proLékaře.cz | 28.3.2024

Vliv inhibitorů SGLT2 na kardiovaskulární onemocnění

Impact of SGLT2 inhibitors on cardiovascular disease

Hana Rosolová

Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika LF UK a FN Plzeň-Bory

✉ **prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.** | rosolova@fnplzen.cz | www.lfp.cuni.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 25. 4. 2022
Přijato po recenzi | Prijaté po recenzi | Accepted 3. 5. 2022

Abstrakt
Inhibitory transportérů pro sodík a glukózu typu 2 neboli gliflozíny jsou nová antidiabetika, která však mají řadu neglykemických účinků, které vedou ke snížení výskytu fatálních i nefatálních aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění, snižují počet hospitalizací pro srdeční selhání i celkovou mortalitu. Je uvedena recentní metaanalýza 10 prospektivních randomizovaných klinických studií a kardiovaskulární data z reálné klinické praxe u téměř 10 miliónů diabetiků 2. typu. Gliflozíny se zařadily mezi základní léky pro prevenci a léčbu srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory u pacientů s diabetem i bez diabetu. Nefroprotektivní účinky gliflozinů by je mohly zařadit mezi léky pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin bez ohledu na jeho etiologii. Gliflozíny překročily diabetologii a stávají se důležitými léky pro kardiology, nefrology a internisty.

Klíčová slova: aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění – diabetes mellitus 2. typu – inhibitory SGLT2 – kardiorenální syndrom – srdeční selhání

Abstract
Sodium-glucose transporter 2 inhibitors (SGLT2i) or gliflozines are new antidiabetic drugs, which have lots of non-glucose effects; those effects are influential in the reduction of fatal and non-fatal atherosclerotic cardiovascular disease, of hospitalization for heart failure and of all-cause death. The recent metaanalysis of ten prospective randomized clinical studies with SGLT2i and CVD – REAL data from 10 million patients with type 2 diabetes are presented. Gliflozines belong to the basic drugs for the prevention and treatment of heart failure with reduced ejection fraction in patients with and also without diabetes. Nephroprotective effects of gliflozines could include them among the drugs for patients with chronic renal diseases. Glilflozines exceed diabetology and become important drugs for cardiologists, nephrologists and internists too.

Key words: atherosclerotic cardiovascular disease – cardiorenal syndrome – heart failure – inhibitors SGLT2 – type 2 diabetes mellitus

Úvod

Inhibitory transportérů pro sodík a glukózu typu 2 (Sodium-Glucose Transporter 2 inhibitors – SGLT2i) neboli gliflozíny byly představeny zpočátku jako nová perorální antidiabetika, která působí v proximálních tubulech ledvin tak, že navozují glukosurii a osmotickou diurézu. Ztrátou glukózy močí dochází ke snižování koncentrace glukózy v krvi. Postupně však byly prokazovány další účinky, např. pokles krevního tlaku (TK) a tělesné hmotnosti. Oba tyto účinky jsou u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (DM2T), kteří většinou trpí hypertenzí a nadváhou nebo obezitou, velmi žádoucí.

Gliflozíny a jejich kardiovaskulární účinky v metaanalýze 10 klinických studií

V poslední době se pečlivě sledují účinky všech nových antidiabetik na mikrovaskulární i makrovaskulární komplikace a na celkovou úmrtnost i na úmrtnost z kardiovaskulárních (KV) příčin. Tyto studie s SGLT2i byly překvapením pro lékařské fórum, neboť léčba gliflozíny vedla k významné kardioprotekci i renoprotekci, a to nejen u diabetiků, ale i u pacientů bez diabetu. Gliflozíny jsou významnou skupinou léků, které mají konzistentní účinky na snížení morbidity a mortality z KV-příčin, jak ukázala nedávná metaanalýza 10 rando-

prolékaře.cz | 28.3.2024

mizovaných a placebem kontrolovaných studií: CREDENCE, SCORED, CANVAS, EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58, VERTIS-CV, SOLOIST-WHF, DAPA-HF, DAPA-CKD, EMPEROR-REDUCED [1–10]. Do těchto studií byli zařazeni pacienti, kteří byli v sekundární prevenci aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO) nebo měli rizikové faktory pro ASKVO, měli diabetes mellitus (DM) nebo srdeční selhání (SS). Ve všech studiích byly definovány primární výzkumné cíle (úmrtí z KV-příčin nebo hospitalizace pro SS) a sekundární cíle (velké KV-příhody MACE, úmrtí z KV-příčin, hospitalizace pro SS, akutní infarkt myokardu a celková mortalita). Je to první velká metaanalýza, která se soustředila na KV-účinky SGLT2i u obou pohlaví, u pacientů různého věku a různé rasy.

