

# Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 při srdečním selhání: více než jen kontrola glykemie.

## Odborné stanovisko Asociace srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti – souhrn dokumentu připravený ČKS

(Sodium glucose co-transporter-2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. The Position Paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology – summary of the document prepared by ČKS)

**Miloš Táborský<sup>a</sup>, Aleš Linhart<sup>b</sup>, Jan Pyszek<sup>a</sup>, Jindřich Špinar<sup>c</sup>, Filip Málek<sup>d</sup>, Michal Vrablík<sup>e</sup>, Marie Lazárová<sup>a</sup>, Jiří Vítovec<sup>c</sup>, Lenka Špinarová<sup>c</sup>, Jan Bělohávek<sup>b</sup>**

<sup>a</sup> I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

<sup>b</sup> II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

<sup>c</sup> I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

<sup>d</sup> Kardiologické centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

<sup>e</sup> III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

**Autoři originálního textu Heart Failure Association ESC:<sup>1</sup> Petar M. Seferović, Gabriele Fragasso, Mark Petrie et al., jménem Asociace srdečního selhání ESC.**

### INFORMACE O ČLÁNKU

#### Historie článku:

Vložen do systému: 2. 10. 2020

Přijat: 10. 10. 2020

Dostupný online: 19. 10. 2020

#### Klíčová slova:

Diabetes mellitus 2. typu

Inhibitory SGLT2

Kardiologické výsledné

parametry

Kvalita života

Srdeční selhání

### SOUHRN

Chronické srdeční selhání (CHSS) je v populaci časté a je spojeno se špatnou prognózou navzdory pokrokům v léčbě. V poslední dekádě probíhaly studie s kardiologickými výslednými parametry u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) užívajících inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2i). U tří těchto inhibitorů SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin a dapagliflozin) byly prokázány příznivé účinky na snížení počtu hospitalizací pro srdeční selhání. V poslední době navíc bylo zjištěno, že dapagliflozin snížil riziko zhoršení srdečního selhání nebo úmrtí z kardiologických příčin u pacientů s chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí levé komory, nezávisle na přítomnosti diabetu 2. typu. Probíhá a brzy bude prezentována řada dalších studií u pacientů se srdečním selháním se sníženou nebo zachovanou ejekční frakcí levé komory. Tento souborný dokument shrnuje nedávné důkazy z klinických studií a diskutuje roli inhibitorů SGLT2 při léčbě srdečního selhání, než budou výsledky probíhajících studií u různých populací pacientů s CHSS.

© 2020 European Society of Cardiology. All rights reserved. Published by the Czech Society of Cardiology.

### ABSTRACT

Heart failure (HF) is common and associated with a poor prognosis, despite advances in treatment. Over the last decade cardiovascular outcome trials with sodium–glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus have demonstrated beneficial effects for three SGLT2 inhibitors (empagliflozin, canagliflozin and dapagliflozin) in reducing hospitalisations for HF. More recently, dapagliflozin reduced the risk of worsening HF or death from cardiovascular causes in patients with chronic HF with reduced left ventricular ejection fraction, with or without type 2 diabetes mellitus. A number of additional trials in HF patients with reduced and/or preserved left ventricular ejection fraction are ongoing and/or about to be reported. The present position paper summarises recent clinical trial evidence and discusses the role of SGLT2 inhibitors in the treatment of HF, pending the results of ongoing trials in different populations of patients with HF.

#### Keywords:

Cardiovascular outcomes

Heart failure

Quality of life

Sodium–glucose co-transporter 2

inhibitors

Type 2 diabetes mellitus

**Adresa pro korespondenci:** Prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA, I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: milos.taborsky@fnol.cz

DOI: 10.33678/cor.2020.090

## Úvod

Chronické srdeční selhání (CHSS) a diabetes mellitus 2. typu (DM2T) se často objevují společně, a tím zvyšují riziko nepříznivých následků. Srdeční selhání je jedním z nejčastějších kardiovaskulárních onemocnění a jednou z hlavních příčin úmrtnosti u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Navíc je diabetes mellitus 2. typu u pacientů se srdečním selháním častý, vyskytuje se téměř u 40 % pacientů hospitalizovaných pro srdeční selhání a až u 30 % pacientů s chronickým srdečním selháním. Přes četné možnosti léčby srdečního selhání zůstává prognóza špatná a v posledním desetiletí došlo jen k malému nárůstu přežití. Současná přítomnost DM2T přináší horší prognózu u srdečního selhání, protože zvyšuje riziko mortality z kardiovaskulárních příčin i celkové mortality, nezávisle na jiných faktorech

