

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Καρδιαγγειακή ασφάλεια των νεότερων αντιδιαβητικών αγωγών

Ως γνωστόν, ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Επίσης, η ευεργετική επίδραση της επίτευξης γλυκαιμικού ελέγχου στις καρδιαγγειακές επιπλοκές έχει μελετηθεί εκτεταμένα. Ωστόσο, υπάρχουν κλινικές μελέτες που δείχνουν ότι ορισμένες αντιδιαβητικές αγωγές ενδεχομένως να αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, παρά το γεγονός ότι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικές στη μείωση της γλυκόζης του πλάσματος. Για τον λόγο αυτόν, οι νέοι αντιδιαβητικοί παράγοντες θα πρέπει να αποδείξουν την καρδιαγγειακή τους ασφάλεια μέσα από μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές προκειμένου να εγκριθούν από τις αρμόδιες αρχές. Ως εκ τούτου, κατά την επιλογή της θεραπευτικής στρατηγικής για τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που βρίσκονται σε υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη όχι μόνο η αποτελεσματικότητά τους όσον αφορά στη μείωση της γλυκόζης, αλλά και οι πλειοτροπικές τους δράσεις και ειδικά η καρδιαγγειακή ασφάλειά τους.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιαγγειακή νόσος (KAN) αποτελεί μια από τις συχνότερες επιπλοκές και την κυριότερη αιτία πρόωρου θανάτου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2).¹ Η ευνοϊκή επίδραση του καλού γλυκαιμικού ελέγχου στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης της KAN έχει τεκμηριωθεί μέσα από μεγάλες κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις.^{2,3} Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες που έδειξαν ότι ορισμένα αντιδιαβητικά φάρμακα αυξάνουν τον κίνδυνο KAN, παρά το γεγονός ότι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά στη μείωση της γλυκόζης πλάσματος.^{4,5} Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης που δημοσιεύτηκε στο *New England Journal of Medicine* το 2007 προκάλεσαν ιδιαίτερη ανησυχία, καθώς έδειξαν αύξηση του κινδύνου KAN με τη ροσιγλιταζόνη.^{4,6} Χρησιμοποιώντας δεδομένα από 42 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, η παραπάνω μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ροσιγλιταζόνη σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά 43% (σχετικός κίνδυνος: 1,43, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [ΔΕ]: 1,03–1,98) και με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου κατά 64% (σχετικός κίνδυνος: 1,64, 95% ΔΕ: 0,98–2,74).⁴ Λόγω της συσχέτισης με αυξημένο κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου και καρδιαγγειακό θάνατο, η ροσιγλιταζόνη το 2010 αποσύρθηκε από την ευρωπαϊκή αγορά σύμφωνα με απόφαση του

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2017, 34(3):321–326
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2017, 34(3):321–326

**A.K. Παπαζαφειροπούλου,
A. Μελιδώνης**

Α΄ Παθολογική Κλινική και
Διαβητολογικό Κέντρο, Γενικό
Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο», Πειραιάς

Diabetes drugs and cardiovascular
safety

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Καρδιαγγειακή νόσος
Καρδιακή ανεπάρκεια
Σακχαρώδης διαβήτης
Υπογλυκαιμικοί παράγοντες

Υποβλήθηκε 1.8.2016

Εγκρίθηκε 8.8.2016

Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA),⁷ ενώ ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) επέβαλε περιορισμούς στη χρήση του φαρμάκου.⁸

Οι ανησυχίες οι οποίες έχουν προκύψει για την καρδιαγγειακή ασφάλεια αναφορικά με αρκετούς αντιδιαβητικούς παράγοντες που έχουν ήδη εγκριθεί ή βρίσκονται υπό ανάπτυξη για τη θεραπεία του ΣΔ2, οδήγησαν σε αναθεώρηση των δεδομένων ασφαλείας από τον FDA. Τον Ιούλιο του 2008, η συμβουλευτική επιτροπή του FDA εξέδωσε οδηγίες σχετικά με την αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου των αντιδιαβητικών παραγόντων πριν από τη διάθεσή τους στην αγορά και μετά από αυτή, οι οποίες και οδήγησαν σε ριζικές αλλαγές στον τρόπο αξιολόγησης των νέων αντιδιαβητικών φαρμάκων.

Οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες από τον FDA περιλαμβάνουν τη λειτουργία μιας ανεξάρτητης επιτροπής που θα αξιολογεί τα καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία όλων των μελετών φάσης II και III, την ένταξη ασθενών υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, τις μετα-αναλύσεις καρδιαγγειακών συμβαμάτων για τις κλινικές δοκιμές φάσης II και III, καθώς και μελέτες εκβάσεων καρδιαγγειακής ασφαλείας, οι οποίες θα διεξάγονται μετά την έγκριση του φαρμάκου.⁹

Πλέον για την εκτίμηση του κινδύνου KAN σε κλινικές δοκιμές φάσης II και III για όλες τις αντιδιαβητικές θεραπείες,

οι οποίες είτε διατίθενται ήδη στην αγορά είτε πρόκειται να διατεθούν, το απαιτούμενο ανώτατο όριο του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης του αμφίπλευρου ελέγχου έχει ως εξής: (α) Εάν είναι $>1,8$, τα δεδομένα δεν επαρκούν για την έγκριση και θα πρέπει να διεξαχθεί μια μεγάλη δοκιμή ασφάλειας, (β) εάν κυμαίνεται στο $1,3-1,8$, ενδέχεται να υπάρχει η πιθανότητα καρδιαγγειακής βλάβης. Είναι απαραίτητη μια μελέτη με επαρκή στατιστική ισχύ μετά τη διάθεση στην αγορά για να δειχθεί ένα ανώτατο όριο $<1,3$ και (γ) εάν είναι $<1,3$, μια συνολική ανάλυση κινδύνου-οφέλους στηρίζει την έγκριση. Δεν είναι γενικά αναγκαία η μελέτη μετά τη διάθεση στην αγορά.

Η παραπάνω σύσταση των κατευθυντήριων οδηγιών έχει οδηγήσει σε διπλασιασμό του αριθμού των κλινικών δοκιμών καρδιαγγειακών εκβάσεων και σε αύξηση κατά 6 φορές στον διάμεσο αριθμό ασθενών οι οποίοι συμμετέχουν στις δοκιμές καρδιαγγειακών εκβάσεων στους 36 μήνες που ακολούθησαν την έκδοση των οδηγιών. Στη συνέχεια, θα γίνει αναφορά στις μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας που εκπονήθηκαν μετά την έκδοση των κατευθυντήριων οδηγιών από τον FDA, με εξαίρεση τη μελέτη PRO-active, η οποία κατέδειξε την καρδιαγγειακή ασφάλεια της πιογλιταζόνης και είχε ολοκληρωθεί πριν από την έκδοση των παραπάνω οδηγιών.

2. ΜΕΛΕΤΗ PRO-ACTIVE

Στην ίδια κατηγορία με τη ροσιγλιταζόνη ανήκει και η πιογλιταζόνη, η οποία φαίνεται ότι διαθέτει διαφορετικό προφίλ ασφάλειας και αποτελεί πλέον τον μοναδικό εκπρόσωπο της κατηγορίας των γλιταζονών. Η μελέτη Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PRO-active) αξιολόγησε την επίδραση της πιογλιταζόνης στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και τη θνητότητα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με ΣΔ2. Στη μελέτη PRO-active συμμετείχαν 5.238 ασθενείς με ΣΔ2 και ΚΑΝ, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν πιογλιταζόνη (με τιτλοποίηση στη μέγιστη δόση των 45 mg ημερησίως) ή εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η θεραπεία με πιογλιταζόνη σχετίστηκε με μια μη στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου των στεφανιαίων και των περιφερικών αγγειακών επεισοδίων (σχετικός κίνδυνος: 0,90, 95% ΔΕ: 0,80–1,02, $p=0,10$). Ως δευτερεύον τελικό σημείο, η πιογλιταζόνη μείωσε τη θνησιμότητα από όλα τα αίτια, το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (σχετικός κίνδυνος: 0,84, 95% ΔΕ: 0,72–0,98, $p=0,03$).⁹ Πρόσφατα, δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης Insulin Resistance Intervention after Stroke (IRIS), στην οποία συμμετείχαν 3.876 μη διαβητικοί ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη και ισχαιμικό εγκε-

φαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο. Μετά από 4,8 έτη παρακολούθησης, οι ασθενείς στην ομάδα της πιογλιταζόνης παρουσίασαν μια στατιστικά σημαντική μείωση κατά 24% στην εμφάνιση νέου εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφράγματος του μυοκαρδίου σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.¹⁰ Αντίστοιχα ήταν τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης 19 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, σε σύνολο 16.390 ασθενών με ΣΔ2, που έδειξε ότι η πιογλιταζόνη σχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου και εγκεφαλικού επεισοδίου (σχετικός κίνδυνος: 0,82, 95% ΔΕ: 0,72–0,94, $p=0,005$).¹¹

Ωστόσο, εξακολουθεί να υπάρχει μια σημαντική ανησυχία για την αύξηση της συχνότητας εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) που σχετίζεται με τη θεραπεία με πιογλιταζόνη. Η επίπτωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας με την πιογλιταζόνη ήταν αυξημένη τόσο στη μελέτη PRO-active όσο και στη μετα-ανάλυση των 19 μελετών, χωρίς, ωστόσο, να σχετίζεται με αύξηση της θνητότητας.^{9,11}

3. ΜΕΛΕΤΗ SAVOR-TIMI 53

Στη μελέτη Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction (SAVOR-TIMI 53) συμμετείχαν 16.492 ασθενείς με ΣΔ2 και ιστορικό ΚΑΝ ή με παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ. Αρχικά, η μελέτη σχεδιάστηκε ως μια μελέτη ανωτερότητας εξετάζοντας την υπόθεση ότι η θεραπεία με σαξαγλιπτίνη είναι ασφαλής και μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με ΣΔ2. Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία της μελέτης ήταν καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου και μη θανατηφόρο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Από τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη SAVOR-TIMI 53, 8.240 έλαβαν 5 mg ή 2,5 mg σαξαγλιπτίνης μία φορά ημερησίως και 8.173 έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Με την ολοκλήρωση της μελέτης φάνηκε ότι τόσο τα πρωτεύοντα όσο και τα δευτερεύοντα τελικά σημεία (τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία με την προσθήκη της ασταθούς στηθάγχης) δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη συχνότητα εμφάνισής τους ανάμεσα στην ομάδα που έλαβε σαξαγλιπτίνη και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (μη κατωτερότητα της σαξαγλιπτίνης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο).

Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς που έλαβαν σαξαγλιπτίνη ήταν παρόμοια με εκείνη του εικονικού φαρμάκου (72,5% έναντι 72,2%, αντίστοιχα). Ωστόσο, όσον αφορά στην ΚΑ, μετά από 2,1 έτη παρακο-

λούθησης, η επίπτωση της νοσηλείας για ΚΑ ήταν σημαντικά αυξημένη στην ομάδα της σαξαγλιπτίνης (3,5% έναντι 2,8%, $p=0,007$). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΚΑ ήταν υψηλότερος στους ασθενείς με αυξημένα επίπεδα νατριουρητικού πεπτιδίου, ιστορικού ΚΑ, ή χρόνιας νεφρικής νόσου κατά την ένταξή τους στη μελέτη.¹²