Do metaanalýzy bylo zařazeno celkem 71 553 pacientů, z nichž 39 000 užívalo SGLT2i a 32 500 užívalo placebo. Úmrtí z KV-příčin nebo hospitalizace pro SS se vyskytly významně méně, a to o 33 % u pacientů léčených SGLT2i oproti pacientům, kterým bylo podáváno placebo (OR = 0,67; p < 0,001). Pacienti užívající SGLT2i měli také signifikantně méně velkých KV-příhod MACE, tj. úmrtí z KV-příčin, nefatálních infarktů myokardu a nefatálních cévních mozkových příhod; OR = 0,90 (p = 0,03). Hospitalizace pro SS nebo návštěvy pacientů se SS v ambulancích „Emergency“ byly významně méně časté u pacientů užívajících SGLT2i (OR = 0,67; p < 0,001), podobně bylo méně úmrtí z KV-příčin (OR = 0,87; p = 0,009). Autoři si vysvětlují pozitivní efekty na SS kombinací natriuretických účinků SGLT2i a redukcí intersticiální tekutiny a snad i inhibicí kardiální fibrózy. Léčba SGLT2i neovlivnila výskyt akutního infarktu myokardu, což si autoři vysvětlují relativně krátkým sledováním pacientů ve studiích (střední doba sledování 2,3 roky), a tím, že SGLT2i nemají antianginózní či vazodilatační účinky ani nesnižují spotřebu kyslíku myokardem. Celková mortalita pacientů však byla významně nižší o 13 % u pacientů léčených SGLT2i (OR = 0, 87; p = 0,004). Metaanalýza 10 studií prokázala srovnatelné účinky SGLT2i oproti placebu pro obě pohlaví bez ohledu na věk i rasu [11].

Do metaanalýzy nebyla zařazena recentní studie EMPEROR-Preserved, která zatím jako jediná prokázala, že empagliflozin je prospěšný u pacientů s chronickým SS se zachovalou ejekční frakcí (EF) levé komory. Hospitalizace pro SS nebo úmrtnost z KV-příčin byly primárním cílem, který byl relativně snížen o 21 % u pacientů léčených empagliflozinem. Jednalo se především o redukci počtu hospitalizací. Největší efekt byl prokázán u pacientů se SS s mírnou redukcí EF (40–50 %), a to relativně o 29 %. Účinek empagliflozinu na primární cíl byl stejný u pacientů s diabetem i bez diabetu [12].

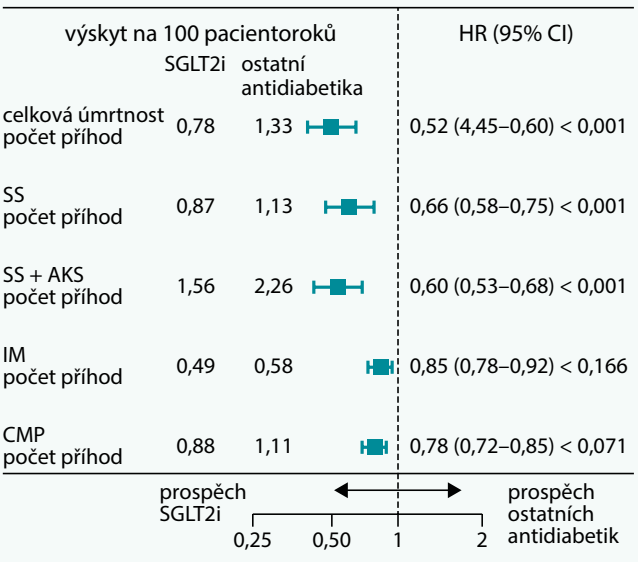
Kardiovaskulární účinky gliflozinů v reálné klinické praxi (CVD REAL data)

