

Glucose-lowering therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention

Dr. Gökhan Demirci

Makale: Glucose-lowering therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention

Link: <https://eurointervention.pconline.com/article/glucose-lowering-therapy-in-patients-undergoing-percutaneous-coronary-intervention>

Giriş

2019'da Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), Avrupa Diyabet Araştırmaları Derneği (EASD) ile işbirliği içinde kardiyovasküler hastalığı (KVH), diyabeti veya prediyabeti olan hastaların yönetimine ilişkin rehberlik sağlayan bir kılavuz yayınladı. Kılavuz, yeni glikoz düşürücü ajanların KV güvenliğine ilişkin mevcut kanıtlarda eşî görülmemiş bir artışın ve diyabet tarihinde ilk kez KV sonuçlarında iyileşmeye yönelik kanıtların görüldüğü bir dönemin ardından ortaya çıktı. Bu makale, perkutan koroner girişim (PKG) uygulanan diyabetli ve prediyabetli hastalar için mevcut son gelişmelere odaklanmış bir genel bakış sunmaktadır.

PKG Öncesi Hiperglisemi

Glikoz anormalliklerinin yüksek prevalansı ve bunların olumsuz prognoz ile kanıtlanmış ilişkisi nedeniyle, kılavuzlar akut koroner sendromlu (AKS) hastalarda ve elektif PKG uygulanan kronik koroner sendromlu (KKS) hastalarında disglisemik durumların taranmasını önermektedir. Daha önceden bilinmeyen diyabetin saptanması için hastaneye yatışta plazma glikozunun belirlenmesi gerekir. HbA1c ise diyabetin stres hiperglisemisinden ayırt edilmesinde faydalıdır.

HbA1c ve/veya açlık glikozu sonuçsuz kalırsa bir oral glikoz tolerans testi (OGTT) önerilir. AKS'de stres hiperglisemisinin neden olduğu yanlış pozitif sonuçları en aza indirmek için OGTT'nin PKG'den sonraki 4-5 günden daha erken yapılmaması gerektiğini ve hastanede kalış süresine bağlı olarak poliklinik rehabilitasyonu sırasında da yapılabileceğini not etmek gerekir.

T2DM'li Hastalarda PKG Endikasyonları

Hem semptomatik hem de prognostik nedenlerle miyokardiyal revaskülarizasyon endikasyonları diyabetli hastalarda diyabeti olmayan hastalardan farklı değildir. Diyabetli hastalarda küçük damarları da tutan yaygın hastalıkla birlikte sol ana ve çok damar kritik stenozları daha sık görülür. Ayrıca, böbrek yetmezliği ve periferik vasküler hastalık gibi diyabetin yaygın komorbiditeleri, koroner revaskülarizasyon sonrası sonuçları olumsuz etkiler. Bu nedenle bireysel kardiyak ve ekstra kardiyak özellikler ile hasta tercihleri, diyabetli ve KAH'lı hastalarda PKG'in ne zaman uygun revaskülarizasyon yöntemi olduğunu belirleyecektir.

AKS ve Elektif PKG İçin Hastaneye Kabuller Sırasında Glikoz Kontrolünü Optimize Etme

Agresif Karşı Agresif Olmayan Glikoz Düşürme

Diyabetli ve AKS'li hastalarda doğru bir glisemik kontrolün yararları ilk olarak DIGAMI çalışması ile gösterildi. Bu çalışmada hastane içi ve sonrası dönemde, hipergliseminin geleneksel tedavisine kıyasla daha agresif insülin bazlı bir yaklaşımın 1, 3 ve 5 yıllık mortalitede önemli bir azalma ile ilişkili olduğu saptandı. İki grup arasındaki bu sonuç farklılığı, ya daha iyi glikoz kontrolünün olumlu etkisine, ya insülinin kendi başına yararlı etkisine ya da her ikisine bağlanabilir. DIGAMI-2 çalışması ise hastaları üç tedavi koluna (hem akut hem de kronik fazda yoğunlaştırılmış tedavi; sadece akut fazda yoğunlaştırılmış tedavi; geleneksel tedavi) randomize etti. Çalışmanın sonunda, glisemik kontrol üç grupta benzer olmakla birlikte KV sonuçlarda ve mortalitede hiçbir fark gösterilemedi. AKS'li diyabetik olmayan, normoglisemik hastalarda yapılan çalışmalardan elde edilen mevcut veriler, akut fazda intravenöz insülin ve glikoz infüzyonunun klinik sonuçları etkilemediğini göstermektedir ki bu da AKS'de yoğunlaştırılmış insülin tedavisinin faydalarının, insülinin glikozdan bağımsız koruyucu etkilerinden değil tamamen hipergliseminin azalmasına bağlı olduğunu kanıtlar.

