

# Co nového přinesl uplynulý rok v oblasti perorálních antidiabetik?

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.<sup>1</sup>, prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

<sup>2</sup>III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Léčba diabetu v posledních letech doznala nebývale velkého rozvoje, zejména pak v oblasti nových perorálních antidiabetik. Pro jejich úspěšné klinické využití dnes nestačí pouze průkaz účinnosti, ale i průkaz bezpečnosti. V souladu s nařízením EMA a FDA je nově cíleně hodnocena jejich kardiovaskulární bezpečnost. Článek pojednává recentní poznatky z této oblasti, které byly intenzivně diskutovány v uplynulém kalendářním roce.

**Klíčová slova:** antidiabetika, glifloziny, gliptiny, diabetes mellitus, bezpečnost.

## What news brought last year on oral antidiabetic drugs?

The progress in the treatment of diabetes mellitus during last decade has been unprecedented, especially in the field of new oral antidiabetics. A high evidence of their effectiveness is needed for their successful clinical use as well as the evidence of their safety. In accordance to regulations of EMA and FDA, their cardiovascular safety has to be newly proven. Hence, the article summarizes most recent information from this topic, which was extensively discussed during last calendar year.

**Key words:** antidiabetics, gliflozins, gliptins, diabetes mellitus, safety.

Uplynulý rok se nesl v duchu plamenných diskuzí o výsledcích dlouho očekávaných klinických studií hodnotících kardiovaskulární (KV) bezpečnost nově registrovaných antidiabetik. K již dříve publikovaným výsledkům studií SAVOR-TIMI 53 (saxagliptin) a EXAMINE (alogliptin) přibýly studie TECOS (sitagliptin) a ELIXA (lixisenatid). Všechny zmíněné studie byly koncipovány jako studie non-inferioritní a všechny byly provedeny na pacientech s diabetem 2. typu ve vysokém kardiovaskulárním riziku (tzn. s kardiovaskulárním onemocněním, ve studii SAVOR-TIMI 53 bylo cca 20 % pacientů, kteří měli „pouze“ více rizikových faktorů cévního onemocnění). Primárním sledovaným cílem bylo ověření, zdali je podávané antidiabetikum kardiovaskulárně srovnatelně bezpečné jako placebo, a to s odkazem na nutnost provedení takových studií ve vazbě na požadavek amerického Úřadu pro potraviny a léčiva (FDA) i Evropské lékové agentury (EMA).

Všechny uvedené studie (mimo studie ELIXA) sledovaly bezpečnost inhibitorů dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4), inkretinů. Studie SAVOR-TIMI 53 hodnotící saxagliptin sice prokázala jeho non-inferioritu oproti placebo v ovlivnění kardiovaskulárních příhod, ovšem při volbě aktivní léčby bylo zřejmě zvýšení pravděpodobnosti hospitalizace nemocných z důvodu srdečního selhání, a to o 3,5 vs. 2,8 % (HR: 1,27;  $p = 0,007$ ) (1). Studie EXAMINE hodnotící bezpečnost alogliptinu (2, 3) prokázala non-inferioritu oproti placebo.

V roce 2015 byly zveřejněny výsledky studie TECOS, která sledovala vliv podávání sitagliptinu na výskyt KV příhod. Do studie bylo zařazeno 14 735 pacientů ve vysokém KV riziku, kteří byli sledováni v průměru 3 roky. Sitagliptin byl ve studii TECOS, stejně jako ostatní gliptiny, non-inferiorní vůči placebo. Některá z příhod složeného 4P-MACE cíle (KV smrt, nefatální infarkt myokardu, nefatální mozkové mrtvice a hospitalizace

pro nestabilní anginu pectoris) se během studie objevila u 11,4 % pacientů léčených sitagliptinem přidaným ke standardní antidiabetické léčbě a 11,6 % pacientů léčených standardní antidiabetickou léčbou a placebem (4). Studie TECOS tak potvrdila bezpečnost tohoto antidiabetika a zároveň uklidnila obavy odborné veřejnosti ohledně zvýšeného rizika hospitalizace pro srdeční selhání, které bylo pozorováno u saxagliptinu ve studii SAVOR-TIMI 53. Celkem bylo do KV studií s gliptiny zapojeno 37 tisíc diabetiků, a byť v každé ze studií bylo terapeuticky voleno užívání gliptinu, dílčí výsledky nebyly zcela shodné, a nelze proto spolehlivě hovořit o skupinovém efektu (class effect).

