



Nové požadavky na zajištění kardiovaskulárně bezpečné léčby pacientů s diabetem 2. typu

Kardiovaskulární onemocnění jsou hlavní příčinou úmrtí diabetiků. Diabetes mellitus je sám o sobě kardiovaskulárním rizikovým faktorem, a navíc je pro něj typický současný výskyt dalších rizikových faktorů (dyslipidemie, prokoagulačního stavu, inzulinové rezistence, hypertenze, hyperurikemie). Vedení léčby diabetu musí být vždy komplexní, a to zejména u pacientů s průvodním kardiovaskulárním onemocněním. Vyžaduje těsnou spolupráci kardiologa s diabetologem, specifické a přísně individualizované cíle léčby s plným využitím nových terapeutických možností s důrazem na volbu účinných, ale zároveň také kardiovaskulárně bezpečných léků.

Tomuto tématu se věnoval cyklus seminářů s názvem „Reálná terapie diabetu není protikladem správné volbě antidiabetik“, které proběhly na přelomu února a března.

Na pražském semináři zazněly přednášky prof. MUDr. Milana Kvapila, CSc., MBA (Interní klinika 2. LF UK a FN Motol), prof. MUDr. Jindřicha Špinara, CSc., FESC (Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno), doc. MUDr. Martina Prázného, Ph.D. (III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha) a doc. MUDr. Emila Martinky, Ph.D. (Národní endokrinologický a diabetologický ústav n. o. Lubochňa, Slovenská republika).

Semináře uspořádaly Diabetologické centrum Interní kliniky FN Motol a 2. LF UK a Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno pod záštitou České diabetologické společnosti ČLS JEP za podpory Diabetické asociace ČR a Akademie postgraduálního vzdělávání v medicíně.

Diabetici jsou stále častěji léčeni inhibitory DPP-4, dlouhodobě působícími inzuliny a statiny

Prof. Kvapil věnoval svoji přednášku výsledkům nejnovějších analýz týkajících se výskytu diabetu a jeho léčby v ČR. Prevalence diabetu v ČR stoupá, a to nejen z důvodu stárnutí populace. Ve věku 56–70 let trpí některou z forem diabetu zhruba 20 % osob. Osobní zkušenost s výskytem diabetu ve svém nejbližším okolí má více než třetina Čechů. Celkem 96 % české populace se domnívá, že diabetes je závažné onemocnění a diabetici a jejich příbuzní vnímají tuto závažnost ještě výrazněji.

Cílem léčby diabetu je snížení rizika komplikací samotného onemocnění, snížení rizika komplikací terapie a snížení rizika úmrtí. Vývoj hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) ve studii Valetudo (Vnitř Lék 2015;61(1):81–83) ukázal několik vrcholů tohoto parametru dlouhodobé kompenzace glykemie v průběhu prvních let antidiabetické léčby. Vrcholy pravděpodobně odpovídají okamžikům, kdy je zahájena nová antidiabetická terapie. Z toho vyplývá, že pacienti „čekají“ na dosažení určité hodnoty HbA_{1c}, aby mohli dostat účinnější a bezpečnější moderní léčbu.

Analýza dat VZP o léčbě diabetu v ČR za období 2010–2013 ukázala **setrvalý nárůst počtu pacientů léčených metforminem, stabilní počet pacientů s předepsanými deriváty sulfonylurey, nárůst užívání nových antidiabetik o 97 % a také stoupající preskripci dlouhodobě účinných inzulinů.**

Využívání nových antidiabetik, zejména inhibitorů dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP-4), bude vzhledem k jejich výhodám pravděpodobně dále stoupat. **Inhibitory DPP-4** prokázaly dobrou antihyperglykemickou účinnost bez zvýšení rizika hypoglykemie (Diabetes Care 2003;26:3080–3086) a bez nárůstu tělesné hmotnosti. Dnes jde navíc již o léky ověřené praxí, s velmi dobrou compliance, které jsou vhodné do kombinace s metforminem. Všechny možnosti antidiabetické léčby nejsou vyčerpány ani z hlediska **využívání dlouhodobých inzulinů.** Za dveřmi stojí nové přípravky: inzulin degludec prokázal účinnost na snížení glykemie srovnatelnou s inzulinem glarginem, a navíc o 43 % nižší riziko potvrzené noční hypoglykemie (Diabet Med 2013;30:1298–1304). Nižšího rizika hypoglykemií v porovnání s inzulinem glarginem dosáhl i vyvíjený pegylovaný inzulin LY2605541 (Diabetes Care 2014;37:659–665).

