

Editorial

Diabetes mellitus a liečba, quo vadis?

A. Dukát

Kardiovaskulárne riziko a liečba antidiabetikami

Výsledky posledných štúdií a pohľad dopredu na rok 2016

Kľúčovým hráčom na poli epidemiológie diabetes mellitus (DM) je obezita (diabesity). Podľa epidemiologických údajov z roku 2013 majú BMI nad 25 kg/m² až 36,9 % mužov a 38 % žien. Je dokázané, že so vzostupom telesnej hmotnosti narastá aj incidencia DM. Naopak, aj mierna redukcia telesnej hmotnosti (5 – 10 %) je spojená s významným ovplyvnením a zlepšením globálneho kardiovaskulárneho (KV) rizika a DM. I keď obezita nie je samostatným nezávislým KV rizikovým faktorom v kontexte DM, je silne asociovaná s viacerými nezávislými rizikovými faktormi, ako hypertenzia a dyslipidémia. Centrálna (abdominálna) obezita je nezávislým rizikovým faktorom KV ochorenia u pacientov s DM 2. typu. Je tiež viac vyznačená v určitých populáciách vo svete (napr. južná Ázia).

Liečebným cieľom u pacientov s DM a hypertenziou je zníženie cieľových hodnôt systolického krvného tlaku na 140 mm Hg (u mladších pacientov 130 mm Hg) a diastolického krvného tlaku pod 90 mm Hg. Pri dyslipidémii je to zmena životného štýlu, diéta, zníženie telesnej hmotnosti a zvýšenie telesnej aktivity. U pacientov vo všetkých vekových skupinách s DM a prítomným KV ochorením je indikovaná liečba statínom. Niektoré druhy antihyperglykemickéj liečby sú spojené so zvýšením telesnej hmotnosti (napr. sulfonylurea, tiazolidíndióny a inzulín). U pacientov s DM je známych šesť asociácií so závažnými KV ochoreniami. So stabilnou anginou pectoris: HR: 1,62 (95% CI 1,49 – 1,77), nestabil-

nou anginou pectoris HR: 1,53 (95% CI 1,32 – 1,76), nefatálnym infarktom myokardu HR: 1,54 (95% CI 1,42 – 1,67), koronárnou chorobou srdca HR: 1,43 (95% CI 1,23 – 1,65), srdcovým zlyhávaním HR: 1,56 (95% CI 1,45 – 1,69) a ischemickou náhlou mozgovocievnu príhodou HR: 1,72 (95% CI 1,52 – 1,95). Je tiež dávno známy fakt, že KV riziko u pacientov s DM bez prekonaného infarktu myokardu je podobné ako u pacientov po prekonanom infarkte myokardu, bez DM. Aj keď uvedené nemusí platiť pre celú skupinu pacientov s DM, je zrejme u starších pacientov a pri dlhšom trvaní základného ochorenia. Akokoľvek však všetci títo pacienti majú prítomné vysoké KV riziko. U všetkých bude v popredí hypolipidemická liečba statínom, keďže pri nej je dokázaný jasný KV klinický benefit. Pri pohľade na intenzívnu liečbu so znižovaním glykémie je benefit jasnejší s ohľadom na ovplyvnenie a zníženie mikrovaskulárnych komplikácií. Menej jasné je to vo vzťahu k makrovaskulárnym komplikáciám. V tejto súvislosti bola najviac pertraktovaná štúdia ACCORD, ktorá intenzívnou liečbou glykémie nepreukázala jasný benefit s ohľadom na náhlu mozgovocievnu príhodu, úmrtia na KV príčiny, ani makrovaskulárne komplikácie. Jediným pozitívom v tejto súvislosti bolo ovplyvnenie infarktu myokardu. Pri veľmi intenzívnej liečbe pacientov s DM (s cieľom zníženia HbA_{1c} pod 6 %) sa nepreukázal benefit na ovplyvnenie KV príhod, dokonca bola vyššia i KV mortalita. Takéto agresívne znižovanie sa však dnes v klinickej praxi už nerealizuje. Ani v ďalších štúdiách ADVANCE a VADT sa KV riziko významne neovplyvnilo, rozdiel oproti ACCORD bol stupeň agresívnosti intervencie.

KV riziko pri liečbe perorálnymi antidiabetikami

Tento problém zvlášť vyvstal po výsledkoch metaanalýz s rosiglitazonom, kde sa preukázalo zvýšenie rizika infarktu myokardu. Tiazolidíndióny pre ich tendenciu k retencii vody sa spájajú s vyšším rizikom srdcového zlyhávania. Kontroverzie okolo tejto skupiny antidiabetík však ukázali aj na vplyv biomarkerov (CRP, mikroalbuminúria, krvný tlak atď.) vo výsledkoch štúdií. Upozornili tiež na potrebu dôkazu bezpečnosti aj z hľadiska KV rizika. Tomuto sa podriadil aj proces schvaľovania nových liečiv. Horná hranica RR pri 95% CI bola stanovená na menej než 1,3 z hľadiska KV príhod. Kľúčovým kritériom pre nové liečivá na DM bola hodnota menej než 1,0; vtedy sa nevyžadovala ďalšia postmarketingová bezpečnostná štúdia. Ak však bola v rozmedzí 1,0 – 1,3, potom sa postmarketingové štúdie na sledovanie bezpečnosti už vyžadovali. Je to pochopiteľné vzhľadom na fakt, že DM a KV ochorenia spolu tesne korelujú.