V poslední dekádě zkoumaly studie kardiovaskulární účinky několika tříd nových látek snižujících glykémii, včetně inhibitorů dipeptidylpeptidázy-4, agonistů receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 a inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) a všechny prokázaly kardiovaskulární bezpečnost u pacientů s diabetem 2. typu. Kromě toho se ukázalo, že některé z těchto látek mají příznivé účinky při snižování jak významných závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE), tak i hospitalizace pro srdeční selhání a několik z těchto léků také snížilo úmrtnost z kardiovaskulárních příčin (tj. empagliflozin ve studii EMPA-REG Outcome a liraglutid ve studii LEADER). Obzvláště důležité bylo konzistentní zjištění snížení hospitalizací u pacientů s diabetem 2. typu užívajících inhibitory SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin a dapagliflozin). Navíc se u těchto léčiv potvrdil protektivní účinek na ledviny u diabetiků 2. typu. Bezpečnostní profil a postavení nových látek snižujících glykémii u pacientů s diabetem 2. typu byl popsán v Doporučených postupech Evropské kardiologické společnosti z roku 2019 o diabetu, prediabetu a kardiovaskulárních onemocněních, v Odborném stanovisku Heart Failure Association (HFA) o roli a bezpečnosti nových léků snižujících glykémii a v dokumentu Novinky v klinické praxi u srdečního selhání Heart Failure Association. Tyto dokumenty naznačují, že inhibitory SGLT2, empagliflozin, canagliflozin a dapagliflozin, lze použít k prevenci hospitalizace pro srdeční selhání u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Nedávno studie DAPA-HF uvedla, že dapagliflozin snížil riziko zhoršení srdečního selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin u pacientů se srdečním selháním, nezávisle na současné přítomnosti diabetu 2. typu. Výsledky této studie naznačily potřebu další aktualizace úlohy inhibitorů SGLT2 při léčbě srdečního selhání. Proto tento pozici dokument rozšiřuje dosavadní doporučení z roku 2019 poskytnutím shrnutí důkazů z nedávných studií a diskutuje roli inhibitorů SGLT2 v léčbě srdečního selhání.

## Nové klinické studie s inhibitory SGLT2

U pacientů s diabetem 2. typu bylo prokázáno, že inhibitory SGLT2 snižují riziko hospitalizace pro srdeční

selhání, jak bylo poprvé prokázáno u empagliflozinu a poté u canagliflozinu a dapagliflozinu. Za zmínku stojí, že brzy poté, co byly známy výsledky studie EMPA-REG Outcome, výkonný výbor DECLARE-TIMI 58 změnil cílový ukazatel studie z původně primárního výsledného parametru bezpečnosti MACE na dva primární výsledné ukazatele účinnosti: MACE a úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání (s rovným rozdělením alfa hladiny) a nenastala žádná změna v primárním výsledném parametru bezpečnosti nebo velikosti vzorku. V konečných výsledcích se koprimární výsledný parametr MACE významně nesnížil, ale druhý koprimární výsledný parametr se snížil pouze na základě hospitalizací pro srdeční selhání, bez vlivu na úmrtnost z kardiovaskulárních příčin. Nedávno byla DAPA-HF první studií, která zkoumala účinnost dapagliflozinu u pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí (HFrEF) bez ohledu na přítomnost diabetes mellitus 2. typu. Tato studie zkoumala, zda dapagliflozin 10 mg jednou denně ve srovnání s placebem zlepšuje morbiditu, mortalitu a kvalitu života u symptomatických pacientů s CHSS a ejekční frakcí levé komory (EF LK)  $\leq 40$  %, kteří užívají jinak dle doporučených postupů určenou léčbu (guideline directed medical treatment, GDMT) pro srdeční selhání.