Pokud se týká kardiovaskulárních léčivých přípravků, které užívají diabetici sledovaní pouze u diabetologa, ukazují údaje VZP z let 2010–2013 stoupající trend podávání hypolipidemik. Hypolipidemika užívá téměř 60 % těchto pacientů, přičemž v naprosté většině jde o **statiny.** Absolutně i relativně se zvyšuje počet diabetiků léčených atorvastatinem, rosuvastatinem a ezetimibem a snižuje se počet nemocných léčených fibráty nebo simvastatinem. To je spolu s více než 70% a stoupajícím podáváním inhibitorů systému renin-angiotensin (RAS) u diabetiků pro kardiologů příznivé zjištění.

Alogliptin – novinka mezi inhibitory DPP-4

S výsledky studií s alogliptinem seznámil účastníky semináře **doc. Prázný.** Alogliptin u diabetiků 2. typu významně zvyšuje koncentraci peptidu 1 podobného glukagonu (GLP-1) a snižuje koncentraci glukagonu (Diabetologia 2012;55:915–925). Tohoto účinku dosahuje **inhibicí DPP-4, která přetrvává po dobu 24 hodin** (Clin Ther 2008;30:499–512).

Alogliptin je účinný a **vysoce selektivní inhibitor DPP-4.** Má více než 10 000krát vyšší selektivitu k DPP-4 než k jiným příbuzným enzymům. Alogliptin prokázal *in vitro* 14 000krát vyšší selektivitu k DPP-4 než k DPP-8 nebo DPP-9 (obr.1), což jsou enzymy ovlivňující i jiné biologické funkce (imunitu, funkce svalstva, srdce aj.) (Drug Des Devel Ther 2013;7:989–1001).

Klinické studie prokázaly, že **alogliptin přidáný k metforminu významně snižuje HbA_{1c}** v porovnání s přidáním placeba k metforminu. Po přidání alogliptinu byl prokázán rychlý nástup účinku a setrvalý pokles hodnot HbA_{1c}.

(Int J Clin Pract 2009;63:46–55). Při léčbě alogliptinem v kombinaci s metforminem se rychle zlepšila glykemie nalačno. Významné snížení HbA_{1c} v porovnání s placebem vykázal alogliptin také **v kombinaci s glibenclamidem a s inzulinem** (Diabetes Obes Metab 2009;11:167–176 a 1145–1152). Další výsledky prokázaly, že **alogliptin v kombinaci s pioglitazonem** zlepšuje kompenzaci diabetu lépe než každý z těchto léků v monoterapii (Diabetes Care 2010;33:2406–2408) a pokles HbA_{1c} je po přidání alogliptinu dlouhodobě větší než při navýšení dávky pioglitazonu (Diabetes Obes Metab 2011;13:1088–1096).

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost alogliptinu v dávce 12,5 mg nebo 25 mg ve srovnání s glipizidem byla hodnocena při dvouleté kombinované léčbě s metforminem **ve studii ENDURE** zahrnující 2 639 diabetiků. Výsledky prezentované na 74. kongresu American Diabetes Association (ADA) v roce 2013 (poster 66-LB) ukázaly **non-inferioritu obou dávek alogliptinu vůči glipizidu se setrvalým účinkem na pokles HbA_{1c}, přičemž rozdíl mezi vyšší dávkou alogliptinu a glipizidem byl statisticky signifikantní ve prospěch inhibitoru DPP-4**. Při léčbě alogliptinem plus metforminem bylo dosaženo statisticky významného **rozdílu v tělesné hmotnosti** ve srovnání s léčbou glipizidem plus metforminem. **Výskyt hypoglykemických příhod byl nižší** ve skupině s alogliptinem oproti skupině s glipizidem. Výsledky byly podobné **i u starších pacientů** (Diabetes Obes Metab 2013;15:906–914). Souhrnná analýza všech pacientů léčených alogliptinem ukázala **dobrou profíl snášenlivosti** a výskyt nežádoucích účinků srovnatelný s placebem (EASD 2012, abstrakt 839-P). **Alogliptin mohou užívat i pacienti s poškozením renálních funkcí**, u středně těžké a těžké renální insuficience je nutná úprava dávky.

