

Studie EXSCEL – vliv exenatidu na kardiovaskulární bezpečnost

Jiří Vítovec, Lenka Špinarová

I. interní kardiologická klinika FN u sv. Anny a LF MU, Brno

Klinická studie EXSCEL porovnávající podání exenatidu – agonisty receptorů pro GLP-1 oproti placebo u nemocných s diabetes mellitus 2 typu a s či bez kardiovaskulárního rizika a testovala non-inferioritu pro bezpečnost a superioritu pro účinnost. Exenatid podaný 1× týdně byl noninferiorní ve srovnání s placebem s ohledem na bezpečnost ($p < 0,001$ pro noninferioritu), ale nebyl superiorní nad placebem s ohledem na účinnost ($p = 0,06$ pro superioritu).

Klíčová slova: kardiovaskulární bezpečnost, diabetes mellitus 2. typu – exenatid, studie EXSCEL.

The EXSCEL trial: effect of exenatide on cardiovascular safety

The EXSCEL clinical trial compared exenatide, a GLP-1 receptor agonist, and placebo among patients with type-2 diabetes with or without previous cardiovascular disease. The trial tested the safety hypothesis (non inferiority) and efficacy hypothesis (superiority). Exenatide, administered once weekly, was noninferior to placebo with respect to safety ($P < 0.001$ for noninferiority) but was not superior to placebo with respect to efficacy ($P = 0.06$ for superiority).

Key words: cardiovascular safety, type 2 diabetes mellitus – exenatide, EXSCEL trial.

Klinická hodnocení s perorálními antidiabetiky (PAD) se v současné době zaměřují na kardiovaskulární bezpečnost. Řada studií zjistila, že některá PAD zhoršují kardiovaskulární riziko, na druhé straně jsou studie s jasným pozitivním vlivem na snížení KV mortality a výskytu srdečního selhání (1). Jedna z těchto bezpečnostních studií EXSCEL (EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering) porovnávala analog GLP-1 (glukagonu podobný peptid 1) exenatid s placebem na kardiovaskulární komplikace u diabetiků 2. typu.

Exenatid patří do skupiny inkretinových mimetik, která snižují koncentraci krevního cukru stejným mechanismem jako přirozené lidské hormony nazývané inkretiny. Jejich hlavním působením je stimulace receptorů pro GLP-1, a tím dochází k uvolnění dostatečného množství inzulínu na popud zvýšené glykémie a inhibici uvolnění glukagonu. Exenatid stimuluje uvolnění inzulínu z beta buněk pankreatu pouze tehdy, když je plazma-

tická koncentrace glukózy zvýšená. Po normalizaci hladiny cukru v krvi se koncentrace inzulínu v séru vrací k bazální úrovni. Podobně ovlivňuje exenatid i hladiny glukagonu, snižuje zvýšenou sekreci glukagonu v situaci jeho zvýšených plazmatických koncentrací. Subkutánně podaný exenatid zpomaluje vyprazdňování žaludku. Za normální situace je

zpomalení provokováno zvýšenou hladinou cukru, ale u diabetiků tato vazba často chybí. U diabetiků 2. typu, kdy nedochází ke zpomalení vyprazdňování žaludku vyvolanému zvýšenou glykemií a exenatid podaný subkutánně významně sníží toto postprandiální kolísání plazmatických koncentrací glykémie (2).

Tab. 1. Primární a sekundární cílové ukazatele studie EXSCEL

Cílové ukazatele	Exenatide (n = 7 356)	Placebo (n = 7 396)	Poměr rizik (95 % CI)
	Počet (%)	Počet (%)	
Primární složený	839 (11,4)	905 (12,2)	0,91 (0,83–1,00)
Sekundární			
Jakékoliv úmrtí	507 (6,9)	584 (7,9)	0,86 (0,77–0,97)
Úmrtí z KV příčin	340 (4,6)	383 (5,2)	0,88 (0,76–1,02)
Fatální a nefatální IM	483 (6,6)	493 (6,7)	0,97 (0,85–1,10)
Fatální IM	17 (0,2)	13 (0,2)	1,29 (0,63–2,66)
Fatální a nefatální CMP	187 (2,5)	218 (2,9)	0,85 (0,70–1,03)
Fatální CMP	18 (0,2)	25 (0,3)	0,71 (0,39–1,30)
Hospitalizace pro SS	219 (3,0)	231 (3,1)	0,94 (0,78–1,13)
Hospitalizace pro AKS	602 (8,2)	570 (7,7)	1,05 (0,94–1,18)

