

Možnosti ovlivnění kardiovaskulárního rizika u diabetes mellitus 2. typu antidiabetickou léčbou

Snížení kardiovaskulárního rizika při léčbě liraglutidem – výsledky studie LEADER

Jindřich Olšovský

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Článek shrnuje současné poznatky o možnosti ovlivnění kardiovaskulárního rizika u diabetes mellitus 2. typu antidiabetickou léčbou, ukazuje především výsledky prospektivní morbiditně–mortalitní studie LEADER, která prokázala z tohoto pohledu superioritu pro liraglutid u pacientů s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu – kardiovaskulární riziko – LEADER – liraglutid

Possibilities of influencing cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus by antidiabetic treatment

Lowering of cardiovascular risk in treatment with liraglutide – Results of the LEADER

Summary

The article summarizes current knowledge about the possibilities for influencing the cardiovascular risk in treatment of type 2 diabetes, especially focusing on the results of a prospective morbidity–mortality LEADER trial, which demonstrated the superiority of liraglutide in patients with very high cardiovascular risk.

Key words: cardiovascular risk – LEADER – liraglutid – type 2 diabetes mellitus

Úvod

Terapie diabetu, zejména diabetes mellitus 2. typu (DM2T), zaznamenala v posledních letech značný posun, což souvisí se značným rozšířením spektra farmakoterapeutických možností a s tím spojenými novými kvalitami této moderní farmakoterapie. Glukocentrický přístup ke zlepšení prognózy diabetiků z hlediska ovlivnění vaskulárního rizika byl dávno překonán a potřebu komplexní intervence řady faktorů, nejen glykemie, ale i krevního tlaku, dyslipidemie, obezity, případně využití antikoagulační terapie v sekundární prevenci kardiovaskulárních komplikací, už nikdo nezpochybňuje. I některé mikrovaskulární komplikace jednoznačně zlepšuje komplexnější intervence (antihypertenzní léčba, hypolipidemika), než jen snížení glykemie. Navíc je potřeba si uvědomit, že pokud jakkoliv snížíme kardiovaskulární (KV) riziko, prodloužíme tím život pacienta trpícího diabetem, a bude tak zase významněji do pacientovy kvality a kvantity života zasahovat naše schopnost příznivého ovlivnění mikrovaskulárních komplikací.

Z pohledu KV rizika nová farmakoterapeutika antidiabetika, přinášející nejen snížení glykemie, a tedy zlepšení kompenzace diabetu, ale i snížení krevního tlaku a hmotnosti (což bylo prokázáno pro agonisty receptoru pro GLP1 a také glifloziny), budily od počátku naděje na snížení tohoto rizika. Obrovskou výhodou inkretinové léčby a terapie SGLT2 inhibitory je také jejich bezpečnost z hlediska minimálního rizika hypoglykemie, což z hlediska snížení KV rizika může být rovněž klíčové.

Možnostmi ovlivnění KV komplikací diferentně odlišnými terapeutickými přístupy se diabetologie zabývá dlouhodobě, ale kardiovaskulární bezpečnosti je zvýšená pozornost věnována zejména po Nissenově publikaci metaanalýzy naznačující zvýšení KV rizika při léčbě rosiglitazonem [1], což ale další studie nepotvrdily. Přesto od té doby lékové agentury (FDA – Food and Drug Administration, EMEA – European Medicines Agency) zpřísnily kritéria při zavádění nových antidiabetik do praxe požadavkem na jasné prokázání kardiovaskulární bezpečnosti provedením prospektivní placebem kontrolované

studie zahrnující pacienty buď s vysokým kardiovaskulárním rizikem, nebo s již prodělanou kardiovaskulární příhodou. Primárně jsou tyto studie postaveny jako noninferioritní.