Glikoz kontrolünün iyileştirilmesi, koroner sendromların hem akut hem de kronik fazlarında potansiyel faydalara sahiptir. Gözlemsel çalışmalar, akut fazdaki hem hipergliseminin hem de hipogliseminin daha kötü bir prognoz ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Klinik sonuç, iyileştirilmiş glisemik kontrolün yararları ile tedavinin neden olduğu hipoglisemik atakların riskleri arasındaki denge ile belirlenmektedir. Bu nedenle mevcut kılavuzlar, hipoglisemi riskini en aza indirmek için normogliseminin çok üzerinde terapötik hedefler koyarak AKS'de hipergliseminin doğru bir şekilde tedavisini önermektedir.

PKG Sırasında Glikoz Düşürücü Ajanlar

İnsülin, farmakokinetik ve farmakodinamik profili nedeniyle akut durumda hipergliseminin tedavisi için tercih edilen ilaç olarak

kabul edilir ve kan glikoz düzeylerinin hızla düzeltilmesine olanak tanır. Elektif PKG uygulanan hastalar, diyet rejimlerine ve glikoz kontrolüne bağlı olarak ya intravenöz insülin infüzyonu ile ya da çoklu günlük subkutan insülin enjeksiyonları ile tedavi edilebilir. Başvuru sırasında halihazırda glikoz düşürücü ajanlarla tedavi edilen hastalarda, sülfonilüreler ve tiazolidindionlar gibi bazı insülin dışı ilaçlar güvenlik nedenleriyle kesilmelidir. Metformin, kalp yetmezliği veya böbrek yetmezliği durumunda laktik asidoz riskini artırır. Mevcut öneri, böbrek yetmezliği olan hastalarda elektif PKG öncesinde metforminin kesilmesidir. Sülfonilüreler, yüksek hipoglisemi riski ile ilişkilidir; ek olarak, sülfonilüreler iskemik koşullarda miyokardiyal fonksiyonu azaltır. Tiazolidindionlar sıvı tutulmasına neden olarak kalp yetmezliğinin klinik belirtilerini şiddetlendirir. DPP4 inhibitörleri, GLP-1 RA'lar veya SGLT2 inhibitörleri ile önceden var olan bir tedaviyi sürdürme olasılığı, akut fazdaki etkilerine dair çok az kanıt bulunması nedeniyle hala tartışmalıdır.

PKG Sonrası Diyabet Yönetimi

Multifaktörel Tedavi

PKG'yi takiben, diyabetli hastalarda advers olayların oranı, normal glikoz metabolizmasına sahip olanlara göre daha yüksektir. Hiperglisemi ile ilişkili risk faktörlerinin agresif tedavisi, UKPDS, STENO 2, ADDITION ve JDOIT3 çalışmaları da dahil olmak üzere çeşitli çalışmalarda gösterildiği gibi, T2DM'deki mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların uzun süreli azaltılması için faydalıdır. Kalp yetmezliği (KY) ile hastaneye yatış riskinin diyabeti olmayan kontrollere kıyasla diyabetli hastalarda sürekli olarak daha yüksek olduğu kanıtlanmıştır. Bireysel risk düzeyine bağlı olarak, DM ve KAH ile ilgili 2019 ESC kılavuzları, risk faktörü kontrolü için farklı hedefler belirlemiştir.

Glikoz Düşürücü Tedavi

Kanıtlar, iyileştirilmiş glisemik kontrolün diyabette başlangıcı ertelediğini ve mikrovasküler komplikasyonların ilerlemesini azalttığını göstermektedir. PKG sonrası hastalar da dahil olmak üzere makrovasküler komplikasyonları olan hastalarda glikoz düşürücü ilaçların kullanımından elde edilen KV faydaları, yakın zamanda birkaç kardiyovasküler sonuç çalışmasından (CVOT) ortaya çıkmıştır. Buna göre, hiperglisemi risklerini azaltmak için diyabet kılavuzlarında erken, etkili ve sürekli glisemik kontrol savunulmaktadır.

