

Νεότερα φάρμακα για το σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακή προστασία

Ελευθερία Παπαχριστοφόρου

Παθολόγος με εξειδίκευση στο σακχαρώδη διαβήτη, Επιστημονική Συνεργάτιδα Διαβητολογικού Κέντρου, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική και Ειδική Νοσολογία, "Λαϊκό" Γ.Ν.Α.

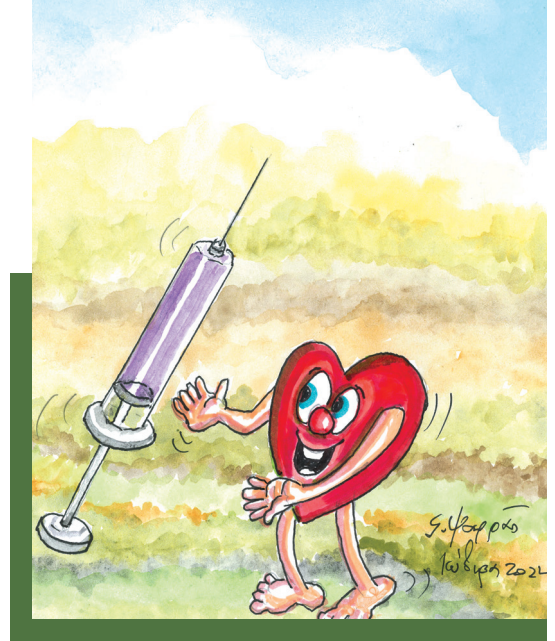
Νικόλαος Τεντολούρης

Καθηγητής Παθολογίας, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική και Ειδική Νοσολογία, Διαβητολογικό Κέντρο, "Λαϊκό" Γ.Ν.Α.

Η καρδιαγγειακή ασφάλεια των αντιδιαβητικών φαρμάκων είναι ένα ζήτημα, που απασχολεί τον ιατρικό κόσμο εδώ και αρκετές δεκαετίες. Τη δεκαετία του 1970, στη μελέτη UGDP (University Group Diabetes Program) η χορήγηση της τολβουταμίδης, που είναι μία σουλφονουλουρία πρώτης γενιάς, οδήγησε σε αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας, με αποτέλεσμα το φάρμακο να αποσυρθεί από την κυκλοφορία. Το 2007, η ροσιγλιταζόνη, που ανήκει στην κατηγορία των αγωνιστών των PPAR-γ υποδοχέων, σχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και καρδιαγγειακής θνησιμότητας, γεγονός που επίσης οδήγησε σε διακοπή της κυκλοφορίας του φαρμάκου. Μετά από ένα έτος, δημοσιεύθηκαν οι μελέτες ACCORD, ADVANCE και VADT, στις οποίες η αυστηρή γλυκαιμική ρύθμιση, με στόχο επίπεδα HbA1c < 6%, δεν οδήγησε σε μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων (γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη), ενώ η μελέτη ACCORD διακόπηκε πρόωρα, λόγω αύξησης της ολικής και καρδιαγγειακής θνησιμότητας στην ομάδα της εντατικής γλυκαιμικής ρύθμισης.

Όλα τα παραπάνω οδήγησαν τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA) στην έκδοση νέων κατευθυντήριων οδηγιών, το 2008, για την καρδιαγγειακή ασφάλεια των αντιδιαβητικών φαρμάκων. Με βάση αυτές τις οδηγίες, προκειμένου να λάβει έγκριση κυκλοφορίας ένα αντιδιαβητικό φάρμακο, θα πρέπει εκτός από την υπογλυκαιμική του δράση, να εκτιμηθεί και η επίδρασή του στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα. Μέχρι σήμερα, έχει ολοκληρωθεί ένας μεγάλος αριθμός μελετών καρδιαγγειακής ασφάλειας, σε ορισμένες από τις οποίες διαπιστώθηκε σημαντικό καρδιο-μεταβολικό όφελος, με τη χορήγηση δύο κατηγοριών αντιδιαβητικών φαρμάκων, των αναστολέων SGLT2 και των αγωνιστών GLP-1.

