



Kardiovaskulárna bezpečnosť inhibítorov DPP-4

Doc. MUDr. Zbynek **Schroner**, PhD.

SchronerMED, s. r. o., interná a diabetologická ambulancia, Košice

Úvod

Diabetici sú výrazne ohrozená skupina vo vzťahu k výskytu kardiovaskulárnych (KV) ochorení. Diabetes mellitus (DM) 1. typu a predovšetkým DM 2. typu sú spojené s vysokou morbiditou a mortalitou na KV ochorenia. Celkovo približne 2/3 pacientov s diabetom 2. typu zomiera práve na kardiovaskulárne ochorenia. V súčasnosti je hlavným cieľom komplexnej liečby pacientov s DM 2 typu znížiť ich celkové KV riziko. Z pohľadu vplyvu na KV riziko sú preto v poslednom období hodnotené aj všetky typy antidiabetickej liečby. V minulosti bolo hlavným cieľom intervenčných štúdií u diabetikov 2. typu dokázať, že daný liek znižuje KV riziko v porovnaní s placebom. Avšak došlo k viacerým neočakávaným výsledkom (zvýšený výskyt KV mortality pri tolbutamide a fenformíne v štúdií UGDP, výsledky metaanalýzy štúdií s roziglitazónom, kde tento preparát signifikantne zvýšil riziko rozvoja IM, zvýšená KV aj celková mortalita v intenzívnom ramene štúdie ACCORD). Tieto nežiaduce KV udalosti viedli regulačné agentúry (FDA, EMA) k tomu, že si vyžiadali preukázanie KV bezpečnosti pre všetky nové antidiabetiká. Vyžadovaná je nutnosť vykonania metaanalýz predregistračných štúdií II. a III. fázy vo vzťahu ku KV bezpečnosti. Okrem metaanalýz predregistračných štúdií vo vzťahu ku KV systému regulačné agentúry vyžadujú aj vykonanie postregistračných štúdií KV výsledkov, kde je potrebné, aby nový liek (kde patria aj inhibítory dipeptidyl peptidázy-4 /DPP-4/) bol noninferiórny voči komparátorovi, najčastejšie voči placebo, alebo inému porovnávajúcemu lieku. V súčasnosti prebiehajú alebo už aj boli ukončené veľké, klinické, dlho-

dobé, randomizované štúdie zamerané na vplyv inhibítorov DPP-4 na KV morbiditu a mortalitu¹.

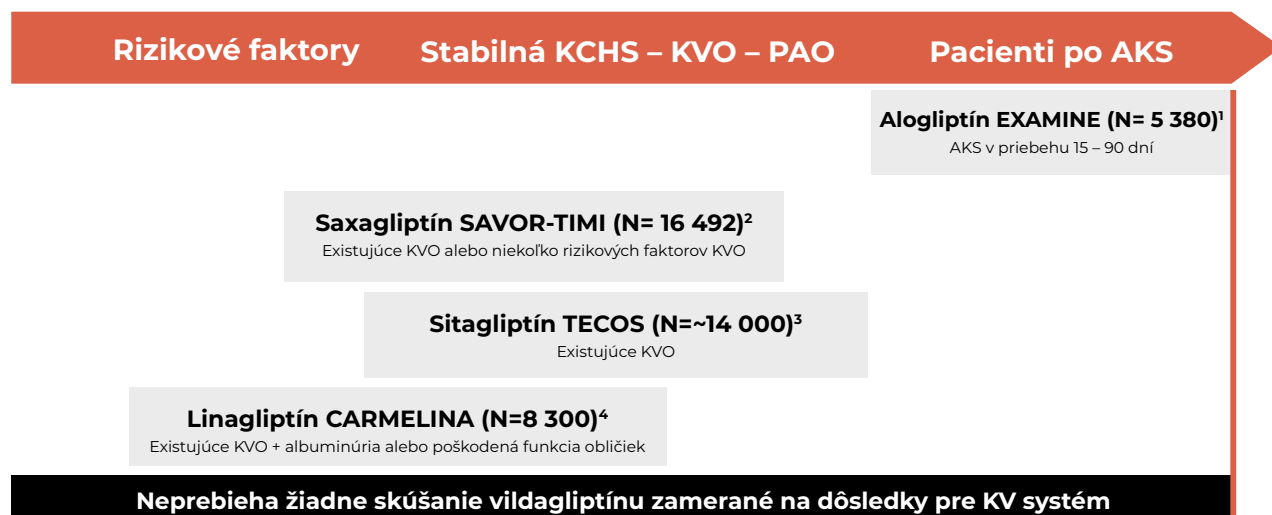
Základná charakteristika a mechanizmus účinku inhibítorov DPP-4

