

Rosiglitazon v léčbě diabetu v roce 2010, co je nového?

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Glitazony jsou antidiabetika fungující na bázi aktivace receptorů PPAR (receptory aktivované peroxizomovými proliferátory). Vzhledem k mnohočetným účinkům vyvolaným aktivací PPAR receptorů vedou tyto léky nejen ke snížení glykémie a pozitivnímu ovlivnění inzulínové rezistence, ale také ke snížení prozánětlivého stavu, mírnému poklesu krevního tlaku a řadě dalších pozitivních účinků. Kromě těchto příznivých účinků jsou v poslední době zejména v souvislosti s rosiglitazonem diskutovány také jeho možné nežádoucí účinky u pacientů s ICHS. Cílem tohoto sdělení je přehledné shrnutí výsledků ukončených studií s rosiglitazonem zejména u rizikových diabetiků s kardiovaskulárními komplikacemi. Z hlediska kardiovaskulární bezpečnosti je v případě obou glitazonů zcela zásadní dodržení kontraindikací jejich podávání (především výskytu srdečního selhání). Výsledky řady studií prokazují, že přidání glitazonů do kombinační léčby diabetu může být při dodržení všech kontraindikací přínosné i u pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem.

Klíčová slova: glitazony, rosiglitazon, receptory PPAR, kardiovaskulární komplikace.

Rosiglitazone in the treatment of diabetes in 2010, what's new?

Glitazones are antidiabetic drugs acting through the stimulation of nuclear PPAR (peroxisome proliferator activated receptors) receptors. Due to pleiotropic effects of PPAR activation glitazones not only improve blood glucose and insulin resistance but also exert antiinflammatory, blood pressure lowering and numerous other positive effects. In addition to beneficial effects of glitazones possible cardiovascular side effects in patients with coronary heart disease are discussed especially in connection with rosiglitazone. The aim of this article is to summarize the results of recent trials with rosiglitazone in patients with cardiovascular complications. From the cardiovascular safety point of view strict adherence to contraindications of glitazones administration is necessary (especially presence of heart failure is important contraindication). The results of recent studies demonstrate that addition of glitazones to combined antidiabetic treatment can have very positive effects even in patients with increased cardiovascular risk.

Key words: glitazones, rosiglitazone, PPAR receptors, cardiovascular complications.

Interní Med. 2010; 12(4): 223–224

Glitazony jsou antidiabetika fungující na bázi aktivace receptorů PPAR (receptory aktivované peroxizomovými proliferátory). Stimulací PPAR dochází k ovlivnění transkripce řady genů zapojených do metabolismu lipidů a sacharidů, do regulace zánětu a řady dalších dějů (1). Výsledkem je snížení inzulínové rezistence a subklinického zánětu, pokles hladin volných mastných kyselin, redistribuce ektopicky uložených lipidů zpět do (převážně podkožní) tukové tkáně a pozitivní ovlivnění endokrinní funkce tukové tkáně (1). Klinické účinky glitazonů zahrnují pokles lačné i postprandiální glykémie a glykovaného hemoglobinu v průměru o 0,8–1,5 % a také mírný, ale v řadě studií signifikantní pokles krevního tlaku. Mezi unikátní účinky glitazonů patří protektivní vliv na β -buňky pankreatu a jejich protizánětlivý vliv projevující se například i podstatným zlepšením zánětlivých parametrů a jaterních testů u pacientů s non-alkoholickou steatohepatitidou (1). Celosvětově jsou na trhu k dispozici dvě látky z této skupiny rosiglitazon a pioglitazon. Zde se budeme podrobněji věnovat klinickým poznatkům souvisejícím s podáváním rosiglitazonu. V poslední době jsou kromě účinků antidiabetik

na kompenzaci diabetu stále intenzivněji diskutovány také jejich další účinky především ve vztahu k rozvoji dlouhodobých kardiovaskulárních komplikací. Toto téma je intenzivně diskutováno také v souvislosti s podáváním glitazonů.

Diskuzi o vztahu léčby glitazony a kardiovaskulárních komplikací rozvířila metaanalýza Nissena a Wolski, publikovaná v New England Journal of Medicine v roce 2007 (2). Autoři v této metaanalýze poukázali na zvýšení rizika vzniku smrti z kardiovaskulárních příčin a infarktu myokardu u pacientů léčených rosiglitazonem. Tato metaanalýza vedla k intenzivní diskuzi o postavení glitazonů (především rosiglitazonu) v léčbě pacientů s diabetes mellitus 2. typu, zároveň ale také vyvolala řadu námitek jak metodických (použití vyhodnocovací metody, vynechání některých studií s pozitivními kardiovaskulárními výsledky respektive nulovou mortalitou v intervenované skupině), tak faktických – vyvozování jednoznačných závěrů a doporučení při absenci jednoznačných dat z dostatečně velkých randomizovaných studií. Mírné zvýšení výskytu infarktu myokardu bylo zjištěno i v další metaanalýze provedené americkým úřadem pro kontrolu léčiv – FDA (3).

