

Čo dokážu nové antidiabetiká v dnešnej klinickej praxi

What new antidiabetic drugs can do in present clinical practice

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 29. 3. 2021

Úvod

Nedávno som do tohto časopisu písal článok [1], ktorý sa dotýkal otázky potreby špecialistov pre kardio-metabolické (diabetes, obezita, metabolický syndróm) ochorenia vo svete i u nás. Vynucuje si to doba, ktorú žijeme niekoľko desaťročí – stúpa výskyt obezity a diabetu (t. j. diabezity) či metabolického syndrómu, kde je už prepojenie na kardiovaskulárne (KV) dôsledky. Ide o nárast KV-mortality, výskytu infarktov myokardu, cievnych mozgových a periférne vaskulárnych ochorení, ale i o výskyt srdcového zlyhávania, fibrilácií predsiení a aj o nárast výskytu chronickej obličkovej choroby s prepojením na kardiovaskulárne ochorenia (KVO).

Nepredpokladám, že v blízkej dobe budú noví špecialisti typu kardio-diabetológ či kardio-obezitológ, ale predpokladám, že súčasťou prípravy budúceho kardiológa bude lepšie porozumieť diabetu (najmä 2. typu), obezite a ich kardio-metabolickým dôsledkom. A bude to užitočné nielen pre pacientov, ale aj pre lepšiu spoluprácu kardiológov s diabetológmi či obezitológmi (dnes obvykle tiež diabetológmi). Podobné sa môže dotýkať i nefrológie (nefro-diabetológ či nefro-obezitológ alebo kardio-nefrológ). Súvisí to s tým, že prítomnosť chronickej obličkovej choroby (spôsobená spomenutými metabolickými ochoreniami ale i prítomnosťou hypertenzie patriacej do metabolického syndrómu) je silným rizikovým faktorom vývoja závažných KVO (aterosklerotických, fibrilácie predsiení, srdcového zlyhávania), ale je i rizikovým faktorom ohromného vzostupu KV-mortality (nakoľko len asi 10 % chorých progreduje nefrologicky k terminálnemu renálnemu zlyhávaniu s potrebou dialýzy či transplantácie obličky, ostatní zomierajú kardiovaskulárne).

Kardiovaskulárne dôsledky metabolických ochorení

Výskyt diabetu ohromne stúpa v celom svete, oproti roku 2013 sa má výskyt do roku 2035 zdvojnásobiť [3].

U pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) býva KVO hlavnou príčinou morbiditu a práceneschopnosti, a KV-problémy sa u diabetikov vyskytujú asi o 14–15 rokov skôr oproti nediabetikom, a tieto problémy majú tiež vyššiu intenzitu [4,5]. Aj KV-morbidita a mortalita je u DM2T vyššia [6,7].

Nedávna práca [8] prezentovala nárast rizika vzniku kardiometabolickej multimorbiditu (t. j. výskytu aspoň dvoch ochorení u pacienta spomedzi nasledovných ochorení: DM2T, ischemickej choroby srdca a cievnej mozgovej príhody) u osôb, u ktorých stúpa hodnota BMI od 2-násobného zvýšenia ich výskytu u osôb s nadváhou až k 10-násobnému ich zvýšeniu výskytu u osôb s ťažkou obezitou – a vždy oproti osobám s normálnym BMI. Obezite (ale už aj nadváhe) je tak treba venovať pozornosť a brániť rozvoju tohto metabolického ochorenia nakoľko je to prevencia vzniku KVO i renálneho neskoršieho ochorenia týchto pacientov (diabetes tu obvykle hrá podstatnú úlohu).

Je vhodné na tomto mieste pripomenúť i nedávne výsledky štúdií s novými antidiabetikami (GLP1-receptorovými agonistami/GLP1 RA a SGLT2 inhibítormi/SGLT2i), ktoré u diabetikov 2. typu ohromne zlepšili KV- a renálnu prognózu. Je načase ich používať viac v oblasti prevencie, ale aj liečby KVO a renálnych ochorení aj na Slovensku. Sú účinné a pri správnom sledovaní liečby i bezpečné – atakujú vývoj aterosklerotických KVO, vývoj srdcového zlyhávania, fibrilácie predsiení i chronickej obličkovej choroby [9–18]. A táto problematika je blízka a zrozumiteľná diabetológom, ale už aj internistom a aj mnohým kardiológom i nefrológom. Opäť sme sa vrátili od prílišnej „špecializácie“ (v tomto prípade od diabetológie) ku „globalizácii“ (t. j. k internej medicíne), lebo „metabolickí pacienti“ sú raz takí, že majú (pre)diabetes, obezitu, KV- i renálne alebo hepatálne či ďalšie orgánové prejavy. Buď budeme pracovať tímovo (pacient vystrieda odborníkov), alebo sa v tíme objavia „špecialisti“ pre metabolicko-kardiolo-

