

Ἡ καρδιαγγειακὴ ἀσφάλεια τῶν νεότερων ἀντιδιαβητικῶν φαρμάκων. Δεδομένα ἀπὸ τυχαιοποιημένες μελέτες.

Κωνσταντῖνος Ζ. Κίτσιος

Παθολόγος-Διαβητολόγος, Ἐπιμελητὴς Β' ΕΣΥ, Β' Παθολογικὴ Κλινικὴ Α.Π.Θ. καὶ Διαβητολογικὸ Κέντρο, «Ἴπποκράτειο» Γ.Ν.Θ.

Εἰσαγωγή

Τὰ καρδιαγγειακὰ νοσήματα ἀποτελοῦν τὴν πρώτη αἰτία θανάτου σὲ ἀσθενεῖς μὲ Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ)¹. Μὲ ἀφορμὴ τὴ μεταανάλυση τοῦ Nissen, ποὺ ἔδειξε ὅτι ἡ ροσιγλιταζόνη αὐξάνει τὸν κίνδυνο ὀξέος ἐμφράγματος τοῦ μυοκαρδίου, οἱ ρυθμιστικὲς ἀρχὲς φαρμάκου θεωροῦν ἐπιβεβλημένη τὴν τεκμηρίωση τῆς καρδιαγγειακῆς ἀσφάλειας τῶν νεότερων ἀντιδιαβητικῶν φαρμάκων μέσα ἀπὸ τυχαιοποιημένες καὶ κατάλληλα σχεδιασμένες γιὰ τὸ σκοπὸ αὐτὸ κλινικὲς μελέτες.^{2,3} Οἱ ἀγωνιστὲς τοῦ ὑποδοχέα τοῦ πεπτιδίου-1 δίκην γλουκαγόνου (**GLP-1RA**), οἱ ἀναστολεῖς τοῦ ἰσοενζύμου 4 τῆς διπεπτιδυλοπεπτιδάσης (**DPP-4 inhibitors**) καὶ οἱ ἀναστολεῖς τοῦ συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου τύπου 2 στὸ ἐγγὺς ἐσπειραμένο νεφρικὸ σωληνάριο (**SGLT-2 inhibitors**) ἀποτελοῦν τὶς τρεῖς νεότερες κατηγορίες ἀντιδιαβητικῶν φαρμάκων. Ἀποτελέσματα μεγάλων, τυχαιοποιημένων κλινικῶν δοκιμῶν καρδιαγγειακῆς ἀσφάλειας ἀντιπροσώπων τῶν ἀνωτέρω κατηγοριῶν ἔχουν πρόσφατα δημοσιευτεῖ καὶ ἀποτελοῦν τὸ ἀντικείμενο τῆς παρούσας ἀνασκόπησης.

GLP-1RA: λιραγλουτίδη, λιξιसेνατίδη, σεμαγλουτίδη

Ἡ καρδιαγγειακὴ ἀσφάλεια τῆς λιραγλουτίδης μελετήθηκε στὴν τυχαιοποιημένη, πολυκεντρικὴ, διπλὰ τυφλὴ, ἐλεγχόμενη μὲ εἰκονικὸ φάρμακο μελέτη LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular

Outcome Results).⁴ Σὲ αὐτὴν 9.340 ἀσθενεῖς ὑψηλοῦ καρδιαγγειακοῦ κινδύνου τυχαιοποιήθηκαν νὰ λάβουν λιραγλουτίδη, σὲ βαθμιαία τιτλοποιούμενη δόση 1.8mg ὑποδορίως, μιὰ φορὰ ἡμερησίως ἢ εἰκονικὸ φάρμακο ὡς προσθήκη στὴν ἤδη λαμβανόμενη ἀντιδιαβητικὴ τους ἀγωγή. Κριτήρια ἔνταξης στὴ μελέτη ἦταν ἡλικία ≥ 50 ἐτῶν καὶ γνωστὸ ἱστορικὸ ἐνὸς τουλάχιστον ἐκ τῶν κατωτέρω: Νόσου Στεφανιαίων Ἀρτηριῶν (ΝΣΑ), Ἀγγειακοῦ Ἐγκεφαλικοῦ Ἐπεισοδίου (ΑΕΕ), Περιφερικῆς Ἀρτηριακῆς Νόσου (ΠΑΝ) μὲ στένωση $\geq 50\%$, Χρόνιας Νεφρικῆς Νόσου (ΧΝΝ) σταδίου III ἢ μεγαλύτερου, Καρδιακῆς Ἀνεπάρκειας (ΚΑ) σταδίου II-III κατὰ NYHA ἢ ἡλικία ≥ 60 ἐτῶν καὶ παρουσία τουλάχιστον ἐνὸς ἐκ τῶν κατωτέρω παραγόντων καρδιαγγειακοῦ κινδύνου: ὑπέρταση μὲ ὑπερτροφία τῆς ἀριστερῆς κοιλίας, συστολικὴ ἢ διαστολικὴ δυσλειτουργία τῆς ἀριστερῆς κοιλίας, σφυροβραχιόνιος δείκτης (ABI) <0.9 , μικρολευκωματινουρία ἢ λευκωματουρία. Τὸ πρωτεῦον καταληκτικὸ σημεῖο ἦταν ἡ σύνθεση θανάτου ἀπὸ καρδιαγγειακὰ αἷτια, μὴ θανατηφόρου ἐμφράγματος μυοκαρδίου, συμπεριλαμβανομένου τοῦ σιωπηροῦ, καὶ μὴ θανατηφόρου ΑΕΕ. Στὰ δευτερεύοντα καταληκτικὰ σημεῖα συμπεριλήφθησαν τὸ πρωτεῦον καταληκτικὸ σημεῖο, διευρυμένο μὲ τὴν ἀνάγκη στεφανιαίας ἐπαναιμάτωσης καὶ νοσηλείας γιὰ ἀσταθῆ στηθάγχη ἢ ΚΑ, ὁ θάνατος ἀπὸ κάθε αἰτία, ἡ σύνθεση νεφροπάθειας καὶ ἀμφιβληστροειδοπάθειας (ἐκβάσεις μικροαγγειοπάθειας), τὰ νεοπλάσματα καὶ ἡ παγκρεατίτιδα. Ἡ διάμεση διάρκεια παρακολούθησης

ήταν 3.8 έτη. Η λιραγλουτίδη συγκρινόμενη με το εικονικό φάρμακο μείωσε σημαντικά τον σχετικό κίνδυνο για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο κατά 13% [Hazard Ratio, 0.87 (95% CI, 0.78-0.97)], $p=0.01$, μειώνοντας σημαντικά κατά 22% τον σχετικό κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια [HR, 0.78 (95% CI, 0.66-0.93)], $p=0.007$. Η επίπτωση των μη θανατηφόρων έμφραγμάτων του μυοκαρδίου, των μη θανατηφόρων ΑΕΕ και της νοσηλείας για ΚΑ δεν διαφοροποιήθηκε μεταξύ λιραγλουτίδης και εικονικού φαρμάκου. Ο σχετικός κίνδυνος θανάτου από κάθε αιτία ήταν σημαντικά μειωμένος κατά 15% στην ομάδα της λιραγλουτίδης [HR, 0.85 (95% CI, 0.74-0.97)], $p=0.02$, γεγονός που οφείλεται στη σημαντική μείωση των θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια. Επιπλέον, η λιραγλουτίδη μείωσε σημαντικά την εξέλιξη της μικρολευκωματινουρίας σε λευκωματουρία, ενώ αριθμητικά περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της λιραγλουτίδης παρουσίασαν άμφιβληστροειδοπάθεια (ανάγκη για φωτοπηξία, ανάγκη για ένδοφθάλμια θεραπεία με αντι-VEGF, ένδοϋαλοειδική αίμορραγία ή τύφλωση σχετιζόμενη με το ΣΔ) σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, χωρίς ωστόσο η διαφορά αυτή να άγγιζει τη στατιστική σημαντικότητα. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή του φαρμάκου της μελέτης ήταν σημαντικά περισσότερες στην ομάδα της λιραγλουτίδης [444 ασθενείς (9.5%)] έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου [339 ασθενείς (7.3%)], $p<0.001$ με προεξάρχουσες αυτές από το γαστρεντερικό σύστημα (ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, ανορεξία, κοιλιακή δυσφορία). Δεν υπήρξε διαφοροποίηση μεταξύ των δύο ομάδων στην επίπτωση της παγκρεατίτιδας, του παγκρεατικού καρκίνου, του μυελώδη καρκίνου του θυρεοειδούς, καθώς και οποιασδήποτε άλλης νεοπλασίας.

