

Sitagliptīna efekts uz kardiovaskulārajiem iznākumiem 2. tipa cukura diabēta pacientiem: TECOS pētījuma rezultāti

Una Gailiša,

endokrinoloģe, P. Stradiņa KUS,
Endokrinoloģijas centrs

Ilze Puzaka,

LU rezidente endokrinoloģijā, P. Stradiņa KUS,
Endokrinoloģijas centrs

Īsumā

Labā glikēmijas kontrole 2. tipa cukura diabēta pacientiem samazina ar diabētu saistīto mikrovaskulāro komplikāciju risku. Pēdējos gados ir strauji palielinājies no jauna reģistrēto antidiabētisko medikamentu skaits. No 2008. gada Amerikas Pārtikas un zāļu pārvalde (*Food and Drug Administration*) pieprasa pierādīt ne tikai jauno antidiabētisko medikamentu spēju efektīvi samazināt glikozes līmeni un glikēto hemoglobīnu (HbA_{1C}), bet arī pierādīt kardiovaskulāro drošumu. [1, 2]

Sitagliptīns ir dipeptilpeptidāzes-4 (DPP-4) inhibitors, kas pagarina inkretīnu hormonu (glikagonam līdzīgā peptīda-1 un glikozes atkarīgā insulīntropiskā polipeptīda) darbību, tā rezultātā hiperglikēmijas gadījumā stimulē insulīna sekrēciju un nomāc glikagona sekrēciju, tā uzlabojot glikēmijas kontroli. [1] Divi iepriekš veikti kardiovaskulāro iznākumu pētījumi ar citiem DPP-4 inhibitoriem – SAVOR-TIMI-53 pētījums ar saksagliptīnu un EXAMINE pētījums ar alogliptīnu – parādīja, ka šie medikamenti nepalielina un arī nesamazina nevēlamo kardiovaskulāro notikumu skaitu, bet SAVOR-TIMI pētījums radīja šaubas par drošību saistībā ar iespējamu paaugstinātu hospitalizācijas risku sirds mazspējas dēļ. [1]

Pētījumā, lai noskaidrotu kardiovaskulāro iznākumus, lietojot sitagliptīnu (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin* – TECOS), tika novērtēta ilgtermiņa kardiovaskulārā drošība 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar pierādītu kardiovaskulāro slimību, esošajai terapijai pievienojot sitagliptīnu vai placebo. [1]

TECOS pētījums bija nejaušināts dubultakls, placebo kontrolēts, notikumiem virzīts pētījums, kas norisinājās 673 vietās 38 valstīs. Pētījumā tika iesaistīti pacienti, kam bija 2. tipa cukura diabēts ar pierādītu kardiovaskulāro slimību, vismaz 50 gadus veci, ar HbA_{1C} 6,5–8,0%, terapijā saņemot stabilās devās vienu vai divus perorālos antidiabētiskos medikamentus (metformīnu, pioglitazonu vai sulfonilurīnvielas grupas preparātu) vai insulīnu (ar/bez metformīna). Pierādīta kardiovaskulārā slimība tika defi-

nēta kā anamnēzē nozīmīga koronāro artēriju slimība, išēmiska cerebrovaskulārā slimība vai perifēro artēriju ateroskleroze. [1]

TECOS var uzskatīt par unikālu projektu, jo tā izveidē piedalījās divas akadēmiskas organizācijas – Oksfordas Universitātes Diabēta pētījumu nodaļa (Lielbritānija) un Džūka Universitātes Klīnisko pētījumu centrs (ASV). Tas bija arī viens no pirmajiem t.s. istās dzīves (angl. – *real life*) pētījumiem – tā laikā pacienti antidiabētisko kardiovaskulāro ārstēšanu saņēma atbilstoši individuālai nepieciešamībai un vietējām vadlīnijām pēc ārsta ieskatiem, bet tai papildus – sitagliptīna vai placebo tableti. Arī Latvijas endokrinologi, kardiologi un ģimenes ārstiem bija iespēja piedalīties TECOS pētījumā. Kopumā 11 pētījumu centros no dažādiem Latvijas reģioniem pētījumā iesaistīja 401 pacientu. Iepazīstoties ar TECOS rezultātiem, kas aptver pacientu datus no Āzijas, Austrālijas, Āfrikas, Eiropas, Dienvidamerikas un Ziemeļamerikas, varam novērtēt arī savu ieguldījumu antidiabētisko medikamentu drošuma izpētē.