AKS – akutní koronární syndrom; CI – interval spolehlivosti, confidence interval; CMP – cévní mozková příhoda; IM – infarkt myokardu; KV – kardiovaskulární; SS – srdeční selhání

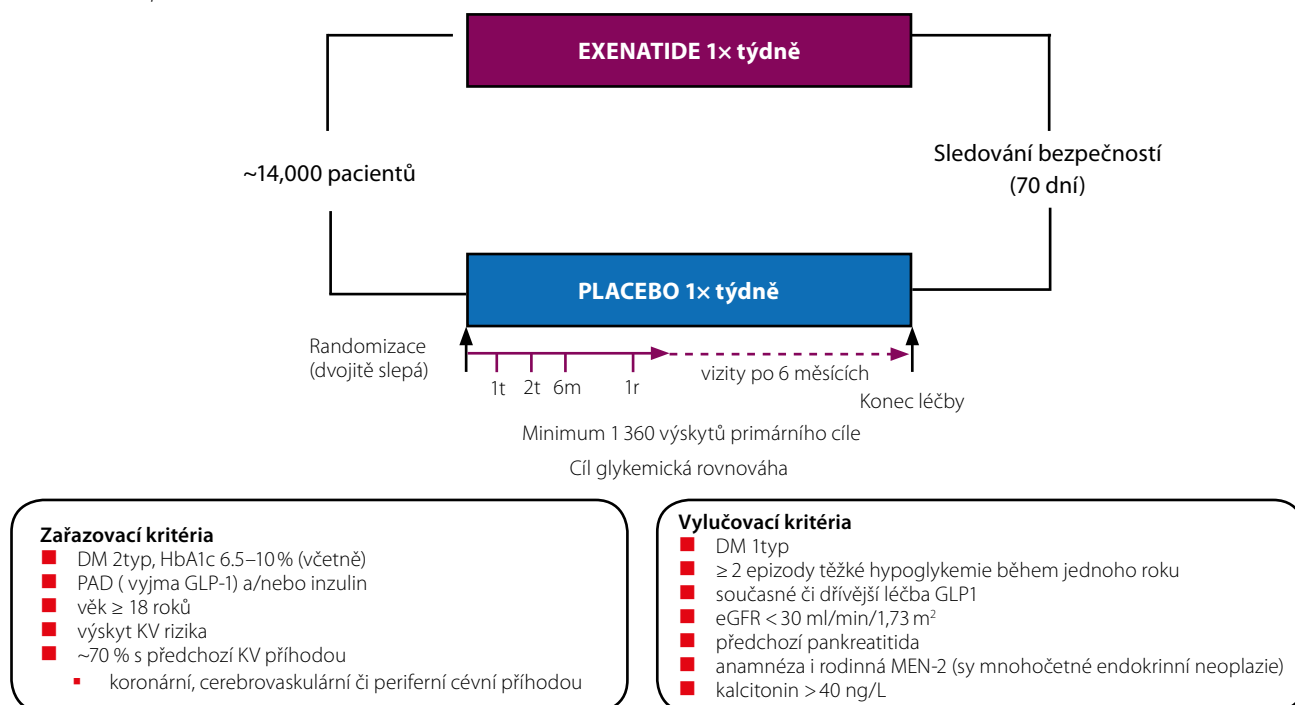
KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC, jiri.vitovec@fnusa.cz

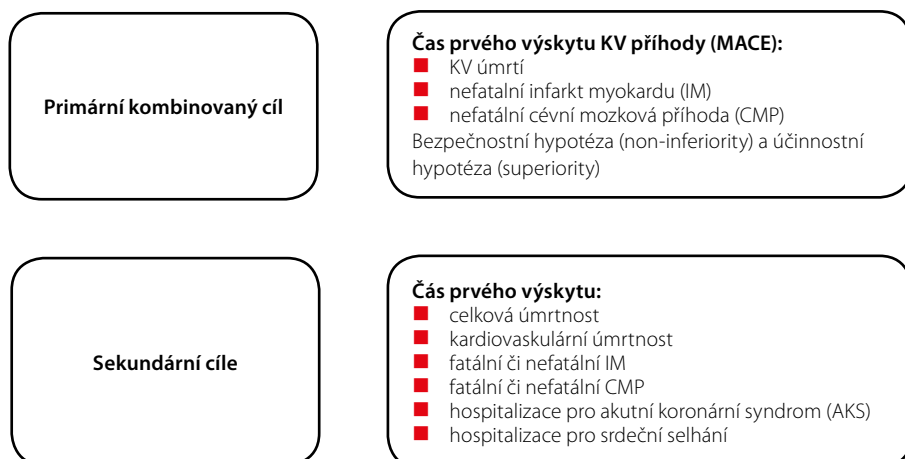
I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně, Pekařská 664/53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2018; 17(3): 185–187