4. ΜΕΛΕΤΗ EXAMINE

Στη μελέτη EXAMINE συμπεριλήφθηκαν 5.380 ασθενείς με ΣΔ2 που είχαν υποστεί πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (τις τελευταίες 90 ημέρες). Η μελέτη EXAMINE σχεδιάστηκε για να αποδείξει τη μη κατωτερότητα της αλογλιπτίνης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά στα καρδιαγγειακά συμβάματα και είχε ως πρωτεύοντα τελικά σημεία τον καρδιαγγειακό θάνατο, το μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου και το μη θανατηφόρο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Στη μελέτη EXAMINE τόσο τα πρωτεύοντα όσο και τα δευτερεύοντα τελικά σημεία (θάνατος από το καρδιαγγειακό, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ασταθής στηθάγχη) δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στην ομάδα της αλογλιπτίνης και σε εκείνη του εικονικού φαρμάκου, αναδεικνύοντας έτσι τη μη κατωτερότητα της αλογλιπτίνης. Πιο συγκεκριμένα, η ομάδα που έλαβε αλογλιπτίνη παρουσίασε 11,3% μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα, έναντι 11,8% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Παρουσιάστηκε, ωστόσο, μια τάση ως προς την εμφάνιση ΚΑ στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν αλογλιπτίνη, η οποία όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Σε σύγκριση με τη μελέτη SAVOR-TIMI 53 (ασθενείς με ΣΔ2 και ιστορικό ΚΑ ή με παράγοντες κινδύνου για ΚΑ) θα πρέπει να τονιστεί ότι στη μελέτη EXAMINE συμμετείχαν ασθενείς με πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ενώ όσον αφορά στην ΚΑ στη μελέτη EXAMINE, ο αριθμός των ασθενών με ΚΑ ήταν διπλάσιος σε σχέση με εκείνον της μελέτης SAVOR-TIMI 53.¹³

5. ΜΕΛΕΤΗ VIVIDD

Για τη βιλνταγλιπτίνη, τον δεύτερο σε σειρά κυκλοφορίας αναστολέα της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4), δεν υπάρχει μεγάλη κλινική μελέτη καρδιαγγειακής ασφάλειας. Ωστόσο, στη μελέτη VIVIDD (Vildagliptin in Ventricular Dysfunction Diabetes), διάρκειας 12 μηνών, στην οποία 254 ασθενείς με ΣΔ2 και ΚΑ τάξης κατά New York Heart Association I, II και III τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν βιλνταγλιπτίνη ή εικονικό φάρμακο, δεν παρα-

τηρήθηκε διαφορά όσον αφορά στη λειτουργία της αριστερής κοιλίας, καθώς και της συχνότητας νοσηλείας λόγω ΚΑ ανάμεσα στις δύο ομάδες της μελέτης. Ωστόσο, παρά τη σημαντική μείωση των επιπέδων του νατριουρητικού πεπτιδίου στο πλάσμα, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βιλνταγλιπτίνη παρουσίασαν αύξηση του τελοδιαστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας, και παρατηρήθηκαν αριθμητικά περισσότεροι θάνατοι στην ομάδα της βιλνταγλιπτίνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, διαφορά που, όμως, δεν ήταν στατιστικά σημαντική.¹⁴⁻¹⁶

6. ΜΕΛΕΤΗ TECOS

Στη μελέτη Trial Evaluating Cardiovascular Outcome with Sitagliptin (TECOS), 14.671 ασθενείς με ΣΔ2 και εγκατεστημένη ΚΑ τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν σιταγλιπτίνη 100 mg άπαξ ημερησίως (ή 50 mg άπαξ ημερησίως, αν ο υπολογιζόμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης ήταν 30-50 mL/min/1,73m²) ή εικονικό φάρμακο. Μετά από διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 3 ετών, η επίπτωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου (θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη) ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες (11,4% και 11,6%, αντίστοιχα). Ο κίνδυνος νοσηλείας για ΚΑ ήταν ίδιος στις δύο ομάδες (3,1%). Ο κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας, παγκρεατίτιδας και καρκίνου του παγκρέατος ήταν επίσης παρόμοιος στις δύο ομάδες.