U 4 744 pacientů zařazených do studie DAPA-HF byl primární cílový ukazatel úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo zhoršení srdečního selhání (definovaný jako hospitalizace pro CHSS nebo urgentní ambulantní návštěva při léčbě CHSS) významně snížen (poměr rizik [HR] 0,74; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,65–0,85,  $p < 0,001$ ). Počet potřebných k léčbě, aby se zabránilo jedné události, byl 21 během mediánu sledování 18,2 měsíce. Bylo také pozorováno snížení rizika jiných výsledků, včetně mortality z kardiovaskulárních příčin (HR 0,82; 95% CI 0,69–0,98). Příznivé účinky byly patrné u pacientů, kteří většinou dostávali optimální GDMT; konkrétně 94 % bylo léčeno inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátory receptoru  $AT_1$  pro angiotenzin II (ARB) nebo sacubitril/valsartanem (k doplnění: 11 % dostávalo poslední uvedený na začátku), 96 % beta-blokátorem a 71 % s antagonistou mineralokortikoidního receptoru (MRA). Navíc u pacientů, kteří dostávali dapagliflozin, byla vyšší pravděpodobnost klinicky významného zlepšení kvality života po osmi měsících léčby, měřeno dotazníkem Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Důležité je, že v předem specifikovaných závažných nežádoucích příhodách nebyl žádný rozdíl mezi skupinou s dapagliflozinem a placebem. Nebyla prokázána heterogenita účinnosti dapagliflozinu v žádné z předem určených podskupin, snad jen u funkční třídy New York Heart Association (NYHA), kdy pacienti s NYHA III–IV měli menší užitek než pacienti s NYHA II. V jiných podskupinách pacientů, včetně pacientů s nižší EF LK nebo vyššími hodnotami N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) ani u pacientů s pokročilejší renální nedostatečností, však nebyly žádné heterogenity, což naznačuje, že dapagliflozin může být podobně účinný u pacientů s pokročilým srdečním selháním. A co je nejdůležitější, mezi pacienty s DM2T nebo bez DM2T nebyl zaznamenán žádný rozdíl v účinnosti dapagliflozinu.

Průzkumná analýza DAPA-HF prokázala, že účinnost dapagliflozinu byla v celém spektru hodnot glykosylovaného hemoglobinu  $A_{1c}$  podobná. Tato zjištění naznačují, že inhibitor SGLT2 dapagliflozin vykazuje příznivé účinky u pacientů s HFrEF bez ohledu na status DM2T, a zdá se, že mechanismus působení dapagliflozinu u srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí přesahuje pouhý efekt na snižování glykemie.

Kromě studie DAPA-HF byla další prací, která měla zájem poučit se o tom, jak zabránit rozvoji srdečního selhání, studie CREDENCE. V této studii bylo randomizováno 4 401 pacientů s diabetes mellitus 2. typu a odhadovanou glomerulární filtrací (GFR) 30 až < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a albuminurií (poměr albuminu (mg) ke kreatininu (g) > 300–5 000) k užívání canagliflozinu nebo placebo. Ze zahrnutých pacientů mělo 15 % v anamnéze srdeční selhání už při vstupu do studie, ale tyto pacienti nejsou dobře charakterizováni. Canagliflozin podstatně snížil riziko primárního složeného cílového ukazatele terminálního selhání ledvin, zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru nebo úmrtí z renálních nebo kardiovaskulárních příčin (HR 0,70; 95% CI 0,59–0,82;  $p < 0,001$ ). Rovněž došlo k významnému snížení sekundárního cílového ukazatele, tedy hospitalizací pro srdeční selhání (HR 0,61; 95% CI 0,47–0,80;  $p < 0,001$ ), což naznačuje, že prevence srdečního selhání je možná také u vysoce rizikových pacientů s DM2T a doprovodným chronickým onemocněním ledvin (CKD). Preventivní role inhibitorů SGLT2 u srdečního selhání se týká také jiných vysoce rizikových pacientů, jako jsou pacienti s DM2T a prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním, u nichž studie o kardiovaskulárních výsledných parametrech trvale prokazovaly nižší riziko hospitalizace pro srdeční selhání při užívání inhibitorů SGLT2.

