

## Kongres Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) 2014

28. 8. – 3. 9. 2014, Barcelona, Španielsko

Ján Murín

Jesenná Barcelona privítala 30 000 účastníkov kongresu nielen z Európy, ale z celého sveta. Program prednášok bol veľmi dobre pripravený a priniesol témy, ktoré boli zaujímavé nielen pre kardiológov sensu stricto.

Moja správa pre časopis Forum diabetologicum sa zamerala predovšetkým na príspevky, ktoré sa venovali téme kardiologicko-diabetologickej.

### Diabetes a srdcové zlyhanie – veľmi nepriaznivé „manželstvo“ H.O. Ventura (New Orleans, USA). Epidemiológia problému

Žijeme dobu epidémie diabetu, ktorú poháňa epidémia nadhmotnosti/obezity. Diabetes (označovaný za KV ochorenie) významne zhoršuje prognózu KV ochorení – jednak pôsobením dysglykémie, ale aj pôsobením mnohých komorbidít. Zhoršovanie KV stavu nastáva už oveľa skôr, ako má chorý diabetes diagnostikovaný. Rozvoj KV poškodenia začína oveľa (až roky) skôr v období prítomnej inzulinovej rezistencie, potom prediabetu a pokračuje v štádiu klinicky zjavného diabetu (v miernom a neskôr pokročilom štádiu). Následkom je prítomné KV ochorenie (s morbiditou a rehospitalizáciami), ktoré je sprevádzané sa komplikáciami, vrátane úmrtia pre náhle alebo chronické srdcové zlyhanie (SZ).

Prednášajúci pripomenul „starú prácu“ (NEJM 1998) prof. Haffnera a spol., ktorá konštatovala, že kým nediabetik bez prekonaného infarktu myokardu má riziko vzniku infarktu myokardu v období najbližších 7 rokov (muži vo veku 45–65 rokov) asi 3,5%, tak diabetik bez prekonaného infarktu a nediabetik po prekonanom infarkte myokardu majú toto riziko podobné – asi 16,5%. Nakoniec diabetik s prekonaným infarktom ho má až 38%. Riziko vzniku vážneho KV ochorenia (KV príhody) u diabetika je teda tak silné ako u nediabetika po prekonanom infarkte myokardu.

Aktuálne celosvetovo je výskyt SZ vysoký a stále rastie, podobne ako je to s výskytom diabetu. Asi je lepšie vývoju SZ zabrániť, ako ho spomaľovať a potom riešiť (liečba, hospitalizácia, rehospitalizácie, invalidizácia). SZ zvyšuje výrazne KV mortalitu. V USA je t.č. asi 6% diabetikov a v registroch/klinických štúdiách s pacientami so SZ býva 22% až 48% diabetikov (závisí na veku a komorbiditách pacientov so SZ). Framinghamská štúdia (35–64-ročné osoby, dlhodobo sledované) preukázala, že u diabetikov výraznejšie stúpa výskyt KV ochorení (koronárna choroba srdca – KCHS, SZ, klaudi-

kačné ťažkosti – periférne artériové ochorenia) aj výskyt cievnych mozgových príhod. V klinickej štúdií UPKDS (10-ročné sledovanie diabetikov) bol ročný výskyt SZ v rozmedzí 2,3–11,9 prípadov na 1000 pacientov diabetikov. Liečba hypertenzie, diabetu a dyslipidémie u diabetikov dokázala znížiť vznik SZ o 56%. V štúdií HOPE (4 192 osôb) boli inhibitory ACE účinné u SZ aj u diabetikov. Vzostup HbA<sub>1c</sub> o 1% viedol k nárastu SZ o 15%. Preukázalo sa tiež, že úprava glykémie liečbou diabetu (↓ HbA<sub>1c</sub>) vedie k poklesu vývoja SZ. Je to veľmi dôležité poznanie a je potrebné sa ho v klinickej praxi držať. Čím závažnejšie je SZ, tým väčšie sa zisťuje zastúpenie diabetikov. V prípade NYHA triedy III je to asi 20% diabetikov, v NYHA triede II je to asi 15% a v triede NYHA I len 13% (štúdia pacientov s pokročilým SZ). Podobné údaje ukázali aj iné štúdie.

