

# Hipoglikēmiskie medikamenti un kardiovaskulārie riski 2. tipa cukura diabēta pacientiem

Ginta Kamzola,

kardioloģe, P. Stradiņa kliniskā universitātes slimnīca, Latvijas Kardioloģijas centrs

## Īsumā

2. tipa cukura diabēta pacientiem ir raksturīga insulīna rezistence, kompensējoša hiperinsulinēmija un paugstināts glikozes līmenis plazmā, kas, savukārt, paugstina kardiovaskulāro slimību risku un veicina mikrovaskulāru un makrovaskulāru slimību attīstību. Miokarda infarkta vai insulta risks šiem pacientiem ir 2–3 reizes augstāks nekā pacientiem bez cukura diabēta. [2] Pusei 2. tipa cukura diabēta pacientu nāves iemesls ir kardiovaskulāra slimība.

Pasaulē arvien pieauga cukura diabēta pacientu skaits. 2011. gadā cukura diabēts bija aptuveni 360 miljoniem iedzīvotāju, no kuriem vairāk nekā 95% bija 2. tipa cukura diabēts, taču aprēķini rāda, ka 2030. gadā cukura diabēts būs jau 552 miljoniem iedzīvotāju. [1]

2. tipa cukura diabēta pacientiem ilgstoša hiperglikēmija, pat ja anamnēzē nav koronāras sirds slimības vai arteriālās hipertensijas, ietekmē miokarda struktūru un arī tā funkciju. Šajā gadījumā sords mazspējas patoģēnēzes pamatā ir glikēšanas produktu akumulācija, kolagēna veidošanās un intersticīlās fibrozēs jeb diabētiskas kardiomiopatijs attīstība. Epidemioloģiskie pētījumi rāda, ka pacientiem ar cukura diabētu ir 6–8 reizes lielāka sirds mazspējas attīstības iespēja nekā vidēji populācijā. ATLAS pētījumā aptuveni 20% cukura diabēta pacientu bija sirds mazspēja. [3] Sords mazspēja bija galvenais stacionēšanas iemesls pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu DIABHYCAR pētījumā. Līdzīgi dati tika iegūti arī BEST (*Beta blocker Stroke trial*) pētījumā. DIABHYCAR pētījumā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un ar sirds mazspēju bija 12 reizes augstāka mirstība nekā pacientiem bez sirds mazspējas. [1] Saikni starp glikēmijas līmeni un sirds mazspējas attīstības risku apstiprina arī UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) pētījums. [3] Savukārt ACCORD, ADVANCE un VADT pētījumi rāda, ka glikēt  $\text{HbA}_{1c}$  samazināšana zem 7% nemazina ar sirds mazspēju saistīto hospitalizāciju skaitu, taču šo pētījumu metaanalīze rāda, ka  $\text{HbA}_{1c}$  samazināšana par 1% samazina nefatāla miokarda infar-

cta relativo risku par 15%, kamēr insulta vai kopejās mirstības risku  $\text{HbA}_{1c}$  samazināšana neietekmē. [1, 2] CALIBER reģistra dati par 1,9 miljoniem Lielbritānijas iedzīvotāju rāda, ka 34 198 no tiem ir 2. tipa cukura diabēts. 6137 no tiem bija kāda kardiovaskulāra slimība, un, kā liecina šī reģistra dati, biežākās pirmās kardiovaskulāro slimību kliniskās izpausmes pacientiem ar cukura diabetu ir perifēro arteriju slimība (992 no 6137 jeb 16,2%) un sirds mazspēja (866 no 6137 jeb 14,1%). [4]

Par cukura diabēta pacientu augsto risku liecina arī dažādu neinvazīvu izmeklējumu rezultāti. 1. attēlā attēlotā pozitronu emisijas tomogrāfijā noteiktas koronārās plūsmas rezerves (angl. coronary flow reserve – CFR) prognostiskā vērtība pacientiem ar koronāru sirds slimību un/vai cukura diabētu, kas uzskatāmi parāda, ka pacientiem bez