Kromě klinických výsledků byl nedávno u inhibitorů SGLT2 objeven potenciál pro zlepšení funkčního stavu. Účinek inhibitorů SGLT2 na toleranci zátěže u pacientů s HFrEF s/bez DM2T je stále předmětem diskuse, protože studie DEFINE-HF neprokázala významný účinek dapagliflozinu na průměrnou hodnotu NT-proBNP, ale prokazatelně inhibitory SGLT-2 zvýšily podíl pacientů, kteří dosáhli kombinovaného cílového ukazatele zlepšení funkčního stavu (měřeno pomocí KCCQ) nebo  $\geq 20\%$  snížení koncentrace NT-proBNP. Výsledky studie DEFINE-HF lze považovat za generující hypotézu. Na rozdíl od těchto výsledků podle nedávné tiskové zprávy studie EMPERIAL Reduced and Preserved neprokázala účinek empagliflozinu na funkční stav u pacientů se srdečním selháním a zachovanou nebo sníženou ejekční frakcí s/bez DM2T po dobu tří měsíců. Po zveřejnění těchto neuspokojivých výsledků studie DETERMINE Reduces and Preserved (zjišťující dopad dapagliflozinu vs. placebo na kvalitu života a funkční kapacitu po dobu tří měsíců) změnily svůj primární cílový ukazatel tak, aby byl zaměřen na kvalitu života (raději než se spoléhat na šestiminutový test chůze, jak bylo původně plánováno) a jejich soubor byl poněkud zvětšen, aby se zlepšila síla studie. Zlepšení kvality života však může vyžadovat delší období, aby se projevilo (tj. osm měsíců v DAPA-HF), ale pokud by bylo dosaženo, poskytlo by podporu teorie zlepšení symptomů srdečního selhání léčbou inhibitory SGLT2.

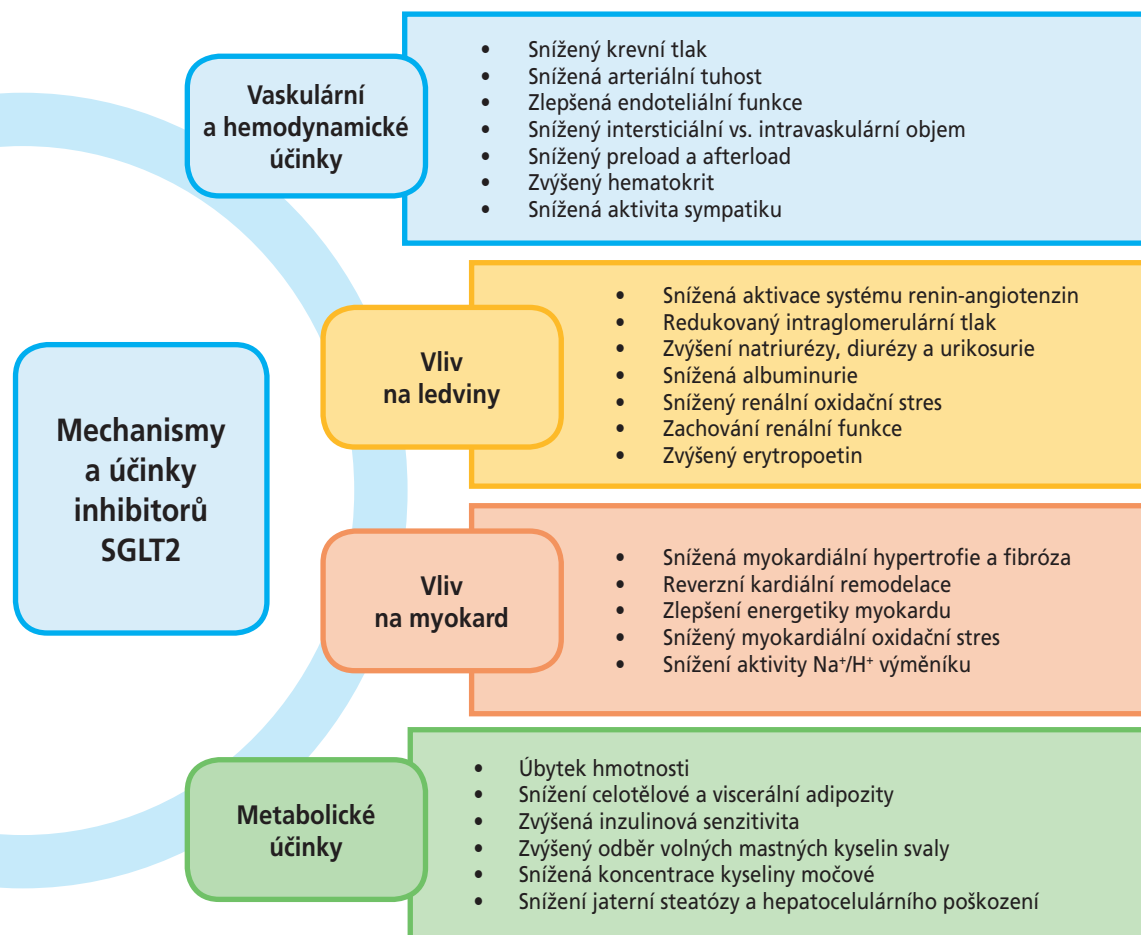
## Biologické mechanismy a účinky inhibitorů SGLT2 u srdečního selhání