Register Kaiser Permanent (Severná Kalifornia) preukázal u diabetikov nárast výskytu SZ asi v úrovni 3,3%/ročne. Ak sa u týchto pacientov vyvinula aj renálna insuficiencia a vzostup STK, tak sa prudko zvýšila morbidita/mortalita postihnutých osôb. Medzi hospitalizovanými so SZ bol vysoký výskyt diabetikov – až na úrovni 40%. Mortalita oboch podskupín (s diabetom a bez diabetu) bola ale podobná. V klinických štúdiách o SZ bol diabetes vysoko zastúpený – asi na úrovni 25% – 47% (podľa veku, výskytu komorbidít a tiež trvania SZ). V primárnych výsledkoch mortality/morbidity pre SZ boli diabetici na tom vždy horšie: 1) celková mortalita bola vyššia (oproti nediabetikom) o 30% (RR: 1,29) a 2) výskyt ICHS o 37% vyšší (RR: 1,37) ako u nediabetikov. Ak diabetici užívali inzulín, tak mortalita/morbidita boli vyššie oproti diabetikom bez inzulinovej liečby (asi sa nejedná o vplyv inzulínu, ale o dlhšie trvanie diabetu a pokročilejšie diabetické ochorenie).

U diabetikov existuje v súvisi s výskytom SZ aj osobitný patofyziologický stav, a tým je „diabetická kardiomyopatia“. Jedná sa o osobitné ochorenie myokardu/myocytov: v myokarde býva zvýšená fibróza, porušený je transport Ca<sup>++</sup> iónov v myocyte, prítomné sú ďalšie zmeny vo funkcii organel myocytov, myocyty sa nevedia pri tvorbe energie [ATP] presunúť z metabolizmu voľných mastných kyselín na glukózu pri strese, ktorým je vznik SZ či ischémie srdca. Toto ochorenie myokardu prispieva hlavne k diastolickej dysfunkcii myokardu alebo k diastolickému SZ. Ak je prítomná aj dysfunkcia ľavej komory, tak (oproti diabetikom bez dysfunkcie ľavej komory) sa mortalita diabetikov zvyšuje – 6,9%/rok

a 30,8%/5 rokov sledovania (From et al. JACC 2010), pričom bez diastolickej dysfunkcie je to len 3,1% počas 1 roku sledovania.

Diabetes mellitus teda predstavuje rizikový faktor vzniku SZ, dominuje hlavne jeho diastolická forma. U diabetikov je potrebné cielene pátrať po príznakoch SZ. Platí to aj opačne – vieme, že u diabetikov vzniká začasná SZ. Je vhodné po SZ pátrať a liečebne ovplyvňovať rizikové faktory a komorbidity, aby sme vzniku SZ u diabetikov zabránili alebo aby sme začiatok ochorenia posunuli na neskôr.

### R.A. de Boer (Groningen, Holandsko). Patofyziológia diabetu s vývojom srdcového zlyhávania

Prednášajúci si postavil dve otázky:

Po prvé: Prečo u pacientov so SZ vzniká diabetes? U SZ býva veľmi často súčasne prítomná inzulínová rezistencia (jedná sa o staršie osoby, často viac sedia než sa pohybujú, majú úbytok svalstva, v cirkulácii sú zvýšené cytokíny, ktoré ovplyvňujú činnosť pankreasu, pečene a svalov; je prítomná hyperaktivácia RAAS a sympatikového nervového systému – to všetko podporuje vývoj inzulínovej rezistencie, z ktorej sa neskôr vyvinie diabetes). Preukázalo sa to aj v klinických štúdiách so SZ, v priebehu ktorých postupne narástol výskyt diabetu. „Patofyziologická cesta“ vývoja srdcového zlyhávania teda ovplyvňuje i patofyziológiu vývoja diabetu, a tak podporuje jeho vývoj.

Po druhé: Prečo u diabetikov vzniká srdcové zlyhávanie? Diabetes vyvoláva tzv. diabetickú kardiomyopatiu, tá zhoršuje funkciu srdca (prevážne diastolickú, ale z časti i systolickú funkciu). Ďalším dôvodom vzniku SZ u diabetikov je výskyt komorbidít, ktorý je oveľa vyšší ako u nediabetikov. Jednotlivé komorbidity u diabetikov prebiehajú ťažšie a ich liečba je komplikovanejšia. Najčastejšie komorbidity: (a) renálna insuficiencia (častá a progredujúca u diabetikov, diabetická nefropatia) významne zvyšuje mortalitu diabetika so SZ (Hillege et al. Circulation 2000); (b) dyslipidémia je u diabetikov výraznejšie aterogénna a dotýka sa vlastne celého spektra sérových lipidov. Dobrá správa je v tom, že statíny ju vedú efektívne ovplyvniť; (c) infekcia sa u diabetikov vyskytuje veľmi často. Je potrebné po nej pátrať a ak ju nájdeme treba ju intenzívne liečiť. Hlavne sa jedná o respiračné infekcie a uroinfekcie. Časté sú u akútneho SZ, a hlavne u diabetikov (možno vznik akútnej dekompenzácie priamo vyvolávajú, alebo ich prítomnosť stav pacienta a jeho prognózu zhoršujú); (d) priebeh (intenzita, rýchlosť vývoja) aterosklerózy je u diabetikov veľmi akcelerovaný, a to významne prispieva k včasnému vývoju SZ – prítomná hyperaktivácia sympatika, včasná endotelová dysfunkcia, zvýšená arteriálna tuhosť, prítomné kalcium ( $Ca^{2+}$ ) v stene koronárnych artérií; (e) u diabetikov veľmi často dochádza k infarktu myokardu, frekvencne je asymptomatický (klinicky nerozpoznaný, bez angínóznych ťažkostí pri diabetickej polyneuropatii). Vznik infarktu myokardu akceleruje vznik SZ (podporuje viac vznik systolického SZ ako diastolického SZ).

