

Co spojuje SGLT2 inhibitory, diabetes mellitus, srdeční selhání a empagliflozin?

Richard Češka

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Úvod

V medicíně obecně a ve farmakoterapii zejména pozorujeme trvalý vývoj a progres. Přesto je jen málo lékových skupin, které na sebe upoutaly v posledních letech tak obrovskou pozornost jako inhibitory SGLT2, glifloziny. Je to především pro jejich vysokou účinnost a komplexní působení. Samozřejmě že v době medicíny založené na důkazech potřebujeme dostatečnou evidenci z kontrolovaných intervenčních studií. A rovněž v této oblasti glifloziny excelují.

Glifloziny

SGLT2 inhibitory (glifloziny) představují velmi zajímavou lékovou skupinu. Dovolím si tvrdit, že více než 99 % čtenářů o těchto léčích slyšelo. A to především v souvislosti s jejich využitím jako perorálních antidiabetik. I proto, že se využití gliflozinů jako antidiabetik datuje na počátek 21. století, jen málokdo ví o tom, že byly objeveny již téměř před 200 lety (užívány jako antimalarika). To je sice zajímavost, ale z hlediska klinické praxe je důležité, že se tyto léky hned od počátku svého uvedení do praxe staly účinnými léky pro diabetiky. Snižují glykemii tím, že zvyšují glykosurii. Blokádou kotransportéru SGLT2 zabráňují zpětnému vstřebávání glukózy v ledvinách. V současné době se stávají jedněmi z nejčastěji indikovaných perorálních antidiabetik (PAD). Je to i proto, že jejich působení je opravdu komplexní. Kromě ovlivnění glykemie snižují krevní tlak, léčba vede k redukci váhy, pozitivně ovlivňují funkce ledvin. A o významu kardiovaskulárních pozitivních výsledků bude ještě řeč v posledním odstavci tohoto stručného sdělení.

Diabetes mellitus

Je samozřejmě potřeba zmínit ještě jeden důvod rychlého a poměrně masivního rozšíření gliflozinů. Je to vysoký výskyt diabetu mellitu v populaci. A přeci jen, na počátku využití gliflozinů byla diabetologie. Jen v České republice má 9 % populace diabetes mellitus, při započtení skrytých, neodhalených diabetiků se hovoří o překročení milionu diabetiků. A lék ovlivňující (nejen!) diabetes se tak samozřejmě snadno dostává do hledáčku lékařů i pacientů.

Srdeční selhání

Jestli jsme si v předchozím textu zdůraznili význam diabetu, nesmíme přehlížet další klíčový a navíc narůstající problém současné medicíny, kterým je srdeční selhání. To postihuje v současné době asi 300 000 pacientů v naší zemi a jejich počet stále narůstá. Co stojí za zvyšováním výskytu srdečního selhání? Je to jednak stárnutí populace, ale také, možná trochu paradoxně, zlepšení léčby nemocných s kardiovaskulárním onemocněním. Ti totiž díky kvalitní léčbě, intervenční i farmakologické, přežívají mnohé situace, které byly dříve fatální a „dožijí se“ srdečního selhání. Význam srdečního selhání spočívá v tom, že zvyšuje mortalitu, stojí za výrazným vzestupem hospitalizací a v neposlední řadě celkově zhoršuje kvalitu života našich nemocných. Ze všech výše uvedených důvodů je srdeční selhání předmětem zájmu kardiologů, jsou hledány nové cesty léčby, ověřené výsledky se stávají podkladem nově vytvářených mezinárodních guidelines. A právě v nových guidelines Evropské kardiologické společnosti se dostávají glifloziny mezi zásadní léky srdečního selhání.