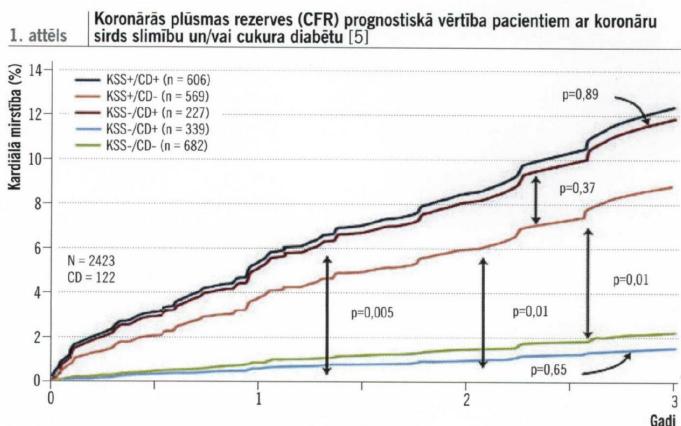
koronāras sirds slimības, bet ar cukura diabētu un CFR < 1,6 progaize ir tāda pati kā pacientiem ar koronāru sirds slimību. [5]

Mērķa glikētās hemoglobīns  $\text{HbA}_{1c}$  2. tipa cukura diabēta pacientiem, kā norādīts Eiropas Kardiologu biedrības diabēta un prediabēta vadlīnijās, ir < 7%. Tukšas dūšas glikēmijai būtu jābūt < 7,2 mmol/L un postprandiālai glikēmijai < 9–10 mmol/L, taču mērķi var būt individuāli. [1] Farmakoloģisko preparātu izvēle glikēmijas līmena mazināšanai ir atkarīga no to darbības mehānisma, potenciālajiem blakusefektiem un riskiem. Pamatā glikēmijas mazināšanai pašlaik tiek izmantoti triju veidu medikamenti:

- insulīna piegādātāji (insulīns, sulfonilurīviela, meglitinidi, GLP-1 receptoru agonisti, DPP-4 inhibitori);
- insulīna jutības veicinātāji (metformīns, pioglitazons);
- glikozes absorbcijas inhibitori (alfa-glikozidāzes inhibitori, nātrija-glikozes transporta olbaltuma-2 inhibitori). [1, 6]

Galvenie hipoglikēmiskie līdzekļi 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai apkopoti 1. tabulā.

Zināms, ka glikēmijas kontrole lauj samazināt tādu mikrovaskulāru slimību kā retino-



1. tabula | Farmakoterapijas iespējas pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu [1]

| Medikamentu grupa            | Darbības mehānisms   | Ietekme uz kermena svaru | Hipoglikēmija (monoterapijā) |
|------------------------------|--|--------------------------|------------------------------|
| Metformīns                   | Insulīna jutības veicinātāji                                   | Neitrāla/ samazina       | Nē                           |
| Sulfoniurīniela              | Insulīna piegādātājs   | Palielina                | Jā                           |
| Meglitinidi                  | Insulīna piegādātājs   | Palielina                | Jā                           |
| Alfa glikozidāžes inhibitori | Glikozes absorbcijas inhibitori                                | Neitrāla                 | Nē                           |
| Pioglitazoni                 | Insulīna jutības veicinātājs                                   | Palielina                | Nē                           |
| GLP-1 agonisti               | Insulīna piegādātāji   | Samazina                 | Nē                           |
| DPP-4 inhibitori             | Insulīna piegādātāji   | Neitrāla                 | Nē                           |
| Insulīns                     | Insulīna piegādātājs   | Palielina                | Jā                           |
| SGLT2 inhibitori             | Bloķē glikozes atpakaļuzsūkšanos nieru proksimālajos kanāliņos | Samazina                 | Nē                           |

pātiņas un nefropātiņas attīstību, taču pierādījumu par perorālo hipoglikēmisko preparātu ietekmi uz kardiovaskulāriem notikumiem un kardiovaskulāru mirstību ir ievērojami mazāk. Taču, nemit vērā cukura diabēta lomu kardiovaskulāru slimību attīstībā, hipoglikēmisko preparātu pētījumos tiek vērtēts arī to kardiovaskulārais izsvars.

