

Studie TECOS, EXAMINE a SAVOR – čím se liší a co přinášejí?

Jindřich Špinar^{1,3}, Lenka Špinarová², Jiří Vítovec²

¹ Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

² I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně, přednostka prof. MUDr. Lenka Špinarová, CSc., FESC

³ Mezinárodní centrum klinického výzkumu – FN u sv. Anny v Brně, ředitel Gorazd B. Stonkin, M.D., MSc., PhD.

Souhrn

Léčba diabetes mellitus 2. typu je v současnosti účinná, ale bohužel ještě není ideální. Novou skupinu perorálních antidiabetik představují DPP4 inhibitory, tzv. gliptiny. V roce 2015 byla ukončena již 3. velká mortalitní klinická studie s gliptiny u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulárním onemocněním. Jedná se o studie TECOS, SAVOR a EXAMINE s léky sitagliptin, saxagliptin a alogliptin. Studie zahrnuly téměř 37 000 nemocných. Tyto studie prokázaly kardiovaskulární bezpečnost DPP4 inhibitorů, přesto ale zůstává otevřená otázka výskytu srdečního selhání. Prokázána je i účinnost na snižování glykemie, resp. glykovaného hemoglobinu a bezpečnost z pohledu onemocnění pankreatu.

Klíčová slova: bezpečnost – gliptiny – účinnost

The TECOS, EXAMINE and SAVOR studies – how do they differ and what are their outcomes?

Summary

The treatment of diabetes mellitus type 2 is effective, but still is not optimal. DPP4 inhibitors (gliptins) are a new group of peroral antidiabetic drugs. The third clinical mortality study with gliptins in patients with diabetes mellitus type 2 was finished in 2015. The studies are known under acronym TECOS, SAVOR and EXAMINE and the tested drugs are sitagliptin, saxagliptin and alogliptin. The studies included about 37 000 patients. The studies confirmed the cardiovascular safety of the DPP4 inhibitors, but the question about increased heart failure remains open. The effectiveness of lowering glycaemia (glycated haemoglobin) was confirmed and also the pancreatic safety is confirmed.

Key word: effectiveness – gliptins – safety

Úvod

Diabetes mellitus je chronická, zatím nevyléčitelná nemoc, jejímž hlavním příznakem je hyperglykemie. Čím vyšší je glykemie a čím delší dobu hyperglykemie působí na organismus, tím vyšší je riziko pozdních komplikací. Jejich společným jmenovatelem je zejména poškození cév (odtud komplikace mikrovaskulární a makrovaskulární). Počet diabetiků se v celosvětovém měřítku odhaduje na 380 milionů.

Léčba diabetes mellitus 2. typu je v současnosti účinná, ale bohužel ještě není ideální [1,9,12,18]. Jistému ideálu se již blíží terapie založená na inkretinech, která je významným kvalitativním pokrokem. Jako inkretinové hormony, mezi něž v současné době řadíme GLP1 (glukagon-like peptide 1) a GIP (gastric inhibitory polypeptide), jsou označovány biochemické látky polypeptidické povahy. Oba inkretinové hormony, tedy GLP1 i GIP, jsou v krevním oběhu během několika málo minut odbourávány enzymem dipeptidyl peptidázou 4

(DPP4). Mechanismus účinku gliptinů spočívá v inhibici enzymu dipeptidyl peptidázy 4.

Z hlediska chemické struktury je možné rozdělit inhibitory DPP4 na 2 základní skupiny. První tvoří molekuly, jejichž struktura je podobná dipeptidovým substrátům DPP4 (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin), druhou pak tvoří molekuly, jež jsou označovány jako non-peptidomimetika (alogliptin, linagliptin). S výjimkou vildagliptinu jsou inhibitory DPP4 podávány 1krát denně. V České republice máme k dispozici všechny uvedené molekuly pod názvy Vipidia (alogliptin), Onglyza (saxagliptin), Januvia (sitagliptin), Galvus (vildagliptin) a Trajenta (linagliptin) a současně je máme i v kombinovaných preparátech s metforminem (např. Janumet – saxagliptin, Vipdomet – alogliptin, Jentadueto – linagliptin, Komboglyze – saxagliptin, Eucreas – vildagliptin).