Η καρδιαγγειακή ασφάλεια ενός άλλου GLP-1RA, της λιξισενατίδης, διερευνήθηκε σε μια μεγάλη, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, κλινική μελέτη με την ονομασία ELIXA (Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome).⁵ Στη μελέτη αυτή 6.068 ασθενείς με ΣΔ2 και ιστορικό Όξέος Στεφανιαίου Συμβάματος (ΟΣΣ) τους τελευταίους 6 μήνες τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν λιξισενατίδη, σε προοδευτικά τιτλοποιούμενη

δόση 20mg ύποδορως μία φορά την ημέρα ή εικονικό φάρμακο, ως προσθήκη στην αντιδιαβητική αγωγή που ήδη λάμβαναν. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η σύνθεση θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρου έμφραγματος μυοκαρδίου, μη θανατηφόρου ΑΕΕ και νοσηλείας για άσταθη στηθάγχη. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συμπεριελήφθησαν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο διευρυμένο με την ανάγκη νοσηλείας για ΚΑ, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο διευρυμένο με την ανάγκη νοσηλείας για ΚΑ και την ανάγκη στεφανιαίας επαναμιάτωσης, καθώς και ο θάνατος από κάθε αιτία και ξεχωριστά οι επιμέρους συνιστώσες των καταληκτικών σημείων. Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών της μελέτης ήταν 25 μήνες. Σε ό,τι αφορά το πρωτεύον και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, η λιξισενατίδη φάνηκε να είναι μη κατώτερη του εικονικού φαρμάκου, χωρίς όμως να δείξει ανωτερότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Με άλλα λόγια, από τα δεδομένα της ELIXA φαίνεται πως η λιξισενατίδη έχει μια ουδέτερη επίδραση στα καρδιαγγειακά συμβάματα. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, που οδήγησαν στη διακοπή του φαρμάκου της μελέτης, ήταν σημαντικά περισσότερες στην ομάδα της λιξισενατίδης [347 ασθενείς (11.4%)] έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου [217 ασθενείς (7.2%)], $p<0.001$ με προεξάρχουσες αυτές από το γαστρεντερικό σύστημα (ναυτία, έμετος). Δεν υπήρξε διαφοροποίηση μεταξύ των δύο ομάδων στην επίπτωση της παγκρεατίτιδας και του παγκρεατικού καρκίνου.

Πρόσφατα, δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης καρδιαγγειακής ασφάλειας ενός νεότερου, εβδομαδιαίου GLP-1RA, της σεμαγλουτίδης.⁶ Στην πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη SUSTAIN-6, 3.297 ασθενείς με ΣΔ2 τυχαιοποιήθηκαν σε 4 ομάδες, για να λάβουν σεμαγλουτίδη σε δόσεις 0.5mg και 1.0mg ύποδορως, μία φορά την εβδομάδα ή ανάλογου όγκου εικονικό φάρμακο, ως προσθήκη στην ήδη λαμβανόμενη αντιδιαβητική αγωγή. Τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού στη μελέτη, όπως επίσης το πρωτεύον και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, ήταν ίδια με την αντίστοιχη μελέτη της λιραγλουτίδης

(LEADER). Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών της μελέτης ήταν 2.1 έτη. Η σεμαγλουτίδη, συγκρινόμενη με το εικονικό φάρμακο, μείωσε σημαντικά το σχετικό κίνδυνο για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο κατά 26% [Hazard Ratio, 0.74 (95% CI, 0.58-0.95)], $p=0.02$, μειώνοντας σημαντικά κατά 39% το σχετικό κίνδυνο μη θανατηφόρου ΑΕΕ [HR, 0.61 (95% CI, 0.38-0.99)], $p=0.04$. Η επίπτωση των θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια, των θανάτων από οποιαδήποτε αίτια, των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και της νοσηλείας για ΚΑ, δεν διαφοροποιήθηκε μεταξύ σεμαγλουτίδης και εικονικού φαρμάκου. Τα αποτελέσματα, σε ό,τι αφορά τις καρδιαγγειακές εκβάσεις, ήταν παρόμοια και με τις δύο δόσεις της σεμαγλουτίδης. Επιπλέον, η σεμαγλουτίδη μείωσε σημαντικά την επίπτωση νέας ή την επιδείνωση προϋπάρχουσας διαβητικής νεφροπάθειας, ενώ σημαντικά περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της σεμαγλουτίδης παρουσίασαν άμφιβληστροειδοπάθεια (ανάγκη για φωτοπηξία, ανάγκη για ένδοφθάλμια θεραπεία με αντι-VEGF, ένδοϋαλοειδική αιμορραγία ή τύφλωση σχετιζόμενη με τον ΣΔ) (HR, 1.76; 95% CI, 1.11-2.78; $p=0.02$). Οί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, που οδήγησαν στη διακοπή του φαρμάκου της μελέτης, ήταν σημαντικά περισσότερες με τη σεμαγλουτίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου, με προεξάρχουσες αυτές από το γαστρεντερικό σύστημα. Δεν υπήρξε ωστόσο διαφοροποίηση στην επίπτωση της παγκρεατίτιδας, του παγκρεατικού καρκίνου, του μυελώδη καρκίνου του θυρεοειδούς, καθώς και οποιασδήποτε άλλης νεοπλασίας.

