

NAVIGATOR STUDY – żeglarz, który nie dopłynął do zamierzonego portu

Prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski

Na łamach kwietniowego wydania *New England Journal of Medicine* ukazały się dwa artykuły podsumowujące wyniki badania NAVIGATOR (Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research), w którym brałem skromny udział.^{1,2} Ich zaskakujący charakter wywołał szeroką, toczącą się nadal dyskusję. Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne, doceniając praktyczne znaczenie informacji uzyskanych w tym badaniu, zorganizowało specjalną sesję na 70. Konferencji Naukowej ADA (25-29 czerwca 2010 r., Orlando, USA). Cieszyła się ona bardzo dużym zainteresowaniem uczestników tego corocznego największego światowego spotkania środowiska diabetologicznego. Jestem przekonany, że badanie NAVIGATOR zwróciło również uwagę Czytelników *Diabetologii po Dyplomie*. Zostało ono bowiem zaprojektowane dla określenia możliwości zapobiegania cukrzycy typu 2 (T2DM) i chorobom układu sercowo-naczyniowego, stanowiącym powszechne zagrożenia zdrowotne współczesnych społeczeństw.

Celem tego międzynarodowego wieloosrodkowego prospektywnego randomizowanego i podwójnie zaślepionego badania była próba odpowiedzi na pytanie, czy u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy (impaired glucose tolerance, IGT) i zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym zastosowanie walsartanu (antagonista receptora dla angiotensyny II) i nateglinidu (krótkodziałający „wyciskacz” insuliny z komórek β) może zahamować konwersję IGT w cukrzycę typu 2 oraz zredukować ryzyko wystąpienia dużych incydentów sercowo-naczyniowych.

Skriningowi poddano 43 502 osoby, spośród których do badania zakwalifikowano 9306. Podstawowym warunkiem uczestnictwa było rozpoznanie IGT oraz występowanie co najmniej jednego czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego (w przypadku osób w wieku ≥ 55 lat) lub obecność choroby tego układu (w przy-

padku osób w wieku ≥ 50 lat). Wykluczono wszystkie osoby z glikemią przekraczającą 126 mg/dl (7,0 mmol/l) oraz z innymi zaburzeniami, które mogłyby wpłynąć na ocenę bezpieczeństwa zastosowanych leków. Nie uwzględniono również osób, które zażywały jakiegokolwiek leki hipoglikemizujące w ciągu ostatnich 5 lat.

Badanie przeprowadzono według schematu 2x2 (podwójnie skrzyżowane). Osoby zakwalifikowane randomizowano do grupy nateglinidu (do 60 mg 3 razy na dobę), placebo lub walsartanu (do 160 mg/24 h), przy czym każda z osób zobowiązała się realizować zaproponowany program terapii nefarmakologicznej. Zadaniem tego programu było zmniejszenie ryzyka rozwoju T2DM dzięki udzieleniu pomocy uczestnikom w osiągnięciu i utrzymaniu 5% redukcji masy ciała przez ograniczenie spożycia tłuszczów, zwłaszcza nasyconych, oraz zwiększenie umiarkowanej aktywności fizycznej do 150 min tygodniowo.

Ustalono trzy równorzędne główne punkty końcowe:

1. Wystąpienie T2DM (rozpoznanie choroby ustalano na podstawie stwierdzenia stężenia glukozy we krwi na czczo ≥ 126 mg/l, lub 200 mg/l w dwugodzinnym doustnym teście obciążenia glukozą (OGTT), przy czym wynik musiał być potwierdzony w ciągu następnych 12 tygodni).
2. Wystąpienie zawału serca lub udaru mózgu niezakończonych zgonem lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, rewaskularyzacja naczyń wieńcowych oraz hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub niestabilnej duszności bolesnej (tzw. poszerzony sercowo-naczyniowy punkt końcowy, extended CV endpoint).
3. Wystąpienie zawału serca lub udaru mózgu niezakończonych zgonem lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacja z powodu niewydolności serca (tzw. zasadniczy punkt końcowy, core CV endpoint).

Obserwacja uczestników badania w zakresie rozwoju cukrzycy trwała 5 lat, końcowych punktów sercowo-naczyniowych 6,4 roku oraz 6,5 roku w odniesieniu do ogólnego stanu fizjopatologicznego.