V současné době nejsou zcela jasné mechanismy, které jsou základem protektivních kardiovaskulárních a renálních účinků inhibitorů SGLT2 u pacientů s DM2T a bez něj, bylo proto navrženo několik mechanismů, které se vzájemně nevylučují a jsou shrnuty na obrázku 1.

Inhibitory SGLT2 snižují práh glykosurie (60–90 g/den) snížením maximální renální transportní kapacity pro reabsorpci glukózy. Tento účinek zeslabuje při nízkých glykemiích, což vysvětluje nízké riziko hypoglykemie s inhibitory SGLT2. Kromě glykosurie podporují inhibitory SGLT2 natriurézu a urikosurii. Jejich příznivé metabolické účinky zahrnují zvýšenou citlivost na inzulín a absorpci glukózy ve svalových buňkách, sníženou glukoneogenezi a zvýšenou ketogenezi. Tyto léky také stimulují hubnutí v důsledku ztráty kalorické funkce ledvin v glykosurii a mají příznivý dopad na distribuci tělesného tuku. Nedávné nálezy také naznačují snížení steatózy jater a doprovodného hepatocelulárního poškození. Je třeba poznamenat, že inhibitory SGLT2 poskytují ochranu nefronů, pravděpodobně prostřednictvím vazokonstrikce aferentní arterioly, zprostředkované tubulo-glomerulární zpětnou vazbou, a snížením intraglomerulárního tlaku. Tento účinek je důležitý pro snížení glomerulární hyperfiltrace u diabetes mellitus 2. typu, což může snížit riziko následné nefropatie. Tyto příznivé metabolické a renoprotektivní účinky mohou poskytnout dlouhodobý přínos pro výsledky studie, nicméně relativně včasné oddělení léčebných křivek pro zhoršení srdečního selhání nebo úmrtnosti z kardiovaskulárních příčin pozorované u DAPA-HF naznačuje, že mohou být zapojeny rychlejší mechanismy (např. zlepšení hemodynamického stavu, přímé metabolické nebo cévní účinky).

Příznivé hemodynamické účinky jsou zprostředkovány řadou mechanismů, včetně osmotické diurézy, natriurézy a snížení objemu plazmy a intersticiální tekutiny, což vede ke snížení komorového preloadu a afterloadu. Dále byl použit matematický model spojený s klinickými údaji o vylučování vody a elektrolytů, aby se ilustrovalo, že na rozdíl od diuretik inhibitory SGLT2 zřejmě vykazují větší snížení objemu intersticiální tekutiny ve srovnání s objemem plazmy (zprostředkované periferní sekvestrací osmoticky inaktivního sodíku), což může zabránit depleci plazmatického objemu a následné hypoperfuzi občas pozorované u diuretik. Rostoucí množství důkazů naznačuje, že inhibitory SGLT2 s menší pravděpodobností indukují poruchy elektrolytů, neurohormonální aktivaci a pokles renálních funkcí, ke kterým může dojít u diuretik. Ve skutečnosti brání poklesu funkce ledvin, což může mít příznivý dopad na prevenci srdečního selhání.

Je zajímavé, že při mediační analýze, která zkoumala přínos různých faktorů ke snížení úmrtnosti z kardiovaskulárních příčin při empagliflozinu ve studii EMPA-REG OUTCOME, bylo jako hlavní faktor identifikováno zvýšení hemoglobinu a hematokritu (tj. pravděpodobně v důsledku snížení objemu plazmy), které podporuje výše popsanou hemodynamickou hypotézu. To je v souladu s dalšími pozorováními ze studie EMPA-REG OUTCOME,



Obr. 1 – Možné biologické mechanismy a účinky inhibitorů SGLT2

kteřá prokazuje, že kardiiovaskulární účinky empagliflozinu byly nezávislé na kontrole glykemie.