HbA_{1C} tika noteikts lokāli, pacientu iesaistot pētījumā, pēc 4, 8 mēnešiem un tad – reizi gadā. Pētījuma laikā pētnieki pēc vajadzības varēja brīvi lietot antidiabētiskos medikamentus, lai sasniegtu individuāli piemēroto HbA_{1C} līmeni (atbilstoši lokālajām vadlīnijām) visiem pacientiem. Mērķis visa pētījuma laikā bija panākt līdzīgu HbA_{1C} līmeni abās terapijas grupās, lai pēc iespējas samazinātu atšķirīgas glikēmijas ietekmi uz kardiovaskulāriem notikumiem un varētu noteikt tieši medikamenta iespējamo ietek-

mi uz kardiovaskulāriem notikumiem. [1]

Kā primārais kombinētais kardiovaskulārais iznākums bija definēta kardiovaskulārā nāve, nefatāls miokarda infarkts, nefatāls insults vai hospitalizācija nestabilas stenokardijas dēļ. Sekundārais kombinētais kardiovaskulārais iznākums bija kardiovaskulārā nāve, nefatāls miokarda infarkts, nefatāls insults. Citi sekundārie iznākumi iekļāva primāro kombinēto kardiovaskulāro iznākumu individuālo komponentu sastopamību – fatāls un nefatāls miokarda infarkts, fatāls un nefatāls insults, nāve jebkādu iemeslu dēļ un hospitalizācija sirds mazspējas dēļ. Papildus iepriekš norādītajiem iznākumiem vēl tika apkopotas izmaiņas HbA_{1C} līmenī, eGF Δ (aprēķinātajā glomerulu filtrācijas ātrumā), ziņas par antidiabētisko medikamenta lietošanas sākšanu vai pievienošanu esošajai terapijai, ilgtermiņa insulīna terapiju, smagu hipoglikēmiju biežumu. Neatkarīga klīnisko notikumu klasifikācijas komiteja, kuras dalībnieki nezināja pētījuma grupas uzturēšanu, izskatīja visus nāves, miokarda infarktu, insultu, stacionēšanas nestabilas stenokardijas, sirds mazspējas, akūta pankreatīta un audzēju (izņemot nemelanomas ādas audzējus) dēļ gadījumus. [1]

Pētījuma rezultāti

No 2008. gada decembra līdz 2012. gada jūlijam tika nejaušināti atlasīti kopumā 14 735 pacienti. Pētījumā tika iekļauti 14 671 pacients – 7332 sitagliptīna grupā, 7339 placebo grupā. Pētījums noslēdzās 2015. gada martā. Vidējais novērošanas ilgums bija 3 gadi. Kopumā 95,1% pacientu sitagliptīna grupā un 94,1% pacientu placebo grupā pabeidza pētījumu. Pacientu raksturojums, sākot pētījumu, bija līdzvērtīgs starp abām grupām. Sākot pētījumu, vidējais HbA_{1C} bija $7,2 \pm 0,5\%$, vidējais diabēta ilgums $11,6 \pm 8,1$ gadi. [1]

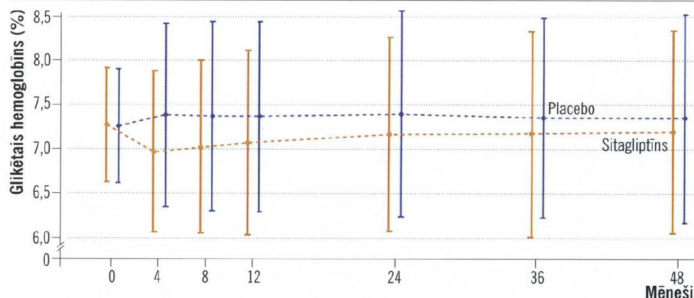
4 mēnešus pēc pētījuma sākšanas vidējais HbA_{1C} bija par 0,4% zemāks sitagliptīna

grupā nekā placebo grupā, lai gan mērķis bija sasniegt līdzvērtīgu HbA_{1C} abās terapijas grupās. Šī starpība pētījuma laikā samazinājās, kopumā vidējā starpība bija $-0,29\%$ sitagliptīna grupā (95% ticamības intervāls (TI) $-0,32$ līdz $-0,27$) (skat. 1. attēlu).

Pacienti sitagliptīna grupā saņēma mazāk papildu antidiabētiskos medikamentus, salīdzinot ar placebo grupu pētījuma laikā (1591 salīdzinājumā ar 2046 pacientiem; riska koeficients (RK) $0,72$; 95% (TI) $0,68-0,77$; $P < 0,001$), un mazāk pacientiem bija nepieciešams sākt ilgtermiņa insulīna terapiju (542 salīdzinājumā ar 744 pacientiem; RK $0,70$; 95% TI $0,63-0,79$; $P < 0,001$). [1]