Príjem potravy vyvolá za fyziologických podmienok sekreciu inkretínov v gastrointestinálnom trakte, z ktorých sú z hľadiska ovplyvňovania sekrecie inzulínu najdôležitejšie glukagónu podobný peptid 1 (GLP-1) a glukózodependentný inzulínotropný polypeptid (GIP). U väčšiny diabetikov 2. typu je prítomná dysfunkcia inkretínového systému prejavujúca sa nedostatočným vzostupom GLP-1 po požití potravy a zníženou citlivosťou β -buniek pankreasu na účinky GIP a čiastočne aj GLP-1. Inhibítory DPP-4 tým, že blokujú enzým DPP-4 zabraňujú degradácii inkretínových hormónov. Následne dochádza k zvýšeniu koncentrácie týchto hormónov. Po ich podaní sa dosahujú fyziologické hladiny GLP-1. Tieto preparáty podávame perorálne².

Kardiovaskulárna bezpečnosť inhibítorov DPP-4 Analýza klinických štúdií II. a III. fázy s inhibítormi DPP-4 vo vzťahu ku kardiovaskulárnemu systému

U všetkých DPP-4 inhibítoroch (sitagliptín, vildagliptín, saxagliptín, linagliptín, alogliptín) došlo v metaanalýzach registračných štúdií k signifikantnému poklesu KV príhod. Tento pokles je relatívne najvýraznejší pri linagliptíne, sitagliptíne a saxagliptíne, štatisticky signifikantné je však tiež pri alogliptíne a vildagliptíne. Zaujímavým zistením je fakt, že v týchto metaanalýzach sú kvantitatívne poklesy dokonca vyššie pri DPP-4 inhibítoroch ako pri GLP-1 agonistoch. Priame porovnanie medzi jednotlivými preparátmi je však v túto chvíľu neuskutočniteľné, pretože sa jedná o retrospektívne analýzy, aj keď napríklad v prípade linagliptínu bolo sledovanie KV príhod už primárne preddefinované².

Obrázok 1 – Klinické štúdie zamerané na KV príhody pri liečbe DPP-4 inhibítormi.



Klinické randomizované štúdie hodnotiace KV bezpečnosť inhibítorov DPP-4

Štúdia EXAMINE

Základným cieľom štúdie EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care) bolo dokázať, že u pacientov s DM 2. typu a s nedávno prekonaným akútnym koronárnym syndrómom (prekonali IM alebo hospitalizáciu pre instabilnú angínu pectoris počas obdobia 15-90 dní pred zaradením do štúdie), so štandardnou diabetickou starostlivosťou a sekundárnou KV prevenciou, nie je výskyt závažných KV príhod pri liečbe alogliptínom vyšší ako pri liečbe placebom. Štúdie sa zúčastnilo 5380 pacientov a medián sledovania bol 18 mesiacov. Primárny KV výsledok bol kompozitný a zahŕňal nefatálny IM, nefatálnu CMP a úmrtie z KV príčin. Výsledky štúdií EXAMINE boli prvýkrát prezentované na 49. kongrese EASD (Európskej asociácie pre štúdium diabetu) v roku 2013 v Barcelone. V štúdi EXAMINE bol dosiahnutý primárny cieľ štúdie a to, že v skupine pacientov liečených alogliptínom nebol pozorovaný zvýšený výskyt závažných nežiaducich KV príhod u vysoko rizikových pacientov s DM 2. typu s čerstvo prekonaným akútnym koronárnym syndrómom v porovnaní s placebom (RR 0,96 95% CI: horná hranica pre primárny KV výsledok 1,16; $p < 0,001$ pre noninferioritu). Výsledky boli dosiahnuté v kontexte signifikantne nižšej hodnoty HbA1c pri liečbe alogliptínom (-0,36% DCCT) vysokej úrovne štandardnej starostlivosti (ako diabetickej, tak aj kardiovaskulárnej). V post-hoc analýze sa zistilo, že alogliptín vykazoval štatisticky nevýznamný trend smerom k zvýšenému riziku hospitalizácie v dôsledku srdcového zlyhávania (HR 1,19; 95% CI 0,9-1,58, $p=0,220$)³.

