

Liraglutid u diabetikov v štúdii LEADER – nachádzame benefit u chorých so srdcovým zlyháváním?

Ján Murín¹, Jozef Bulas¹, Martin Wavruch²

¹I. interná klinika LFUK a UN Bratislava

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LFUK, Bratislava

GLP-1 receptorové agonisty sú novými antidiabetikami a nie je preskúmaný ich vplyv u diabetikov s prejavmi srdcového zlyhávania (SZ). K zodpovedaniu ich účinku u chorých so SZ poslúžila osobitná analýza štúdie LEADER. V nej bola podskupina diabetikov s prejavmi SZ v triedach NYHA I, II a III (1 667 pacientov, 18 %) a v celej štúdii bolo 9 340 diabetikov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom randomizovaných k liečbe liraglutidom 1,8 mg alebo k liečbe placebom pri ostatnej štandardnej antidiabetickej liečbe.

Výskyt veľkých kardiovaskulárnych príhod (nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievna mozgová príhoda) včítane celkovej i kardiovaskulárnej mortality a hospitalizácií pre SZ bol v ramene liečby liraglutidom s relatívnym rizikom (RR) 0,81 u diabetikov s prejavmi SZ a 0,88 u diabetikov bez SZ, výskyt úmrtí bol s RR 0,89 (diabetici so SZ) versus s RR 0,83 (diabetici bez SZ), výskyt hospitalizácií pre SZ bol s RR 0,98 (diabetici so SZ) versus s RR 0,78 (diabetici bez SZ).

Liraglutid možno bezpečne podávať diabetikom 2. typu aj v prípade, ak trpia prejavmi SZ. Nie je to však antidiabetikum indikované k liečbe SZ u diabetikov.

Kľúčové slová: diabetes mellitus typ 2, liraglutid, srdcové zlyhávanie, kardiovaskulárna morbidita a mortalita.

Liraglutid in diabetic patients in LEADER study – is there any benefit in patients with heart failure?

GLP-1 receptor agonists are a new class of antidiabetic drugs and there are no data about their effects in heart failure (HF) patients. This problem was investigated in an analysis of LEADER study. This study randomized 9 340 type 2 diabetic patients (1 667 patients, 18% of them with HF symptoms in NYHA classes I,II,III) with high cardiovascular risk into treatment with liraglutide (1.8 mg daily) or with placebo, all patients otherwise with standard antidiabetic treatment.

The occurrence of major adverse cardiovascular events (nonfatal myocardial infarction and stroke, cardiovascular and all-cause mortality and HF hospitalizations) was nonsignificantly reduced in the liraglutide treatment arm with relative risk (RR) reduction of 0.81 (diabetic patients with HF) versus of RR 0.88 (diabetic patients without HF), the occurrence of mortality was with RR 0.89 (diabetic patients with HF) versus with RR 0.83 (diabetic patients without HF) and the occurrence of HF hospitalizations with RR 0.98 (diabetic patients with HF) versus RR 0.78 (diabetic patients without HF).

Liraglutide can be safely given to type 2 diabetic patients with HF symptoms. It is just not the treatment for HF in diabetic patients.

Key words: diabetes mellitus type 2, liraglutide, heart failure, cardiovascular morbidity and mortality.

Úvod

U diabetikov 2. typu (DM2t) máme k dispozícii viaceré antidiabetiká a tieto liečivá rôznym spôsobom ovplyvňujú prítomné srdcové zlyhá-

vanie (SZ) postihnutých. Nepriaznivý vplyv majú tiazolidín-dióny (roziglitazon a pioglitazon) a tiež niektoré DPP-4 inhibítory (dipeptidyl peptidázové 4 inhibítory, osobitne saxagliptin), ktoré zvyšujú

výskyt príhod, t.j. zhoršenie stavu SZ a rehospitalizácie pre SZ, u diabetikov so SZ (1, 2, 3). Avšak možno konštatovať podľa prezentovaných údajov zo štúdií, že DPP-4 inhibítory sú z pohľadu výskytu

KORRESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Ján Murín, CSc., jan.murin@gmail.com

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava

Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2020; 34(4): 168–170

Článok prijat redakci: 14. 5. 2020

Článok prijat k publikaci: 10. 9. 2020

SZ neutrálne (26, 27, 28). A naopak SGLT2 inhibítory (empagliflozín, kanagliflozín a dapagliflozín) spomínané riziká redukujú (4, 5, 6).

