



# Kardiológiai vonatkozású diabetológiai újdonságok

Jermendy György

Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Jermendy György, 1106 Budapest, Maglódi út 89–91., e-mail: gyjermendy@mail.datanet.hu

A cukorbetegség ellátása – főleg az idült szövődmények okán – gyakran a társszakmákkal történő kollaboráció keretén belül valósul meg. A diabetológia és a kardiológia együttműködésének fontossága kézenfekvő a 2-es típusú diabéteszben szenvedők gondozásakor, miután ebben a diabétesztípusban a társuló kardiovaszkuláris kórképek ellátására gyakran van szükség. Az elmúlt években zárult kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok számos kardiológiai vonatkozású diabetológiai újdonsággal gazdagították ismereteinket.

A DPP4-gátlókkal kapcsolatban a SAVOR a saxagliptin, az EXAMINE az alogliptin, a TECOS a sitagliptin kardiovaszkuláris biztonságosságát igazolta. Váratlan eredmény volt a SAVOR-vizsgálatban megfigyelt szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázatnövekedése. A GLP1-receptoragonisták csoportjában neutrális eredménnyel zárult az ELIXA (lixisenatid vs. placebo) és az EXSCEL (heti egyszeri exenatid vs. placebo), ami elégséges volt a kardiovaszkuláris biztonságossági feltételeinek teljesüléséhez. A liraglutiddal folytatott LEADER-vizsgálat és a heti egyszeri szemaglutiddal végzett SUSTAIN-6-vizsgálat nemcsak az adott készítmény kardiovaszkuláris biztonságosságát, hanem előnyét is igazolta több klinikai végpontban. Az SGLT2-gátlók csoportjában az EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin vs. placebo), illetve a CANVAS Program (canagliflozin vs. placebo) eredményei az adott készítmény biztonságosságán túlnyúló előnyt is igazoltak. A DEVOTE-vizsgálat a degludek inzulin (vs. glargin inzulin) kardiovaszkuláris biztonságosságát dokumentálta.

Az eredmények nyomán a szakmai irányelvek megújultak, hangsúlyozva, hogy a kardiovaszkuláris előnnyel rendelkező anti-diabetikumok (hazánkban 2017 végén: empagliflozin, liraglutid) preferálandók a 2-es típusú diabétesz antihyperglykaemiás kezelésében. Az új adatok ismét előtérbe helyezték a kardiológia és a diabetológia együttműködésének jelentőségét.

**Kulcsszavak:** 2-es típusú diabétesz, kardiovaszkuláris szövődmények, antidiabetikus terápia, diabetológus, kardiológus

## Novelties from diabetology with cardiological concerns

The care of diabetic patients often needs tight collaboration between diabetologists and other medical specialists. Due to the cardiovascular complications of patients with type 2 diabetes the consultations between cardiologists and diabetologists are of great importance during the treatment. The recently completed cardiovascular safety trials with novel, innovative antihyperglycaemic drugs provided important information for both cardiologists and diabetologists.

Cardiovascular safety of DPP-4-inhibitors was demonstrated by several large clinical trials; the safety of saxagliptin was documented in SAVOR trial while alogliptin in EXAMINE and sitagliptin in TECOS trials. Nevertheless, the increased risk of hospitalization for heart failure in SAVOR with saxagliptin was not expected. Among GLP-1-receptor agonists, the results of ELIXA trial with lixisenatide and those of EXSCEL trial with exenatide once weekly were neutral, which prove the cardiovascular safety of these drugs. On the other hand, SUSTAIN-6 trial with semaglutide once weekly and LEADER trial with liraglutide demonstrated cardiovascular benefit beyond safety. Among SGLT-2-inhibitors, EMPA-REG OUTCOME trial with empagliflozine and the CANVAS Program with canagliflozine also proved to be beneficial in several clinical outcome measures. Finally, DEVOTE trial documented the cardiovascular safety of degludec insulin. Based on the results of cardiovascular safety trials, the preference of antihyperglycaemic drugs with cardiovascular benefits (in Hungary at 2017: empagliflozine, liraglutide) for treating type 2 diabetic patients was emphasized in several updated clinical guidelines. The novelties of these studies also highlighted the importance of collaboration between diabetologists and cardiologists.

**Keywords:** type 2 diabetes, cardiovascular complications, antidiabetic treatment, diabetologist, cardiologist

A cukorbetegség ellátása – elsősorban az idült szövődmények okán – gyakran a társszakmákkal történő kollaboráció keretén belül valósul meg. A diabetológia és a kardiológia együttműködésének fontossága kézenfekvő a 2-es típusú diabéteszben szenvedők gondozása terén, hiszen ebben a diabétesztípusban a társuló kardiovaszkuláris kórképek sok gondot jelentenek. Visszanézve az elmúlt két évtizedre nem lehet nem észrevenni, hogy a kardiológusok diabetológia iránti érdeklődése akkor élénkült meg, illetve a diabetológia és a kardiológia együttműködésének fontosságát hangsúlyozó vélemények akkor kerültek jobban előtérbe, amikor a szakirodalomban olyan közlemények láttak napvilágot, amelyeknek újdonsága, illetve meglepő eredménye a cukorbetegség kardiovaszkuláris szövődményeit a figyelem középpontjába helyezte. Az elmúlt két évtizedet felidézve három ilyen közleményt lehet azonosítani.

*Haffner és munkatársai* 1998-ban, egy finn kohorsz prospektív vizsgálatával rámutattak arra, hogy a kórelőzményben infarktus nélküli cukorbetegség hét éves követése kapcsán a miokardiális infarktus gyakorisága kb. ugyanakkora (20,2%) volt, mint a korábban infarktust szenvedett nem cukorbetegé (18,8%). Ez az adat úgy vonult be a szakirodalomba, hogy a 2-es típusú diabétesz infarktusekvivalens (koronáriabetegség-ekvivalens) állapotnak tekintendő, ami diabéteszben a primer kardiovaszkuláris prevenció fontosságára utal. E közlemény további fontos adata, hogy a korábban miokardiális infarktust szenvedett cukorbeteg új miokardiális infarktuszának (reinfarktuszának) az incidenciája kb. kétszer nagyobb (45,0%) volt, mint a korábban infarktust szenvedett nem cukorbetegé (18,8%), vagy az infarktust nem szenvedett cukorbetegé (20,2%). Ez az adat a szekunder prevenció jól ismert fontosságát erősítette meg (1). A közlemény megjelenése után számosan igyekeztek adatokat gyűjteni arra vonatkozóan, hogy a közlés újdonságnak számító adata meg erősíthető-e, azaz a 2-es típusú diabétesz ténylegesen infarktusekvivalens állapotnak minősül-e, vagy sem (2, 3). Ezen a téren a vita néhány éven belül elcsitult, és *Haffner és munkatársai* eredeti gondolata csak erős módosítással maradt érvényben, miután kézenfekvő, hogy a diabétesz szövődményei esetén a diabétesztartamnak igen nagy jelentősége van. Ma úgy tartjuk, hogy 2-es típusú diabétesz csak kb. nyolcéves betegség tartam után tekinthető infarktusekvivalens állapotnak (4).

