, bez významnejších komorbidít. Naopak, u pacientov vo vyššom veku, s dlhšie trvajúcim DM, s komplikáciami, s prekonaným KVO, s komorbiditami sú cieľové hodnoty parametrov glykemickej kontroly menej prísne. Cieľové hodnoty parametrov glykemickej kontroly je potrebné individualizovať aj v závislosti od použitej terapeutickú stratégie. Je rozdiel medzi tým, či sa použijú moderné terapeutické stratégie alebo staré terapeutické stratégie (tab.). Čím je antidiabetikum potentnejšie, čím má komplexnejší antihyperglykemický efekt, fyziologickejší spôsob účinku, nižšie riziko hypoglykémie, nižšie riziko prírastku na hmotnosti, nižšie riziko variability glykémii, komplexnejší metabolický efekt, preukázanejší efekt na morbiditu **a** mortalitu, nižší individuálny škodlivý efekt, čím je lepšia spolupráca, edukácia **a** adherencia pacienta k liečbe, čím je lepšia dostupnosť lieku, čím je lepšie **a** komplexnejšie monitorovanie glykémii, tým je lepšia glykemická kontrola.

Slovenská diabetologická asociácia (SDiA) **a** Slovenská diabetologická spoločnosť (SDS) nedávno publikovali odporúčania **pre** liečbu pacientov s DM 2. typu (DM2).

Odporúčania okrem iného zdôrazňujú hierarchiu používania terapeutických skupín v kontinuu súčasných poz natkov. Tie rovnako ako medzinárodné odporúčania ADA/EASD (American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes) považujú za prvú voľbu farmakoterapie metformín (MET). Voľbou do dvojkombinácie s MET sú na prvom mieste buď agonisty GLP-1 receptorov (**a**GLP-1R) alebo inhibítory SGLT2 (SGLT2i). Jedine v prípade, že tieto lieky nie je možné použiť z dôvodu kontraindikácie alebo intolerancie, sú na druhom mieste inhibítory DPP4 (DPP4i). Na treťom mieste je sulfonylurea (SU) alebo inzulín, **a** až na štvrtom mieste sú agonisty PPARγ (PPARγ-A), ktoré sú rezervované **pre** určité špeciálne skupiny pacientov.

aGLP-1R sú ideálnou voľbou do včasnej kombinácie s MET u všetkých pacientov s DM2, pokiaľ nie sú kontraindikované alebo netolerované. V porovnaní s inými farmakami prejavujú lepší efekt na kontrolu glykémie pri nízkom riziku hypoglykémie. Poskytujú tiež lepší efekt na kontrolu hmotnosti, krvného tlaku, lipidov, parametrov chronického subklinického zápalu, oxidačného stresu **a** ďalších rizikových faktorov. **a**GLP-1R sú nielen KV **a** renálne bezpečné, ale poskytujú KV **a** renálne benefity, **a** to aj u pacientov s veľmi dobrou kontrolou hlavných rizikových faktorov, čím vedú k redukcii vysokého reziduálneho KV rizika. Semaglutid je predstaviteľom tejto skupiny s vynikajúcimi parametrami ovplyvnenia HbA_{1c} až o -1,8 %, telesnej hmotnosti o -6,5 1c kg **a** s potvrdeným KV prínosom. Iné skupiny antidiabetík nemajú oproti **a**GLP-1R **a** SGLT2i žiadne medicínske výhody. Pri mnohých je zvýšené riziko KV morbiditu **a** mortality, prírastku na hmotnosti aj hypoglykémie. Odporúčania SDiA/SDS na rozdiel od EASD/ADA 2020 odporúčaní nevyčleňujú podskupiny zamerané na hypoglykémii **a** prírastok na hmotnosti, keďže ide o cieľ u všetkých pacientov. Optimálnou voľbou k monoterapii MET alebo k dvojkombinácii MET + SU je pridanie **a**GLP-1R. Čo však v prípade, keď pridanie **a**GLP-1R už nevedie k dostatočnej glykemickej kontrole?

V takomto prípade sa **a**GLP-1R nevysadzujú (ak nie sú kontraindikácie alebo intolerancia)! Odporúča sa pridať bazálny analóg inzulínu (MET + (SU) + **a**GLP-1R + bazálny analóg inzulínu). Pokračovať je možné pridaním prandiálneho analógu inzulínu (MET + (SU) + **a**GLP-1R + bazálny analóg inzulínu + prandiálny analóg inzulínu). Tento postup preferujú aj ADA/EASD odporúčania.

Ktorý bazálny inzulín je najlepší? Najlepší je vždy ten, ktorý pacientovi zabezpečuje najlepšiu glykemickú kontrolu. Je to inzulín, ktorý má čo najnižšie riziko hypoglykémie a čo najnižšiu variabilitu účinku. Benefitom je potvrdená KV bezpečnosť a nezávislosť účinku od poruchy renálnych funkcií. Tieto vlastnosti majú bazálne analógy 2. a 3. generácie (detemir, degludek). Detemir má: nízku variabilitu účinku; nízke riziko prírastku na hmotnosti, resp. redukciu hmotnosti; nižšie riziko hypoglykémie; kinetiku účinku, ktorá predstavuje ideálnu voľbu pri riešení hyperglykémii nadránom, ráno a po raňajkách („down fenomén“). Degludek má: nízku variabilitu účinku; nízke riziko hypoglykémie; vyrovnanú kinetiku účinku bez minimálnych a maximálnych; potvrdenú KV bezpečnosť; na kinetiku účinku nemá vplyv pokles renálnych funkcií.

Čo v prípade, keď liečba bazálnym inzulínom začala skôr ako liečba aGLP-1R? Donedávna sa odporúčalo pridanie prandiálneho inzulínu (1 – 3 podania) k bazálnemu inzulínu alebo prechod na bifázický inzulín v 2 podaniach.

V súčasnosti sa preferuje pridanie aGLP-1R k bazálnemu inzulínu, resp. prechod na fixnú kombináciu bazálny inzulín/aGLP-1R (schéma 1). Intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom prechodom na fixnú kombináciu bazálny inzulín/aGLP-1R (IDegLira) má celý rad výhod: podanie 1-krát denne; menej časté selfmonitorovanie; voľnejší čas aplikácie lieku; menej striktné prepočítavanie obsahu sacharidov v potrave a časového režimu jedál; menej nárokov na riešenie fyzickej aktivity; menšie riziko vynechania a omylov; nižšie dávky inzulínu aj aGLP-1R oproti samostatným podaniam; menej stresujúca liečba; nižšie riziko hypoglykémie a prírastku na hmotnosti; potenciálny kardioprotektívny a nefropotektívny účinok.

Čo v prípade, keď je potrebná kompletná substitučná liečba inzulínom? Odporúča sa pridanie prandiálneho inzulínu, a to u pacientov: s nízkou hladinou C-peptidu (DM1); s DM1 – LADA; s DM2 v štádiu redukovanej a relatívne nedostatočnej sekrécie inzulínu (po 15 – 20 rokoch); s DM2, keď iné možnosti glykemickej kontroly nie sú dostatočné alebo možné (kontraindikácia, intolerancia, nedostatočný účinok a iné). Pri liečbe inzulínom je vždy snaha napodobniť fyziologickú dynamiku sekrécie inzulínu. Rýchlejší inzulín aspartát má rýchlejší začiatok účinku, vyšší vrchol, lepší efekt na včasnú postprandiálnu glykémiu (PPG). Rôzne štúdie uvádzajú vyšší podiel v parametri TIR (time in range; čas strávený počas dňa s koncentráciou glukózy v cieľovom rozsahu) a nižší podiel v parametri TBR (time bellow range; čas strávený počas dňa s koncentráciou glukózy pod cieľovým rozsahom). V ostatných parametroch bola zaznamenaná non-inferiorita, čiže liek nemá žiadne nevýhody.

Čo v prípade, keď je pacient už liečený viacerými podaniami inzulínu? Väčšina pacientov na intenzívnej liečbe inzulínom (IIT) má zachovanú vlastnú sekréciu inzulínu. Pri depotnom podávaní subkutánneho inzulínu sa využíva nefyziologická cesta inzulínu (namiesto pečene – periféria periféria – pečene). Odporúča sa de-intenzifikácia, resp. simplifikácia liečby inzulínom vo viacerých podaniach prechodom na fixnú kombináciu bazálny inzulín/aGLP-1R (napr. IDegLira) – schéma 2. Mnohí pacienti sú liečení bifázickým inzulínom v 2 podaniach. Aj tu sú efektívne inovácie. Prvý pravý bifázický analóg (IDegAsp), ktorý je zložený z bazálneho analógu (inzulín degludek) a prandiálneho analógu (inzulín aspartát), tzv. koformulácia inzulínu, má tieto výhody: dlhší účinok bazálnej zložky, čo umožňuje podanie 1-krát denne; nižšie riziko hypoglykémie počas noci; lepšia kontrola glykémie nalačno; nižšie dávky v porovnaní s bežným bifázickým inzulínom. Mnohé výhody týchto nových liekov sa prejavujú aj vo vyššom podiele v parametri TIR.

Doc. Martinka na záver zhrnul, že glykemická kontrola má naďalej kľúčovú úlohu pri liečbe DM. Ciele glykemickej kontroly a ich dosiahnutie závisia nielen od „terénu“ pacienta, ale aj od použitej terapeutickú stratégie (farmaká). Pri použití farmák s nízkym rizikom hypoglykémie a s dokázaným KV benefitom môžu byť ciele ambicioznejšie. Na prvom mieste v hierarchii preferovaného výberu do kombinácie k MET, ako aj na ďalších stupňoch liečby, sú aGLP-1R a SGLT2i. Pri liečbe inzulínom sú preferované bazálne analógy 2. a 3. generácie, fixná kombinácia bazálny inzulín/aGLP-1R a prandiálne analógy 2. a 3. generácie, ktoré lepšie napodobňujú fyziologickú sekréciu inzulínu a majú nižšie riziko hypoglykémie. Novšie farmaká sú spojené s lepšími výsledkami a nižším rizikom komplikácií.