Kardiovaskulární bezpečnost je hlavní požadavek, který klade Americký úřad pro potraviny a léky (US FDA) na nová perorální antidiabetika – má přednost i před

samotnou účinností na snižování glykemie [5]. Přístup FDA je takový, že veškerá antidiabetická léčba je považována za kardiovaskulárně poškozující, není-li prokázán opak [8]. Podobný přístup zaujímá i Evropská agentura pro léky (EMA) [7]. Proto byly s novými lékovými skupinami perorálních antidiabetik naplánovány velké, bezpečnostní studie [10,17].

Rozbor studií

V posledních 3 letech byly prezentovány a publikovány výsledky 3 významných mortalitních studií s DPP4 inhibitory. Jedná se o studie [11]:

SAVOR – Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus [13–15]

EXAMINE – Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes [16,19]

TECOS – Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin [2]

Testované molekuly byly saxagliptin, alogliptin a sitagliptin. Srovnání preparátů užitých v těchto studiích ukazuje tab. 1

Z tab. 1 je patrné, že hlavní rozdíl je v selektivitě, která je nejvyšší u alogliptinu, vysoká u sitagliptinu a nízká u saxagliptinu [4]. Selektivita preparátů bývá někdy dávana do souvislosti s nežádoucími účinky gliptinů, především s výskytem srdečního selhání a angioedému.

Srovnání základních charakteristik bezpečnostních studií ukazuje tab. 2.

Základní charakteristika ukazuje na větší či menší rozdíly mezi studiemi. Především studie TECOS a SAVOR zařadily 3násobný počet pacientů než studie EXAMINE. Studie TECOS navíc probíhala téměř 2násobně dlouhou dobu než studie EXAMINE či SAVOR. Studie TECOS měla také nejnížší horní hranici pro glykovaný hemoglobin, což se také odrazilo ve vstupní charakteristice nemocných – nemocní ve studii TECOS měli průměrný glykovaný hemoglobin o 0,8 % (asi 8 mmol/mol) nižší, tedy jednalo se o lépe kompenzované diabetiky. Zásadní rozdíl je i v tom, že studie EXAMINE zařadila nemocné krátce po koronární příhodě, což bylo naopak vylučujícím kritériem studie SAVOR. Vstupní a vylučující kritéria ukazuje tab. 3.

Tab. 1. Srovnání farmakologických vlastností jednotlivých preparátů

parametr	TECOS	EXAMINE	SAVOR
preparát	sitagliptin	alogliptin	saxagliptin
absorpce (medián)	1–4 hod	1–2 hod	2 hod (4 hod pro aktivní metabolit)
biologická dostupnost	87 %	N/A	> 75 %
eliminační poločas	12,4 hod	12,4–21,4 hod	2,5 hod (parent) 3,1 hod metab
metabolizmus	38 % vazba na bílkoviny	< 8 % metabolizováno	malá vazba na proteiny
eliminace	87 % renálně (79 % nezměněno)	renálně (60–71 % nezměněno)	45 % renálně
selektivita vs DPP8,9	vysoká (> 2 600)	velmi vysoká (> 14 000)	nízká (< 100)

Pozn.: Saxagliptin má enterohepatální oběh.

Tab. 2. Srovnání základních charakteristik bezpečnostních studií

parametr	TECOS	EXAMINE	SAVOR
N	14 724	5 380	16 492
zkoumaný lék	sitagliptin	alogliptin	saxagliptin
vstupní HbA _{1c} (%) (vyžadovaný protokolem)	6,5–8	6,5–11	6,5–12
vstupní HbA _{1c} (mmol/mol)	47,5–64,0	47,5–96,5	47,5–108,0
vstupní kritéria	potvrzená ICHS	akutní koronární syndrom	potvrzená ICHS nebí více KV rizik
primární cíl	MACE + NAP hospitalizace	MACE	MACE
počet příhod	1 690	621	1 222
průměrná doba sledování (roky)	3,0	1,5	2,1