*Nissen és Wolsky* 2007-ben megjelent közleménye (5) az előbb említett publikációnál sokkal nagyobb visszhangot kapott és hatósági előírások életbe léptetéséhez vezetett el. A szerzők a már évek óta orális antidiabetikumként használt, a tiazolidindionok hatástani csoportjába tartozó roziglitazonnal kapcsolatban metaanalízisükben azt igazolták, hogy a roziglitazonnal kezelt cukorbeteg körében (vs. roziglitazont nem kapók) a miokardiális infarktus relatív kockázata 43%-kal, sta-

tisztikailag értékelhetően ( $p=0,03$ ) megnőtt, a kardiovaszkuláris eredetű halálozás relatív kockázat-növekedése 64%-nak bizonyult, ez esetben a statisztikai erő marginális volt ( $p=0,06$ ). A publikációt követő évben a gyógyszert Európában kivonták a forgalomból, az Egyesült Államokban további használatát erős meg szorításokhoz kötötték. Az igen éles hangnemű szakmai és sajtóbeli vitának nyilvánvalóan meghatározó szerepe volt abban, hogy 2008-ban az egészségügyi hatóság az Egyesült Államokban a gyógyszeripar számára előírást tett közzé, megadva azokat a követelményeket, amelyeket az új, innovatív antidiabetikumoknak a kardiovaszkuláris biztonságosság terén teljesíteniük kell (6). Nyilvánvaló volt ugyanis, nem szabad megisméltódnie annak, hogy egy antidiabetikum kardiovaszkuláris kockázatot növelő hatására csak akkor derüljön fény, amikor azt már több éven keresztül, széles körben használták a klinikai gyakorlatban.

A kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok sorában először a *Zinman és munkatársai* által 2015-ben publikált EMPA-REG OUTCOME-vizsgálat eredményei irányították igazán a figyelmet a diabetológia és a kardiológia együttműködésének fontosságára (7). Ez a tanulmány a nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT-2)-gátló empagliflozin (vs. placebo) biztonságosságán túlmenően ugyanis olyan előnyöket dokumentált, amelyekről rögtön felmerült, hogy annak jelentősége túlmutathat a diabetológiai megfontolásokon.

## A 2-es típusú diabéteszben végzett kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok jellegzetességei

A 2-es típusú diabéteszben folytatott kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok hamar az érdeklődés középpontjába kerültek. Az eredmények értékeléséhez azonban ismernünk kell ezeknek a vizsgálatoknak a felépítését, kivitelezését, statisztikai értékelését, a kimeneteli végpontok jelentőségét (8–13). A vizsgálatoknak vannak általánosnak mondható jellegzetességei: randomizált, kontrollált (előírás szerint placebo-kontroll), prospektív, kettős vak, multicentrikus, multinacionális vizsgálatokról van szó, amelyeket 2-es típusú diabéteszben szenvedő, rosszabb anyagcsere-helyzetben lévő betegek körében végeztek. A bevont betegek egy része az előzmények között már elszendvedett valamilyen kardiovaszkuláris eseményt, másik részük csak fokozott kardiovaszkuláris kockázatúnak minősült a kimutatható rizikófaktorok alapján. A betegek kisebb hányadában a vesefunkció mérsékelten vagy közepesen beszűkült volt, ami szintén fokozott kardiovaszkuláris kockázatot jelentett. Egyes tanulmányok olyan 2-es típusú cukorbeteg körében zajlottak, akik a beválasztást megelőzően akut koronária szindrómát szenvedtek el. A bekövetkezett klinikai eseményeket szakértői bizottság validálta. A vizsgálatok többsége esemény-

vezérelt volt, ami azt jelenti, hogy akkor zárták a tanulmányt, ha az előzetes statisztikai becslés alapján megállapított számú klinikai esemény bekövetkezett. Más vizsgálatoknál ezen túlmenően minimális követési időtartamot is előre meghatároztak.

A tanulmányokat a hatóság előírása nyomán jellemző módon úgy tervezték, hogy a vizsgált készítmény placebóval szembeni non-inferioritását statisztikailag igazolni lehessen, ami szükséges és elégséges volt a kardiovaszkuláris biztonságosság megállapításához. A non-inferioritás kritériuma az volt, hogy az aktív ágon megfigyelt esélyhányados 95%-os konfidencia-tartományának felső határa ne legyen nagyobb 1,3-nál. A vizsgálati szert (az aktív ágon a gyógyszert, az összehasonlító ágon a placebót) add on jelleggel, azaz zajló antidiabetikus terápia mellett alkalmazták, amiből adódik, hogy a placebocsoport is részesült antidiabetikus kezelésben. A DEVOTE-vizsgálat ebben a vonatkozásban kivételnek számít, itt az aktív ágon degludek inzulint, az összehasonlító ágon glargin inzulint (100 E/ml) alkalmaztak, metformin terápia mellett. Általános törekvés volt, hogy az aktív és az összehasonlító ág között ne legyen, vagy csak minimális nagyságú legyen a glykaemiás különbség. Erre azért volt szükség, hogy az eseményrátát ne befolyásolja (vagy csak minimálisan zavarja) a két ág közötti esetleges glykaemiás különbség. Külön érdekesség, hogy ha a vizsgálatban az összehasonlító ágon aktív készítmény szerepelt, a hatóság előírta a placebo-kontrollos vizsgálat végzését is; ez történt a linagliptin esetében (CAROLINA: linagliptin vs. glimepirid, CARMELINA: linagliptin vs. placebo). Kezdetben néhány vizsgálatot úgy terveztek, hogy az aktív ágon előnyt (szuperioritást) vártak. Később az vált általánossá, hogy statisztikailag először a non-inferioritást vizsgálták, s annak teljesülése után vizsgálták az esetleges szuperioritást is. Fontos körülmény, hogy a kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatokban a fokozott kardiovaszkuláris kockázat napjainkban elfogadott kezelése (statin, renin–angiotenzin-rendszer gátló, aszpirin adása) a bevont betegek jelentős hányadában (általában 80–90%-ban) megvalósult.

Elsődleges kimeneteli végpontként kardiovaszkuláris eseményeket összevontan értékelték. Az ún. 3-pontos nagy kardiovaszkuláris esemény (major adverse cardiovascular events, MACE) a kardiovaszkuláris eredetű halálozás, a nem végzetes miokardiális infarktus és a nem végzetes stroke alakulását összevontan értékelték. A 4-pontos MACE esetén az előzőek mellett még az instabil angina miatti hospitalizáció szükségessége szerepelt. Számos másodlagos végpontot is értékelték, általában előre elhatározott (prespecified) alcsoport-analízisekre is sor került. A SAVOR-vizsgálat eredményeinek megismerését követően minden vizsgálatban értékelték a szívelégtelenség miatti hospitalizáció alakulását is. Napjainkban a CANVAS-vizsgálatban észlelt alsó végtagi amputáció jelentősége áll élénk szakmai vita keretében, a tisztánlátáshoz

még nyilvánvalóan további adatgyűjtésre van szükség. A kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok általánosan jellemző vonásai közé tartozik az is, hogy egy megfigyelt hatás vagy mellékhatás patomechanizmusára az adott tanulmány nem szolgáltatott magyarázatot, tág teret engedve ezen a téren a feltételezéseknek és új, kisebb, ún. mechanisztikus jellegű klinikai tanulmányok tervezésének.