Štúdia SAVOR- TIMI 53

Cieľom štúdie SAVOR-TIMI-3 (The Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus) so saxagliptínom bolo hodnotenie vplyvu saxagliptínu na kardiovaskulárne príhody u diabetikov 2. typu. Do štúdie bolo zaradených 16 492 pacientov s DM 2. typu buď s už prítomným KV ochorením (78,4%) alebo s prítomnými rizikovými faktormi pre ich vznik (21,6 %). Medián periódy sledovania pacientov bol 2,1 roka. Základný dizajn štúdie bol podobný ako v štúdi EXAMINE. Primárnym KV výsledkom bola incidencia nefatálneho IM, nefatálnej CMP alebo úmrtia z KV príčin. Výsledky štúdie SAVOR-TIMI 53 boli podobne ako výsledky štúdie EXAMINE prvýkrát prezentované na 49. kongrese EASD v roku 2013 v Barcelone. Saxagliptín

preukázal noninferioritu v porovnaní s placebom, pokiaľ ide o primárny kombinovaný ukazovateľ (HR 1,00, 95% CI: horná hranica pre primárny KV výsledok 1,12; $p < 0,001$ pre noninferioritu). Podobne ako v štúdi EXAMINE, výsledky boli dosiahnuté v kontexte signifikantne nižšej hodnoty HbA1c pri liečbe saxagliptínom (-0,3% DCCT) vysokej úrovne štandardnej starostlivosti (ako diabetickej, tak aj kardiovaskulárnej). Saxagliptín vykázal štatisticky významný nárast počtu hospitalizácií kvôli zlyhaniu srdca v porovnaní s placebom (HR 1,27/95% CI: 1.07, 1.51/)⁴.

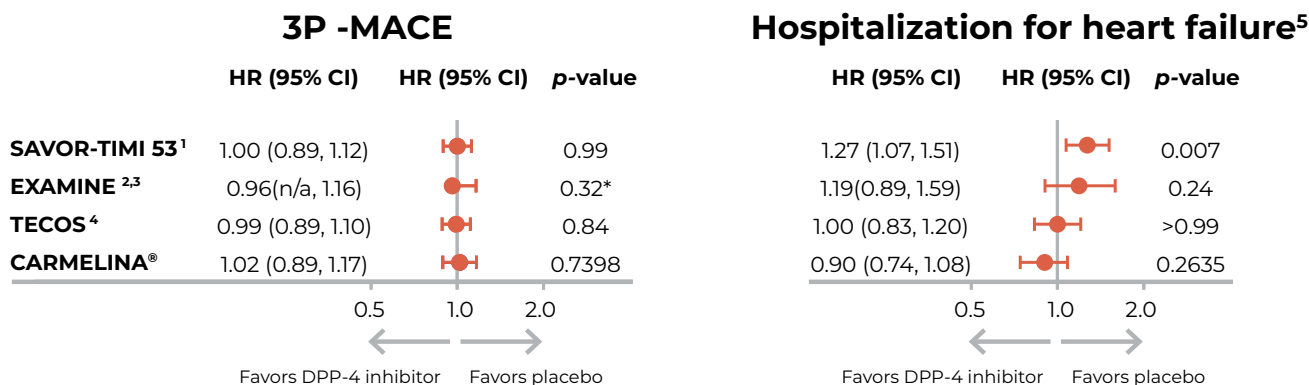
Štúdia TECOS

Štúdia TECOS (A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes After Treatment With Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control), porovnávala podávanie sitagliptínu a placebo u 14 671 pacientov s diabetom 2. typu. Medián sledovania pacientov bol 3 roky. Dizajn štúdie bol podobný ako v štúdiách SAVOR-TIMI 53 a EXAMINE. Primárnym cieľom bol čas do výskytu nefatálneho infarktu, cievnej mozgovej príhody, hospitalizácie pre nestabilnú angínu pectoris alebo smrti z kardiovaskulárnych príčin. Preukázaná bola neutralita sitagliptínu pri ovplyvnení uvedeného kardiovaskulárneho cieľa. Horná hranica pre primárny KV výsledok bola 1,09; $p < 0,001$ pre noninferioritu. Na rozdiel od predchádzajúcich dvoch štúdií s gliptínmi (SAVOR-TIMI 53 so saxagliptínom a EXAMINE s alogliptínom) nebol v štúdi TECOS zaznamenaný ani náznak zvýšenia počtu hospitalizácií pre srdcové zlyhanie. Zaujímavým zistením bol mierny pokles glomerulárnej filtrácie u pacientov liečených sitagliptínom a tiež numericky vyšší výskyt akútnej pankreatitídy (absolútne počty pacientov s pankreatitídou boli však veľmi malé)⁶. HbA1c bol nižší priemerne o 0,29% DCCT v sitagliptínovej skupine vs placebo⁵.

Štúdia CARMELINA

CARMELINA bola randomizovaná, dvojito- zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia s cieľom zistiť efekt DPP-4 inhibítora linagliptínu v porovnaní s placebom na KV výsledky, ako aj na výsledky renálnych parametrov u pacientov s DM 2. typu s vysokým KV aj renálnym rizikom po pridaní k štandardnej liečbe. Táto štúdia zahŕňala najvyšší podiel pacientov s rozvinutou chronickou obličkovou chorobou v porovnaní s KV štúdiami s inými DPP-4 inhibítormi. 6980 pacientov bolo randomizovaných buď do ramena linagliptín 5 mg alebo do placebového ramena. Štúdia prebiehala v 407 centrách v 27 krajinách. Linagliptín bol pridaný

Obrazok 2 – Výsledky KV štúdií s DPP-4 inhibítormi.