Pro starší antidiabetickou terapii jsou z hlediska KV bezpečnosti k dispozici data z prospektivního sledování jen pro metformin ze studie UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), v níž se u obézních diabetiků 2. typu prokázalo snížení KV morbidit a mortality u pacientů léčených metforminem ve srovnání s placebem. Ovšem celkový počet zařazených pacientů byl nízký. Sulfonylurea taková data nemá a metaanalýzy pro starší preparáty (zejména glibenklamid) spíše naznačují mírné zvýšení KV rizika. Pro inzulin jsou z hlediska KV bezpečnosti sledované prospektivně k dispozici výsledky studie ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) [2], pro glargin ve srovnání s klasickou antidiabetickou terapií u pacientů s vysokým KV rizikem a diabetem případně prediabetem, která vyšla noninferioritně. Pro pioglitazon jsou k dispozici výsledky studie PROACTIVE (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) [3], z nichž je možné sledovat spíše snížení KV rizika, i když to nevyšlo statisticky významně pro primární cíl – kombinovaný endpoint. Tato léčba je ovšem bohužel zatížena zvýšeným rizikem srdečního selhání. Tato skutečnost významně omezuje praktické možnosti jejího využití zejména u pacientů s již přítomnou koronární aterosklerózou.

V posledních letech jsme navíc postupně zahrnování výsledky prospektivních studií se všemi novými antidiabetiky, tak jak se v jednotlivých studiích daří dosahovat potřebného počtu endpointů v závislosti na tom, kdy byly tyto studie zahájeny. Dosavadní výsledky studií s inkretinovou léčbou potvrdily KV bezpečnost této léčby, tedy noninferioritu pro saxagliptin (SAVOR-TIMI – Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Thrombolysis in Myocardial Infarction) [4], alogliptin (EXAMINE – EXamination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care in Patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome) [5] a sitagliptin (TECOS – Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin) [6]. Pro saxagliptin však vyšel statisticky vyšší počet hospitalizací pro srdeční selhání, pro alogliptin vyšší výskyt tohoto parametru bez statistické významnosti. Z GLP1 agonistů vyšla neutralita pro lixisenatid (ELIXA – Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome) [7].

Zásadní změnu do pohledu na vliv antidiabetické léčby na KV riziko přinesly až výsledky studie EMPA-REG OUTCOME (EMPAgliflozin Cardiovascular OUTCOME Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) [8], která prokázala významné snížení KV morbidit a mortality u pacientů léčených empagliflozinem ve srovnání s placebem. Protože byl z výsledků studie evidentní rychlý nástup vlivu na výskyt KV komplikací, a z nich zejména na celkovou a KV mortalitu a srdeční selhání, byl hledán mechanismus tohoto účinku, protože tuto skutečnost nebylo

možno vysvětlit ani vlivem na glykémii, krevní tlak, ne vysvětloval ho ani diuretický efekt. Dnes se zdá, že mechanismus je komplexnější a významně se na něm uplatňuje preferenční využití ketolátů jako energetického substrátu pro myokard, což je cesta úspornější z hlediska spotřeby kyslíku myokardem. Dalším benefitem prokázaným z této studie je i renoprotektivní účinek empagliflozinu. Empagliflozin je tedy z hlediska antidiabetického působení srovnatelným lékem s řadou dalších, favorizuje ho ale u pacientů s velmi vysokým KV rizikem (v sekundární prevenci) KV protektivita a dále nefroprotektivita.

Studie LEADER

Naplnění očekávání od inkretinové léčby přinesly až výsledky další studie LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) [9] na kardiovaskulární bezpečnost s GLP1 agonistou – liraglutidem, prezentované na letošním kongresu Americké diabetologické asociace.

Studie LEADER byla designována podobně jako ostatní zmiňované morbiditně-mortalitní studie zaměřené na KV bezpečnost a postavena jako noninferioritní, porovnávající u 9 340 pacientů s DM2T liraglutid oproti placebo přidáný k dosavadní léčbě. Zahrnovala pacienty v sekundární prevenci – tedy po prodělané KV příhodě z 80 % a diabetiky s dalším KV rizikem z 20 %. Jednalo se o nemocné při zařazení do studie s průměrným trváním diabetu více jak 12 let, s průměrnou hodnotou HbA_{1c} 73 mmol/mol a s průměrným BMI 32,7 kg/m², 65 % pacientů bylo mužského pohlaví, 17,9 % pacientů již v době zařazení mělo anamnézu srdečního selhání. Studii s průměrnou dobou trvání 3,8 roku dokončilo 97 % pacientů a průměrná dávka liraglutidu byla 1,78.