Συνοψίζοντας, η μελέτη TECOS έδειξε ότι σε ασθενείς με ΣΔ2 και εγκατεστημένη ΚΑ, η σιταγλιπτίνη είναι εξ ίσου ασφαλής με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα όσον αφορά στα καρδιαγγειακά συμβάματα.¹⁷

Τα υπάρχοντα δεδομένα είναι σαφή όσον αφορά στην καρδιαγγειακή ασφάλεια των αναστολέων DPP-4. Ωστόσο, υπάρχουν ερωτηματικά για το αν η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ΚΑ είναι class effect ή drug effect. Στο ερώτημα αυτό ενδεχομένως να προσφέρει περισσότερα δεδομένα η ολοκλήρωση της μελέτης CAROLINA (Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes) με τη λιναγλιπτίνη.^{6,16}

7. ΜΕΛΕΤΗ ELIXA

Η μελέτη Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome (ELIXA) σχεδιάστηκε για τον έλεγχο της καρδιαγγειακής ασφάλειας της λιξισενατίδης και όχι για την εκτίμηση της ικανότητάς της να ελαττώνει τα καρδιαγγειακά επεισόδια. Στη μελέτη συμμετείχαν 6.068 ασθενείς με ΣΔ2 και πρόσφατο (εντός 3 μηνών) οξύ στεφανιαίο σύμβαμα (έμ-

φραγμα ή ασταθή στηθάγχη), οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν λιξισενατίδη 20 μg ημερησίως ή εικονικό φάρμακο για 25 μήνες. Η επίπτωση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη, καρδιαγγειακή θνητότητα) δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών που έλαβαν λιξισενατίδη και των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (13,4% έναντι 13,2%, αντίστοιχα). Η συχνότητα των υπογλυκαιμιών δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων, ενώ η συχνότητα ναυτίας και εμέτου ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν λιξισενατίδη. Ωστόσο, η χορήγηση λιξισενατίδης επέφερε ελάττωση του σωματικού βάρους κατά 0,7 kg και της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 0,8 mmHg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.¹⁸

8. ΜΕΛΕΤΗ LEADER

Στη μελέτη Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER), 9.340 ασθενείς με ΣΔ2 και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (κατάλληλοι ασθενείς ήταν αυτοί με τιμή HbA_{1c} >7%, ηλικίας >50 ετών και με μία τουλάχιστον συνυπάρχουσα καρδιαγγειακή πάθηση ή ηλικίας >60 ετών και με έναν τουλάχιστον καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου). Το πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο ήταν ο θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, το μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου και το μη θανατηφόρο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Στο τέλος της μελέτης φάνηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν λιραγλουτίδη εμφάνισαν 15% μείωση της ολικής θνητότητας (p=0,02), 22% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου (p=0,007), 12% μικρότερο κίνδυνο μη θανατηφόρου οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, 11% μικρότερο κίνδυνο μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και 14% μικρότερο κίνδυνο νοσηλείας για ΚΑ, σε βαθμό όμως μη στατιστικά σημαντικό.

Στην ομάδα της λιραγλουτίδης παρατηρήθηκε απώλεια σωματικού βάρους 2,3 kg, η τιμή της συστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν χαμηλότερη κατά 1,2 mmHg στην ίδια ομάδα, ενώ όσον αφορά στην καρδιακή συχνότητα αυτή ήταν κατά 3 σφύξεις/μιν υψηλότερη. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια στην ομάδα της λιραγλουτίδης ήταν τα γαστρεντερικά ενοχλήματα (τάση προς έμετο κ.λπ.). Η επίπτωση της παγκρεατίτιδας ήταν μη στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα της λιραγλουτίδης.¹⁹ Από τα εντυπωσιακά αποτελέσματα της μελέτης LEADER είναι η μείωση (σημαντική ή τάση μείωσης) σε όλες τις πτυχές της μακροαγγειοπαθητικής νόσου με τη χρήση της λιραγλουτίδης. Άρα, διακρίνεται μια σαφής, χωρίς αμφισβήτηση,

αντιαθηροσκληρωτική δράση, πιθανό αποτέλεσμα της θετικής πλειοτροπικής επίδρασης της λιραγλουτίδης στους υποδοχείς GLP-1 στην καρδιά.