Empagliflozin a (nejen) srdeční selhání

Empagliflozin je jedním ze tří na našem trhu dostupných gliflozinů. Je to lék účinný, bezpečný, s minimem nežádoucích účinků, pacienti dobře tolerovaný (navíc s ohledem na některé účinky – redukce hmotnosti – oblíbený). Pro empagliflozin samozřejmě platí v obecné rovině to, co je napsáno v odstavci o gliflozinech (antidiabetické účinky, snižování TK, snižování hmotnosti, ovlivnění renálních funkcí a samozřejmě ovlivnění kardiovaskulárních onemocnění). My se ale soustředíme na využití empagliflozinu v léčbě srdečního selhání u nemocných se sníženou ejekční frakcí levé komory. Použití empagliflozinu má samozřejmě oporu v robustním programu klinických studií. Ten nebudeme probírat v celé šíři. Zmínit je ale v každém případě třeba studii EMPA-REG OUTCOME. Do této multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie bylo zařazeno více než 7 000 pacientů s DM2 a také vysokým kardiovaskulárním rizikem. Primárním sledovaným cílem byl výskyt úmrtí na KV onemocnění a také výskyt nefatálního infarktu myokardu nebo

cévní mozkové příhody. Empagliflozin snížil výskyt úmrtí v důsledku kardiovaskulárního onemocnění a výskyt nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody o 14 %. Během terapie došlo ke snížení mortality na kardiovaskulární onemocnění o 38 %. Užívání empagliflozinu také vedlo ke snížení celkové mortality o 32 % a k redukci hospitalizací pro srdeční selhání o 35 %.

Posléze byla ověřována účinnost empagliflozinu především na srdeční selhání ve studii EMPEROR-Reduced s dospělými diabetiky i nediabetiky. Ti měli srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí. Léčba empagliflozinem vedla k 25% snížení relativního rizika pro primární cílový parametr doby do kardiovaskulárního úmrtí nebo hospitalizace kvůli srdečnímu selhání. Výsledky pro primární cílový

parametr byly konzistentní pro podskupinu diabetiků 2. typu i skupinu nediabetiků. Analýzy hlavních sekundárních cílových parametrů studie prokázaly, že empagliflozin snižuje relativní riziko první a opakované hospitalizaci kvůli srdečnímu selhání o 30 procent. Tedy zjednodušeně: Empagliflozin snížil mortalitu i zlepšil průběh srdečního selhání.

Z praktického hlediska je třeba říci, že předepisovat empagliflozin (dostupný jako Jardiance nebo v kombinaci s metforminem jako Synjardy) mohou pouze specialisté, internisté, diabetologové a nyní nově i kardiologové, kteří už dnes mohou doporučit svým pacientům, aby si Jardiance uhradili do získání úhrady v indikaci HFrEF – tj. cca v polovině letošního roku.

LITERATURA

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC European Heart Journal, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599–3726, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
2. McGill JB. The SGLT2 inhibitor empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a bench to bedside review. *Diabetes Ther.* 2014;5(1):43–63. doi: 10.1007/s13300-014-0063
3. Braunwald E. The war against heart failure. *Lancet.* 2015;385(9970):812–824. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61889-4.
4. Zinman B, Wanner CH, Lachin JM et al. The EMPA-REG OUTCOME investigators: empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
5. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. For the EMPEROR-Preserved Trial Investigators: Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction, *N Engl J Med.* 2021;385:1451–1461, DOI: 10.1056/NEJMoa2107038
6. Šoupal J, Prázný M. Postavení nových antidiabetik v klinické praxi: SGLT2 vs DPP4 inhibitory. *Vnitř Lék.* 2015;61(4):291–294.
7. Kvapil M. EMPA REG OUTCOME. Důkaz, že populace pacientů s diabetem se mění. *Re-media* 2016;26(1):67–72.
8. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Empagliflozin a srdeční selhání. *Hypertenze a KV prevalence.* 2016;5(2):19–23.
9. Sattar N, Petrie MC, Zinnab B et al. Novel diabetes drugs and the cardiovascular specialist. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(21):2646–2656. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.014.
10. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ et al. The CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs. *Circulation* 2017;136(3):249–259. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.
11. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KV. The CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.