## A 2-es típusú diabéteszben végzett kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok fontosabb eredményei

Miután napjainkban új, innovatív hatástani csoportként az inkretintengelyen ható készítmények [dipeptidilpeptidáz-4 (DPP4)-gátlók, glukagonszerű peptid-1 (GLP1)-mimetikumok] és az SGLT2-gátlók jelentek meg (1. táblázat), értelemszerűen a hatósági előírás nyomán ezekkel a készítményekkel indultak el a kardiovaszkuláris biztonságosságot megítélő tanulmányok. A 2013–2017 között lezárt és közölt 10 vizsgálat alapadatait a 2. táblázat, az eredményeket a 3. A és 3. B táblázat összegzi.

### DPP4-gátlókkal végzett tanulmányok

A DPP4-gátlók az inkretinhormonok (GLP1 és glukóz-dependens inzulinotrop peptid [GIP]) lebontását végző DPP4-enzim gátlásával tartós élettani GLP1- és GIP-szintet biztosítanak. Az antihyperglykaemiás hatás hátterében döntően az inzulinszekréció glukóz-dependens fokozása és a glukagonszekréció szintén glukóz-dependens gátlása áll. Per os adható készítmények, hazánkban öt képviselője és metforminnal fix kombinációik érhetőek el, megadott feltételek esetén 70%-os támogatással rendelhetők a 2-es típusú diabétesz kezelésére (14–16). Legújabban a DPP4-gátlók és SGLT2-gátlók fix kombinációit is regisztrálták az Európai Unióban, de ezek még hazai bevezetés előtt állnak (1. táblázat).

A DPP4-gátlókkal eddig publikált három kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálat (SAVOR, EXAMINE, TECOS) eredményeit már viszonylag régóta ismerjük. A SAVOR-vizsgálat – noha az elsődleges végpont alakulása igazolta a saxagliptin kardiovaszkuláris biztonságosságát – a szívelégtelenség miatti hospitalizáció terén nem várt kockázatonövekedést dokumentált (17). Ezt követően fokozott figyelemmel kísérték az új, innovatív készítményekkel kapcsolatban a szívelégtelenséggel kapcsolatos klinikai események alakulását. Az alogliptinnel végzett EXAMINE-vizsgálat eredményei ebben a vonatkozásban jobbak, de nem teljesen aggálytalanok voltak (18). A sitagliptinnel folytatott TECOS eredményei az adott készítmény biztonságosságát – beleértve a szívelégtelenség miatti hospitalizációt is – meggyőző módon dokumentálta (19). Kardiovaszkuláris előny azonban egyik tanulmányban sem volt igazolható.

**1. TÁBLÁZAT.** A 2-es típusú diabétesz kezelésére regisztrált/ elérhető DPP4-gátló, SGLT2-gátló és GLP1-RA készítmények (és fix kombinációi) Európában/Magyarországon (2018 elején)

<b>DPP4-gátlók</b>	
sitagliptin	Januvia <sup>®</sup> , Xelevia <sup>®</sup>
vildagliptin	Galvus <sup>®</sup>
saxagliptin	Onglyza <sup>®</sup>
linagliptin	Trajenta <sup>®</sup>
alogliptin	Vipidia <sup>®</sup>
<b>DPP4-gátló+metformin fix kombinációk</b>	
sitagliptin+metformin	Janumet <sup>®</sup> , Velmetia <sup>®</sup>
vildagliptin+metformin	Eucreas <sup>®</sup>
saxagliptin+metformin	Komboglyze <sup>®</sup>
linagliptin+metformin	Jentaduet <sup>®</sup>
alogliptin+metformin	Vipdomet <sup>®</sup>
<b>DPP4-gátló+pioglitazon fix kombináció</b>	
alogliptin+pioglitazon	Incresync <sup>®</sup>
<b>GLP1-mimetikumok</b>	
exenatid naponta kétszer (BID)	Byetta <sup>®</sup>
exenatid hetente egyszer (QW)	Bydureon <sup>®</sup>
liraglutid	Victoza <sup>®</sup>
lixisenatid	Lyxumia <sup>®</sup>
dulaglutid	Trulicity <sup>®</sup>
albiglutid*	Eperzan <sup>®</sup>
szemaglutid hetente egyszer**	Ozempic <sup>®</sup>
<b>GLP1-mimetikum+inzulin fix kombináció</b>	
liraglutid+degludek inzulin	Xultophy <sup>®</sup>
lixisenatid+glargin inzulin 100 E/ml	Suliqua <sup>®</sup>
<b>SGLT2-gátlók</b>	
dapagliflozin	Forxiga <sup>®</sup>
empagliflozin	Jardiance <sup>®</sup>
canagliflozin***	Invokana <sup>®</sup>
ertugliflozin**	Steglatro <sup>®</sup>
<b>SGLT2-gátló+metformin fix kombinációk</b>	
dapagliflozin+metformin	Xigduo <sup>®</sup>
empagliflozin+metformin	Synjardy <sup>®</sup>
canagliflozin+metformin***	Vokanamet <sup>®</sup>
ertugliflozin+metformin**	Segluromet <sup>®</sup>
<b>DPP4-gátló és SGLT2-gátló fix kombináció</b>	
dapagliflozin+saxagliptin**	Qtern <sup>®</sup>
empagliflozin+linagliptin**	Glyxambi <sup>®</sup>
ertugliflozin+sitagliptin**	Stegjulan <sup>®</sup>
*Az Európai Unióban regisztrált, hazánkban nem érhető el, forgalmazásával 2018-ban leállnak kereskedelmi megfontolások alapján	
**Az Európai Unióban regisztrált, hazánkban még nem érhető el	
***Az Európai Unióban és hazánkban regisztrált, de hazai forgalmazásától elálltak	

### SGLT2-gátlóval végzett vizsgálatok

Az SGLT2-gátlók hatásukat renális támadásponttal fejtik ki, a glükóz-reabszorpciót gátolják a tubulusokban, minek következtében a glükozúria fokozódik, a vércukorszint csökken. A hatás inzulintól független. Az SGLT2-gátlók a hatékony vércukorcsökkentésen túlmenően a testsúlyt is redukálják, miután a glükozúriával kalóriavesztés is történik. Ezen túlmenően előnyös a vérnyomáscsökkentő hatás is, ami a diurézis növelésével, illetve a natriurézis fokozásával áll összefüggésben. A megfigyelt kardiovaszkuláris előny mögött leginkább a volumenváltozásokkal kapcsolatos összefüggéseknek tulajdonítanak jelentőséget (20). Erre a lehetőségre utal az is, hogy az előnyös változás rövid időn (3-6 hónapon) belül elég markánsan megjelenik. A készítmények általában véve jól tolerálhatók, mellékhatásként – elsősorban nők esetében – a genitális mikotikus infekciók gyakoribb jelentkezését figyelték meg. Leírtak atípusos ketoacidózis-esetek előfordulását is. Az SGLT2-gátlók az orális antidiabetikumok tárházát bővítik, hazánkban 70%-os támogatással rendelhetők. Elérhetők a metforminnal fix kombinációik is. Az Európai Unióban már regisztrálták (de hazánkban még bevezetés előtt állnak) az SGLT2-gátlók és DPP4-gátlók fix kombinációi (1. táblázat).

