

Efekt kontinuální infuze exenatidu na perioperační kontrolu glykémie, kardiální funkci a hemodynamické parametry u pacientů podstupujících kardiochirurgický výkon.

Petr Kopecký

Úvod - co je to exenatide

Exenatide – agonista GLP-1 receptoru

- GLP-1 = inkretinový hormon – zvýšení sekrece inzulínu, snížení sekrece glukagonu (L-buňky ilea a colon)
- T2DM – benefit na kontrolu glykémie včetně minimalizace rizika hypoglykémie
- Zvířecí model – pozitivní inotropní a chronotropní efekt, pozitivní efekt na velikost infarktového ložiska u ICHS

Gleeson JM, Berenbeim DM, Gilkin RJ. Incretin mimetics: promising new therapeutic options in the treatment of type 2 diabetes. *J Manag Care Pharm* 2005; 11(7 Suppl): S2-13; quiz S4-5.

Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefler J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation* 2008; 117(18): 2340-50.

Kardiochirurgický pacient

- hyperglykémie běžným jevem – zvýšení morbidity a mortality
- intenzifikovaná inzulinoterapie benefitem – hypoglykémie a její komplikace jsou limitující
- GLP-1-ra nové možnosti v korekci glykémie
- GLP-1-ra zlepšení hemodynamických parametrů
- Pilotní studie u AIM s pozitivním efektem na EF LK a CI

van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *The New England journal of medicine* 2001; 345(19): 1359-67.

Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clinic proceedings* 2004; 79(8): 992-1000.

Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *The New England journal of medicine* 2009; 360(13): 1283-97.

Intenzifikovaná inzulinoterapie

Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data.

Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, Dhaliwal R, Henderson WR, Chittock DR, Finfer S, Talmor D. CMAJ. 2009 Mar 24.

- 26 studií, 13567 pacientů
- IIT signifikantně zvyšuje incidenci hypoglykémie
- IIT nemá pozitivní efekt na mortalitu pacientů na ICU

!VYJMA!

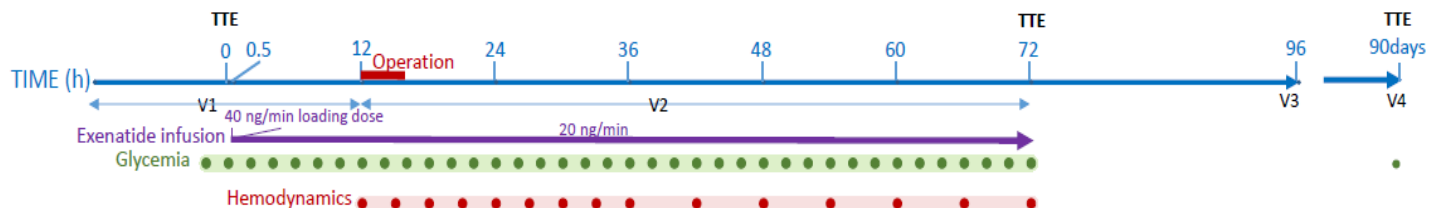
- pacientů přijímaných na chirurgické ICU, kde je benefitem (prevence rozvoje komplikací)

Hyperglykémie na JIP

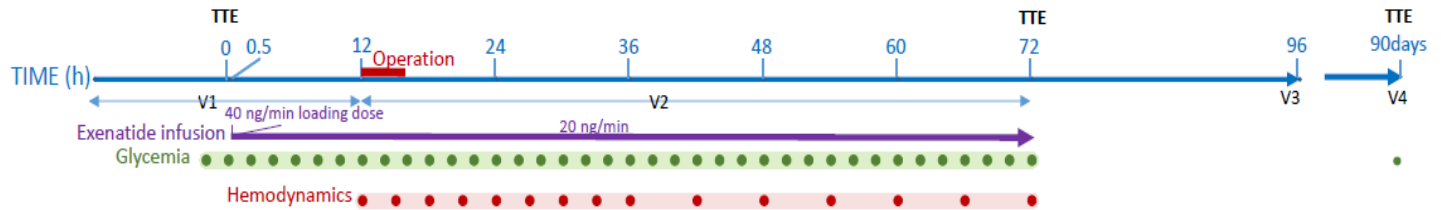
- Zvýšené riziko infekcí
 - Endotheliální dysfunkce
- Ovlivnění koagulační kaskády
 - Ovlivnění kardiovaskulárních funkcí
- Neurologické dysfunkce
 - Renální dysfunkce