Όσον αφορά στους υπόλοιπους αγωνιστές του GLP-1, αναμένονται τα αποτελέσματα της μελέτης EXSCCEL (Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial) για την εξενατίδη, της μελέτης REWIND (Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes) για την ντουλαγλουτίδη και της μελέτης SUSTAIN 6 (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes 6) για τη σεμαγλουτίδη.⁶

9. ΜΕΛΕΤΗ EMPA-REG

Στη μελέτη EMPA-REG, 7.020 ασθενείς με ΣΔ2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εμπαγλιφλοζίνη 10 ή 25 mg άπαξ ημερησίως ή εικονικό φάρμακο. Μετά από διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 3,1 ετών, η επίπτωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου (θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) ήταν 14% μικρότερη στους ασθενείς που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη (10,5% και 12,1%, αντίστοιχα, p=0,04), χωρίς διαφορά μεταξύ των δύο δόσεων της εμπαγλιφλοζίνης. Η χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης ελάττωσε τους θανάτους από καρδιαγγειακά αίτια κατά 38%, τους θανάτους από κάθε αιτία κατά 32% και τις νοσηλείες για ΚΑ κατά 35%, χωρίς να επηρεάσει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος μυοκαρδίου ή ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η συχνότητα λοιμώξεων του γεννητικού συστήματος ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (5% έναντι 1,5% στους άνδρες και 10% έναντι 2,6% στις γυναίκες), χωρίς διαφορά μεταξύ των δύο δόσεων της εμπαγλιφλοζίνης. Ο κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας, λοιμώξεων του ουροποιητικού, διαβητικής κετοξέωσης και καταγμάτων δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων.²⁰

Στη μελέτη EMPA-REG, η διαφορά στο πρωτεύον τελικό σημείο προήλθε κυρίως από τη μείωση, κατά 38%, του σχετικού κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου. Η μείωση των καρδιαγγειακών θανάτων συνοδεύτηκε από 35% μείωση των νοσηλείων για ΚΑ, χωρίς ωστόσο να μειωθεί ο κίνδυνος του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή του εγκεφαλικού επεισοδίου.²⁰ Επίσης, η διαφορά υπέρ της εμπαγλιφλοζίνης όσον αφορά στην εμφάνιση του πρωτεύοντος τελικού σημείου εμφανίστηκε πολύ νωρίς στη μελέτη, ήδη από τους 3 πρώτους μήνες.^{20,21} Τα εν λόγω ευρήματα υποδηλώνουν ότι το ευνοϊκό αποτέλεσμα της