Koncem loňského roku byly uveřejněny výsledky studie ELIXA, popisující bezpečnost agonisty GLP-1 (glukagonu podobný peptid 1) lixisenatidu, podávaného subkutánně. I tato studie byla primárně koncipována jako non-in-

ferioritní oproti placebo. Z metodického hlediska je nicméně třeba vyzdvihnout, že nemocní, kteří se jí zúčastnili, vedle diabetu 2. typu měli rovněž pozitivní osobní anamnézu na infarkt myokardu nebo hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris v posledních 180 dnech před zapojením do studie (velmi obdobně byli pacienti vybíráni i do studie EXAMINE, tam však byla doba od infarktu myokardu či hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris zúžena na pouhých 15–90 dní před randomizací). Bezpečnost lixisenatidu se oproti placebo nikterak významně nelišila ve výskytu závažných nežádoucích účinků ani ve výskytu velkých kardiovaskulárních příhod (5).

Největší rozruch však vzbudily výsledky klinické studie EMPA-REG OUTCOME, která sledovala efekt SGLT2 inhibitoru empagliflozinu na výskyt kardiovaskulárních příhod. I tato studie byla primárně koncipována jako non-inferioritní ve vztahu k výskytu kardiovaskulárních příhod a i v této studii (stejně jako ve všech dříve zmíněných studiích) mohla být za předpokladu potvrzení non-inferiority testována možná superiorita empagliflozinu. Již koncem léta bylo z tiskové zprávy jasné, že empagliflozin je prvním antidiabetikem, které prokázalo superioritu v kardiovaskulární studii, a proto odborná veřejnost netrpělivě očekávala zářijový kongres EASD (European Association for the Study of Diabetes), kde byly zveřejněny kompletní výsledky studie EMPA-REG OUTCOME. Výsledky studie předčily očekávání a v sále se prezentovaným výsledkům několikrát aplaudovalo, což se na odborných akcích nestává často. V čem byly výsledky studie EMPA-REG OUTCOME tak přelomové?

Designem studie nebo studijní populací se studie nijak nelišila od již publikovaných studií. Pacientům byl v rámci této studie přidáván empagliflozin v dávkách 10 nebo 25 mg ke standardní antidiabetické léčbě nebo dostávali ke standardní léčbě placebo. Zvolená populace diabetiků odpovídala požadavkům na populaci pro KV studie, tj. byla ve vysokém kardiovaskulárním riziku ( $n = 7\,020$ ). Průměrná hodnota HbA1c na začátku studie byla přibližně 8,1 % DCCT (65 mmol/mol) ve všech léčených skupinách a průměrné BMI přibližně 30,7 kg/m<sup>2</sup>. Pacienti byli nejčastěji léčeni dvojkombinací antidiabetik včetně inzulínu a téměř 75 % pacientů užívalo metformin. Vedle „tradičních antidiabetik“, tedy metforminu, sulfonylurey nebo inzulínu, byli

pacienti léčeni i moderními antidiabetiky, jako jsou DPP4 inhibitory nebo GLP-1 analoga.