Tato metaanalýza však zároveň poukázala na fakt, že stávající data jsou velmi inkonzistentní a nejednoznačná a že na jejich základě nelze signifikantně zvýšené kardiovaskulární riziko při podávání rosiglitazonu jednoznačně potvrdit ani vyvrátit. FDA metaanalýza také zdůraznila, že spíše než o riziko vyplývající přímo z podávání rosiglitazonu může jít o důsledek některých interakcí rosiglitazonu s dalšími podávanými léky (viz také (4)). Zároveň byla od zveřejnění Nissenovy metaanalýzy publikována řada studií, které kardiovaskulární bezpečnost glitazonů (při pečlivém dodržení všech kontraindikací) potvrzují.

V již dříve publikované studii **DREAM** (5) vedlo podávání rosiglitazonu k významnému snížení výskytu nově vzniklého diabetu, zároveň zde však byla zjištěna nesignifikantní tendence ke zvýšení výskytu kardiovaskulárních příhod (75 v rosiglitazonové versus 55 v kontrolní skupině). Ve studii **ADOPT** provedené na 4360 pacientech bylo podávání rosiglitazonu účinnější než léčba metforminem či glibenklamidem z hlediska selhání monoterapie u pacientů s DM 2. typu. Kardiovaskulární mortalita i výskyt srdečního infarktu se u rosiglitazonové skupiny nelišily od

skupiny léčené metforminem (6). Studie **RECORD** (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes), zaměřená přímo na kardiovaskulární bezpečnost rosiglitazonu neprokázala při sledování 4447 pacientů po dobu necelých 4 let významný rozdíl ve výskytu kardiovaskulární mortality či infarktu myokardu u pacientů léčených rosiglitazonem ve srovnání se skupinou léčenou jinými perorálními antidiabetiky (7). Nedávno publikovaná subanalýza studie RECORD, zaměřená na výskyt srdečního selhání, potvrdila očekávané signifikantní zvýšení výskytu srdečního selhání u pacientů léčených rosiglitazonem (podávání glitazonů může vést k mírné retenci tekutin), nedošlo však k ovlivnění kardiovaskulární mortality, hospitalizace z kardiovaskulárních příčin nebo úmrtí z kardiálních příčin (8).

Z hlediska komplexní kombinační léčby diabetu přinesly významné nové poznatky výsledky studií VADT, ACCORD a BARI2D. **VADT** (Veteran Affairs Diabetes Trial) byla 7,5letou prospektivní, randomizovanou, otevřenou studií zahrnující 791 pacientů s DM 2. typu. Tato studie neprokázala signifikantní vliv intenzivní léčby diabetu s cílovým $HbA_{1c} < 6\%$ ve srovnání s léčbou standardní (HbA_{1c} 8–9%) na snížení rizika kardiovaskulárních příhod (primární cíl: složený z IM, CMP, srdečního selhání, amputace končetin, angioplastiky koronárních/periferních tepen, KV úmrtí). Užívání rosiglitazonu, v této studii nejčastěji předepisovaného perorálního antidiabetika, nebylo spojeno se zvýšením rizika kardiovaskulární morbidita a mortality u pacientů s DM 2. typu. Diabetická větev studie **ACCORD**, zaměřená na vliv těsné kompenzace diabetu na kardiovaskulární mortalitu, byla dokonce částečně zastavena pro překvapivý nález vyšší mortality ve skupině intenzivně léčených diabetiků (9). Vyšší mortalita u intenzivně léčených diabetiků však nebyla potvrzena v žádné z dalších podobně zaměřených studií (VADT, ADVANCE). Tento přístup však ani v jedné ze studií nevedl ke snížení výskytu kardiovaskulárních komplikací. Zcela zásadní tak zůstávají výsledky dlouhodobého sledování pacientů ve studii **UKPDS**, které prokazují, že dosažení těsnější kompenzace diabetu bezprostředně po jeho diagnóze vede k dlouhodobému snížení kardiovaskulárních komplikací. Toto snížení přetrvává i více než deset let po ukončení studie, kdy se již kompenzace diabetu v původně intenzivněji léčené skupině neliší od kompenzace v původně méně intenzivně léčené skupině. Tyto výsledky vedly k formulaci hypotézy o tzv. **glykemické paměti**, tedy přetrvávání dlouhodobých kardioprotektivních účinků těsné kompenzace diabetu bezprostředně po diagnóze.