Diabetik 2. typu s kardiovaskulárním onemocněním z pohledu kardiologa

Kardiovaskulární (KV) komplikace jsou **hlavní příčinou mortality pacientů s diabetem 2. typu** (N Engl J Med

2009;360:129–139). V současnosti máme v diabetologii více skupin léků a ve většině z nich je zastoupeno několik konkrétních léčivých přípravků. Je třeba si uvědomit, že i když mají léky v rámci jedné lékové skupiny stejný mechanismus účinku, mohou se významně lišit v celkové účinnosti i bezpečnosti. Z tohoto důvodu vydal v roce 2008 americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) směrnici, která požaduje u nových antidiabetik studie dokládající kardiovaskulární bezpečnost, přičemž přístup FDA je takový, že veškerá antidiabetika se považují z kardiovaskulárního hlediska za poškozující, není-li prokázán opak. I v kontextu těchto požadavků FDA **prof. Špinar** podrobně analyzoval rozdíly v rámci jednotlivých lékových skupin.

Kromě jiného se věnoval i skupině derivátů sulfonylurey. Jak doložil, **deriváty sulfonylurey, u nichž bylo prokázáno zvýšení výskytu srdečního selhání o 24 % v porovnání s metforminem, jsou zcela nevhodné** u diabetiků se srdečním selháním (Diabetes Care 2005;28:2345–2351).

Prof. Špinar také poukázal na významné odlišnosti v rámci lékové skupiny thiazolidindionů (rosiglitazon a pioglitazon).

Rosiglitazon byl v metaanalýze 42 studií spojen s významným zvýšením rizika vzniku infarktu myokardu (IM) a úmrtí z KV příčin (N Engl J Med 2007;356:2457–2471).

Pioglitazon ve studii PROactive naopak prokázal 10% snížení složeného KV parametru v porovnání s placebem (Lancet 2005;366:1279–1289). Protože se jedná o nepřímé srovnání, byla provedena studie přímo porovnávající pioglitazon s rosiglitazonem. Tato studie prokázala významně vyšší výskyt chronického srdečního selhání (o 13 %) a vyšší riziko úmrtí (o 15 %) při podávání rosiglitazonu oproti pioglitazonu (Am Fam Physician 2009;80(10):1165–1166). Také populační kohortová studie s téměř 40 000 pacienty prokázala o 5,3 % nižší riziko chronického srdečního selhání a o 6,9 % nižší mortalitu u pioglitazonu v porovnání s rosiglitazonem ($p < 0,001$) (BMJ 2009;339:b2942). Přehled publikované literatury nakonec potvrdil, že pioglitazon může snižovat kardiovaskulární riziko diabetiků 2. typu (Vasc Health Risk Manag 2013;9:429–433).

Parametry	Sitagliptin	Vildagliptin	Saxagliptin	Alogliptin	Linagliptin
Farmakodynamika					
<i>In vitro</i> DPP-4 inhibice (IC ₅₀ v nM)	19	62	50	24	1
DPP-4 selektivita (vs. DPP-8 a DPP-9)	> 2 600	< 100	< 100	> 14 000	> 10 000
Farmakokinetika					
Perorální biodostupnost (%)	87	85	75	70	30
Rozložení objemu (l)	198	71	151	300	368–918
Frakce vázaná na proteiny (%)	38	9,3	< 10	20	70
Biologický poločas (t _{1/2}) (h)	8–14	2–3	2,2–3,8	12,4–21,4	120–184
Vylučování játry (%)	13	4,5	22	13	85
Vylučování ledvinami (%)	87	85	75	76	5
Podíl vyloučen nezměněn (%)	79	23	24	95	~90
Substrát pro CYP3A4/5	Nízký	Ne	Ano	Ne	Ne
Vzájemné působení léčiv	Není známo	Není známo	Induktory a inhibitory CYP3A4/5	Není známo	Není známo

Obr. 1 – Alogliptin byl *in vitro* selektivnější inhibitor DPP-4 než ostatní gliptiny (Drug Des Devel Ther 2013;7:989–1001). Selektivnější versus DPP-8 a DPP-9; selektivita měřena jako IC₅₀: nM ± SEM.