FLEXIBILNÉ POUŽITIE V SCHVÁLENÝCH INDIKÁCIÁCH¹

Potvrdená účinnosť v vhodných pacientov s diabetes mellitus 2. typu¹



Miera kardiovaskulárnej bezpečnosti potvrdená štúdiou TECOS.²



Skrátená informácia o lieku JANUMET:

Zloženie: Každá tableta obsahuje monohydrát sitagliptínufosfátu, čo zodpovedá 50 mg sitagliptínu a 850 mg, resp. 1000 mg metforminiumchloridu. **Terapeutické indikácie:** Dospelým pacientom s diabetes mellitus 2. typu. Liek Janumet je indikovaný ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie pacientom nedostatočne kontrolovaným ich maximálnou tolerovanou dávkou samotného metformínu alebo pacientom, ktorí už sú liečení kombináciou sitagliptínu a metformínu. Liek Janumet je indikovaný v kombinácii so sulfonylureou (t.j. trojkombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu pacientom nedostatočne kontrolovaným ich maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a PPAR γ agonistu. Liek Janumet je tiež indikovaný ako prídavná liečba k inzulínu (t.j. trojkombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie pacientom, u ktorých stabilná dávka inzulínu a metformínu samotná nezabezpečí dostatočnú kontrolu glykémie. **Dávkovanie:** Dávka antihyperglykemického liečby liekom Janumet má byť individualizovaná na základe súčasného režimu pacienta, účinnosti a znášanlivosti, pričom sa neprekročí maximálna odporúčaná denná dávka 100 mg sitagliptínu. **Dospelí s normálnou funkciou obličiek (GFR \geq 90 ml/min):** Kontraindikácie: Liek Janumet je kontraindikovaný u pacientov s precitlivosťou na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, akýmkoľvek typom akútnej metabolickej acidózy (ako napríklad laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza), diabetickou prekómou, závažným zlyhaním obličiek (GFR < 30 ml/min) (pozri časť 4.4), akútnymi stavmi, ktoré môžu zmeniť funkciu obličiek, ako je: dehydratácia, ťažká infekcia, šok, intravaskulárne podanie jódovaných kontrastných látok, akútny myokard, akútny infarkt myokardu, šok, porucha funkcie pečene, akútna otrava alkoholom, alkoholizmus. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Janumet sa nemá používať u pacientov s diabetes 1. typu a nesmie sa používať na liečbu diabetických ketoacidóz. Použitie inhibítory DPP-4 bolo spojené s rizikom vzniku akútnej pankreatitídy. Pacienti majú byť informovaní o typickom príznaku akútnej pankreatitídy: pretvárajúca silná bolesť brucha. Po vysatí sitagliptínu (s podpornou liečbou alebo bez nej) sa pozoroval ústny pankreatitída, boli však hlásené veľmi zriedkavé prípady nekrotizujúcej alebo hemoragickej pankreatitídy a/alebo imitácie. Ak existuje podozrenie na pankreatitídu, Janumet a ostatné potenciálne podporné lieky sa majú vysadiť. Laktátová acidóza, veľmi zriedkavá, ale závažná metabolická komplikácia, sa najčastejšie vyskytuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek alebo pri kardiorespiračnom ochorení či sepsse. Akumulácia metformínu sa objavuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek a zvyšuje riziko laktátovej acidózy. V prípade dehydratácie (závažná hnačka, vracanie, horúčka alebo znížený príjem tekutín) je potrebné dočasne prerušiť podávanie metformínu a odporúča sa kontaktovať zdravotníckeho pracovníka. **Lieky, ktoré môžu akútne narušiť funkciu obličiek (ako napríklad antihypertenzíva, diuretiká a NSAID)** sa majú u pacientov liečených metformínom začať podávať s opatnosťou. Ďalšie rizikové faktory laktátovej acidózy sú nadmerné požitie alkoholu, hepatálna insuficiencia, nedostatočne kontrolovaný diabetes mellitus, ketóza, dlhotrvajúce hladovanie a akékoľvek stavy spojené s hypotoniou, ako aj súběžné používanie liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidózu (pozri časti 4.3 a 4.5). Pacienti a/alebo ošetrovatelia musia byť informovaní o riziku laktátovej acidózy. Laktátová acidóza je charakterizovaná acidotickým dýšanos, bolesťou brucha, svalovými kŕčmi, asténiou a hypotermiou, po ktorých nasleduje kóma. V prípade podozrenia na výskyt príznakov musí pacient prestať užívať metformín a vyhľadať okamžité lekárske ošetrovanie. Diagnostickými laboratornými nálezmi sú znížená hodnota pH krvi (< 7,35), zvýšené plazmatické hladiny laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšená aniónová medzera