Výsledky studie LEADER

Podávání liraglutidu vedlo ve srovnání s placebem ke snížení glykovaného hemoglobinu o 0,4 %, k poklesu hmotnosti o 2,3 kg a snížení systolického krevního tlaku o 1,2 mm Hg. Kombinovaný endpoint studie – kombinace úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu a nefatálních cévních mozkových příhod – byl statisticky významně snížen o 13 %. Přitom snížení rizika se týkalo všech jednotlivých složek kombinovaného endpointu. Kardiovaskulární mortalita poklesla se statistickou významností o 22 % a celková mortalita se statistickou významností o 15 %. Zároveň došlo i ke snížení výskytu mikrovaskulárních komplikací o 16 %, což bylo na vrub snížení výskytu renálních komplikací. Pokud se jedná o výskyt nežádoucích účinků, tak celkový výskyt nežádoucích účinků se mezi skupinou léčenou liraglutidem a placebem nelišil, ve skupině léčené liraglutidem byl nižší výskyt hypoglykemií včetně těžkých. Naopak ve skupině léčené liraglutidem byl mírně vyšší výskyt cholelitiázy. Výskyt možných nežádoucích účinků inkretinové léčby, které jsou opakovaně předmětem diskusí, tedy pankreatitidy, karcinomu pankreatu a medulárního karcinomu štítné žlázy, byl v obou skupinách srovnatelný.

Noninferioritní účinek z KV hlediska u lixisenatidu a superioritní výsledek u liraglutidu vedou k zamyšlení nad rozdíly obou agonistů GLP1 receptoru. Liraglutid má podstatně vyšší strukturální podobnost s lidským GLP1 než lixisenatid, má delší poločas účinku a vyšší účinnost z hlediska ovlivnění (snížení) glykovaného hemoglobinu.

Liraglutid je tedy dalším, v pořadí času druhým anti-diabetikem po empagliflozinu s přesvědčivě prokázanými dalšími benefity ve smyslu snížení KV rizika a nefroprotektivity. Tyto nové skutečnosti nelze ignorovat, bude zapotřebí naopak na jejich základě co nejracionálněji revidovat současné postavení této léčby v doporučených postupech léčby DM2T. Zdá se, že do budoucna se doporučení nebudou týkat lékových skupin, tak jak to bylo dosud, ale jednotlivých molekul.

Závěr

Studie LEADER prokázala při srovnání podávání liraglutidu vs placebo u pacientů po KV příhodách nebo s vysokým KV rizikem:

- snížení celkové i kardiovaskulární mortality a kardiovaskulárních komplikací
- snížení mikrovaskulárních komplikací (diabetické nefropatie)
- snížení hmotnosti, pokles krevního tlaku a nižší riziko hypoglykemie ve srovnání s kontrolní skupinou
- výbornou bezpečnost léčby

Literatura

1. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. Arch Int 2010; 170(14): 1191–1201.
2. Gilbert RE, Mann JF, Hanefeld M et al. Basal insulin glargine and microvascular outcomes in dysglycaemic individuals: results of the

Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) trial. Diabetologia 2014; 57(7): 1325–1331.

3. Charbonnel B, Normandy J, Erdmann E et al. [PROactive Study Group]. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. Diabetes Care 2004; 27(7): 1647–1653.

4. Scirica B, Braunwald E, Raz I et al. [SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators]. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. Circulation 2014; 130(18): 1579–1588. Erratum in Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. [Circulation. 2015].

5. White WB, Kupfer S, Zannad F et al. [EXAMINE Investigators]. Cardiovascular Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and Recent Acute Coronary Syndromes From the EXAMINE Trial. Diabetes Care 2016; 39(7): 1267–1273.

6. Green JB, Betel MA, Armstrong PW et al. [TECOS Study Group]. The Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373(3): 232–242.

7. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. [ELIXA Investigators]. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2015; 373(23): 2247–2257.

8. Zinman B, Wanner Ch, Lachin JM et al. [JEMPA-REG OUTCOME Investigators]. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373(22): 2117–2128.

9. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. [LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators]. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375(4): 311–322.

prim. MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D.

✉ jindrich.olsovsky@fnusa.cz

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 10. 8. 2016

Přijato po recenzi 17. 8. 2016