Pasaulē visvairāk izrakstītais perorālais hipoglikēmiskais līdzeklis ir **metformīns**. Glikēmijas līmeja kontrolei to lieto jau vairāk nekā 50 gadus, un tā drošuma profils ir labi zināms. Pašlaik tas ir pirmās izvēles medikaments glikēmijas mazināšanai lielākajai daļai 2. tipa cukura diabēta pacientu. [6] UKPDS pētījumā, kurā tika iekļauti pacienti ar pirmreizēji diagnosticēto 2. tipa cukura diabētu, metformīns ( $n = 342$ ), salīdzinot ar insulīna terapiju vai sulfoniurīnielas preparātiem, par 39% samazināja miokarda infarkta un par 36% kopējās mirstības risku, turklāt jāpiebilst, ka metformīna pozitīvā ietekme pacientu grupā ar palielinātu kermena svaru saglabājās visā 10 gadu novērošanas periodā. [2, 8, 9] Metformīna lomu kardiovaskulāru notikumu mazināšanā apstiprina arī vairākas retrospektīvas pacientu datu analizes. Laktacidozes risks dēļ metformīns netiek rekomēdēts pacientiem ar smagu nieru vai aknu mazspēju. [1]

Vairāk nekā 60 gadus 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai tiek izmantoti arī **sulfoniurīnielas** preparāti, kas stimulē  $\beta$ -šūnas, veicinot insulīna sekreciju. Biežākās šīs terapijas blaknes ir hipoglikēmijas un kermena svara pieaugums, kas palielina kardiovaskulāru slimību risku. Tā, piemēram, ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease) pētījumā nopietna hipoglikēmija ievērojami palielināja makrovas-

kulāru notikumu un kardiovaskulāras nāves risku. [2, 10]

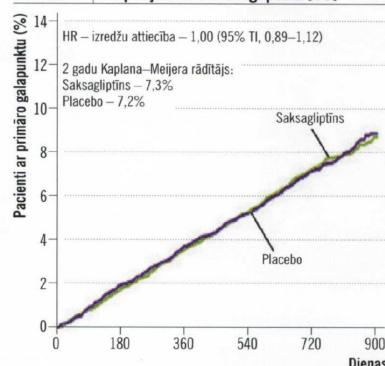
**Tiazolidindioni (glitazoni)** uzlabo insulīna jutību, aktivējot specifiskus kodolu receptorus un tā paaugstinot insulīna jutīguma gēna transkripciju. Šīs grupas preparāti veicina nātrija un šķidruma aizturi, līdz ar to var pasliktināt sirds mazspējas simptomas un veicināt atlāktotas hospitalizācijas sirds mazspējas dēļ, tāpēc šīs grupas hipoglikēmiskos preparātu neiesaka lietot pacientiem ar zināmu sirds mazspēju, kā arī aknu darbības traucējumiem. [11]

**GLP-1** (glikagonam līdzīgā peptīda-1) receptoru agonisti veicina glikozes atkarīgu insulīna sekrecijas stimulāciju un glikozes atkarīgu glikagona supresiju. Vienīgā pašlaik pabeigta kliniskā pētījuma ar GLP-1 receptoru agonistiem ELIXA (The Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary syndrome) rezultāti rāda, ka liksisenatīds, salīdzinot ar placebo, akūta koronāra sindroma pacientiem kardiovaskulāros notikumus būtiski neietekmē. Pētījumā tika iekļauti 6068 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, kuriem nelīgi pirms nejaušināšanas (5 dienas līdz 12 nedēļas) bija bijis akūts koronārs sindroms. Abās pacientu grupās primārai galapunkts jeb notikums (kardiovaskulāra nāve, nefatāls miokarda infarkts, insults vai hospitalizācija nestabilas stenokardijs dēļ) statistiski ticami neatšķirās. Taču ar šīs medikamentu grupas preparātiem turpinās vēl vairāki pētījumi. [2, 7, 12]

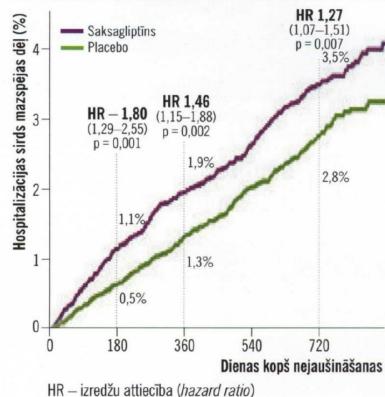
**Dipeptil-peptidāžes-4 (DPP-4) inhibitori** bloķē GLP-1, GIP un daudzu citu peptīdu degradāciju, paaugstina endogēno inkretīnu koncentrāciju, veicina fizioloģisku glikozes atkarīgu insulīna sekreciju. DPP-4 ir labi panesami, ar zemu hipoglikēmiju risku un parasti neietekmē kermena svaru. Saks-

