

# Glifloziny – nové léky pro pacienty se srdečním selháním?

**Dominika Tavačová, Jan Václavík**

Interní a kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

Klinické studie DAPA-HF a EMPEROR-REDUCED prokázaly významné přínosy dapagliflozinu a empagliflozinu v léčbě srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí bez ohledu na přítomnost nebo nepřítomnost diabetu mellitu. Jejich výsledky jednoznačně podporují zavedení SGLT2 inhibitorů do klinické praxe u nemocných se srdečním selháním, díky své účinnosti, bezpečnosti a minimu nežádoucích účinků. Jejich mechanismus účinku není závislý na stavu neurohumorální aktivity a mají jednoduchý dávkovací režim, bez nutnosti titrace dávky. Kromě kardioprotektivních vlastností mají glifloziny také velmi významný nefroprotektivní efekt. Empagliflozin a dapagliflozin byly recentně schváleny regulačními úřady k léčbě dospělých se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí a stávají se jedním ze základních pilířů léčby těchto pacientů.

**Klíčová slova:** srdeční selhání, glifloziny, SGLT2 inhibitory, dapagliflozin, empagliflozin.

## SGLT2 inhibitors – a new pillar for the treatment of heart failure

DAPA-HF and EMPEROR-REDUCED clinical trials have shown significant benefits of dapagliflozin and empagliflozin in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction regardless of the presence or absence of diabetes mellitus. Their results support the implementation of SGLT2 inhibitors into clinical practice in patients with heart failure, due to their efficacy, safety, and minimal side effects. Their mechanism of action does not depend on the state of neurohumoral activation and SGLT2 inhibitors have a simple dosing regimen, without the need for dose titration. In addition to cardioprotective properties, SGLT2 inhibitors also have a very significant nephroprotective effect. Empagliflozin and dapagliflozin have recently been approved by regulatory authorities for the treatment of adults with symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction and are becoming one of the basic pillars of treatment for these patients

**Key words:** heart failure - gliflozins, SGLT2 inhibitors, dapagliflozin, empagliflozin.

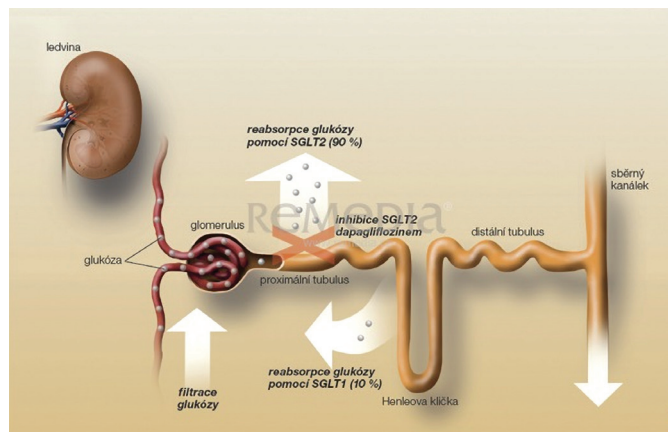
## Úvod

Chronické srdeční selhání (CHSS) se v evropských zemích vyskytuje u 1–2 % populace s výrazným nárůstem ve vyšších věkových skupinách (1). Přístup k nemocnému se srdečním selháním se během posledních desetiletí výrazně změnil. Současná terapie je zaměřena nejen na ovlivnění symptomů, ale především na ovlivnění výskytu a progresu srdečního selhání a na snížení výskytu hospitalizací a úmrtnosti na srdeční selhání. Většina léčebných postupů je dnes podložena výsledky velkých randomizovaných studií, které dokládají, že daný léčebný postup je pro nemocného prospěšný, a to buď prodloužením života a/ nebo zlepšením jeho kvality. Veškerá na důkazech založená léčba CHSS

se týká výhradně nemocných se sníženou ejekční frakcí levé komory (EF LK) – srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí (HFrEF). Do léčby HFrEF vstupuje na základě výsledků těchto studií nová skupina léčiv – inhibitory SGLT2 (tzv. glifloziny), které byly dosud používány jen jako perorální antidiabetika.