V predchádzajúcom čísle tohto periodika boli rozobrané novšie prístupy v liečbe, napr. skupinou inhibítorov dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4). Typicky znižujú hladinu glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c}) okolo 0,7 % oproti východiskovým hodnotám. Z hľadiska telesnej hmotnosti sú buď neutrálne, alebo ju mierne znižujú (o 0,5 kg) a podobne sú neutrálne aj z hľadiska krvného tlaku. V štúdií SAVOR-TIMI 53 saxagliptín preukázal KV bezpečnosť (kompozitný KV cieľ), ale prekvapujúco zvyšoval potrebu hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhania. V štúdií EXAMINE sa sledoval čas do prvého výskytu primárneho cieľa

u pacientov po akútnej príhode nasledovanej revaskularizačným zákrokom liečbou alogliptínom a placebo. Medzi uvedenými skupinami neboli štatisticky významné rozdiely v primárnom ciele s nevýznamne vyššou potrebou hospitalizácií v skupine pacientov liečených alogliptínom, čo bolo aj potvrdenie výsledkov z už spomenutej štúdie SAVOR TIMI 53.

V štúdií TECOS so sitagliptínom sa neutrálnosť z hľadiska KV rizika aj potvrdila, vrátane ukazovateľa potreby hospitalizácie na srdcové zlyhanie. V tejto súvislosti sa očakávajú výsledky štúdií sledujúce prognózu CARMELINA (linagliptín oproti placebo) a CAROLINA (linagliptín oproti sulfonylmočovine gliclpiridu). Vplyv liečby sodíkovým glukózovým kotransportérom-2 (SGLT-2) empagliflozínom bol sledovaný v ďalšej takto navrhutej cieľovej štúdií EMPA-REG OUTCOME. Benefit bol preukázaný z hľadiska kompozitného cieľa, zlepšenia kardiálnej hemodynamiky i celkovej mortality. Tu sa po prvý raz v štúdií preukázala bezpečnosť a účinnosť liečby pri nie neutrálnom výsledku, ale s jasným benefitom v znížení KV rizika.

Prebieha celý rad štúdií s SGLT-2: DECLARE-TIMI 58 (s dapagliflozínom), CANVAS (s canagliflozínom), VERTIS-CVO (s ertugliflozínom). Bude zaujímavý ich výsledok zvlášť z pohľadu doterajších výsledkov s empagliflozínom. V štúdií ELIXA (s lixisenatidom) sa ukázala jeho non-inferiorita aj z hľadiska ukazovateľa srdcového zlyhávania. Prebieha tiež celý

rad štúdií s GLP-1-receptorovými agonistami: LEADER (s liraglutidom – má dlhšie trvanie účinku), SUSTAIN-6 (so semaglutidom), EXSCEL (s exenatidom), REWIND (s dulaglutidom), HARMONY (s albiglutidom).

Prečo sa líšia výsledky tzv. outcomeových štúdií s očakávaniami, ktoré vyplývajú z epidemiologických dát?

V 3. fáze klinických skúšaní liekov s DPP-4-inhibítormi, GLP-1-receptorovými agonistami a SGLT2-inhibítormi sa zdalo viditeľné, že je tu potenciálny benefit s ohľadom na KV, tzv. tvrdé (mortalitné) kritériá. S výnimkou výsledkov z EMPA-REG z veľkých (bezpečnostných) štúdií s DPP-4-inhibítormi a GLP-1-receptorovými agonistami (lixisenatidom) sa nepreukázal kardioprotektívny efekt. Prečo teda takáto diskrepancia? Zrejmu príčinou bude usporiadanie štúdie a skupiny sledovaných pacientov. V štúdiách s antidiabetikami sa vždy testovala schopnosť liečivom bezpečne znížiť glykémiu. V priebehu štúdií vždy dochádzalo k výskytu závažných KV príhod. Znamená to, že v štúdiách sa netestovali KV ukazovatele, ale metabolické ukazovatele. Horeuvedené boli štúdie s ďalšími SGLT2-inhibítormi, bude teda zaujímavý ich výsledok. Benefit, ktorý sa pozoroval pri liečbe s empagliflozínom, je zvláštny a zaujímavý. Na otázku, či ide o efekt triedy, zatiaľ odpoveď nevieme.

Na základe toho Úrad pre kontrolu potravín a liečiv (FDA) v USA schválil do klinickej praxe nové kombinované liečivo

na perorálnu liečbu raz denne – empagliflozín s linagliptínom. Tableta obsahuje 10 alebo 25 mg empagliflozínu a 5 mg linagliptínu.

Záverom je možné zhrnúť: DM 2. typu predstavuje ochorenie so značným KV rizikom. Liečba niektorými druhmi antihyperglykemik je sprevádzaná aj ďalšími účinkami (napr. prírastok na telesnej hmotnosti, retenciu tekutín, hypoglykémii), čo všetko môže zvyšovať KV riziko. Niektoré zo skupín liečiv (napr. GLP-1-receptorovými agonistami, SGLT2-inhibítormi) priniesli dôkaz o benefite z hľadiska uvedeného (zníženie telesnej hmotnosti, zníženie krvného tlaku). Kardiovaskulárna bezpečnosť zo štúdií s DPP-4-inhibítormi poukázala na ich neutrálnosť s azda určitým signálom pokiaľ ide o srdcové zlyhávania. Štúdia s empagliflozínom preukázala významný pokles aj KV mortality. V štúdií s prvým GLP-1-receptorovým agonistom lixisenatidom sa potvrdila neutrálnosť z hľadiska kardiovaskulárneho. Všetky realizované bezpečnostné štúdie boli vykonané na populáciách s vysoko rizikovými pacientmi. V súčasnosti prebieha viacero spomenutých bezpečnostných štúdií, výsledky niektorých budú známe už v relatívne krátkom čase.

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP
II. interná klinika LF UK a UN Bratislava
andrej.dukat@sm.unb.sk