gické či nefrologické ochorenia. Vývoj ochorení si to žiada, treba nám na to reagovať. Prevencia dôsledkov „metabolických ochorení“ je tu lepšia a účinnejšia ako je ich liečba.

Prevencia a liečba kardiovaskulárnych a renálnych ochorení u nediabetikov pomocou nových antidiabetík, tzv. gliflozínov

Na tomto mieste sa treba dotknúť osobitne prevencie/ liečby systolického srdcového zlyhávania (publikované k dnešnému dňu boli dve významné klinické štúdiá), ale predpokladať možno podobný prístup aj pri prevencii a liečbe chronickej obličkovej choroby (zatiaľ bola publikovaná jedna klinická štúdia, iné pokračujú).

Začnime liečbou systolického srdcového zlyhávania (SZ-REF – srdcové zlyhávanie s redukovanou ejekčnou frakciou). Prvou štúdiou, publikovanou v roku 2019, bola štúdia DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) [19], ktorá zhodnotila účinnosť (redukcia zhoršenia SZ alebo KV-úmrtia) a bezpečnosť dapagliflozínu 10 mg denne. Zaradených v štúdiu bolo 4 744 chorých, medzi ktorými bolo menej diabetikov 2. typu (45 %) než bolo nediabetikov (55 %), s ejekčnou frakciou (EF) ≤ 40 %, triedami NYHA II (67 % zaradených), NYHA III (32 %), s priemerným vekom zaradených 66 rokov, s priemerom EF 31 %, ischemické SZ bolo prítomné u 56 % zaradených a neischemické SZ u 36 % pacientov. Až 47 % pacientov malo v štúdiu prítomnú hospitalizáciu pre SZ, 38 % trpelo fibriláciou predsiení a priemerná hodnota eGF (glomerulárnej filtrácie) tu bola 66 ml/min (a až u 40 % zaradených bola hodnota eGF < 60 ml/min). Všetci zaradení mali liečbu SZ podľa dnešných odporúčaní.

Štúdia preukázala ohromné výsledky: primárny end-point (zhoršenie SZ a KV-úmrtie) bol dapagliflozínom redukovaný o 26 % (významne), samotné hospitalizácie pre SZ o 30 % (významne) a samotná KV-mortalita o 18 % (významne). Efekt bol zachovaný aj v podskupinách pacientov podľa veku, pohlavia, triedy NYHA (New York Heart Association), bez ohľadu na vstupnú hodnotu EF, hodnotu NTproBNP, na prítomnosť fibrilácie predsiení, hodnotu BMI či hodnotu glomerulárnej filtrácie (eGF). Efekt liečby bol prítomný rovnako aj u nediabetikov a liečba bola bezpečná (u nediabetikov neboli prítomné hypoglykémie).

Druhou štúdiou [20], publikovanou v roku 2020, bola štúdia EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction), ktorá hodnotila podobné ciele ako predošlá štúdia, a použitým liekom tu bol empagliflozín v dávke 10 mg denne. Pacienti tu trpeli ťažším SZ-REF: pre zaradenie pacienta sa vyžadovala EF < 30 %, ev. vyššia sérová

hladina NTproBNP, triedy NYHA: II (75 %), NYHA III (25 %), priemerný vek zaradených 67 rokov, priemerná EF 27,5 %, ischemická príčina SZ (51 %) a neischemická príčina (48 %). Až 31 % chorých bolo v úvode hospitalizovaných pre SZ, 36 % zaradených trpelo predsieňovou fibriláciou, priemerná eGF bola 62 ml/min a 48 % zaradených malo eGF < 60 ml/min. V štúdiu bolo 50 % diabetikov 2. typu a 50 % nediabetikov. Všetci mali liečbu SZ podľa posledných odporúčaní.