Az empagliflozinnal végzett EMPA-REG OUTCOME-vizsgálat eredményei (7) 2015-ben a szakmai közvéleményt meglepték, az adatok a kardiológusok érdeklődését is felkeltették, ugyanis nemcsak az empagliflozin kardiovaszkuláris biztonságosságát, hanem markáns előnyét is dokumentálta a vizsgálat (4. táblázat). Empagliflozin (vs. placebo) mellett ugyanis statisztikailag értékelhetően kevesebb kardiovaszkuláris esemény következett be, az elsődleges, összevont végpontot tekintve 14%-os relatív kockázat-csökkenés mutatkozott az empagliflozin javára (esélyhányados 0,86; 95%-os CI: 0,74–0,99; p=0,04 a superioritást tekintve). Statisztikailag értékelhetően kevesebb kardiovaszkuláris halál következett be, hasonlóan előnyösen alakult az össz-mortalitás, illetve a szívelégtelenség miatti hospitalizáció is (4. táblázat).

A canagliflozinnal végzett CANVAS Program eredményei számunkra elméletileg fontosak, mert árnyalják az SGLT2-gátlók csoport hatásáról való elképzelést, hazai vonatkozásai azonban nincsenek, mert a készítményt az előállító cég Magyarországon nem forgalmazza. A CANVAS Program összesítve értékelt a 2009-ben indult CANVAS és a 2014-ben megkezdett CANVAS-R (CANVAS-Renal) adatait. Az elsődleges összevont végpont (kardiovaszkuláris halál, nem végzetes miokardiális infarktus, nem végzetes stroke) kockázatának esélyhányadosa 0,86 (95% CI: 0,75–0,97; p<0,001 a non-inferioritást, p=0,02 a superioritást tekintve) volt, azaz a vizsgálat a canagliflozin biztonságosságán túlmenően a készítmény kardiovaszkuláris előnyét is dokumentálta (21).

A dapagliflozinnal kapcsolatban a kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálat (DECLARE) 2018-ban zárul,



**2. TÁBLÁZAT.** A 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők körében végzett, 2013–2017 lezárult és közölt kardiiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok alapadatai

A vizsgálat rövidítése	Vizsgálat gyógyszer	Intervenció	Bevont betegek száma	Követési idő (év)	Vizsgálat kezdete, zárása	Publikáció éve
CANVAS	canagliflozin	canagliflozin 100 mg vs. canagliflozin 300 mg vs. placebo	10 142	3,6	2009–2017	2017
DEVOTE	degludek inzulin	degludek inzulin vs. glargin inzulin 100E/ml	7 637	2,0	2013–2016	2017
ELIXA	lixiszenatid	lixiszenatid vs. placebo	6 076	2,1	2010–2015	2015
EMPA-REG OUTCOME	empagliflozin	empagliflozin 25 mg vs. empagliflozin 10 mg vs. placebo	7 020	3,1	2010–2015	2015
EXAMINE	alogliptin	alogliptin vs. placebo	5 380	1,5	2009–2013	2013
EXSCEL	exenatid heti egyszer	exenatid heti egyszer vs. placebo	14 752	3,2	2010–2017	2017
LEADER	liraglutid	liraglutid vs. placebo	9 340	3,8	2010–2015	2016
SUSTAIN-6	szemaglutid heti egyszer	szemaglutid heti egyszer 0,5 mg vs. szemaglutid heti egyszer 1,0 mg vs. placebo	3 299	1,99	2013–2016	2016
SAVOR	saxagliptin	saxagliptin vs. placebo	18 206	2,1	2010–2013	2013
TECOS	sitagliptin	sitagliptin vs. placebo	14 724	3,0	2008–2015	2015

a beválasztási alapadatokat már közzétették (22), az eredményeket a szakmai közvélemény nagyon várja, mert olyan új adatok remélhetők, amelyek megvilágítják 2-es típusú diabéteszben a primer és szekunder kardiiovaszkuláris prevenció és az egyéni gyógyszer tulajdonság

vs. csoportosítás kérdését, legalább is az SGLT2-gátló készítményeket illetően. A dapagliflozinnal 2017-ben és 2018-ban közölt, adatbázis-elemzésen alapuló, ún. „real world evidence” vizsgálatok eredményei inkább a csoportosítás elmélete mellett szólnak (23–26).

**3. A TÁBLÁZAT.** A 2-es típusú diabéteszben végzett kardiiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok kardiiovaszkuláris kimeneteli eseményeinek alakulása. A DPP4-gátlókkal (SAVOR, EXAMINE, TECOS) és SGLT-gátlókkal (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS) folytatott tanulmányok eredményei

	SAVOR		EXAMINE		TECOS		EMPA-REG OUTCOME		CANVAS-program	
	Végpont	HR (95% CI) p-érték	Végpont	HR (95% CI) p-érték	Végpont	HR (95% CI) p-érték	Végpont	HR (95% CI) p-érték	Végpont	HR (95% CI) p-érték
Elsődleges összevont MACE	CV halál, MI, stroke	1,00 (0,89–1,12) 0,99	CV halál, MI, stroke	0,96 (≤1,16) 0,32	CV-halál, MI, stroke, instabil angina	0,98 (0,89–1,08) 0,65	CV-halál, MI, stroke	0,86 (0,74–0,99) 0,04*	CV-halál, MI, stroke	0,86 (0,75–0,97) 0,02*
CV halál	elsődleges	1,03 (0,87–1,22) 0,72	elsődleges	0,79 (0,60–1,04) 0,10	másodlagos	1,03 (0,89–1,19) 0,71	elsődleges	0,62 (0,49–0,77) <0,001	elsődleges	0,87 (0,72–1,06)
MI	elsődleges	0,95 (0,80–1,12) 0,52	elsődleges	1,08 (0,88–1,33) 0,47	másodlagos	0,96 (0,81–1,11) 0,49	elsődleges	0,87 (0,70–1,09) 0,23	elsődleges	0,89 (0,73–1,09)
Stroke	elsődleges	1,11 (0,88–1,39) 0,38	elsődleges	0,91 (0,55–1,50) 0,71	másodlagos	0,97 (0,79–1,19) 0,76	elsődleges	1,18 (0,89–1,56) 0,26	elsődleges	0,87 (0,69–1,09)
Hospitalizáció instabil angina miatt	másodlagos	1,19 (0,89–1,60) 0,24	másodlagos	0,90 (0,60–1,37) 0,632	másodlagos	0,90 (0,70–1,16) 0,42	másodlagos	0,99 (0,74–1,34) 0,97	–	–
Hospitalizáció szívégtelenség miatt	másodlagos	1,27 (1,07–1,51) 0,007	kiterjesztett elsődleges	1,19 (0,90–1,58) 0,220	másodlagos	1,00 (0,83–1,20) 0,98	másodlagos	0,65 (0,50–0,85) 0,002	másodlagos	0,67 (0,52–0,87)

HR: esélyhányados, CI: megbízhatósági tartomány, MACE: nagy kardiiovaszkuláris esemény (major adverse cardiovascular event), CV: kardiiovaszkuláris, MI: miokardiális infarktus; \*szuperioritási teszt