### M. Komajda (Paríž, Francúzsko). Je liečba diabetikov (diabetická liečba) iná u pacientov so srdcovým zlyhaním (oproti tým bez SZ)?

Ak znížime dlhodobu  $HbA_{1c}$  v sére o 1%, tak redukuje významne incidenciu SZ u diabetikov – je to až o 16 %. Používame k tomu osvedčenú antidiabetickú liečbu: (a) **metformín** – je kontraindikovaný u akútneho SZ a pri laktátovej acidóze. Inak je to ale veľmi dobrý a osvedčený liek pre diabetikov v prevencii vývoja SZ. Znižuje tiež mortalitu a rehospitalizácie diabetikov so SZ; (b) **sulfonylureové antidiabetiká** – v období rokov 1990–2005 bolo sledovaných viac ako 90 000 diabetikov, liečených sulfonylureou – sledovania preukázali, že táto liečba zvyšuje riziko vzniku (i progresie) SZ. Dotýka sa to hlavne sulfonylureových antidiabetík 1. generácie (oveľa menej novších preparátov); (c) **liečba inzulínom** – u týchto diabetikov je obvykle jej kardiovaskulárna prognóza zlá (asi nejde o efekt inzulín, ale o progresiu diabetického ochorenia, ktoré už potrebuje liečbu inzulínom). V klinickej štúdií ORIGIN (NEJM 2012) sa podával inzulín glargin. Preukázal u liečených trend k poklesu hospitalizácií pre SZ; (d) **glitazóny** (PPAR $\gamma$  liečivá) patria medzi sporné liečivá; (e) **tiazolidindióny** vyvolávajú retenciu vody a podporujú vývoj SZ. Ide hlavne o rosiglitazón a niečo menej o pioglitazón. V klinickej štúdií RECORD (Komajde et al, EHJ 2010) sa preukázalo, že oproti metformínu rosiglitazón zvyšoval významne vznik aj progresiu SZ (s relatívnym rizikom 2,1, t.j. 2-násobne). Výskyt fatálnych KV príhod stúpala (ale týchto príhod bolo veľmi málo, aby sa dali štatisticky zhodnotiť). Prediktormi vzniku SZ boli: vyšší vek (RR: 3,81), obvod pása a proteinúria; (f) **inhibítory DPP-4** (dipeptidil peptidázy). Z pohľadu vývoja SZ u diabetikov boli nedávno testované v dvoch štúdiách. V štúdií SAVOR zvyšoval saxagliptín hospitalizácie pre SZ (35 prípadov v saxagliptínovom ramene vs 28 prípadov v placebovom ramene), s relatívnym rizikom 1,27 (teda o 27 %, štatisticky významne) v priebehu 2 rokov sledovania a liečenia diabetikov. Prediktormi vývoja SZ boli: anamnéza SZ, renálna insuficiencia, albuminúria, vyšší vek, prekonaný infarkt myokardu, viac muži ako ženy. Bola tiež prezentovaná klinická štúdia EXAMINE (diabetici s nedávno prekonaným akútnym koronárnym syndrómom). Tu sa jednalo o pacientov s kardiovaskulárne ťažším ochorením (oproti štúdií SAVOR). Aj tu sa zistil trend k vyššiemu výskytu hospitalizácií pre SZ (alogliptín 106 prípadov vs placebo 89 prípadov, s RR: 1,19, štatisticky nevýznamné). Tretia štúdia VIVID s vildagliptínom: trvala 52 týždňov. Vildagliptín neovplyvnil v porovnaní s placebom ejekčnú frakciu ľavej komory (29,8 % v oboch ramenách liečby: vildagliptínovej aj placebovej). V ramene s vildagliptínom ale významne narástol enddiastolický objem ľavej komory. Teda i tu je vplyv DPP4 inhibítora (vildagliptínu) v neprospech pacienta (podpora vývoja remodelácie ľavej komory); (g) **GLP1 agonisty** v liečbe diabetu 2. typu: zdá sa, že sú kardioprotektívne (znižujú TK, zlepšujú endotelovú dysfunkciu, hoci mierne zvyšujú SF). V krátkodobých klinických štúdiách sa preukázali ako bezpečné liečivá. Veľké štúdie prebiehajú, výsledky budú k dispo-

zícii asi o 3–4 roky a skôr. (h) O nových látkach v liečbe diabetu, o tzv. **SGLT2 liečivách** vieme málo (pôsobia v tubuloch obličiek, kde bránia rezorpcii glukózy) – predpokladá sa, keďže primárne pôsobia v obličke, že asi nebudú negatívne ovplyvňovať KV systém.