Přepočet HbA_{1c} vyjádřený v % na mmol/mol:

$\text{HbA}_{1c} (\%) \times 10,93 - 23,50 = \text{hodnota v mmol/mol}$

MACE – major adverse cardiac events (kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální CMP) **ICHS** – ischemická choroba srdeční

KV – kardiovaskulární **NAP** – nestabilní angina pectoris

Všechny 3 studie měly jako vyřazující kritérium diabetu mellitus 1. typu, proto asi není absence věkového kritéria u studie EXAMINE podstatná. Samozřejmě nebyla povolena léčba jinými DPP4 inhibitory a GLP1 agonisty.

Ve všech 3 studiích se v nějaké formě objevilo jako vylučující kritérium i těžší postižení ledvin.

Základní charakteristiku při vstupu do studie ukazuje [tab. 4](#) a [tab. 5](#).

Tab. 3. Vstupní a vylučující kritéria

parametr	TECOS	EXAMINE	SAVOR
vstupní kritéria			
věk	> 50	neuveďeno	> 40 let sekundární prevence > 55 let (M) > 60 (F) primární prevence
kardiovaskulární onemocnění	dokumentovaná ICHS, cerebrovaskulární či periferní postižení	akutní koronární syndrom v rozmezí 15–90 dní	prokázané KV onemocnění (sekundární prevence) nebo více rizikových faktorů (primární prevence)
DM medikace	monoterapie či duální terapie metforminem, pioglitazonem a/nebo sulfonyleureou	monoterapie i kombinace vyjma DPP4 a GLP1	monoterapie i kombinace vyjma DPP4 a GLP1
vylučovací kritéria			
typ DM	DM1T	DM1T	DM1T
DM medikace	DPP4, GLP1, rosiglitazon	DPP4, GLP1	DPP4, GLP1
KV onemocnění	plánovaná revaskularizace	nestabilní KV onemocnění,	nestabilní KV onemocnění
funkce ledvin	GFR < 30 ml/min/1,73m ²	hemodialýza < 14 dní před zařazením	chronická hemodialýza
další	jaterní cirhóza		akutní koronární (mozková) příhoda < 2 měsíce před randomizací

DM – diabetes mellitus DM1T – diabetes mellitus 1. typu DPP4 – dipeptidyl peptidáza 4 GLP1 – glucagon-like peptide 1 GRF – glomerulární filtrace

Tab. 4. Základní charakteristika při vstupu do studie – 1

parametr	TECOS	EXAMINE	SAVOR
průměrný věk (roky)	66	61	65
trvání diabetes mellitus (roky)	9,4	7,3	10,3
muži/ženy (%)	71/29	68/32	67/33
hypertenze (%)	86	83	82
dyslipidemie (%)	77	neuveďeno	71
kouření	11	14	neuveďeno
anamnéza srdečního selhání	18	28	12,8
anamnéza infarktu myokardu (%)	42,5	88,0	38,0

Tab. 5. Základní charakteristika při vstupu do studie – 2. Parametry uvedeny jako průměr aktivní látka/placebo

parametr	TECOS	EXAMINE	SAVOR
TKs (mm Hg)	135	neuveďeno	137
TKd (mm Hg)	77	neuveďeno	78
HDL cholesterol (mmol/l)	1,1	neuveďeno	neuveďeno
LDL cholesterol (mmol/l)	2,3	neuveďeno	neuveďeno
BMI kg/m ²	30,2	28,7	31,1
HbA _{1c} (%)	7,2	8,0	8,0

BMI – body mass index/index tělesné hmotnosti HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin HDL – high density lipoprotein/lipoprotein o vysoké hustotě LDL – low density lipoprotein/lipoprotein o nízké hustotě TKd – diastolický tlak krve TKs – systolický tlak krve

Z dat je patrné, že nemocní zařazení do studie EXAMINE byli výrazně mladší (o 4–5 let) s kratší dobou trvání diabetu (o 2–3 roky). Nemocní ve studii EXAMINE měli taktéž nejvyšší výskyt anamnézy srdečního selhání, což je asi obtížné vysvětlitelné proč, když byli mladší, ale na druhé straně měli mnohem častěji infarkt myokardu v anamnéze (> 80 %).