Je všeobecně známo, že randomizované prospektivní intervenční studie mají přesně stanová kritéria pro zařazení i pro nezařazení pacientů do těchto studií, které jsou považovány za základ pro medicínu založenou na důkazech (EBM). Klinická praxe však nabízí daleko rozmanitější a složitější pacienty, které je třeba také léčit, i když nesplňují přesně charakteristiku pacientů zařazených do výzkumných studií. A proto v poslední době vznikají studie, které sledují účinky léčby u pacientů z běžné klinické praxe (tzv. real-world study). Tyto studie zahrnují větší počty pacientů z různých zemí a světadílů, tedy i z těch, ve kterých výzkumné studie neprobíhaly. Jedny z těchto reálných klinických dat byly publikovány v r. 2021 a týkají se sledování účinnosti nově podávaných SGLT2i na výskyt KVO ve srovnání s jinými antidiabetiky u pacientů s DM2T [13].

Byly sledovány údaje od 9 631 497 pacientů s DM2T, průměrného věku 58 let (44 % tvořily ženy), přičemž polovině byly nasazeny SGLT2i a polovině jiná antidiabetika. Oba soubory byly srovnatelné v základní charakteristice, KVO v anamnéze (31 % mělo ASKVO) i ostatní léčbě; např. 65 % užívalo statiny, 76 % metformin, 69 % antihypertenzíva. Z SGLT2i tvořil 60 % dapagliflozin, 20 % kanagliflozin a 14 % empagliflozin, 6 % tvořily ostatní SGLT2i. Ve srovnávací skupině byly nasazeny DPP4-inhibitory v 25 %, inzulin v 18 %, deriváty sulfonylurey také v 18 %, metformin ve 13 % a thiazolidindiony v 11 % a ostatní antidiabetika tvořila zbytek. Střední doba sledování byla 396 dnů u skupiny s přidanými SGLT2i a 406 dnů ve srovnávací skupině. Ve skupině s nově indikovanými SGLT2i bylo významně nižší riziko hospitalizace pro SS, nižší celková mortalita i složený cíl (hospitalizace pro SS a celková mortalita), nižší výskyt infarktu myokardu i cévní mozkové příhody (graf). Tato reálná klinická data získaná od téměř 10 miliónů diabetiků 2. typu z různých částí světa potvrdila významné kardioprotektivní účinky SGLT2i ve srovnání s ostatními antidiabetiky.

Léčba SGLT2i byla spojena s nižším výskytem definovaných příhod (cílů studie). Šance výskytu příhod byla významně snížena u pacientů léčených gliflozinyi.

Graf | Cíle reálné studie vyjádřené jako výskyt příhod na 100 pacientoroků u skupiny pacientů léčených gliflozinyi (SGLT2i) a ostatními antidiabetiky a jako poměr šancí (HR) s 95% CI. Upraveno podle [13]



AKS – akutní koronární syndrom **CMP** – cévní mozková příhoda
IM – infarkt myokardu **SS** – srdeční selhání

proLékaře.cz | 28.3.2024

Mechanizmy účinků gliflozinů

Pozitivní účinky gliflozinů na KV-systém nelze vysvětlit pouze snížením glykémie. Předpokládá se celá řada mechanizmů, které však nebyly dosud zcela objasněny. Zvýšená osmotická diuréza způsobená natriurezou a glukosurií vede ke snížení intravaskulárního objemu a následně i mírnému poklesu krevního tlaku a zvýšení hematokritu. SGLT2i zvyšují exkreci natria přibližně o 30–60 % a ve srovnání s diuretiky dochází také k větší redukci intersticiální tekutiny, což by mohlo vysvětlit menší neurohumorální aktivaci, která se naopak stimuluje při léčbě diuretiky jako následek sníženého intravaskulárního objemu.

Předpokládá se, že SGLT2i zlepšují energetický metabolizmus myokardu tím, že zvyšují hladinu ketolátek v plazmě a jejich zvýšená oxidace zlepší stav selhávajícího myokardu, který má redukovanou oxidaxi glukózy. V ledvinách SGLT2i vyvolávají konstrikci vas afferens v glomerulu, a tím sníží intraglomerulární tlak, a tak se snižuje riziko selhání ledvin. Zlepšení renální funkce může nepřímo zlepšit funkci srdce různými mechanizmy, např. redukcí aktivace sympatiku, redukcí zánětu apod. Zvýšení produkce erytropoetinu může být také sekundárním příznakem zlepšení stavu ledvin a také vysvětluje zvýšení hematokritu. K detailnějšímu vysvětlení kardioprotekce SGLT2i, především u pacientů se SS, je třeba provést další studie.