Lieky s kardiovaskulárnym účinkom: ktoré, kedy a prečo?

prof. Tkáč

Prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD. (IV. interná klinika UPJŠ LF Košice, Excelentný tím pre výskum aterosklerózy – EXTASY) sa vo svojej prednáške venoval antidiabetikám s kardiovaskulárnym (KV) prínosom. Ako je známe zo štúdie UKPDS 34 (1998), metformín (MET) bol použitý u diabetikov, ktorí boli novodiagnostikovaní a nemali prejavy aterosklerózy (AS). MET je váhovo neutrálny a má minimálne riziko rozvoja hypoglykémii. MET ako počiatočná liečba v porovnaní s režimovými opatreniami signifikantne redukoval relatívne riziko infarktu myokardu (IM) o 42 %, mortality asociovanej s diabetom (DM) o 42 % a celkovej mortality o 36 %. MET redukoval aj absolútne riziko IM o 7 na 1000 paciento-rokov, diabetickej mortality o 5 na 1000 paciento-rokov a celkovej mortality o 7 na 1000 paciento-rokov. MET sa stal liekom prvej voľby, aj keď nie každý pacient ho toleruje. Výhrady voči univerzálnemu používaniu MET boli tie, že máme dôkazy len zo štúdií, ktoré boli uskutočnené pri novozistenom DM. Boli však vykonané aj ďalšie štúdie sponzorované investigátormi. Čínska štúdia SPREAD-DIMCAD (2013) sledovala pacientov po 5 rokoch trvania DM. Pacienti užívali iné antidiabetiká ako MET. Tie boli vysadené na 2 týždne a potom bol nasadený MET alebo glipizid. Diabetici v štúdiu už mali prítomnú ischemickú chorobu srdca (IChS). Kompozitný KV výsledok bol znížený v absolútnom vyjadrení o 10 % a v relatívnom vyjadrení o 50 % (MET vs glipizid). Holandská štúdia HOME (2009) sledovala pacientov s dlhotrvajúcim DM (13 rokov). Všetci pacienti užívali inzulín. Pacienti boli randomizovaní do 2 skupín. K inzulínu bol v prvej skupine pridaný MET a v druhej skupine placebo. Kompozitný KV výsledok bol znížený v absolútnom vyjadrení o 6 % a v relatívnom vyjadrení o 40 % (MET vs placebo). Čiže máme dôkazy o účinnosti MET aj u pacientov s dlhším trvaním DM. Aký liek pridať



do kombinácie s MET? Odporúča sa nepridávať sulfonylureu (SU), inhibítory DPP4 (DPP4i) a glitazóny, pretože: chýbajú dôkazy z randomizovaných klinických štúdií (RKŠ) o ich KV prínose; SU sa často spája s rizikom hypoglykémie a priberaním na hmotnosti; glitazóny sa spájajú s priberaním na hmotnosti a rozvojom srdcového zlyhávania (SZ). Odporúča sa pridať agonisty GLP-1 receptorov (aGLP-1RA) alebo inhibítory SGLT2 (SGLT2i). SGLT2i ovplyvňujú SZ a progresiu diabetickej nefropatie. GLP-1RA ovplyvňujú proces rozvoja a progresie AS pleiotropným účinkom.

V štúdiách KV bezpečnosti a účinnosti s SGLT2i

(EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE, VERTIS CV) bola preukázaná významná redukcia 10-ročného rizika závažných KV príhod (44 %, 32 %, 24 %, 40 %). Empagliflozín v štúdiu EMPA-REG OUTCOME významne redukoval riziko závažných KV príhod (MACE), KV mortality, hospitalizácie pre SZ a progresie chronickej choroby obličiek (CKD). Ertugliflozín v štúdiu VERTIS CV významne redukoval riziko hospitalizácie pre SZ, ale redukcia rizika ostatných KV výsledkov nebola významná. Významná redukcia rizika progresie CKD bola v štúdiách s empagliflozínom (EMPA-REG OUTCOME), kanagliflozínom (CANVAS) a dapagliflozínom (DECLARE). Pri SZ s redukovanou ejekčnou frakciou (SZrEF) boli vykonané aj ďalšie štúdie – štúdia EMPEROR-Reduced s empagliflozínom a štúdia DAPA-HF s dapagliflozínom. Do štúdií boli zaradení pacienti s NYHA II – IV, EF < 40 %. Štúdie preukázali redukcii relatívneho rizika hospitalizácie pre SZ a KV mortality o 1/4 (HR 0,75; HR 0,74) - tab.1. U pacientov s diabeticou nefropatiou boli vykonané štúdie s kanagliflozínom (CREDENCE) a dapagliflozínom (DAPA-CKD). Išlo pacientov s CKD G2A3 podľa klasifikácie KDIGO a makroalbuminúriou. U týchto pacientov došlo k významnej redukcii primárneho renálneho výsledku, ktorý bol definovaný ako progresia do terminálnej chronickej renálnej insuficiencie (CHRI), zníženie glomerulárnej filtrácie (GFR) o 50 % alebo renálne úmrtie (HR 0,70; HR 0,56). Hlavnými prínosmi SGLT2i sú: zníženie hospitalizácie pre SZ a KV mortality u pacientov so SZrEF; spomalenie progresie diabetickej nefropatie s makroalbuminúriou. Čo sa týka štúdií KV bezpečnosti GLP-1RA (ELIXA s lixisenatidom, LEADER s liraglutidom, SUSTAIN-6 so semaglutidom s.c., EXSCEL s exenatidom, HARMONY s albiglutidom, REWIND s dulaglutidom, PIONEER 6 so semaglutidom p.o., AMPLITUDE-O s efpeglenatidom), 7 štúdií z 8 malo aspoň jeden KV výsledok signifikantne znížený. aGLP-1R majú efekt na závažné KV príhody (MACE), KV mortalitu, IM a cievnú mozgovú príhodu (CMP). aGLP-1R majú teda efekt hlavne na AS, na rozdiel od SGLT2i, ktoré majú efekt hlavne na hemodynamiku. Čerstvá metaanalýza štúdií s aGLP-1R známej talianskej skupiny Gugliano a kol. publikovaná v roku 2021 ukázala zníženie závažných KV príhod (aj keď nie vždy signifikantné) v 7 z 8 štúdií. Celkovo v metaanalýze boli znížené KV príhody o 14 % (HR 0,86), znížená KV mortalita o 13 % (HR 0,87), nesignifikantne (na hranici štatistickej významnosti) znížený nefatálny IM o 9 % (HR 0,91) a znížená nefatálna CMP až o 16 % (HR 0,84).

Dá sa u diabetikov 2. typu hovoriť o primárnej a sekundárnej prevencii? Termín „sekundárna prevencia“ bol prvýkrát použitý v súvislosti s prekonaným IM, neskôr sa rozšíril aj na ďalších pacientov s dokázanou AS (ICHs, cerebrovaskulárne ochorenia a periférne artériové obliterujúce ochorenie – PAOO), teda tzv. rizikový ekvivalent IM. „Primárna prevencia“ znamenala zavedenie preventívnych opatrení u prevažne asymptomatických jedincov. Pri DM2 však „asymptomatický“ jedinec môže mať rozvinutú AS. Opačným extrémom sa stalo označovanie všetkých diabetikov 2. typu ako rizikový ekvivalent AS. Modernjšie definície vychádzajú z koncepcie kontinuálneho KV rizika, ktoré je možné vypočítať napr. z rozličných modelov na základe hladín rizikových faktorov. Jedným z týchto modelov, ktorý dominuje v Európe, je model Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) – SCORE. Tento model bol vyvinutý najprv pre nediabetikov. SCORE hodnotí 10-ročné riziko úmrtia z KV príčin, > 5 % znamená vysoké riziko, > 10 % veľmi vysoké riziko. Spoločné odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) a Európskej asociácie pre štúdium diabetu (EASD) definujú u diabetikov veľmi vysoké riziko buď ako: dokázané KV ochorenie, alebo poškodenie cieľových orgánov (eGFR < 30 ml/min/m², proteinúria, retinopatia, hypertrofia ľavej komory), alebo prítomnosť 3 z nasledovných rizikových faktorov: vek, hypertenzia, dyslipidémia, fajčenie, obezita. 10-ročné riziko študijnej populácie je možno odhadnúť podľa incidencie príhod v placebovej skupine. Incidencia na 1000 paciento-rokov zodpovedá 10-ročnému riziku v %.

Štúdie s aGLP-1R priniesli signifikantné zníženie primárneho KV výsledku (KV mortalita, IM, CMP).

10-ročné riziko KV mortality sa pohybuje od 13,4 % po 21 %, čo znamená veľmi vysoké riziko. Incidencia primárneho KV výsledku sa v štúdiách pohybuje od 59 na 1000 paciento-rokov v štúdiu HARMONY s albiglutidom až po 27 na 1000 paciento-rokov v štúdiu REWIND s dulaglutidom. Čím väčšie je riziko, tým väčší efekt je na zníženie primárneho KV výsledku. Podľa výsledkov metaanalýzy majú aGLP-1R najväčší efekt na prevenciu CMP v porovnaní s DPP4i a SGLT2i (HR 0,83 vs 0,97 a 1,02) – tab. 2. V štúdiu LEADER liraglutid znížil incidenciu amputácií o 35 % vs placebo.

Kritériá pre výber liekov 2. voľby pridaných k MET sú pri SGLT2i: dokázaná SZrEF (EF < 40 %); dokázaná diabetickej nefropatia štádia G2A3 (eGFR < 90 ml/min/m², makroalbuminúria). aGLP-1R sú vhodné: po CMP/TIA; pri PAOO, 3. pri ICHS bez SZrEF (tab. 3).

Na záver prof. Tkáč uviedol fakty na zapamätanie:

Lieky s KV prínosom sú MET, SGLT2i a aGLP-1R. Liečba DM2 by mala začínať MET. Ako liek druhej voľby vyberieme medzi aGLP-1R a SGLT2i na základe prítomnosti komorbidít. Lieky zo všetkých troch uvedených skupín sú vhodné do trojkombinácie antidiabetík a mali by byť aj súčasťou kombinácií s inzulínom.