Obr. 1. EXSCEL: Uspořádání studie

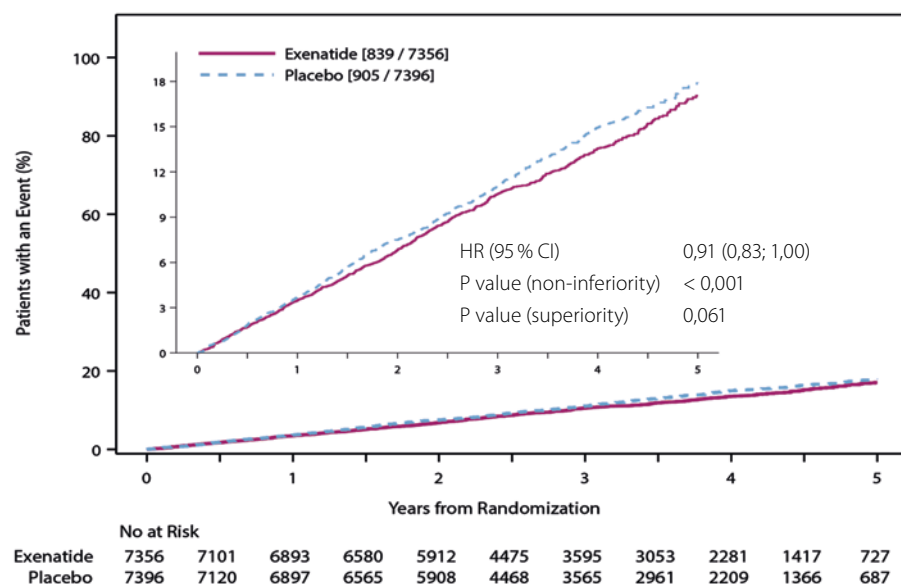


Obr. 2. Primární a sekundární cíle



MACE= major adverse cardiac events

Obr. 3. Primární složený cíl – KV úmrtí, nefatální IM či CMP



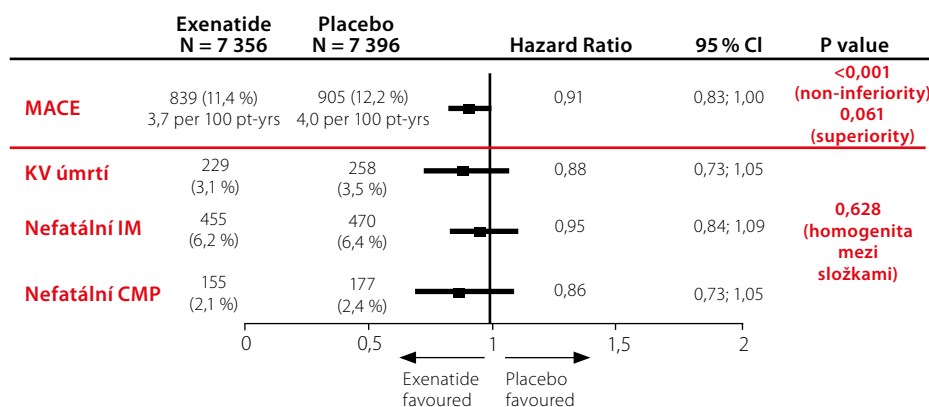
Primární hypoglykemizující účinek exenatidu zahrnuje jeho akutní vliv a chronický efekt. Po podání exenatidu dochází okamžitě k následujícím dějům (2):

- zvýšení sekrece inzulinu v betabuňkách na podnět koncentrace glukózy v krvi,
- normalizace porušené bazické inzulinové odpovědi,
- potlačení neadekvátně zvýšené produkce glukagonu,
- zpomalení vyprazdňování žaludečního obsahu.

