

Diabetes mellitus 2. typu a srdeční selhání – jak optimalizovat spolupráci kardiologa a diabetologa?

(Type 2 diabetes and heart failure – how to optimize cooperation of cardiologist and diabetologist)

Markéta Kubíčková^a, Josef Bis^b

^a Diabetologické centrum, III. interní gerontometabolická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové

^b Kardiocentrum, I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 4. 6. 2021

Přepřeván: 21. 6. 2021

Přijat: 22. 6. 2021

Dostupný online: 1. 7. 2021

Klíčová slova:

Dapagliflozin

Diabetes mellitus 2. typu

Chronické srdeční selhání

Inhibitory SGLT2

Kardioprotektivita

Nefroprotektivita

Keywords:

Cardioprotective effects

Chronic heart failure

Dapagliflozin

Nephroprotective effects

SGLT2 inhibition

Type 2 diabetes

SOUHRN

Srdeční selhání a diabetes mellitus 2. typu se často vyskytují společně a jsou spojeny s nepříznivou prognózou a vysokou mortalitou. Kardiologické studie s inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) provedené v posledních letech u diabetiků 2. typu prokázaly příznivý vliv na redukci hospitalizací pro srdeční selhání. Tento příznivý efekt prokázán u všech gliflozinů (empagliflozinu, dapagliflozinu, canagliflozinu) se stal předmětem dalšího výzkumu, a tak i nadějí pro léčbu srdečního selhání. Studie DAPA-HF s dapagliflozinem zaměřená na pacienty s chronickým srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí (HFrEF) potvrdila pokles hospitalizací pro srdeční selhání a pokles mortality z kardiologických příčin i celkové mortality u nemocných léčených dapagliflozinem bez ohledu na přítomnost diabetu. Dapagliflozin je tak nejen antidiabetikem, ale stává se i lékem vhodným pro léčbu chronického srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Heart failure and type 2 diabetes mellitus often occur together and are associated with poor prognosis and high mortality. Cardiovascular studies with SGLT2 inhibition carried out in recent years in type 2 diabetics have shown its beneficial effect on the reduction of hospitalization for heart failure. This beneficial effect demonstrated with all gliflozins (empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin) became the subject of further research and thus hope for the treatment of heart failure. DAPA-HF studies with dapagliflozin aimed at patients with chronic heart failure and reduced EF (HFrEF) confirmed a decrease in hospitalization for heart failure and a decrease in cardiovascular and overall mortality in patients treated with dapagliflozin regardless of the presence of diabetes. Dapagliflozin is therefore not only an antidiabetic, but becomes also a useful drug for the treatment of the chronic heart failure with reduced EF.

Úvod

Diabetes mellitus (DM) 2. typu je velmi časté onemocnění provázené závažnými cévními komplikacemi a zvýšenou mortalitou. Výskyt srdečního selhání u pacientů s DM 2. typu je 2,5krát vyšší a srdeční selhání je jednou z hlavních příčin zvýšené mortality diabetiků.¹

Srdeční selhání je považováno za „epidemii 21. století“ a postihuje přibližně 1–2 % dospělé populace v rozvinutých zemích. Prevalence DM 2. typu u nemocných s chronickým srdečním selháním je až 30 %.² Ve skupině hospitalizovaných pacientů se srdečním selháním se vyskytují diabetici ještě častěji, a to až ve 40 %.² Srdeční selhání a DM 2. typu se tedy nezdá objevují společně, což je

Adresa pro korespondenci: MUDr. Markéta Kubíčková, Diabetologické centrum, III. interní gerontometabolická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: marketa.kubickova@fnhk.cz

DOI: 10.33678/cor.2021.084

spojeno s nepříznivou prognózou. Mortalita nemocných s chronickým srdečním selháním zůstává vysoká nadále navzdory pokrokům v terapii, ke kterým došlo v posledních letech.^{3,4}

Epidemiologie

Podle údajů ÚZIS z roku 2018 se chronické srdeční selhání vyskytuje v ČR u více než 285 tisíc nemocných, přičemž diabetes mellitus 2. typu je současně přítomen u 117 tisíc z nich. To představuje 41 %.⁵

Celosvětově trpí chronickým srdečním selháním 64 milionů lidí.⁶

Chronické srdeční selhání je hlavní příčinou hospitalizace u nemocných starších 65 let. Pětileté přežití nemocných s chronickým srdečním selháním dosahuje pouze 50 %.⁷

Obě onemocnění DM 2. typu a chronické srdeční selhání jsou závažná a jejich prognóza a mortalita je podobná jako u maligních nádorových chorob.⁸

Inhibitory SGLT2 – glifloziny

V léčbě srdečního selhání se v nedávné době objevily nové léčebné možnosti. Jednou z nich jsou inhibitory SGLT2 (glifloziny). Jedná se o antidiabetika, u nichž byl prokázán příznivý vliv na výskyt srdečního selhání.