Nadváha/obezita: príčina, následok alebo komplikácia?

doc. Dravecká

Ako uviedla doc. MUDr. Ingrid Dravecká, PhD. (I. interná klinika **UPJŠ LF a UNLP** Košice), nadváha **a** obezita sú u ľudí s diabetes mellitus 2. typu (DM2) spojené so zvýšeným rizikom viacerých komorbidít, ako sú obličkové ochorenia, nádorové ochorenia, retinopatia, depresia, obštrukčné spánkové apnoe, imobilita. Diabetik 2. typu s obezitou má až 7-násobne vyššie riziko mortality z akejkolvek príčiny v porovnaní s nediabetikom s normálnou hmotnosťou (schéma. 1). Obezita sa spája s mnohými komplikáciami, ktoré postihujú takmer všetky orgánové systémy. K metabolickým dôsledkom obezity patria napr. prediabetes, diabetes, hypertenzia, dyslipidémia, nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD), syndróm polycystických ovárií (PCOS), nádorové ochorenia. Mechanickými dôsledkami sú napr. gastroezofágová refluxová choroba (GERD), astma, inkontinencia, osteoartróza, spánkové apnoe, chronická bolesť chrbta. Obezita má aj mentálne **a** psychologické dopady ako sú anxieta, depresia **a** sociálna izolácia. Môže byť obezita následkom DM2? Liečba DM2 môže viesť k prírastku na hmotnosti. Nárast hmotnosti je na druhom mieste pri rozhodovaní o liečbe DM2, **a** to hneď po hypoglykémii. Obava z nárastu hmotnosti je najčastejšou obavou pacientov pri titrácii bazálneho inzulínu. Aké sú možnosti liečby, aby pacient nepriberal alebo dokonca schudol? U pacienta s DM2 začíname liečbu štandardne metformínom (MET). Ak je po trebné pridať liek, odporúča sa pridať agonistu GLP-1 receptorov (**a**GLP-1R) alebo SGLT-2 inhibítor (SGLT2i).

Na Slovensku sa často namiesto **a**GLP-1R alebo SGLT2i pridáva sitagliptín (inhibítor DPP4). Semaglutid (**a**GLP-1R) v dávke 1 mg v porovnaní so sitagliptínom (DPP4i) redukuje hmotnosť takmer 3-násobne (graf 1). Podobne výraznejšie redukuje hmotnosť aj kanagliflozín (SGLT2i) alebo iné **a**GLP-1R (exenatid, dulaglutid, liraglutid). Ak je pacient liečený orálnymi antidiabetikami (OAD) – metformínom alebo dvojkombináciou (napr. MET + **a**GLP-1R), tak podľa našich indikačných obmedzení ešte nie je možné prejsť na fixnú kombináciu. Väčšinou sa pridáva bazálny inzulín. Z hľadiska ovplyvnenia hmotnosti, v metaanalýze 4 štúdií inzulín detemir preukázal menší prírastok hmotnosti ako inzulín glargín U100. Vysvetľuje sa to viacerými hypotézami. Jednou z nich je hypotéza zníženého príjmu potravy sprostredkovaného CNS. Ďalšia hypotéza hovorí o čiastočnej obnove normálneho hepatálneho/periférneho inzulínového gradientu.

Ako ďalej u pacienta s nedostatočnou glykemickou kontrolou na OAD **a** bazálnom inzulíne? V súčasnosti je viac možností: optimalizovať bazálny inzulín (pacienti sa však často obávajú nárastu hmotnosti); pridať bolusy prandiálneho inzulínu; prejsť na fixnú kombináciu inzulín degludek/liraglutid (IDegLira). Klinický program DUAL porovnával IDegLira s ostatnými terapeutickými režimami. DUAL V potvrdil, že

IDegLira v porovnaní s optimalizovaným bazálnym inzulínom vedie k: signifikantne lepšej metabolickej kompenzácii; nižšiemu výskytu hypoglykémii (-57 %); menšiemu prírastku na hmotnosti (-3,2 kg). DUAL VII potvrdil, že IDegLira v porovnaní s režimom bazál-bolus vedie k: rovnakej metabolickej kompenzácii (non-inferiorita); nižšiemu výskytu hypoglykémii (-89 %); menšiemu prírastku na hmotnosti (-3,6 kg) – schéma 2. V DUAL VII boli pacienti stratifikovaní podľa vstupného glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c}) **a** podľa 1c vstupného indexu telesnej hmotnosti (BMI). Čím je horšia metabolická kompenzácia, tým je väčší prírastok na hmotnosti kvôli vyššej spotrebe inzulínu. Pacienti na IDegLira napriek zlej vstupnej metabolickej kompenzácii nepriberali, dokonca bol zaznamenaný pokles hmotnosti. Podobne pacienti na IDegLira, ktorí mali vstupnú hodnotu BMI ≥ 35 kg/m², mali tiež pokles hmotnosti (graf 2). Preto nie je potrebné obávať sa titrácie dávky IDegLira na maximum.

Ako ďalej u pacienta na bazálnom inzulíne, s nízkym C-peptidom, u ktorého nie je vhodná kombinácia s **a**GLP-1R? Liečbu je možné intenzifikovať premix inzulínom. Nový bifázický analóg IDegAsp (inzulín degludek/ inzulín aspartát) v porovnaní s bifázickým inzulínom aspartátom (BIAsp 30) je non-inferiorný v metabolickej kompenzácii, má menší hmotnostný prírastok (+1,7 kg vs +2,2 kg), má signifikantne nižší výskyt hypoglykémii (o 32 %) **a** signifikantne nižší výskyt nočných hypoglykémii (o 73 %) – schéma 3. Ako ďalej u pacienta s nedostatočnou glykemickou kontrolou na intenzifikovanej inzulínovej liečbe (ITT)/ premixe? V tomto prípade je možné použiť de-intenzifikáciu. Podľa výsledkov Európskeho multicentrického retrospektívneho neintervenčného sledovania efektívnosti prechodu na IDegLira z rôznych terapeutických režimov u dospeljej populácie s DM2 v reálnej klinickej praxi bol pozorovaný pokles hmotnosti u všetkých pacientov, ktorí prešli na IDegLira. Je obezita príčinou DM2? Veľmi prínosné boli staršie štúdie z 90. rokov 20. storočia. Prvá štúdia zahŕňala ženy – zdravotné sestry, ktoré boli stratifikované podľa BMI. Štúdia hodnotila relatívne riziko rozvoja DM2 u týchto žien. Už od pásma nadváhy (BMI ≥ 25 kg/m²) výrazne stúpalo relatívne riziko rozvoja DM2. Ženy s BMI ≥ 35 kg/m² mali takmer 100-násobne vyššie relatívne riziko rozvoja DM2 oproti štíhlym ženám. Podobná štúdia bola realizovaná aj u mužov – zdravotníckych pracovníkov, u ktorých relatívne riziko rozvoja DM2 stúpalo od pásma obezity (BMI > 30 kg/m²). Muži s BMI ≥ 35 kg/m² mali 50-násobne vyššie relatívne riziko rozvoja DM2 oproti štíhlym mužom. Ďalšia štúdia zistila, že pacienti s DM, s priemerným vekom 64 rokov v čase diagnózy **a** s nadváhou/obezitou mali skrátenú očakávanú dĺžku života o 7 rokov v porovnaní s nediabetickou populáciou. Každý pokles hmotnosti znížil riziko skrátenia očakávanej dĺžky života. Pacienti, ktorí schudli 15 kg, sa dostali na úroveň nediabetickej populácie, očakávaná dĺžka života bola porovnateľná.

Prečo obezita významne ovplyvňuje celkovú KV mortalitu? Pretože kaloricky denzné jedlo vedie k hypertrofii adipocytov. Tukové tkanivo je najväčší endokrinný orgán, produkuje rôzne cytokíny, interleukíny, ktoré spôsobujú systémový zápal. Systémový zápal vedie k progresii aterosklerózy, k inzulínovej rezistencii, znižuje utilizáciu glukózy, znižuje sekréciu inzulínu (schéma 4). Aké sú determinanty reziduálneho KV rizika? Nemodifikovateľné rizikové faktory, ktoré sa nedajú ovplyvniť, sú: vek, pohlavie, rasa, genetika. Potvrdilo sa, že ovplyvnenie jednotlivých modifikovateľných determinantov rizika nevedlo k výraznému zníženiu reziduálneho KV rizika. Správny manažment hmotnosti však prostredníctvom systémového zápalu vie ovplyvniť viaceré modifikovateľné determinanty, **a** tým znížiť



reziduálne KV riziko. Potvrdili to aj výsledky štúdie, kde zníženie hmotnosti o 8 % dokázalo u obeznych pacientov s prediabetom znížiť riziko rozvoja diabetu, znížiť výskyt NAFLD, zlepšiť parametre PCOS. Dokonca pokles hmotnosti o 15 % viedol k remisii diabetu a k zníženiu KV mortality

(graf. 3).

Na záver doc. Dravecká uviedla, že k dispozícii je perorálny liraglutid, prvý aGLP-1R na liečbu obezity, ktorý bol schválený v USA a v mnohých krajinách v Európe. Jeho príchod na Slovensko sa očakáva v máji 2022. Štúdia SCALE s liraglutidom vo fáze 3a potvrdila, že pokles hmotnosti o 8 % po 1 roku znížil riziko rozvoja DM2 o 80 % v priebehu 3 rokov.

Kde je miesto inzulínu? Inovatívna inzulínová liečba u pacienta s DM2

doc. Doničová

Doc. MUDr. Viera Doničová, PhD., MBA (Interná a diabetologická ambulancia Human-Care, s.r.o. Košice) na úvod zdôraznila, že inzulín sa má skladovať v kalibrovanej chladničke pri teplote 2 – 8°C. O správnom skladovaní inzulínu má byť pacient edukovaný. Vo svojej prednáške sa doc. Doničová venovala 4 inovatívnym formuláciám inzulínu – IDeg, IDegLira, rýchlejší IAsp, IDegAsp. Ak sa pozrieme na odporúčania pre manažment hyperglykémie, tak k inzulínu vedú vždy 3 kroky, či už sa pozeráme na KV parametre pacienta, hypoglykémii, hmotnosť alebo náklady. Pre pacienta chceme inzulín, ktorý má dokázanú KV protektivitu (inzulín degludek – IDeg, inzulín glargin U100 – IGLar U100) a nízke riziko hypoglykémie. Najmenšie riziko hypoglykémie má IDeg. Hypoglykémia spúšťa akútne príhody a podmieňuje dlhodobé KV následky. Čím je viac hypoglykémii, tým je vyššia glykemická variabilita (obr. 1). Štúdia, ktorá sledovala KV bezpečnosť IGLar a IDeg zistila, že pacienti s nízkou variabilitou glykémie nalačno, mali najnižší výskyt závažných hypoglykémii, závažných KV príhod (MACE) a najnižšiu mortalitu z akejkoľvek príčiny (graf 1). IDeg má nižšiu dennú variabilitu účinku na zníženie hladiny glukózy v krvi ako IGLar U100 a IGLar U300. V intervenčných aj observačných štúdiách u pacientov s DM2 bolo najnižšie riziko hypoglykémie pri liečbe IDeg v porovnaní s inými inzulínmi. Preto sa IDeg stal základom inovatívnej inzulínovej liečby. Obrovská zmena v odporúčaní nastala v roku 2018, kedy sa agonisty GLP-1 receptorov (aGLP-1R) dostali pred inzulín. Podľa odporúčaní sa aGLP-1R majú zväziť pred inzulínom. Dôvody, prečo by bolo vhodné využívať fixnú kombináciu aGLP-1R s inzulínom, ukázala štúdia DUAL VIII. 50 % pacientov, ktorí boli liečení IGLar U100, po jednom roku liečby (tzv. stredný čas do potreby intenzifikácie), vyžadovalo intenzifikáciu. V druhom roku liečby to bolo až 66,2 % pacientov. Pacienti, ktorí boli liečení fixnou kombináciou inzulín degludek/liraglutid (IDegLira), vyžadovali intenzifikáciu na konci druhého roku len v 37,4 % prípadov (obr. 3). V štúdií DUAL VII až 6-krát viac pacientov na IDegLira dosiahlo HbA_{1c} < 7,0 % bez hypoglykémie a bez prírastku na hmot-1c nositi vs režim bazál-bolus. Dávka inzulínu na konci skúšania bola nižšia pri IDegLira v porovnaní s IGLar U100 + inzulín aspartát (IAsp) – graf 3. Štúdia DEVOTE ukázala významné zníženie rizika závažnej hypoglykémie (o 40 %) a nočnej závažnej hypoglykémie (o 53 %) pri IDeg vs IGLar U100. Štúdie DUAL II, V a VII potvrdili zlepšenie markerov KV rizika pri IDegLira u pacientov nedostatočne kompenzovaných na bazálnom inzulíne. To, že pacienti môžu mať prospech z liečby IDegLira aj v neskoršom štádiu liečebného cyklu, ukázala štúdia EXTRA. Prechod na IDegLira z MDI (multiple dose injection) v reálnej klinickej praxi znížil riziko hypoglykémie až o 82 %. Prandiálny rýchlejší inzulín aspartát je inovatívny v tom, že v prvých 30 minútach má u diabetikov 2. typu 2,5-násobný hypoglykemizujúci účinok oproti tradičnému IAsp. Hypoglykemizujúci účinok, hoci o niečo menší, má aj u diabetikov 1. typu a u pacientov liečených inzulínovými pumpami. Rýchlejší IAsp má menší neskorý hypoglykemizujúci účinok vs IAsp. Rýchlejší IAsp viac napodobňuje fyziologickú sekréciu inzulínu.

Inzulín degludek/inzulín aspartát (IDegAsp) ponúka inovatívnu v liečbu v oblasti premixovaných inzulínov. IDegAsp má v porovnaní s bifázickým inzulínom aspartátom (BIAsp 30) zreteľne oddelený prandiálny a bazálny glukózu znižujúci účinok (graf 4). Pri IDegAsp je výskyt potvrdených hypoglykémii o 32 % nižší a výskyt nočných potvrdených hypoglykémii o 73 % nižší vs BIAsp 30.

Ak máme začať liečbu inzulínom, bolo by vhodné začať fixnou kombináciou s aGLP-1R. Preferované sú druhogeneračné analógy. Intenzifikovaný inzulínový režim (ITT) nie je poslednou voľbou. Možnou alternatívou s pridanou hodnotou je moderná duálna liečba a využitie druhogeneračných analógov, zhrnula na záver doc. Doničová.

Aké sú trendy v liečbe u pacientov s DM1?

MUDr. Barák

Ako uviedol MUDr. Lubomír Barák, CSc. (Detské diabetologické centrum SR, Bratislava; spoluautori: M. Jančová, J. Staník, K. Podoláková), diabetes treba začať liečiť včas.

Včasná kontrola glykémie zlepšuje kvalitu života, predchádza komplikáciám a znižuje náklady. Diabetes treba liečiť intenzívne. Po 100 rokoch je inzulín stále považovaný za základnú terapiu diabetu 1. typu (DM1). Dnešný trend pri liečbe DM1 je priblížiť sa fyziológii.

Na dosiahnutie cieľových hodnôt glykémie u pacientov s DM1 je najvhodnejší režim bazál-bolus pomocou inzulínových pier alebo kontinuálna subkutánna inzulínová infúzia (CSII) pomocou inzulínových púmp (graf 1). Ako má vyzerať ideálny bazálny inzulín? Má mať fyziologický, plochý profil s nízkou glykemickou variabilitou, nízke riziko hypoglykémie, dlhý polčas účinku (viac ako 24 hodín), glykémiiu nalačno pod kontrolou pri podávaní raz denne s možnosťou flexibilného podávania, predikovateľný metabolický efekt s čo najmenším



vplyvom na hmotnosť **a** je v kvalitnej pomôcke s tenkou ihlou. Najbližší ideálu je bazálny inzulín 2. generácie. U nás máme inzulíny degludek (IDeg), glargín U100 (IGlar U100) **a** glargín U300 (IGlar U300). Tieto inzulíny majú plochý priebeh, nemajú peak, dĺžku trvania majú viac ako 24 hodín, polčas rozpadu je 25 hodín pri IDeg **a** 18 hodín pri IGLar U300. Variabilita glykémie predpovedá riziko hypoglykémie (graf 2). Nižšia variabilita môže znížiť riziko hypoglykémie (graf 3). Glykemická variabilita v rámci dňa je stabilnejšia s IDeg v porovnaní s IGLar U100/U300. Medzidňová variabilita účinku na zníženie hladiny glukózy v krvi je nižšia pri IDeg vs IGLar U100/U300.

Čo sa týka hypoglykémie, štatisticky je vypočítané, že miera hypoglykémie sa u pacienta, ktorý si pichá inzulín menej ako 15 rokov, pohybuje v rozpätí od 0,49 do 1,10 príhody/rok. U pacienta, ktorý si pichá inzulín viac ako 15 rokov, sa horná hranica zvyšuje na 3,2 príhod hypoglykémie za rok. IDeg preukázal nižšie riziko hypoglykémie v porovnaní s IGLar U100. IDeg poskytuje efektívnu glykemickú kontrolu **a** je porovnateľne účinný v redukcii glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c}) ako IGLar U100. IDeg umožňuje flexibilitu podávania **a** prispôsobuje sa tak životu pacienta. Flexibilita podávania môže byť prospešná **pre** pacientov, ktorí považujú za náročné podávať si inzulín každý deň v rovnakom čase. Týka sa to najmä jednotlivcov, ktorí pravidelne cestujú, alebo ľudí pracujúcich na zmeny. Medzi dvoma podaniami IDeg musí byť najmenej 8 hodín.

Väčšinu dňa trávime v postprandiálnom stave. Na dosiahnutie správneho HbA_{1c} je nutné ovplyvniť postpran- 1c diánu glykémie (PPG) aj glykémiu nalačno (FPG). Ultra rýchly inzulín najlepšie napodobňuje fyziologickú sekréciu inzulínu (graf 4). Inzulín aspartát (IAsp) má v sebe pridané 2 zložky – niacínamid, ktorý je modifikátorom absorpcie, **a** L-arginín, ktorý zaisťuje stabilitu vzniknutých monomérov. Rýchlejší inzulín aspartát (IAsp) je pripravený **pre** rýchlejšiu odpoveď inzulínu na jedlo. Rýchlejší IAsp má 2-krát rýchlejší nástup účinku **a** 2-krát vyššiu expozíciu v prvých 30 minútach ako IAsp. Dĺžka trvania účinku rýchlejšieho IAsp je rovnaká ako pri IAsp. Rýchlejší IAsp má o viac ako 74 % väčší hypoglykemizujúci účinok v prvých 30 minútach ako IAsp. Neskorý hypoglykemizujúci účinok je o 10 % menší pri rýchlejšom IAsp ako pri IAsp. Rýchlejší IAsp podávaný pred jedlom poskytuje efektívnu glykemickú kontrolu **a** je porovnateľne účinný v redukcii HbA_{1c} ako IAsp. Rýchlejší IAsp 1c signifikantne viac redukuje PPG ako IAsp. Rýchlejší IAsp znižuje riziko hypoglykémie v porovnaní s IAsp.

Pri podávaní inzulínu sa využívajú technológie, ktoré optimalizujú liečbu inzulínom. Odber kapilárnej krvi **a** vyšetrenie glykémie glukomerom nedáva reálny obraz o hladine glukózy v krvi počas 24 hodín. Kontinuálnym monitorovaním glykémie (CGM) sa často zistí porušené cieľové rozpätie koncentrácie glukózy v krvi. V súčasnosti s lepšou dostupnosťou **a** používaním senzorov u detí ustupuje význam sledovania HbA_{1c} **a** uprednostňuje sa hodnotenie TIR (time in range; percento dňa, počas ktorého je koncentrácia glukózy v krvi v stanovenom rozpätí). Vo väčšine prípadov TIR relatívne dobre koreluje s HbA_{1c}. Môže sa však stať, že TIR je nízke **a** HbA_{1c} je v norme, alebo naopak. U pacientov s DM1 alebo DM2 je cieľové rozpätie glykémie 3,9 – 10 mmol/l **a** TIR > 70 %. **Pre** starších diabetikov s vysokým rizikom postačuje TIR > 50 %. Pri DM1 **a** gravidite sú prísnejšie kritériá **pre** cieľové rozpätie glykémie (3,5 – 7,8 mmol/l) **a** odporúča sa TIR > 70 %. Podobné kritériá sú stanovené **pre** gestačný DM **a** **pre** ženy s DM2, ktoré sú gravidné (graf 5).

Na záver MUDr. Barák predstavil nové systémy CGM, injekčné aplikátory, inzulínové perá **a** „vrchnák“ na ktoréhoľvek inzulínové pero komunikujúce s aplikáciou, nové typy inzulínových púmp. Spojenie údajov o glykémii (z CGM systémov/meraní glykémie) **a** o inzulíne (z injekčných aplikátorov komunikujúcich s aplikáciou) skvalitňuje kontakt pacienta s lekárom **a** zlepšujú manažment ochorenia. Skonštatoval, že pri DM1 ostáva inzulín základnou možnosťou liečby. Pri voľbe bazálneho **a** prandiálneho inzulínu sú viaceré možnosti, ale veľmi dôležitý je individuálny výber inzulínov **pre** pacienta. Technológie CGM, inteligentné perá **a** nové typy inzulínových púmp neustále posúvajú starostlivosť o človeka s DM vpred.

A čo ďalej? Budúcnosť antidiabetickej liečby aj s presahom do nových terapeutických oblastí

MUDr. Ďerná

Ako uviedla MUDr. Katarína Černá, MBA, MHA, MPH (Diabetologická ambulancia Bratislava), liečba diabetes mellitus (DM) za posledné storočie veľmi pokročila. V praxi sa často boríme s problémami, hlavne u pacientov, u ktorých chceme začať liečbu s inzulínom. Mnohí pacienti vnímajú inzulínoterapiu ako zaťažujúcu z dôvodu častých injekčných podaní, obáv z hypoglykémii **a** nárastu hmotnosti.