Primāros kombinētos kardiovaskulāros notikumus konstatēja pētījumā iekļauto pacientu populācijā 839 pacientiem sitagliptīna grupā (11,4%, 4,06 uz 100 personas gadiem) un 851 placebo grupā (11,6%, 4,17 uz 100 personas gadiem). Nebija nozīmīgas starpības starp grupām, analizējot primāros kombinētos kardiovaskulāros notikumus (RK pēc protokola ārstētu pacientu analizē $0,98$; 95% TI no $0,88$ līdz $1,09$; izvērtējot, ka terapijas efekts nav sliktāks $P < 0,001$; RK pētījumā iekļauto pacientu populācijas analizē $0,98$; 95% TI no $0,89$ līdz $1,08$; izvērtējot iespējamo terapijas pārākuma efektu $P = 0,65$) vai sekundāros kombinētos kardiovaskulāros notikumus (RK pēc protokola ārstētu pacientu populācijas analizē $0,99$; 95% TI no $0,89$ līdz $1,11$; izvērtējot, ka terapijas efekts nav sliktāks $P < 0,001$; RK pētījumā iekļauto pacientu populācijas analizē $0,99$; 95% TI no $0,89$ līdz $1,10$; izvērtējot iespējamo terapijas

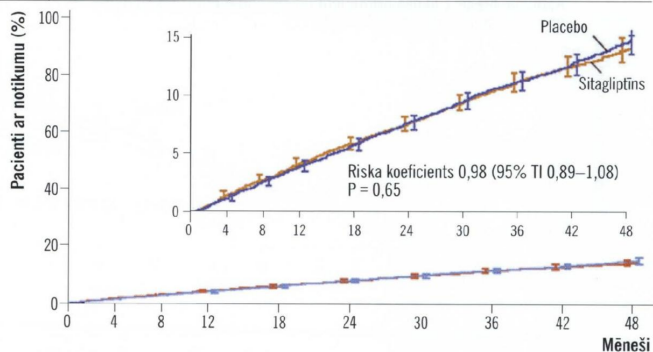
1. attēls | Glikētā hemoglobīna līmenis [1]



Riska pacientu skaits

Sitagliptīns	7325	6779	6485	6454	6110	3524	1434
Placebo	7331	8746	6422	6390	5980	3443	1386

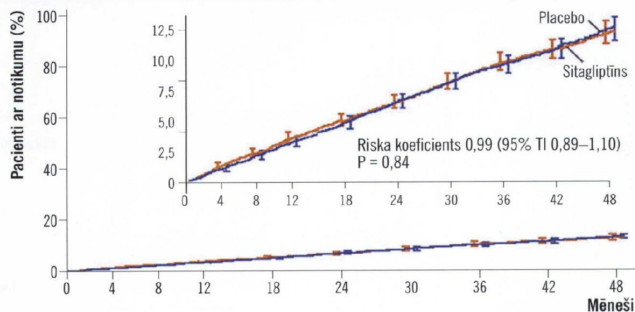
2. attēls | Kaplana-Meijera līknes primāriem kardiovaskulāriem iznākumiem [1]



Riska pacientu skaits

Sitagliptīns	7332	7131	6937	6777	6579	6386	4525	3346	2058	1248
Placebo	7339	7146	6902	6751	6512	6292	4411	3272	2034	1234

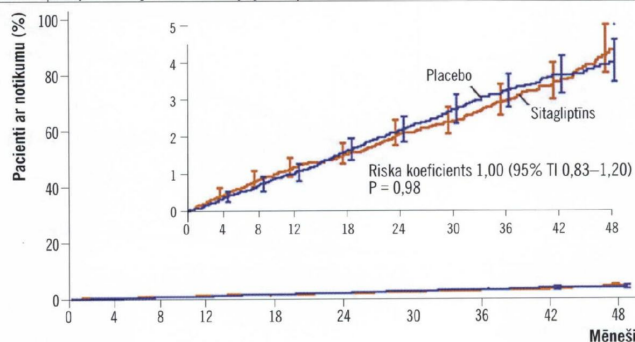
3. attēls | Kaplana-Meijera līknes sekundāriem kardiovaskulāriem iznākumiem [1]



Riska pacientu skaits

Sitagliptins	7332	7145	6969	6817	6638	6457	4584	3396	2097	1270
Placebo	7339	7161	6939	6796	6573	6359	4472	3332	2070	1260

4. attēls | Kaplana-Meijera līknes primāriem un sekundāriem iznākumiem – hospitalizācijai sirds mazspējas dēļ [1]



Riska pacientu skaits

Sitagliptins	7332	7145	6969	6817	6638	6457	4584	3396	2097	1270
Placebo	7339	7161	6939	6796	6573	6359	4472	3332	2070	1260

pārākuma efektu $P = 0,84$) (skat. 2. un 3. attēlu).

