proLékaře.cz | 16.7.2025

ESC Congres 2019

Duální antiagregace – účinná volba u diabetiků se stabilní ICHS

J. Kulhavý
redakce Terapie

Pacienti s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a zároveň diabetem 2. typu (DM2) jsou vystaveni vysokému riziku kardiovaskulárních (KV) příhod – řídicím mechanizmem je shlukování krevních destiček. Z předchozích studií bylo známo, že přidání tikagreloru, non-thienopyridinového reverzibilního inhibitoru receptorů pro adenozindifosfát (ADP) typu $P2Y_{12}$, ke kyselině acetylsalicylové (ASA) chrání před KV příhodami pacienty s akutním koronárním syndromem nebo po předchozím prodělaném infarktu myokardu (IM).

Na pařížském kongresu ESC se očekávalo, zda duální antiagregační léčba prokáže benefit i u velmi široké a klinicky významné skupiny rizikových pacientů – diabetiků 2. typu se stabilní ICHS, bez prodělaného IM či cévní mozkové příhody (CMP) v anamnéze.

Odpověď přinesla studie THEMIS, jejíž výsledky byly předneseny 1. září v sekci HOT LINE. Tato randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie zařadila 19 220 pacientů starších 50 let s DM2 léčených antidiabetiky po dobu alespoň 6 měsíců, se stabilní ICHS a bez předchozího IM či CMP.

V rameni s přidáním tikagreloru k ASA došlo k 10% snížení relativního rizika událostí kompozitního primárního cíle složeného z KV úmrtí, IM a CMP (7,7 vs. 8,5 % oproti přidání placeba; p = 0,04), byť za cenu očekávatelného zvýšení rizika krvácení (2,2 vs. 1 % velkých krvácení podle klasifikace TIMI, poměr rizik HR 2,321; p < 0,001, ale jen 0,7 vs. 0,5 % případů intrakraniálního krvácení; HR 1,71; p = 0,005). Výskyt událostí kompozitního výzkumného cíle (zahrnujícího úmrtí ze všech příčin, IM, CMP, fatální krvácení nebo intrakraniální hemoragie) byl ve skupinách s tikagrelorem a placebem podobný (10,1 vs. 10,8 %).

To nejdůležitější ovšem ukázala THEMIS-PCI, předem specifikovaná subanalýza studie THEMIS. Zaměřila se na účinek duální protidestičkové terapie v podobě přidání tikagreloru k ASA v prespecifikované podskupině pacientů s DM2 a ICHS, kteří již v minulosti podstoupili perkutánní koronární intervenci (PCI). Jak připomněl spoluautor studie THEMIS prof. Philippe Gabriel Steg z Université Paris Diderot (Francie), předpokládalo se, že tito nemocní, kteří absolvovali PCI a v minulosti již užívali duální antiagregaci ASA s klopidogrelem, prasugrelem nebo tikagrelorem, z ní nyní budou profitovat ještě více.

V populaci nemocných diabetiků s ICHS a s PCI v anamnéze došlo k 15% snížení rizika událostí primárního cíle studie THEMIS, tedy KV úmrtí, IM a CMP (6,5 vs. 7,7 %; p = 0,013), naopak v populaci bez předchozí PCI žádný statisticky významný rozdíl pozorován nebyl (7,4 vs. 7,5 %; p = 0,76).

Tzv. čistý klinický benefit (zvažující redukci úmrtí z jakýchkoli příčin, IM, CMP oproti výskytu fatálního krvácení nebo intrakraniálního krvácení) prokázal v populaci s PCI v anamnéze 15% snížení rizika (8,2 vs. 9,7 %; p = 0,005), v populaci bez předchozí PCI opět statisticky významný rozdíl nebyl (9,9 vs. 9,1 %; p = 0,39).

Studie THEMIS-PCI doložila, že v klinicky relevantní populaci diabetiků s ICHS po předchozí PCI přináší dlouhodobé přidání tikagreloru k ASA novou možnost účinné léčby. Jak zdůraznil spoluautor studie THEMIS Dr. Deepak L. Bhatt z Brigham and Women's Hospital v Bostonu (USA), dlouhodobé podávání duální protidestičkové léčby bude nepochybně přínosem pro vhodně zvolené pacienty s nízkým rizikem krvácení, zato ve vysokém riziku ischemických příhod.

