proLékaře.cz | 15.11.2026

Výsledky velkých kardiologicko-diabetologických studií posledních let (EXAMINE, ORIGIN, SAVOR)

R. Benešová[1], M. Kvapil[2]

[1] *Interní klinika FNO a LF OU, Ostrava*
[2] *Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha*

Souhrn

Hyperglykemie je nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulární morbidity i mortality. Co nejlepší kompenzace diabetes mellitus by tedy měla vést ke snížení výskytu kardiovaskulárních příhod. U nových léků je potřeba k získání schválení léku dodat data z klinických studií, která zahrnují informace o vlivu léku na kardiovaskulární riziko. S gliptiny, které byly na trh uvedeny poměrně nedávno, byly již studie tohoto typu zčásti provedeny. Lze říci, že prokázaly bezpečnost těchto léků. Na výsledky studií, které by zcela splňovaly nová doporučení FDA, si však budeme muset ještě nějakou chvíli počkat.

Klíčová slova

hyperglykemie – gliptiny – kardiovaskulární mortalita a morbidita

Results of large cardiology-diabetic studies in recent years (EXAMINE, ORIGIN, SAVOR)

Abstract

Hyperglycaemia is an independent risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. The best possible control of diabetes should therefore lead to a reduction in the incidence of cardiovascular events. To obtain approval for the new drugs it is necessary to supply clinical trial data, including information about the effect of the drug on cardiovascular risk. For gliptins that have been marketed rather recently, some studies have already been conducted that can be said to have demonstrated the safety of these drugs. However, it will still take time before we have study results that would fully satisfy the new FDA guidelines.

Keywords

hyperglycaemia – gliptins – cardiovascular mortality and morbidity

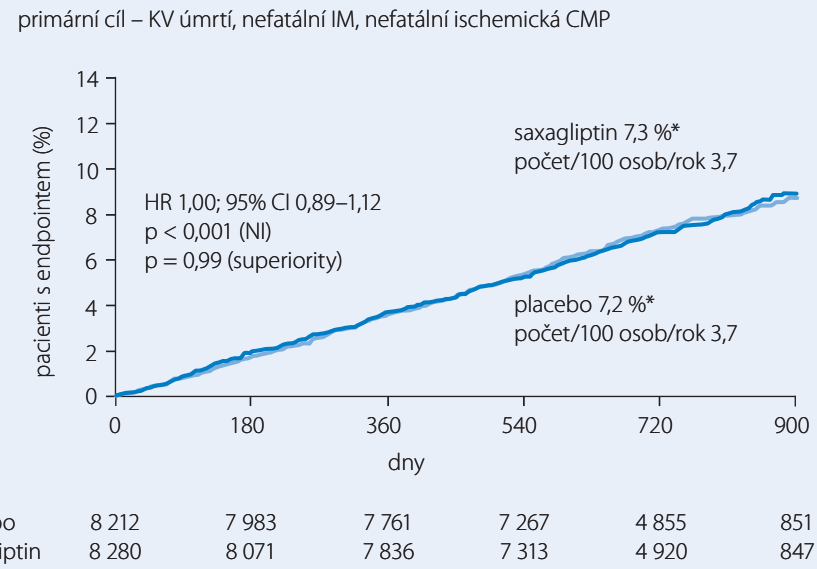
Úvod

Diabetes mellitus je provázen hyperglykemií, a to zvláště postprandiální. Ta je jasným nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulární mortality a morbidity a několikanásobně zvyšuje výskyt kardiovaskulárních komplikací nezávisle na přítomnosti ostatních rizikových faktorů. Pro hyperglykemii nebyla v epidemiologických studiích nalezena prahová hodnota, avšak každé snížení glykemie a HbA_{1c} je provázeno další redukcí kardiovaskulárního rizika, nezávisle na použitém léčebném prostředku a nezávisle na pokročilosti komplikace. Významně příznivý efekt na redukci kardiovaskulárního rizika má těsná kompenzace diabetu zejména u osob časně po záchytu diabetu v rámci primární prevence – uplatňuje se tzv. metabolická paměť (toxický vliv hyperglykemie se uplatňuje s časovým odstupem i po normalizaci hladin hyperglykemie). Studie s intenzivní glykemickou kontrolou u pacientů s diabetem 1. i 2. typu prokázaly redukci kardiovaskulárních příhod s delším časovým odstupem a metaanalýzy těchto studií prokázaly, že snížení HbA_{1c} o 0,9 % sníží riziko fatálního nebo nefatálního infarktu myokardu o 15 % [1].

