

Aký bude prienik inkretínov v klinickej praxi? A čo napovedajú klinické štúdie?

J. Murín

Súhrn

Inkretíny predstavujú novú skupinu liekov pre liečbu diabetikov 2. typu. O ich kardiovaskulárnych účinkoch pojednáva iná naša práca. Aby údaje z experimentálnych štúdií a z malých klinických štúdií o účinkoch inkretínov boli preukázané a potvrdené pre rutinnú klinickú prax, tak potrebujeme výsledky dlhodobých veľkých štúdií – no a takými sú práve dve spomínané štúdie: EXAMINE (alogliptín) a SAVOR (saxagliptín). Preukázali sa ako bezpečné lieky v liečbe diabetikov 2. typu. Iné dlhodobé štúdie skúmajú, či inkretíny zlepšujú aj kardiovaskulárnu prognózu diabetikov.

Kľúčové slová

diabetes – kardiovaskulárne príhody – klinické štúdie – inkretíny

Summary

What will be the intersection of incretins in clinical practice? What do clinical studies suggest? Incretins represent a new class of drugs intended for treatment of patients with type 2 diabetes. Their cardiovascular effects are addressed in our other work. We need results from long-term large studies. In order for the data on incretin effects from experimental studies and small clinical studies to be evidenced and confirmed in routine clinical practice, we need results from long-term large studies represented by the following two studies: EXAMINE (alogliptin) and SAVOR (saxagliptin). They were shown as safe drugs for the treatment of patients with type 2 diabetes. Other long-term studies examine whether incretins also improve the cardiovascular prognosis of diabetic patients.

Keywords

type 2 diabetes mellitus – glycaemic control – therapeutic algorithm – individualized approach

Inkretíny predstavujú novú skupinu liekov pre liečbu diabetikov. Sú nádejné aj z hľadiska benefitu pre sprievodné kardiovaskulárne (KV) ochorenie [1]. Okrem toho dve regulačné telesá pre dostupnosť nových antidiabetík (FDA v USA a EMA v EÚ) žiadajú u nových antidiabetík preukázať ich KV prospešnosť alebo aspoň neutralitu (nespôsobovanie nežiaducich KV účinkov).

Prvé výsledky klinických štúdií s inkretínmi, presnejšie DPP-4 inhibítormi, priniesol nedávno kongres Európskej kardiologickej spoločnosti v Amsterdame, a iste i Európskej diabetologickej spoločnosti v Barcelone v septembri 2013. Výsledky sú zaujímavé, poučné a nádejné, a preto o nich referujeme [2].

ALOGLIPTÍN

W. B. White (Farmington, USA)
„Štúdia EXAMINE: prešetrenie účinnosti alogliptínu v porovnaní so štandardnou liečbou v prevencii kardiovaskulárnych príhod u diabetikov 2. typu po akútnej koronárnej príhode“

Diabetu sa treba venovať aj zo stránky kardiologickej, nakoľko morbidita a mortalita, hlavne kardiovaskulárna, je u týchto pacientov výrazne zvýšená. Oproti nediabetikom je to v úrovni asi dvoj- až štvornásobného zvýšenia, viac u žien ako u mužov. Isté nedávne štúdie (ACCORD, ADVANCE, VADT) nepreukázali kardiovaskulárny benefit u diabetikov, ak sa u nich sústredíme „len“ na úpravu glykémie. Hľadajú sa preto nové liečivá, ktoré by to snád' preuká-

zali. A sem patria aj inkretíny a jednému z predstaviteľov, alogliptínu, čo je tzv. DPP-4 inhibítormi, je venovaná táto štúdia.

V štúdiu EXAMINE bolo asi 5 400 diabetikov 2. typu, randomizovaných k liečbe placebo (štandardná liečba) versus k liečbe alogliptínom (štandardná liečba plus alogliptín). Pacienti prekonali pred zaradením do štúdie akútny koronárny syndróm, ale zaradení boli až po 14 dňoch od tejto KV príhody do 90. dňa od tejto príhody. Sledovaní boli v štúdiu štyri a pol roka a hlavným (primárnym cieľom) tu bolo porovnať v oboch ramenách liečby výskyt „KV mortality, infarktov myokardu, cievnych mozgových príhod“. Porovnanie výskytu príhod bolo prostredníctvom Coxovho modelu a prezentovali sa výsledky podľa metódy Kaplan-Meiera. Štúdiu predčasne ukon-

čilo teleso DSMB (Data Safety Monitoring Board), ktoré bdelo nad účinnosťou a bezpečnosťou liečby v tejto štúdii.

