

Leki hipoglikemizujące a incydenty sercowo-naczyniowe

Prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski

W styczniowym numerze *Diabetes Care* ukazały się wyniki niezwykle ważnej retrospektywnej analizy porównującej ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2 (T2DM), u których rozpoczęto terapię eksenatydem – agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) – lub innymi lekami hipoglikemizującymi (metformina, tiazolidynediony, pochodne sulfonilomocznika, inhibitory dipeptydylopeptydazy IV, inhibitory α -glukozydazy, insulina).¹ Analizę przeprowadzono, wykorzystując dane zebrane w amerykańskim programie IMS LifeLink, rejestrującym szeroki wachlarz informacji dotyczących między innymi: charakterystyki demograficznej chorych podlegających zarówno szpitalnej, jak i pozaszpitalnej opiece medycznej, rozpoznania choroby na podstawie klasyfikacji ICD-9 oraz rodzaju przepisywanych leków. Należy podkreślić, że zidentyfikowano ponad 1 200 000 osób, którym zapisano co najmniej jedną receptę na leki hipoglikemizujące, począwszy od 1 czerwca 2005 roku. Zebrane dane dotyczące tak ogromnej kohorty chorych na T2DM pozwala zgodzić się z opinią autorów omawianego badania, że oddaje ono dobrze rzeczywisty charakter leczenia hipoglikemizującego stosowanego w Stanach Zjednoczonych (real world).

Za podstawowe kryteria kwalifikacji przyjęto:

- rozpoznanie T2DM,
- brak danych wskazujących na przebyte zawału serca, udaru mózgu lub zabiegu rewaskularyzacji naczyń wieńcowych (angioplastka/aterektomia, przeszkońska plastyka wewnątrznaczyniowa/stentowanie lub pomostowanie aortalno-wieńcowe) w ciągu 9 miesięcy poprzedzających badanie oraz przepisanie choremu jakiegokolwiek nowego leku hipoglikemizującego, począwszy od 1 czerwca 2005, przy czym za nowy lek przyjmowano ta-

ki, który nie był przepisywany w poprzednich 9 miesiącach.

Warunki te spełniło 383 525 chorych.

U 21 754 osób spośród nich w dniu rozpoczęcia obserwacji rozpoczęto leczenie eksenatydem. Terapię innymi lekami hipoglikemizującymi podjęto u 361 771. Pacjent pozostawał w grupie leczonej eksenatydem tak długo, jak długo był on zapisywany przez lekarza, bez względu na ewentualne dodanie lub odstawienie innych leków hipoglikemizujących. Podobna zasada odnosiła się do chorych leczonych innymi lekami hipoglikemizującymi. Pozostawali oni w tej grupie pomimo ewentualnej zamiany dotychczasowego leku na inny lub przepisania nowego, oczywiście poza eksenatydem.

Analizę zbioru danych dotyczących każdego chorego, w tym także stopnia zaawansowania cukrzycy i jej powikłań oraz otrzymywanych leków, prowadzono w przedziałach 31-dniowych. Uzyskane informacje umożliwiały przesuwanie chorych między grupami w zależności od aktualnego profilu leczenia hipoglikemizującego. Obserwację chorych zakończono 31 marca 2009 roku. Za moment jej zakończenia przyjęto również wykluczenie z badania lub wystąpienie pierwszego incydentu sercowo-naczyniowego.

Uzyskane wyniki przedstawiają się następująco:

1. Średni wiek chorych w obu porównywanych grupach nie różnił się istotnie i wynosił w grupie leczonej eksenatydem 52,7±8,7 lat i 53,2±11,2 lat w grupie otrzymującej inne leki hipoglikemizujące.
2. Cechy zaawansowanej cukrzycy (retinopatia oraz neuropatia obwodowa) oraz częstsze występowanie hiperlipidemii, nadciśnienia tętniczego, otyłości, artropatii i choroby niedokrwiennej serca stwierdzano u większego odsetka chorych, u których rozpoczęto terapię eksenatydem niż w grupie odniesienia.

3. Chorzy leczeni eksenatydem stosowali częściej leki skierowane na sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka, w tym inhibitory ACE, antagoniści receptora dla angiotensyny 2, statyny i fibraty. W tej grupie stwierdzono ponadto częstsze stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

4. W ciągu 4-letniej obserwacji liczba chorych otrzymujących eksenatyd zwiększyła się z 21 754 do 39 275 (wzrost o około 45%).