**3. B TÁBLÁZAT.** A 2-es típusú diabéteszben végzett kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok kardiovaszkuláris kimeneteli eseményeinek alakulása. A GLP1-RA készítményekkel (ELIXA, LEADER, EXSCEL, SUSTAIN-6) és degludek inzulinnal (DEVOTE) folytatott tanulmányok eredményei

	ELIXA		LEADER		EXSCEL		SUSTAIN-6		DEVOTE	
	Végpont	HR (95% CI) p-érték	Végpont	HR (95% CI) p-érték	Végpont	HR (95% CI) p-érték	Végpont	HR (95% CI) p-érték	Végpont	HR (95% CI) p-érték
Elsődleges összevont MACE	CV halál, MI, stroke, instabil angina	1,02 (0,89–1,17) 0,81	CV halál, MI, stroke	0,87 (0,78–0,97) 0,01	CV-halál, MI, stroke	0,91 (0,83–1,00) 0,06*	CV-halál, MI, stroke	0,74 (0,58–0,95) 0,02*	CV-halál, MI, stroke	0,91 (0,78–1,06) 0,21
CV halál	elsődleges	0,98 (0,78–1,22) 0,85	elsődleges	0,78 (0,66–0,93) 0,007	másodlagos	0,88 (0,76–1,02)	elsődleges	0,98 (0,65–1,48) 0,92	elsődleges	0,96 (0,76–1,21) 0,71
MI	elsődleges	1,03 (0,87–1,22) 0,52	elsődleges	0,86 (0,73–1,00) 0,046	másodlagos	0,97 (0,85–1,10)	elsődleges	0,74 (0,51–1,08) 0,12	elsődleges	0,85 (0,68–1,06) 0,15
Stroke	elsődleges	1,12 (0,79–1,58) 0,54	elsődleges	0,86 (0,71–1,06) 0,16	másodlagos	0,85 (0,70–1,03)	elsődleges	0,61 (0,38–0,99) 0,04	elsődleges	0,90 (0,65–1,23) 0,50
Hospitalizáció instabil angina miatt	elsődleges	1,11 (0,47–2,62) 0,81	kiterjesztett elsődleges	0,98 (0,76–1,26) 0,87	–	–	kiterjesztett elsődleges	0,82 (0,47–1,44) 0,49	elsődleges	0,95 (0,68–1,31) 0,74
Hospitalizáció szívelégtelenség miatt	másodlagos	0,96 (0,75–1,23) 0,75	kiterjesztett elsődleges	0,87 (0,73–1,05) 0,14	másodlagos	0,94 (0,78–1,13)	kiterjesztett elsődleges	1,11 (0,77–1,61) 0,57	–	–

HR: esélyhányados, CI: megbízhatósági tartomány, MACE: nagy kardiovaszkuláris esemény (major adverse cardiovascular event), CV: kardiovaszkuláris, MI: miokardiális infarktus; \*szuperioritási teszt

**GLP1-receptoragonista (GLP-1-RA) készítménnyel végzett vizsgálatok**

A GLP1-mimetikumok a GLP1-receptoragonisták és a GLP1-analógok közös elnevezése, a nevezéktanban fellelhető némi következetlenség és az irodalomban egyre inkább a GLP1-RA megnevezés a használatos. Injektábilis, nem-inzulinszerű, inkretintengelyen ható

antidiabetikumok, a 2-es típusú diabétesz kezelésében használatosak. Alkalmazásuk során farmakológiai mértékű GLP1-stimuláció jön létre. Hazánkban öt képviselőjük érhető el 2018-ban, az egyes készítmények sajátos molekuláris szerkezettel, farmakokinetikával és egymástól némileg eltérő klinikai hatással rendelkeznek. A liraglutidnak degludek inzulinnal fix kombinációt

**4. TÁBLÁZAT.** Az EMPA-REG OUTCOME-vizsgálat (empagliflozin vs. placebo) legfontosabb kimeneteli eseményeinek alakulása

Klinikai végpont	Relatív kockázat alakulása	Esélyhányados (95% megbízhatósági tartomány)	Szuperioritás igazolható (empagliflozin jobb, mint a placebo)
Elsődleges kardiovaszkuláris végpont (kardiovaszkuláris halál, nem végzetes miokardiális infarktus, nem végzetes stroke)	-14%	0,86 (0,74–0,99)	igen, p=0,04
Másodlagos kardiovaszkuláris végpont (kardiovaszkuláris halál, nem végzetes miokardiális infarktus, nem végzetes stroke, instabil angina miatti hospitalizáció)	-11%	0,89 (0,78–1,01)	nem, p=0,08
Kardiovaszkuláris halálozás	-38%	0,62 (0,49–0,77)	igen, p<0,001
Nem végzetes miokardiális infarktus	-13%	0,87 (0,70–1,09)	nem, p=0,22
Nem végzetes stroke	+24%	1,24 (0,92–1,67)	nem, p=0,16
Instabil angina miatti hospitalizáció	-1%	0,99 (0,74–1,34)	nem, p=0,97
Összmortalitás	-32%	0,68 (0,57–0,82)	igen, p<0,001
Szívelégtelenség miatti hospitalizáció	-35%	0,65 (0,50–0,85)	igen, p=0,002
Szívelégtelenség miatti hospitalizáció és kardiovaszkuláris halál (a fatális stroke kivételével)	-34%	0,66 (0,55–0,79)	igen, p<0,001

ója és a laxiszenatidnak glargin inzulinnal (100 E/ml) fix kombinációja is a hazai betegek rendelkezésére áll (1. táblázat). Valamennyi készítmény – megadott feltételek esetén – 70%-os egészségbiztosítási támogatásban részesül. Az albiglutid Európában regisztrált készítmény, hazánkban már biztosan nem fogjuk használni, mert forgalmazását világméretben – kereskedelmi indokok alapján – 2018-ban megszüntetik. A heti egyszeri szemaglutidot az Európai Unióban a közelmúltban regisztrálták, hazai bevezetése 2018 végén – 2019 elején várható (16, 27).

GLP1-RA készítményekkel 2017 végéig négy kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálat eredményeit közölték. Az ELIXA a laxiszenatid, az EXSCEL a heti egyszeri exenatid kardiovaszkuláris biztonságosságát dokumentálta, de előnyt egyik tanulmány elsődleges kimeneteli végpontja sem igazolt (28, 29).

A LEADER-vizsgálat a hazánkban már néhány éve elérhető liraglutidot tesztelte (vs. placebo). Liraglutid mellett számos végpontban kardiovaszkuláris előnyt lehetett megfigyelni (5. táblázat), az elsődleges, összevont végpontot tekintve az esélyhányados 0,87 (95% CI: 0,78–0,97; p=0,01) volt. Kiemelendő az összhalálozás, a kardiovaszkuláris halálozás, a miokardiális infarktus és a renális szövődmények statisztikailag jól értékelhető csökkenése. Fontos adat, hogy a szívelégtelenség miatti hospitalizáció gyakorisága nem nőtt, inkább tendenciaszerűen mérséklődött. Szinte minden kardiovaszkuláris végpontban csökkenést lehetett igazolni, ami az adatok robusztus volta mellett szól akkor is, ha néhány esetben – az alacsonyabb esemény-

számmal összefüggésben – statisztikailag szignifikáns különbséget kimutatni nem lehetett a két vizsgálati ág között. A vizsgálat jelentőségét az adja, hogy a liraglutid nemcsak non-inferiornak bizonyult (ami bőven elég lett volna a hatósági előírás teljesüléséhez), hanem egyes végpontokban szuperioritást lehetett megfigyelni. A hatásmechanizmusra értelemszerűen a vizsgálat nem szolgáltatott adatokat, de eléggé általános az a vélekedés (az események alakulását szemléltető Kaplan–Meier-görbék fokozatos elkülönülése alapján), hogy több kardiovaszkuláris kockázati tényező összetett, előnyös változása állhatott a háttérben (30), bár egyes elképzelések szerint közvetlen antiateroszklerotikus hatás (plakk-stabilizáció) is feltételezhető (31).