SGLT-2 inhibitors: έμπαγλιφλοζίνη

Στη μελέτη EMPA-REG, 7.020 ασθενείς με ΣΔ2 και έγκαιρα διαγνωσμένη καρδιαγγειακή νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν έμπαγλιφλοζίνη σε δόση 10mg και 25mg ή εικονικό φάρμακο ως προσθήκη στην αντιδιαβητική αγωγή που ήδη λάμβαναν.⁷ Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η σύνθεση θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρου εμφράγματος μυοκαρδίου και μη θανατηφόρου ΑΕΕ, ενώ το δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν το πρωτεύον με επιπλέον την ανάγκη νοσηλείας για άσταθη στηθάγχη. Μετά από διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 3.1 έτη, η έμπαγλιφλοζίνη φάνηκε να μειώνει κατά 38%

τόν σχετικό κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια (3.7% vs 5.9%; HR, 0.62; 95% CI, 0.49 to 0.77; $p<0.001$) κατά 32% τον σχετικό κίνδυνο θανάτου από οποιαδήποτε αίτια (5.7% vs 8.3%; HR, 0.68; 95% CI, 0.57 to 0.82; $p<0.001$) και κατά 35% το σχετικό κίνδυνο νοσηλείας για ΚΑ (2.7% vs 4.1%; HR, 0.65; 95% CI, 0.50 to 0.85; $p=0.002$). Τα αποτελέσματα, σε ό,τι αφορά τις παραπάνω εκβάσεις, ήταν παρόμοια και με τις δύο δόσεις της έμπαγλιφλοζίνης. Η επίπτωση των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και των μη θανατηφόρων ΑΕΕ δεν διαφοροποιήθηκε μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν έμπαγλιφλοζίνη και εικονικό φάρμακο, ενώ οί λοιμώξεις των έξω γεννητικών οργάνων ήταν σημαντικά περισσότερες στους ασθενείς υπό έμπαγλιφλοζίνη.

DPP-4 inhibitors: σιταγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη, αλογλιπτίνη

Η καρδιαγγειακή ασφάλεια της σιταγλιπτίνης μελετήθηκε σε μια μεγάλη, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με την ονομασία TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin).⁸ Στη μελέτη αυτή 14.671 ασθενείς με ΣΔ2 και ιστορικό ΝΣΑ, ισχαιμικού ΑΒΕ ή ΠΑΝ τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν σιταγλιπτίνη ή εικονικό φάρμακο, ως προσθήκη στην αντιδιαβητική αγωγή που ήδη έλαμβαναν. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν ο συνδυασμός θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρου εμφράγματος μυοκαρδίου, μη θανατηφόρου ΑΕΕ και νοσηλείας για άσταθη στηθάγχη. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συμπεριλήφθηκαν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, έξαιρουμένης της νοσηλείας για άσταθη στηθάγχη, κάθε μια από τις επιμέρους συνιστώσες του σύνθετου καταληκτικού σημείου και η ανάγκη νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια. Μετά από διάμεση διάρκεια παρακολούθησης τριών ετών η σιταγλιπτίνη δεν διαφοροποιήθηκε σε σχέση με το εικονικό φάρμακο σε κανένα από τα προκαθορισμένα καταληκτικά σημεία. Τα αποτελέσματα της μελέτης κατέδειξαν τη μη κατωτερότητα της σιταγλιπτίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου ως προς τις καρδιαγγειακές εκβάσεις, τεκμηριώνοντας την καρδιαγγειακή ασφάλεια του φαρμάκου, αποτυγχάνοντας, ωστόσο, να αναδείξουν επιπλέον καρδιαγγειακό όφελος

