

# Aký je odkaz virtuálneho Európskeho kardiologického kongresu v auguste 2021 v oblasti úlohy nových antidiabetík v liečbe srdcového zlyhávania?

## What is the message of the virtual European Congress of Cardiology in August 2021 on the role of new antidiabetic drugs in the treatment of heart failure?

Ján Murín

I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

✉ **prof. MUDr. Ján Murín, CSc.** | jan.murin@gmail.com | www.fmed.uniba.sk

Doručené do redakcie | Received 20. 10. 2021

### Zamyslenie na úvod

V liečbe srdcového zlyhávania (SZ), zatiaľ hlavne systolického SZ, boli zaznamenané ohromné účinky, ktoré pomocou nových antidiabetík (najprv u diabetikov 2. typu, neskôr i u nediabetikov) v štúdiách redukovali výskyt kardiovaskulárnych (KV) príhod (osobitne redukciiu hospitalizácií pre SZ), zlepšili kvalitu života pacientov a tiež redukovali KV-úmrtnia. Ide tu o dve skupiny antidiabetík – o receptorové agonisty glukagon-like peptidu (GLP-RA) a o inhibítory sodium-glukózového kotransportu 2 (SGLT2i). Špecialisti v oblasti SZ sa teda musia vzdelávať v diabetológii aj v nefrológii, ale platí aj opačná cesta, teda diabetológovia a nefrológovia sa musia vzdelávať v kardiológii – osobitne v problematike SZ. Je to ohromný vývoj. A je dobrým poznaním, že systolické SZ dnes vieme lepšie liečiť a vieme mu vlastne aj predchádzať alebo jeho klinický vznik oddialiť.

Ale i tak je tu otvorených mnoho otázok. Venujme sa niektorým, na ktoré hľadal odpovede kongres ESC.

### Kardioprotektívne benefity nových antidiabetík

V poslednej dekáde bolo publikovaných viacero KV-klinických štúdií u pacientov s diabetom 2. typu (DM2T). Spočiatku bolo ich plánom potvrdiť ich KV-bezpečnosť. Ale v priebehu týchto štúdií sa získali nové skutočnosti o prirodzenom vývoji KV-ochorení (osobitne o vývoji SZ) u DM2T. Vo väčšine týchto štúdií boli zaradení KV-rizikovní diabetici, t. j. s prítomným KV-ochorením, ale boli tu zaradení i diabetici s KV-rizikovými

faktormi, t. j. s hypertenziou, obezitou, fajčením a pod (teda diabetici bez zrejmeého KV-ochorenia). A čo štúdie zistili?

**Štúdia LEADER** (liraglutid, t. j. GLP1-RA) zahrnuje 9 340 pacientov randomizovaných k liečbe liraglutidom vs placebom, ale pri dobrej ostatnej liečbe pacientov s DM2T podľa guidelinov. Priemerné trvanie sledovania pacientov v štúdií bolo 3,8 rokov. Primárnym end-pointom bol výskyt KV-úmrtní, nefatálnych infarktov myokardu i cievných mozgových príhod, no a tento výskyt bol nižší v liraglutidovom ramene liečby. Zistila sa aj redukcia hospitalizácií pre SZ v liraglutidovom ramene liečby, hoci rozdiel voči placebovému ramenu liečby pre hospitalizácie v dôsledku SZ nebol štatisticky významný. Ďalšia (následná) klinická štúdia (FIGT, len 300 pacientov s pokročilým SZ systolického typu) nepreukázala výraznejšiu klinickú stabilizáciu pacientov pri liečbe liraglutidom oproti placebovej liečbe.

Na druhej strane, poznáme i výsledky štúdie EMPA-REG OUTCOME (7 020 pacientov s DM2T, randomizácia k liečbe empagliflozínom vs placebom, v ktorej tiež všetci obdržali štandardnú liečbu diabetu 2. typu podľa guidelines. Všetci zaradení diabetici mali preukázateľné aterosklerotické KV-ochorenie a asi 10 % chorých vstupne trpelo aj prítomnosťou SZ. Medián trvania štúdie (sledovania pacientov) bol 3,1 rokov. Výskyt primárneho end-pointu (podobného tomu v spomenutej štúdií LEADER) bol 10,5 % (rameno liečby empagliflozínom) a 12,1 % (rameno placebovej liečby), teda výskyt KV-príhod bol nižší v ramene liečby SGLT2i (empagli-

flozínom). A tiež sa tu preukázala 35 % redukcia (relatívneho rizika – RR, výskytu rehospitalizácií pre SZ pomocou liečby empagliflozínom).

## Preventívne stratégie pri srdcovom zlyhávaní u diabetikov 2. typu

SZ nie je iba vážnou príčinou morbiditu a mortality z KV-dôvodov, ale u diabetikov zhoršuje kvalitu života a ochorenie býva príčinou rehospitalizácií, čo zaťažuje zdravotníctvo štátu finančne. Dotýka sa diabetikov viac ako nediabetikov, ale obe skupiny sú ochorením postihnuté.

Asi v roku 2018 ADA (Americká diabetologická asociácia) a EASD (Európska diabetologická spoločnosť) publikovali spoločný konsenzus (v dokumente), že podporia úsilie u diabetológov venovať sa osobitne KV-ochoreniam (SZ vrátane) u svojich pacientov. Dokument zdôrazňuje dôležitosť poznania u diabetikov, že prítomné rizikové faktory (hypertenzia, fajčenie, obezita, dyslipidémia, atď) treba hľadať (o nich edukovať chorých) a ich aj liečiť (kontrolovať). Ďalej treba hľadať prítomné KV-ochorenia (prekonaný infarkt myokardu, prekonanú cievnu mozgovú príhodu, prítomnú fibriláciu predsiení, periférne arteriálne ochorenie a pod) a treba ho i riešiť a liečiť. Treba pátrať i po prítomnosti chronickej obličkovej choroby (teda po diabetickej nefropatii, t. j. hľadať u diabetika, aká je hodnota jeho glomerulárnej filtrácie, aká je albuminúria či proteínúria), nakoľko táto komplikácia podporuje výskyt KV-príhod i KV-mortalitu. A pri liečbe diabetu u týchto chorých podporujeme preskripciu nových antidiabetík – GLP1-RA a tiež SGLT2i. V prípade SZ treba u diabetika uprednostniť liečbu SGLT2i.

## Pozitívne výsledky liečby SZ pomocou SGLT2i

Ďalšou otázkou vývoja poznania pri liečbe SGLT2i bolo, či budú tieto liečivá účinné u SZ (systolického typu) aj u nediabetikov, a na to odpovedali následne dve klinické štúdie. Najprv štúdia DAPA-HF (EF zaradených < 40 %, NTproBNP v sére  $\geq$  600 pg/ml), v ktorej boli pacienti randomizovaní k liečbe dapagliflozínom (10 mg/denne) vs k liečbe placebom. A v podskupine liečby dapagliflozínom (SGLT2i) bol redukovaný primárny end-point (zhoršenie stavu srdcového zlyhávania lebo KV-úmrte), ale u pacientov sa tiež zlepšil ich klinický stav. A následne podobný klinický výsledok mala i štúdia EMPEROR-Reduced (EF  $\leq$  40 %, klinicky ťažšie chorí ako boli pacienti v štúdiu DAPA-HF, podávaný bol empagliflozín vs placebo). A ak dve nezávislé klinické štúdie potvrdia situáciu (aj nediabetici profitovali v liečbe systolického SZ) – tak sa zmenia Odporú-

čania pre liečbu týchto chorých. Kanadské odporúčania (máj 2021) to akceptovali a podobné sa očakávalo i v prípade odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti. A nové európske guidelines pre liečbu srdcového zlyhávania (prezentované na virtuálnom kongrese ESC) už v prvom slede (popri RAAS blokátoroch, betablokátoroch, antagonistoch mineralokortikoidných receptoroch a ARNI) zaradili k liečbe systolického SZ aj SGLT2i. A našepkávajú, že všetku liečbu prvého sledu treba pomerne rýchlo (najlepšie ešte počas hospitalizácie pacienta so zhoršením SZ) pacientovi nasadiť, lebo priaznivo ovplyvňuje morbiditu i mortalitu chorých. Je to ohromný benefit SGLT2i, donedávna ešte nepredstaviteľný.

A navyše, na spomenutom kongrese publikovali prvý raz aj štúdiu EMPEROR Preserved (5 988 pacientov so SZ a zachovalou ejekčnou frakciou, ale zaradili chorých už s EF  $\geq$  40 %, NYHA II–IV, podávaný empagliflozín 10 mg denne vs placebo, ale pri dobrej ostatnej liečbe SZ, priemerné trvanie liečby 26,2 mesiacov), kde primárnym endpointom bola KV-mortalita a hospitalizácie pre zhoršenie SZ, ktorá tiež preukázala ohromný benefit (RR pre primárnym endpoint bolo 0,79 s 95 % CI 0,69–0,90 a s  $p \leq 0,001$ ) – 21 % redukciu KV-mortality a rehospitalizácií pre SZ. A je to prvá publikovaná štúdia s klinickým benefitom u tejto podskupiny SZ. Teda SGLT2i jasne pokrývajú celé spektrum chorých na SZ (s redukovanou ale i so zachovalou ejekčnou frakciou, u diabetikov ale i u nediabetikov).

## A čo nás v tejto oblasti ešte čaká ?

Zrejme bude potrebné vyhľadávať pacientov (osoby) s vysokým rizikom vývoja SZ. Sú to dnes diabetici (asi aj prediabetici), osoby s chronickou obličkovou chorobou (s redukovanou glomerulárnou filtráciou < 60 ml/min a s albuminúriou/proteinúriou), zrejme pacienti po prekonanom veľkom infarkte myokardu a asi i pacienti s početnými KV-rizikovými faktormi (ak tieto nie sú kontrolované).

Ale toto už nie je len úlohou diabetológov, ale aj kardiológov, nefrológov, internistov a iste i praktických lekárov. Výzva riešiť SZ v populácii, aj na Slovensku, je tu. Dobrou správou je vývoj v oblasti nových antidiabetík, z ktorých profitujú diabetici, ale v prípade SGLT2i aj nediabetici so SZ. Benefit je v celom spektre (podľa ejekčnej frakcie) chorých so SZ. Isté údaje o nefroprotekcii u SGLT2i dovoľujú predpokladať, že tieto „antidiabetiká“ budú účinnými liečivami i u osôb s chronickou obličkovou chorobou, a je to priestor pre nefrológov, ale aj ďalších hore spomenutých odborníkov. Je nádherné, ak máme možnosť liečbou prognózu spomenutých chorých priaznivo ovplyvniť.