εμπαγλιφλοζίνης δεν οφείλεται σε βελτίωση του αθηροσκληρωτικού φορτίου, της αρτηριακής πίεσης, ή στην επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου, αλλά ενδεχομένως να σχετίζεται με τα αιμοδυναμικά αποτελέσματα του φαρμάκου, όπως είναι η αύξηση του αιματοκρίτη κατά 3% λόγω της ωσμωτικής γλυκοζουρίας και της νατριούρησης. Αυτό σχετίζεται με μείωση κατά 7% περίπου του όγκου πλάσματος και με αύξηση κατά 20% του οξυγόνου που μεταφέρεται στους ιστούς. Η αύξηση της οξυγόνωσης της καρδιάς εν προκειμένω μαζί με τη μείωση του προφορτίου οδηγούν σε βελτίωση της λειτουργικότητας, αλλά και της αρρυθμολογικής συμπεριφοράς της καρδιάς.²² Σημαντικός φαίνεται να είναι και ο ρόλος των κετονικών σωμάτων στο πλαίσιο της ήπιας κετοναιμίας που προκαλείται με τη θεραπεία με αναστολείς των συμμεταφορέων γλυκόζης-νατρίου 2 (sodium glucose cotransporter 2, SGLT2).²² Συγκεκριμένα, το β-υδροξυβουτυρικό οξύ, που είναι το μεταβολικό προϊόν των κετονικών σωμάτων, είναι τεκμηριωμένα ευνοϊκότερο «καύσιμο» για την καρδιά και τους νεφρούς σε σχέση με τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και τη γλυκόζη (για την παραγωγή του ενδοκυττάρου ATP απαιτείται μικρότερη κατανάλωση οξυγόνου με το β-υδροξυβουτυρικό οξύ). Αυτό μακροπρόθεσμα οδηγεί στη βελτίωση της λειτουργικότητας της καρδιάς και των νεφρών, γεγονός που αποτελεί ερμηνευτική βάση για τα εντυπωσιακά αποτελέσματα της μελέτης EMPA-REG.

Σε εξέλιξη βρίσκεται ένας μεγάλος αριθμός μελετών καρδιαγγειακής ασφάλειας με τους αναστολείς SGLT2, όπως είναι η μελέτη DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis In Myocardial Infarction 58) με τη δαπαγλιφλοζίνη και η μελέτη CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) με την καναγλιφλοζίνη.²³

10. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εμπειρία της ροσιγλιταζόνης οδήγησε στην ευαισθητοποίηση των αρχών και τόνισε την ανάγκη να αποδειχθεί, εκτός από την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου που αποτελεί και το ζητούμενο των αντιδιαβητικών παραγόντων, και η καρδιαγγειακή τους ασφάλεια. Στο πλαίσιο αυτό ήδη έχουν ολοκληρωθεί μεγάλες κλινικές δοκιμές με τις νεότερες κατηγορίες αντιδιαβητικών παραγόντων, που είτε απλά έδειξαν την καρδιαγγειακή ασφάλεια του υπό μελέτη παράγοντα είτε καρδιαγγειακό όφελος. Ειδικά με τις μελέτες EMPA-REG και LEADER ανοίγονται νέοι δρόμοι στην ολιστική αντιμετώπιση του ασθενούς με ΣΔ2, καθώς, εκτός από τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, φαίνεται ότι επιτυγχάνεται και καρδιαγγειακό όφελος. Ωστόσο, οι ακριβείς μηχανισμοί μέσω των οποίων επιτυγχάνεται το καρδιαγγειακό όφελος είναι πλέον το επίμαχο αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας από μεγάλα πανεπιστημιακά και ερευνητικά κέντρα.

ABSTRACT

Diabetes drugs and cardiovascular safety

A.K. PAPAZAFIROPOULOU, A. MELIDONIS

First Department of Internal Medicine and Diabetes Center, "Tzaneio" General Hospital, Piraeus, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2017, 34(3):321–326

Diabetes mellitus (DM) is an established risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. The beneficial effect of improved glycemic control on cardiovascular complications has been well documented, but some clinical studies suggest that certain antidiabetic drugs may increase cardiovascular risk, despite being effective in lowering blood glucose levels in type 2 DM. For this reason, in order to be approved, new antidiabetic agents are required to demonstrate cardiovascular safety in large randomized, controlled trials. When choosing the appropriate treatment strategy for patients with type 2 DM who are at high cardiovascular risk, not only the glucose-lowering effects, but also the overall pleiotropic effects and cardiovascular safety of the drug should be taken into consideration.