Doprovodnou medikaci ukazuje [tab. 6](#).

Z doprovodné medikace vyplývá, že z pohledu kardio-vaskulární medikace byli jednoznačně nejlépe léčeni pacienti ve studii EXAMINE, v níž léčba statiny a ASA přesahuje 90 % a léčba blokátory renin-angiotenzinového systému a betablokátory 80 %, což odpovídá guidelines. 10 % pacientů bez ASA či statinu a 18 % bez blokátoru RAAS či beta-blokátoru jsou pravděpodobně nemocní netolerující tuto

léčbu nebo mající kontraindikace. Ani jedna studie neuvedla počet nemocných užívajících antikoagulační léčbu, stejně tak není uvedeno, kolik nemocných mělo fibrilaci síní. Z epidemiologických dat ale můžeme odhadovat, že v této věkové skupině s kardiovaskulárním onemocněním to bylo pravděpodobně více než 5 %.

Rozdíly v léčbě diabetes mellitus jsou poměrně výrazné a nemají jasné vysvětlení. Ve studii TECOS bylo téměř o 15 % více nemocných léčených metforminem než v obou dalších studiích a o 7 %, resp. o 18,5 % (!) méně nemocných léčených inzulinem. Vysvětlení je asi ve výběru nemocných, a také to, že ve studii TECOS byli nemocní s nižším celkovým glykovaným hemoglobinem než v obou dalších studiích. Užití metforminu pravděpodobně odráží, že vylučovacím kritériem byly

Tab. 6. Doprovodná medikace. Medikace uvedena jako průměr aktivní látka/placebo

parametr	TECOS	EXAMINE	SAVOR
medikace (aktivní léčba/placebo)			
statiny (%)	80,0	90,5	78,5
aspirin (%)	78,5	90,7	75,5
ACEI/ARB (%)	neuvedeno	82,0	75,5
betablokátory (%)	neuvedeno	82,0	61,6
metformin (%)	81,5	66,0	69,5
sulfonylurea (%)	45,0	46,5	40,3
tiazolidindiony (%)	2,7	3,30	6,0
inzulin (%)	23,0	30,0	41,5

ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu ARB – blokátory receptorů I pro angiotenzin II

Tab. 7. Účinky na glykovaný hemoglobin a změny medikace diabetes mellitus

parametr	TECOS	EXAMINE	SAVOR
pokles glykovaného hemoglobinu (procentní body)	0,29 ($p < 0,001$)	0,36 ($p < 0,001$)	0,2 ($p < 0,001$)
navýšení PAD (placebo/aktivní látka %)	41,5/33,1	neuvedeno	29,3/23,7
navýšení inzulinu (placebo/aktivní látka %)	17,5/13,2	neuvedeno	7,8/5,5

Tab. 8. Celková úmrtnost

TECOS celková úmrtnost		
sitagliptin	placebo	P
547 (7,5 %)	537 (7,3 %)	NS
SAVOR celková úmrtnost		
saxagliptin	placebo	P
420 (4,9 %)	378 (4,2 %)	0,15
EXAMINE celková úmrtnost		
alogliptin	placebo	P
153 (5,7 %)	173 (6,5 %)	0,23

špatné renální funkce či hemodialýza a také nepochopitelný zvyk někdy při zahájení léčby inzulinem ukončovat léčbu metforminem. Vysoké procento léčby inzulinem ve studii SAVOR je pravděpodobně vysvětlitelné nejdelší dobou trvání diabetu. Zajímavé by jistě bylo i srovnání, jak byli nemocní léčeni u diabetologů a jak u kardiologů, protože např. ve studii SAVOR byla polovina z vybraných center diabetologické ambulance a druhá polovina ambulance kardiologické.