A SUSTAIN-6 az Európai Unióban már regisztrált, de hazánkban még nem forgalmazott heti egyszeri szemaglutid kardiovaszkuláris biztonságosságán túl előnyt is dokumentált (32). Az elsődleges összevont végpont (kardiovaszkuláris halál, nem végzetes miokardiális infarktus, nem végzetes stroke) esélyhányadosa 0,74 (95% CI: 0,58–0,95; p<0,001 inferioritást nézve, p=0,02 szuperioritást tesztelve) volt. A nem végzetes miokardiális infarktus esélyhányadosa 0,74 (95% CI: 0,51–1,07; p=0,12), a nem végzetes stroke-é 0,61 (95% CI: 0,38–0,99; p=0,04) volt, a kardiovaszkuláris halál előfordulása tekintetében a két csoport között nem mutatkozott különbség (esélyhányados 0,98; 95% CI: 0,65–1,48; p=0,92).

### Degludek inzulinnal végzett vizsgálat

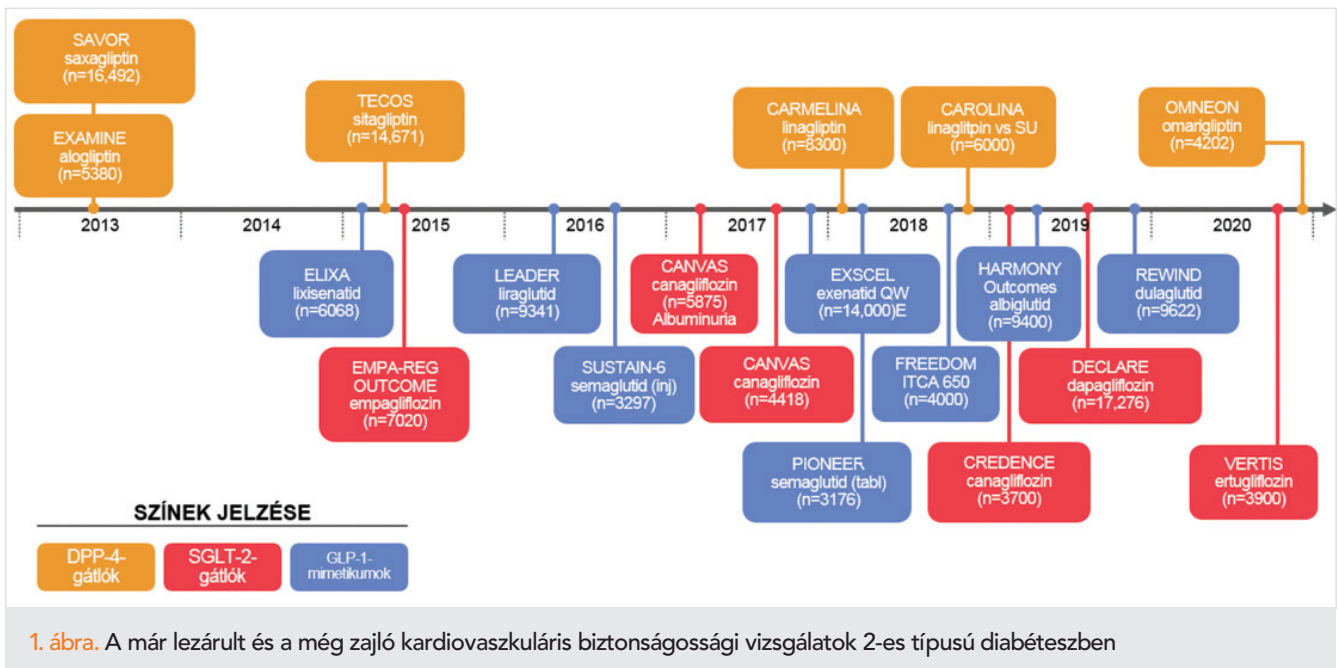
A kardiológusok feltételezhetően ritkábban találkoznak az új, hosszú hatástartamú bázisinzulin-analóggal. A

**5. TÁBLÁZAT.** A LEADER-vizsgálat (liraglutid vs. placebo) elsődleges és másodlagos kardiovaszkuláris végpontjainak alakulása

Kimeneteli esemény	Liraglutid (n=4668)		Placebo (n=4672)		Esélyhányados (95% CI)	p-érték (szuperioritás)
	n (%)	Incidencia (esemény/100 betegév)	n (%)	Incidencia (esemény/100 betegév)		
Elsődleges összevont végpont*	608 (13,0)	3,4	694 (14,9)	3,9	0,87 (0,78–0,97)	0,01
Kiterjesztett összevont végpont**	948 (20,3)	5,3	1062 (22,7)	6,0	0,88 (0,81–0,96)	0,005
Összhalálozás	381 (8,2)	2,1	447 (9,6)	2,5	0,85 (0,74–0,97)	0,02
Kardiovaszkuláris halál	219 (4,7)	1,2	278 (6,0)	1,6	0,78 (0,66–0,93)	0,007
Nem kardiovaszkuláris halál	162 (3,5)	0,9	169 (3,6)	1,0	0,95 (0,77–1,18)	0,66
Miokardiális infarktus	292 (6,3)	1,6	339 (7,3)	1,9	0,86 (0,73–1,00)	0,046
Stroke	173 (3,7)	1,0	199 (4,3)	1,1	0,86 (0,71–1,06)	0,16
Koronária-revaszkularizáció	405 (8,7)	2,3	441 (9,4)	2,5	0,91 (0,80–1,04)	0,18
Hospitalizáció instabil angina miatt	122 (2,6)	0,7	124 (2,7)	0,7	0,98 (0,76–1,26)	0,87
Hospitalizáció szívelégtelenség miatt	218 (4,7)	1,2	248 (5,3)	1,4	0,87 (0,73–1,05)	0,14

\*kardiovaszkuláris halál, nem végzetes miokardiális infarktus, nem végzetes stroke

\*\*kardiovaszkuláris halál, nem végzetes miokardiális infarktus, nem végzetes stroke, koronária-revaszkularizáció, hospitalizáció instabil angina miatt, hospitalizáció szívelégtelenség miatt



diabetológusok nagyon örülnek annak, hogy 2018 elejétől kezdődően ez a készítmény 100% támogatással áll rendelkezésre a bázis-bolus inzulinkezelési rendszert használó betegek számára.