από την αντιδιαβητική θεραπεία με τη σιταγλιπτίνη. Η ουδέτερη επίδραση της σιταγλιπτίνης στον καρδιαγγειακό κίνδυνο επιβεβαιώνει τα αποτελέσματα δύο άλλων DPP-4 αποκλειστών, της σαξαγλιπτίνης και της αλογλιπτίνης, ή καρδιαγγειακή ασφάλεια των οποίων μελετήθηκε σε δύο προγενέστερες τυχαιοποιημένες μελέτες.

Στη μελέτη SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis In Myocardial Infarction 53 Trial), 16.492 ασθενείς με ΣΔ2, ηλικίας άνω των 40 ετών, με ιστορικό ΝΣΑ, ισχαμικού ΑΕΕ ή ΠΑΝ ή ηλικίας άνω των 50 ετών και συνοδούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως Δυσλιπιδαιμία, Άρτηριακή Υπέρταση και κάπνισμα, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν σαξαγλιπτίνη ή εικονικό φάρμακο ως προσθήκη στην ύφιστάμενη αντιδιαβητική τους αγωγή.⁹ Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της διπλά τυφλής αυτής μελέτης ήταν ο συνδυασμός θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρου έμφράγματος μυοκαρδίου και μη θανατηφόρου ΑΕΕ. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συμπεριλήφθηκαν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο και επιπλέον ή ανάγκη νοσηλείας για ΚΑ, στεφανιαία επαναμιάτωση ή άσταθη στηθάγχη. Μετά από διάμεση διάρκεια παρακολούθησης δύο ετών ή σαξαγλιπτίνη δεν διαφοροποιήθηκε σε σχέση με το εικονικό φάρμακο τόσο ως προς το κύριο όσο και ως προς το δευτερεύον καταληκτικό σημείο. Ωστόσο, σημαντικά περισσότεροι ασθενείς, που λάμβαναν σαξαγλιπτίνη, χρειάστηκε να νοσηλευτούν για ΚΑ, συγκριτικά με εκείνους που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο (3.5% vs 2.8%; HR, 1.27; 95% CI, 1.07 to 1.51; p=0.007). Η SAVOR-TIMI 53 τεκμηρίωσε την ουδετερότητα της σαξαγλιπτίνης ως προς τις καρδιαγγειακές εκβάσεις, γέννησε, ωστόσο, ερωτηματικά σε ό,τι αφορά την επίδραση των DPP-4 αποκλειστών στην ΚΑ.

Ταυτόχρονα με τη δημοσίευση των δεδομένων καρδιαγγειακής ασφάλειας της σαξαγλιπτίνης δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης, πολυκεντρικής, διπλά τυφλής μελέτης EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care).¹⁰ Σε αυτή, 5.380 ασθενείς με ΣΔ2 και ιστορικό ΟΣΣ τους τελευταίους τρεις μήνες τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν αλογλιπτίνη ή εικονικό φάρμακο ως προ-

σθήκη στην ύφιστάμενη αντιδιαβητική αγωγή. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν ο συνδυασμός θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρου έμφράγματος μυοκαρδίου και μη θανατηφόρου ΑΕΕ. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συμπεριλήφθηκαν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο και επιπλέον ή ανάγκη επείγουσας στεφανιαίας επαναμιάτωσης εντός των πρώτων 24 ωρών νοσηλείας για άσταθη στηθάγχη, καθώς και έπιμέρους ο θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια και ο θάνατος από κάθε αίτια. Μετά από διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 18 μηνών καμιά διαφοροποίηση δεν παρατηρήθηκε μεταξύ αλογλιπτίνης και εικονικού φαρμάκου, ως προς τις προκαθορισμένες καρδιαγγειακές εκβάσεις. Έτσι, η EXAMINE φαίνεται να τεκμηριώνει την καρδιαγγειακή ασφάλεια της αλογλιπτίνης σε ασθενείς με ΣΔ2 και έγκυατεστημένη ΝΣΑ, χωρίς ωστόσο να προκύπτει κάποιο επιπλέον καρδιαγγειακό όφελος από τη χρήση της. Η νοσηλεία για ΚΑ δεν συμπεριλήφθηκε στα καταληκτικά σημεία της EXAMINE. Ωστόσο, σε post hoc ανάλυση των δεδομένων της μελέτης, η αλογλιπτίνη δεν φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο νοσηλείας για ΚΑ (3.1% vs 2.8%, HR, 1.07; 95% CI, 0.82 to 1.21).¹¹

Συζήτηση-Συμπεράσματα

Η διαθεσιμότητα ενός μεγάλου αριθμού αντιδιαβητικών φαρμάκων, τα τελευταία χρόνια, έχει αναδείξει την καρδιαγγειακή ασφάλεια ή και το ένδεχομένο καρδιαγγειακό όφελος ως ένα από τα μείζονα κριτήρια επιλογής φαρμακευτικής αγωγής στη σύγχρονη θεραπεία του ΣΔ2.

Από τα δεδομένα των πρόσφατων τυχαιοποιημένων μελετών καρδιαγγειακής ασφάλειας προκύπτει ότι η λιραγλουτίδη, ή σεμαγλουτίδη και η έμπαγλιφλοζίνη μειώνουν σημαντικά έπιμέρους συνιστώσες του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου. Από την άλλη πλευρά, ή λιξισενατίδη, ή σιταγλιπτίνη, ή σαξαγλιπτίνη και ή αλογλιπτίνη φαίνεται να έχουν ουδέτερη επίδραση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, γεγονός που τεκμηριώνει την ασφάλειά τους, αλλά θέτει υπό αμφισβήτηση οποιοδήποτε επιπλέον καρδιαγγειακό όφελος πέρα από την γλυκαιμική ρύθμιση που έπιτυγχάνουν.

Ωστόσο, ακόμα και μεταξύ των φαρμάκων με ευνοϊκή επίδραση στον καρδιαγγειακό κίνδυ-

νο αναδεικνύονται σημαντικές διαφοροποιήσεις ως προς τον τρόπο δράσης. Έτσι, η λιραγλουτίδη φαίνεται να μειώνει σημαντικά τους καρδιαγγειακούς θανάτους, όχι όμως και τα μη θανατηφόρα εμφράγματα και ΑΕΕ. Από την άλλη πλευρά, η σεμαγλουτίδη μειώνει σημαντικά τα μη θανατηφόρα ΑΕΕ, χωρίς να μειώνει τους θανάτους από καρδιαγγειακά αίτια ή τα μη θανατηφόρα εμφράγματα. Άξιοσημείωτο είναι, επίσης, το γεγονός ότι ο τρίτος εκπρόσωπος της κατηγορίας των GLP-1RA, η λιξισενατίδη, απέτυχε να δείξει οποιοδήποτε καρδιαγγειακό όφελος, κάτι που θέτει ασφαλώς προβληματισμούς ως προς τις πιθανές αιτίες.¹² Στη μελέτη ELIXA το σύνολο των συμμετεχόντων ασθενών είχαν εγκατεστημένη ΝΣΑ με πρόσφατο ΟΣΣ και λάμβαναν στατίνες, ενώ στη μελέτη LEADER μόνο το 72.4% των ασθενών είχε ιστορικό ΝΣΑ και αντίστοιχο ποσοστό λάμβανε στατίνες στην έναρξη της μελέτης. Η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών που λάμβαναν λιραγλουτίδη ήταν 3.8 έτη, ενώ η παρακολούθηση των ασθενών με λιξισενατίδη ήταν μόνο 25 μήνες. Από την άλλη πλευρά, η μείωση της HbA1c, του σωματικού βάρους και της συστολικής αρτηριακής πίεσης, που επιτεύχθηκε με τη λιραγλουτίδη, φάνηκε να υπερέχει των αντίστοιχων μειώσεων που επιτεύχθηκαν με τη λιξισενατίδη. Θα πρέπει, ωστόσο, να τονιστεί, ότι τόσο η LEADER όσο και η ELIXA δεν ήταν σχεδιασμένες για να καταδείξουν το υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα των GLP-1RA, αλλά την επίδρασή τους στον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Έντούτοις, διαφορές ως προς την υπογλυκαιμική δράση και τα δεδομένα ασφάλειας έχουν καταδειχθεί και σε μελέτες άμεσης σύγκρισης μεταξύ λιξισενατίδης και λιραγλουτίδης.¹³