gliptīna pētījumā SAVOR-TIMI 53 (The Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded trial), kurā tika iekļauti 16 492 otrā tipa cukura diabēta pacienti ar zināmu kardiovaskulāru slimību vai multipliem riska faktoriem vaskulārām slimībām, statistiski ticamas atšķirības primārajā galapunktā (kardiovaskulāra nāve, miokarda infarkts vai išķērīsins) saksagliptīna un placebo grupās netika novērotas (7,3% pret 7,2%) (skat. 2. attēlu), taču stacionēšana sirds mazspējas dēļ (sekundārais galapunkts) ievērojami biežāk tika novērota tieši saksagliptīna grupā (3,5% pret 2,8% placebo grupā) (skat. 3. attēlu). Sirds mazspēja biežāk pasliktinājās pacientiem ar augstāku izējas NT-proBNP līmeni, zināmu sirds mazspēju vai hronisku nieru slimību anamnezē. [2, 7, 13, 14]

Kardiovaskulārā nāve, nefatāls miokarda infarkts un nefatāls insults SAVOR-TIMI 53 pētījumā ar saksagliptīnu [13]



Hospitalizācijas sirds mazspējas dēļ SAVOR-TIMI 53 pētījumā ar saksagliptīnu [14]



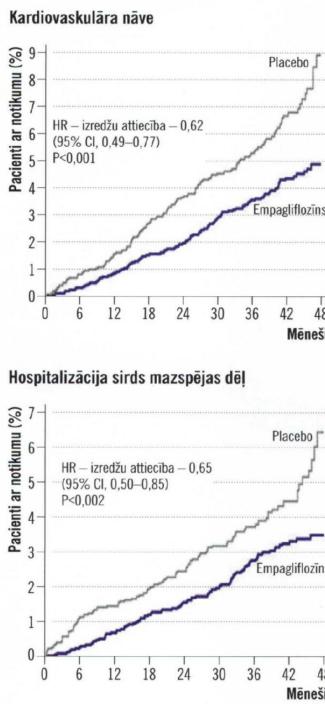
Savukārt jaunākā TECOS (The Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) pētījuma ar sitagliptīnu, kurā tika iekļauti 14 000 otrā tipa cukura diabēta pacientu ar zināmu kardiovaskulāru slimību (anamnēzē koronāra sirds slimība, cerebro-vaskulāra slimība vai perifēro arteriju slimība), apakšanalize parādīja, ka sitagliptīna terapija, salīdzinot ar placebo, nav saistīma ar biežākām hospitalizācijām sirds mazspējas dēļ. [7, 15]

Statistiski ticama atšķirība kardiovaskulāru notikumu (kardiovaskulāra nāve, nefatāls miokarda infarkts vai nefatāls insults) biežumā stāp alogliptīna terapiju un standartterapiju netika novērota ari EXAMINE (The EXamination of Cardiovascular OutcoMEs: Alogliptin vs. Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome) pētījumā, kurā tika iekļauti 5380 pacienti ar 2. tipa cukura diabēta un akūtu koronāru sindromu 15–90 dienas pirms nejaušināšanas. [2, 7, 16]

Viena no jaunākajām hipoglikēmisko līdzekļu grupām ir SGLT2 (2. tipa nātrija-glikozes transporta obalturna) inhibitori, kas bloķē glikozes atpakaļuzsūkšanos nieru proksimālajos kanāliņos, tā veicinot pastiprinātu glikozes ekskrekciju ar urīnu. Pavism nesen ir publicēti rezultāti ari EMPA-REG OUTCOME pētījumam, kurā tika analizēta augsti selektīva SGLT2 inhibitora empagliflozīna ietekme uz kardiovaskulāro sa slimību un mirstību 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar augstu kardiovaskulāru notikumu risku. Pētījumā tika iekļauti 7020 pacienti, un vidējais terapijas ilgums bija 2,6 gadi. Primārais galapunkts jeb notikums (kardiovaskulāra nāve, nefatāls miokarda infarkts, nefatāls insults) tika konstatēts 10,5% (490 no 4687) empagliflozīna grupā un 12,1% (282 no 2333) placebo grupā. Miokarda infarktu un insultu skaita ziņā stāp abām pacientu grupām statistiski tica-