Studie Exenatide

- Prospektivní, randomizovaná, zaslepená, placebem kontrolovaná studie
- Pacient ve věku 18-85 let, elektivní CABG, EF LK pod 50%
- Exclusion kritéria: akutní renální či jaterní selhání, akutní pankreatitida anamn., inkretinové preparáty v posledních třech měsících před zařazením, chirurgie chlopní či aorty, MAZE
- Randomizace – Exenatide (Byetta) vs. placebo (F1/1), infuze 72h, celková dávka exenatidu/subjekt – 87 μ g
- Inzulínová terapie (Actrapid HM) dle protokolu oddělení s cílovým rozmezím glykémie 4,5-6,5 mmol/l



Studie Exenatide



Visit 1: Screening – zařazení pacienta, informovaný souhlas, základní data pacienta (věk, výška, váha, BMI, biochemie), anamnéza, TTE

Visit 2: Treatment – začátek 12hod před operací a doba trvání 72hod, sběr hemodynamických parametrů á 3h resp. á 6h (PA katétr+ABL), po ukončení infuze exenatidu TTE

Visit 3: Safety – 24 hodin po ukončení infuze exenatidu (biochemie)

Visit 4: Control – 90 dní od chirurgického výkonu (TTE, biochemie)

Po celou dobu dávky inotropik, vasopresorů, antiarytmik, pacing, komplikace

Statistika – změna EF LK o 5% klinicky relevantní – 16 pacientů pro každou skupinu (5% hladina významnosti)

Studie Exenatide

- **Primární endpointy:**

- 1) parametry perioperační kontroly glykémie (průměrná glykémie, čas nad/pod/v cílovém rozmezí, počet hypoglykemických epizod),
- 2) ECHO parametry (rozměry srdečních oddílů, systolická funkce PK i LK, diastolická funkce),
- 3) hemodynamické parametry (TF, SV, CI, MAP, PAMP)
- 4) dávka inotropik a vasopresorů, antiarytmik (včetně času nutnosti dočasné stimulace)

- **Sekundární endpointy:** vedlejší účinky exenatidu, počet postoperačních ischemických epizod (EKG, TnI)

Studie Exenatide – výsledky (soubor pacientů)

	Placebo (n=19)	Exenatide (n=19)	p value
No. of males/females	17 (89.5%)/2 (10.5%)	14 (73.7%)/ 5 (26.3%)	0.405
Age (years)	65.9 (9.1)	66.6 (9.4)	0.825
BMI (kg/m ²)	29.3 (5.8)	28.9 (6.5)	0.852
Body weight (kg)	88.7 (19.4)	82.6 (20.3)	0.349
Body fat (%)	29.6 (6.9)	36.3 (14.3)	0.079
No. of subjects with T2DM (% of total)	13 (68.4%)	13 (68.4%)	1.000
Fasting blood glucose (mmol/l)	5.9 (4.3-7.7)	5.3 (4.9-7.0)	0.704
Postprandial blood glucose (mmol/l)	7.6 (6.6-8.8)	7.3 (6.2-9.8)	0.781
HbA _{1c} (mmol/mol)	50.3 (12.5)	50.8 (14.7)	0.916
Fasting insulin (µIU/ml)	59.0 (55.1)	57.4 (37.8)	0.922
Fasting C-peptide (nmol/l)	1.34 (0.75)	1.83 (1.32)	0.175
HOMA-IR	20.5 (31.8)	15.8 (11.3)	0.564
Left ventricular ejection fraction (%)	38.1 (9.3)	37.5 (8.9)	0.846
Brain natriuretic peptide (ng/l)	255.0 (82.0-561.0)	253.5 (96.8-541.3)	0.867

BMI = body mass index, T2DM = type 2 diabetes mellitus, HOMA-IR = Homeostasis model assessment – insulin resistance. Values are number (%), mean (SD) or median (IQR). P value is from Chi-square test, Fisher exact test, Student's t-test or its nonparametric versions.

Studie Exenatide – výsledky (soubor pacientů)

	Placebo	Exenatide	p value
No. of subjects on cardiopulmonary bypass (% of total)	7 (36.8%)	9 (47.4%)	0.511
Cross clamp time (min)	49.6±12.53	54.13±(22.·63	0.642
Troponin I (µg/l)	1.40 (0.60-2.60)	1.00 (0.50-2.38)	0.503
Lactate (AUC)	65.1±20.0	66.2±19.4	0.870
V4 fasting blood glucose (mmol/l)	6.8 (5.8-7.9)	6.6 (6.0-8.3)	0.872
V4 HbA1C (mmol/mol)	51.4±19.1	48.4±12.7	0.764
V4 BNP	169.0 (136.0-277.0)	200.0 (123.0-590.0)	0.338

Values are number (%), mean (SD) or median (IQR). P value is from chi-square test, Fisher exact test, Student's t-test or Mann-Whitney rank sum test.