Kardiorenální syndrom se stal v současné době novým paradigmatem, neboť upozorňuje na spojitost mezi KV-rizikem a rizikem selhání ledvin. Glomerulární filtrace se stala novým prognostickým faktorem u pacientů s chronickým SS. Společná patofyziologie vyžaduje i společnou léčbu, a to splňují SGLT2i, které působí nejen kardioprotektivně, ale i nefroprotektivně. Gliflozíny se staly základními léky v léčbě chronického SS se sníženou EF; u nás je zdravotními pojišťovnami hrazený dapagliflozin v této indikaci spolu s ostatními léky pro léčbu chronického SS (inhibitory RAS nebo sakubitril/valsartan, betablokátory s vazodilatačním účinkem a antagonisté mineralokortikoidních receptorů). Lze očekávat, že gliflozíny se svými renoprotektivními účinky se stanou v blízké budoucnosti také léky volby u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, tak jako je tomu např. v amerických doporučených postupech ADA (American Diabetes Association) [15].

Závěr

SGLT2i neboli gliflozíny (empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin, ertugliflozin a u nás zatím nedostupný sotagliflozin) jsou dnes považovány za důležitá perorální antidiabetika, která by měla být indikována, resp. přidána k metforminu u pacientů s DM2T a vysokým kardiovaskulárním anebo renálním rizikem, ale i u pacientů s chronickým srdečním selháním. Gliflozíny se zařadily mezi základní léky v léčbě chronického SS s redukovanou EF, a to i u pacientů bez diabetu! I když jsou některé kardioprotektivní a renoprotektivní účinky známé, k objasnění všech mechanizmů účinku SGLT2i je třeba ještě dalších studií.

Za dobu, než prošel článek recenzním řízením, byly empagliflozin a dapagliflozin schváleny (včetně úhrady) také pro léčbu chronického srdečního selhání se zachovalou nebo mírně sníženou EF.

Literatura

1. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. [CREDENCE Trial Investigators]. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. NEJM 2019; 380(24): 2295–2306. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.

2. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B et al. [SCORED Investigators]. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. NEJM 2021; 384(2): 129–139. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2030186>.

3. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. [CANVAS Program Collaborative Group]. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type ě diabetes. NEJM 2017; 377(7): 644–657. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.

4. Zinnan B, Wannwe C, Lachin JM et al. [EMPA-REG OUTCOME Investigators]. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. NEJM 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.

5. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. [DECLARE-TIMIO 58 Investigators]. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. NEJM 2019; 380(4): 347–357. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>.

6. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S et al. [VERTIS CV Investigators]. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. NEJM 2020; 383(15): 1425–1435. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>.

7. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG et al. [SOLOIST-WHF Trial Investigators]. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. NEJM 2021; 384(2): 117–128. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>.

8. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE et al. [DAPA-HF Trial Cmmittees and Investigators]. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. NEJM 2019; 38(21): 1995–2008. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.

9. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R et al. [DAPA-CKD Trial Committees and Investigators]. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. NEJM 2020; 383(15): 1436–1446. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.

10. Packer M, Anker SD, Butler J et al. [EMPEROR-Reduced Trial Investigators]. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. NEJM 2020; 383(15): 1413–1424. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>.

11. Bhattarai M, Salih M, Regmi M et al. Association of Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and other risk factors for cardiovascular disease. A meta-analysis. JAMA Network Open 2022; 5(1): e2142078. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.42078>.

12. Anker SD, Butler J, Filipatos JP et al. Empagliflozin and cardiovascular outcomes in heart failure with a preserved ejection fraction. NEJM 2021; 385(16): 1451–1461. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>.

13. Khunti K, Kosiborod M, Kim DJ et al. Cardiovascular outcomes with sodium-glucose contransporter-2 inhibitors vs other glucose-lowering drugs in 13 countries across three continents: analysis of CVD-REAL data. Cardiovascular Diabetol 2021; 20(1): 159. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12933–021–01345-z>.

14. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors. JACC Basic Transl Sci 2020; 5(6): 632–644. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.02.004>.

15. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. Diabetes Care 2021; 45(Suppl1). Dostupné z WWW: <https://diabetesjournals.org/care/issue/45/Supplement_1>.