To vedie k slabej adherencii, ktorá je spojená s nedostatočnou kontrolou glykémie **a** vyššími výdavkami na zdravotnú starostlivosť. Čo nás čaká v 2. storočnici od objavenia inzulínu? Otvárajú sa nové inovatívne možnosti liečby DM: podávanie inzulínu raz týždenne; perorálny inzulín; inzulín senzitivný na glykémiu; liečba kmeňovými bunkami. Predpokladá sa, že táto liečba zlepší výsledky liečby diabetikov 2. typu **a** zníži sa klinická inercia.

Čo očakávame od inzulínu podávaného raz týždenne? Samozrejme, zníženie počtu injekcií zo

MUDr. Macko

7 na 1, uviedol MUDr. Marek Macko (DIABETOL, s.r.o., Prešov). To však nie je to najdôležitejšie. Inzulín podávaný raz týždenne by mal mať dostatočne silný hypoglykemizujúci účinok, ktorý bude porovnateľný s dnes používanými inzulínmi, **a** minimálne riziko hypoglykémii. Takýto inzulín by mohol zmeniť zotrvačnosť pri inzulínovej liečbe hlavne u diabetikov 2. typu. Inzulín podávaný raz týždenne musí mať určité vlastnosti na molekulárnej úrovni: dlhší polčas rozpadu; stabilnejšiu farmakokinetiku **a** farmakodynamiku; pomalší klírens z plazmy. MUDr. Černá pokračovala, že v súčasnej dobe sa ponúkajú nové technologické možnosti, ako predĺžiť polčas rozpadu bazálneho

inzulínu. Inzulínový analóg icodect od spoločnosti Novo Nordisk je predmetom klinických štúdií 3. fázy. Ide o acylovaný bazálny inzulín s vyššou väzbou na albumín a nižšou enzymatickou degradáciou. Bazálny inzulín Fc od spoločnosti Eli Lilly je predmetom klinických štúdií 2. fázy. Ako vyzerá inzulín icodect? Substitúciou 3 aminokyselín v molekule, odstránením terminálneho treonínu a pripojením C20 ikosanovej mastnej kyseliny cez spacer sa zlepši molekulárna stabilita, redukuje sa degradácia enzýmami, redukuje sa receptormi mediovaný klírens, čím sa dosiahne silná, reverzibilná väzba na albumín

(obr. 1).

S inzulínom icodect boli vykonané klinické štúdie 2. fázy, uviedol MUDr. Macko. Prvá head-to-head štúdia porovnávala inzulín icodect s inzulínom glargín U100 u inzulín naivných pacientov s DM2. Inzulín icodect raz týždenne bol porovnateľne účinný pri znižovaní hladiny glukózy ako inzulín glargín U100 raz denne. Druhá štúdia bola titračná u inzulín naivných pacientov s DM2. Pri inzulíne icodect sa dosiahol TIR až 83 % a výskyt hypoglykémii bol nízky. Tretia štúdia sledovala prechod z bazálneho inzulínu v dávke raz denne na inzulín icodect raz týždenne u pacientov s DM2. Loadovacia dávka predišla prechodnému poklesu glykemickej kontroly počas prechodu z jedného dávkovacieho režimu na druhý. Druhá fáza klinického skúšania s inzulínom icodect bola ukončená. Inzulín icodect u viac ako 600 pacientov preukázal porovnateľnú glykemickú kontrolu a nižšie riziko klinicky závažnej hypoglykémie ako bazálny inzulín v dávke raz denne. V súčasnosti prebiehajú klinické štúdie 3. fázy – 5 štúdií u diabetikov 2. typu a 1 štúdia u diabetikov 1. typu. A keďže máme dostupný aGLP-1R podávaný raz týždenne, otázkou je, či bude dostupná aj fixná kombinácia inzulín icodect raz týždenne + aGLP-1R raz týždenne (obr. 2). Podobnú otázku si kladla aj MUDr. Černá, ktorá uviedla, že takouto fixnou kombináciou je kombinácia inzulínu icodect so semaglutidom podávaná raz týždenne. Od fixnej kombinácie inzulín icodect/semaglutid raz týždenne sa očakávajú kombinované benefity: udržateľná glykemická kontrola (FPG, PPG); lepší hmotnostný profil ako pri samotnom inzulíne; lepší hypoglykemický profil ako pri samotnom inzulíne; redukcia KV rizika – vzhľadom na semaglutidové dáta. Podávanie inzulínu raz týždenne je otázkou blízkej budúcnosti, asi 2 – 4 rokov, ako povedal MUDr. Macko. Z pohľadu vzdialenejšej budúcnosti je otázkou perorálny inzulín. Prínosy perorálneho inzulínu by boli: neinjekčné podávanie; skorší začiatok liečby; lepšia adherencia pacienta k tejto liečbe; fyziologické podanie inzulínu (inzulín ide najprv do pečene); nižší nárast hmotnosti (vs subkutánnu bazálny inzulín). Výzvami však sú permeabilita, enzýmová stabilita a účinok potravy (obr. 3). V klinickom skúšaní sú 2 perorálne inzulíny. ORMD- 0801 je nová formulácia perorálneho humánneho inzulínu so stimúlátorom absorpcie. V 2. fáze klinického skúšania v 12. týždni 8 mg ORMD-0801 preukázal priemerný pokles HbA_{1c} o 1,29 % v porovnaní so začiatkom liečby. Bukálny inzulín v spreji je krátkodobý inzulín v spreji užívaný perorálne (inzulín sa nedostáva do pľúc). Glykémia klesá po 5 minútach s maximálnym poklesom po 30 minútach. V USA je od roku 2009 schválený ako experimentálny liek pre pacientov s vážnym alebo život ohrozujúcim DM2/DM1, u ktorých sú kontraindikované iné liečebné postupy alebo sa nemôžu zúčastniť štúdií 3. fázy. Problémom perorálnych inzulínov je biodostupnosť. Vývoj perorálnych inzulínov priblížila MUDr. Černá. Pri ich vývoji sa využíva technológia Platform, pri aplikácii sa používa aplikátor SOMA. Riešenie sa našlo v prírode, kapsula má tvar korytnačieho panciera. Kapsula sa po prehltnutí zastabilizuje v žalúdku, plochou stranou priľne k sliznici žalúdka a jej obsah sa vystrekuje cez proteínovú ihlu.

Ďalšou inovatívnou možnosťou liečby DM by mohol byť inzulín senzitívny na glykémiu. Myšlienka o „smart“ inzulíne, ktorý sa bude uvoľňovať v závislosti od glykémie, je tu už od 70. rokov minulého storočia. Ak by bola hladina glukózy v krvi < 5 mmol/l, tak inzulín by bol v neaktívnej konformácii, nenaviazal by sa na receptor inzulínu. Ak by hladina glukózy v krvi stúpala (≥ 5 mmol/l), inzulín by bol v aktívnej konformácii, viazal by sa na receptor inzulínu a aktivoval ho. Ide však pravdepodobne o vzdialenú perspektívu, ktorá tu možno raz bude, povedal MUDr. Macko. Vzrušujúcou témou poznania v oblasti liečby DM je liečba kmeňovými bunkami, dodala MUDr. Černá. Embryonálnymi kmeňovými bunkami a dospelými kmeňovými bunkami z pupočnej šnúry sa diferencujú bunky, ktoré produkujú inzulín. Hľadá sa však účinné a bezpečné zariadenie, ktorým sa kmeňové bunky dopravujú a budú vo forme nejakej kapsuly. Otázkou je, aká bude imunitná reakcia samotného príjemcu. Ďalšou otázkou je, aká dlhá bude imunosupresívna liečba.

Vývoj liekov v diabetológii pokračuje rýchlym tempom. Je zaujímavé vidieť, že aj lieky, ktoré sa už teraz v diabetológii používajú, majú ďalší vývoj, uviedol MUDr. Macko. Ako povedala MUDr. Černá, semaglutid má široké pole pôsobnosti – v diabetológii, pri KVO, obezite, nealkoholovej steatohepatitíde (NASH), chronickej chorobe obličiek (CKD), Alzheimerovej chorobe (obr. 4). MUDr. Macko dodal, že v štúdií SUSTAIN-6 bolo dokázané, že semaglutid má kardioprotektívny efekt. Akým mechanizmom sa to deje, skúma prebiehajúca štúdia CV MoA. Primárnym cieľom druhej prebiehajúcej štúdie STRIDE je preukázať antiaterosklerotický účinok semaglutidu (vs placebo) u pacientov s DM2, ktorí majú periférne artériové ochorenie (PAO) s intermitentnými klaudikáciami. Ďalšou oblasťou, kam smeruje klinický výskum semaglutidu, je obezita, povedala MUDr. Černá. Semaglutid 2,4 mg raz týždenne má v oblasti obezity bohatý klinický program s názvom STEP (spolu 17 štúdií). V programe sú zahrnutí nielen diabetici, ale aj nediabetici, deti aj adolescenti. Čo sa týka NASH, v súčasnosti sú iba obmedzené možnosti liečby tohto ochorenia. NASH je veľmi časté ochorenie, ktoré sa vyskytuje u 5 – 6 % bežnej populácie. Vo väčšine prípadov je ochorenie nediagnostikované a je spojené s fibrózou, cirhózou až karcinómom pečene. Rizikovými faktormi NASH sú jednotlivé komponenty metabolického syndrómu (obezita, DM2, hypertenzia, dyslipidémia, zápal). Z jednotlivých štúdií je známe, že semaglutid redukuje hmotnosť, zlepšuje metabolizmus glukózy, redukuje KV riziko, zlepšuje metabolizmus lipidov a redukuje zápal (obr. 5). Sú to potenciálne benefity semaglutidu a aGLP-1R všeobecne. K zlepšeniu jednotlivých zložiek NASH dochádza hlavne pri zmene životného štýlu redukciami hmotnosti. Zistilo sa, že redukcia telesnej hmotnosti o 7 % viedla k zlepšeniu steatózy až o 65 %, k regresii fibrózy o 38 % a k NASH rezolúcii o 26 %.