Studie Exenatide – výsledky (kontrola glykémie)

	Placebo	Exenatide	p value	AD or RR (95% CI)
Average blood glucose (mmol/l)	7.3 (0.8)	6.4 (0.5)	<0.001	-0.83 (-1.25, -0.40)
Time above target range (%)	52.8 (15.2)	39.7 (13.9)	0.009	-13.1 (-22.7, -3.5)
Time in target range (%)	38.6 (14.4)	54.8 (14.5)	0.001	16.2 (6.6, 25.7)
Time below target range (%)	8.6 (4.9)	5.6 (4.8)	0.060	-3.04 (-6.22, 0.13)
Time to reach target range (h)	9.9 (9.0)	7.1 (5.6)	0.256	-2.79 (-7.69, 2.11)
Number of hypoglycemic episodes	0.21 (0.42)	0.10 (0.32)	0.586	-0.11 (-0.35, 0.14)
Insulin infusion time (h)	54.0 (50.0-55.0)	54.0 (50.0-56.0)	0.871	-0.32 (-4.60, 3.97)
Insulin dose (IU/kg of body weight)	2.71 (0.97)	2.26 (1.02)	0.174	-0.45 (-1.10, 0.21)
Glucose infusion time (h)	56.0 (56.0-57.0)	56.0 (54.0-57.0)	0.429	-0.87 (-2.66, 0.93)
Glucose dose (IU/kg of body weight)	39.6 (9.1)	40.5 (9.5)	0.763	0.92 (-5.21, 7.05)

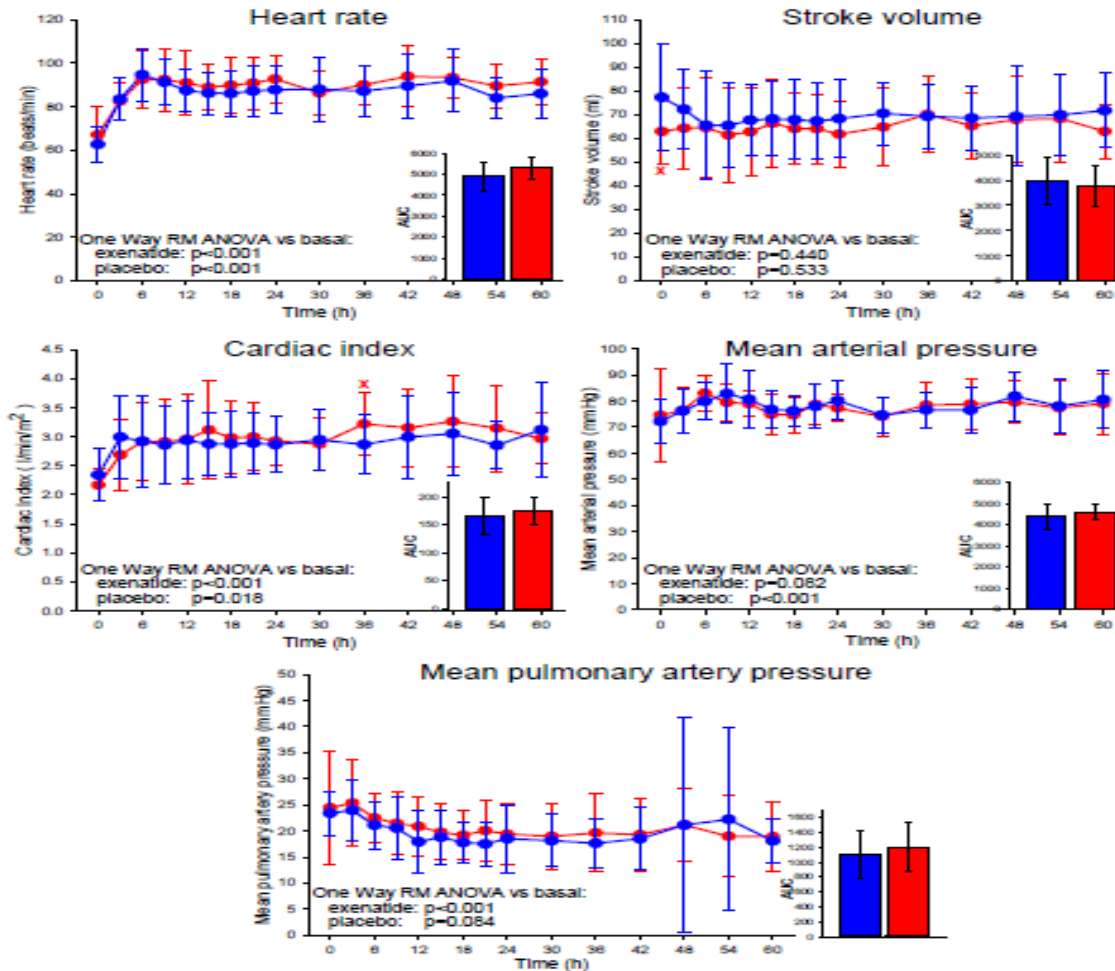
Values are mean (SD) or median (IQR). The difference between the groups was expressed as absolute difference of means (AD) for numerical data or relative risk (RR) for categorical data, both with 95% confidence interval (CI). P value is from Student's t-test or its nonparametric versions, as appropriate.