Bezpečnost podávání rosiglitazonu u rizikových pacientů s kardiovaskulárními komplikacemi byla v rámci kombinace antidiabetik prokázána i ve studii **BARI2D** (10). V této studii s čtyřfaktoriálním designem, provedené na pacientech s DM 2. typu a ischemickou chorobou srdeční, byl srovnáván vliv revaskularizace pomocí koronárního bypassu respektive perkutánní koronární intervence s intenzivní konzervativní kardiologickou léčbou a vliv dvou přístupů v léčbě diabetu: léčby spojené primárně s podáváním inzulínu či léků zvyšujících jeho endogenní sekreci a léků zvyšujících inzulínovou senzitivitu (metforminu a glitazonů). Tato studie prokázala, že u nejvíce rizikových pacientů s nejtěžším aterosklerotickým postižením koronárních tepen je neúčinnějším přístupem kombinace časně chirurgické revaskularizace a léčby diabetu pomocí inzulín-senzitizujících léků.

Další informace o přímém vztahu rosiglitazonu k ovlivnění rozvoje koronární aterosklerózy přinesla studie **VICTORY**, jejíž předběžné výsledky byly prezentovány na kongresu American College of Cardiology. V této studii bylo sledováno 193 pacientů s diabetes mellitus a srdečním bypassesem. Těmto pacientům byl podáván buď rosiglitazon, nebo placebo po dobu 12 měsíců. Podávání rosiglitazonu nesignifikantně snížilo objem aterosklerotických plátů v implantovaném bypassovém štěpu ve srovnání s placebem. Navíc pozitivně ovlivnilo lipidový profil (zvýšení HDL cholesterolu a pokles „small dense“ LDL cholesterolových částic) a podle očekávání vedlo ke snížení subklinického zánětu a zlepšení kompenzace diabetu. V podobně zaměřené studii **APPROACH** (11) byl srovnáván vliv podávání rosiglitazonu s podáváním glipizidu na rozvoj koronární aterosklerózy sledovaný pomocí intravaskulární ultrasonografie koronárních tepen. V této studii vedlo podávání rosiglitazonu ke zmenšení normalizovaného celkového objemu aterosklerotických plátů v koronárních arteriích ve srovnání s glipizidem, neovlivnilo však primární cíl studie, kterým byla změna procenta objemu aterosklerotického plátu v nejdelší koronární tepně.

Co tedy vyplývá z výše uvedeného přehledu studií s různými typy léčby u diabetiků 2. typu? Nepochybně nutnost časně intenzivní antidiabetické léčby u nově diagnostikovaných diabetiků 2. typu a individualizace léčebného přístupu u různých skupin pacientů. Zatímco diabetici s prvozáchytem diabetu 2. typu bez přítomných komplikací by měli být léčeni co nejintenzivněji se snahou o prakticky normální hladiny glykémie, u diabetiků s dlouhodobě neuspokojivě kompenzovaným diabetem, staršího věku a s již přítomnými komplikacemi jsou

cíle kompenzace méně těsné a prioritou je především bezpečnost léčby s preferencí léků chránících β -buňky a nezpůsobujících hypoglykémii. V současné době mezi tyto léky patří především glitazony a léky založené na ovlivnění inkretinů (gliptiny, agonisté GLP-1). Jako velmi výhodná se pak jeví kombinace těchto dvou léčebných přístupů. V České republice je již možno kombinovat gliptiny s glitazony. Možnost kombinace prvního dostupného GLP-1 agonisty – exenatidu s glitazony – by měla být dostupná v nejbližší době.

I přes rozšíření možností léčby diabetu zůstávají glitazony velmi cennými antidiabetiky, která mají své pevné místo v kombinační léčbě diabetiků 2. typu. Z hlediska kardiovaskulární bezpečnosti je v případě obou glitazonů zcela zásadní dodržení kontraindikací jejich podávání (především výskytu srdečního selhání). Výsledky řady studií prokazují, že přidání glitazonů do kombinační léčby diabetu může být při dodržení všech kontraindikací přínosné i u pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem.

Literatura

1. Haluzík M, Svačina S. Metabolický syndrom a nukleární receptory PPAR. Grada Publishing, Praha 2005.
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: 2457–2471.
3. FDA <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4308b1-02-fda-backgroundunder.pdf>.
4. Piňhová P. Rosiglitazon – molekula z nebe, či pekla? Lékařské listy, 2008: 26–28.
5. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096–1105.
6. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427–2443.
7. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes—an interim analysis. *N Engl J Med* 2007; 357: 28–38.
8. Komajda M, McMurray JJ, Beck-Nielsen H, et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J*.
9. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559.
10. Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503–2515.
11. Gerstein HC, Ratner RE, Cannon CP, et al. Effect of rosiglitazone on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the assessment on the prevention of progression by rosiglitazone on atherosclerosis in diabetes patients with cardiovascular history trial. *Circulation* 121: 1176–1187.

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 32, 121 08, Praha 2
mhalu@lf1.cuni.cz