5. Według analizy wstępnej ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego było statystycznie istotnie mniejsze w grupie leczonej eksenatydem (HR 0,81, 95% PU 0,68-0,95; $p=0,01$) niż w grupie niestosującej tego leku. Wynik ten znalazł potwierdzenie w analizie skłonności (HR 0,80, 95% PU 0,74-0,86; $p<0,001$) i w analizie wyników w populacji zaplanowanej do leczenia (intention-to-treat) (HR 0,86, 95% PU 0,81-0,92; $p<0,001$).

6. Chorzy stosujący eksenatyd byli rzadziej hospitalizowani z jakiegokolwiek przyczyny (HR 0,94, 95% PU 0,91-0,97; $p<0,001$) oraz z powodu incydentów sercowo-naczyniowych (HR 0,88, 95% PU 0,79-0,98 $p=0,02$) niż osoby z grupy odniesienia.

Na podstawie uzyskanych danych wysunięto wniosek, że leczenie chorych na T2DM eksenatydem stwarza mniejsze ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego oraz hospitalizacji niż terapia innymi lekami hipoglikemizującymi.

Komentarz

Wśród wielu czynników odpowiedzialnych za występowanie powikłań naczyniowych w T2DM wymienia się przede wszystkim zwiększone stężenie glukozy we krwi. Dlatego też do niedawna zalecano dążenie do uzyskania prawie normoglikemii u zdecydowanej większości chorych. Przeprowadzone w ostatnich latach duże próby

kluczowe nie wykazały jednak, aby intensywne leczenie hipoglikemizujące zmniejszało istotnie częstość występowania powikłań o charakterze makroangiopatii. Przeciwnie, niektóre z nich (np. badanie ACCORD) sugerowały, że zbyt intensywne i szybkie obniżanie wartości HbA_{1c} i związane z tym zwiększone ryzyko ciężkich hipoglikemii zwiększa zagrożenie wystąpieniem groźnych incydentów naczyniowych, ze zgonem włącznie.²

Na ewentualne kardiotoksyczne działania leków hipoglikemizujących zwrócono uwagę już w latach 70. ubiegłego wieku po opublikowaniu wyników badania UGDP.³ Sugerowały one, że tolbutamid – lek z grupy pochodnych sulfonilomocznika (PSU) i fenformina – przedstawiciel leków z grupy biguanidów – mogą zwiększać ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Obserwacje te poddano jednak surowej krytyce, w wyniku której zostały one w znacznym stopniu zmarginalizowane, zwłaszcza w Europie. Spowodowało to, że przez dziesięciolecia nowe leki hipoglikemizujące były dopuszczane do leczenia głównie na podstawie ich wpływu na wartość HbA_{1c}. Uwagę zwracano ponadto na inne czynniki (wpływ na masę ciała, ryzyko hipoglikemii, profil lipidowy, ciśnienie tętnicze). Trudno zrozumieć, dlaczego urzędy dopuszczające leki do obrotu nie żądały dostarczenia danych o ich wpływie na klinicznie znacznie ważniejsze punkty końcowe (np. duży incydent naczyniowy, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych czy powikłania o charakterze mikroangiopatii). Nie można wykluczyć, że decydowały o tym wyniki kolejnych, po UGDP, prób klinicznych. Szczególną rolę odegrało w tym kontekście badanie UKPDS, uznawane powszechnie za jedno z najważniejszych, przełomowych we współczesnej diabetologii. Jak wiadomo, nie wykazało ono niepożądanego reakcji ze strony układu krążenia u chorych na T2DM leczonych insuliną, metforminą, chlorpropamidem i glibenklamidem.^{4,5} Należy jednak podkreślić, że ostatnie badania sugerują, że ryzyko wystąpienia niewydolności serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jest większe u osób leczonych PSU lub insuliną niż metforminą. W przypadku PSU istnieją obiektywne dowody, że ryzyko niepożądanego wpływu na serce jest większe przy stosowaniu glibenklamidu – leku o silniejszym powinowactwie do receptora w mięśniu sercowym – niż w przypadku stosowania gliklazylu lub glimepirydu.⁶ Dlatego też niektórzy klinicyści nie zalecają stosowania glibenklamidu u chorych na T2DM ze współistniejącą chorobą niedokrwienną serca.