Empagliflozin byl v obou zvolených dávkách vůči placebo superiorní v primárním (3P-MACE) ukazateli, a to se dosud žádnému jinému antidiabetiku nepodařilo. Léčba empagliflozinem oproti placebo signifikantně snižovala kardiovaskulární mortalitu o 38 % (3,7 % vs. 5,9 %), hospitalizaci pro srdeční selhání o 35 % (2,7 % vs. 4,1 %) a celkovou mortalitu o 32 % (5,7 % vs. 8,3 %) (6). Účinnost empagliflozinu na kompenzaci glykemie, stejně jako pozitivní vliv na tělesnou hmotnost nebo krevní tlak se nelišily od již dříve provedených studií. Studie také potvrdila již známý bezpečnostní profil empagliflozinu a v rámci této studie nebyl detekován jakýkoliv signál svědčící pro možné vyšší riziko ketoacidózy nebo vyšší četnost zlomenin, tedy nežádoucích účinků, jejichž možný výskyt v souvislosti s užíváním gliflozinů byl rovněž v loňském roce nastíněn. Všechny tyto informace jsou jistě důležité, ale je třeba si uvědomit, že cílem studie bylo prokázat vliv empagliflozinu na KV příhody, a ne prokázat účinnost či bezpečnost. Tyto charakteristiky byly prokázány již dříve v registračních studiích.

Výsledky okamžitě vyvolaly mnoho otázek. Především, jakým mechanismem dokázal empagliflozin takto zásadně snížit KV riziko? Jak dané výsledky vysvětlit a interpretovat a jak mohou zamíchat s platnými doporučenými léčebnými postupy diabetu 2. typu? Platí tyto výsledky i pro ostatní SGLT2 inhibitory?

Mechanismus, kterým empagliflozin snížil reziduální KV riziko u velmi dobře léčené populace diabetiků 2. typu, zatím neznáme. Z dřívějších rozsáhlých publikací (ACCORD (7), ADVANCE (8), VADT (9)) víme, že intenzivní snaha o co možná nejtěsnější kontrolu hladiny glykemie nalačno a glykovaného hemoglobinu není provázána výraznějším předpokládaným poklesem kardiovaskulárních příhod. Stojí tedy za uvedenými

výsledky ovlivnění tlaku krve, váhový úbytek či diuretické vlastnosti? Vše dohromady? Nebo je příčinou ještě něco jiného? Snad přinesou odpovědi další studie (10). Důležité je, že se to empagliflozinu podařilo. Kardiovaskulární studie ostatních gliflozinů probíhají a na jejich výsledky si budeme muset ještě počkat. Zveřejnění výsledků studie CANVAS s canagliflozinem se očekává v roce 2017 a výsledků studie DECLARE-TIMI 58 s dapagliflozinem dokonce v roce 2019. V tuto chvíli tedy nemůžeme říci nic o tom, jestli ostatní SGLT2 inhibitory budou mít stejný efekt na ovlivnění KV morbiditu a mortality. Prokázal to zatím pouze empagliflozin.

Empagliflozin se stal prvním antidiabetikem s prokázanou schopností snižovat kardiovaskulární riziko u diabetiků. Význam této studie podtrhuje i Medscape, jenž ji označuje za jednu z nejprůlomovějších a nejvýznamnějších prací v medicíně v roce 2015 (11), zatímco ostatní KV studie antidiabetik, jejichž výsledky byly v roce 2015 publikovány a nepřinesly nic zásadně nového (TECOS, ELIXA), Medscape nezmiňuje. Dopad prezentovaných výsledků s empagliflozinem se odráží i v nových doporučeních České diabetologické společnosti platných od 1. ledna 2016 – zmíněn je zde jeho vliv na snížení celkové mortality i kardiovaskulárních příhod včetně srdečního selhání, je-li podáván v kombinaci léčbě u nemocných s kardiovaskulárním rizikem (12). Krátce po prezentaci výsledků s empagliflozinem se celosvětově zvýšil počet pacientů užívajících empagliflozin u specialistů i praktických lékařů, a to nejen ve Spojených státech, ale i v zemích Evropské unie a tento počet stále stoupá.