Semaglutid má potenciálny renoprotektívny efekt, doplnil MUDr. Macko. Potenciálny renálny prínos semaglutidu môže byť spôsobený: systémovými a/alebo lokálnymi zápalovými účinkami; hemodynamickými účinkami; ďalšími priamymi účinkami prostredníctvom receptorov GLP-1 v obličkách; nepriamymi účinkami v dôsledku zníženia glykémie, krvného tlaku a telesnej hmotnosti. U pacientov s DM2 a stredne ťažkou až ťažkou CKD sa zistilo, že semaglutid je dobre tolerovaný a preukázalo sa u neho účinné zníženie HbA_{1c}, čo sa nepozorovalo pri liečbe inhibítorom SGLT-2. Prebieha prvá štúdia FLOW so semaglutidom u diabetikov 2. typu so stredne ťažkou až ťažkou renálnou insuficienciou. Primárnym cieľom štúdie je zistiť, či semaglutid dokáže znížiť riziko rozvoja zlyhania obličiek, potreby dialýzy, transplantácie obličiek. Sekundárnym cieľom je sledovať KV výsledky.

Poslednou oblasťou, kde by mohli aGLP-1R pomôcť, je Alzheimerova choroba, uviedla MUDr. Černá. Štyri štúdie z reálnej klinickej praxe (RWE) z USA a Dánska dokázali signifikantne nižšie riziko demencie po expozícii aGLP-1R. Aj štúdie na zvieratách ukázali zlepšenie pamäti pri aGLP-1R, redukcii akumulácie fosfo-tau proteínu a redukcii neuroinflammácie pri aGLP-1R. Výskum semaglutidu pri Alzheimerovej chorobe je vo fáze 3a a prebieha aj na Slovensku.

Na záver MUDr. Macko skonštatoval, že stojíme pred veľkým pokrokom v inzulínovej liečbe. Inzulín v dávke raz týždenne je už predmetom štúdií 3. fázy. Inzulín senzitívny na glykémiu, liečba kmeňovými bunkami a perorálne aplikátory sú prevratné prístupy v liečbe inzulínom a veríme v ich skorý klinický vývoj. Pokroky v digitálnych technológiách zjednodušujú manažment liečby DM s potenciálom výrazne zvyšovať kvalitu života ľudí s diabetom. MUDr. Černá ešte zhrnula, že súčasným využívaním aGLP1-R v liečbe DM ovplyvňujeme okrem štandardných metabolických parametrov a KV systému možno aj iné ochorenia. Ukončené klinické skúšania so semaglutidom potvrdili, že semaglutid výrazne redukuje hmotnosť u pacientov s diabetom 2. typu, ale aj u nediabetikov. Prebiehajúce klinické skúšania možno prinesú dôkazy o tom, že

semaglutid má vzhľadom na svoj multifaktoriálny efekt potenciál pomôcť pacientom s rôznymi indikáciami.

Tab.: Cieľové hodnoty je potrebné individualizovať aj v závislosti od použitej terapeutickéj stratégie

(napr. ak použijeme KV bezpečné farmakum s nízkym rizikom hypoglykémie, môžu byť ciele ambicióznejšie!)

Odporúčania SDiA/SDS pre cieľové hodnoty parametrov glykemickej kontroly Parameter Hodnota Poznámka HbA_{1c} FPG PPG

< 6,5 % <7% < 7,5 % <8% < 8,5 % 4–8 5 – 10 (12) novozistený, resp. krátkotrvajúci (< 4 – 6 rokov) DM, mladší pacient, bez KVO, bez významnejších komorbidít, pri liečbe RDO, monoterapiou, dvojkombináciou PAD (aGLP-1R) alebo inzulín (bazálny), ak sa takáto kontrola dosahuje bez významnejšieho rizika hypoglykémie monoterapiou, dvojkombináciou, trojkombináciou PAD, inzulín (bazálny, bifázický, ITT), bez závažných komorbidít, pri ktorom sa takáto kontrola dosahuje bez významnejšieho rizika hypoglykémie stredne dlhé (8 – 12 rokov) až dlhšie trvanie DM, starší pacient, prekonalé KVO, inzulín IIT, komorbidity pacient vo vyššom veku, dlhotrvajúci DM (> 15 rokov), anamnéza ťažkých hypoglykémii, pokročilé mikro- a makrovaskulárne komplikácie, prekonalé KVO s klinickými prejavmi, početné komorbidity, ak sa prísnejší cieľ dosahuje ťažko alebo s rizikom hypoglykémii a nadmernej variability pacient vo vysokom veku, vysoké riziko ťažkej hypoglykémie alebo SNH, početné závažné komorbidity, so symptomatickým KVO, pacient, u ktorého sa cieľ do 8 % dosahuje ťažko, krátka očakávaná dĺžka života, funkčná obmedzenosť (závislosť) osoby podľa kritéria HbA_{1c} podľa kritéria HbA_{1c}

aGLP-1R = agonisty GLP-1 receptorov, FPG = glykémia nalačno, KVO = kardiovaskulárne ochorenie, PAD = perorálne antidiabetiká, PPG = postprandiálna glykémia, RDO = režim a diétne opatrenia, IIT = intenzívna liečba inzulínom

Východisko: Trvanie liečby: HbA_{1c} východ.: 1c Zmena HbA_{1c} oproti

1c

východisku (%)

SUSTAIN 1 vs placebo

(bez predch. liečby) 30 týž. 8,1 %

< -0,1

-1,5 * -1,6 *

Graf: Program SUSTAIN (porovnanie efektu liečby na HbA_{1c} a telesnú hmotnosť)

SUSTAIN 2 vs sitagliptín

MET±TZD 56 týž. 8,1 % -0,5 -1,3 * -1,6 *

SUSTAIN 3 vs exenatid ER



MET, MET+SU, iné 56 týž. 8,3 % -0,9 -1,5 *

SUSTAIN 4 vs bazálny inzulín

MET±SU 30 týž. 8,2 % -0,8 -1,2 -1,6

SUSTAIN 5 vs placebo

pridané inzulín ± MET 30 týž. 8,4 % -0,1 -1,4 -1,8

SUSTAIN 7 vs dulaglutid

MET, MET/SU 40 týž. 8,2 % -1,1 -1,5 * -1,4 -1,8

SUSTAIN 6 vs placebo

0-2 OAD ±bazálny alebo premixovaný inzulín 104 týž. 8,7 % -0,4 -0,4 -1,1 * -1,4 * Východisko: Trvanie liečby: Telesná hmotnosť východiskovo: Zmena telesnej hmotnosti oproti východisku (kg)

SUSTAIN 1 vs placebo

(bez predch. liečby) 30 týž. 92 kg -3,7 * -1,0 -4,5 * Semaglutid IGIar

SUSTAIN 2 vs sitagliptín

MET±TZD 56 týž. 89 kg 0,5 -4,3 * -6,1 * mg -1,9

SUSTAIN 3 vs exenatid ER

MET, MET+SU, iné 56 týž. 96 kg -1,9 -5,6 * Semaglutid 1,0 mg Dulaglutid 0,75 mg

SUSTAIN 4 vs bazálny inzulín

MET±SU 30 týž. 93 kg 1,2 -3,5 * -5,2 * Placebo Dulaglutid *

SUSTAIN 5 vs placebo

pridané inzulín ±MET 30 týž. 92 kg -1,4 -3,7 * -6,4 * mg *

SUSTAIN 7 vs dulaglutid

MET, MET/SU 40 týž. 95 kg -2,3 -3,0 -4,6 * -6,5 Sitagliptín 100 mg * Placebo 0,5 mg

SUSTAIN 6 vs placebo

0-2 OAD ±bazálny alebo premixovaný inzulín 104 týž. 92 kg -0,7 -0,5 -3,6 * -4,9 * Exenatid ER 2,0 mg Placebo 1,0 mg

Schéma 1: Čo v prípade, keď liečba bazálnym inzulínom začala skôr než aGLP-1R

Preferovaný postup

+ aGLP-1R resp. prechod na fixnú kombináciu bazálny inzulín + aGLP-1R (IDegLira) Bazálny inzulín + Prandiálny inzulín v 1 – 3 podaniach Prechod na bifázický inzulín v 2 podaniach

Schéma 2: A čo ak už je pacient liečený viacerými podaniami inzulínu? De-intenzifikácia resp. simplifikácia!

Liečba inzulínom vo viacerých podaniach

De-intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom prechodom na fixnú kombináciu IDegLira

Fixná kombinácia bazálneho inzulínu a aGLP-1R (napr. IDegLira)

Tab. 1: Štúdie KV bezpečnosti agonistov GLP -1 receptorov

Štúdia ZKVP (MACE) KV mortalita Infarkt myokardu Mozgová porážka ELIXA



1,02 0,98 1,03 1,12

(lixisenatid)

(0,89 -1,17) (0,78 -1,22) (0,87 -1,22) (0,79 -1,58)

LEADER 0,87 0,78 0,86

0,86 (liraglutid) (0,78 -0,97) (0,66 -0,93) (0,73 -1,00) (0,71 -1,06) SUSTAIN-6 0,74

0,98 0,74

0,61 (semaglutid s.c.) (0,58 -0,95) (0,65 -1,48) (0,51 -1,08) (0,38 -0,99) EXSCEL L 0,91

0,88 0,97 0,85 (exenatid QW) (0,83 -1,00) (0,76 -1,02) (0,85 -1,10) (0,70 -1,03) HARMONY 0,78

0,93 0,75 0,86 (albiglutid) (0,68 -0,90) (0,73 -1,19) (0,61 -0,90) (0,66 -1,14) REWIND 0,88

0,91 0,96

0,76 (dulaglutid) (0,79 -0,99) (0,78 -1,06) (0,79 -1,15) (0,62 -0,94) PIONEER 6

0,79

0,49

1,18 0,74 (semaglutid p.o.) (0,57 -1,11) (0,27 -0,92) (0,73 -1,90) (0,35 -1,57) AMPLITUDE -O 0,73

0,72 0,75 0,74 (efpeglenatid) (0,58 -0,92) (0,50 -1,03) (0,54 -1,05) (0,47 -1,17)

Tab. 2: Štúdie s novšími antidiabetikami

Porovnanie efektu na prevenciu CMP – metaanalýza Lieková skupina Inhibítory DPP4 Agonisty GLP-1R Inhibítory SGLT2 Počet štúdií

5

8

8

HR (95 % CI)

0,97 (0,86 - 1,09)

0,83 (0,76 - 0,92)

1,02 (0,93 - 1,12)

I. Tkáč, Forum Diabetol 2021 (Supl. 1)

Tab. 3: Kritériá **pre** výber liekov 2. voľby pridaných k metformínu

Inhibítory SGLT2 Dokázané SZrEF: EF < 40 % Dokázaná diabetická nefropatia štádia G2A3: eGFR < 90 ml/min/m² Makroalbuminúria Agonisty GLP-1 receptorov Po CMP/TIA* Pri PAOO ICHS bez SZrEF