Uzyskano następujące wyniki:

A. Nateglinid vs placebo

- profilaktyczne stosowanie nateglinidu nie zmniejszyło częstości występowania cukrzycy w porównaniu do placebo (1674 osób vs 1580 tj. 36 vs 34%, HR dla nateglinidu: 1,07; 95% PU, 1,00-1,15; $p=0,05$);
- profilaktyczne stosowanie nateglinidu nie zmniejszyło częstości występowania poszerzonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego (658 vs 702 tj. 14,2 vs 15,2%, HR dla nateglinidu 0,93; 95% PU 0,83-1,03; $p=0,16$), jak również zasadniczego sercowo-naczyniowego punktu końcowego (365 vs 387, 7,9 vs 8,3%; HR 0,94; 95% PU 0,82-1,09; $p=0,43$) w porównaniu do placebo;
- w grupie leczonej nateglinidem zanotowano zwiększone ryzyko występowania hipoglikemii;
- w grupie leczonej nateglinidem stężenie glukozy we krwi na czczo było o 0,47 mg/dl mniejsze niż w grupie placebo (95% PU 0,05-0,90) (0,03 mmol/dl [95% PU 0,003-0,05]); $p=0,03$). Było ono jednak większe o 4,37 mg/dl ($p<0,001$) w dwugodzinnym doustnym teście obciążenia glukozą.

B. Walsartan vs placebo

- leczenie walsartanem zmniejszyło częstość występowania cukrzycy o 14% w porównaniu z placebo (1532 vs 1722 tj. 33,1 vs 36,8%; HR 0,86; 95% PU 0,80-0,92; $p<0,001$);
- glikemia na czczo w grupie leczonej walsartanem zmniejszyła się średnio o 0,59 mg/l (95% PU 0,16-1,02) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo ($p<0,01$);

- glikemia w 2 h OGTT w grupie leczonej walsartanem była mniejsza o 3,15 mg/l (95% PU 1,58-4,72) niż w grupie odniesienia ($p < 0,001$);
- leczenie walsartanem nie miało wpływu na poszerzony (672 vs 693 tj. 14,5 vs 14,8%; HR 0,96; 95% PU 0,86 to 1,07; $p = 0,43$) ani zasadniczy sercowo-naczyniowy punkt końcowy (375 vs 377 tj. 8,1 vs 8,1%; HR 0,99; 95% PU 0,86-1,14; $p = 0,85$);
- w trakcie stosowania walsartanu nie zanotowano zwiększonej częstości występowania niewydolności nerek ani hiperkaliemii. Stwierdzono natomiast częstsze występowanie objawów niepożądanych związanych z hipotonią (42,4 vs 35,9%; $p < 0,001$);
- leczenie nateglinidem nie wpływało na skutki działania walsartanu i odwrotnie.

Wyniki badania NAVIGATOR okazały się w dużej mierze rozczarowujące i zaskakujące. Dotyczy to zwłaszcza ramienia z nateglinidem. Kilkuletnie stosowanie tego leku przez osoby z grupy dużego ryzyka kardiometaabolicznego nie zmniejszyło zarówno ryzyka konwersji IGT w T2DM, jak i częstości występowania dużych incydentów sercowo-naczyniowych. Nie udało się zatem powtórzyć obserwacji wskazujących, że niektóre leki hipoglikemizujące zastosowane u osób ze stanem przedcukrzycowym mogą zapobiec (opóźnić) wystąpieniu T2DM. Spostrzeżenia te dotyczyły między innymi metforminy, akarbozy, troglitazonu i rozyglitazonu.

W badaniu Diabetes Prevention Program wykazano, że profilaktyczne stosowanie metforminy zmniejsza ryzyko progresji IGT w T2DM o 31%, natomiast w grupie, w której zmodyfikowano dietę oraz wdrożono program zwiększonej aktywności fizycznej uzyskany rezultat był prawie dwukrotnie korzystniejszy (58%).³

Skuteczne w hamowaniu rozwoju T2DM u osób z IGT okazały się również leki z grupy tiazolidynionów (troglitazon i rozyglitazon). Zmniejszyły one ryzyko zachorowania o około 20-62%.^{4,5}

Skuteczność metforminy i tiazolidynionów – leków uwrażliwiających organy docelowe na działanie insuliny – w hamowaniu progresji stanu przedcukrzycowego (pojęcie obejmuje zarówno IGT, jak i IFG [nieprawidłowa glikemia na czczo]) wskazuje na kluczowe znaczenie insulinooporności w początkowych etapach rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Badanie STOP-NIDDM wykazało, że u osób z IGT akarboza w przeciwieństwie do nateglinidu zmniejsza nie tylko ryzyko rozwoju T2DM, ale redukuje również częstość zawałów serca.^{6,7} Nasuwa się pytanie o przyczynę zróżnicowanej skuteczności obu tych leków? Jest ono tym bardziej zasadne, jeśli uwzględnimy fakt, że zasadniczym skutkiem działania akarbozy i nateglinidu jest zmniejszanie glikemii poposiłkowej.