Cílem léčby diabetu je prevence mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací. Mikrovaskulární komplikace lze ovlivnit kontrolou glykemie, a to moderní léky bezpečně zajistí. Avšak žádná z dosud publikovaných kardio-

**Tab. 1.** Přehled dokončených kardiovaskulárních studií antidiabetik

Molekula	Kardiovaskulární studie	Průměrná doba sledování	Primární cíl	Hazard ratio
Saxagliptin	SAVOR-TIMI 53	2,1 roku	3P-MACE	<b>1,00</b> (95% CI: 0,89–1,12)
Alogliptin	EXAMINE	1,5 roku	3P-MACE	<b>0,96</b> (jednostranný CI: 1,16)
Sitagliptin	TECOS	3,0 roku	4P-MACE	<b>0,98</b> (95% CI: 0,88–1,09)
Lixisenatid	ELIXA	2,1 roku	4P-MACE	<b>1,02</b> (95% CI: 0,89–1,17)
Empagliflozin	EMPA-REG OUTCOME	3,1 roku	3P-MACE	<b>0,86</b> (95% CI: 0,74–0,99)

vaskulárních studií moderních antidiabetik ne-prokázala, že by gliptiny (saxagliptin, alogliptin, sitagliptin) či GLP-1 analoga (lixisenatid) dokázala snížit výskyt makrovaskulárních komplikací, tedy hlavní příčinu mortality diabetiků 2. typu. Výše uvedení zástupci skupiny DPP4 inhibitorů či GLP-1 analog prokázali, že jsou KV bezpeční, ale data o pozitivním vlivu na redukci rizika KV kom-

plicací či dokonce KV mortality nemají. Otázkou tedy je, jestli by měl být v případech, kdy není zřejmá kontraindikace, preferován u pacientů s diabetem právě empagliflozin, který mimo ověřené účinnosti na kontrolu glykemie (a tím pozitivního vlivu na redukci mikrovaskulárních komplikací) má jako jediné antidiabetikum pro-kázaný benefit a dokáže snížit riziko KV příhod

(tedy makrovaskulární komplikace). Odpovědět si musí každý sám, ale je jisté, že diabetologové mají konečně k dispozici „tvrdá“ data z prospek-tivní kardiovaskulární studie, a mohou tak paci-entům nabídnout lék, který je schopen snížit jak riziko vzniku mikrovaskulárních, tak jako jediný i makrovaskulárních komplikací diabetu. A dostat se tak k cíli léčby diabetu.

## LITERATURA

1. 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.
2. 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: 1327–1335.
3. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, ran-domised, double-blind trial. *Lancet* 2015; 385: 2067–2076.
4. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitag-liptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N En-gl. J Med* 2015; 373: 232–242.

5. 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.
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Car-diovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl. J Med* 2015; 373: 2117–2128.
7. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensi-ve glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl. J Med* 2008; 358: 2545–2559.
8. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glu-cose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl. J Med* 2008; 358: 2560–2572.
9. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and

vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl. J Med* 2009; 360: 129–139.

10. Wanner C. Central European & 5th Czech-Austrian Sym-posium on Nephrology. <http://www.congress-live.eu/>. 2015.
11. Pevtsov L, Flapan D, Perojo F, Rotach D. The Year in Me-dicine 2015: News That Made a Difference. [http://www.medscape.com/features/slideshow/public/year-in-medicine2015?nlid=92807\\_435&src=wnl\\_edit\\_medp\\_diab&ua-c=243329DN&spon=22&impID=914700&faf=1#p-age=9361\(10\),1024-1025](http://www.medscape.com/features/slideshow/public/year-in-medicine2015?nlid=92807_435&src=wnl_edit_medp_diab&ua-c=243329DN&spon=22&impID=914700&faf=1#p-age=9361(10),1024-1025). 2015.
12. Škrha J, Pelikánová T, Kvapil M. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. [http://www.diab.cz/dokumenty/doporuzeni\\_DM\\_2015-2\\_prezentace.pdf](http://www.diab.cz/dokumenty/doporuzeni_DM_2015-2_prezentace.pdf). 2016.