Aj GLP-1 receptorové agonisty (glucagon-like peptide-1 RA) sa tiež často používajú u diabetikov 2. typu (7). Veľké kardiovaskulárne (KV) štúdie preukázali KV bezpečnosť lixisenatidu, exenatidu a orálneho semaglutidu (preukázali totiž non-inferioritu oproti placebo vo výskyte veľkých KV príhod), ale iné GLP-1 RA preukázali redukcii KV rizika v prípade liraglutidu, s.c. semaglutidu, albiglutidu a dulaglutidu oproti placebovej liečbe (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15). Albiglutid redukoval riziko hospitalizácie pre SZ (oproti placebo) v štúdiu Harmony Outcomes (15), a v ostatných štúdiách (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14) nebol rozdiel vo výskyte hospitalizácií pre SZ (oproti placebo) liečbou GLP-1 RA. Potrebujeme ďalšie údaje pri liečbe GLP-1 RA ohľadne ich bezpečnosti u chorých so SZ. Isté štúdie s nižším počtom diabetikov pri liečbe liraglutidom u chorých so SZ preukázali zlepšenie funkcie ľavej komory (16, 17), ale iné štúdie poukazovali na možnosť zhoršenia stavu chorých so SZ a s redukovanou ejekčnou frakciou (SZ-REF) (18, 19).

LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) štúdia zahrnuje DM2t s podávaním 1,8 mg denne liraglutidu vs s podávaním placebo, kde zaradené osoby mali vysoké KV riziko a štúdia trvala 5 rokov (12). Štúdia LEADER bola publikovaná a čitateľa ju poznajú, preto jej ďalšiu charakteristiku nepredkladáme. Bol tu aj pacient so SZ (NYHA I, II, III) a v priebehu štúdie sa sledoval i výskyt rehospitalizácií pre SZ (bol to end-point štúdie). Následne autori (20) zhodnotili vplyv liečby liraglutidom (versus placebo) na výskyt KV príhod (včítane hospitalizácií pre SZ), na výskyt celkovej mortality, výskyt nefropatie a na srdcovú frekvenciu u zaradených pacientov.

Výsledky štúdie LEADER z pohľadu podskupiny diabetikov s prítomným srdcovým zlyhávaním

Vstupne malo 18 % diabetikov (v počte 1 667 pacientov) anamnézu prítomného SZ (NYHA triedy

I-III) a v tejto podskupine chorých 835 diabetikov randomizovali k liečbe liraglutidom a 832 diabetikov k liečbe placebo. Rozdelenie podľa NYHA tried bolo nasledovné: I (21 % diabetikov), II (65 %) a III (12,8 %), pričom NYHA IV chorí zaradení neboli (pacienti boli rovnomerne rozdelení do oboch podskupín podľa typu liečby). Vstupné charakteristiky zaradených boli podobné v oboch liečebných ramenách a aj v oboch skupinách, t.j. so SZ i bez SZ. Pacienti s anamnézou SZ mali kratšie trvanie diabetu (11,7 r vs 13,1 r), mali vyššiu hodnotu BMI (34,0 vs 32,2), vyššiu hmotnosť (95,9 kg vs 90,8 kg), vyšší LDL-Ch v sére (2,5 vs 2,3 mmol/l) aj vyššie triacylglyceroly (2,2 vs 2,0 mmol/l). Vek bol podobný (63,7 podskupina so SZ vs 64,5 r podskupina bez SZ), glykovaný hemoglobín (rovnako 8,7 %), krvný tlak (135/77 vs 136/77 mmHg) a eGF (78,1 vs 89 % ml/min).

Kardiovaskulárna liečba (ACE inhibítory, sartany, beta-blokátory, kľúčové diuretiká, antagonisti aldosterónu) bola podobná v oboch ramenách liečby, či už išlo o chorých so SZ alebo nie. Avšak antihypertenzívna liečba bola častejšie využitá v podskupine diabetikov s anamnézou SZ (96,6 % osôb, vs 91,5 % v podskupine bez SZ), podobne to bolo aj s diuretickou liečbou (63,4 % vs 37,1 % osôb) a s antikoagulačnou liečbou (15,2 % vs 4,8 %).

Výskyt KV príhod v podskupinách pacientov podľa randomizácie k liečbe (liraglutid vs placebo) a zvlášť pre osoby s anamnézou SZ a bez nej:

a) vyššia proporcia pacientov s anamnézou SZ prekonala ďalšie KV príhody (s výnimkou výskytu nefatálnych cievnych mozgových príhod) a mala aj vyššiu celkovú mortalitu;

b) v ramene liečby liraglutidom bolo relatívne riziko (RR) vo výskyte KV príhod redukované podobne v podskupine diabetikov bez SZ (RR: 0,88) a so SZ (RR: 0,81); podobne tomu bolo aj v prípade výskytu KV úmrtí (RR: 0,75 bez SZ vs RR: 0,85 so SZ), výskytu nefatálnych infarktov myokardu (RR: 0,92 vs RR: 0,74), výskytu nefatálnych cievnych mozgových príhod (RR: 0,89 vs RR: 0,89), výskytu hospitalizácií pre SZ (RR: 0,78 vs RR: 0,98) aj celkovej mortality (RR: 0,83 vs RR: 0,98);

c) v ramene liečby liraglutidom stúpla mierne srdcová frekvencia oproti liečbe placebo a o niečo viac to bolo v podskupine pacientov s anamnézou SZ (3,1/min) vs bez tejto anamnézy (2,3/min).