Kromě hemodynamických účinků mohou být do zvýšení hematokritu zapojeny i další mechanismy. Vzhledem k tomu, že zvýšení hematokritu trvá déle ve srovnání se zvýšením produkce moči po zahájení užívání inhibitoru SGLT2, bylo navrženo, že zvýšení renální erytropoetinové produkce by mohlo být potenciálním mechanismem pro změnu hodnot hemoglobinu a hematokritu.

Dalším navrhovaným mechanismem prospěšného účinku inhibitorů SGLT2 je inhibice aktivity sodíko-vodíkového výměníku 1 (sodium–hydrogen exchanger, NHE-1), která je u diabetu 2. typu i srdečního selhání up-regulována. Inhibicí receptorů NHE-1 mohou inhibitory SGLT2 chránit srdce před toxickým intracelulárním přetížením  $\text{Ca}^{2+}$ . Inhibitory SGLT2 mohou také mít přímé účinky na metabolismus myokardu a snižovat jeho oxidační stres. Podobně jako u diabetes mellitus 2. typu se srdeční selhání vyznačuje stavem inzulinové rezistence. V srdci rezistentním na inzulin jsou volné mastné kyseliny (FFA) preferovány jako zdroj energie před glukózou. Tento metabolický posun má za následek sníženou srdeční metabolickou účinnost (tj. nedostatečnou produkci adenosintrifosfátu [ATP]). Na experimentálním modelu empagliflozin zabránil snížení srdeční funkce a zvýšil produkci srdečního ATP, aniž

by se změnila celková metabolická účinnost. Toto zvýšení produkce srdeční energie bylo výsledkem zvýšené oxidace glukózy, nižší oxidace FFA, beze změn oxidace ketolátů. Kromě toho se celková rychlost oxidace ketolátů snížila a při léčbě empagliflozinem zůstala nezměněna, ačkoli byl přísun ketolátů do srdce zvýšen. To naznačuje, že schopnost inhibitorů SGLT2 zvýšit cirkulující koncentrace ketolátů může poskytnout další zdroj energie pro udržení srdeční kontraktilní funkce. Toto bylo podpořeno další experimentální studií, která prokázala, že empagliflozin zlepšil remodelaci levé komory u prasat, což je účinek zprostředkovaný větším příjmem ketolátů, FFA a aminokyselin s rozvětveným řetězcem.

Přínos pro remodelaci komor byl také prokázán u pacientů s DM2T a ischemickou chorobou srdeční ve studii EMPA-HEART CardioLink-6, která ukázala snížení hmotnostního indexu levé komory (měřeno pomocí magnetické rezonance srdce) a zlepšení diastolické funkce beze změn systolické funkce levé komory po šesti měsících léčby empagliflozinem. Kromě toho bylo ve studii DAPA-LVH s dapagliflozinem pozorováno významné snížení hmotnosti levé komory u pacientů s DM2T, což naznačuje možnost reverzní remodelace. To však nebylo potvrzeno nedávnou studií REFORM, ve které dapagliflozin neměl vliv na žádný z parametrů remodelace LK



po dobu 12 měsíců léčby. Tyto problémy by mohly být vyřešeny probíhajícími klinickými studiemi využívajícími pokročilé echokardiografické techniky (např. speckle tracking a RT3DE) a zobrazováním srdce magnetickou rezonancí pro posouzení účinků inhibitorů SGLT2 na srdeční strukturu a funkci (tabulka 1).

Další, v současné době neprokázaná hypotéza o kardiiovaskulárním účinku inhibitorů SGLT2 zahrnuje možné antifibrotické účinky na myokard a zlepšenou rovnováhu

v sekreci adipokinu. Příznivé účinky na endoteliální funkci, krevní tlak, centrální pulsní tlak a parametry arteriální tuhosti a vaskulární rezistence, jakož i snížení aktivity sympatického nervového systému, mohou také hrát důležitou roli v prevenci srdečního selhání. Dále byla vyslovena domněnka, že příznivá změna trajektorie buněčných odpovědí na stresové prostředí může být další mechanismus kardiorenální ochrany při užívání inhibitorů SGLT2, toto je ale ještě třeba prozkoumat.