Glifloziny působí mechanismem zvýšení vylučování glukózy močí bloádou sodíko-glukózového kotransportéru v proximálním tubulu ledvin. Glukóza z primární moči

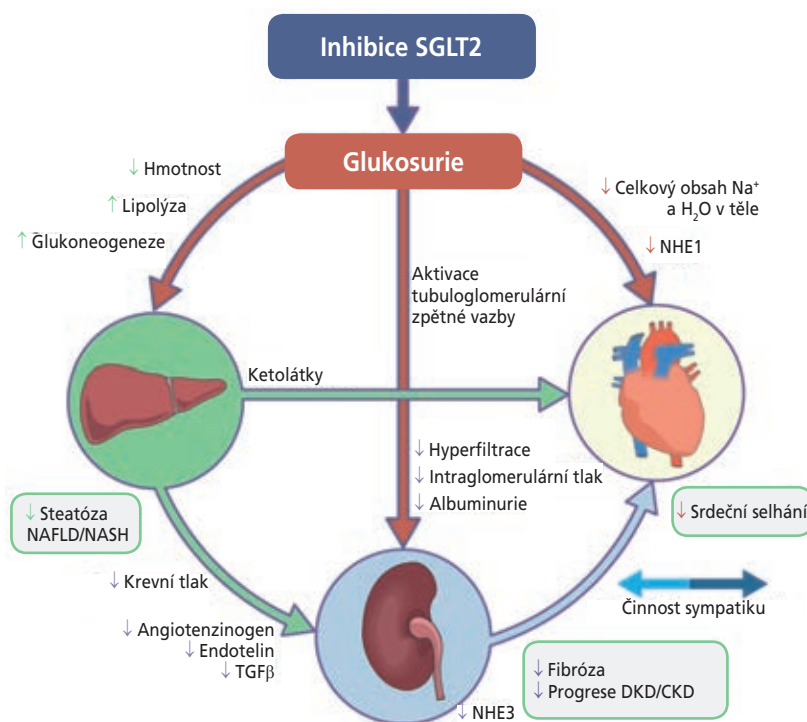
není zpětně reabsorbována, ale je vyloučena. Denně se takto vyloučí až 70 g glukózy. Současně dochází i k ztrátě energie, proto kromě snížení glykemie dochází také k snížení hmotnosti. Glifloziny rovněž snižují krevní tlak a mají silné nefroprotektivní účinky.

Onemocnění ledvin je častou komplikací diabetu a obráceně diabetes mellitus je jednou z nejčastějších příčin renálního selhání s nutností hemodialýzy. Navíc onemocnění ledvin zvyšuje riziko srdečního selhání a mortality.⁹

Účinek gliflozinů je komplexní a je nezávislý na inzulinu (obr. 1).

Analoga receptoru pro GLP-1

Druhou lékovou skupinou, která může příznivě ovlivnit prognózu nemocných s DM 2. typu, jsou analoga receptoru pro GLP-1, inkretinová antidiabetika stimulující endogenní cestou sekreci inzulinu a potlačující sekreci glukagonu. K jejich metabolickým účinkům patří kromě snížení glykemie také úbytek hmotnosti (potlačují chuť k jídlu, zpomalují vyprazdňování žaludku), pokles krevního tlaku a lipidů. Kardiovaskulárně zaměřené studie prokázaly u několika zástupců ze skupiny analog receptoru pro GLP-1 (liraglutid – LEADER, semaglutid SUSTAIN-6, dulaglutid REWIND, albiglutid HARMONY) statisticky významné snížení výskytu kardiovaskulárního složeného cílového ukazatele (závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody [MACE] – úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a nefatální CMP). Jejich vliv na srdeční selhání byl neutrální.^{11–14}



Obr. 1 – Mechanismus účinku gliflozinů.¹⁰ CKD – chronické onemocnění ledvin; DKD – diabetické onemocnění ledvin; NAFLD – nealkoholická steatóza jater; NASH – nealkoholická steatohepatitida; NHE1 – sodíko-vodíkový výměník 1; NHE3 – sodíko-vodíkový výměník 3; TGFβ – transformující růstový faktor β.

