

Odkaz štúdie CVD-REAL pre liečbu diabetikov 2. typu

J. Murín

Súhrn

Diabetici 2. typu sú vo vysokom riziku vzniku a progresie mikrovaskulárnych komplikácií (ktorých vývoj vieme dlhodobou úpravou glykémii spomaliť), nevieme však podobným prístupom upraviť tzv. makrovaskulárne komplikácie diabetu, t.j. kardiovaskulárne (KV) ochorenia, hlavne srdcové zlyhávanie. Nedávno bola publikovaná klinická štúdia EMPA-REG OUTCOME (diabetikom podávaný empagliflozín, čo je tzv. SGLT2 inhibítor), ktorá preukázala ohromný KV benefit (redukcia hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie, redukcia KV aj celkovej mortality). Nakoľko v klinickej praxi sa používajú aj iné SGLT2 inhibítory, tak bola realizovaná veľká klinická štúdia (CVD-REAL), v ktorej sa porovnával KV benefit diabetikov liečených vo dvoch podskupinách – buď SGLT2 inhibítorom alebo iným antidiabetikom. Počty v oboch skupinách boli veľké po 150 000 osôb liečených v šiestich veľkých krajinách sveta, v Európe hlavne. Všetci mali dobrú štandardnú liečbu diabetu a KV rizikových faktorov či ochorení. Pri vstupe do štúdie len 13 % pacientov trpelo aj KV ochorením, zatiaľ čo v štúdií s empagliflozínom väčšina chorých KV ochorením trpela. A čo sa zistilo – v ramene liečby SGLT2 inhibítormi došlo k významnej 39% redukcii rizika hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie, k 51% redukcii rizika celkovej mortality a k 46% redukcii rizika kombinovaného endpointu „rehospitalizácií pre srdcové zlyhávanie alebo celkovej mortality“. Konečným cieľom liečby diabetikov 2. typu je predĺžiť život a zlepšiť jeho kvalitu, t.j. znížiť morbiditu i mortalitu. Ukazuje sa, že práve SGLT2 inhibítory patria preto do 1. línie liečby týchto chorých. Benefit nie je len v úprave glykémii, ale pôsobí inými mechanizmami. Dnes je preto odklon od glukocentrického liečebného prístupu u diabetikov.

Kľúčové slová

diabetes mellitus 2. typu – SGLT2 inhibítory – kardiovaskulárna morbidita – kardiovaskulárna mortalita – srdcové zlyhávanie

Summary

What is the message of the CVD-REAL study for type 2 diabetic patients. Diabetic patients (type 2 diabetes) are in a high risk for microvascular complications (we can reduce these complications by improvement of strict glycaemic control), but also for macrovascular complications (cardiovascular diseases, heart failure) that cannot be remedied by glycaemic control. The EMPA-REG OUTCOME clinical study (with empagliflozin, SGLT2 inhibitor) has been published recently, showing a great cardiovascular benefit (reduction of heart failure hospitalizations, reduction of all-cause and cardiovascular mortality). Other SGLT2 inhibitors are also used in clinical practice and therefore a large meta-analysis (CVD-REAL study) was realized comparing the cardiovascular benefit in diabetic patients treated either by SGLT2 inhibitor or treated by another antidiabetic drug(s). A high number of patients were involved in six countries (both subgroups with 150 000 patients). All were treated well as diabetic patients and also well by risk factors and other (cardiovascular) diseases. Only 13% of diabetics had cardiovascular disease at the beginning of this study in comparison to the empagliflozin study, where most of patients suffered from a cardiovascular disease. The results show that in the subgroup of patients treated with SGLT2 inhibitors there was a significant 39% reduction of heart failure hospitalization risks, 51% reduction of all-cause mortality and 46% reduction of “re-hospitalizations for heart failure and all-cause mortality”. The most important aim of treatment of diabetic patients is to prolong their life and improve its quality, which means to reduce morbidity and mortality. It has been demonstrated that SGLT2 inhibitors belong to the 1st line treatment of diabetic patients, more so if they also have a cardiovascular disease. The benefit does not result only from glycaemic control, but from other mechanisms. We should therefore divert from glucocentric treatment when we want to improve macrovascular prognosis of these patients.

Keywords

diabetes mellitus type 2 – SGLT2 inhibitors – cardiovascular morbidity – cardiovascular mortality – heart failure

ÚVOD

Diabetici 2. typu sú vo vysokom riziku vzniku i progresie kardiovaskulárneho (KV) ochorenia, iných komplikácií (neuropatie, nefropatie, retinopatie, infekcie) a dnes významne i vzniku/progresie srdcového zlyhávanie (SZ) [1–4]. Úpravou glykémii sa darí priaznivo ovplyvniť tzv. mikrovaskulárne diabetické komplikácie. Čo sa zatiaľ nedarí je podobne

ovplyvniť aj makrovaskulárne komplikácie – a práve tieto sú dnes hlavnou príčinou zvýšenej morbidity, mortality, rehospitálizácií a zníženej kvality života chorých. U diabetika pre zlepšenie jeho stavu siahame k riešeniu všetkých rizikových faktorov (hypertenzie, dyslipidémie, odstránenia fajčenia, zmeny životného štýlu, stavu komorbidít), ale oveľa viac čakáme od nových antidia-

betík. Čakáme tu nielen úpravu glykémie, ale hlavne priaznivé ovplyvnenie KV ochorení týmito liekmi. A práve tu, a konečne, nachádzame v posledných 2 rokoch veľký KV benefit nových antidiabetík.

SZ je obzvlášť častou komplikáciou diabetikov [5–7], pričom prognóza týchto chorých býva veľmi zlá, 5-ročné prežítie je nižšie ako 25 % [8].

Na tomto mieste sa chceme venovať novej skupine antidiabetík, tzv. SGLT2 inhibítormi, nakoľko významná klinická štúdia EMPA-REG OUTCOME, publikovaná pred 2 rokmi (2015) [9], preukázala jasne redukciu hospitalizácií pre SZ a redukciu KV a celkovej mortality s použitím empagliflozínu (SGLT 2 inhibítora) u diabetikov 2. typu s prítomným KV ochorením. A tu samozrejme vzniká otázka, zda je to špecifický efekt empagliflozínu alebo pôjde o tzv. class efekt novej liekovej skupiny? Potom i ostatné SGLT2 inhibítory by mali diabetikom významne pomôcť? To je doteraz nezodpovedaná, avšak dôležitá praktická otázka. Odpoveď na ňu ponúka štúdia CVD-REAL [10].

ŠTÚDIA CVD-REAL

Vytýčila si dva praktické ciele:

1. Primárnym cieľom bolo preskúmať riziko diabetikov 2. typu (jednak s prítomným KV ochorením, jednak bez neho) pre hospitalizácie kvôli SZ, ktorí sú liečení nanovo inhibítormi SGLT2 vs. ktorí sú liečení inými antidiabetikami, a to v rutínnej klinickej praxi.
2. Sekundárne ciele boli dva:
 - a) riziko celkovej mortality v týchto dvoch ramenách antidiabetickej liečby,
 - b) riziko „rehospitalizácií pre SZ alebo celkovej mortality“ tiež v týchto dvoch ramenách liečby.

Treba zdôrazniť na tomto mieste skutočnosť, že pacienti liečení empagliflozínom (EMPA-REG OUTCOME) mali prítomné KV ochorenie, ale v prípade štúdie CVD-REAL malo len 13 % diabetikov súčasne prítomné aj KV ochorenie, ostatní nie – takže analýza dát štúdie CVD-REAL ponúka pohľad na liečbu SGLT2 inhibítormi pre širšiu skupinu diabetikov (aj pre tých netрпиacich ešte KV ochorením) [10].

Problém riešila štúdia CVD-REAL analýzou údajov zo zdravotných správ v šiestich krajinách sveta (USA, Švédsko, Veľká Británia, Nemecko, Nórsko, Dánsko), pričom nemecké údaje nedovolili zhodnotiť tzv. druhý cieľ analýzy tejto štúdie. Vstupné

kritériá štúdie: diabetici s novozavedenou liečbou SGLT2 inhibítormi alebo iným antidiabetikom, diabetes mellitus 2. typu zistený v čase nasadenia spomínanej liečby či aj predtým, osoba \geq 18 rokov, viac ako 1 rok údaje o zdravotnom stave chorých pred zaradením do štúdie. Vylučovacie kritériá: diabetik 1. typu a osoba s gestačným diabetom.

Čo štúdia zistila?

1. Populácia analyzovaných bola veľmi veľká – 1 299 915 osôb spĺňajúcich vstupné kritériá a začínajúcich užívať buď SGLT2 inhibítory vs. iné antidiabetiká (SGLT2 inhibítory: 160 010 osôb, iné antidiabetiká: 1 139 905 osôb). Pri tvorbe (matching) „podobných dvoch skupín“ ostalo nakoniec k analýze 154 523 osôb na liečbe SGLT2 inhibítormi a 154 523 osôb na liečbe inými antidiabetikami.
2. Charakteristiky zaradených boli nasledovné: vek (57), ženy (44,3 %), prítomné KV ochorenie (13 % osôb): prekonaný akútny infarkt (2,5 %), nestabilná angína pectoris (1,65 %), SZ (3,1 %), predsieňová fibrilácia (3,65 %), prekonaná náhla cievna mozgová príhoda (4,1 %) a periférne arteriálne ochorenie (3,4 %); mikrovaskulárne ochorenie (27,3 %) a chronická obličková choroba (2,6 %).
3. Vstupná liečba pacientov:
 - a) kardiovaskulárna – antihypertenzíva (80 %), slučkové diuretiká (9,25 %), tiazidy (27,5 %), ACE inhibítory (43,3 %), sartany (31,45 %), statíny (67,35 %),
 - b) antidiabetická – metformín (79 %), sulfonyleurea (38,5 %), DPP-4 inhibítory (33 %), tiazolidindióny (8,6 %), GLP-1 receptorové agonisty (19 %), inzulín (29,3 %).

Pacienti liečení SGLT2 inhibítormi boli mladší, mali menší výskyt chronickej obličkovej choroby a tiež výskyt KV komplikácií, avšak častejšie trpeli mikrovaskulárnym diabetickým ochorením. Ale viac týchto pacientov bolo liečených statínmi a antihypertenzívami, menej často používali liečbu furosemidom.

4. Analýza rehospitalizácií pre SZ (primárny endpoint) sa dotýkala 309 046 diabetikov liečených SGLT2 inhibítormi – kanagliflozínom (53,6 %), dapagliflozínom (36,6 %) a empagliflozínom (9,7 %), pričom v USA je kanagliflozín dominantným SGLT2 inhibítormi so 75,9 % zastúpením a v EU je to dapagliflozín s 91,9 % zastúpením. Redukcia rehospitalizácií bola prítomná v ramene liečby pomocou SGLT2 inhibítormi a relatívna redukcia (RR) tu bola 39 % (RR 0,61; štatisticky významný efekt, pričom RR sa v šiestich krajinách pohybovalo od 0,14 po 0,77).
5. Analýza sekundárnych endpointov, t. j. výskytu „celkovej mortality a rehospitalizácií pre SZ“ alebo len „celkovej mortality“, sa dotýkala 215 622 diabetikov liečených SGLT2 inhibítormi – kanagliflozínom (46,7 %), dapagliflozínom (42,5 %), empagliflozínom (10,8 %), pričom zastúpenie jednotlivými typmi SGLT2 inhibítormi v USA a v EU je podobné ako v predošlom prípade (primárneho endpointu). Redukcia celkovej mortality bola opäť len v ramene liečby SGLT2 inhibítormi a RR tu činilo 51 % (RR 0,49; štatisticky významne, pričom RR v jednotlivých krajinách sa pohybovalo od 0,38 do 0,73). Redukcia „celkovej mortality a rehospitalizácií pre SZ“ bola v ramene liečby SGLT2 inhibítormi 46 % (RR 0,54; štatisticky významná a pohyb RR v jednotlivých krajinách bol 0,44 – 0,66).

Jednotlivé výsledky boli veľmi podobné charakterom aj rozsahom účinnosti v analyzovaných (šiestich) krajinách, čo samozrejme potvrdzuje účinnosť liečby „všetkými“ SGLT2 inhibítormi. Neboli analyzované niektoré endpointy, napr. infarkt myokardu či náhla cievna mozgová príhoda, ale u diabetikov býva najčastejšou a neželanou KV príhodou práve hospitalizácia pre SZ. Bezpečnosť liečby tu analyzovaná nebola. Iste hodnotenie účinnosti liečby bolo relatívne krátke a je potrebné ho sledovať aj ďalej, a hlavne v dlhšom časovom pásme.

AKÝ JE TEDA ODKAZ ŠTÚDIE CVD-REAL PRE KLINICKÚ PRAX?

V tejto počtom diabetikov veľkej štúdií z reálnej klinickej praxe analyzujúcej údaje zo šiestich krajín sa preukázalo, že liečba diabetikov 2. typu pomocou SGLT2 inhibítorov oproti liečbe ostatnými antidiabetikmi vedie k významnej 39% relatívnej redukcii rizika rehospitalizácií pre SZ, k 51% relatívnej redukcii rizika celkovej mortality a k 46% relatívnej redukcii rizika kombinovaného endpointu „rehospitalizácií pre SZ alebo celkovej mortality“. Je to podobné, t. j. konzistentné s výsledkami randomizovanej klinickej štúdie EMPA-REG OUTCOME s empagliflozínom.

Nakoľko najprv väčšina chorých tejto štúdie nemala prítomné KV ochorenie, tak to znamená, že benefit SGLT2 inhibítorov je i v prevencii vzniku (vývoja) SZ. Tiež to znamená, že tieto lieky sú užitočné už u diabetikov v ľahšom (KV) riziku, než je tomu u väčšiny štúdií, kde sú obvykle zaraďovaní diabetici s KV rizikom zvýšeným. Nálezy tejto štúdie sa nezmenili ani „multivariátnou analýzou“ zohľadňujúcou viaceré rizikové faktory, ale i liečbu diabetikov v porovnávannej skupine chorých – teda KV benefit iste pochádza z liečby SGLT2 inhibítormi.

Výsledky boli konzistentne prítomné vo všetkých šiestich krajinách, bez ohľadu na rozdiely ich zdravotných systémov, ale i na rozdiely s užívaním jednotlivých SGLT2 inhibítorov (kanagliflozín hlavne v USA, dapagliflozín hlavne v Európe) – čo podporuje účinnosť „celej triedy“ týchto liečiv.

Z tejto analýzy, ešte raz to pripomíname, sa zdá veľmi pravdepodobné, že efekt liečby SGLT2 inhibítormi by mohol byť efektom celej triedy (class effect) týchto liekov. Väčšina týchto pacientov (87 %) netrpela KV ochorením, čo poukazuje na to, že KV benefit SGLT2 inhibítorov by mohol byť prítomný u širo-

kej skupiny diabetikov 2. typu (teda i pri „prevencii“ KV ochorenia diabetikov). Veľká štúdia EMPA-REG OUTCOME (empagliflozín) zahrnuje i KV chorých diabetikov (asi 10 % zaradených pacientov malo vstupne i prejavy SZ) a preukázala v liečbe významný KV benefit (teda u KV chorých). Takže široká skupina diabetikov 2. typu bude z tejto liečby iste profitovať. Je to dobrá správa pre diabetikov i pre diabetológov, ale aj pre ďalších odborníkov starajúcich sa o týchto chorých.

Intenzívna liečba úpravy glykémii u diabetikov 2. typu zatiaľ nevedla k ovplyvneniu tvrdých endpointov (mortality, rehospitalizácií pre SZ a pod.). Avšak štúdia EMPA-REG OUTCOME preukázala, že tieto benefity dosiahnuť možno, dokonca v relatívne krátkom čase liečby, ale efekt využíva iné mechanizmy než je úprava glykémie.

Konečným cieľom liečby diabetikov 2. typu je predĺžiť život a zlepšiť i kvalitu života. Keďže KV ochorenie, hlavne SZ, je vedúcou príčinou mortality a morbidita diabetikov, tak obe štúdie (EMPA-REG OUTCOME a CVD-REAL) ukazujú, že pri liečbe diabetikov 2. typu odchádzame od glukocentrického liečebného prístupu (od pravidelnej úpravy len glykémie) k inému viacrozmernému liečebnému prístupu, ktorý ponúka ohromný KV benefit.

Nedávna klinická štúdia CANVAS [11] tento prístup opäť potvrdila; možno predpokladať, že podobný benefit prinesú aj iné štúdie: DECLARE, VERTIS.

Štúdia CVD-REAL je veľkou multinárodnou epidemiologickou štúdiou, ktorá preukázala efektívnosť a bezpečnosť liečby diabetikov v reálnej klinickej praxi. Jej praktický odkaz je preto veľký.

Literatúra

1. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of

102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375(9733): 2215–2222. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.

2. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from AHA councils on epidemiology and prevention, clinical cardiology, cardiovascular nursing and high blood pressure research; quality of care and outcomes research interdisciplinary working group. *Circulation* 2008; 117(19): 2544–2565. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.188965.

3. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA* 2015; 314(1): 52–60. doi: 10.1001/jama.2015.7008.

4. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(18): 1720–1732. doi: 10.1056/NEJMoa1504347.

5. Cavender MA, Steg PG, Smith SC et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events and death: Outcomes at 4 years from the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. *Circulation* 2015; 132(10): 923–931. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796.

6. Fitchett D, Zinman B, Wanner C et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: Results of empagliflozin outcome trial. *Eur Heart J* 2016; 37(19): 1526–1534. doi: 10.1093/eurheartj/ehv728.

7. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 232–242. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.

8. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW et al. Diabetes Care 2004; 27: 699–703

9. Zinman B, Wanner, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.

10. Kosiborod M, Cavender M, Norhammar A et al. Lower rates of hospitalization for heart failure and all-cause death in new users of SGLT-2 Inhibitors. CVD-REAL Study. American College of Cardiology (ACC) 2017 Scientific Sessions; Washington DC 2017; Abstract 415.

11. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017. [Epub ahead of print] doi: 10.1056/NEJMoa1611925.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

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