Účinky na glykovaný hemoglobin a změny mediace diabetes mellitus shrnuje [tab. 7](#).

Zvýšení dávek perorálních antidiabetik (PAD) i zvýšení dávek inzulinu ve studii TECOS a SAVOR ($p < 0,001$)

v neprospěch placebo, ve studii EXAMINE nejsou tyto údaje uvedeny. Pokles glykovaného hemoglobinu o 0,2–0,4 % byl asi překvapením, protože dřívější menší a kratší studie ukazují pokles přibližně 3násobný, tedy o 0,8–1,0 %. Vysvětlení je právě v doprovodné medicaci, protože v placebové větvi byla mnohem intenzivnější a mnohem častěji navyšována, než v aktivní léčbě. Avšak zakázat úpravy v doprovodné léčbě PAD nebo inzulinem bylo nemožné a neetické, proto bylo naopak doporučeno tyto úpravy provádět podle potřeby nemocného. Každopádně tato fakta – pokles glykovaného hemoglobinu a významné zvyšování medikace v placebové větvi – jsou ve všech 3 studiích komentovány

Tab. 9. Hlavní výsledky studie TECOS

parametr	sitagliptin N = 7 332	placebo N = 7 339
primární KV složený cíl	839 (11,4 %)	851 (11,6 %) $p = 0,65$
jednotlivé složky		
KV úmrtí	311 (4,2 %)	291 (4,0 %)
nefatální IM	275 (3,8 %)	286 (3,9 %)
nefatální CMP	145 (2,0 %)	157 (2,1 %)
hospitalizace pro NAP	108 (1,5 %)	117 (1,6 %)
další výsledky		
hospitalizace pro srdeční selhání	228 (3,1 %)	229 (3,1 %)

CMP – cévní mozková příhoda IM – infarkt myokardu KV – kardiovaskulární NAP – nestabilní angina pectoris

Tab. 10. Hlavní výsledky studie SAVOR

parametr	saxagliptin N = 8 280	placebo N = 8 212	p
primární cíl KV úmrtí, nefatální IM a nefatální CMP	613 (7,3 %)	609 (7,2 %)	0,99
KV úmrtí	269 (3,2 %)	260 (2,9 %)	0,72
IM	265 (3,2 %)	278 (3,4 %)	0,52
ischemická CMP	157 (1,9 %)	141 (1,7 %)	0,38
hospitalizace pro NAP	97 (1,2 %)	81 (1,0 %)	0,24
hospitalizace pro SS	289 (3,3 %)	228 (2,8 %)	0,007
hospitalizace pro koronární nemoc	423 (5,2 %)	459 (5,6 %)	0,18

CMP – cévní mozková příhoda IM – infarkt myokardu KV – kardiovaskulární NAP – nestabilní angina pectoris SS – srdeční selhání

Tab. 11. Hlavní výsledky studie EXAMINE

parametr	alogliptin N = 2 701	placebo N = 2 679	p
primární cíl KV úmrtí, nefatální IM a nefatální CMP	305 (11,3 %)	316 (11,8 %)	0,32
KV úmrtí	89 (3,3 %)	112 (4,1 %)	0,1
IM	187 (6,9 %)	173 (6,5 %)	0,47
ischemická CMP	29 (1,1 %)	32 (1,2 %)	0,71
hospitalizace pro SS	85 (3,1 %)	79 (2,9 %)	0,66

CMP – cévní mozková příhoda IM – infarkt myokardu KV – kardiovaskulární NAP – nestabilní angina pectoris SS – srdeční selhání

jako jednoznačný průkaz efektivity snižování glykémie po podání gliptinů.

Studie TECOS, EXAMINE a SAVOR byly naplánovány jako studie průkazu kardiovaskulární bezpečnosti DPP4. Proto samozřejmě hlavní výsledky jsou kardiovaskulární příhody. Ve všech 3 studiích byl primární cíl stejný, tedy složený z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálních infarktů myokardu a nefatálních CMP. Studie TECOS navíc sledovala hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris. Ani v jedné studii tedy primárním cílem nebyla celková úmrtnost, proto celkovou úmrtnost uvádíme odděleně v [tab. 8](#).