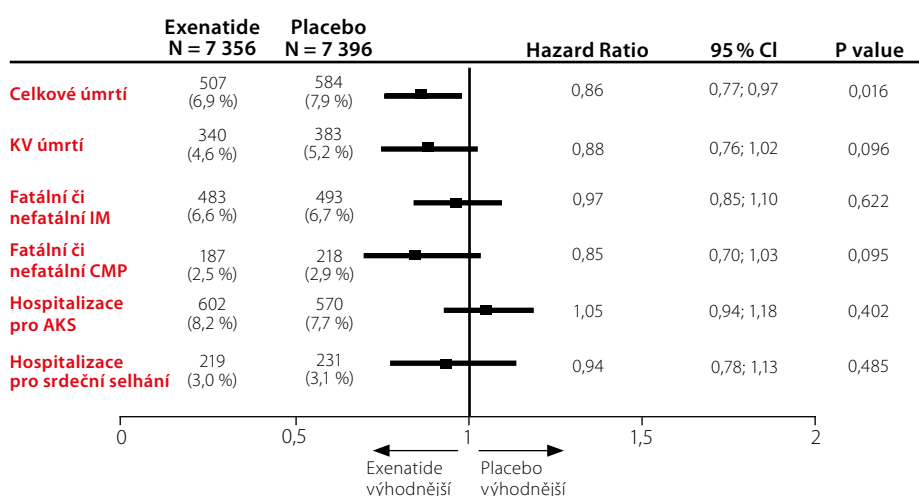
Pokud je exenatid podáván dlouhodobě, uplatňují se následující pochody:

- snížení příjmu potravy (díky snížené chuti k jídlu),
- redukce hmotnosti nemocného,
- zvýšení inzulinové citlivosti periferních tkání,
- podpora syntézy proinzulinu vyvolaná glykemií.

Do studie EXSCEL bylo zařazeno 14 752 nemocných s diabetes mellitus 2. typu, kteří byli randomizováni buď k aplikaci subkutánní injekce postupně se uvolňujícího (extended-release) exenatidu v dávce 2 mg, nebo k podání placeba jedenkrát týdně (obrázek 1). Primární cílový ukazatel byl složen z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody a sekundární cíle z jednotlivých KV příhod (obrázek 2). Statisticky byla bezpečnost

Obr. 4. Výskyt jednotlivých kardiovaskulárních příhod u primárního složeného cíle

MACE= major adverse cardiac events

Obr. 5. Sekundární cíle

testována na non-inferioritu a účinnost na superioritu exenatidu oproti placebo (3, 4).

■ Z celkového souboru pacientů mělo 10 782 (73,1 %) z nich anamnézu kardiovaskulárního

onemocnění. Primární složený cílový ukazatel se vyskytl u 839 ze 7 356 nemocných (11,4 %) ve skupině s exenatidem a u 905 ze 7 396 nemocných (12,2 %) v placebové

skupině. Bezpečnost exenatidu byla celkově významná ($p < 0,001$ pro non-inferioritu), avšak nebyla významná pro kardiovaskulární účinnost ($p = 0,06$ pro superioritu). Výskyt úmrtí z kardiovaskulárních příčin, fatálního či nefatálního infarktu myokardu či cévní mozkové příhody, hospitalizace pro srdeční selhání či akutní koronární syndrom obdobně jako výskyt akutní pankreatitidy, nádoru pankreatu či medulárního karcinomu tyreoidy či jiné závažné příhody byly v obou skupinách stejné bez statistického rozdílu. (tabulka 1, obrázky 3–5). Z dalších výsledků byl jasný pokles glykosylovaného hemoglobinu (HbA1c) a také systolického TK po exenatidu, naopak po něm stoupla srdeční frekvence (3).

Závěr

Studie EXSCEL potvrdila primární bezpečnostní hypotézu, MACE-3 $p < 0,001$, pro non-inferioritu ale nepotvrdila primární významnější účinnost exenatidu MACE-3 HR $p = 0,061$, pro superioritu ve srovnání s placebem. Sekundární cíle byly konzistentní s primárním cílem:

Celková úmrtnost ($p = 0,016$), kardiovaskulární úmrtnost ($p = 0,096$), hospitalizace pro srdeční selhání ($p = 0,485$) vše pro superioritu. Ostatní bezpečnostní parametry jako výskyt těžké hypoglykemie, pankreatitida či výskyt nádorů byly srovnatelně nízké v obou větvích.

LITERATURA

1. Niessner A, Tamargo J, Koller L, et al. Non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with established cardiovascular disease: a position paper of the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Europ Heart J* 2018; 39: 2274–2281.

2. Perušičová J. Exenatide. *Remedia* 2008; 18: 18–23.

3. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228–1239.

4. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; published online Dec 6. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30444-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30444-4)