Těsná kompenzace diabetu však může vést k častějšímu výskytu hypoglykemií, které jsou rizikovým faktorem kardiovaskulárních příhod, a jejich výskyt tedy může pozitivní vliv těsné kompenzace diabetu na kardiovaskulární riziko významně snížit. Častější výskyt hypoglykemií mohl být důvodem, že některé dřívější studie (ACCORD) neprokázaly zásadní přínos těsné kontroly glykemie u nemocných s diabetem 2. typu. Také na základě těchto výsledků doporučila americká FDA nová pravidla pro ověření bezpečnosti nových antidiabetik. Tradičně byl u léků na léčbu diabetu sledován vliv na snížení HbA_{1c}, a tím vliv na redukci rizika mikrovaskulárních komplikací. Nově je podle doporučení FDA a EMA potřeba k získání schválení léku dodat data z klinických studií, která zahrnují informace o vlivu léku na kardiovaskulární riziko. Studie musejí zahrnovat osoby se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem – např. starší osoby s několika rizikovými faktory, osoby s CVD, renální insuficiencí atd. Studie také musí mít dostatečnou délku trvání [2].

Cílem tohoto sdělení je shrnutí výsledků kardiologicko-diabetologických studií posledních let, jejichž výsledky již byly publikovány (SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, ORIGIN), a představit studii, která teprve probíhá a jejíž výsledky budou prezentovány zřejmě počátkem příštího roku (TECOS).

proLékaře.cz | 15.11.2026



placebo	8 212	7 983	7 761	7 267	4 855	851
saxagliptin	8 280	8 071	7 836	7 313	4 920	847

Graf 1. Primární cíl ve studii SAVOR-TIMI-53 – KV mortalita, infarkt myokardu, ischemická cévní mozková příhoda [3].

SAVOR-TIMI 53 [3,4]

SAVOR-TIMI 53 je studie provedená se saxagliptinem. Studie odpovídá fázi IV, základní dávkou bylo 5 mg saxagliptinu. Randomizováno bylo 16 492 osob se známým diabetem 2. typu, které měly vysoké riziko kardiovaskulární příhody či tuto příhodu měly v anamnéze. V obou větvích (aktivní i placebové) mohli ošetřující lékaři upravovat medikaci antidiabetiky i antihypertenzivy podle potřeby. Medián trvání diabetu byl 10,3 let, průměrný glykovaný hemoglobin na vstupu byl 8,0 %, průměrný BMI 31,1 kg/m^2.

Během sledovaného období (medián 2,1 roku) byla incidence velkých kardiovaskulárních příhod (kompozitní primární endpoint – úmrtí z kardiovaskulárních příčin, akutní infarkt myokardu, cévní mozková příhoda) 7,3 % v aktivně léčené větvi a 7,2 % ve větvi placebové (p = 0,99 pro superioritu, p < 0,001 pro noninferioritu) (graf 1) Ve skupině léčené saxagliptinem byl glykovaný hemoglobin na konci nižší o 0,3 % v porovnání s placebem, tomu odpovídala mírně nižší glykemie nalačno. Ve skupině s aktivní medikací saxagliptinem bylo zaznamenáno o 27 % více hospitalizací pro srdeční selhání a byl také zaznamenán vyšší počet pacientů s nejméně jednou hypoglykemií (15,3 % vs 13,4 %). Nebyl rozdíl v incidenci akutní pankreatitidy, karcinomu pankreatu. Saxagliptin snížil riziko zhoršení poměru albumin/kreatinin.