Pētījumā nebija nozīmīgas starpības starp abām grupām, analizējot hospitalizācijas biežumu sirds mazspējas dēļ, bija ziņots par 228 pacientiem sitagliptīna grupā (3,1%; 1,07 uz 100 personas gadiem) un 229 placebo grupā (3,1%; 1,09 uz 100 personas gadiem) (RK pētījumā iekļauto pacientu populācijas analīzē 1,00; 95% TI no 0,83 līdz 1,20; $P = 0,98$). Hospitalizācijas sirds mazspējas dēļ vai kardiovaskulā-

rās nāves kombinētais iznākums notika 538 pacientiem sitagliptīna grupā (7,3%; 2,54 uz 100 personas gadiem) un 525 placebo grupā (7,2%; 2,50 uz 100 personas gadiem) (RK pētījumā iekļauto pacientu populācijas analīzē 1,02; 95% TI no 0,90 līdz 1,15; $P = 0,74$) (skat. 4. attēlu).

Nāve jebkāda iemesla dēļ iestājās 547 pacientiem sitagliptīna grupā (7,5%; 2,48 uz 100 personas gadiem) un 537 placebo grupā (7,3%; 2,45 uz 100 personas gadiem) (RK pētījumā iekļauto pacientu popu-

lācijas analīzē 1,01; 95% TI no 0,90 līdz 1,14; $P = 0,88$). [1]

Pētījumā nebija nozīmīgas starpības starp sitagliptīna un placebo grupām attiecībā uz infekciju, audzēju, nieru mazspējas, smagu hipoglikēmiju incidenci. Apstiprināta akūta pankreatīta diagnoze kopumā bija reti, bet skaitliski biežāk bija sitagliptīna grupā (23 gadījumi (0,3%)), salīdzinot ar placebo grupu (12 gadījumi (0,2%)) ($P = 0,07$ pētījumā iekļauto pacientu populācijas analīzē un $P = 0,12$ pēc protokola ārstētu pacientu populācijas analīzē). Apstiprināti aizkuņģa dziedzera audzēji kopumā bija reti, bet skaitliski retāk bija sitagliptīna grupā (9 gadījumi (0,1%)), salīdzinot ar placebo grupu (14 gadījumi (0,2%)) ($P = 0,32$ pētījumā iekļauto pacientu populācijas analīzē un $P = 0,85$ pēc protokola ārstētu pacientu populācijas analīzē). [1]

Mirstība no ne kardiovaskulāriem iemesliem bija 2,3% abās pētījuma grupās bez būtiskas atšķirības atsevišķos cēloņos. Mirstība no infekcijām bija 0,6% sitagliptīna grupā un 0,7% placebo grupā. [1]

48. mēnesī vidējās eGFR izmaiņas lielākas bija sitagliptīna grupā, salīdzinot ar placebo grupu (attiecīgi $-4,0 \pm 18,4$ un $-2,8 \pm 18,3$ ml/min/1,73 m²). Nedaudz zemāks eGFR sitagliptīna grupā konsekventi saglabājis visu pētījuma laiku ar vidējo starpību $-1,34$ ml/min/1,73 m² (95% TI no $-1,76$ līdz $-0,91$; $P < 0,001$). [1]

DPP-4 inhibitori (tostarp arī sitagliptīns) ir efektīvi medikamenti hiperglikēmijas kontrolei 2. tipa cukura diabēta pacientiem. Salīdzinot ar sulfonilurīnvielas grupas medikamentiem, tiem ir 4–5 reizes zemāks hipoglikēmiju risks, kas ir ļoti nozīmīgi pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un kardiovaskulārām slimībām. [3, 4] Hipoglikēmijas var provocēt sirds išēmiskus notikumus, sirds ritma traucējumus un paaugstināt kardiovaskulārās mirstības risku. [5] TECOS pētījums parādīja, ka sitagliptīns ir drošs medikaments pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un kardiovaskulārām slimībām, tā pievienošana terapijā nepaaugstina lielo kardiovaskulāro notikumu risku, nepalielina hospitalizāciju skaitu sirds mazspējas dēļ vai citus notikumus. [1]

Literatūra

- Green J. B., Bethel A. et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. NEJM (2015). DOI: 10.1056/NEJMoa1501352
- O'Riordan M. TECOS: No CVD Risks or Heart Failure With Sitagliptin in High-Risk Diabetic Patients. Medscape. Skatīts 08.07.2015. http://www.medscape.com/viewarticle/846075#vp_1
- Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2007;9(2):194-205.
- Gallwitz et al. American Diabetes Association, 71st Scientific Sessions, San Diego, CA, June 24-28, 2011; 39-LB.
- Ahren BO. Avoid hypoglycemia: a key success for glucose-lowering therapy in type 2 diabetes. Vascular Health and Risk Management 2013;9 155-163.