A DEVOTE-vizsgálat a degludek inzulin kardiovaszkuláris biztonságosságát tesztelte 2-es típusú cukorbetegség körében, az összehasonlító ágon glargin inzulin (100 E/ml) szerepelt. A kettős vak vizsgálatban a degludek inzulin kardiovaszkuláris biztonságosságát igazolni lehetett, miután a non-inferioritás kritériuma teljesült. Fontos adat, hogy a treat-to-target elve nyomán végzett vizsgálatban a degludek (vs. glargin) ágon 40%-kal a súlyos, és 53%-kal az éjszakai súlyos hypoglykaemia relatív kockázata csökkent (33).

### Az elkövetkezendő években várható eredmények

A DPP4-gátlókkal végzett vizsgálatok közül a közeljövőben a linagliptinnel folytatott CAROLINA (linagliptin vs. glimepirid) és CARMELINA (linagliptin vs. placebo) tanulmány eredményeit várhatjuk, miután a vizsgálatok 2018-ban befejeződnek. Ezzel hazánkban az elérhető öt DPP4-gátló készítmény közül négygel (saxagliptin, alogliptin, sitagliptin, linagliptin) kapcsolatban rendelkezésünkre fog állni a hatóság által előírt kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálat eredménye (a vilagliptinnel ilyen vizsgálat nem történt). Becsülhető, hogy a CAROLINA és a CARMELINA eredményei a linagliptin kardiovaszkuláris biztonságosságát igazolni fogja. Ugyanakkor mindenki érdeklődéssel várja, hogy a szulfanilureák csoportjába tartozó glimepiriddel szemben lesz-e előny a kardiovaszkuláris események, a hypoglykaemia és a testsúly alakulása terén. Az OMNEON

a csak Japánban forgalmazott, hetente egyszer adandó omargliptin kardiovaszkuláris biztonságosságát teszteli, a 2020-ban várható eredménynek hazánkban csak elméleti érdekessége lesz (34).

A GLP1-RA készítmények sorában várjuk a dulaglutiddal folytatott, jelenleg még zajló kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálat (REWIND) eredményeit, amelyek 2019 végén várhatók. Érdekes, hogy a szemaglutidnak orális változatát is fejlesztik (35), a már zajló kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálat (PIONEER) zárását 2018-ban tervezik. Az exenatid ITCA 650 egy merőben új technológiával juttatja be a szervezetbe az exenatidot. A bőr alá ültetendő, gyufaszál nagyságú ún. ozmotikus minipumpa (ITCA 650) folyamatosan, előre beállított módon adagolja az exenatidot 1 éven keresztül, miután a speciálisan fejlesztett minipumpa élettartama 1 év. Tervek szerint fél- és egyéves tartamú kiszerezése fog majd megjelenni. A bőr alá ültetik be, steril körülmények között, minimális invazivitással. A félévente-évente esedékes csere 5 mm-es bőrmetszést igényel. A klinikai vizsgálatok (FREEDOM) első eredményeit már közzölték (36).

Az SGLT2-gátlókkal kapcsolatban talán a legintenzívebb a klinikai kutatás, amelyek között kifejezetten kardiológiai jellegű vizsgálatok is szerepelnek. A dapagliflozinnal több tanulmány zajlik jelenleg. Ezek közül említésre méltó a prediabetes, a szívelégtelenség megtartott szisztolés funkcióval, a kardiovaszkuláris autonóm neuropátia, a policisztás ovárium szindróma és a hepatikus lipidakkumuláció terén folytatott tanulmányok. Vizsgálják a csökkent szisztolés funkcióval járó szívelégtelenség tüneteit és biomarkereit diabéteszben (DEFINE-HF), a hipertónia és inzulinrezisztencia alakulását 2-es típusú diabéteszben (DAPHNIS), a mortalitás és kardiovaszkuláris események változását



krónikus vesebetegségben (DAPA-CKD), a dapagliflozin hatását fiatalabb életkorú (10–24 éves) 2-es típusú cukorbetegség körében, vaszkuláris hatását szulfanilureáival szemben, a balkamra-hipertrofia csökkenését és az epikardiális zsírszövetre kifejtett hatását. Az empagliflozinnal is számos vizsgálat zajlik, a még zajló vizsgálatokat értelemszerűen az előzőekben említett klinikai körülményekhez nagyban hasonló céllal tervezték. A fejlesztés egy másik irányának eredményeképpen már tesztelik azt a készítményt (sotagliflozin), amelynek használatát 1-es típusú diabéteszben tervezik (37). Az ertugliflozint az Európai Unió 2018-ban regisztrálta a 2-es típusú diabétesz kezelésére, a hazai bevezetés kb. egy éven belül várható. Az ertugliflozinnal folytatott kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálat (VERTIS) már zajlik, az eredmény 2020-ban várható (38). A dapagliflozinnal végzett DECLARE-vizsgálat 2018-ban zárul, reményeink szerint az eredményt az év vége felé megismerhetjük (22).

Élénk kutatás zajlik GLP1-RA csoporton belül is. Kiemelt területnek számít az orális kiszáradási forma fejlesztése, az elhízás elleni indikáció (diabétesz nélkül) vizsgálata. Ígéretes klinikai kutatások zajlanak a nephropathia, a nem alkoholos zsírmáj, valamint a neurodegeneratív kórképek potenciális befolyásolhatósága érdekében. Vizsgálják a kombinációs kezelési lehetőségek széles tárházát, a testsúlycsökkentés maximalizálása érdekében (39).

## A szakmai irányelvek, az alkalmazási előírások megújulása

A nemzetközi szakértők és szakértői testületek véleménye (40–44), továbbá a közelmúltban megújult nemzetközi diabetológiai irányelv (45) szerint is – a superioritást igazoló klinikai vizsgálatok nyomán – előnyben részesítendő a 2-es típusú diabétesz antidiabetikus terápiájának megválasztásakor azok a készítmények, amelyeknek kardiovaszkuláris előnye dokumentált. Értelemszerűen megújultak az alkalmazási előírások is (46). Érdekesség, hogy az empagliflozin a kardiológiai jellegű nemzetközi szakmai ajánlásokba is bekerült (47, 48). A 2017-ben megújított hazai diabetológiai szakmai irányelv (49) is hangsúlyozza, hogy az antidiabetikumok kardiovaszkuláris kockázatra gyakorolt hatását indokolt mérlegelni, s az ajánlás nevesíti az empagliflozint és a liraglutidot, mint az adott hatástani csoporton belül dokumentált előnnyel rendelkező készítményeket. Hazánkban legutóbb a VII. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia 2017. decemberben foglalkozott – többek között – ezzel a kérdéssel (50). A konferencia a kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok eredményeit fontosnak tartotta és a korábbi ajánlást kibővítette: „Az antidiabetikumok között előnyben részesítendő azok a készítmények (hazánkban 2017 végén: empagliflozin, liraglutid), amelyeknek kardiovaszkulá-

ris előnyét randomizált, kontrollált klinikai tanulmányok igazolták”. Ez szemléletváltóként értékelhető a 2-es típusú diabéteszben szenvedők antihyperglykaemiás kezelése terén (50).

## Miben segíthetnek a kardiológusok a diabetológusoknak?

Az ismert cukorbetegség kardiális szövődményeinek felismerése érdekében ergometria, echokardiográfia végzendő, különösen akkor, ha a diabétesz hipertóniával társul. A kis és közepes kardiovaszkuláris kockázatú betegek körében indokolt a koronária-CT-angiográfia lehetőségét igénybe venni, erre hazánkban is egyre nagyobb az igény (51–53). A primer kardiovaszkuláris prevencióban követendő eljárások terén a kardiológusok véleménye a mérvadó.