Kabul Edilmiş Oral Glikoz Düşürücü İlaçlar

Glikoz düşürücü ajanların KV etkileri yapılan klinik deneylerde kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Sülfonilürelerin KV güvenliği, sempatoadrenerjik aktivasyonu indükleyen hipoglisemi riski nedeniyle yıllardır tartışılmaktadır. Dikkat çekici bir şekilde, mevcut tüm randomize çalışmalardan elde edilen birleşik veriler, sülfonilürelerle ilişkili tüm nedenlere bağlı ölümlerde bir artış olduğunu göstermektedir. Alfa-glukozidaz inhibitörü akarboz, ACE çalışmasında beş yıl boyunca IGT ve KAH'lı hastalarda MACE'yi değiştirmedir. Tiazolidindion pioglitazon, birincil bileşik sonuç için nötrdü. Daha sonraki MI veya tekrarlayan inme riskinin azaldığına dair bir sinyale rağmen, artmış KY insidansı riski nedeniyle KY hastalarında bu ilaçtan kaçınılmalıdır. İnsülin birkaç KV sonuç çalışmasında incelenmiştir. Diyabet ve MI (yani DIGAMI ve DIGAMI-2) hastalarında yapılan çalışmaların sonuçları yukarıda bildirilmiştir. UKPDS'de uzun süreli insülin tedavisi, önemli bir KV koruma sağlamada başarısız olmuştur. Yüksek riskli hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise glarjin insülin MACE insidansını değiştirmemiştir.

Daha Yeni Oral Glikoz Düşürücü İlaçlar

T2DM popülasyonlarında farklı başlangıç riskine sahip beş büyük prospektif çalışma dipeptidil peptidaz 4 (DPP4) inhibitörlerinin KV etkilerini değerlendirdi; bugüne kadar bildirildiği üzere saksagliptin (SAVOR-TIMI), alogliptin (EXAMINE), sitagliptin (TECOS) ve linagliptin (CARMELINA ve CAROLINA). Beş denemeden dördü, birincil bileşik KV sonuçları için plaseboya karşı istatistiksel olarak aşağı olmadığını doğruladı, ancak hiçbiri önemli KV faydaları göstermedi.

Yeni CVOT, glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistlerinin (GLP-1 RA'lar) DM ve KAH'lı hastalarda KV olaylar üzerindeki etkisini inceledi: liksisenatid (ELIXA), eksenatid (EXSCCEL), liraglutid (LEADER), enjekte edilebilir semaglutid (SUSTAIN-6), oral semaglutid (PIONEER-6), albiglutide (Harmony Outcomes Çalışması) ve dulaglutide (REWIND). Liraglutid, enjekte edilebilir semaglutid ve albiglutide için KV sonuçlarda bir azalma göstermiştir. Liraglutide, hem KV ölümden hem de toplam mortalitede bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Bu denemelerin yakın tarihli bir meta-analizi, GLP-RA'ların MACE'yi %13 oranında azalttığını göstermektedir. Bazı uzun etkili GLP-RA'ların KV sonuçlarını azalttığı mekanizmalar hala belirsiz olsa da, etkilerine kan basıncı ve vücut ağırlığı gibi geleneksel risk faktörlerinin iyileştirilmesinin ötesinde, kısmen doğrudan vasküler ve kardiyak etki aracılığıyla ediyor olabilir.