*Visseren **a** kol., 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021

Schéma 1: ¼udia s DM2 **a** obezitou majú zvýšené riziko úmrtia

DM2 Obezita 7x zvýšené riziko mortality z akejkoľvek príčiny

(vek 51 – 61 rokov) V porovnaní s ľuďmi bez DM s hmotnosťou v norme; p < 0,05

Oldridge **a** kol., J Clin Epidemiol 2001; 54 (9): 928 – 934

Graf 1: Semaglutid **a** hmotnosť - potvrdená významná redukcia hmotnosti, výraznejšia pri dávke 1 mg



Monoterapia Komparátor:

Východisko:

Placebo1

N/A Trvanie liečby (týž.) 30 Východ. hmot. (Kg) 91,9 Zmena telesnej hmotnosti oproti východisku (kg)

vs. iDPP4 vs. vs. PAD Sitagliptín2

MET+/-TZD 56 89,5

SGLT2i vs. iné Kanagliflozín3

MET 52 90.2

Exenatid ER4

1 – 2 PAD MET/TZD/SU 56 95,8

vs. iné GLP-1 RA GLP-1 RA Dulaglutid5

MET 40 95,2

Liraglutid6

1 – 3 PAD 30 96,9

Pridanie k SGLT2i Placebo7

SGLT2i MET ±SU ±SGLT2i 30 91,7

vs pridanie

MET±SU ±MET±SU 30 93,5

k bazálnemu inzulínu IGlar8 Placebo0

Bazálny inzulín ±MET 30 91,7 -3,7 -4,5

*

-1,0

SUSTAIN 1

Semaglutid 0,5 mg Exenatid ER 2,0 mg -4,3

*

-6,1

*

-1,9

SUSTAIN 2

Semaglutid 1,0 mg Dulaglutid 0,75 mg

SUSTAIN

-5,3

†



-4,2

SUSTAIN 3

Placebo Dulaglutid 1,5 mg -5,6

*

-1,9 -4,6

**

SUSTAIN 7

-2,3

-6,5

-3,0 -5,8

*

SUSTAIN 10

Sitagliptín 100 mg Liraglutid 1,2 mg -1,9 -4,7

*

SUSTAIN 9

-0,9 -3,5

*

-5,2

*

SUSTAIN 4

Kanagliflozín 300 mg IGLar -3,7

*

-6,4

*

SUSTAIN 5

-1,4

*p < 0,0001 vs. komparátor; † p < 0,005 vs. komparátor; exenatid ER = exenatid s predáženým uvoľňovaním; GLP-1RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; IGLar = inzulín glargin; MET = metformín; N/A = neaplikované; PAD = perorálne antidiabetiká; SGLT2i = sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor; SU = sulfonylurea; TZD = tiazolidindion C. Sorli **a** kol., Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 251 – 260; 2. B. Ahrén **a** kol., Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 341 – 354; 3. I. Lingvay **a** kol., Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7: 834 – 844; 4. A. J. Ahmann **a** kol., Diabetes Care 2018; 41: 258 – 266; 5. R. E. Pratley **a** kol., Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6: 275 – 286; 6. M. S. Capehorn **a** kol., Diabetes Metab 2020; 46: 100 – 109; 7. B. Zinman **a** kol., Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7: 356 – 367; 8. V. R. Aroda **a** kol., Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 355 – 366; 9. H. W. Rodbard **a** kol., J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 2291 – 2301

Schéma 2: IDegLira je vhodným riešením intenzifikácie bazálneho inzulínu u pacientov s DM2

Neaplnené potreby Glykemická kontrola Hypoglykémia Prírastok na hmotnosti Náročnosť Alternatívy ďalšieho postupu liečby IDegLira Optimalizovať bazálny inzulín Pridať bolusy prandiálneho inzulínu



v porovnaní s optimalizovaným bazálnym inzulínom v DUAL V v porovnaní s režimom bazálbolus v DUAL VII

IDegLira u pacientov s nedostatočnou kontrolou na bazálnom inzulíne -0,59 %* -0,02 % † -57 %* -89 %* -3,2 kg* -3,6 kg* Raz denne kedykoľvek v priebehu dňa Raz denne kedykoľvek v priebehu dňa Nižšia dávka inzulínu (-25* UI) Nižšia dávka inzulínu (-44* UI)

*p < 0,0001; †p < 0,0001 **pre** non-inferioritu

Súhrn charakteristických vlastností lieku Xultophy®; I. Lingvay **a** kol., JAMA 2016; 315 (9): 898 – 907; L. K. Billings **a** kol., Diabetes Care 2018; 41 (5): 1009 - 1016

Graf 2: DUAL VII - nárast hmotnosti na IIT vs pokles na IDegLira

Zmena telesnej hmotnosti (kg) 2,2 -1,0 ≤ 7,5 ETD: -3,12 [-4,42; -1,83] 95 % CI 2,1 -1,1

–

> 7,5 - ≤ 8,5

Podľa vstupného HbA

ETD: -3,23 [-4,16; -2,30]

1c

95 % CI IDegLira Bazál-bolus 3,8 -0,5 > 8,5

(%)

ETD: -4,31 [-5,38; -3,23] 95 % CI Zmena telesnej hmotnosti (kg) IDegLira Bazál-bolus 4,0 2,2 -1,1 < 30 ETD: -3,36 [-4,42; -1,83] 95 % CI 2,4 -1,0 30 - < 35 ETD: -3,47 [-4,16; -2,30] 95 % CI 3,4 0,5

Podľa vstupného BMI (kg/m²)

≥ 35 ETD: -3,98 [-5,38; -3,23] 95 % CI

L. K. Billings **a** kol., J Diabetes Sci Technol. 2021 May; 15 (3): 636 - 645

Schéma 3: Menší prírastok hmotnosti s IDegAsp vs BIAsp 30

Intenzifikovaný premix po 26 týždňoch liečby IDegAsp vs BIAsp 30 HbA_{1c} Celková denná dávka inzulín Potvrdená hypoglykémia Nočná potvrdená hypoglykémia Potvrdená non-inferiorita (na 7,1 ± 0,9 %) Signifikantne nižšia s IDegAsp (1,08 vs 1,2 UI/kg, ERR 0,89) Signifikantne nižšia (32 %) s IDegAsp Signifikantne nižšia (73 %) s IDegAsp

+1,7 kg +2,2 kg (ETD -0,62 kg [95 % CI -1,15; -0,10])

BIAsp 30 = bifázický inzulín aspartát 30; IDegAsp = inzulín degludek/inzulín aspartát; NS = nesignifikantný, ERR = odhadované rate ratio Fulcher **a** kol., Diabetes Care 2014; 37: 2084 – 2090

Schéma 4: Systémový chronický subklinický zápal zvyšuje riziko KVO **a** DM2

Adipocyty

Tukové tkanivo u jedincov bez obezity Kaloricky denzné jedlo Systémový zápal

Hypertrofické adipocyty

Tukové tkanivo u jedincov s obezitou

↑IL-6, ↑TNFα, ↑IL-1β CCL2, CCL5, CXCL5 ↑ permeabilita endotelu ↑ rozvoj plátov ↑ ateroskleróza ↓ metabolizmus cholesterolu ↑ produkcia glukózy ↑ IR ↓ znížené vychytávanie glukózy ↑ IR ↓ sekrécia inzulínu

KVO

CCL = chemokín (C-C motif) ligand; KVO = kardiovaskulárne ochorenie; CXCL5 = chemokín (C-X-C motif) ligand 5; IL = interleukín; TNFα = tumor nekrotický faktor alfa



DM2

L. Yao **a** kol., J Immunol Res 2014; 2014: 181450

Graf 3: Efekt redukcie hmotnosti na komplikácie obezity

Smer k výraznejšej redukcii telesnej hmotnosti **a** celkovému zlepšeniu zdravia

Hypertenzia Hyperglykémia Prevencia DM2 NAFLD PCOS Dyslipidémia

5 – 10 %

KVO Stresová inkontinencia NASH

10 – 15 %

OSAS Osteoartróza kolena GERD Remisia DM2 KV mortalita HFpEF

> 15 % Úbytok hmotnosti

KVO = kardiovaskulárne ochorenie; GERD = gastroezofágová refluxná choroba; HFpEF = srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou; NAFLD = nealkoholová tuková choroba pečene; NASH = nealkoholová steatohepatitída; OSAS = syndróm obštrukčného spánkového apnoe; PCOS = syndróm polycystických ovárií

W. T. Garvey **a** kol., Endocr Pract 2016; 22 (Suppl. 3): 1 – 203; Look AHEAD Research Group. Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4: 913 – 921; M. E. Lean **a** kol., Lancet 2018; 391: 541 – 551; F. Benraoune, S. E. Litwin, Curr Opin Cardiol 2011; 26: 555 – 561; J. Sundström **a** kol., Circulation 2017; 135: 1577 – 1585

Obr. 1: Vzťah medzi glykemickou variabilitou, hypoglykémiou **a** výsledkami: HYPO triáda

Hypoglykémia Glykemická variabilita Následky

1. Desouza **a** kol., Diabetes Care 2010; 33: 1389 – 1394; 2. Driesen **a** kol., J Neurosci Res 2007; 85: 575 – 582; 3. Mooradian, Brain Res Brain Res Rev 1997; 23: 210 – 218; 4. Sanon **a** kol., Clin Cardiol 2014; 37: 499 – 504; 5. Dhalla **a** kol., J Hypertens 2000; 18: 655 – 673; 6. Pieber **a** kol., Diabetologia 2018; 61: 58 – 65; 7. Zinman **a** kol., Diabetologia 2018; 61: 48 – 55

Graf 2: DUAL VIII: Primárny cieľ – čas do potreby intenzifikácie †

IDegLira je dlhodobým riešením

Pravdepodobnosť potreby intenzifikácie liečby (%) IDegLira (n = 506) IGLar (n = 506)

Stredný čas do potreby intenzifikácie

~ 1 rok na IGLar U100

Potreba intenzifikácie (% pacientov): 66,2 % HR 0,45

> 2 roky na IDegLira

37,4 % Čas od randomizácie † HbA_{1c} ≥ 7 % na dvoch po sebe nasledujúcich návštevách. IDegLira = inzulín degludek/liraglutid; IGLar U100 = inzulín glargín100 jednotiek/ml; n = počet pacientov

V. R. Aroda **a** kol., Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7 (8): 596 - 605

Graf 1: Zvyšujúca sa variabilita lačnej glykémie signifikantne zvyšuje riziko hypoglykémie, MACE **a** mortality z akejkoľvek príčiny