Kardiovaskulārā nāve un hospitalizācijas sirds mazspējas dēļ EMPA-REG pētījumā ar empagliflozinu [17]

#### 4. attēls



lekļaušanas brīdī 244 pacientiem (10,5%) placebo grupā un 462 pacientiem (9,9%) empagliflozīna grupā bija sirds mazspēja. Pacienti ar sirds mazspēju bija gados vecāki, ar lielāku ķermeņa svaru un sluktuvu funkciju (salīdzinoši lielāki pacientu proporcijai šajā grupā aGfĀ bija < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Veicot apakšgrupu analīzi, tika noskaidrots, ka gan kopējās mirstības, gan kardiovaskulārās mirstības, gan atkārtotu hospitalizāciju sirds mazspējas dēļ risks empagliflozīna grupā mazinās neatkarīgi no tā, vai pacientam bija vai nebija zināma sirds mazspēja. Tāpat empagliflozīns efektīvi samazina kardiovaskulārās un kopējās mirstības, kā arī hospitalizāciju risku sirds mazspējas dēļ ari pacientiem ar nieri mazspēju. [18]

Pašlaik joprojām turpinās vairāki kliniski pētījumi gan ar DPP-4 inhibitoriem, gan ar GLP-1 receptoru agonistiem un SGLT2 inhibitoriem, un tas, jādomā, jau tuvākajā nācotnē laus mums vēl precīzāk izprast hipoglikēmisko līdzekļu iespējamo ietekmi uz kardiovaskulāru notikumu risku, kā arī dos iespēju izvēlēties katram pacientam vispie-mērotāko farmakoterapiju.

## Kopsavilkums

Cukura diabēta pacientiem ir augsts kardiovaskulāru notikumu un sirds mazspējas attīstības risks. Kā rāda kliniskie pētījumi, lielākā daļa jauno hipoglikēmisko medikamentu attiecībā uz kardiovaskulāriem notikumiem un mirstību ir ar neitrālu ietekmi, bet atsevišķi medikamenti (piemēram, glitazoni, saksagliptīns) var pasliktināt sirds mazspējas simptomus. Savukārt EMPA-REG OUTCOME pētījums ir pirmais, kurā pierādīts, ka SGLT2 inhibitora empagliflozīna pievienošana standartterapijai statistiski ticami samazina gan mirstību, gan atkārtotu hospitalizāciju skaitu sirds mazspējas dēļ.

## Literatūra

- Ryden L et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2013; 34:3035-3087.
- Ferrannini E, DeFronzo AR. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. Eur Heart J. 2015; 36:2288-2296.
- Paneni P. DPP-4 inhibitors, heart failure and type 2 diabetes: all eyes on safety. Cardiovasc Diagn Ther 2015; 5 (6): 471-478.
- Shah AD et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3: 105-113.
- Budoff MJ et al. Noninvasive Cardiovascular Risk Assessment of the Asymptomatic Diabetic Patient? JACC: Cardiovascular Imaging. 2016; 9:176-92.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2016. Diabetes Care 2016; 39 (Suppl. 1: S52-S59).
- Fitchett D. Cardiovascular Safety of Current and Emerging Glucose-Lowering Therapies. Can J Diabetes. 2015; 39:S176-S182.
- UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998; 352: 854-65.
- Hong J et al. Effects of Metformin Versus Glipizide on Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. Diabetes Care. 2013; 36: 1304-1311.
- Zoungas S et al. ADVANCE Collaborative group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death, N Engl J Med. 2010; 363:1410-1418.
- McMurray JV et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J. 2012; 33: 1787-1847.
- Pfeffer MA et al. Lisinopril in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2015; 373:2247-2257.
- Scirica BM et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2013; 369:1317-26.
- Scirica BM. Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. Circulation. 2014; 130:1579-1588.
- Green JB et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015; 373:232-242.
- White WB et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2013; 369:1327-1335.
- Zinman B et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015; 373:2117-2128.
- Fitchett D et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. Eur Heart J. 2016.