Analýza podskupin nenalezla žádnou kategorii nemocných, u nichž by se výsledky lišily proti výsledkům celkovým. Na rozdíl od makrovaskulárních byly mikrovaskulární komplikace v podobě mikroalbuminurie ovlivněny saxagliptinem lépe. Z nežádoucích účinků byla pouze vyšší incidence hypoglykemie u nemocných léčených saxagliptinem, avšak nejednalo se o hypoglykemie vážné. Vyšší výskyt srdečního selhání se na celkovém bezpečnostním profilu studie neprojevil.

Hlavním nedostatkem studie je střední doba sledování pouze 2,1 roku, která je příliš krátká na to, aby se případné protektivní makrovaskulární účinky saxagliptinu projevily. Byla prokázána celkově velmi dobrá bezpečnost saxagliptinu, ke snížení kardiovaskulárního rizika je však u pacientů s diabetes mellitus třeba provést další opatření.

EXAMINE [5]

Studie EXAMINE byla dvojitě zaslepená noninferioritní studie s předem určeným kritériem noninferiority 1,3 pro poměr rizika (HR) složeného primárního cíle (endpointu) kardiovaskulární mortality, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody. Randomizováni byli pacienti s diabetem 2. typu, kteří měli v anamnéze recentní hospitalizaci pro akutní infarkt myokardu nebo nestabilní anginu pectoris, a to v období 15–90 dnů před randomizací k alogliptinu nebo placebu. Tato medikace byla přidána ke stávající antidiabetické a kardiologické léčbě. Randomizováno bylo 5 380 osob, medián věku byl 61 let, průměrný glykovaný hemoglobin 8,0 %, medián trvání diabetu byl v aktivní větvi 7,3 let a ve větvi placebové 7,1 let, medián BMI byl 28,7 kg/m^2. Medián sledování ve studii byl 18 měsíců.

Incidence primárního endpointu (kompozitní primární endpoint – úmrtí z kardiovaskulárních příčin, akutní infarkt myokardu, cévní mozková příhoda) byla v aktivně léčené větvi 11,3 % (306 pacientů) a ve větvi s placebem 11,8 % (316 pacientů), bylo tedy splněno kritérium noninferiority – HR 0,96, horní mez jednostranně opakovaného intervalu spolehlivosti 1,16; p < 0,001 pro noninferioritu) (tab. 1). Osoby léčené alogliptinem měly na konci studie nižší glykovaný hemoglobin o 0,36 %.

Výskyt nežádoucích účinků byl v obou větvích shodný (závažné nežádoucí účinky, akutní pankreatitida, hypoglykemie). Nemocní byli adekvátně léčeni antiagregační a hypolipidemickou léčbou. Téměř všichni měli před zařazením jiná perorální antidiabetika. Podávání jiných DPP-4 (dipeptidylpeptidázy-4) inhibitorů bylo vyřazovacím kritériem.

Celkově byla ve studii velmi vysoká incidence KV příhod – 11 %, což vedlo k jejímu ukončení již za 18 měsíců. Primární kombinovaný ukazatel účinnosti prokázal poměr rizika 0,96 a naplnil cíl průkazu noninferiority. Ani v sekundárních ukazatelích účinnosti nebyl alogliptin méně účinný než placebo. Nežádoucí účinky alogliptinu nebyly časté a jejich incidence byla srovnatelná s nežádoucími účinky placeba, včetně pankreatitidy.

Studie EXAMINE prokázala bezpečnost užívání alogliptinu u pacientů s kardiovaskulárním rizikem, v průběhu studie však nedošlo k redukci kardiovaskulárního rizika (tab. 1).

ORIGIN [6]

Studie ORIGIN je prospektivní randomizovaná studie, která byla provedena u 12 537 osob s vysokým kardiovaskulárním rizikem a vyšší lačnou glykemií, porušenou glukózovou tolerancí nebo s krátce zjištěným diabetes mellitus 2. typu. Tyto osoby byly randomizovány k léčbě inzulinovým analogem glargin s titrací dávky dle lačné glykemie na hodnotu pod 5,3 mmol/l nebo ke standardní léčbě PAD.