Akut koronária szindrómát szenvedett, diabéteszről nem tudó betegek körében indokolt felmérni, hogy az adott esetben 2-es típusú diabétesz, vagy prediabétesz fennáll-e. A 75 g glükózzal végzett terhelés elvégzésére az akut esemény után néhány nappal érdemes sort keríteni. Újabban a megfelelő módszerrel mért HbA<sub>1c</sub>-érték is bevonult a diabétesz-szűrés lehetőségei közé (diabéteszt igazol a 6,5%-ot elérő vagy meghaladó érték, prediabéteszre utal az 5,7–6,4% közötti érték). A kiemelt egyéneket érdemes diabetológiai konzíliumba küldeni, ugyanis az időben megkezdett, megfelelő antihyperglykaemiás kezelés mind a kardiológiai szövődmények prognózisát, mind a diabétesz kórlefordulását előnyösen befolyásolja.

## Miben segíthetnek a diabetológusok a kardiológusoknak?

Akut koronária szindrómával kardiológiai osztályra utalt, ismert módon diabéteszben szenvedő betegnél a korábbi antidiabetikus kezelés revízióját meg kell ejteni. A 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegek körében preferálandók azok a készítmények, amelyeknek kardiovaszkuláris előnyét megfelelően kivitelezett tanulmányok eredményei igazolták. Erre a körülményre már a hazai szakmai irányelvek és ajánlások is felhívják a figyelmet.

Az új, innovatív antidiabetikumok támogatott formában történő rendelkezéséről hazánkban megfelelő rendelet szabályozza. A 70%-os támogatásban részesülő, a 2-es típusú diabéteszben használatos új készítményeket fekvőbeteg-gyógyintézet vagy járóbeteg-szakrendelés belgyógyász vagy endokrinológus szakorvosa javasolhatja és írhatja fel receptre. A háziorvosok szakorvosi javaslat alapján egy évig írhatják betegeiknek a javasolt készítményt. A belgyógyász-diabetológusok készséggel felajánlják segítségüket a kardiológusoknak, hogy a hozzájuk kerülő betegek kardiológiai szempontból is

korszerű antihyperglykaemiás kezelését minél nagyobb arányban meg lehessen valósítani. Hazánkban az akut koronária szindrómában szenvedő betegek mortalitási mutatói az évek során fokozatosan javultak, de egy legújabb kimutatás (54) szerint nemzetközi összehasonlításban (svéd és magyar regiszter adatainak egybevetése alapján) különösen a hazai 1 éves mortalitási érték elmaradása szembetűnő (14,1% vs. 20%). A rosszabb 1 éves túlélési aránynak több magyarázata lehet (társbetegségek nagyobb aránya, adherencia-gondok a szekunder prevencióban fontos gyógyszeres kezelésben). Bár nincs adat arra vonatkozóan, hogy a korszerű antidiabetikumok térnyerése javít-e ezen a helyzeten, de nem tévedhetünk akkor, amikor a kardiovaszkuláris szempontból előnyös készítmények alkalmazásának fontosságát hangsúlyozzuk. A kardiológia és a diabetológia együttműködésének jelentőségére az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) és az Európai Diabetes Társaság (EASD) közös szakmai útmutatásában már 2013-ben felhívta a figyelmet (55), ennek aktualitása nem változott, inkább új hangsúlyt kapott napjainkban.

#### Irodalom

- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–234. DOI: 10.1056/NEJM199807233390404
- Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002; 324:939–942
- Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, et al. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med* 2011; 171: 404–410. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.2
- Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia* 2013; 56: 686–695. DOI: 10.1007/s00125-012-2817-5
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457–2471. DOI: 10.1056/NEJMoa072761
- Food and Drug Administration (Center for Drug Evaluation and Research): Guidance for industry: diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. 2008. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
- Jermendy Gy. Miért vált napjainkban központi kérdéssé az antidiabetikumok kardiovaszkuláris biztonságossága? *Metabolizmus* 2015; 13: 367–372.
- Jermendy Gy. Kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok 2-es típusú diabetesben – az első 10 év tapasztalatai. *Diabetologia Hungarica* 2017; 25: 185–194.
- Jermendy Gy. Az inkretingolyon ható antidiabetikumokkal végzett kardiovaszkuláris biztonságossági tanulmányok eddigi tapasztalatai. *Orv Hetil* 2016; 157: 603–610. DOI: 10.1556/650.2016.30416
- Jermendy Gy. Kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok SGLT-2-gátló antidiabetikumokkal 2-es típusú diabetesben. *LAM* 2016; 26: 93–99.
- Jermendy Gy. Antihyperglykaemiás kezelés hatékonyságát megítélő randomizált, kontrollált klinikai tanulmányok obszervációs jellegű utánkötései. 1. rész: A vizsgálatok fontosabb eredményei. *Orv Hetil* 2018; 159: 575–582. DOI: 10.1556/650.2018.31041
- Jermendy Gy. Antihyperglykaemiás kezelés hatékonyságát megítélő randomizált, kontrollált klinikai tanulmányok obszervációs jellegű utánkötései. 2. rész: Az utánkötés sajátosságai és diabetológiai tanulságai. *Orv Hetil* 2018; 159: 615–619. DOI: 10.1556/650.2018.31042
- Jermendy Gy. A DPP-4-gátlók kardiovaszkuláris biztonságossága – a napjainkig lezárt nagy klinikai tanulmányok eredményei. *Cardiologia Hungarica* 2015; 45: 199–205.
- Jermendy Gy. DPP-4-gátlók kardiovaszkuláris biztonságossága: az egyedi tulajdonság és a csoportthatás dilemmája. *Metabolizmus* 2017; 15: 12–17.
- Jermendy Gy, Winkler G. Inkretingolyon ható terápia a diabetológiai gyakorlatban. Budapest: Medicina Könyvkiadó; 2016.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–1326. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684
- White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–1335. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232–242. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352
- Jermendy Gy, Lengyel Cs, Várkonyi T, et al. SGLT-2-gátlók (gliflozinok) a 2-es típusú diabetes kezelésében – új ismeretek, hazai gyakorlat 2017-ben. *Metabolizmus* 2017; 15: 326–331.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925
- Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab* 2018 Jan 11. DOI: 10.1111/dom.13217 [előzetes elektronikus közlés].
- Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al; CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study. *Circulation* 2017; 136: 249–259. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190
- Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 709–717. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30258-9
- Persson F, Nyström T, Jørgensen ME, et al. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: A multinational observational study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 344–351. DOI: 10.1111/dom.13077
- Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, et al; CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower cardiovascular risk associated with SGLT-2i in >400,000 patients: The CVD-REAL 2 study. *J Am Coll Cardiol* 2018 Mar 7. pii: S0735-1097(18)33528-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.009 [előzetes elektronikus közlés].
- Jermendy Gy. GLP-1-mimetikumok a diabetológiai gyakorlatban – aktualitások 2016 végén. *Metabolizmus* 2016; 14: 320–324.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247–2257. DOI: 10.1056/NEJMoa1509225
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al; EXSCEL Study Group.