**Tabulka 1 – Probíhající klinické studie s inhibitory SGLT2**

**Kardiiovaskulární výsledné parametry u pacientů s HFrEF nebo HFpEF**

**EMPEROR-Reduced (NCT03057977)**

- Empagliflozin u pacientů s HFrEF s/bez DM2T
- Primární výsledný parametr: úmrtí z kardiiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání

**EMPEROR-Preserved (NCT0305795)**

- Empagliflozin u pacientů s HFpEF s/bez DM2T
- Primární výsledný parametr: úmrtí z kardiiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání

**DELIVER (NCT03619213)**

- Dapagliflozin u pacientů s HFpEF s/bez DM2T
- Primární výsledný parametr: složený – úmrtí z kardiiovaskulárních příčin, hospitalizace pro srdeční selhání nebo urgentní návštěva nemocnice pro srdeční selhání

**SOLOIST-WHF (NCT03521934)**

- Sotagliflozin u pacientů s DM2T a CHSS (po hospitalizaci pro zhoršení srdečního selhání)
- Primární výsledný parametr: úmrtí z kardiiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání u pacientů s EF LK < 50 % stejně jako u celkové populace pacientů (bez ohledu na EF LK)
- Předčasně přerušena

**Symptomy a funkční status**

**DETERMINE-Reduced (NCT03877237)**

- Dapagliflozin u pacientů s HFrEF s/bez DM2T
- Primární výsledný parametr: změna výchozí hodnoty v dotazníku KCCQ a vzdálenosti v šestiminutovém testu chůze v týdnu 16

**DETERMINE-Preserved (NCT03877224)**

- Dapagliflozin u pacientů s HFpEF s/bez DM2T
- Primární výsledný parametr: změna výchozí hodnoty v dotazníku KCCQ a vzdálenosti v šestiminutovém testu chůze v týdnu 16

**Výsledný parametr u pacientů s chronickým onemocněním ledvin**

**EMPA-KIDNEY (NCT03594110)**

- Empagliflozin u pacientů s chronickým onemocněním ledvin s/bez DM2T
- Primární výsledný parametr: progresse onemocnění ledvin (definovaná jako ESKD, trvalý pokles eGFR na < 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, úmrtí z renálních příčin nebo trvalý pokles ≥ 40 % eGFR od randomizace) nebo úmrtí z kardiiovaskulárních příčin

**DAPA-CKD (NCT03036150)**

- Dapagliflozin u pacientů s chronickým onemocněním ledvin s/bez DM2T
- Doba do prvního výskytu kterékoliv ze složek: ≥ 50% trvalý pokles eGFR nebo dosažení ESKD nebo úmrtí z kardiiovaskulárních nebo renálních příčin
- Předčasně ukončena pro účinnost

**Srdeční fyziologie a metabolismus**

**EMPA-VISION (NCT03332212)**

- Empagliflozin u pacientů s HFrEF nebo HFpEF s/bez DM2T
- Primární výsledný parametr: efekt na srdeční fyziologii a metabolismus, hodnoceno pomocí spektroskopie magnetickou rezonancí

**EMPA-TROPISM (NCT03485222)**

- Empagliflozin u pacientů s HFrEF (EF LK < 50 %) bez DM2T
- Primární výsledný parametr: efekt na systolické a diastolické objemy levé komory, hodnoceno pomocí magnetické rezonance

**EmDia (NCT02932436)**

- Empagliflozin u pacientů DM2T
- Primární výsledný parametr: efekt na diastolickou funkci levé komory, hodnoceno pomocí echokardiografie

DM2T – diabetes mellitus 2. typu; EF LK – ejekční frakce levé komory; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; ESKD – terminální selhání ledvin; HFpEF – srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí; HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; CHSS – chronické srdeční selhání; KCCQ – dotazník Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire.

## Úloha inhibitorů SGLT-2 v prevenci a léčbě srdečního selhání

V současné době je DAPA-HF jedinou publikovanou studií, která prokazuje snížení klinických cílových ukazatelů s inhibítorem SGLT2 dapagliflozinem u pacientů se srdečním selháním se sníženou EF LK s nebo bez DM2T. Role inhibitorů SGLT2 při léčbě HFrEF tedy může být dokumentována pouze pro dapagliflozin, až do výsledku probíhajících studií s jinými inhibitory SGLT2.