I táto štúdia preukázala ohromné výsledky: primárny end-point (KV-mortalita a hospitalizácia pre SZ) bola empagliflozínom redukovaná o 25 % (významne), samotné hospitalizácie pre SZ boli redukované o 31 % (významne), ale samotná KV-mortalita len o 8 % (nevýznamne). Efekt liečby bol zachovaný aj v podskupinách pacientov a bol prítomný rovnako u diabetikov aj u nediabetikov. Aj tu bola liečba bezpečná.

Výsledky oboch štúdií boli ohromné a hlavne zachovalé boli aj u nediabetikov. Regulačné orgány (FDA v USA, EMA v Európe) iste podporia prienik liečby SGLT2i (dapagliflozínom a empagliflozínom) i pre chorých so SZ-REF. Potom sa s liečbou budú musieť intenzívnejšie zoznámiť aj kardiológovia a internisti. Zatiaľ nové Odporúčania pre liečbu SZ-REF so zaradením SGLT2i ešte neboli (v čase písania článku) publikované, iste čoskoro budú. Upozornia i na potrebu „edukácie“ v tejto liečbe u pacientov – upraviť dávku kľúčkového diuretika, dbať o zachovanie normálneho stavu minerálov v sére, asi bude potreba upraviť antihypertenzívnu liečbu – lebo SGLT2i tieto účinky tiež majú.

A možno predpokladať prienik liečby SGLT2i aj do oblasti nefrológie, menovite do prevencie a liečby zhoršovania funkcie obličiek pri chronickej obličkovej chorobe (Chronic Kidney Disease – CKD). Čím horšia je hodnota eGF, tým horšia býva KV-prognóza chorých. Preto treba vyhľadávať chorých s CKD a postarať sa o spomalenie či zastavenie progresie zhoršovania stavu chorých. Aj v tejto oblasti už je k dispozícii prvá štúdia s výbornými výsledkami. Ide o štúdiu DAPA-CKD (Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease) [21], ktorá sledovala účinnosť liečby dapagliflozínom (10 mg denne) u chorých s CKD (diabetici i nediabetici).

Primárnym end-pointom bola redukcia zloženého výskytu „trvalého poklesu eGF o ≥ 50 %, vývoja terminálneho renálneho zlyhania, výskytu KV- a renálnej mortality“. Zaradené osoby trpeli CKD: eGF vstupne bolo v rozmedzí 25–75 ml/min alebo bol vstupne UACR (pomer albumínu v moči voči kreatinínu, mg/g) 200–5 000 mg/g a všetci zaradení obdržali štandardnú liečbu CKD (t. j. ACE inhibítor či sartan v tolerovanej dávke, liečbu hypertenzie a ďalších sprievodných rizikových faktorov/ochorení). Nezaradené osoby boli nasledovné: s polycystickými obličkami, s lupusovou nefritídou či vaskulitídou,

pacienti s imunosupresívnou liečbou renálneho ochorenia, diabetici 1. typu, srdcové zlyhávanie v triede NYHA IV a pacienti s vážnym KVO v posledných 2 mesiacoch. Do štúdie zaradili 4 304 pacientov (67,5 % diabetikov a 32,5 % nediabetikov), 37 % zaradených trpelo KVO, 11 % srdcovým zlyhávaním, priemerná vstupná hodnota eGF bola 43 ml/min (eGF > 60 ml/min bola u 11 % osôb, eGF < 30 ml/min u 14% osôb), medián UACR bol 950 mg/g, pacienti mali dobrú liečbu CKD (ACE inhibítor 31 % pacientov, sartan 67 %, diuretiká 43 % a statíny 65 % pacientov).

Výsledky boli aj tu ohromujúce: výskyt primárneho end-pointu (viď hore) bol významne redukovaný o 39 %, výskyt „KV-mortality či hospitalizácie pre SZ“ o 29 % (významne), celková mortalita o 31 % (významne) – a to v priebehu 2,4-ročného (medián) trvania liečby. NNT (the Number Needed to treat, t.j. počet liečených) pre prevenciu jedného (renálneho) primárneho end-pointu bol 19. Trvalý pokles eGF o ≥ 50 % bol liečbou redukovaný významne až o 44 %. Významným výsledkom je však i tá skutočnosť, že efekt liečby bol zachovaný aj u nediabetikov. Liečba pritom bola bezpečná. Odkaz štúdie – pacienti s CKD (diabetici i nediabetici) významne profitovali z liečby dapagliflozínom (pri inak štandardnej liečbe CKD), a to redukciovú výskytu zhoršovania eGF o ≥ 50 %, vývoja terminálneho renálneho zlyhania, ale aj redukciovú KV- a renálnej mortality.