Cílem studie bylo ověření hypotézy, že normalizace glykemie nalačno pomocí inzulinu glargin u osob s diabetem nebo prediabetem povede k poklesu kardiovaskulárních komplikací. Hlavním hodnoceným parametrem

proLékaře.cz | 15.11.2026

Tab. 1. Hlavní bezpečnostní cíle.

Cíl	Placebo (n = 2 679)	Alogliptin (n = 2 701)	Hazard Ratio (poměr rizika) pro alogliptinovou skupinu (95 % CI)	p*
primární cíle**	316 (11,8)	305 (11,3)	0,96 (≤ 1,16)***	0,32
složky primárního cíle				
úmrtí z kardiovaskulárních příčin	111 (4,1)	89 (3,3)	0,79 (0,6–1,04)	0,10
nefatální infarkt myokardu	173 (6,5)	187 (6,9)	1,08 (0,88–1,33)	0,47
nefatální cévní mozkové příhody	32 (1,2)	29 (1,1)	0,91 (0,55–1,50)	0,71
hlavní sekundární cíle**	359 (13,4)	344 (12,7)	0,95 (≤ 1,14)***	0,26
ostatní cíle				
úmrtí z ostatních příčin	173 (6,5)	153 (5,7)	0,88 (0,71–1,09)	0,23
úmrtí z kardiovaskulárních příčin*****	130 (6,9)	112 (4,1)	0,85 (0,66–1,10)	0,21

CI = confidence interval (interval spolehlivosti)
* p hodnoty pro testování superiority alogliptinu k placebu byly kalkulovány s použitím Coxovy regresní analýzy
** Primární endpoint (cíl) byl kompozitní cíl skládající se z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody
*** Hodnota v závorce je horní hranice jednostranně opakovaného CI (intervalu spolehlivosti), v alfa hodnotách 0,01
**** Sekundární cíl byl kompozitní cíl složený z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody nebo urgentní revaskularizace z důvodu nestabilní anginy pectoris v průběhu 24 hodin od zahájení hospitalizace
***** Zahrnuje úmrtí, která se vyskytla jako primární cíl, a úmrtí, která se vyskytla po příhodách ze skupiny nefatálních primárních cílů

byl nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, smrt z kardiovaskulární příčiny a uvedené příhody, dále pak revaskularizace nebo hospitalizace pro srdeční selhání. Dále byly hodnoceny mikrovaskulární komplikace, riziko rozvoje diabetu u osob s prediabetem a riziko vzniku nádorů. Dalším hlavním cílem studie bylo posoudit účinek n-3 mastných kyselin (1 g/24 hod per os) na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Průměrná doba sledování pacientů ve studii byla 6,2 let.

Incidence kardiovaskulárních příhod byla 2,94/100 osob-let u skupiny léčené inzulinem glargin vs 2,85/100 osob-let u skupiny léčené PAD. Výsledek mezi skupinami se statisticky významně nelišil. Rovněž léčba n-3 mastnými kyselinami neměla žádný vliv na hlavní sledovaný parametr. Diabetes byl zjištěn za tři měsíce po ukončení léčby u 30 % osob léčených inzulinem glargin vs 35 % osob léčených PAD z celkem 1 456 osob s prediabetem. Nižší výskyt diabetu u skupiny léčené bazálním inzulinem byl statisticky významný. Četnost hypoglykemií byla vyšší ve skupině léčené inzulinem glargin 1/100 osob-let vs 0,31/100 osob-let u osob léčených PAD, celkově byl výskyt hypoglykemií velmi nízký. Medián hmotnosti stoupl u skupiny léčené inzulinem glargin o 1,6 kg a klesl u osob léčených PAD o 0,5 kg. Výskyt malignit byl stejný v obou skupinách.