Výskyt (udalostí/100 paciento-rokov pozorovania)

Preddefinovaná analýza štúdie DEVOTE (pool dáta)

p < 0,0001 p = 0,0038 Závažná hypoglykémia MACE Nízka variabilita Stredná variabilita Vysoká variabilita p = 0,0068 Mortalita z akejkoľvek príčiny

MACE = závažná kardiovaskulárna príhoda Adaptované z Zinman **a** kol., Diabetologia 2018; 61: 48 – 57



Graf 3: DUAL VII: IDegLira vs bazál-bolusový režim

6x viac pacientov na IDegLira dosiahlo HbA_{1c} < 7,0 % 1c bez hypoglykémie a bez prírastku na hmotnosti

Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľ (%) OR: 10,39 [95 % CI 5,76; 18,75] †

38,2

6x

viac pacientov dosiahlo cieľ

6,4

IDegLira (n = 252) IGlargin U100 + IAspartát (n = 254)

Dávka inzulínu na konci skúšania DUAL VII 40 U vs 84 U

IDegLira 1x za deň IGlargin U100 + IAspartát HbA_{1c} < 7,0 % Bez hypoglykémie † a bez prírastku na hmotnosti † významne v prospech IDegLira † Ťávažná alebo potvrdená symptomatická hypoglykéiapočas posledných 12 týždňov liečby. DUAL VII, ktorá porovnávala IDegLira vs bazál-bolusový režim (IGlargin U100 + IAspartát ≤ 4-krát za deň) u pacientov s nedostatočnou kontrolou na IGlargin U100

L. K. Billings a kol., Diabetes Care 2018; 41: 1009 - 1016

Graf 4: IDegAsp má zreteľne oddelený prandiálny a bazálny glukózu znižujúci účinok v porovnaní s BIAsp 30

Priemerné GIR pre IDegAsp a BIAsp 30 u pacientov s DM1T IDegAsp (stály stav)¹

Čas po injekcii (hodiny) IDegAsp: n = 22; BIAsp 30: n = 24; 0,6 U/kg; BIAsp 30 = bifázický inzulín aspartát 30; GIR = glucose infusion rate; IDegAsp = inzulín degludek/inzulín aspartát; DM1 = diabetes mellitus 1. typu

1. Heise a kol., Diabetes Ther 2014; 5: 255 – 265; 2. Haahr a kol., Clin Pharmacokinet 2017; 56 (4): 339 – 354

GIR (mg/kg/min)

BIAsp (jedna dávka)²

Čas po injekcii (hodiny)

Graf 1: Dnešný trend – priblížiť sa fyziológii

Na dosiahnutie cieľových hodnôt glykémie u pacientov s DM1 je najvhodnejší režim bazál-bolus alebo CSII

Inzulín v plazme Aspartát Lispro Glulizín Glargin Detemir Degludek Glargin U300 Čas 8:00 12:00 16:00 20:00 ADA 2021 CSII = kontinuálna subkutánná inzulínová infúzia

Graf 2: Variabilita glykémie predpovedá riziko hypoglykémie

Priemerná FPG Cieľové rozpätie Hypoglykemická zóna FPG (mmol/l) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 4 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 Dni

Upravené pod%³ a Kovatchev a kol., Diabetes Care 2006; 29: 2433 – 2438

Graf 3: Nižšia variabilita môže znížiť riziko hypoglykémie

FPG (mmol/l) Priemerná FPG Cieľové rozpätie Hypoglykemická zóna 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 4 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 Dni FPG = glykémia nalačno Upravené pod%³ a Kovatchev a kol., Diabetes Care 2006; 29: 2433 – 2438

Graf 4: Ultra rýchly inzulín: viac sa približuje fyziologickému profilu

Pôsobenie inzulínu (v priemere)*

Z normálneho pankreasu „Ultra rýchly“ inzulín Rýchlo účinkujúci inzulín Ultra rýchle inzulíny:

Lepšie napodobňujú fyziologickú sekreciu inzulínu pri DM1 Majú lepší profil pre CSII



Normálny ľudský inzulín

Čas (h)

*schématické znázornenie CSII = kontinuálna subkutánna inzulínová infúzia Upravené podľa Diabetes Obes Metab 2015; 17: 1011 – 1020

Graf 5: TIR – odporúčané časy v %

DM1 a DM2

> 250 mg/dl (13,9 mmol/l) > 180 mg/dl (10,0 mmol/l)

Cieľové rozpätie:

70 – 180 mg/dl (3,9 – 10,0 mmol/l) < 70 mg/dl (3,9 mmol/l) < 54 mg/dl (3,0 mmol/l)

Cieľ

< 5 % < 25 %* > 70 % < 4 %**

< 1 % > 250 mg/dl (13,9 mmol/l) > 180 mg/dl (10,0 mmol/l) 70 – 180 mg/dl (3,9 – 10,0 mmol/l) < 70 mg/dl (3,9 mmol/l)

Starší/vysoké riziko: DM1 a DM2 Cieľ

< 10 % < 50 %*

Cieľové rozpätie:

> 50 % < 1 %

> 140 mg/dl (7,8 mmol/l)

Cieľové rozpätie:

63 – 140 mg/dl (3,5 – 7,8 mmol/l) < 63 mg/dl (3,5 mmol/l) < 54 mg/dl (3,0 mmol/l)

Gravidita: DM1 ‡ Cieľ

< 25 % > 70 % < 4 %* < 1 %

Gravidita: GDM a DM2§

> 140 mg/dl (7,8 mmol/l)

Cieľové rozpätie:

63 – 140 mg/dl (3,5 – 7,8 mmol/l) < 63 mg/dl (3,5 mmol/l) < 54 mg/dl (3,0 mmol/l)

*Zahŕňa percentuálne hodnoty > 250 mg/dl (13,9 mmol/l); **zahŕňa percentuálne hodnoty < 54 mg/dl (3,0 mmol/l); †pre vek < 25 rokov, ak je cieľ HbA_{1c} 7,5 %, potom cieľ TIR do ~ 60 %; ‡percentá TIR sú založené na limitovaných dôkazoch; §percentá TIR neboli zahrnuté, pretože dôkazy pri gestačnom diabetes mellitus (GDM) sú limitované; TIR = time in range Battelino a kol., Diabetes Care 2019; 42: 1593 – 1603

Obr. 1: Ako vyzerá inzulín icodéc?

Zmeny v molekule poskytujú inzulínu dlhší polčas Substitúcia 3 aminokyselín

Molekulárna stabilita Redukovaná degradácia enzýmami Redukovaný receptormi mediováný klírens Odstránenie terminálneho treonínu B29 Spacer*

C20 ikosanová masťná kyselina

Redukovaný receptormi mediováný klírens

*2x (oligoethylene glycid(OEG)γ-L-Glu) spacer. 1. E. Nishimura a kol., 2020 ADA Scientific Sessions 236–OR



Obr. 2: Možnosti týždňovej terapie

Raz týždenne inzulín Raz týždenne **a**GLP-1R

Obr. 3: Inzulín per os?

Zdôvodnenie **a** výzvy Prínosy

Lepšia adhérenca pacienta **a** viac možností liečby¹ Skorý začiatok liečby **pre** lepšie výsledky pacientov² Fyziologické podanie inzulínu: inzulín ide najprv do pečene³ Bazálny, preferenčne zameraný na pečeň. Predpokladá sa nižší nárast hmotnosti vs subkutánný bazálny inzulín⁴

Výzvy

Permeabilita Enzymová stabilita Účinok potravy

s. c. = podkožný 1. Peyrot **a** kol., Diabet Med 2012; 29: 682 – 689; 2. Herman **a** kol., Diabetes Care 2015; 38: 1449 – 1455; 3. Halberg **a** kol., Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7; 179 – 188; 4. F. Hubálek **a** kol., Nat. Commun 2020, 11; 3746

Obr. 4: Kam smeruje klinický výskum semaglutidu

Diabetes Kardiovaskulárne ochorenia Obezita NASH Chronické ochorenie obličiek Alzheimerova choroba

Obr. 5: Prečo semaglutid **a** NASH?

NASH je spojený s

Obezita

Redukuje hmotnosť

DM2

Zlepšuje metabolizmus glukózy

Hypertenzia

Redukuje KV riziko

Dyslipidémia

Zlepšuje metabolizmus lipidov

Zápal

Redukuje zápal

Potenciálne benefity **a**GLP-1R = Prečo by mohol semaglutid pomôcť pacientom s NASH?

1. Z. M. Younossi **a** kol., Hepatology 2016; 64: 73 – 84; 2. **A.** J. Sanyal, Nat Rev Gastro Hepatol 2019; 16: 377 – 386; 3. L. Prasad-Reddy, Drugs in Context 2015; 4: 212283; 4. P. Newsome **a** kol., Ailment Pharmacol Ther 2019; 50: 193 – 203

doc. Schroner doc. Rašlová Miesto konania - Park Inn by Radisson Danube Bratislava

Milníkom v diabetológii je objavenie inzulínu v roku 1921 Veľkým prínosom bolo uvedenie prvého inzulínového pera v roku 1985 Glykemická kontrola má naďalej kľúčovú úlohu pri liečbe DM IDeg preukázal nižšie riziko hypoglykémie v porovnaní s IGLar U100 Inovatívnou možnosťou liečby DM by mohol byť inzulín senzitívny na glykémiu Stojíme pred veľkým pokrokom v inzulínovej liečbe

Autor: MUDr. Denisa Semková Foto RNDr. Milica Šarmírová



Univerzitné pracoviská



Výskum črevným probiotík ako pomoc proti duševným poruchám [↗](#)

📅 26. 1. 2022, 9:13, Zdroj: slovensko.rtvs.sk [↗](#), Vydavateľ: Rozhlas a televízia Slovenska, Autor: Lukáš Mano, Sentiment: Negatívny, Téma: Univerzitné pracoviská, Kľúčové slová: Medipark

Dosah: 112 028 GRP: 2,49 OTS: 0,02 AVE: 982 Eur

V roku 2018 otvorili na Univerzite Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach moderné vedecké centrum **Medipark**. Vďaka špičkovým prístrojom tam odborníci pracujú aj na náročných výskumných a vývojových projektoch. Jedným z nich sú črevné probiotiká, ktoré môžu pomôcť v boji proti duševným poruchám. Pokračuje Lukáš Mano.

Výskum črevným probiotík ako pomoc proti duševným poruchám Máte problém s prehrávaním? Nahláste nám chybu v prehrávači.

Autor: Lukáš Mano; Foto: TASR

Autor: Lukáš Mano