- 1) *Charakteristiky zaradených:* vek (ø 61 rokov), mužov bolo 68 %, belosi (73 %), trvanie diabetu (7,1 roka), BMI (28,7), HbA_{1c} (8,0 %), prekonaný IM v minulosti (77 %, pričom malá časť infarktov vynikla periprocedurálne pri PCI, a to bolo 7 % infarktov), nestabilná angína pectoris (23 %), priemerná doba od akútnej koronárnej príhody do randomizácie (45 dní), liečba pacientov bola veľmi dobrá: aspirín (91 %), statíny (91 %), blokátory RAAS (82 %), beta-blokátory (82 %), metformín (65 %), sulfonylurea (47 %), tiazolidíndióny (3 %) a inzulín (30 % chorých). Liečba alogliptínom znížila pôvodnú hladinu HbA_{1c} o 0,36 % (v placebovom ramene liečby efekt nebol).
- 2) *Výskyt primárneho cieľa:* KV mortalita, výskyt infarktov myokardu, cievnych mozgových príhod bol v placebovom ramene liečby 11,8 % a v ramene liečby alogliptínom 11,3 % (relatívne riziko, RR, 0,96, rozdiel štatisticky nevýznamný).
- 3) *Výskyt KV mortality:* placebové rameno liečby 4,1 % a alogliptínové rameno liečby 3,3 %, RR 0,79.
- 4) *Výskyt nefatálnych infarktov myokardu:* placebové rameno 6,5 % vs alogliptínové 6,9 %.
- 5) *Výskyt cievnych mozgových príhod:* placebové rameno 1,2 % vs alogliptínové rameno 1,1 %.
- 6) *Druhotné ciele:* výskyt nestabilnej angíny pectoris (RR 0,95, nevýznamné) a KV mortalita (RR 0,85, nevýznamné) s malým trendom v prospech liečby alogliptínom.
- 7) *Nežiaduce účinky:* pankreatitída, malignita, dialýza, hypoglykemické príhody sa vyskytli v podobnej frekvencii v oboch ramenách liečby, teda liečba bola bezpečná.

ZÁVER

Alogliptín významne znížil hladinu sérového HbA_{1c} (o 0,36 %), ale nevedol k redukcii KV príhod ani mortality. Liečba bola bezpečná, a tak sa tento liek zara-

dil k bezpečnej liečbe u pacientov s diabetom 2. typu. V diskusii prof. Braunwald pribeh štúdie pochválil a vadilo mu len to, že medzi analyzovanými KV príhodami nebolo aj srdcové zlyhávanie [3].

SAXAGLIPTÍN D. Bhatt (Newton, USA) „Štúdia SAVOR: vplyv saxagliptínu na kardiovaskulárne príhody u diabetikov 2. typu“

Výskyt diabetu stúpa, morbidita a mortalita týchto diabetikov je vysoká, a preto je veľký záujem o zlepšenie liečby diabetikov 2. typu. Úprava glykémie (dlhodobu) u diabetikov priaznivo ovplyvňuje „mikrovaskulárne komplikácie“, nie však „makrovaskulárne“. A práve v oblasti či je možné „ovplyvniť aj makrovaskulárne komplikácie“ sa nachádza táto štúdia. Saxagliptín je tzv. DPP-4 inhibítorom, bráni rozpadu GLP-1 inkretínu, a vieme, že počtom v malých klinických štúdiách preukázal KV protekciu.