Analoga receptoru pro GLP1 jsou preferována podle současných doporučení u nemocných s DM 2. typu s přítomnými kardiovaskulárními komplikacemi, ale i s rizikovými kardiovaskulárními faktory. Jsou alternativou i u nemocných se srdečním selháním, pokud není léčba glifloziny tolerována anebo je kontraindikována.

CVOT s novými antidiabetiky

Studie zaměřené na kardiovaskulární výsledné ukazatele (cardiovascular outcome trial, CVOT) jsou standardně prováděny u všech nových antidiabetik před jejich uvedením na trh. Tuto povinnost uložily americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) a Evropská léková agentura (EMA) výrobcům léčiv v roce 2008 a původním cílem nařízení bylo prokázat kardiovaskulární bezpečnost nových léků.

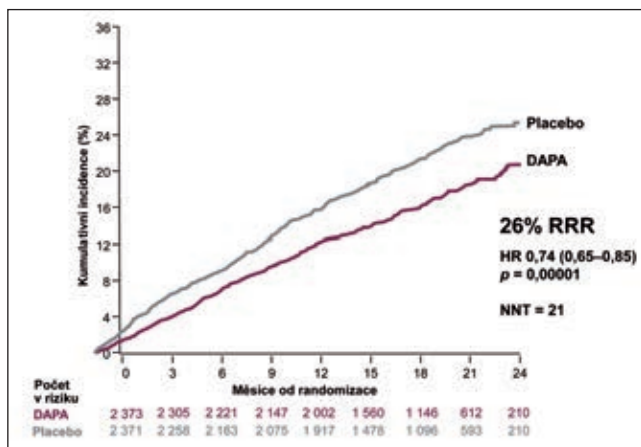
Takto byla postupně testována skupina inhibitorů dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4), agonistů pro receptory GLP-1 a inhibitory SGLT2. Zatímco inhibitory DPP-4 byly shledány jako bezpečné s kardioneutrálním vlivem, studie s několika zástupci ze skupiny inhibitorů GLP-1 a inhibitory SGLT2 prokázaly kardioprotektivitu.

Zvláštní pozornost vyvolala skupina inhibitorů SGLT2, u nichž byl prokázán příznivý vliv na výskyt srdečního selhání a nefroprotektivita. Poprvé byl pokles hospitalizací pro srdeční selhání prokázán u empagliflozinu ve studii EMPA-REG OUTCOME,¹⁵ následně pak byl podobný příznivý vliv prokázán i u canagliflozinu ve studii CANVAS,¹⁶ u dapagliflozinu ve studii DECLARE-TIMI.¹⁷

Studie DAPA-HF

DAPA-HF je první studie zaměřená na pacienty s chronickým srdečním selháním a sníženou EF pod 40 % (HFrEF), v níž byl sledován vliv dapagliflozinu.¹⁸

Do studie bylo zařazeno 4 744 pacientů, a to s DM 2. typu, ale i bez diabetu. Primární složený cílový ukazatel zahrnoval úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo zhoršení srdečního selhání (definované jako hospitalizace nebo urgentní ošetření pro srdeční selhání).



Obr. 2 – DAPA-HF – primární složený cílový ukazatel: úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání či urgentní ošetření pro srdeční selhání.²¹ DAPA – dapagliflozin; HR – poměr rizik; KV – kardiovaskulární; NNT – number needed to treat.

Dapagliflozin prokázal statisticky významný pokles výskytu úmrtí z kardiovaskulárních příčin a snížení rizika zhoršení chronického srdečního selhání u pacientů s HFrEF (26 % RRR, poměr rizik [HR] 0,74, 95% interval spolehlivosti [CI] 0,65–0,85, $p < 0,0001$) (obr. 1). NNT byl 21. Efekt dapagliflozinu byl konzistentně přítomen ve všech skupinách pacientů, nezávisle na přítomnosti DM 2. typu, a to i u nemocných s onemocněním ledvin a glomerulární filtrací $< 60 \text{ ml/h/1,73 m}^2$.¹⁸

Současně bylo prokázáno snížení mortality z kardiovaskulárních příčin i celkové mortality při terapii dapagliflozinem a byla zlepšena i kvalita života pacientů.