a pomer laktátu/pyruvátu. **Funkcia obličiek:** GFR je potrebné vyhodnotiť pred začiatkom liečby a pravidelne po ňom (pozri časť 4.2). Liek Janumet je kontraindikovaný u pacientov s GFR < 30 ml/min a v prípade vyšších stavov, pri ktorých dochádza k zmene funkcie obličiek, je potrebné ho dočasne prestať podávať (pozri časť 4.3). **Hypoglykémia:** Pacienti dostávajúci liek Janumet v kombinácii so sulfonylureou alebo s inzulinom môžu mať riziko hypoglykémie. Z tohto dôvodu môže byť potrebné zníženie dávky sulfonylurey alebo inzulínu. **Reakcie z precitlivosti:** U pacientov liečených sitagliptínom boli po uvedení lieku na trh hlásené správy o závažných reakciách z precitlivosti. Tieto reakcie zahŕňajú anafylaxu, angioedém a exfoliatívne kožné choroby vrátane Stevensho-Johnsonovho syndrómu. Nástup týchto reakcií sa objavil v priebehu prvých 3 mesiacov po nasadení liečby sitagliptínom, pričom niektoré hlásenia sa vyskytli po prvej dávke. Ak je podozrenie na reakciu z precitlivosti, Janumet sa má vysadiť, majú sa vyhodnotiť iné možné príčiny udalosti a má sa nasadiť alternatívna liečba (pozri časť 4.6). **Chirurgický zákrok:** Liek Janumet sa musí vysadiť v čase chirurgického zákroku s celkovou, spinálnou alebo epidurálnou anestéziou. Liečba sa nesmie opätovne nasadiť skôr ako 48 hodín po chirurgickom zákroku alebo po obnovení perorálnej výživy a za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a pri zistení, že je stabilná. **Podanie jódových kontrastných látok:** Intravaskulárne podávanie jódových kontrastných látok môže viesť k nefrotickej vyvolanej kontrastnou látkou, čo spôsobuje akumuláciu metformínu a zvýšenie rizika laktátovej acidózy. Pred alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia je potrebné prerušiť podávanie lieku Janumet a v podaní pokračujúce nie skôr ako po úplnom mimálne 48 hodín, za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne posúdená a považovaná za stabilnú (pozrite časti 4.2 a 4.5). **Zmena klinického stavu pacientov s doteraz kontrolovaným diabetes 2. typu:** Pacienti s doteraz dobre kontrolovaným diabetes 2. typu ponúcom lieku Janumet, u ktorého sa objavila laboratorne abnormalita alebo klinická ochorenie (obzvlášť nejasná a ťažko definovalné ochorenie), je potrebné uchyliť vyšetrenie na dôkaz ketoacidózy alebo laktátovej acidózy. Vyšetrenie má zahŕňať elektrolyty a ketóny v sere, glukózu v krvi a ak je indikované, pH krvi, hladiny laktátu, pyruvátu a metformínu. Ak sa vyskytne ktorakolvek forma acidózy, liečba sa musí okamžite ukončiť a začať s ďalšími príravnými opatreniami. **Bulžový pemfigoid:** U pacientov užívajúcich inhibítory DPP-4 vrátane sitagliptínu, boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady bulžového pemfigoidu. Ak je podozrenie na bulžový pemfigoid, liečba liekom Janumet sa má ukončiť. **Osobitné skupiny pacientov-Porucha funkcie obličiek:** U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (rychlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) \geq 60 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Pred začatím liečby liekmi obsahujúcimi metformín a minimálne raz ročne po jej začatí je potrebné vyhodnotiť GFR. U pacientov so zvýšeným rizikom ďalšej progresie poruchy funkcie obličiek a u starších osôb je potrebné funkciu obličiek hodnotiť častejšie, napr. každé 3-6 mesiacov. Maximálnu dennú dávku metformínu je optimálne potrebné rozdeliť na 2-3 denné dávky. Pred zvýšením začiatku liečby metformínom u pacientov s GFR < 60 ml/min je potrebné posúdiť faktory, ktoré by mohli zvyšovať riziko laktátovej acidózy. Ak nie je dostupná príslušná sila lieku Janumet, namiesto kombinácie fixnej dávky použite jednotlivé monozložky.

| GFR ml/min | Metformin | Sitagliptín |
|------------|--|----------------------------------|
| 60-89 | Maximálna denná dávka je 3 000 mg. Je možné zvážiť zníženie dávky vzhľadom na pokles funkcie obličiek. | Maximálna denná dávka je 100 mg. |
| 45-59 | Maximálna denná dávka je 2 000 mg. Úvodná dávka je nanajvyš polovicou z maximálnej dávky. | Maximálna denná dávka je 100 mg. |
| 30-44 | Maximálna denná dávka je 1 000 mg. Úvodná dávka je nanajvyš polovicou z maximálnej dávky. | Maximálna denná dávka je 50 mg. |
| < 30 | Metformín je kontraindikovaný. | Maximálna denná dávka je 25 mg. |