Όσον αφορά στους αγωνιστές GLP-1, έχουν ολοκληρωθεί επτά μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας, στις οποίες διαπιστώθηκε σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όπως είναι τα εμφράγματα του μυοκαρδίου, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και οι θάνατοι από καρδιαγγειακά αίτια. Εντούτοις, τα δεδομένα για την επίδραση των αγωνιστών GLP-1 στις νοσηλείες, λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, είναι ασαφή και σε κάποιο βαθμό αντικρουόμενα. Από τις επτά μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας μόνο σε μία μελέτη διαπιστώθηκε σημαντική



μείωση των νοσηλείων, λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Στις υπόλοιπες μελέτες, η επίδραση των αγωνιστών GLP-1 στις νοσηλείες, λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, ήταν ουδέτερη. Επιπρόσθετα, σε δύο μικρές μελέτες, η χορήγηση αγωνιστή GLP-1 (λιραγλουτίδη), σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης, οδήγησε σε αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τον καρδιαγγειακό στην ομάδα της παρέμβασης, λόγω αύξησης του καρδιακού ρυθμού. Έχει, επίσης, διαπιστωθεί ευνοϊκή επίδραση των αγωνιστών GLP-1 στα νεφρικά συμβάματα, κυρίως λόγω μείωσης της αλβουμινουρίας.

Οι αναστολείς SGLT2, στις τέσσερις αρχικές μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας, είχαν μέτρια επίδραση στα καρδιαγγειακά συμβάματα, αλλά έδειξαν σημαντική και σταθερή επίδραση στην πρόληψη των νοσηλείων, λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Στις μελέτες αυτές, ένα μικρό ποσοστό των συμμετεχόντων (10%-14%) είχε αναφερόμενο ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας κατά την έναρξη στη μελέτη και, επίσης, υπήρχαν ελάχιστα στοιχεία για το φαινότυπο της καρδιακής ανεπάρκειας (κλάσμα εξώθησης, ταξινόμηση κατά NYHA).

Αυτές οι παρατηρήσεις οδήγησαν στη διεξαγωγή μελετών, στις οποίες εκτιμήθηκε η επίδραση των αναστολέων SGLT2, στις νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας και στον καρδιαγγειακό θάνατο, σε ασθενείς με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη και καρδιακή ανεπάρκεια.

συνέχεια στη σελ. 62 ▶

συνέχεια από τη σελ. 64 ▶

Σε δύο μελέτες, που δημοσιεύθηκαν πρόσφατα, δύο εκπρόσωποι της κατηγορίας (δαπαγλιφλοζίνη και εμπαγλιφλοζίνη) μείωσαν σημαντικά το πρωτεΐον καταληκτικό σημείο (νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ή καρδιαγγειακός θάνατος) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης, και το όφελος ήταν ανεξάρτητο από το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και μία άλλη μελέτη, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Η δαπαγλιφλοζίνη και η εμπαγλιφλοζίνη έχουν λάβει έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA) αλλά και από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης σε ασθενείς με και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη.

Στις αρχικές μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας των αναστολέων SGLT2 διαπιστώθηκε, επίσης, σημαντική μείωση του δευτερεύοντος σύνθετου νεφρικού καταληκτικού σημείου, ο ορισμός του οποίου διέφερε μεταξύ των μελετών. Επειδή, όμως, οι ασθενείς, που συμμετείχαν στις μελέτες αυτές ήταν υψηλού καρδιαγγειακού αλλά συνολικά χαμηλού νεφρικού κινδύνου, προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω η επίδραση των αναστολέων SGLT2 στα νεφρικά συμβάματα,

σχεδιάστηκαν μελέτες σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο με ή χωρίς ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη. Στην πρώτη μελέτη, που δημοσιεύθηκε, η χορήγηση καναγλιφλοζίνης σε ασθενείς με ΣΔ2 και χρόνια νεφρική νόσο με αλβουμινουρία, επιβράδυνε σημαντικά την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου. Ακολούθησε μία άλλη μελέτη, στην οποία χορηγήθηκε δαπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και αλβουμινουρία, εκ των οποίων 67% ήταν άτομα με διαβήτη. Σε αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκε μείωση των νεφρικών συμβαμάτων και της ολικής θνησιμότητας, ενώ το όφελος ήταν ανεξάρτητο από το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη και το στάδιο της νεφρικής νόσου.

Τα αποτελέσματα των προαναφερθέντων μελετών αποτυπώνονται πλέον σε όλες τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, οι οποίες προτείνουν τη χορήγηση αναστολέων SGLT2 ή αγωνιστών GLP-1 σε ασθενείς με ΣΔ2 και είτε εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο είτε παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, σε συνδυασμό με μετφορμίνη και ανεξάρτητα από το 0 γλυκαιμικό έλεγχο. Κάποιες Επιστημονικές Εταιρείες προτείνουν τη χορήγηση των συγκεκριμένων φαρμάκων, ως θεραπεία πρώτης γραμμής στους διαβητικούς ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. ●