Sodyum glikoz taşıyıcı-2 (SGLT2) inhibitörleri, empagliflozin (EMPA-REG), canagliflozin (CANVAS), dapagliflozin (DECLARE-TIMI) ve ertugliflozin (VERTIS-CV) içeren dört CV sonuç çalışmaları ile birlikte üç çalışma sırasıyla canagliflozin (CRENDENCE), dapagliflozin (DAPA-CKD) ve sotagliflozin (SCORED) ile böbrek olayları üzerine gerçekleştirildi. Empagliflozin ve canagliflozin için KV faydalar gözlemlenmiştir; empagliflozin ayrıca mortalite yararı gösterdi, oysa beş ajanın tümü KY'ye yatışta azalma gösterdi. Ek olarak, bu ilaç sınıfının böbrek fonksiyonu üzerinde iyileştirici etkileri olduğu gösterilmiştir. SGLT2 inhibitörlerinin KV faydalarının çoğunlukla glikoz düşürme derecesi ile ilgili olmadığına ve kilo kaybının sonucu olamayacak kadar erken ortaya çıktığına inanılmaktadır. Bunun yerine, elde edilen faydalı etkiler daha çok KY ile ilişkili olaylardaki azalmadan kaynaklanmaktadır. Bu, son zamanlarda yapılan iki üstünlük çalışması olan DAPA-HF ve EMPEROR-reduced tarafından da desteklenmektedir. Her iki çalışma da diyabet durumundan bağımsız olarak KY'ye bağlı yatışta azalma olduğunu göstermiştir; ayrıca dapagliflozin ile mortalitede azalma gözlemlenmiştir.

Son CVOT'ların Etkileri

Mevcut kanıtlara dayanarak, SGLT2 inhibitörleri ve GLP-1 RA'lar, yerleşik aterosklerotik KVH'si olan veya yüksek/çok yüksek KV riski olan hastalarda T2DM'nin uzun süreli tedavisi için en iyi seçenekler olarak kabul edilir. Bu ilaçlar güvenli, etkili ve genellikle iyi tolere edilir. AKS veya elektif PKG için hastaneye yatış sırasında başlatılabilir. GLP-1 RA'ların faydaları, bir anti-aterosklerotik etki ile ilişkili gibi görünürken, SGLT2 inhibitörlerinin KY ile ilişkili son noktaları azalttığı ve KY olan veya KY için yüksek risk altındaki hastalarda belirli avantajları olduğu görülmektedir. UKPDS'den metformin monoterapisi için denemeye dayalı kanıtlar, son CVOT'larda test edilen yeni ilaçlar kadar güçlü olmasa da, günlük klinik uygulamalardan elde edilen kapsamlı gözlemlerle desteklenmektedir.

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve EASD tarafından 2018 yılı Uzlaşma Raporunda, metformin, SGLT2 inhibitörleri ve GLP-1 RA ile birinci basamak ilaç olarak doğrulandı. 2019'da ESC kılavuzları, herhangi bir glikoz düşürücü tedavi almayan T2DM'li yüksek veya çok yüksek risk altındaki KV hastalarda glikoz kontrolünden bağımsız olarak bu hastalarda birinci basamak ilaçlar olarak SGLT2 inhibitörlerinin veya GLP-1 RA'ların kullanılmasını mevcut glikoz düşürücü tedavisine eklenmesini tavsiye etti. 2020 ADA/EASD Uzlaşma Raporu, ESC kılavuzları ile uyumlu olarak, mevcut glikoz düşürücü tedavinin, glikoz hedeflerine ulaşılmasına bakılmaksızın GLP-1 RA veya SGLT2 inhibitörleri ile entegre edilmesi gerektiğini doğrulamıştır. Hastaların büyük çoğunluğunun kabul edilebilir bir glikoz kontrolü elde etmek için birden fazla ilaca ihtiyaç duyduğu düşünüldüğünde, bu belirgin farklılıklar esas olarak teoriktir.

Sonuç

Diyabetli ve prediyabetli bireylerin sayısı sürekli artmaktadır. Koroner revaskülarizasyon endikasyonu olan hastalarda bu koşulların aşırı temsil edildiği göz önüne alındığında, meslektaşların güncel kalması önemlidir. Bu yazı ile PKG uygulanan diyabetli hastalarda glikoz düşürme ile ilgili mevcut yenilikleri sunduk. AKS'nin akut fazında doğru bir glisemik kontrol, uzun vadeli sonuçların iyileştirilmesi için önemli bir faktördür. Ek olarak, daha uzun vadede glikoz kontrolü için bazı yeni ilaçlar da dahil olmak üzere uygun farmakolojik tedavi, olayların tekrarlaması, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışlar ve mortalite üzerinde dikkate değer bir etkiye sahip olabilir. Bu gelişmelere rağmen PKG sonrası diyabetli hastalarda advers olayların oranı daha yüksek kalmaktadır.