Porucha funkcie pečene: Janumet sa nesmie používať u pacientov s poruchou funkcie pečene. **Starší pacienti:** Vzhľadom na to, že metformín a sitagliptín sa vylučujú obličkami, Janumet sa má so staršími vekom používať s opätosťou. Monitorovanie funkcie obličiek je potrebné na to, aby napomohlo zabrániť laktátovej acidóze spojenj s metformínom, obzvlášť u starších pacientov. **Právková populácia:** Bezpečnosť a účinnosť lieku Janumet u detí a dospievajúcich vo veku od narodenia do < 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. **Liekové interakcie:** Súbežné používanie. Keď sa nasadzuje. Alkohol. Intoxikácia alkoholom je spojená so zvýšeným rizikom laktátovej acidózy najmä v prípadoch hladovania, nedostatočnej výživy alebo poškodenia funkcie pečene. **Jódové kontrastné látky:** Pred zobrazovacím vyšetrením alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia sa liek Janumet musí vysadiť a nesmie sa opätovne nasadiť, kým neuplynie minimálne 48 hodín, za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a zistilo sa, že je stabilná (pozri časti 4.2 a 4.4). **Kombinácie vyžadujúce opatnosť pri používaní:** Niektoré lieky môžu neželadno ovplyvňovať funkciu obličiek, čo môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy. Napr. NSAID vrátane selektívnych inhibítory cyklooxygenázy II (COX), inhibítory ACE, antagonisty receptora angiotenzínu II a diuretiká, obzvlášť fúzkových diuretiká. Ak sa začína používať alebo používa takýto liek v kombinácii s metformínom, je potrebné dôkladne monitorovanie funkcie obličiek. **Katiónové lieky,** ktoré sa eliminujú renálnou tubulárnou sekreáciou (napr. cimetidín), môžu interagovať s metformínom kompetíciu o spoločné renálne tubulárne transportné systémy. Preto sa má pri súbežnom podávaní s katiónovými látkami, ktoré sa eliminujú renálnou tubulárnou sekreáciou, zvážiť dôkladné sledovanie glykemickej kontroly, úprava dávky v rámci odporúčanej dávkovania a zmeny v liečbe diabetu. **Neželadné účinky:** Frekvencia nežiaducich účinkov sú definované ako: veľmi časté (\geq 1/10), časté (\geq 1/100 až < 1/10), menej časté (\geq 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (\geq 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov). Časté nežiaduce účinky: hypoglykémia, nauzea, plynatosť, vracanie. Menej časté nežiaduce účinky: somnolencia, hnačka, zápcha, bolesť v hornej časti brucha, pruritus. Zriedkavé: trombocytopenia. Frekvencia nežiaducej reakcie neznáme: reakcie z precitlivosti vrátane anafylaktických odpovedí, intersticiálne ochorenie pľúc, akútna pankreatitída, hemoragická a nekrotizujúca pankreatitída s fatálnym koncom alebo bez neho, angioedém, vyrážka, urtikária, kožná vasculitída, exfoliatívne kožné ochorenia vrátane Stevensho-Johnsonovho syndrómu, artralgia, myalgia, bolesť končatín, bolesť chrbta, porucha funkcie obličiek, akútne zlyhanie obličiek, arthropatia, bulžový pemfigoid. **Sitagliptín:** V štúdiách monoterapie so 100 mg samotného sitagliptínu raz denne v porovnaní s placebom boli ako nežiaduce reakcie hlásené bolesti hlavy, hypoglykémia, zápcha a závrat. Neželadné udalosti hlásené bez ohľadu na kauzálnu súvislosť s liekom vyskytujúce sa medzi týmito pacientmi najmenej v 5 % zahŕňali infekcie horných dýchacích ciest a nazofaryngitídu. Okrem toho, s frekvenciou výskytu menej časté boli hlásené esteoartritída a bolesť v končatinách (< 0,5 % vyššia medzi pacientmi užívajúcimi sitagliptín ako u pacientov v kontrolnej skupine). **Metformín:** V klinických štúdiách a pri používaní metformínu po jeho uvedení na trh boli veľmi často hlásené gastrointestinálne