### K. Prasad (Londýn, Veľká Británia). Je liečba SZ u diabetikov iná ako u nediabetikov?

**Betablokátory** (BB) sú to najúčinnšie farmaká pri liečbe SZ. Hoci mierne podporujú „vývoj diabetu“, ale ich benefit v liečbe SZ je tak výrazný, že BB patria do liečby SZ aj u diabetikov. V štúdiách s BB pri SZ vždy významne profitovali aj diabetici. V štúdiách (CIBIS II, COPERNICUS, MERIT-HF) bola redukcia mortality u diabetikov s RR 0,77 a u nediabetikov s RR 0,65 – t.j. niečo menší efekt u diabetikov. **Ivabradín** redukciami SF významne uspel u systolického SZ. Týka sa to i diabetikov. Podávame ho spolu s BB a snažíme sa o cieľovú srdcovú frekvenciu okolo 60/min. Potvrdili to štúdie SHIFT a BEAUTIFUL. **Inhibítory ACE** patria k základným liekom liečby SZ. V metaanalýze (Shekele et al. JACC 2003) sa preukázal benefit u diabetikov s RR 0,84 a nediabetikov s RR 0,85 – t.j. efekt ekvivalentný s asi 15% redukciami mortality. **Sartany** boli u SZ menej preskúmané ako inhibítory ACE. Dávame ich vtedy, keď pacient so SZ netoleruje inhibítory ACE. V klinickej štúdii s valsartanom bola mierne redukovaná rehospitalizácia pre SZ. Kombinácia inhibítora ACE so sartanom sa u diabetikov obecné neodporúča (ešte viac sa neodporúča, ak pacient užíva aj aldosterónový inhibítory). Pri tejto kombinácii častejšie nadmerne klesá krvný tlak, dochádza k zhoršovaniu renálnych funkcií a môže sa vyvinúť hyperkaliémia. **Eplerenon** sa priaznivo uplatňuje u diabetikov. V klinickej štúdii EMPHASIS sa preukázalo, že u diabetikov liečba eplerenonom menej ovplyvnila rehospitalizácie ako

u nediabetikov. U diabetikov bola liečba eplerenonom častejšie komplikovaná hyperkaliémiou.

Na tomto kongrese prezentovaná klinická štúdia PARADIGM-HF preukázala, že **liečivo LCZ696** (inhibitor neprilyzínu s valsartanom) pôsobí rovnako efektívne v liečbe SZ u diabetikov aj nediabetikov.

Iná štúdia (Varela et al, Eur J Heart Fail 2005) preukázala, že diabetes zhoršuje prognózu SZ viac pri nekoronárnej príčine SZ (oproti SZ pri KCHS). V štúdii SHIFT (ivabradín u SZ z koronárnych aj nekoronárnych príčin) sa jednalo o ovplyvnenie prognózy pacientov s ťažkou formou SZ pomocou redukcie SF. Preukázalo sa, že z tejto liečby rovnako profitujú diabetici aj nediabetici.

Záverom sa autor prednášky vrátil k podobnej otázke ako predošlý rečník. Ako liečiť diabetikov pri SZ? Môže antidiabetická liečba zlepšiť aj stav SZ (alebo ho naopak zhoršiť)? Metformín sa neodporúča dávať pri vážnej renálnej insuficiencii (GF < 30 ml/min), ale inak je to bezpečný antidiabetický liek aj pri SZ. Tiazolidindióny sú pri SZ kontraindikované, nakoľko v nedávno publikovaných štúdiách sa ukázalo, že podporujú vývoj SZ. Organizácie kontrolujúce lieky, ako FDA (USA) a EMA (Londýn, EU), dnes vyžadujú preukázať u nových antidiabetík ich KV bezpečnosť, až potom ich povolia do praxe. V prípade DPP4 inhibítorov metaanalýza naznačuje vo 2 zo 4 štúdií nárast vývoja SZ. V ďalších štúdiách s DPP4 inhibítormi sa preto venuje pozornosť vzniku/vývoju SZ.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

✉ [jan.murin@gmail.com](mailto:jan.murin@gmail.com)

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava

[www.fmed.uniba.sk](http://www.fmed.uniba.sk)

Doručené do redakcie 2. 10. 2014