CYP – cytochrom P450; DPP – dipeptidylpeptidáza; IC₅₀ – 50% maximální inhibiční koncentrace; nM – nanomolární; SEM – standardní chyba.



Další lékovou skupinou, které byla z pohledu kardiovaskulární bezpečnosti věnována pozornost, byly inhibitory DPP-4. V této lékové skupině jsou v současné době k dispozici data z **ukončených studií hodnotících kardiovaskulární bezpečnost s alogliptinem (EXAMINE) a saxagliptinem (SAVOR-TIMI 53)**.

Studie SAVOR-TIMI 53 (N = 16 492) prokázala srovnatelný výskyt úmrtí z KV příčin, jakož i nefatálních infarktů myokardu (IM) a ischemických cévních mozkových příhod (CMP) během 2,1 roku (medián) léčby u diabetiků léčených saxagliptinem nebo placebem (N Engl J Med 2013;10:1056). Nicméně v následné subanalýze studie SAVOR byl prokázán statisticky významně **vyšší výskyt hospitalizací pro srdeční selhání u saxagliptinu** ($p = 0,007$). Tato skutečnost je pro praxi velmi alarmující, a to z toho důvodu, že úmrtnost pacientů hospitalizovaných pro srdeční selhání dosahuje během prvního roku 50 %.

Také ve studii EXAMINE (N = 5 380) u pacientů s diabetem 2. typu léčených **alogliptinem nebyl během 18 měsíců (medián) léčby zjištěn vyšší výskyt závažných KV příhod (kompozitní primární endpoint MACE: KV úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda), ani vyšší celková mortalita než ve skupině s placebem**. Podrobnější analýza potvrdila, že ke zvýšení KV rizika (MACE) nedošlo při léčbě alogliptinem ani u pacientů bez anamnézy srdečního selhání, ani u pacientů s anamnézou srdečního selhání při zařazení do studie (Lancet 2015, Mar 9, [Epub ahead of print]).

Jak shrnul prof. Špinar, **alogliptinem mohou být léčeni také diabetici se srdečním selháním**.

Zkušenosti s podáváním alogliptinu v klinických studiích pacientům s městnavým srdečním selháním funkční třídy III a IV podle New York Heart Association (NYHA)

jsou omezené a u těchto pacientů je nutné postupovat s opatrností.

Studie SAVOR-TIMI 53 a studie EXAMINE prokázaly významné rozdíly ve skupině inhibitorů DPP-4 v KV bezpečnosti. Důvody častějšího výskytu srdečního selhání můžeme, jak zmínil prof. Špinar, hledat v různých **selektivně jednotlivých inhibitorů DPP-4** k jednotlivým DPP enzymům (obr. 1). Méně selektivní inhibitory DPP-4 mohou ovlivňovat i další enzymy DPP, jako je DPP-9, což může mít za následek zvýšené odbourávání natriuretických peptidů, které mají přirozené kardioprotektivní účinky. Tímto mechanismem tak může docházet ke ztrátě schopnosti bránit se vzniku srdečního selhání. Navíc méně selektivní inhibitory DPP-4 ovlivňují také substanci P, což zejména v kombinaci s inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin (ACE) může spustit kaskádu dějů způsobujících rozvoj angioedému.

Na závěr se prof. Špinar věnoval také lékové skupině inhibitorů sodíko-glukózových transportérů (SGLT-2). Ačkoliv mohou tyto nedávno registrované léky být v budoucnu s ohledem na svůj mechanismus účinku značným přínosem v léčbě diabetu, v současné době nejsou k dispozici data o jejich KV bezpečnosti, a je tedy vhodné k nim přistupovat obezřetně a počkat, až budou provedeny klinické studie se zaměřením na kardiovaskulární bezpečnost.

Svoji přednášku prof. Špinar uzavřel konstatováním, že s ohledem na dostupná data je v současné době potřeba volit v léčbě diabetu 2. typu takové lékové kombinace, které vedou nejenom k poklesu glykovaného hemoglobinu, ale zajistí také kontrolu krevního tlaku a léčbu dyslipidemie. Takovou kardiovaskulárně bezpečnou kombinací je léčba diabetu 2. typu metforminem a selektivním inhibitorem DPP-4 s inhibitorem ACE a statinem.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová