

# Liečba inhibítormi SGLT2 u pacientov so srdcovým zlyhávaním: Čo priniesla štúdia DAPA-HF pre kardiovaskulárnu diabetológiu?

## Therapy using SGLT2 inhibitors in patients with heart failure: How did the DAPA-HF study benefit for cardiovascular diabetology?

Andrej Dukát<sup>1</sup>, Milan Kriška<sup>2</sup>, Juraj Payer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

<sup>2</sup>Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK v Bratislave

✉ **prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP** | andrej.dukat@fmed.uniba.sk | www.fmed.uniba.sk

Doručené do redakcie 9. 3. 2020

Prijaté po recenzii 30. 3. 2020

### Abstrakt

V medicíne dôkazov v oblasti kardiovaskulárnej diabetológie došlo v poslednom období k prudkému rozvoju poznatkov. Celkom posledná realizovaná a nedávno publikovaná štúdia DAPA-HF priniesla odpoveď na nové mechanizmy, ktoré predstavuje liečba inhibítormi SGLT2 nielen u pacientov s diabetes mellitus, ale aj bez tohto ochorenia v skupine pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním so zníženou systolickou funkciou ľavej komory srdca. V predložennom prehľade bude zameraná pozornosť na túto liečbu v kontexte podobných iných randomizovaných klinických štúdií, nakoľko štyri takéto štúdie u pacientov s diabetes mellitus 2 typu preukázali významný preventívny benefit.

**Kľúčové slová:** dapagliflozín – diabetes mellitus 2. typu – inhibítory SGLT2 – srdcové zlyhávanie

### Abstract

Evidence-based medicine in the field of cardiovascular diabetology brought recently new evidences. Last realized and published study DAPA-HF brought the answer concerning new mechanisms with SGLT2 inhibitors among patients not only with diabetes mellitus, but also without diabetes mellitus and heart failure with reduced systolic left ventricular function. Presented review brings its context to other randomized clinical trials, that brought substantial benefit of treatment in patients with diabetes mellitus.

**Key words:** dapagliflozín – heart failure – SGLT2 inhibitors – type 2 diabetes mellitus

### Úvod

V predposlednom čísle časopisu bola upriamená pozornosť na pacientov s diabetes mellitus a srdcovým zlyhávaním. Medzičasom boli publikované ďalšie celkom nové výsledky štúdií v medicíne dôkazov. Skupina liečiv inhibítorov kotransportéru 2 (SGLT2 – sodium-glucose co-transporter 2) preukázala svoju účinnosť a bezpečnosť a zaujala tak významné miesto v našej každodennej klinickej praxi. Bolo to však predovšetkým u pacientov, ktorí ešte nemali prítomné symptomatické srdcové zlyhávanie. Preukázali na potenciálnu výhodu v preven-

cii závažných kardiovaskulárnych príhod. Tento benefit bol konzistentne preukázateľný v podobných štúdiách, ktoré neboli tak vyznačené pri liečbe inými hypoglykemickými liekmi.

### Medicína založená na dôkazoch

Doterajšie realizované štúdie v rámci medicíny dôkazov nemali ako svoj primárny cieľ pacientov so srdcovým zlyhávaním, resp. srdcové zlyhávanie u nich (i keď bolo prítomné približne v 10–14 %), nebolo však presnejšie definované. Podobne sa v týchto štúdiách pres-

nejšie nedefinovala základná liečba srdcového zlyhávania. Naopak v štúdií DAPA-HF (Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and reduced ejection fraction [1]) sledovaní boli pacienti na dobrej liečbe dokázaného srdcového zlyhávania z hľadiska kompozitného cieľa hospitalizácie pre srdcové zlyhanie a kardiovaskulárne úmrtie. Liečba uvedeným liekom inhibítormi SGLT2 štatisticky významne preukázala benefit nielen u pacientov s diabetes mellitus, ale aj u pacientov bez diabetes mellitus.

V medicíne dôkazov pred uvedenou štúdiou s liečbou inhibítormi SGLT2 sme mali niektoré čiastkové výsledky. Dovtedy bolo sledovaných hlavne v štyroch veľkých štúdiách s viac ako 36 000 pacientami s diabetes mellitus 2. typu po dobu liečby 2–5 rokov vplyv liečby v predovšetkým bez diagnostikovaného srdcového zlyhávania [2]. Taktiež bola preukázaná aj účinnosť liečby s dapagliflozínom v rôznych vekových skupinách pacientov so srdcovým zlyhávaním, teda aj u starších pacientov [3]. V uvedených doterajších štúdiách pacienti v čase vstupu do liečby nemali definované srdcové zlyhanie, i tak však pri liečbe inhibítormi SGLT2 mali znížené riziko hospitalizácie pre srdcové zlyhanie v priemere o 25–35 % [4]. U pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom, ktorí boli liečení touto skupinou liekov (kanagliflozín, empagliflozín a dapagliflozín) sa preukázala prevencia rozvoja srdcového zlyhávania. Pacienti s diabetes mellitus 2. typu mali dva fenotypy pri vývoji do srdcového zlyhávania. Prvý je charakterizovaný znížením ejekčnej frakcie ľavej komory. Je spojený so stratou kardiomyocytov, významným rozšírením ľavej komory a má veľmi vysoký vzostup cirkulujúcich natriuretických peptidov. Títo pacienti lepšie odpovedajú na liečbu neurohormonálnych systémov liekmi zasahujúcimi do renín-angiotenzín-aldosteronového systému, betablokátormi, antagonistami mineralokortikoidných receptorov a inhibítormi neprilyzínu. Druhý fenotyp je spojený so zachovanou ejekčnou frakciou ľavej komory, ktorý je spojený so systémovým zápalom i zápalom z adipózneho tkaniva. Tento vedie ku mikrovaskulárnej dysfunkcii a fibróze myokardu, nie je spojený s natoľko veľkým zväčšením ľavej komory srdca ani hladín natriuretických peptidov. Taktiež menej odpovedajú na liečbu neurohormonálnymi antagonistami. V štúdií DECLARE-TIMI58 sa pri meraní ejekčnej frakcie ľavej komory pred randomizáciou ukázalo, že zníženie rizika hospitalizácie pre srdcové zlyhanie liečbou dapagliflozínom bolo v skupine pacientov so zníženou funkciou ľavej komory. Zníženie rizika úmrtia na kardiovaskulárne príčiny bolo tiež iba u tejto skupiny pacientov [5]. V štúdiách CANVAS bol hodnotený fenotyp srdcového zlyhávania v čase výskytu kardiovaskulárnej príhody, ktorá bola po randomizácii. Aj tu sa preukázalo zníženie rizika pri liečbe v tej istej skupine ako pri horeuvedenej štúdií DECLARE-TIMI 58 [6]. Za zodpovedajúce mechanizmy sa predpokladajú byť zníženie glykémiei vyvolaná kardiotoxicita, zníženie objemu plazmy, alebo zníženie intersticiálnej tekutiny, a tiež zlepšenie využitia glukózy. Tieto lieky tiež vedú ku zvýšeniu syntézy erytropoetínu, ktorý sa môže po-

dieľať na zníženie ischémie myokardu [7]. Keďže však liečbou touto skupinou liekov nedochádza ku zníženiu rizika infarktu myokardu, obštrukčný proces v koronárnom riečisku nie je ovplyvnený [8].

Po realizovanej štúdií DAPA-HF máme v medicíne dôkazov ďalšie výsledky. Bola to vôbec prvá štúdia, ktorá preukázala, že liečba inhibítormi SGLT2 znižuje závažné kardiovaskulárne príhody u pacientov so srdcovým zlyhávaním. Sledovala randomizačne 4 744 pacientov so srdcovým zlyhávaním so zníženou funkciou ľavej komory srdca na štandardnej (dobre vyváženej) liečbe srdcového zlyhávania a dapagliflozine po dobu 18 mesiacov. Polovicu predstavovali pacienti s diabetes mellitus a polovicu bez diabetu a viac ako 40 % nemalo ischemickú chorobu srdca. Kombinovaný cieľ – kardiovaskulárne úmrtie a hospitalizácia pre srdcové zlyhanie bol znížený o 26 % ( $p = 0,00001$ ). Úmrtie na kardiovaskulárne príčiny bolo znížené o 18 % ( $p = 0,029$ ) a mortalita na všetky príčiny o 17 % ( $p = 0,022$ ). Významným nálezom bolo, že tento pokles bol ako u pacientov s diabetes mellitus, tak i bez diabetes mellitus. Môže podporovať hypotézu o glykémiei vyvolanej kardiotoxicite, zvýšení ketogenézy a zvýšení hematokritu touto liečbou. Zaujímavým nálezom je benefit liečby u pacientov, ktorí boli liečení kľúčkovými diuretikami. V štúdií dapagliflozín viedol ku zníženiu N-terminálneho BNP iba o 10–15 %, čo je významne menej než pri konvenčnej liečbe diuretikami [9]. Pri sledovanej liečbe nebolo potrebné zvyšovať dávky diuretik. Intenzifikácia diuretickej liečby predstavuje totiž zvýšené riziko úmrtia na kardiovaskulárne príčiny i pre náhlu smrť pri srdcovom zlyhávaní [10]. Benefity liečby inhibítormi SGLT2 u srdcovom zlyhávaní sú pravdepodobne v ovplyvnení viability kardiomyocytov a znížení mechanizmov odumierania kardiomyocytov [11].

## Záver

Štúdia DAPA-HF priniesla celý rad odpovedí na možnosti liečby pacientov so srdcovým zlyhávaním so zníženou funkciou ľavej komory srdca [12]. Zakrátko sa ukončí druhá štúdia v liečbe pacientov so srdcovým zlyhávaním pomocou inhibície SGLT2. EMPEROR-Redu-ced trial zahrnuje do sledovania vyše 3 600 pacientov so zníženou funkciou ľavej komory srdca s diabetes mellitus aj bez diabetes mellitus, s ischemickou chorobou srdca aj bez ischemickej choroby srdca liečených empagliflozínom, alebo štandardnou liečbou. Sledovaní sú pacienti so ťažšími formami srdcového zlyhávania, ako boli pacienti v DAPA-HF štúdií – nižšie hodnoty ejekčnej frakcie ľavej komory a vyššie hladiny cirkulujúcich natriuretických peptidov. Sledovania biomarkerov môžu pomôcť v objasnení mechanizmov, ako liečba inhibítormi SGLT2 prináša svoj benefit.

Ako ešte významnejšie sa očakávajú výsledky štúdií EMPEROR-Preserved trial s empagliflozínom a DELIVER štúdia s dapagliflozínom u pacientov so srdcovým zlyhávaním so zachovanou funkciou ľavej komory srdca, ktoré už zahrnuli do sledovania viac ako 10 000 takýchto pacientov.

## Literatúra

1. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995–2008. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>>.
2. Packer M. Lessons learned from the DAPA-HF trial concerning the mechanisms of benefit of SGLT2 inhibitors on heart failure events in the context of other large-scale trials nearing completion. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18(1): 129–132. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-019-0938-6>>.
3. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction According to Age. *Circulation* 2020; 141(2): 100–111. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044133>>.
4. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393(10166): 31–39. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X)>.
5. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019; 139(22): 2528–2536. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130>>.
6. Figtree GA, Radholm K, Barrett TD et al. Effect of canagliflozin on heart failure outcomes associated with preserved and reduced ejection fraction in type 2 diabetes: results from the CANVAS program. *Circulation* 2019; 139(22): 2591–2593. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040057>>.
7. Sano M, Taker M, Shiraishi Y et al. Increased hematocrit during sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy indicates recovery of tubulointerstitial function in diabetic kidneys. *J Clin Med Res* 2016; 8(12): 844–847. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.14740/jocmr2760w>>.
8. Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 150: 8–16. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2019.02.014>>.
9. Valle R, Aspromonte N, Milani L et al. Optimizing fluid management in patients with acute decompensated heart failure (ADHF): the emerging role of combined measurement of body hydration status and brain natriuretic peptide (BNP) levels. *Heart Fail Rev* 2011; 16(6): 519–529. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10741-011-9244-4>>.
10. Damman K, Kjekshus J, Wikstrand J et al. Loop diuretics, renal function and clinical outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2016; 18(3): 328–336. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.462>>.
11. Packer M. Reconceptualization of the molecular mechanism by which sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors reduce the risk of heart failure events. *Circulation* 2019; 140(6): 443–445. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040909>>.
12. McMurray JJV, DeZeeuw DL, Inzucchi SE et al. DAPA-HF Committees and Investigators. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail* 2019; 21(5): 665–675. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1432>>.