## Inhibitory SGLT 2 (glifloziny)

Protein SGLT 2 (sodíkovo-glukózový kotransportér) se nachází hlavně v proximálních tubulech ledvin, podstatně méně pak v jiných orgánech. Inhibitory SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin a ertugliflozin) navozují glykosurii a tím vedou ke snížení

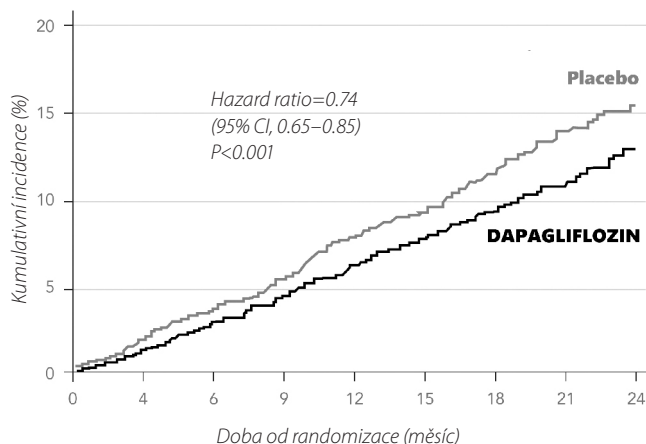
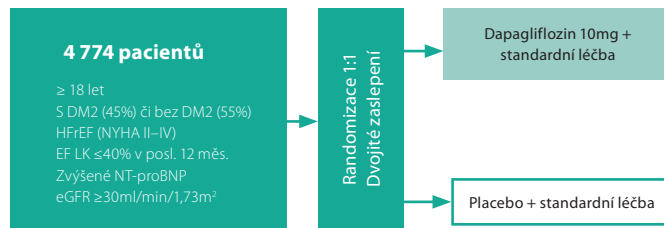
**Obr. 1.** Mechanismus účinku gliflozinů na receptor SGLT2 v proximálním tubulu nefronu

glykemie, což se stalo podkladem pro léčbu diabetes mellitus II. typu. Při zablokování SGLT 2 dochází k ztrátám přibližně 80 g glukózy za den, což představuje poměrně velkou denní kalorickou ztrátu – asi 240 kcal. Současně působí osmotickou diurézu a tím snižují plazmatický objem.

První velkou studií, která zahrnovala nemocné s diabetes mellitus 2. typu, byla studie EMPA-REG OUTCOME. Tato studie ukázala, že inhibitory SGLT 2 nejenom zlepšují metabolismus glukózy, ale překvapivě významně zlepšují i kardiovaskulární prognózu diabetiků (snižují kardiovaskulární morbiditu a mortalitu a také hospitalizace a úmrtnost na srdeční selhání). Současně se zjistilo, že inhibitory SGLT2 vedou i k redukci hmotnosti o 2–3 kg a snížení systolického krevního tlaku o 3–5 mmHg. Pozitivní přínosy u diabetiků potvrdily také studie CANVAS a DECLARE.

### Jak mohou glifloziny ovlivnit srdeční selhání?

Mechanismy ještě nejsou všechny známy a pravděpodobně se jich spolupodílí více. Významný efekt je dán působením gliflozinů na funkci nefronu. Při diabetu dochází k hyperfiltraci v nefronu, což přetěžuje a poškozuje glomerulus a může dojít k ireverzibilním změnám – až k nefroskleróze. V důsledku inhibice SGLT 2 gliflozinem zůstává v ultrafiltrátu nejen více glukózy, ale i více natria, které v této zvýšené koncentraci doputuje až k macula densa. Tím dojde k vazokonstrikci přívodní arterie (vas afferens), objem krve přiváděné do nefronu klesá a nastává normalizace glome-

**Obr. 3.** Primární cíl (kardiovaskulární úmrtí, hospitalizace nebo urgentní ošetření pro srdeční selhání)**Obr. 2.** Uspořádání studie DAPA-HF. Posouzení dapagliflozinu u nemocných s chronickým HFrEF s i bez DM2

DM2 – diabetes mellitus 2. typu, EF – ejekční frakce, eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace, HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí, LK – levá komora

renální filtrace. Po nasazení gliflozinů dochází k přechodnému zhoršení renálních funkcí, to je ale záhy následováno jejich stabilizací.

V roce 2017 byly zahájeny 2 klinické studie s dvěma různými inhibitory SGLT2. Byla to studie DAPA-HF a EMPEROR – REDUCED, u kterých bylo klíčové to, že zahrnovaly nemocné s HFrEF bez ohledu na to, zda současně mají diabetes mellitus, nebo nemají.