Aké je posolstvo článku?

Nuž, paradigma prvá! Temer storočie sa glukozúria pokladala za prejav dekompenzovaného diabetu a bola snaha zabrániť tomu stavu antidiabetickou liečbou. Dnes však v klinickej praxi (merané výsledkami významných klinických štúdií) významne uspeli SGLT2i, ktoré (naopak) glukozúriu podporujú.

A paradigma druhá! SGLT2i zabezpečujú prevenciu i liečbu systolického srdcového zlyhávania aj u nediabetikov. Podkladom sú výsledky dvoch veľkých klinických štúdií (diabetici i nediabetici, DAPA-HF, EMPEROR reduced), čo dovoľuje meniť odporúčanie v liečbe systolického SZ. Ale SGLT2i redukujú aj progresiu chronickej obličkovej choroby u nediabetikov. Očakávame preto, že aj progresiu chronickej obličkovej choroby budeme redukovať liečbou SGLT2i (nielen u diabetikov, ale i u nediabetikov), zatiaľ to potvrdila len štúdia DAPA-CKD s dapagliflozínom.

Diabetes mellitus 2. typu je vážne systémové ochorenie so stúpajúcou incidenciou, a preto i stúpajúcimi orgánovými poškodeniami (oblička, KV-systém, iné systémy). Je treba hľadať už prediabetikov a zavčas u diabetikov novými antidiabetikami brániť orgánovým poškodeniam. Pozoruhodným je vývoj liečby systolického srdcového zlyhávania aj u nediabetikov pomo-

cou SGLT2i a očakávame vstup tejto liečby i u chorých s chronickou obličkovou chorobou nielen u diabetikov ale i u nediabetikov.

Literatúra

- Murín J. Potrebujeme kardio-metabolických špecialistov? *Diab Obez* 2020; 20(40): 123–124.
- [NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)]. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2 416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017; 390(10113): 2627–2642. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)>.
- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103(2): 137–149. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.002>>.
- Booth GL, Kapral MK, Fung K et al. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with nondiabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; 368(9529): 29–36. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68967-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68967-8)>.
- Beckman JA, Paneni F, Cosentino F et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur Heart J* 2013; 34(31): 2444–2452. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs142>>.
- Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR et al. Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus – mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation* 2016; 133(24): 2459–2502. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194>>.
- Gregg EW, Li Y, Wang J et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med* 2014; 370(16): 1514–1523. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1310799>>.
- Kivimäki M, Kuosma E, Ferrie JE et al. Overweight, obesity and risk of cardiometabolic multimorbidity: pooled analysis of individual-level data for 120 813 adults from 16 cohort studies from the USA and Europe. *Lancet Public Health*. 2017; 2(6): e277–e285. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(17\)30074-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(17)30074-9)>.
- Tsioufis C, Andrikou E, Thomopoulos C et al. Oral glucose-lowering drugs and cardiovascular outcomes: from the negative RECORD and ACCORD to neutral TECOS and promising EMPA-REG. *Curr Vasc Pharmacol* 2017; 15(5): 457–468. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2174/1570161114666161208150642>>.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. EMPA-REG OUTCOME investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. CANVAS program collaborative group. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644–657. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>>.
- [American Diabetes Association]. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): S73–S85. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc18-S008>>.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. DECLARE-TIMI 58 investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 347–357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>>.
- 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)>.

15. Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and renal effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in diabetes: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(15): 1845–1855. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.040>>.
16. Andrikou E, Tsioufis C, Andrikou I et al. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular outcome trials: an update. *Hellenic J Cardiol* 2019; 60(6): 347–351. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.hjc.2018.11.008>>.
17. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. [ESC Scientific Document Group]. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37(29): 2315–2381. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>>.
18. Manam R, Baum SJ. The Role of a Preventive Cardiologist in Managing the Diabetic Patient. Expert Analysis. Dostupné z WWW: <<https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/03/15/11/00/the-role-of-a-preventive-cardiologist-in-managing-the-diabetic-patient#:~:text=Preventive%20cardiologists%20should%20however%20manage,managed%20by%20the%20preventive%20cardiologist>>.
19. 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>>.
20. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1413–1424. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>>.
21. Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1436–1446. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>>.