Key words: Cardiovascular disease, Diabetes mellitus, Heart failure, Hypoglycemic agents

Βιβλιογραφία

- ROSENSTOCK J, MARX N, KAHN SE, ZINMAN B, KASTELEIN JJ, LACHIN JM ET AL. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: Rationale for the active-comparator CAROLINA trial. *Diab Vasc Dis Res* 2013, 10:289–301
- GERSTEIN HC, MILLER ME, ISMAIL-BEIGI F, LARGAY J, McDONALD C, LOCHNAN HA ET AL. Effects of intensive glycaemic control on is-

- chaemic heart disease: Analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial. *Lancet* 2014, 384:1936–1941
3. CONTROL GROUP, TURNBULL FM, ABRAIRA C, ANDERSON RJ, BYINGTON RP, CHALMERS JP ET AL. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009, 52:2288–2298
 4. NISSEN SE, WOLSKI K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007, 356:2457–2471
 5. GOLDFINE AB. Assessing the cardiovascular safety of diabetes therapies. *N Engl J Med* 2008, 359:1092–1095
 6. BAILEY CJ. Interpreting adverse signals in diabetes drug development programs. *Diabetes Care* 2013, 36:2098–2106
 7. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim. EMA, London, 2010. Available at: http://ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/09/news_detail_001119.jsp (accessed 24.5.2016)
 8. WOODCOCK J, SHARFSTEIN JM, HAMBURG M. Regulatory action on rosiglitazone by the US Food and Drug Administration. *N Engl J Med* 2010, 363:1489–1491
 9. DORMANDY JA, CHARBONNEL B, ECKLAND DJ, ERDMANN E, MASSI-BENEDETTI M, MOULES IK 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2005, 366:1279–1289
 10. KERNAN WN, VISCOLI CM, FURIE KL, YOUNG LH, INZUCCHI SE, GORMAN M ET AL. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016, 374:1321–1331
 11. LINCOFF AM, WOLSKI K, NICHOLLS SJ, NISSEN SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007, 298:1180–1188
 12. SCIRICA BM, BHATT DL, BRAUNWALD E, STEG PG, DAVIDSON J, HIRSHBERG B ET AL. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013, 369:1317–1326
 13. WHITE WB, CANNON CP, HELLER SR, NISSEN SE, BERGENSTAL RM, BAKRIS GL ET AL. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013, 369:1327–1335
 14. McMURRAY J. Effect of vildagliptin on left ventricular function in patients with type 2 diabetes and congestive heart failure. Paper presented at Heart Failure Congress 2013, Lisbon, 2013
 15. BHATT DL, CAVENDER MA. Do dipeptidyl peptidase-4 inhibitors increase the risk of heart failure? *JACC Heart Fail* 2014, 2:583–585
 16. WU S, HOPPER I, SKIBA M, KRUM H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular outcomes: Meta-analysis of randomized clinical trials with 55,141 participants. *Cardiovasc Ther* 2014, 32:147–158
 17. GREEN JB, BETHEL MA, ARMSTRONG PW, BUSE JB, ENGEL SS, GARG J ET AL. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015, 373:232–242
 18. PFEFFER MA, CLAGGETT B, DIAZ R, DICKSTEIN K, GERSTEIN HC, KØBER LV ET AL. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015, 373:2247–2257
 19. MARSO SP, DANIELS GH, BROWN-FRANSENSEN K, KRISTENSEN P, MANN JF, NAUCK MA ET AL. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016, 375:311–322
 20. ZINMAN B, WANNER C, LACHIN JM, FITCHETT D, BLUHMKI E, HANTEL S ET AL. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015, 373:2117–2128
 21. RAJASEKERAN H, LYTVYN Y, CHERNEY DZ. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: The emerging role of natriuresis. *Kidney Int* 2016, 89:524–526
 22. MUDALIAR S, ALLOJU S, HENRY RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPAREG OUTCOME Study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016, 39:1115–1122
 23. INZUCCHI SE, ZINMAN B, WANNER C, FERRARI R, FITCHETT D, HANTEL S ET AL. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: Proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015, 12:90–100
- Corresponding author:*
 A. Papazafiropoulou, 1 Zanni & Afentouli street, GR-185 36 Pireus, Greece
 e-mail: pathan@ath.forthnet.gr