Studie Exenatide – výsledky (kontrola glykémie)

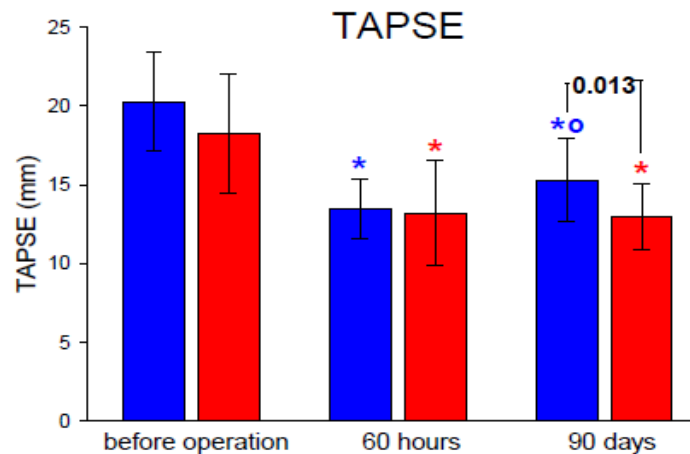
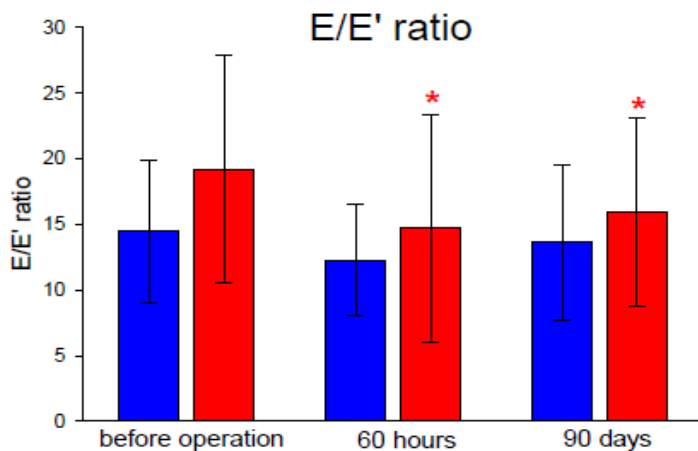
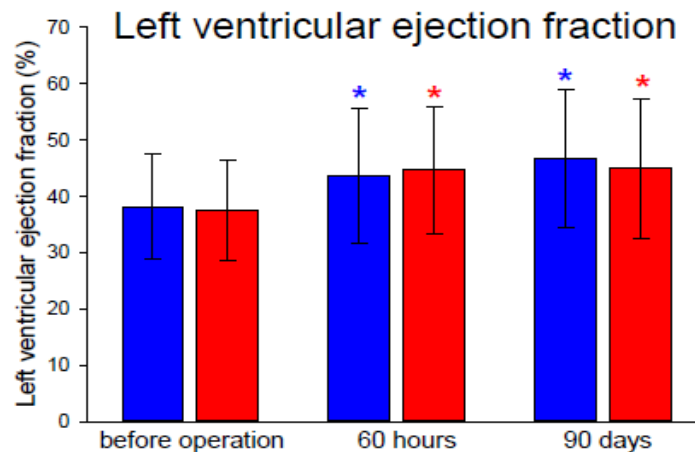
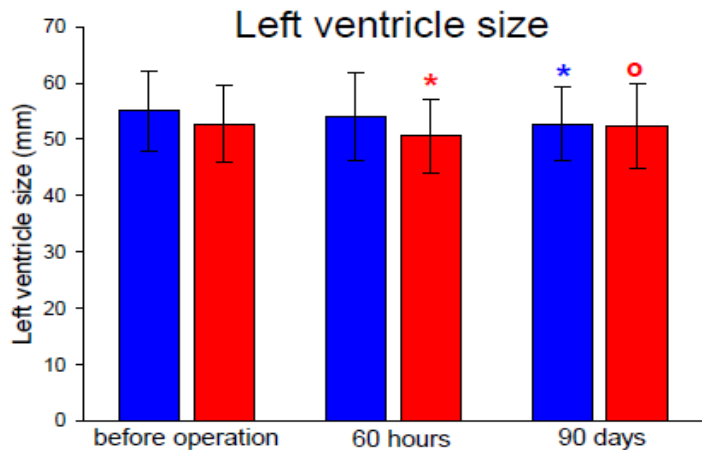
	nonDM+P	DM+P	nonDM+E	DM+E	p value
N of subjects	6	13	6	13	NA
Average blood glucose (mmol/l)	6.8±0.49	7.47±0.82	6.04±0.23 [■]	6.61±0.45 [■]	<0.001
Time above target range (%)	50.5±14.0	53.8±16.2	30.4±9.0 ^{◆■}	43.9±13.9	0.015
Time in target range (%)	43.5±15.5	36.4±13.9	63.6±11.6 ^{◆■}	50.6±14.1 [■]	0.002
Time below target range (%)	6.0±4.4	9.8±4.8	5.7±6.8	5.5±3.8	0.115