Η έμπαγλιφλοζίνη από την άλλη πλευρά μείωσε θεαματικά τον σχετικό κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου, θανάτου από κάθε αίτια και νοσηλείας για ΚΑ, όχι όμως και τον κίνδυνο μη θανατηφόρου εμφράγματος και ΑΕΕ. Ωστόσο, ενώ το ευνόητο αποτέλεσμα της έμπαγλιφλοζίνης έγινε εμφανές ήδη από τις πρώτες εβδομάδες λήψης του φαρμάκου, στη μελέτη LEADER η λιραγλουτίδη φάνηκε να μειώνει τους θανάτους από καρδιαγγειακά αίτια μόνο μετά τον πρώτο χρόνο χορήγησής της. Η διαφορά αυτή στο χρόνο επέλευσης της μείωσης του καρδιαγγειακού κιν-

δύνου, πιθανώς να αντανακλά διαφορές στους μηχανισμούς, μέσω των οποίων επιτυγχάνεται ή καρδιοπροστατευτική δράση των δύο αυτών φαρμάκων. Το πρώτο αποτέλεσμα της έμπαγλιφλοζίνης πιθανώς να οφείλεται σε ευνόητες μεταβολές σε αιμοδυναμικές παραμέτρους, ενώ η βραδύτερη δράση της λιραγλουτίδης πιθανώς να οφείλεται στη μακροπρόθεσμη ευνόητη επίδρασή της σε επιμέρους παραμέτρους της διαδικασίας αθηρωμάτωσης.¹⁴

Συμπερασματικά, τα ως τώρα δεδομένα για την επίδραση των GLP-1RA, των DPP-4 αποκλειστών και των SGLT-2 αποκλειστών στις διάφορες καρδιαγγειακές εκβάσεις, αν και αποκλίνουν σε επιμέρους παραμέτρους, δείχνουν να τεκμηριώνουν την καρδιαγγειακή ασφάλεια των νεότερων αυτών αντιδιαβητικών φαρμάκων.¹⁵ Επιπλέον, μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας, που είναι ήδη σε εξέλιξη (σε παρένθεση το όνομα της μελέτης και το έτος ανακοίνωσης των αποτελεσμάτων) με τη λιναγλιπτίνη (CARMELINA, CAROLINA, 2017), την εξενατίδη LR (EXSCCEL, 2018), τη δουλαγλουτίδη (REWIND, 2019), την καναγλιφλοζίνη (CANVAS, 2017) και την νταπαγλιφλοζίνη (DECLARE, 2019) αναμένεται στο έγγυς μέλλον να δώσουν περισσότερα δεδομένα για τη δυνατότητα πρόληψης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων μέσα από στοχευμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις σε ασθενείς με ΣΔ2.

Βιβλιογραφία

1. Matheus AS, Tannus LR, Cobas A, Palma CC, Negrato A, Gomes MB. Impact of diabetes on cardiovascular disease; an update. *Int J Hypertens* 2013;653789.
2. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
3. Food and Drug Administration. Guidance for industry: Diabetes mellitus- evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. December 2008 (<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>).
4. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcome in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
5. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
6. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in

- patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:1834-44.
7. 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;373:2117-28.
 8. Green JF, Bethel AM, 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: 232-42.
 9. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg G, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular safety in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
 10. 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;369:1327-35.
 11. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicenter, randomized, double-blind trial. *Lancet* 2015;385:2067-2076.
 12. Ingelfinger JR, Rosen CJ. Cardiac and renovascular complications in type 2 diabetes-is there hope? *N Engl J Med* 2016;375:380-2.
 13. Meier J, Rosenstock J, Hincelin-Mery A, Duval-Roy C, Delfolie A, Coester HV, et al. Contrasting effects of lixisenatide and liraglutide on postprandial glycemc control, gastric emptying and safety parameters in patients with type 2 diabetes on optimized insulin glargine with or without metformin: a randomized, open-label trial. *Diabetes Care* 2015;38:1263-73.
 14. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular actions of incretin-based therapies. *Circ Res* 2014;114:1788-803.
 15. Smith RJ, Goldfine AB, Hiatt WR. Evaluating the cardiovascular safety of new medications for type 2 diabetes: time to reassess? *Diabetes Care* 2016;39:738-42.



«Ο κήπος του Μονέ στη Vétheuil»

Claude Monet