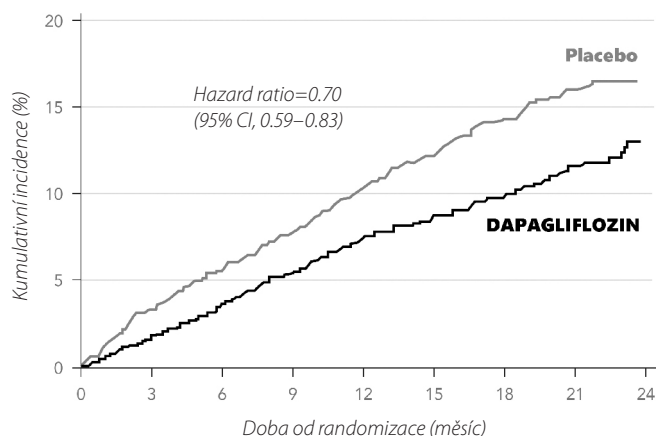
### Studie DAPA-HF

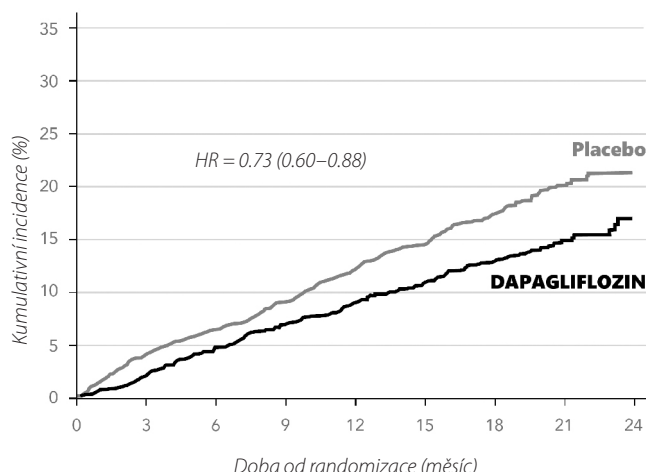
Studie DAPA-HF je první klinická studie svého druhu, která hodnotila účinky inhibitoru SGLT2 (dapagliflozinu) u pacientů se srdečním selháním (SS), nezávisle na přítomnosti diabetu. Studie randomizovala 4744 nemocných se sníženou ejekční frakcí (HFrEF < 40 %) k užívání dapagliflozinu 10 mg nebo placebo (randomizace 1 : 1), přidanému ke standardní léčbě srdečního selhání (k léčbě inhibitory ACEi, All antagonisty nebo sacubitril/valsartanem, k beta-blokátorům a blokátorům mineralokortikoidních receptorů). Uspořádání a hlavní zařazovací kritéria studie zobrazuje obrázek 2. Průměrná doba sledování dosahovala 18,2 měsíce.

Primárním cílovým ukazatelem bylo úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání. Dapagliflozin snížil tento primární cílový ukazatel o 26 %.

Studie prokázala, že přidání dapagliflozinu nemocným s HFrEF navíc k standardní terapii SS snížilo výskyt hospitalizací pro SS o 30 % a mortalitu o 18 %. Toto odpovídá zabránění 3–5 hospitalizacím a 1–2 úmrtím/100 nemocných léčených po dobu 1 roku.

Zajímavé bylo, že dapagliflozin prokázal konzistentní účinnost nezávisle na přítomnosti diabetes mellitus. U pacientů bez přítomnosti

**Obr. 4.** Hospitalizace pro srdeční selhání

**Obr. 5.** Pacienti bez diabetes mellitus 2. typu

diabetu byl primární endpoint (složený primární cíl) snížen o 27 % a u pacientů s diabetem byl snížen o 25 %.

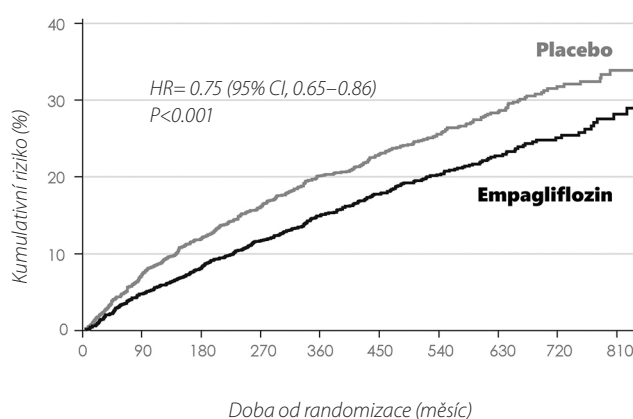
Nemocní užívající dapagliflozin měli proti placebu nižší výskyt nežádoucích účinků. Bezpečnostní profil dapagliflozinu byl vynikající.