Táto štúdia chcela preukázať „noninferioritu“ v porovnaní so štandardnou liečbou diabetu, čo sa týka jej ovplyvnenia výskytu KV príhod, ale uvažovala aj o event. superiorite. Do štúdie zahrnuli viac ako 16 000 diabetikov 2. typu s KV ochorením, ale aj diabetikov len so zostavou viacerých KV rizikových faktorov. V oboch prípadoch to boli teda kardiovaskulárne rizikovní diabetici. Dĺžka trvania štúdie bola dva roky a túto dĺžku štúdie určoval výskyt KV príhod v jej priebehu. Primárnym cieľom bolo porovnať výskyt „KV mortality, infarktu myokardu a ischemickej mozgovej príhody“ v oboch ramenách liečby (rameno saxagliptínové vs placebové, t. j. štandardná liečba). Zaradené osoby: > 40 rokov, HbA_{1c} ≥ 6,5 v poslednom polroku, prítomné KV ochorenie (ICHs, cerebrovaskulárne alebo periférne vaskulárne ochorenie) alebo prítomné ≥ 2 KV rizikové faktory (≥ 55 rokov vekové kritérium, dyslipidémia, hypertenzia, fajčenie).

VÝSLEDKY:

a) charakteristiky zaradených pacientov (ø 65 rokov, 33 % žien, hypertenzia

82 %, dyslipidémia 71 %, prekonaný infarkt myokardu 38 %, srdcové zlyhávanie 13 %, revaskularizácia 43 %), liečba bola výborne zabezpečená ako v oblasti liečby KV ochorení, tak i v oblasti liečby diabetu;

- b) úprava sérového HbA_{1c} (saxagliptín 7,7 % vs „placebo“ 7,9 %), pokles užívania diabetických liekov v ramene liečby saxagliptínom bol o 23 % (teda išlo o účinnú antidiabetickú liečbu);
- c) výskyt primárneho cieľa (KV mortalita, infarkt myokardu, cievne mozgové príhody) bol podobný v oboch ramenách liečby (RR 1,0) (saxagliptín: 7,3 % výskyt a štandardná liečba: 7,3 %);
- d) druhotné ciele (jednotlivé súčasti primárneho cieľa) boli podobného výskytu v oboch ramenách liečby;
- e) výskyt srdcového zlyhávania: placebové rameno (štandardná liečba – 2,8 % vs saxagliptínové rameno – 3,5 % s RR 1,27) (teda v oblasti srdcového zlyhávania by táto liečba nemusela byť bezpečná?). V diskusii sa však spomínalo, že túto oblasť analyzujú pozorne, nebolo tu echokg vyšetrenie, a teda nie je 100 % jasné, že vždy išlo o pravé prípady srdcového zlyhávania;
- f) výskyt príhod v podskupinách pacientov (podľa veku, pohlavia, prítomnosti KV ochorenia či len prítomnosti rizikových faktorov, podľa renálnej dysfunkcie a pod.) bol rovnaký v oboch ramenách liečby (aj v podskupinách podľa HbA_{1c} a podľa užívania antidiabetických liekov);
- g) bezpečnosť liečby: 1) v ramene saxagliptínovom bolo menej prípadov mikroalbuminúrie a viacej prípadov jej zlepšenia; 2) výskyt hypoglykemických príhod bol o niečo vyšší v ramene liečby saxagliptínom 15,3 % vs 13,4 % (štandardná liečba), hlavne išlo o mierne príhody (14,2 % vs 12,5 %), oveľa menej o vážne príhody (2,1 % vs 1,7 %) a o príhody riešené rehospitalizáciou (0,6 % vs 0,5 %, štatisticky nevýznamné); 3) iné príhody (infekcie, poškodenie pečene, výskyt fraktúr, pankreatitídy) boli po-

dobného výskytu v oboch ramenách liečby.

ZÁVER

Saxagliptín v tejto štúdii preukázal noninferioritu, a teda je to z KV hľadiska v zásade antidiabetický liek s dobrým bezpečnostným profilom. Prekvapil vyšší výskyt srdcového zlyhávania v ramene liečby saxagliptínom (prešetruje sa to). V reálnej praxi by sa pacienti s tendenciou k vzniku SZ dali u diabe-

tikov odhaliť monitorovaním BNP či NT-pro BNP [4].

Literatúra

1. Murín J. Inkretíny a ich kardiovaskulárne účinky. Interná medicína 2013; 13(9): 402–405.
2. Murín J. Správa z kongresu Európskej kardiologickej spoločnosti (aug 2013). Zdravotnícke noviny (október a november 2013).
3. 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(14): 1327–1335.

4. 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(14): 1317–1326.

PBYD0038SK012014

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

I. interná klinika, LF UK a UN Bratislava
jan.murin@gmail.com