Obezita a dyslipidemie

Semaglutid, léčivo ze skupiny agonistů receptoru GLP-1, používaných dlouhodobě k léčbě diabetiků 2. typu, ve studii STEP 5 (19) prokázal efektivitu ve snižování hmotnosti pacientů s nadváhou, či obezitou a alespoň jednou komorbiditou (bez diabetu). Zároveň bylo prokázáno, že snižuje riziko nežádoucích KV událostí u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (20). Otázkou, zda semaglutid snižuje KV riziko u pacientů s nadváhou či obezitou s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním bez diabetu, se zabývala studie studie SELECT (21). Do studie bylo zahrnuto více než 17 tisíc pacientů, z nichž polovina užívala průměrně 34 měsíců subkutánně 2,4 mg semaglutidu 1× týdně, kontrolní skupina užívala placebo. V průběhu doby sledování, která činila 40 měsíců, se primární KV endpoint (kompozit smrti z KV příčin, nefatálního infarktu myokardu a nefatální CMP) vyskytl u 6,5 % pacientů ve skupině se semaglutidem a u 8,0 % pacientů v placebové větvi (HR 0,8; 95% CI 0,72–0,90; p < 0,001). Byla též prokázána bezpečnost semaglutidu, výskyt závažných nežádoucích účinků byl ve větvi se semaglutidem dokonce nižší (33,4 % vs. 36,4 %, p < 0,001), nicméně pacienti se semaglutidem častěji trpěli nežádoucími gastrointestinálními obtížemi vedoucími k vysazení léčiva (10 % vs. 2 %, p < 0,001).

Dalším novým léčivem k léčbě obezity a diabetu je tirzepatid. Tirzepatid je syntetická molekula s duálním mechanismem účinku, působí jako agonista receptoru GLP-1 a zároveň jako agonista glukózo-dependentního inzulinotropního receptoru. Tím příznivě ovlivňuje metabolismus, zvyšuje inzulinovou senzitivitu tkání, zpomaluje vyprazdňování žaludku a snižuje chuť k jídlu. Efektivita ve snižování hmotnosti u pacientů s obezitou bez diabetu byla prokázána ve studii SURMOUNT-1 (22).

V loňském roce byla publikována studie SURMOUNT-2, která se zabývala efektem dlouhodobé léčby tirzepatidem u pacientů s obezitou ve srovnání s 36týdenní terapií účinnou látkou následovanou placebem (23). Do studie bylo zahrnuto 670 pacientů v průměrném věku 48 let, s průměrným BMI 38,4, většinu z nich tvořily ženy (70,6 %). Po dobu 36 týdnů všichni užívali tirzepatid podávaný v maximální tolerované dávce (10 nebo 15 mg jednou týdně subkutánně). Průměrná redukce váhy v této fázi činila -20,9 % tělesné hmotnosti. Následně byli pacienti v zaslepené části studie randomizováni k pokračování v terapii tirzepatidem, nebo k užívání placeba po dobu 52 týdnů. Oběma skupinám bylo poskytnuto poradenství ohledně zdravého životního stylu. Primárním endpointem byla změna tělesné hmotnosti za periodu mezi 36. a 88. týdnem studie. Ve skupině užívající nadále tirzepatid došlo k dalšímu snížení hmotnosti o 5,5 %, ve skupině s placebem naopak došlo k nárůstu hmotnosti o 14,0 % (p < 0,001). Podobně jako u semaglutidu byla ve skupině s tirzepatidem vyšší incidence nežádoucích účinků vedoucích k vysazení léčiva (1,8 % vs. 0,9 %), ale výskyt závažných nežádoucích účinků se nelišil (3,0 % vs. 3,0 %). Dlouhodobé užívání tirzepatidu po iniciální 36týdenní terapii je superiorní vůči placebu v udržování váhového úbytku, či dalším hubnutí, a výsledky recentně publikované studie SURMOUNT-4 ukazují, že po vysazení tirzepatidu dochází k opětovnému nárůstu hmotnosti (24).