Proč je celková úmrtnost ve studiích TECOS a SAVOR odlišná ve větvi aktivně léčených pacientů ve srovnání s větví placebovou, nemá vysvětlení. Každopádně rozdíl nedosáhl statistické významnosti. Přesto FDA dne 10. 4. 2015 doslovně píše:

- diabetes drug Onglyza may be associated with an increased rate of death, according to a preliminary

review of data by the U.S. Food and Drug Administration

- patients taking Onglyza, also known as saxagliptin, had an increased risk of hospitalization due to heart failure
- the agency's analysis found the heart failure risk valid. It also identified a possible increased risk of death from all cause

Tím tedy FDA ještě před zveřejněním výsledků studie TECOS (ty byly zveřejněny o 2 měsíce později) znovu otevírá otázku bezpečnosti DPP4 inhibitorů [3]. Každopádně celková úmrtnost vzhledem k délce sledování je asi 2,5 %/rok ve studii TECOS, 2,0 %/rok ve studii SAVOR a 4 %/rok ve studii EXAMINE, což potvrzuje, že nejzávažnější pacienti byli ve studii EXAMINE a tato studie jako jediná zaznamenala i pokles v celkové mortalitě, i když bez statistické významnosti.

Hlavní výsledky všech 3 studií ukazují [tab. 9](#), [10](#) a [11](#).

Tab. 12. Riziko kombinovaného cíle kardiovaskulárního úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání, a jeho složek v závislosti na přítomnosti srdečního selhání při zařazení do studie (post hoc analýza)

	všichni pacienti		anamnéza srdečního selhání		bez anamnézy srdečního selhání	
	alogliptin N = 2 701	placebo N = 2 679	alogliptin N = 771	placebo N = 762	alogliptin N = 1 930	placebo N = 1 917
KV úmrtí + hospitalizace pro SS	201 (7,4 %)	201 (7,5 %)	107 (13,9 %)	120 (15,7 %)	94 (4,9 %)	81 (4,2 %)
P	0,976		0,446		0,337	
KV úmrtí	112 (4,1 %)	130 (4,9 %)	55 (7,1 %)	69 (9,1 %)	57 (3,0 %)	61 (3,2 %)
P	0,212		0,508		0,643	
hospitalizace pro SS	106 (3,9 %)	89 (3,3 %)	63 (8,2 %)	65 (8,5 %)	43 (2,2 %)	14 (1,3 %)
P	0,220		0,996		0,026	

KV – kardiovaskulární SS – srdeční selhání

Tab. 13. Hospitalizace pro srdeční selhání

studie	HR	95% CI	p
SAVOR-TIMI 53	1,27	1,07-1,51	0,007
EXAMINE	1,19	0,89-1,59	0,235
TECOS	1,00	0,84-1,20	1,000
SAVOR + EXAMINE + TECOS	1,14	0,97-1,34	0,102

Tab. 14. Výsledky studie TECOS – nekardiovaskulární cíle

	sitagliptin N = 7 332	placebo N = 7 339	p
akutní pankreatitida	23 (0,3 %)	12 (0,2 %)	0,07
malignita	268 (3,7 %)	290 (4,0 %)	0,27
rakovina pankreatu	9 (0,1 %)	14 (0,2 %)	0,32
těžká hypoglykemie	160 (2,2 %)	143 (1,9 %)	0,33

Ve studii EXAMINE byl překvapivě procentuálně 2násobně vyšší výskyt nefatálního infarktu myokardu (ve skupině s alogliptinem i s placebem) oproti studii SAVOR a 3násobně oproti studii TECOS, při srovnatelné mortalitě z kardiovaskulárních příčin a srovnatelném výskytu cévní mozkové příhody. Přitom se muselo jednat o recidivu koronární příhody, protože akutní koronární syndrom byl ve studii EXAMINE vstupním kritériem, a navíc u nemocných s optimální kardiovaskulární medicací.

