



Badania typu CVOT (*cardiovascular outcomes trials*) w cukrzycy typu 2

Katarzyna Cypryk¹, Piotr Malecki²

¹Klinika Diabetologii i Chorób Przemiany Materii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Novo Nordisk Pharma, Warszawa

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Cypryk K., Malecki P. A review of cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes. *Endokrynol Pol* 2018; 69 (4): 424–431

Należy cytować wersję pierwotną.

Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej na stronie 431

Streszczenie

Cukrzyca typu 2 jest złożoną chorobą metaboliczną, w której stwierdza się wysokie ryzyko wystąpienia powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego. W grudniu 2008 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA), zaniepokojona doniesieniami o zwiększonym ryzyku sercowo-naczyniowym podczas terapii lekami przeciwcukrzycowymi, opublikowała nowe rekomendacje dotyczące konieczności wykazania bezpieczeństwa kardiologicznego takich terapii. W 2012 roku podobne wytyczne dla firm farmaceutycznych opublikowała też Europejska Agencja Leków (EMA). Rekomendacje FDA i EMA zostały zastosowane w badaniach klinicznych typu *cardiovascular outcomes trial* (CVOT), w których badano kilka nowych leków przeciwcukrzycowych. W odróżnieniu od klasycznych badań klinicznych CVOT są badaniami typu równoważności (*non-inferiority*), zwykle kontrolowanymi placebo, w których oceniane jest bezpieczeństwo kardiologiczne leku w porównaniu ze standardową terapią i uczestniczą w nich duże grupy osób z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych lub współtowarzyszącą chorobą układu krążenia. Osoby uczestniczące w badaniach CVOT poddawane są też dłuższej obserwacji niż w przypadku tradycyjnych randomizowanych badań w celu oceny wpływu leku na odległe bezpieczeństwo kardiologiczne. Obecnie dostępne są wyniki 9 badań CVOT, w których uczestniczyli pacjenci z cukrzycą typu 2, trwa co najmniej kolejnych 13 badań. Są w nich oceniane różne leki przeciwcukrzycowe, między innymi leki inkretynowe, inhibitory kotransportera 2 glukozy zależnego od jonów sodowych (SGLT2) i preparaty insuliny. W niniejszym artykule dokonano przeglądu zakończonych badań CVOT oraz ich oceny. (*Endokrynol Pol* 2018; 69 (4): 432–440)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, choroba układu sercowo-naczyniowego, hiperglikemia

Wstęp

Cukrzyca jest jedną z najgroźniejszych chorób cywilizacyjnych. Według danych epidemiologicznych Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, *International Diabetes Federation*) w 2015 roku na całym świecie na chorobę tę cierpiało 415 milionów dorosłych w wieku 20–79 lat, co odpowiadało chorobowości na poziomie 8,8% (w Europie 59,8 miliona osób) [1].

Cukrzyca klasyfikowana jako typ 2 (T2DM, *type 2 diabetes mellitus*) jest chorobą przewlekłą, której występowanie systematycznie wzrasta na świecie. Cukrzyca typu 2 jest powodem skrócenia średniej długości życia o 5–10 lat, przy czym najczęstszą bezpośrednią przyczyną przedwczesnych zgonów są powikłania sercowo-naczyniowe [2]. W ciągu pierwszych 10 lat od diagnozy u około 41% chorych z T2DM dochodzi do

rozwoju choroby niedokrwiennej serca, u 12% do chorób naczyniowych mózgu, a u 11% do chorób naczyń obwodowych [3, 4]. Chociaż istnieje ścisłe powiązanie między stężeniem glukozy na czczo i po posiłku a ryzykiem wystąpienia powikłań związanych z chorobami układu krążenia w przyszłości, brakuje przekonujących dowodów świadczących o protekcyjnym wpływie terapii przeciwcukrzycowych na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych [3, 4].

Związek między kontrolą glikemii ocenianą przez wartość hemoglobiny glikowanej (HbA1c) a ryzykiem sercowo-naczyniowym udokumentowano w badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), którego wyniki ogłoszono w 1998 roku [5]. Na podstawie analizy grupy 4209 chorych ze świeżo zdiagnozowaną T2DM stwierdzono, że wzrost stężenia HbA1c o 1% zwiększa ryzyko zgonu z powodu powikłań



Katarzyna Cypryk, Klinika Diabetologii i Chorób Przemiany Materii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź,
e-mail: katarzyna.cypryk@umed.lodz.pl

cukrzycy o 21%, zawału mięśnia sercowego o 14%, udaru mózgu o 12%, zgonu z dowolnej przyczyny o 14%, a zgonu z powodu choroby tętnic obwodowych o 43%. U pacjentów ze stężeniem HbA1c przekraczającym 7% każdy jednostkowy przyrost wartości HbA1c prowadził do wzrostu ryzyka rozwoju powikłań makronaczyniowych lub zgonu o 38%. Z kolei próg ryzyka w przypadku zdarzeń mikronaczyniowych w przypadku HbA1c wyniósł 6,5%; powyżej niego prawdopodobieństwo zdarzeń przy każdym jednostkowym wzroście stężenia HbA1c zwiększało się o 40%.

W przeciwieństwie do wyników badania UKPDS opublikowane w latach 2008–2009 wyniki badań ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*) oraz VADT (*The Veterans Affairs Diabetes Trial*) nie wykazały istotnego statystycznie związku między obniżeniem wartości HbA1c a zmniejszeniem występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych [6–8]. Natomiast w metaanalizie wyników wszystkich 4 badań (UKPDS, ACCORD, ADVANCE oraz VADT) dla 5-letniego okresu obserwacji wykazano istotną statystycznie, wynoszącą 15% (95% przedział ufności [CI, *confidence interval*] 14–16%), redukcję występowania zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem oraz zawału mięśnia sercowego zakończony zgonem u chorych stosujących farmakoterapię w przebiegu T2DM [9].

Dostępne obecnie terapie T2DM, począwszy od metforminy, a skończywszy na insulinie oraz lekach inkretynowych, zostały zarejestrowane na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych, których głównym celem było wykazanie działania hipoglikemizującego danej interwencji, zazwyczaj na podstawie redukcji stężenia HbA1c jako biomarkera wyrównania cukrzycy. Natomiast pytanie o odległe bezpieczeństwo terapii (w tym kardiologiczne) oraz o jej wpływ na układ sercowo-naczyniowy u pacjentów cierpiących na T2DM, ze względu na krótki 3–6-miesięczny horyzont tych badań, pozostawało bez odpowiedzi [3].

Badania kliniczne typu *cardiovascular outcomes trials* (CVOTs)

W 2005 roku opublikowano obiecujące wyniki badań II fazy dla muraglitazaru [10]. Nie tylko skutecznie obniżał on wartości HbA1c u chorych na T2DM, ale także zmniejszał stężenie trójglicerydów oraz zwiększał stężenie cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*), co skłoniło amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do zastosowania skróconej ścieżki dopuszczenia tego leku do obrotu [11]. W kolejnych badaniach klinicznych wykazano jednak, że terapia muraglitazarem wiąże się z ponad dwukrotnie większym ryzykiem

wystąpienia udaru mózgu, zawału mięśnia sercowego oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych ($p = 0,03$) w porównaniu ze standardową terapią [12]. Ostatecznie doprowadziło to do całkowitego zakończenia wszystkich działań związanych z wprowadzeniem tej substancji do leczenia T2DM. Na potrzebę ewaluacji kardiologicznego bezpieczeństwa terapii lekami przeciwcukrzycowymi wskazywały też niepokojące dane opublikowane w 2007 roku w *New England Journal of Medicine* odnośnie do związku terapii rozyglitazonem z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zawału mięśnia sercowego (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 1,43; 95% CI 1,03–1,98; $p = 0,03$) oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (OR 1,64; 95% CI 0,98–2,74; $p = 0,06$) u chorych na T2DM [13].

Reagując na te doniesienia, dwie wiodące agencje odpowiedzialne za rejestrację oraz dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych: amerykańska FDA oraz Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*), opublikowały rekomendacje dla firm farmaceutycznych (FDA w 2008 r., EMA w 2012 r.), w których jasno sprecyzowano, że dla każdego nowego leku wprowadzanego do terapii cukrzycy, oprócz udowodnienia skuteczności danej interwencji w zakresie redukcji stężenia HbA1c, warunkiem *sine qua non* wymaganym w procesie ewaluacji efektywności klinicznej terapii u osób chorych na T2DM jest wykazanie jej akceptowalnego poziomu bezpieczeństwa kardiologicznego [14, 15]. Stanowiska FDA i EMA różnią się od siebie — wytyczne EMA są bardziej ogólne: stwierdza się w nich tylko, że oceniany lek powinien nie mieć żadnego wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe lub wpływać na nie pozytywnie. Zgodnie z wytycznymi FDA wyniki wszystkich dostępnych badań klinicznych dotyczących leków przeciwcukrzycowych należy natomiast poddać metaanalizie tak, aby ustalić względne ryzyko (RR, *risk ratio*) wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji stosującej badaną interwencję w porównaniu z interwencją komparatywną. Jeśli górna wartość dwustronnego przedziału ufności (95% CI) dla RR jest większa niż 1,8, FDA zaleca przeprowadzenie dalszych badań na większej grupie pacjentów, blokując jednocześnie dopuszczenie leku do obrotu. Przy granicach dwustronnego przedziału ufności między 1,3 a 1,8 dopuszcza się lek do obrotu, ale zaleca się przeprowadzenie dalszych badań porejestacyjnych. Przy górnej wartości dwustronnego przedziału mniejszej niż 1,3 przeprowadzanie dalszych badań porejestacyjnych nie jest wymagane.

Według wytycznych FDA i EMA do badań, w których ocenia się leki przeciwcukrzycowe, muszą zostać włączeni chorzy z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych lub ze stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową. Należy dostarczyć dane

na temat bezpieczeństwa kardiologicznego terapii z okresu co najmniej 2 lat, a zdarzenia składające się na punkty końcowe badania muszą być ocenione przez niezależną, zewnętrzną komisję z uwzględnieniem zaślepienia próby.

Przytoczone wytyczne znalazły zastosowanie w przypadku projektowania nowoczesnych badań klinicznych typu *cardiovascular outcomes trial* (CVOT), niezbędnych do zarejestrowania danego leku, których celem jest określenie wpływu wieloletniej terapii przeciwcukrzycowej na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób chorujących na T2DM [16].

W odróżnieniu od klasycznych badań klinicznych *CV outcomes trials* przeprowadzane są na ogromnych populacjach pacjentów (od kilku do kilkunastu tysięcy osób z setek ośrodków z wielu krajów), co ma zapewnić jak najwyższą reprezentatywność próby oraz zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia punktu końcowego. Wszyscy uczestnicy badania są monitorowani w długim, przynajmniej kilkuletnim, okresie obserwacyjnym.

Badania CVOT są badaniami o przebiegu zależnym od zdarzeń (ang. *event-driven trials*). W założeniach tego typu badania określa się, ile musi wystąpić zdarzeń stanowiących jego punkt końcowy (np. śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych czy zawał mięśnia sercowego zakończony zgonem), aby został osiągnięty cel badawczy. W klasycznych badaniach klinicznych z randomizacją czas trwania badania jest natomiast ściśle określony, a ocenia się różnicę pomiędzy ramionami badanym i kontrolnym w parametrach klinicznych stanowiących punkty końcowe badania.

Wymagana liczba zdarzeń zależy od typu badania CVOT, czyli tego, czy ma ono na celu ustalenie poziomu bezpieczeństwa kardiologicznego danego leku zgodnie z wymaganiami FDA i EMA (badanie typu równoważności, ang. *non-inferiority*, czyli „testowany nie jest gorszy”), czy też również korzystnego wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe (badanie typu przewagi, ang. *superiority*) w porównaniu z placebo lub inną interwencją. W pierwszym przypadku za wystarczające do osiągnięcia celu badawczego uważa się wystąpienie od 600 do 700 zdarzeń, natomiast liczba ta jest dużo większa w drugim przypadku i zależy od zakładanego pozytywnego poziomu danej interwencji.

Główny punkt końcowy w badaniach CVOT stanowi złożony punkt końcowy, który powinien się składać ze zdarzeń sklasyfikowanych jako poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, *major adverse cardiovascular events*), takich jak zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego i udar mózgu, może również obejmować hospitalizację z powodu ostrego zespołu wieńcowego lub niewydolności serca,

a także konieczność przeprowadzenia nagłego zabiegu rewaskularyzacji.

Pomiar wyniku poprzez złożony punkt końcowy wpływa na liczebność analizowanej populacji. W przypadku obserwacji poszczególnych zdarzeń sercowo-naczyniowych osobno należałoby się liczyć z koniecznością zwielokrotnienia liczby pacjentów włączonych do badania w celu wykazania istotności statystycznej dla pojedynczego punktu końcowego. Analizowanie równoległe wielu zdarzeń w ramach złożonego punktu końcowego pozwala na optymalizację wielkości populacji, ale także umożliwia skrócenie horyzontu badania.

Dostarczenie dowodów odnośnie do odległego bezpieczeństwa terapii lekami przeciwcukrzycowymi jest wyzwaniem dla współczesnych badań klinicznych, ponieważ w przypadku CVOT musi być zastosowane inne podejście niż w przypadku tradycyjnych badań. Przede wszystkim trzeba pamiętać o tym, że prowadzenie długoletnich badań na bardzo dużych grupach chorych wiąże się z koniecznością rekrutacji uczestników z wielu ośrodków w różnych krajach, różniących się między sobą na przykład standardem leczenia czy charakterystyką grupy badanej.

Poważnym problemem w przypadku długoletnich badań CVOT jest również zjawisko niskiej retencji uczestniczących w nich osób (np. w badaniach EXAMINE i SAVOR-TIMI 53 w ciągu każdego roku 10% pacjentów przestawało przyjmować badany lek). Należy dokładać wszelkich starań, aby utrata pacjentów w trakcie trwania badania — czy to z powodu wycofania zgody, czy na skutek zaprzestania przyjmowania testowanego leku — była jak najmniejsza [17]. Szczególnie ważne jest obserwowanie wszystkich pacjentów do samego końca badania, nawet tych, którzy przestali przyjmować lek. Brak kompletnej informacji i utrata pacjentów w trakcie badania ma kluczowe znaczenie dla wiarygodności ocenianego punktu końcowego i może całkowicie przekreślić wartość nawet najlepiej zaprojektowanego, profesjonalnie przeprowadzanego i niezmiernie istotnego badania klinicznego. Takim przykładem jest badanie *Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes* (RECORD), na którego podstawie w 2013 roku FDA uchyliła restrykcje odnośnie do stosowania rozyglitazonu [13]. Chociaż wyniki RECORD nie potwierdziły wcześniejszych doniesień na temat związku terapii rozyglitazonem z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zawału mięśnia sercowego oraz zgonu, w niektórych środowiskach medycznych podważa się ich wiarygodność między innymi ze względu na brak zaślepienia oraz małą retencję pacjentów (8,9% uczestników nie ukończyło badania, a dla 2,9% nie były dostępne dane dotyczące statusu zdrowotnego).

Wyniki zakończonych badań CVOT

Obecnie prowadzonych jest kilkanaście dużych badań typu CVOT, których przedmiotem jest ocena terapii przeciwcukrzycowych. W prawie wszystkich (oprócz badania CAROLINA, w którym porównywane są dwa leki) oceniane jest bezpieczeństwo stosowania danego leku dodanego do standardowej terapii w porównaniu z placebo. Badania te objęły populację ponad 150 000 chorych na T2DM. Podsumowanie wyników ukończonych badań typu CVOT z udziałem chorych na T2DM przedstawiono w tabeli I.

W 2013 roku opublikowano wyniki pierwszych dużych badań klinicznych spełniających wymagania FDA oraz EMA odnośnie do oceny ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w przypadku stosowania terapii przeciwcukrzycowej u chorych na T2DM: badania *Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR-TIMI)* i badania *Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care (EXAMINE)* (tab. I) [18, 19].

W badaniu SAVOR-TIMI, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo saksagliptyny (lek z grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4) dodanej do standardowej terapii, brali udział chorzy na T2DM, u których udokumentowano chorobę układu krążenia lub charakteryzujący się podwyższonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych [18]. W zakresie oceny bezpieczeństwa kardiologicznego wykazano, że w porównaniu z placebo stosowanie badanego leku nie zwiększało istotnie częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego, czyli zgonu z powodów sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem i udaru mózgu niezakończony zgonem (7,3% w grupie saksagliptyny i 7,2% w grupie placebo). Natomiast w zakresie wpływu na drugorzędowy punkt końcowy (łącznie cechy pierwszorzędowego punktu końcowego plus hospitalizacja z powodu niewydolności serca, konieczność przeprowadzenia rewaskularyzacji oraz niestabilna postać dusznicy bolesnej) odnotowano znaczny wzrost ryzyka (o 27%) hospitalizacji z powodu niewydolności serca w grupie chorych leczonych saksagliptyną (OR 1,27; 95% CI 1,07–1,51; $p = 0,007$).

W badaniu EXAMINE oceniano bezpieczeństwo (w porównaniu z placebo) stosowania innego inhibitora dipeptydylopeptydazy 4, alogliptyny, jako dodatek do standardowego leczenia u pacjentów z T2DM, którzy przebyli ostry incydent wieńcowy na 15–90 dni przed randomizacją [19]. Pierwszorzędowym złożonym punktem końcowym było wystąpienie zgonu z powodów sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem i udaru mózgu niezakończony zgonem. Drugorzędowy punkt

końcowy obejmował łącznie elementy pierwszorzędowego punktu końcowego plus pilną rewaskularyzację z powodu ostrego zespołu wieńcowego. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego (11,3% w grupie alogliptyny *vs* 11,8% w grupie placebo) czy drugorzędowego punktu końcowego (odpowiednio 12,7% i 13,4%).

W 2015 roku ogłoszono wyniki dwóch dużych wielośrodkowych badań CVOT dotyczących leków inkretynowych: *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)* i *Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome (ELIXA)* (tab. I) [20, 21].

W badaniu TECOS, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą i kontrolowanym placebo, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sitagliptyny dodanej do standardowej terapii [20]. Do badania włączono 14 671 pacjentów z T2DM, w wieku 50 lat lub starszych, z wyjściowym stężeniem HbA1c 6,5–8% i stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową. Na pierwszorzędowy złożony punkt końcowy składało się wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem i konieczność hospitalizacji z powodu niestabilnej choroby wieńcowej. W ciągu obserwacji (mediana 3 lata) nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego między grupami (11,5% *vs* 11,6%; współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,98; 95% CI 0,88–1,09; $p < 0,001$ dla równoważności, $p = 0,65$ dla przewagi). W badaniu TECOS nie potwierdzono obserwacji z badania SAVOR-TIMI dotyczącej statystycznie istotnego zwiększania przez inhibitor dipeptydylopeptydazy 4 ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HR 1,00; 95% CI 0,83–1,20; $p = 0,98$). Nie stwierdzono także częstszego występowania ostrego zapalenia trzustki ($p = 0,07$) czy raka trzustki ($p = 0,32$) u osób leczonych sitagliptyną.

W randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą i kontrolowanym placebo badaniu ELIXA oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania agonisty receptora GLP-1, liksysenatydu, dołączanego do standardowego leczenia [21]. Wzięło w nim udział 6068 osób chorujących na T2DM, u których w ciągu 180 dni przed randomizacją wystąpił epizod ostrego zespołu wieńcowego. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy, czyli zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem i hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej, wystąpił u 406 (13,4%) pacjentów z grupy otrzymującej liksysenatydu i u 399 (13,2%) z grupy placebo (HR 1,02; 95% CI 0,89–1,17; $p < 0,001$ dla równoważności, $p = 0,81$ dla przewagi).

Tabela I. Podsumowanie wyników badań CVOT z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2

Akronim badania	Lek	Liczba pacjentów	Okres obserwacji (mediana)	Pierwszorządowy złożony punkt końcowy	Współczynnik ryzyka (HR) dla pierwszorządowego punktu końcowego	Współczynnik ryzyka (HR) dla poszczególnych składowych pierwszorządowego punktu końcowego	Zmiana HbA1c	Zmiana masy ciała	Ryzyko hipoglikemii
SAVOR-TIMI 53	Saksagliptyna	16 492	2,1 roku	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych Zawał serca niezakończony zgonem Udar mózgu niezakończony zgonem	HR 1,00; 95% CI 0,89–1,12; p < 0,001 dla równoważności, p = 0,99 dla przewagi	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: HR 1,03; 95% CI 0,87–1,22; p = 0,72, Zawał serca niezakończony zgonem: HR 0,95; 95% CI 0,80–1,12; p = 0,52 Udar mózgu niezakończony zgonem: HR 1,11; 95% CI 0,88–1,39; p = 0,38	Obniżenie o 0,20% w grupie saksagliptyny vs placebo (p < 0,001)	W grupie saksagliptyny zmniejszenie masy ciała większe o 0,5 kg vs placebo (p = 0,46)	Ciężka hipoglikemia u 2,1% w grupie saksagliptyny i 1,7% w grupie placebo (p = 0,047)
EXAMINE	Alogliptyna	5380	1,5 roku	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych Zawał serca niezakończony zgonem Udar mózgu niezakończony zgonem	HR 0,96; granica jednostronnego powrózonego CI: 1,16; p < 0,001 dla równoważności, p = 0,32 dla przewagi	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: HR 0,79; 95% CI 0,6–1,04; p = 0,10, Zawał serca niezakończony zgonem: HR 1,08; 95% CI 0,88–1,33; p = 0,47, Udar mózgu niezakończony zgonem: HR 0,91; 95% CI 0,55–1,50; p = 0,71	Obniżenie o 0,36% w grupie alogliptyny vs placebo (p < 0,001)	W grupie alogliptyny zmniejszenie masy ciała większe o 0,06 kg vs placebo (p = 0,71)	Ciężka hipoglikemia u 0,7% w grupie alogliptyny vs 0,6% w grupie placebo (p = 0,86)
TECOS	Sitagliptyna	14 671	3 lata	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych Zawał serca niezakończony zgonem Udar mózgu niezakończony zgonem Hospitalizacja z powodu niestabilnej choroby wieńcowej	HR 0,98; 95% CI 0,88–1,09; p < 0,001 dla równoważności, p = 0,65 dla przewagi	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: HR 1,03; 95% CI 0,89–1,19; p = 0,71 Zawał serca (zakończony i niezakończony zgonem): HR 0,95; 95% CI 0,81–1,11; p = 0,49 Udar mózgu (zakończony i niezakończony zgonem): HR 0,97; 95% CI 0,79–1,19; p = 0,76 Hospitalizacja z powodu niestabilnej choroby wieńcowej: HR 0,90; 95% CI 0,70–1,16; p = 0,42	Obniżenie o 0,29% w grupie sitagliptyny vs placebo (p < 0,001)	Brak danych	Ciężka hipoglikemia u 2,0% w grupie sitagliptyny vs 1,7% w grupie placebo (p = 0,31)
ELIXA	Liksyzynatyd	6068	2,1 roku	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych Zawał serca niezakończony zgonem Udar mózgu niezakończony zgonem Hospitalizacja z powodu niestabilnej choroby wieńcowej	HR 1,02; 95% CI 0,89–1,17; p < 0,001 dla równoważności, p = 0,81 dla przewagi	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: HR 0,98; 95% CI 0,78–1,22; p = 0,85 Zawał serca niezakończony zgonem: HR 1,03; 95% CI 0,87–1,22; p = 0,71 Udar mózgu niezakończony zgonem: HR 1,12; 95% CI 0,79–1,58; p = 0,54 Hospitalizacja z powodu niestabilnej choroby wieńcowej: HR 1,11; 95% CI 0,47–2,62; p = 0,81	Obniżenie o 0,27% w grupie liksyzynatyd vs placebo (p < 0,001)	W grupie liksyzynatyd zmniejszenie masy ciała większe o 0,7 kg vs placebo (p < 0,001)	Hipoglikemia u 16,6% w grupie liksyzynatyd vs 15,2% w grupie placebo (p = 0,14). Ciężka hipoglikemia: 14 pacjentów z 16 epizodami w grupie liksyzynatyd, 24 pacjentów z 37 epizodami w grupie placebo

↑

Tabela I (cd.). Podsumowanie wyników zakończonych badań CVOT z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2

Akronim badania	Lek	Liczba pacjentów	Okres obserwacji (mediana)	Pierwszorządowy złożony punkt końcowy	Współczynnik ryzyka (HR) dla pierwszorządowego punktu końcowego	Współczynnik ryzyka (HR) dla poszczególnych składowych pierwszorządowego punktu końcowego	Zmiana HbA1c	Zmiana masy ciała	Ryzyko hipoglikemii
EMPA-REG	Empagliflozyna	7020	3,1 roku	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych Zawał serca niezakończony zgonem Udar mózgu niezakończony zgonem	HR 0,86; 95% CI 0,74–0,99; p < 0,001 dla równoważności, p = 0,04 dla przewagi	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: HR 0,62; 95% CI 0,49–0,77; p < 0,001 Zawał serca niezakończony zgonem: HR 0,87; 95% CI 0,70–1,09; p = 0,22 Udar mózgu niezakończony zgonem: HR 1,24; 95% CI 0,92–1,67; p = 0,16	Obniżenie o 0,24% w grupie empagliflozyny w dawce 10 mg vs placebo; o 0,36% w dawce 25 mg (p < 0,001) w dawce 25 mg	Zmniejszenie masy ciała większe o 0,51 kg w grupie empagliflozyny w dawce 10 mg vs placebo; o 0,7 kg w dawce 25 mg	Ciężka hipoglikemia u 1,5% w grupie placebo; u 1,4% w grupie empagliflozyny w dawce 10-mg, u 1,3% w dawce 25 mg
LEADER	Liraglutyd	9340	3,8 roku	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych Zawał serca niezakończony zgonem Udar mózgu niezakończony zgonem	HR 0,87; 95% CI 0,78–0,97; p < 0,001 dla równoważności i p = 0,01 dla przewagi	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: HR 0,78; 95% CI 0,66–0,93; p = 0,007 Zawał serca niezakończony zgonem: HR 0,88; 95% CI 0,75–1,03; p = 0,11 Udar mózgu niezakończony zgonem: HR 0,89; 95% CI 0,72–1,11; p = 0,30	Obniżenie o 0,40% w grupie liraglutylu zmniejszenie masy ciała większe o 2,3 kg vs placebo (95% CI 2,5–2,0)	W grupie liraglutylu zmniejszenie masy ciała większe o 2,3 kg vs placebo (95% CI 2,5–2,0)	Ciężka hipoglikemia u 2,4% w grupie liraglutylu i 3,3% w grupie placebo (p = 0,02)
SUSTAIN-6	Semaglutyd	3297	2,1 roku	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych Zawał serca niezakończony zgonem Udar mózgu niezakończony zgonem	HR 0,74; 95% CI 0,58–0,95; p < 0,001 dla równoważności i p = 0,02 dla przewagi	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: HR 0,98; 95% CI 0,65–1,48; p = 0,92 Zawał serca niezakończony zgonem: HR 0,74; 95% CI 0,51–1,08; p = 0,12 Udar mózgu niezakończony zgonem: HR 0,61; 95% CI 0,38–0,99; p = 0,04	Obniżenie o 0,70% w grupie semaglutylu w dawce 0,5 mg vs placebo; o 1% w dawce 1 mg (p < 0,001)	Zmniejszenie masy ciała większe o 2,9 kg w grupie semaglutylu w dawce 0,5 mg vs placebo; o 4,3 kg w dawce 1 mg (p < 0,001)	Ciężka hipoglikemia u 23,1% w grupie semaglutylu w dawce 0,5 mg (w grupie placebo 21,5%); u 21,7% w dawce 1 mg (w grupie placebo 21,0%); p > 0,05
CANVAS; CANVAS-R	Kanagliflozyna	CANVAS: 4330 CANVAS-R: 5812	3,6 roku	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych Zawał serca niezakończony zgonem Udar mózgu niezakończony zgonem	HR 0,86; 95% CI 0,75–0,97; p < 0,001 dla równoważności i p = 0,02 dla przewagi	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: HR 0,87; 95% CI 0,72–1,06; p = nieistotne statystycznie Zawał serca niezakończony zgonem: HR 0,85; 95% CI 0,69–1,05; p = nieistotne statystycznie Udar mózgu niezakończony zgonem: HR 0,90; 95% CI 0,71–1,15; p = nieistotne statystycznie	Obniżenie o 0,58% w grupie kanagliflozyny vs placebo (p < 0,001)	W grupie kanagliflozyny zmniejszenie masy ciała większe o 1,6 kg vs placebo (p < 0,001)	Ciężka hipoglikemia: 50 epizodów/1000 pacjentolat w grupie kanagliflozyny i 46,4 epizodów/1000 pacjentolat w grupie placebo (p = 0,2)

HR (hazard ratio) — współczynnik ryzyka; CI (confidence interval) — przedział ufności; HbA1c — hemoglobina glikowana; SAVOR-TIMI 53 — Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus; EXAMINE — Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care; TECOS — Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin; ELIXA — Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome; LEADER — Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results; CANVAS — Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study; CANVAS-R — CANVAS-Renal

Między grupami nie wykazano statystycznie istotnej różnicy, jeśli chodziło o występowanie hospitalizacji z powodu niewydolności serca (w grupie liksysenatydu HR 0,96; 95% CI 0,75–1,23) lub zgonu z dowolnej przyczyny (HR 0,94; 95% CI 0,78–1,13). Przyjmowanie leku nie zwiększało także istotnie statystycznie ryzyka wystąpienia poważnej hipoglikemii, zapalenia trzustki czy nowotworu trzustki.

W 2015 r. ogłoszono wyniki EMPA-REG OUTCOME — wielośrodkowego, randomizowanego badania z podwójnie ślełą próbą i kontrolowanego placebo, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny, selektywnego inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2, dodanej do standardowego leczenia u chorych na T2DM, u których stwierdzono wysokie ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (tab. I) [22]. W badaniu uczestniczyło 7020 osób, czas obserwacji wynosił 3,1 roku (mediana). Badanie ukończyło 97% pacjentów (dane na temat statusu zdrowotnego były dostępne w przypadku 99,2%), przy czym 25,4% przestało przedwcześnie przyjmować lek. Zgodnie z założeniami badań typu CVOT badanie przerwano po wystąpieniu określonej liczby zdarzeń składających się na pierwszorzędkowy złożony punkt końcowy, czyli zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem oraz udar mózgu niezakończony zgonem (691 zdarzeń). Pierwszorzędkowy złożony punkt końcowy wystąpił u znacząco mniejszej liczby osób z grupy przyjmującej empagliflozynę niż z grupy przyjmującej placebo (10,5% vs 12,1%; redukcja ryzyka o 14%; HR 0,86; 95% CI 0,74–0,99; $p < 0,001$ dla równoważności i $p = 0,04$ dla przewagi). Główny drugorzędowy punkt końcowy (łącznie cechy pierwszorzędkowego punktu końcowego plus hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej) wystąpił u 12,8% pacjentów z grupy empagliflozyny i u 14,3% pacjentów z grupy placebo (HR 0,89; 95% CI 0,78–1,01; $p < 0,001$ dla równoważności i $p = 0,08$ dla przewagi). Między grupami nie zaobserwowano znaczących różnic w wystąpieniu niezakończonych zgonem zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu, natomiast bardzo ważnym dla praktyki klinicznej spostrzeżeniem było stwierdzenie w grupie przyjmującej empagliflozynę znacząco niższej śmiertelności z przyczyn naczyniowo-sercowych (3,7% vs 5,9%, redukcja ryzyka o 38%; HR 0,62; 95% CI 0,49–0,77; $p < 0,001$) i zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (5,7% vs 8,3%, redukcja ryzyka o 32%; HR 0,68; 95% CI 0,57–0,82; $p < 0,001$).

Kolejnym ważnym badaniem o typie CVOT dotyczącym terapii inkretynowych jest badanie *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results* (LEADER), którego wyniki opublikowano w 2016 roku [23]. Jego celem była ocena bezpieczeństwa

kardiologicznego stosowania liraglutytu dodanego do standardowego leczenia w porównaniu z placebo w terapii T2DM. Liraglutyd został zarejestrowany przez EMA w 2009 roku jako lek przeciwcukrzycowy dla dorosłych chorych na T2DM. Jest to długo działający analog glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*), nasilającego w sposób zależny od glukozy sekrecję insuliny i jednocześnie hamującego sekrecję glukagonu. W badaniach klinicznych wykazano skuteczność liraglutytu w obniżaniu stężenia HbA1c, glikemii i masy ciała, także w leczeniu skojarzonym z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika [24–26]. Zgodnie z wynikami niektórych badań klinicznych włączenie GLP-1 do terapii poprawia funkcję lewej komory u osób z zawałem mięśnia sercowego, które przeszły zabieg rewaskularyzacji mięśnia sercowego [27]. Ponadto u chorych z niewydolnością serca dodanie GLP-1 do standardowej terapii poprawia frakcję wyrzutową oraz wykorzystanie tlenu przez mięsień sercowy [28].

Badanie LEADER to randomizowane, podwójnie zaślepione badanie fazy IIIb, rozpoczęte w 2010 roku, w którym uczestniczyło 9340 chorych z 410 ośrodków na świecie (w tym 388 chorych z 13 ośrodków w Polsce) [23]. Do badania włączono chorych na T2DM w wieku 50 lat lub starszych (≥ 60 . r.ż. w przypadku osób bez stwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej), ze stężeniem HbA1c równym lub przekraczającym 7,0%, u których występowały czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych lub współtowarzysząca choroba sercowo-naczyniowa, naczyniowo-mózgowa, choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność nerek czy niewydolność serca. Badani zostali przydzieleni losowo (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej raz dziennie we wstrzyknięciach podskórnych liraglutyd w dawce 1,8 mg (lub maksymalnie tolerowanej) lub do grupy otrzymującej placebo. Czas obserwacji wynosił 3,8 roku (mediana), badanie ukończyło 96,8% pacjentów (dane dotyczące statusu zdrowotnego były dostępne w przypadku 99,7%).

Pierwszorzędkowym złożonym punktem końcowym badania było wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem oraz udaru mózgu niezakończony zgonem. Drugorzędowe punkty końcowe to pomiar tych samych zdarzeń jak w przypadku pierwszorzędkowego punktu końcowego, z dodatkowym uwzględnieniem konieczności przeprowadzenia rewaskularyzacji w przebiegu choroby niedokrwiennej serca oraz hospitalizacji związanej z niestabilną dławicą piersiową czy niewydolnością serca, czas do wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny oraz czas do wystąpienia poszczególnych składowych pierwszorzędkowego punktu końcowego.

Pierwszorzędkowy złożony punkt końcowy wystąpił u znacząco mniejszej liczby osób z grupy przyjmującej

liraglutyd niż z grupy przyjmującej placebo (13,0% vs 14,9%; HR 0,87; 95% CI 0,78–0,97; $p < 0,001$ dla równoważności i $p = 0,01$ dla przewagi). Mniej pacjentów przyjmujących liraglutyd zmarło z przyczyn sercowo-naczyniowych (4,7% vs 6,0% w grupie placebo, HR 0,78; 95% CI 0,66–0,93; $p = 0,007$), a także z dowolnej przyczyny (8,2% vs 9,6% w grupie placebo, HR 0,85; 95% CI 0,74–0,97; $p = 0,02$). U osób z grupy otrzymującej liraglutyd w porównaniu z osobami z grupy placebo stwierdzono również mniej zawałów mięśnia sercowego niezakończonych zgonem, udarów mózgu niezakończonych zgonem i hospitalizacji związanych z niewydolnością serca, ale różnice te nie były istotne statystycznie. Liczba zdarzeń niepożądanych stwierdzonych w obu grupach była podobna (62,3% w grupie liraglutynu i 60,8% w grupie placebo) i nie różniła się istotnie statystycznie ($p = 0,12$). Częstość występowania zapalenia trzustki była nieistotnie niższa, a raka trzustki nieistotnie statystycznie wyższa w grupie przyjmującej liraglutyd niż w grupie placebo. Najczęstszym działaniem niepożądanym liraglutynu prowadzącym do odstawienia tego leku były objawy ze strony układu pokarmowego.

Innym obiecującym długo działającym analogiem GLP-1 jest semaglutyd, oceniany w przedrejestracyjnym badaniu SUSTAIN-6. (Tab. I) [29]. W okresie recenzji pracy, lek ten został zarejestrowany w UE. Było to randomizowane, z podwójnie ślepą próbą i kontrolowane placebo badanie, do którego włączono pacjentów z T2DM otrzymujących standardowe leczenie. Badani (3297 osób) zostali przydzieleni losowo do grupy otrzymującej przez 104 tygodnie raz tygodniowo semaglutyd (w dawce 0,5 mg lub 1,0 mg) (1648 osób) lub do grupy otrzymującej placebo (1649 osób). Do badania włączono pacjentów z T2DM w wieku 50 lat lub starszych i stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową (choroba układu krążenia, naczyniowo-mózgowa lub choroba naczyń obwodowych), przewlekłą niewydolnością serca (II lub III stopień w skali Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego [NYHA, *New York Heart Association*]), przewlekłą chorobą nerek co najmniej III stopnia lub w wieku 60 lat lub starszych, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Na pierwszorzędowny złożony punkt końcowy badania składało się wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem oraz udaru mózgu niezakończony zgonem. Stwierdzono go u znacząco mniejszej liczby osób z grupy przyjmującej semaglutyd niż z grupy przyjmującej placebo (6,6% vs 8,9%; HR 0,74; 95% CI 0,58–0,95; $p < 0,001$ dla równoważności i $p = 0,02$ dla przewagi) (tab. I). U osób otrzymujących semaglutyd w porównaniu z osobami z grupy placebo wystąpiło również mniej zawałów mięśnia sercowego niezakończonych zgonem, jednak nie były to różnice

istotne statystycznie (2,9% vs 3,9%; HR 0,74; 95% CI 0,51–1,08; $p = 0,12$). W grupie z interwencją stwierdzono również mniej niż w grupie placebo udarów mózgu niezakończonych zgonem (1,6% vs 2,7%; HR 0,61; 95% CI 0,38–0,95; $p = 0,04$), natomiast podobną częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. U pacjentów przyjmujących semaglutyd w porównaniu z osobami z grupy placebo stwierdzono znaczące i utrzymujące się zmniejszenie stężenia HbA1c i podobną częstość występowania hipoglikemii.