### Studie EMPEROR-REDUCED

Jednalo se o obdobnou studii fáze III, která sledovala účinek jiného gliflozinu – empagliflozinu. Randomizovala 3 730 nemocných se srdečním selháním HFrEF s EF LK pod 40 %, v poměru 1 : 1 a bez ohledu na přítomnost diabetes mellitus. K standardní terapii SS byl polovině pacientů přidán empagliflozin v dávce 10 mg denně a druhé polovině placebo. Průměrná doba sledování byla 16 měsíců. Efekt empagliflozinu na primární kombinovaný cíl (kardiovaskulární mortalita a výskyt hospitalizací pro zhoršené srdeční selhání) byl stejný u nemocných s i bez diabetes mellitus a nemocných léčených či neléčených sacubitril/valsartanem. Empagliflozin vedl k významnému snížení výskytu primárního ukazatele, až o 25 % proti placebu. Sekundárním cílem bylo ovlivnění renálních funkcí, snížení glomerulární filtrace bylo u empagliflozinu menší proti placebu.

Nemocní v této studii měli o něco těžší srdeční selhání, měli nižší EF LK a vyšší plazmatické koncentrace NT-proBNP a byli častěji léčeni sacubitril/valsartanem – což znamená, že primární cíl byl o 40 % vyšší ve studii s empagliflozinem (proti studii DAPA-HF s dapagliflozinem). To poukazuje na to, že nemocní s nižší EF LK budou mít větší prospěch z léčby inhibitory SGLT2. Snížení celkové mortality ve studii s empagliflozinem bylo 8 %, ve studii s dapagliflozinem 18 %.

Do obou klinických studií (DAPA-HF a EMPEROR-REDUCED) byly zařazeny podobné a komplementární populace, obě přinesly shodné výsledky. Byl snížen výskyt kombinovaného primárního ukazatele, shodně o 25 %, a to především snížený výskyt hospitalizací pro zhoršené srdeční selhání. Byla prokázána bezpečnost gliflozinů, nezávisle na přítomnosti diabetu. Byl pozorován účinek na zpomalení zhoršování renálních funkcí, a to o 29 % ve studii DAPA-HF a o 50 % ve studii EMPEROR-REDUCED. Nebyl pozorován pokles krevního tlaku, tepové frekvence, ani hyperkalemie, tedy nežádoucí účinky, které často doprovázejí v současnosti doporučovanou farmakoterapii SS.

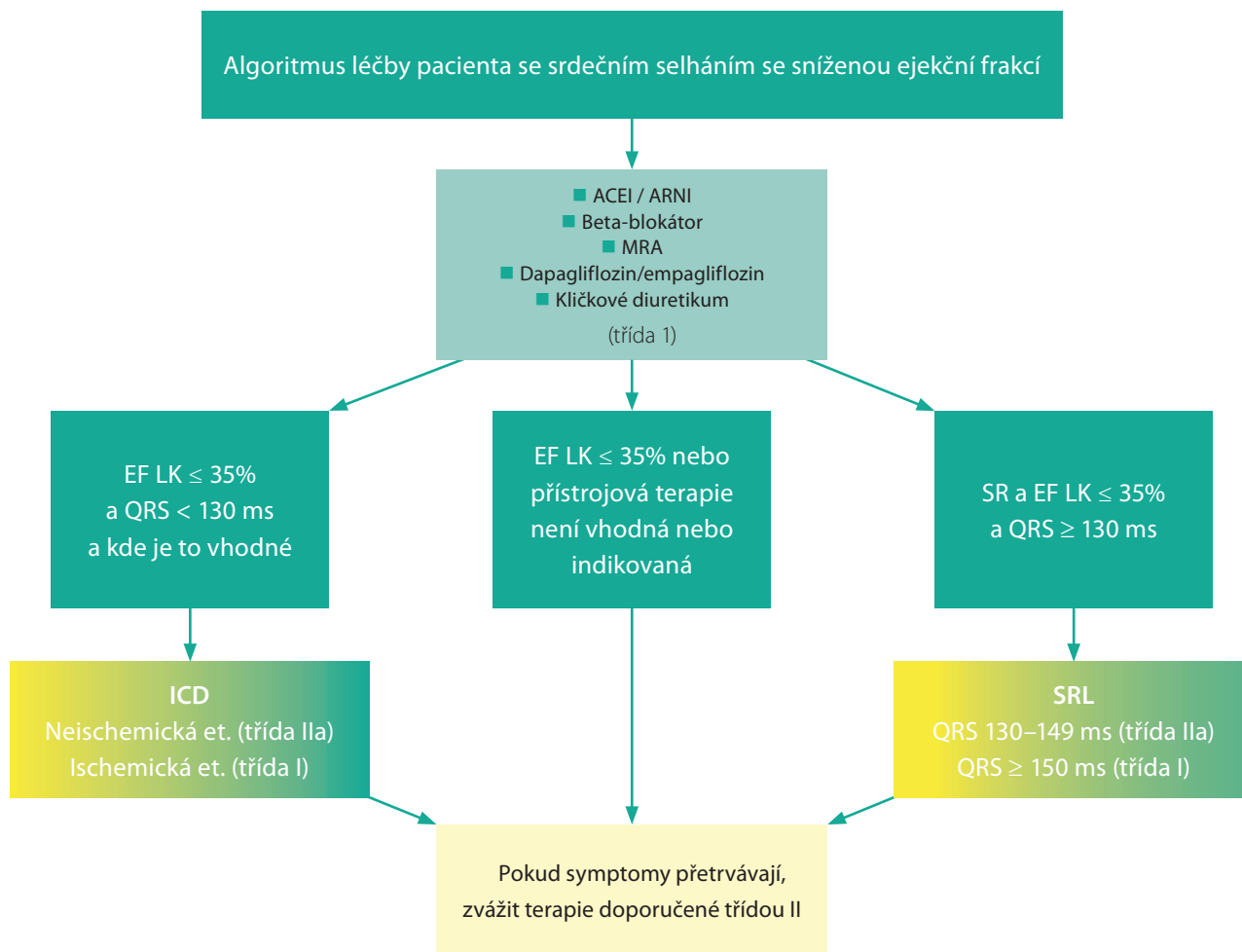
**Obr. 6.** Pacienti s diabetes mellitus 2. typu**Obr. 7.** Snížení složeného primárního cíle (kardiovaskulární úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání)