Jediný parametr, který dosáhl statistické významnosti, byly hospitalizace pro srdeční selhání ($p = 0,007$) ve studii SAVOR. Je třeba však zdůraznit, a tím i rozporovat informaci od FDA, že se nejednalo o zvýšený výskyt srdečního selhání, nýbrž o zvýšený výskyt hospitalizací pro srdeční selhání. Navíc tyto hospitalizace pro srdeční selhání neměly jasně danou definici, nejsou tedy potvrzeny např. hodnotami natriuretických peptidů. Natriuretické peptidy podrobně rozebírá až následná analýza studie EXAMINE, která popisuje pokles NTproBNP po podávání alogliptinu ze 423 pg/ml na 220 pg/ml a po podávání placeba z 399 pg/ml na 213 pg/ml. Vstupní hodnoty NTproBNP byly vyšší u nemocných s anamnézou srdečního selhání, pokles se ale v jednotlivých skupinách nelišil. Přesto byla vyslovena i teorie, že gliptiny by mohly zvyšovat metabolismus NTproBNP, a tím snižovat absolutní hodnoty tohoto enzymu [20].

Kardiovaskulární úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání byly ve studii EXAMINE dodatečně vyhodnoceny odděleně podle anamnézy srdečního selhání (tab. 12).

Léčba alogliptinem nezvýšila u pacientů, kteří již měli v anamnéze srdeční selhání, žádný ze sledovaných cílů a byla srovnatelná s užíváním placeba. Naopak u pacientů, kteří při vstupu do studie neměli srdeční selhání, byl v průběhu studie zaznamenán vyšší výskyt hospitalizací pro srdeční selhání oproti těm, kteří užívali placebo [21]. Zajímavostí určitě je, že autoři v této analýze

udávají jinou celkovou mortalitu než v hlavní publikaci, a to konkrétně 106 (3,1 %) při podávání alogliptinu a 131 (4,9 %) při podávání placeba ($p = 0,081$), tedy hraničně statisticky významně ve prospěch alogliptinu.

I ve studii TECOS byla provedena dodatečná analýza a prezentována byla na Evropském kardiologickém kongresu v Londýně v srpnu roku 2015. U nemocných s anamnézou srdečního selhání bylo zaznamenáno 97 hospitalizací z 1 303 léčených v aktivní větvi a 94 hospitalizací z 1 340 v placebové větvi (ns) a u nemocných bez anamnézy srdečního selhání pak 131/6 029 vs 135/5 995 ($p = 0,666$).

V každém případně kardiovaskulární bezpečnost sitagliptinu a autoři udávají, že výsledky nemohou ani vyloučit ještě větší prospěch u nemocných, kteří budou léčeni delší dobu, než bylo ve studii či u nemocných s více komplikovaným kardiovaskulárním onemocněním.

Srovnání hospitalizací v jednotlivých studiích bylo taktéž prezentováno na ESC 2015 v Londýně (tab. 13).

Kromě kardiovaskulární bezpečnosti byla sledována i některá možná nekardiovaskulární onemocnění, především malignity, nemoci slinivky břišní a hypoglykemie [6]. Jejich výsledky ukazují tab. 14, 15 a 16.

Tyto výsledky nekardiovaskulárních cílů jasně prokazují, že obavy z onemocnění slinivky břišní nejsou opodstatněné a výskyt je srovnatelný s placebem. Velmi cenný je poznatek nízkého výskytu hypoglykemií, což je právě jeden ze základních předpokladů kardiovaskulární bezpečnosti. Výskyt těžkých hypoglykemií je pravděpodobně maximálně 1 %/rok a je srovnatelný s placebem.