Komentár a poslanstvo pre klinickú prax

Odporúčania dvoch veľkých Európskych odborných spoločností, ESC spolu s EASD, sa týkajú liečby diabetikov 2. typu na základe výsledkov klinických štúdií s novými antidiabetikami (20). Tieto „odporúčania“ konštatujú, že GLP-1 RA (liraglutid, semaglutid, lixisenatid, exenatid, a dulaglutid) majú neutrálny vplyv na riziko hospitalizácie diabetikov pre SZ podľa klinických štúdií, takže tieto antidiabetiká možno používať v liečbe diabetikov aj u pacientov so SZ. SGLT2 inhibítory (empagliflozín, kanagliflozín a dapagliflozín) u diabetikov so SZ však redukujú toto riziko a sú preto indikované pre týchto pacientov (5, 6, 22, 23, 24). Tiazolidín-dióny (roziglitazón, pioglitazon) a DPP-4 inhibítory (saxagliptín) nie sú týmito „odporúčaniami“ doporučované diabetikom so SZ (1, 3, 20, 25, 26). Ale iné DPP-4 inhibítory (sitagliptín v štúdiu TECOS, linagliptín v štúdiu CARMELINA) sa ukázali bezpečné v liečbe diabetikov so SZ (27, 28).

Štúdia LEADER prešetrila vplyv liečby liraglutidom (vs placebo) na výskyt KV príhod (včítane hospitalizácií pre SZ), kde diabetici boli stratifikovaní do dvoch podskupín – s anamnézou SZ a bez tejto anamnézy. A vďaka liraglutidu uspel, redukoval tieto KV príhody aj celkovú mortalitu (oproti placebovej liečbe) a to v oboch podskupinách (s anamnézou SZ i bez nej). Teda táto analýza jasne potvrdila, že diabetici so SZ môžu bezpečne užívať liraglutid. Ani mierny vzostup srdcovej frekvencie nezvyšoval v ramene liečby liraglutidom výskyt KV príhod.

Teda – u diabetikov s anamnézou SZ je liraglutid nielen bezpečnou liečbou, ale prináša aj mierny KV benefit s redukcii KV príhod – ale podľa Odporúčaní ESC a EASD odborných spoločností nie je však liečbou „pre srdcové zlyhávanie“.

LITERATÚRA

- Komajda M, McMurray JJ, Beck-Nielsen H, et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J* 2010; 31: 824–831.
- 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.

- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised

controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1270–1289.

- 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.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and

cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–657.

6. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–357.

7. Sun F, Wu S, Guo S, et al. Effect of GLP-1 receptor agonists on waist circumference among type 2 diabetes patients: a systematic review and network meta-analysis. *Endocrine* 2015; 48: 794–803.

8. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228–1239.

9. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–1844.

10. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 841–851.

11. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1519–1529.

12. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322.

13. 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.

14. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121–130.

15. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 776–785.

16. Zhang JY, Wang XY, Wang X. Effects of liraglutide on hemodynamic parameters in patients with heart failure. *Oncotarget* 2017; 8: 62693–62702.

17. Arturi F, Succurro E, Miceli S, et al. Liraglutide improves cardiac function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure. *Endocrine* 2017; 57: 464–473.

18. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316: 500–508.

19. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes ((LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 69–77.

20. Marso SP, Baeres FNM, Bain SC, et al. Effects of liraglutide on cardiovascular outcomes in patients with diabe-

tes with or without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 1128–1141.

21. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323.

22. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J* 2018; 39: 363–370.

23. Radholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2018; 138: 458–468.

24. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019; 139: 2528–2536.

25. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI53 randomized trial. *Circulation* 2014; 130: 1579–1588.

26. Verma S, Goldenberg RM, Bhatt DL, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open* 2017; 5: E152–E177.

27. 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.

28. McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, et al. Linagliptin effects on heart failure and related outcomes in individuals with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular and renal risk in CARMELINA. *Circulation* 2019; 139: 351–361.