Dapagliflozin je lék na srdeční selhání, nikoli „jen" antidiabetikum

Již delší dobu je známo, že gliflozíny, tedy inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2), užívané v léčbě DM2 brání u těchto pacientů mj. i rozvoji srdečního selhání (SS). Od 1. září letošního roku, kdy byly v sekci HOT LINE kongresu ESC prezentovány výsledky studie DAPA-HF, je konečně jasné, že minimálně jeden z inhibitorů SGLT2, konkrétně dapagliflozin, účinkuje i na léčbu již rozvinutého SS, a to nezávisle na přítomnosti diabetu.

Do studie DAPA-HF bylo ve 20 zemích zařazeno 4 744 pacientů se SS se sníženou ejekční frakcí ≤ 40 % a NT-proBNP ≥ 400 mg/ml (pokud byla přítomna fibrilace nebo flutter síní, pak ≥ 900 mg/ml). Mezi vylučovací kritéria patřily renální selhání (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2), symptomatická hypotenze nebo systolický krevní tlak < 95 mm Hg a diabetes 1. typu. Účastníci studie byli randomizováni k podávání dapagliflozinu 10 mg 1× denně, nebo placeba. Primárním kompozitním cílem bylo zhoršení SS (definované jako neplánovaná hospitalizace nebo urgentní návštěva ambulance spojená s nutností intravenózní léčby) a úmrtí z KV příčin.

proLékaře.cz | 16.7.2025

Všichni zařazení pacienti byli velmi dobře standardně léčeni – 94 % užívalo inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin nebo blokátory angiotenzinových receptorů nebo inhibitor neprilysinu, 96 % mělo nasazeny betablokátory a 71 % antagonisty mineralokortikoidních receptorů. O to více vyniká benefit dapagliflozinu „on-top", tedy přidaný nad standardní léčbu.

Při průměrné délce sledování 18,2 měsíce se události primárního cíle vyskytly u 16,3 % pacientů ve skupině s dapagliflozinem a u 21,2 % v kontrolním rameni. To představuje snížení míry relativního rizika díky dapagliflozinu o 26 %; $p < 0{,}00001$. Počet nemocných, které bylo nutno léčit pro zabránění jedné příhody primárního cíle (NNT), byl 21.

Samostatně byly analyzovány i jednotlivé složky kompozitního primárního cíle. K první epizodě zhoršujícího se SS ve studii došlo u 10 % pacientů, kteří dostávali dapagliflozin, a u 13,7 % z těch, kteří dostávali placebo. To představuje snížení míry relativního rizika díky dapagliflozinu o 30 %; $p < 0{,}00004$. Z KV příčin zemřelo v dapagliflozinovém rameni 9,6 % a v kontrolním rameni 11,5 % pacientů (snížení míry relativního rizika s dapagliflozinem o 18 %; $p = 0{,}029$).

Důležitým zjištěním byla i redukce symptomů udávaných samotnými pacienty podle standardizovaného dotazníku Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – hodnotila se změna oproti výchozí hodnotě po 8 měsících. Zlepšení symptomů o ≥ 5 bodů bylo častěji udáváno pacienty užívajícími dapagliflozin oproti těm s placebem (58 vs. 51 %; $p < 0{,}001$), zhoršení symptomů o ≥ 5 bodů bylo naopak častější v placebovém rameni oproti dapagliflozinu (33 vs. 25 %; $p < 0{,}001$).

„Studie přesvědčivě prokázala, že dapagliflozin snižuje úmrtnost i riziko hospitalizací a zlepšuje kvalitu života u pacientů se SS a sníženou ejekční frakcí – lhostejno zda mají zároveň diabetes, nebo nemají. To může mít mimořádně velký klinický potenciál – jen málo léků dosahuje u SS takové účinnosti. Přínos dapagliflozinu byl navíc o to mimořádnější, že lék byl nemocným přidán vesměs do výtečně nastavené standardní terapie," zdůraznil závěrem hlavní zkoušející studie DAPA-HF prof. John McMurray z University of Glasgow ve Velké Británii.

Jan Kulhavý
www.terapie.digital
jan.kulhavy@ambitmedia.cz