Problem kardiotoksyczności leków hipoglikemizujących stał się ponownie obiektem szerokiego zainteresowania po ogłoszeniu wyników metaanalizy Nissen i Wolski, wskazujących na zwiększoną częstość zawałów serca i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych na T2DM leczonych rozyglitazonem.⁷ Liczni autorzy, chociaż nie wszyscy, potwierdzili w kolejnych raportach niebezpieczeństwo związane z terapią tym lekiem. Skłoniło to EMA do podjęcia kontrowersyjnej decyzji o zawieszeniu dostępności rozyglitazonu w drugiej połowie 2010 roku. W Stanach Zjednoczonych wprowadzono drastyczne obostrzenia dotyczące stosowania tego leku.

„Afera rozyglitazonowa”, jak również w pewnym stopniu brak dowodów, że leki hipoglikemizujące zmniejszają ryzyko powikłań o charakterze makroangiopatii, były ważnymi powodami wprowadzenia przez EMA i FDA obowiązku dostarczenia przez firmę farmaceutyczną aplikującą o rejestrację nowego leku hipoglikemizującego dowodów potwierdzających brak działania kardiotoksycznego.^{8,9} W tym celu zaleca się przeprowadzenie badań klinicznych obejmujących znaczną populację chorych na cukrzycę, w tym zagrożonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Pojawiły się również propozycje, aby producent innowacyjnego leku przeciw-cukrzycowego przedstawił dowody potwierdzające nie tylko kardiologiczne bezpieczeństwo, ale również korzyści dla układu krążenia wynikające z jego długoterminowego stosowania.¹⁰ Spełnienie drugiego postulatu będzie bardzo trudne. Pojawiają się jednak przykłady realizacji zaleceń EMA i FDA. Są nimi między innymi omawiana publikacja, jak również rozpoczęte długoterminowe wielośrodkowe międzynarodowe badanie LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results). Głównym celem tego badania jest ocena wpływu liraglutylu na zdarzenia sercowo-naczyniowe u chorych na cukrzycę ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego. Pierwszym lekiem hipoglikemizującym, którego producent wypełnił w istotnym stopniu zalecenia FDA dotyczące przedrejestracyjnej oceny wpływu na układ sercowo-naczyniowy, jest metanosulfonian bromokryptyny (Cycloset), zarejestrowany do leczenia w maju 2010 roku.¹¹

Eksenatyd – syntetyczna pochodna eksendyny 4, hormonu wykrytego w ślinie amerykańskiej jaszczurki Gila monster – jest pierwszym lekiem z grupy inkretynomimetyków wprowadzony do terapii

T2DM w 2005 roku. Wyniki retrospektywnej analizy danych uzyskanych podczas czteroletniej obserwacji ogromnej liczby chorych na T2DM wskazują, że stosowanie eksenatydu nie stwarza zagrożenia dla układu sercowo-naczyniowego. Wykazano bowiem, że ryzyko wystąpienia dużego incydentu sercowo-naczyniowego i hospitalizacji z tego powodu było statystycznie istotnie mniejsze u chorych leczonych eksenatydem niż innymi lekami hipoglikemizującymi. Wymowa tego spostrzeżenia jest tym istotniejsza, że chorzy leczeni eksenatydem charakteryzowali się wywiadem wskazującym na przeżyty incydent naczyniowy, podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi, dyslipidemią i otyłością. Poczynione obserwacje uzasadniają hipotezę wysuniętą przez Jennie Best i wsp. o kardioprotekcyjnym wpływie eksenatydu, zwłaszcza jeżeli uwzględnimy dotychczasowe dane z piśmiennictwa. Pożądanym wpływem leku na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego został udokumentowany następującymi faktami:

- eksenatyd poprawia istotnie kontrolę glikemii określaną stopniem redukcji wartości HbA_{1c}
 - mechanizm działania leku zabezpiecza przed wystąpieniem hipoglikemii, zwłaszcza ciężkiej
 - stosowanie leku sprzyja istotnej redukcji masy ciała
 - u chorych leczonych eksenatydem stwierdza się obniżenie ciśnienia tętniczego
 - u niektórych chorych leczonych eksenatydem obserwowano poprawę profilu lipidowego
- Podsumowując:
- pełne potwierdzenie kardioprotekcyjnego działania eksenatydu wymaga dalszych prospektywnych, długoterminowych badań klinicznych
 - wobec niezwykle częstego współwystępowania cukrzycy i chorób sercowo-naczyniowych zalecenie wykonania przedrejestracyjnej oceny wpływu innowacyjnych leków hipoglikemizujących na układ krążenia ma ważne uzasadnienie.

Profesor Józef Drzewoski jest kierownikiem Kliniki Chorób Wewnętrznych z Oddziałem Diabetologii i Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, redaktorem działu „Nowe badania kliniczne” i członkiem rady naukowej Diabetologii po Dyplomie