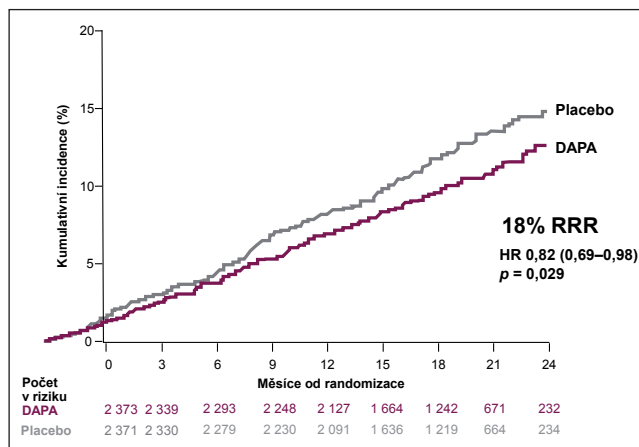
Na základě výsledků ze studie DAPA-HF získal dapagliflozin jako první a dosud jediný gliflozin indikaci pro léčbu pacientů s chronickým srdečním selháním se sníženou EF. Dle SPC lze dapagliflozin podat pacientům s glomerulární filtrací $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (obr. 2, 3).¹⁹

Preskripční a úhradové omezení gliflozinů

Navzdory přesvědčivým výsledkům z CVOT a schváleným indikacím dapagliflozinu nejen pro léčbu DM 2. typu, ale i pro symptomatické srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí mají v současné době všechny glifloziny preskripční omezení. S úhradou z veřejného zdravotního pojištění je mohou předepsat pouze diabetologové, endokrinologové a internisté u pacientů s DM 2. typu, kteří jsou neuspokojivě kompenzováni a jejich HbA_{1c} je $\geq 60 \text{ mmol/mol}$, a to pouze v kombinaci s metforminem nebo metforminem a inzulinem anebo s inzulinem samotným. Kombinace s ostatními antidiabetiky hrazena není.

Léčba předepsaná kardiologem, přestože jsou glifloziny velmi nadějnou lékovou skupinou pro léčbu chronického srdečního selhání i u nediabetiků, v tuto chvíli hrazena není. Zde se nabízí varianta přímé úhrady ze strany pacienta do doby získání úhrady. Měsíční léčba dapagliflozinem, který je již nyní indikován k léčbě srdečního selhání, vychází na necelých 1 200 Kč.

Na druhou stranu ale existuje velké množství pacientů s DM 2. typu, kteří jsou ohroženi srdečním selháním nebo diabetickým onemocněním ledvin. Zejména u nich je léč-



Obr. 3 – Složky primárního cílového ukazatele DAPA-HF – úmrtí z kardiovaskulárních příčin.²¹ DAPA – dapagliflozin; HR – poměr rizik.

ba inhibitory SGLT2 preferována a je spojena se zlepšením jejich prognózy.

Role diabetologa a kardiologa

Důležité je u diabetiků myslet na riziko srdečního selhání a včas toto onemocnění diagnostikovat. Jednak cíleným pátráním po symptomech, hlavně po dušnosti, která bývá nezdávka podceňována a přisuzována nadváze či dekonkci pacienta, ale i například vyšetřením N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP), echokardiografií a konzultací kardiologa. Glifloziny je vhodné nasadit včas, a to již u pacientů s podezřením na srdeční selhání, jsou-li splněny podmínky úhrady.

Na druhou stranu nemocní, kteří trpí srdečním selháním a nedosáhnou na úhradu ze zdravotního pojištění, by měli alespoň o této léčebné možnosti vědět, a sami tak rozhodnout o tom, zda chtějí být léčeni v režimu vlastní úhrady. Péče o nemocné se srdečním selháním by měla být dlouhodobě soustředěna do specializovaných ambulančí srdečního selhání.