príznaky. Gastrointestinálne príznaky, ako sú nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha a strata chuti do jedla. Medzi ďalšie nežiaduce reakcie spojené s metformínom patri kovová pachosť (časť), laktátová acidóza, porucha funkcie pečene, hepatitída, urtikária, erytém a pruritus (veľmi zriedkavé). Ďalšie údaje o nežiaducich účinkoch nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku. **Štúdia kardiovaskulárnej bezpečnosti TECOS:** Štúdia hodnotiace kardiovaskulárne výsledky pri sitagliptíne. **The Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)** zahŕňalo 7 332 pacientov liečených sitagliptínom, 100 mg denne alebo 50 mg denne ak vychádzajúca eGFR bola \geq 30 a < 50 ml/min/1,73 m² a v 7 339 pacientov, ktorí užívali placebo v populácii podľa liečebného zameru (intention-to-treat). Oboje liečby sa predali k bežnej starostlivosti zameranej na regionálne štandardy pre HbA_{1c} a KV rizikové faktory. Celkový výskyt závažných nežiaducich udalostí u pacientov užívajúcich sitagliptín bol podobný ako u pacientov užívajúcich placebo. V populácii podľa liečebného zameru (intention-to-treat) bol medzi pacientmi, ktorí na začiatku používali inzulin a/alebo sulfonylureu, výskyt ťažkej hypoglykémie u pacientov užívajúcich sitagliptín 2,7 % a u pacientov užívajúcich placebo 2,5 %; medzi pacientmi, ktorí na začiatku nepoužívali inzulin a/alebo sulfonylureu bol výskyt ťažkej hypoglykémie u pacientov užívajúcich sitagliptín 1,0 % a u pacientov užívajúcich placebo 0,7 %. Výskyt potvrdených udalostí pankreatitídy bol u pacientov užívajúcich sitagliptín 0,3 % a u pacientov užívajúcich placebo 0,2 %. **Klinická účinnosť a bezpečnosť:** TECOS bola randomizovaná štúdia u 14 671 pacientov v populácii podľa liečebného zameru (intention-to-treat) s HbA_{1c} \geq 6,5 až 8,0 % so stanovením KV ochorením, ktorí dostávali sitagliptín (7 332) 100 mg denne (alebo 50 mg denne ak vychádzajúca eGFR bola \geq 30 a < 50 ml/min/1,73 m²) alebo placebo (7 339) pridané k bežnej starostlivosti zameranej na regionálne štandardy pre HbA_{1c} a KV rizikové faktory. Do štúdie neboli zaradení pacienti s eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Populácia štúdie zahŕňala 2 004 pacientov vo veku \geq 75 rokov a 3 324 pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Počas trvania štúdie bol celkový odhadovaný priemerný (SD) rozdiel v HbA_{1c} medzi skupinou užívajúcou sitagliptín a skupinou užívajúcou placebo 0,29 % (0,01; 95 % IS (-0,32; -0,27)); p < 0,001. Primárny kardiovaskulárny cieľový ukazovateľ bol zložený z prvého výskytu kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu, nefatálneho infarktu myokardu, nefatálneho cievneho mozgového príhody, nefatálneho cievneho mozgového príhody alebo hospitalizácie z dôvodu nestabilnej angíny pectoris. Sekundárne kardiovaskulárne cieľové ukazovatele zahŕňali prvý výskyt kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu alebo nefatálneho cievneho mozgového príhody; prvý výskyt jednotlivých zložiek primárnej kombinácie; úmrtosť z akékoľvek príčiny; a hospitalizáciu z dôvodu kongestívneho zlyhania srdca. Po mediane sledovania 3 roky, sitagliptín pridaný k bežnej starostlivosti, nezvyšil riziko hlavných kardiovaskulárnych nežiaducich udalostí alebo riziko hospitalizácie z dôvodu zlyhania srdca v porovnaní s bežnou starostivosťou bez sitagliptínu u pacientov s diabetes 2. typu. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Holandsko **Datum revízie textu:** Jún 2018. Pred prepísaním si pozrite predstúdiu vrátane informácií o lieku. Vydaj lieku je viazaný na lekárske predpis.