Dva body je nutno mít na paměti při diskusi o pozici dapagliflozinu v léčbě HFrEF. Za prvé, přínos dapagliflozinu ke snížení důležitých klinických událostí byl pozorován již během několika týdnů od zahájení léčby. Vzhledem k tomu, že srdeční selhání je spojeno s výrazně zkráceným přežitím, má včasné podání látky s prokázaným přínosem zásadní klinický význam.

Za druhé, subanalýza studie DAPA-HF prokázala, že dapagliflozin může u pacientů se srdečním selháním se sníženou EF přinést významné zlepšení kvality života, zhodnocené pomocí dotazníku KCCQ, který má vysokou klinickou hodnotu. Kromě toho se dapagliflozin jeví jako bezpečný a účinný u zranitelných starších pacientů i u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin (s výjimkou pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), u kterých může být zvyšování GDMT náročné. Post-hoc analýza studie DAPA-HF prokázala podobné snížení rizika hospitalizace a úmrtnosti na srdeční selhání s dapagliflozinem, bez ohledu na základní terapii srdečního selhání, včetně ACEI/ARB, beta-blokátorů, MRA, ivabradinu, sacubitril/valsartanu, srdeční resynchronizační terapie a implantabilních kardioverterů-defibrilátorů. Kromě toho byly výsledky konzistentní bez ohledu na to, zda pacienti dostávali  $\geq 50 \%$  nebo  $< 50 \%$  doporučených cílových dávek ACEI/ARB, beta-blokátorů nebo MRA. Tato pozorování naznačují doplňkovou hodnotu dapagliflozinu vedle zavedeného GDMT pro CHSS a dále podporují jeho použití u ambulantních pacientů se symptomatickým HFrEF za účelem zlepšení klinických výsledků.

Při diskusi o úloze inhibitorů SGLT2 u srdečního selhání je navíc potřeba vzít v úvahu významnou renoprotektivní funkci pozorovanou u canagliflozinu ve studii CREDENCE u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a albuminurií (také zaznamenaných ve studiích s jinými inhibito-

ry SGLT2 v obecné populaci pacientů s DM2T). V tiskové zprávě bylo nedávno uvedeno, že studie DAPA-CKD, do které bylo zařazeno 4 245 pacientů s CKD, s DM2T a bez DM2T, byla z důvodu účinnosti předčasně zastavena. Vzhledem k vysoké prevalenci chronického onemocnění ledvin a jeho silné asociaci s vysokou mortalitou u srdečního selhání je třeba považovat prevenci progresu a/nebo zhoršení CKD za důležitý cíl, který se může promítnout do zlepšených výsledků u srdečního selhání.

Nová data z EMPA-RESPONSE-AHF naznačují potenciální bezpečnost včasného zavedení inhibitoru SGLT2, empagliflozinu, u pacientů s akutním srdečním selháním, s DM2T i bez něj. Po potvrzení větší studií by tyto výsledky mohly být slibné pro pokrok v léčbě akutního srdečního selhání.

Probíhající studie dále objasní roli inhibitorů SGLT2 při léčbě srdečního selhání, jakož i základní mechanismy, kterými inhibitory SGLT2 ovlivňují srdeční strukturu, fyziologii a metabolismus (tabulka 1).

## Závěr

Na základě dostupných důkazů lze inhibitory SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin) doporučit ke snížení rizika hospitalizace u pacientů s DM2T, u kterých je buď prokázané kardiovaskulární onemocnění, nebo stanovené vysoké kardiovaskulární riziko. Současné dostupné údaje naznačují, že dapagliflozin by mohl být zvažován při léčbě pacientů s HFrEF, s DM2T i bez něj. Další mechanistické studie a probíhající rozsáhlé klinické studie poskytnou komplexnější přehled o roli při léčbě CHSS jinými inhibitory SGLT2 a rozšíří také naše znalosti o jejich potenciálu pro léčbu akutního srdečního selhání a srdečního selhání se zachovanou ejekční frakcí.

## Literatura\*

1. Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, et al., Sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. The position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2020 Jul 2. doi: 10.1002/ehjhf.1954. Epub ahead of print. PMID: 32618086.

\*Všechny další odkazy lze nalézt v původním fulltextovém dokumentu.