Ve studii ORIGIN tedy normalizace glykemií pomocí inzulinu glargin po dobu šesti let nevedla k poklesu kardiovaskulární morbidity a mortality ve srovnání se standardní léčbou PAD. Nedošlo však ani ke zvýšení kardiovaskulárního rizika při včasné léčbě inzulinem glargin, i když zde byl 3× vyšší výskyt hypoglykemií než ve skupině léčené standardně PAD. Lze tedy očekávat srovnatelný účinek inzulinu glargin na vznik kardiovaskulárních komplikací ve srovnání s ostatními PAD.

TECOS [2]

Studie TECOS je mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná a na kardiovaskulární příhody zaměřená studie, jejíž randomizace byla zahájena v prosinci 2008. Zahrnuje přibližně 14 000 pacientů z 38 zemí, kteří mají diabetes 2. typu, jsou ve věku minimálně 50 let, mají kardiovaskulární onemocnění a hodnoty glykovaného hemoglobinu v rozmezí 6,5–8,0 %. Vhodným pacientům bude podávána stabilní monoterapie nebo duální léčba metforminem, sulfonylureou, pioglitazonem nebo inzulinem samotným nebo v kombinaci s metforminem. Nad rámec stávající terapie proběhne dvojitě zaslepená randomizace 1 : 1 buď k sitagliptinu, nebo k odpovídajícímu placebu. V prvním roce studie budou probíhat kontroly ve čtyřměsíčních intervalech a dále dvakrát ročně, dokud nedojde k výskytu 1 300 potvrzených primárních cílů (endpointů).

Žádoucím cílem je glykemická rovnováha mezi randomizovanými skupinami. Primárním složeným kardiovaskulárním cílem je doba do prvního výskytu smrti z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda nebo hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris. Kardiovaskulární příhody budou posuzovány nezávislou komisí zaslepenou ke studijní léčbě.

Publikace výsledků se předpokládá v roce 2015.

Závěr

Při vývoji moderních perorálních antidiabetik je v posledních letech kladen důraz jak na jejich účinnost, tak na jejich bezpečnost (minimalizace rizika hypoglykemie, kardiovaskulární bezpečnost). Americkou FDA tedy byla doporučena nová pravidla pro ověření bezpečnosti nových antidiabetik. K získání schválení léku je nově potřeba dodat data z klinických studií, která zahrnují informace o vlivu léku na kardiovaskulární riziko.

Studie, které byly stran kardiovaskulárního rizika provedeny, se týkaly gliptinů – alogliptinu a saxagliptinu, další studie se sitagliptinem ještě probíhá. Již samo snížení glykemie

proLékaře.cz | 15.11.2026

vede ke zlepšení kompenzace diabetu a samo o sobě je prevencí kardiovaskulárních příhod, efekt se ale objevuje se zpožděním desetiletí. U obou použitých gliptinů byla prokázána jejich kardiovaskulární bezpečnost, taktéž při užití inzulinu glargin při léčbě diabetu nedošlo ke zvýšení kardiovaskulárního rizika. Na to, aby byl prokázán pozitivní kardiovaskulární efekt testovaných léků, by však bylo potřeba delšího trvání provedených studií.

Literatura

1. Pelikánová T, Bartoš V. Praktická diabetologie. 4. rozšířené vyd. 2010. Praha: Maxdorf: 449–453.
2. Green JB, Bethel MA, Paul SK et al. Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. Am Heart J 2013; 166: 983–989.e7. doi: 10.1016/j.ahj.2013.09.003.
3. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013; 369: 1317–1326. doi: 10.1056/NEJMoa1307684.
4. Špinar J, Šmahelová A. SAVOR-TIMI 53 Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, Vnitr Lek 2013; 59: 1003–1007.
5. White WB, Canon CP, Keller SR et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013; 369: 1327–1335.
6. Kvapil M. Diabetologie 2013, Praha: Triton 2013: 50–59.

Doručeno do redakce 14. 3. 2014
Přijato po recenzi 29. 3. 2014

MUDr. Radka Benešová
www.fno.cz
radka.benesova@fno.cz

INTRANET DIA
www.cis-intranet.cz/diaintranet