DM = type 2 diabetes mellitus; nonDM = patients without type 2 diabetes mellitus; E = exenatide; P = placebo. Values are mean (SD). P value is from One way ANOVA with the results of Post-hoc analysis shown as: [◆]p<0.05 vs nonDM+P; [■]p<0.05 vs DM+P.

Studie Exenatide – výsledky (hemodynamika)



Studie Exenatide – výsledky (ECHO)



Studie Exenatide – výsledky (léky)

	Placebo	Exenatide	p value	AD or RR (95% CI)
No. of subjects requiring temporary epicardial pacing	9 (47.4%)	3 (15.8%)	0.036	0.3 (0.1-1.0)
No. of subjects on amiodarone	5 (26.3%)	7 (36.8%)	0.485	1.4 (0.5-3.6)
Amiodarone dose (g)	0.384±0.735	0.405±0.642	0.926	0.02 (-0.43-0.48)
No. of subjects on noradrenaline	15 (78.9%)	12 (63.2%)	0.283	0.8 (0.5-1.2)
Noradrenaline dose (mg)	10.3±21.5	5.6±10.5	0.409	-4.6 (-15.8- 6.6)
No. of subjects on dobutamine	2 (10.5%)	4 (21.1%)	0.660	2.0 (0.4-9.7)
Dobutamine dose (g)	0.117±0.407	0.171±0.373	0.677	0.05 (-0.20-0.31)

Values are mean (SD) or number (%). The difference between the groups was expressed as absolute difference of means (AD) for numerical data or relative risk (RR) for categorical data, both with 95% confidence interval (CI). P value is from chi-square test, Fisher exact test or Student's t-test.

Diskuze - závěr

- Exenatide – zlepšení perioperační kontroly glykémie u elektivních kardiochirurgických pacientů ($6,4 \pm 0,5$ mmol/l)
 - odpovídá výsledkům NICE-SUGAR - intenzivní větev
 - ještě lepší kontrola u nediabetiků (64% času v cílovém rozmezí)
 - nezvyšuje riziko hypoglykémie (23% redukce dávky inzulínu)
 - ?bezpečná metoda k optimalizaci glykémie?
- Exenatide – nebyl prokázán efekt na hemodynamické a ECHO parametry u elektivních kardiochirurgických pacientů
 - zvýšení EF LK, snížení TAPSE – efekt chirurgického zákroku
 - počet pacientů?, dávka exenatidu?, typ pacientů?
 - redukce dočasné stimulace – chronotropní efekt exenatidu
- **Žádné nežádoucí účinky, bez ischemické příhody dle TnI a EKG**

DĚKUJI ZA POZORNOST!