W grupie pacjentów przyjmujących semaglutyd stwierdzono większą niż w grupie placebo częstość występowania retinopatii (HR 1,76; 95% CI 1,11–2,78; $p = 0,02$), ale mniejsze ryzyko rozwinięcia się nowej lub pogorszenia już istniejącej nefropatii (HR 0,64; 95% CI 0,46–0,88; $p = 0,005$). Ogólnie w grupie otrzymującej semaglutyd wystąpiło mniej poważnych zdarzeń niepożądanych, stwierdzono także mniej przypadków zapalenia trzustki i raka trzustki. W grupie z interwencją częściej dochodziło jednak do przedwczesnego zakończenia leczenia, co było głównie spowodowane objawami ze strony układu pokarmowego.

Ostatnio opublikowano też wyniki dwóch badań CVOT, w których zbadano bezpieczeństwo terapii i wpływ kanagliflozyny, inhibitora kotransportera 2 glukozy zależnego od jonów sodowych (SGLT2, *sodium-glucose cotransporter 2*) na układ sercowo-naczyniowy i nerki. Do badań *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study* (CANVAS) i *CANVAS-Renal* (CANVAS-R) włączono 10 142 pacjentów z T2DM (średni wiek 63,3 roku) i ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych [30]. Zostali oni przydzieleni losowo do grupy otrzymującej kanagliflozynę (300 mg lub 100 mg; 5795 osób) lub placebo (4347 osób). Średni okres obserwacji wyniósł 188,2 tygodnia.

Pierwszorzędownym złożonym punktem końcowym było wystąpienie zgonu z powodów sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem i udaru mózgu niezakończony zgonem. Jego wystąpienie stwierdzono istotnie statystycznie rzadziej u pacjentów otrzymujących kanagliflozynę niż przyjmujących placebo (26,9 badanego vs 31,5 badanego/1000 pacjentolat; HR 0,86; 95% CI 0,75–0,97; $p < 0,001$ dla równoważności i $p = 0,02$ dla przewagi) (tab. I). Wykazano pozytywny wpływ przyjmowania kanagliflozyny na wszystkie trzy składowe pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego w porównaniu z placebo, ale nie były to różnice istotne statystycznie.

W analizie wpływu leku na nerki stwierdzono także zmniejszenie progresji albuminurii w grupie interwencji (HR 0,73; 95% CI 0,67–0,79) i 40-procentowe, utrzymujące się, zmniejszenie występowania złożonego punktu końcowego, na który składała się ocena przesączania kłębuszkowego, konieczności leczenia

nerkozastępczego i śmierci z powodu niewydolności nerek (HR 0,60; 95% CI 0,47–0,77), jednak różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Ogólnie w grupie otrzymującej kanagliflozynę wystąpiło mniej poważnych zdarzeń niepożądanych niż w grupie placebo (104,3 badanego *vs* 120,0 badanego/1000 pacjentolat; HR 0,93; 95% CI 0,87–1,00). W grupie interwencji stwierdzono jednak większe ryzyko amputacji palców stóp, stóp lub kończyn dolnych (6,3 badanego *vs* 3,4 badanego/1000 pacjentolat; HR 1,97; 95% CI: 1,41–2,75), przede wszystkim amputacji palucha i śródstopia. Jest to nowa obserwacja dotycząca kanagliflozyny i skłoniła ona FDA do umieszczenia ostrzeżenia w drukach informacyjnych leku w 2017 roku. Niejasne jest jednak to, w jaki sposób kanagliflozyna zwiększa ryzyko amputacji i wymagane są dalsze badania w celu wyjaśnienia tego procesu.

Podsumowanie

Wyniki badań typu CVOT dostarczają danych na temat przewidywalnego wpływu testowanego leku przeciw-

cukrzycowego na odległe rokowanie co do przeżycia u chorych na T2DM, a także mogą pomóc w wyjaśnieniu mechanizmu samego procesu chorobowego. Są niezwykle ważne z punktu widzenia procesu decyzyjnego obejmującego rejestrację danego leku (w tym zmiany porejestracyjne) oraz przyszłe jego finansowanie ze środków publicznych. Wytyczne opublikowane przez FDA oraz EMA jednoznacznie nadają kierunek dalszym działaniom, których nadrzędnym celem jest bezpieczeństwo kardiologiczne leków na T2DM, co pozwala także na wyeliminowanie istniejących obszarów niepewności oraz na aktualizacje dotychczasowych doniesień dotyczących bezpieczeństwa terapii.

Podziękowania

Autorzy pragną podziękować Pani Aleksandrze Cwalinie oraz Pani Julii Bates z firmy Proper Medical Writing za pomoc redakcyjną w pisaniu pracy.

Źródła finansowania

Prace redakcyjne były sponsorowane przez Novo Nordisk Poland Sp. z o.o.