W badaniu NAVIGATOR zwrócono uwagę, że stężenie glukozy we krwi w dwugodzinnym doustnym teście obciążenia glukozą było większe w grupie leczonej nateglinidem niż w otrzymującej placebo. Próba wyjaśnienia tego zaskakującego zjawiska przez autorów badania nie jest dla mnie przekonująca. Wskazują oni bowiem na możliwość wystąpienia krótkotrwałego zjawiska „z odbicia” po odstawieniu nateglinidu przed wykonaniem, zaplanowanego zgodnie z projektem badania, doustnego testu obciążenia glukozą. Czyż nie bardziej prawdopodobna wydaje się teza, że nateglinid, działając podobnie do pochodnych sulfonilomocznika (PSU), zmusza komórki β trzustki do zwiększonego wytwarzania i wydzielania insuliny? Prowadzić to może, wraz z upływem czasu (nateglinid stosowano przez 5 lat), do wyczerpania komórek β trzustki i zaniku oczekiwanej odpowiedzi na leki z grupy „wyciskaczy” (PSU i glinidy). W tym miejscu warto zauważyć, że u osób z grupy dużego ryzyka rozwoju T2DM nie wykazano prewencyjnego działania tolbutamidu. Ta pochodna sulfonilomocznika pierwszej generacji, podobnie do nateglinidu, stymuluje wydzielanie insuliny.^{8,9} Podkreślenia wymaga również obserwacja wskazująca, że glibenklamid – przedstawiciel drugiej generacji tych leków – indukuje apoptozę komórek β *in vitro*.¹⁰ Wiadomo, że wyczerpanie komórek β (dysfunkcja) i postępująca utrata ich masy są jednymi z najważniejszych czynników odpowiedzialnych za rozwój zaburzeń gospodarki węglowodanowej do T2DM włącznie. Należy podkreślić, że w grupie otrzymującej nateglinid zanotowano tendencję do nieznacznego wzrostu częstości występowania T2DM w stosunku do grupy otrzymującej placebo ($p = 0,05$).

Zgodnie z oczekiwaniami wyniki badania NAVIGATOR wykazały, że stosowanie walsartanu zmniejszyło ryzyko przejścia IGT w T2DM. Ten pożądaný wynik działania był jednak znacznie słabszy niż zanotowany dla innych, przebadanych w tym zakresie leków blokujących układ renina-

-angiotensyna, nie wspominając o stopniu korzyści wynikających z modyfikacji stylu życia osób z IGT.^{11,12}

Profilaktyczne zażywanie walsartanu nie zmniejszyło natomiast zagrożenia incydentami sercowo-naczyniowymi. Obserwacja ta jest równie zaskakująca jak spostrzeżenia dotyczące braku wpływu nateglinidu na progresję zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz na wysokość glikemii poposiłkowych. Koliduje ona z wynikami licznych prób klinicznych z lekami blokującymi układ renina-angiotensyna. Zdecydowana większość z nich wykazała bowiem ewidentne korzyści z ich stosowania u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Sugeruje się, że mają one wynikać w dużej mierze z obniżenia ciśnienia tętniczego. Czy jest to jednak rezultat decydujący? Po opublikowaniu wyników niektórych badań, w tym badania ACCORD, nasuwają się wątpliwości.¹³ Zbyt duża redukcja ciśnienia tętniczego, zwłaszcza u chorych z grupy dużego ryzyka kardiologicznego, może być niebezpieczna. W tym kontekście należy podkreślić, że znaczny odsetek uczestników badania NAVIGATOR przerwał zażywanie walsartanu z różnych przyczyn, w tym z powodu klinicznych objawów hipotonii.

Dawid Nathan, komentując wyniki badania NAVIGATOR, stwierdził, że profilaktyka T2DM i chorób układu sercowo-naczyniowego jest jednym z najważniejszych priorytetów współczesnej medycyny.¹⁴

Na obecnym etapie wiedzy nie ulega najmniejszej wątpliwości, że najskuteczniejszym i najbezpieczniejszym sposobem zmniejszenia ryzyka przejścia IGT i IFG w T2DM jest prozdrowotna modyfikacja stylu życia. Od niedawna jednak, zgodnie ze stanowiskiem ADA, profilaktyka T2DM u osób, u których występują zarówno IGT, jak i IFG oraz dodatkowe czynniki ryzyka, może obejmować leczenie nefarmakologiczne wzmocnione stosowaniem metforminy.¹⁵ Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologiczne dopuszcza również możliwość profilaktycznego stosowania akarbozy.¹⁶

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

Piśmiennictwo na str. 42