Závěry

Za prvé: studie TECOS, SAVOR a EXAMINE potvrzují kardiovaskulární bezpečnost DPP4 inhibitorů u pacientů s diabetes mellitus 2. typu; kardiovaskulární onemoc-

Tab. 15. Výsledky studie SAVOR – nekardiovaskulární cíle

	saxagliptin N = 8 280	placebo N = 8 212	p
akutní pankreatitida	24 (0,3 %)	21 (0,3 %)	0,77
rakovina pankreatu	5 (0,1 %)	12 (0,1 %)	0,095
jakákoliv hypoglykemie (%)	15,3	13,4	< 0,001
těžká hypoglykemie	177 (2,1 %)	140 (1,7 %)	0,047

Tab. 16. Výsledky studie EXAMINE – nekardiovaskulární cíle

	alogliptin (N = 2 701)	placebo (N = 2 679)	p
akutní zánět slinivky břišní	12 (0,4 %)	8 (0,3 %)	0,50
chronický zánět slinivky břišní	5 (0,2 %)	4 (0,1 %)	1,00
zhoubné nádory celkem	55 (2,0 %)	51 (1,9 %)	0,77
karcinom pankreatu	0	0	–
hypoglykemie	181 (6,7 %)	173 (6,5 %)	0,74

nění definované jako úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda nebyly zvýšeny ani v jedné z uvedených studií; otevřená zůstává otázka hospitalizací pro srdeční selhání, případně otázka class efektu a selektivity jednotlivých preparátů

Za druhé: je jasně prokázána účinnost DPP4 inhibitorů – všechny snižovaly významně glykovaný hemoglobin, a to přesto, že v placebové větvi byla častěji intenzifikována léčba jinými perorálními antidiabetiky či inzulinem

Za třetí: velmi důležitý je nízký výskyt hypoglykemií, který je srovnatelný s placebem a nepřesahuje 1 % za rok

Za čtvrté: DPP4 inhibitory nezvyšují výskyt onemocnění pankreatu.

Práce byla podpořena projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno) a European Regional Development Fund Project FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

Literatura

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2015. *Diabetes Care* 2015; 38: (Suppl.): S1-S93.
2. Bethel MA, Green JB, Milton J et al. Regional, age and sex differences in baseline characteristics of patients enrolled in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 395–402.
3. Clifton P Do dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors cause heart failure? *Clin Ther* 2014; 36: 2072–2079.
4. Capuano A, Sportiello L, Makotino MI et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy – focus on alogliptin. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7: 989–1001.
5. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. 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>).
6. Egan AG, Blind E, Dunder K et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs – FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 2014; 370: 794–797.
7. European Medicine Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. January 2010 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/02/WC500073570.pdf).
8. Hirshberg B, Katz A Cardiovascular Outcome Studies With Novel Antidiabetes Agents: Scientific and Operational Considerations. *Diabetes Care* 2013; 36: (Suppl. 2): S253–S258.
9. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-Year followup of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–1589.
10. Holman RR, Sourij H, Califf RM Cardiovascular outcome trials of glucoselowering drugs or strategies in type 2 diabetes. *Lancet* 2014; 383: 2008–2017.
11. Kvapil M Nové léky v terapii diabetes mellitus 2. typu. *Vnitř Lék* 2013; 59: 713–718.
12. Nissen SE, Wolski K Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457–2471.
13. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–1326.
14. Špinar J, Šmahelová A SAVOR-TIMI 53 – Výsledky saxagliptinu a kardiovaskulární výsledky u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. *Vnitř Lék* 2013; 59: 1003–1008.
15. Špinar J Studie SAVOR TIMI a EXAMINE byly prezentovány na ESC 2013 – nová data pro DPP-4 inhibitory. Hypertenze a kardiovaskulární prevence 2013; 5: 41–44.
16. Špinar J, Špinarová L, Vitovec J EXAMINE – alogliptin po akutním koronárním syndromu u pacientů s diabetem mellitem 2. typu. *Remedica* 2014; 24: 301–304.
17. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL et al. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 356–366.
18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
19. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–1335.
20. Yu O, Filion KB, Ayoub L et al. Incretin-based drugs and the risk of congestive heart failure. *Diabetes Care* 2015; 38: 277–284.
21. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015; 385: 2067–2076.

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

✉ jspinar@fnbrno.cz

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 23. 7. 2015

Přijato po recenzi 10. 9. 2015