Můžeme shrnout, že u pacientů s HFrEF přidání inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) dapagliflozinu nebo empagliflozinu k léčbě ACE-I/ARNI, beta-blokátory a antagonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA) snížilo riziko kardiovaskulárního úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání. Pokud nejsou tyto léky kontraindikovány nebo pacientem netolerovatelné, doporučuje se dapagliflozin nebo empagliflozin pro všechny pacienty s HFrEF, kteří už byli léčeni ACE-I/ARNI, betablokátoru, MRA, bez ohledu na to, zdali mají či nemají diabetes mellitus.

V září 2021 byla představena nová doporučení Evropské kardiologické společnosti pro léčbu srdečního selhání. Zásadním způsobem se změnil algoritmus farmakologické léčby srdečního selhání, která je nyní založena na 4 rovnocenných základních pilířích – podávání ACE-I/ARNI, betablokátoru, MRA a inhibitoru SGLT2 (empagliflozinu nebo dapagliflozinu). Postavení inhibitorů SGLT2 v rámci nového algoritmu ESC základní léčby srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí je v nejsilnější třídě doporučení I a ilustruje jej obrázek 8.

### Závěr

Výsledky zmíněných klinických studií jednoznačně podporují zavedení SGLT2 inhibitorů do klinické praxe u nemocných se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí, díky jejich účinnosti, bezpečnosti a minimu nežádoucích účinků. Jak empagliflozin, tak dapagliflozin již

**Obr. 8.** Algoritmus léčby pacienta se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí

ACE-I = inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymů; ARNI = angiotenzin receptor – neprilysin inhibitor; MRA = antagonist mineralokortikoidního receptoru; EF LK = ejekční frakce levé komory, SR = sinusový rytmus; ICD = implantabilní kardioverter-defibrilator; SRL = resynchronizační terapie; Třída I = zelená, Třída IIa = žlutá

byly regulačními úřady schváleny i k léčbě dospělých se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí.

Jejich mechanismus účinku není závislý na stavu neurohumorální aktivity. Mezi další neocenitelné vlastnosti patří jednoduchost dávkovacího režimu, bez nutnosti titrace dávky. Kromě kardioprotektivních

vlastností mají glifloziny také velmi významné renoprotektivní účinky. Glifloziny tak představují ideální látky pro léčbu srdečního selhání s redukcí EF LK a v nově publikovaných doporučeních ESC z roku 2021 pro léčbu srdečního selhání se dostávají do popředí jako jeden ze základních pilířů jeho léčby.

## LITERATURA

1. Táborský M, Kautzner J, Linhart A et al. Chronické srdeční selhání. V Kardiologie. Mladá fronta, 2017; 738–749. ISBN 978-80-204-4434-9.
2. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Dapagliflozin a srdeční selhání. Cor Vasa 2020; 62: 618–623.
3. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Intervenční a akutní kardiologie 2020; 19(4): 238–241.
4. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Kardiologie. Rev. Int Med 2017; 19 (3): 195–200.
5. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21; 381(21): 1995–2008.
6. Packer M, Anker SD, Butler J et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020 Oct 8; 383(15): 1413–1424.
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: Eur Heart J. 2021 Oct 14: PMID: 34447992.