Při léčbě dyslipidemie se v praxi setkáváme jak s nežádoucími účinky statinů, tak s předsudky našich pacientů. Obavy z rozvoje myalgií rozptýlila nová molekula k léčbě hypercholesterolemie – kyselina bempedoová, která je jako proléčivo aktivovaná pouze v játrech, nikoliv ve svalech (kde aktivační enzym chybí). Do studie CLEAR Outcomes (25) bylo zahrnuto téměř 14 tisíc pacientů, kteří nemohli či nechtěli užívat statiny kvůli nežádoucím účinkům. Výzkum zahrnoval pacienty v primární i sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Účinek kyseliny bempedoové byl ve studii porovnáván s placebem, sledování trvalo průměrně 41 měsíců, primárním endpointem byl kompozit úmrtí z KV příčin, nefatálního infarktu myokardu, nefatální CMP a nutnost koronární revaskularizace. Incidence primárního endpointu byla signifikantně nižší u skupiny užívající kyselinu bempedoovou (11,7 % vs. 13,3 %, HR 0,87; 95% CI 0,79–0,96; p = 0,004). Kyselina bempedoová již za 6 měsíců od randomizace snížila hladinu LDL cholesterolu o 21,1 % oproti výchozí hodnotě, přičemž u placeba došlo k redukci o 0,8 % (rozdíl 20,3 procentních bodů, 95% CI 19,5–21,1). Celkový výskyt nežádoucích účinků se významně nelišil, ale byl reportován vyšší výskyt hyperurikemie (10,9 % vs. 5,6 %), dny (3,1 % vs. 2,1 %) a cholelithiázy (2,2 % vs. 1,2 %) než v placebové větvi v důsledku snížené tubulární exkrece kyseliny močové. Studie tedy potvrdila nejen hypolipidemický účinek léčiva, ale též příznivý vliv kyseliny bempedoové na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu vysoce rizikových pacientů. Na základě této studie byl lék včetně úhrady schválen i Státním ústavem pro kontrolu léčiv pro použití u našich pacientů.

Ischemická choroba dolních končetin

Onemocnění periferních tepen bývá někdy opomíjenou, ačkoliv důležitou oblastí kardiologie. Chronická kritická končetinová ischemie (chronic limb-threatening ischemia–CLTI), jako pokročilý stupeň chronické ischemické choroby dolních končetin, má významný dopad na kvalitu života a prognózu pacientů. Bez časné revaskularizace hrozí amputace končetiny 25 % pacientům s CLTI do jednoho roku po diagnóze (26). Zda je pro tento typ pacientů výhodnější endovaskulární, či chirurgická revaskularizace se rozhodli zjistit autoři studie BEST-CLI (27). Do studie bylo zařazeno 1830 pacientů s CLTI, kteří byli vhodní jak k chirurgické, tak k endovaskulární revaskularizaci. Dále byli rozděleni na dvě skupiny: 1. pacienti se segmentem vena saphena magna vhodným k revaskularizaci a 2. pacienti s nutností užití alternativního bypassu. Pacienti byli randomizováni k endovaskulární, či chirurgické léčbě. Primární endpoint byl kompozitní – smrt ze všech příčin, nutnost amputace končetiny, nebo nutnost reintervence. Incidence primárního endpointu byla u první skupiny (se segmentem vena saphena magna vhodným k revaskularizaci) statisticky významně nižší ve větvi s chirurgickou terapií než u pacientů po endovaskulární intervenci (42,6 % vs. 57,4 %, HR 0,68; 95% CI 0,59–0,79; p < 0,001). Ve skupině s nutností užití alternativního bypassu byla incidence primárního endopointu taktéž vysoká, nicméně nebyl prokázán statisticky významný rozdíl (42,8 % vs. 47,7 %, HR 0,79, 95% CI 0,58–1,06; p = 0,12). Ve studii tedy z chirurgické revaskularizace měli prospěch ti pacienti, u nichž mohla být jako bypass použita vena saphena magna. Naopak u pacientů, u nichž bylo nutno užít alternativní bypass, byl výskyt primárního endpointu u obou větví studie podobný (27).