*Venujte prosím pozornosť zmenám v Súhrne charakteristických vlastností lieku

Literatúra: 1. SPC Janumet / Jún 2018; 2. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26052984> "o "The New England journal of medicine." *N Engl J Med.* 2015 Jul 16;373(3):232-42.



Copyright © 2018 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA. Všetky práva vyhradené. Merck Sharp & Dohme, s. r. o., so sídlom Karadžičova 2, Bratislava 811 09, Slovenská republika Tel: +421 2 5828 2010, dpoc_czechslovak@merck.com

09-2019- DIAB-1273788-0000
Dátum vypracovania: október 2018

k predchádzajúcej štandardnej antidiabetickej, antihypertenzívnej, hypolipidemickej a antiagregačnej liečbe. Prídavná antidiabetická liečba sa mohla použiť ak HbA1c >7,5% DCCT. Štúdia pokračovala dovtedy, kým sa aspoň u 611 pacientov preukázateľne nevyskytol primárny KV výsledok. Primárny kompozitný KV výsledok zahŕňal úmrtie z KV príčin, nefatálny infarkt myokardu (IM) a nefatálnu cievnou mozgovú príhodu (CMP). Hlavný sekundárny výsledok zahŕňal kompozitný renálny ukazovateľ (úmrtie z dôvodu ochorenia obličiek, trvalé konečné štádium obličkového ochorenia /ESRD/ alebo trvalý pokles eGFR \geq 40%). Primárny kardiovaskulárny výsledok mal incidenciu 57,7/1000 PR v skupine liečenej linagliptínom a 56,3/1000 PR v skupine, ktorá dostávala placebo, čomu zodpovedal pomer rizík (HR) 1,02 (95% KI 0,89-1,17; p=0,001 pre neinferioritu linagliptínu voči placebo; p=0,74 pre superioritu). Skupiny sa významne nelíšili v žiadnej zložke primárneho výsledku, v celkovej mortalite ani v ďalších sledovaných kardiovaskulárnych výsledkoch. Z nich je vhodné spomenúť, že hospitalizácia pre zlyhávanie srdca sa menej často vyskytla v skupine liečenej linagliptínom (27,7/1000 PR) ako v skupine liečenej placebo (30,4/1000 PR), i keď rozdiel nebol štatisticky významný. Incidencia sekundárneho renálneho výsledku sa nelíšila významne medzi skupinami liečenými linagliptínom a placebo [HR 1,04 (0,89-1,22), p=0,62]. Mikrovaskulárny kompozitný výsledok zahŕňoval viaceré ukazovatele progresie nefropatie a retinopatie. Jeho incidencia bola významne nižšia u chorých liečených linagliptínom ako v kontrolnej skupine. Zo zložiek tohto výsledku bolo pozorované významné zníženie incidence progresie albuminúrie [HR 0,86 (0,78-0,95), p=0,003], zatiaľ čo ostatné zložky tohto výsledku sa nelíšili významne⁶.

Implikácie štúdií s ukončenými klinickými randomizovanými štúdiami hodnotiacimi KV bezpečnosť inhibítorov DPP-4 pre klinickú prax

Veľké, prospektívne, randomizované, placebom kontrolované štúdie s DPP-4 inhibítormi (SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, TECOS, CARMELINA) dokázali KV bezpečnosť saxagliptínu, alogliptínu, sitagliptínu aj linagliptínu. Na dokázanie event. KV protektivity by bolo nutné dlhšie trvanie štúdií. Saxagliptín v štúdii SAVOR-TIMI viedol k významnému zvýšeniu rizika hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie, v prípade alogliptínu v štúdii EXAMINE bol zaznamenaný trend smerom k zvýšenému riziku hospitalizácie v dôsledku srdcového zlyhávania. Regulačné úrady vydali následne požiadavku úpravy SPC saxagliptínu, alogliptínu, s nutnosťou doplnenia informácie o potenciálnom zvýšenom riziku srdcového zlyhávania saxagliptínu a alogliptínu u pacientov s vysokým KV a renálnym rizikom. Sitagliptín však v štúdii TECOS ani linagliptín v štúdii CARMELINA nevedli k zvýšenému riziku hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie. Možnosť zvýšenia rizika srdcového zlyhávania naznačená v prospektívnych kardiovaskulárnych štúdiách s niektorými DPP-4 inhibítormi je stále predmetom intenzívneho výskumu. Neexistuje žiadny teoretický, experimentálny ani klinický podklad naznačujúci, že riziko srdcového zlyhávania by malo akýkoľvek vzťah k selektivitě DPP-4 inhibítorov. V štúdii SAVOR-TIMI bolo riziko hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie častejšie len v prvom roku liečby a to u pacientov, ktorí mali už pred zaradením do štúdie v anamnéze prejavy srdcového zlyhávania. Nedalo sa jasne analyzovať, aké príčiny viedli k častejšej hospitalizácii liečených pacientov. Vo výsledkoch boli viditeľné aj veľké regionálne rozdiely.

Použitá literatúra

1. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. December 2008. Dostupné na: www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071627.pdf.
2. Schroner, Z., Haluzik, M., Mráz, M., Murín, J., Uličiansky, V. Antidiabetiká a kardiovaskulárne riziko. SchronerMED, s.r.o., Košice, 2017; 152s.
3. White, W.B., Cannon, C.P., Heller, S.R. et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327-1335.
4. Scirica, B.M., Bhatt, D.L., Braunwald, E. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-1326.
5. Green, J.B., Bethel, A., Armstrong, P.W. et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2015; 373: 232-242.
6. Rosenstock, J., Perkovic, V., Johansen, O.E. et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk. The CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2018. DOI: 10.1001/jama.2018.18269.