Mezioborová spolupráce

Diabetes mellitus 2. typu, srdeční selhání a diabetické onemocnění ledvin často probíhají společně. Pro tyto pacienty jsou glifloziny nadějnou léčbou, která může zlepšit jejich prognózu. Klíčem k tomu, aby tito pacienti byli dobře a včas léčeni je mezioborová spolupráce a vzájemná komunikace mezi diabetology, kardiology a nefrology. U těchto pacientů může těsná spolupráce v ambulantní péči vést ke zlepšení dostupnosti moderní farmakoterapie. Nabízí se zejména sdružení návštěv u více specialistů – kardiologa, diabetologa, nefrologa – během jednoho dne a vzájemná otevřená komunikace s optimalizací léčby, odpovídající nejen doporučené léčbě, ale i aktuálnímu hemodynamickému stavu, vývoji metabolických a ledvinových funkcí.

Při nasazení inhibitoru SGLT2 je potřeba posoudit a mnohdy upravit ostatní diabetickou medikaci, zejména posoudit riziko hypoglykemií, v průběhu léčby pak monitorovat renální funkce a krevní tlak. Opatrnost je namístě u pacientů s anamnézou diabetické ketoacidózy, jejíž riziko je při terapii glifloziny mírně zvýšeno. Koordinace léčby glifloziny s diabetologem vzhledem k již mnohalejším zkušenostem s touto terapií je tedy velice důležitá. Zvláštní pozornost pak vyžadují i pacienti vyššího věku a pacienti polymorbidní, u nichž je nutno pečlivě monitorovat průběh léčby.

Diskuse

Dapagliflozin je první z gliflozinů, u něhož byl prokázán pokles mortality a pokles hospitalizací pro srdeční selhání u pacientů s přítomným DM 2. typu i u nediabetiků. Dle výsledků ze studie DAPA-HF byl tento příznivý efekt přítomen již několik týdnů po nasazení dapagliflozinu, a to u nemocných s chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí, kteří již byli léčeni standardní

terapií srdečního selhání, zahrnující inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu/sartany, antagonisty mineralokortikoidních receptorů, ivabradin, sacubitril/valsartan i u pacientů s implantovaným kardioverterem-defibrilátorem (ICD) nebo s resynchronizační terapií. Navíc byla terapie dapagliflozinem provázena zvýšením kvality života a ústupem symptomů srdečního selhání.¹⁸ Dapagliflozin má tedy potenciál do budoucna se stát základní součástí léčby pacientů se srdečním selháním.

Závěr

Inhibitory SGLT2 jsou moderní antidiabetika s prokázaným kardioprotektivním a nefropotektivním účinkem. Zároveň jsou velmi účinná a bezpečná.

Na základě dostupné evidence z CVOT jsou inhibitory SGLT2 (empagliflozin, dapagliflozin a canagliflozin) doporučeny v terapii DM 2. typu u pacientů s přítomným kardiovaskulárním onemocněním nebo se srdečním selháním nebo s diabetickým onemocněním ledvin bez ohledu na hodnotu HbA_{1c}.²⁰

Kardioprotektivní i nefropotektivní účinky gliflozinů jsou velmi komplexní a jsou přítomny u diabetiků i nediabetiků. Tento fakt rozšiřuje možnosti využití gliflozinů nejen jako antidiabetik, ale i jako léků v terapii a prevenci srdečního selhání a při zpomalení progresu diabetického i nediabetického onemocnění ledvin.

Literatura

1. Cheng YJ, Imperatore G, Geiss LS, et al. Trends and Disparities in Cardiovascular Mortality Among U.S. Adults With and Without Self-Reported Diabetes, 1988–2015. *Diabetes Care* 2018;41:2306–2315.
2. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:853–872.
3. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:699–703.
4. Johansson I, Dahlström U, Edner M, et al. Prognostic implications of type 2 diabetes mellitus in ischemic and nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1404–1416.
5. Táborský M, Aiglová R, Lazárová M, et al. Beta-blockers utilization in heart failure patients: sub-analysis of a nationwide population-based study in the Czech Republic. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2020;164:XX.
6. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1211–1259.
7. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation* 2016;133:187–225.
8. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1095–1104.
9. Lovshin JA, Bjornstad P, Lovblom LE, et al. Atherosclerosis and microvascular complications: results from the Canadian Study of longevity in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2018;41:2570–2578.
10. Wanner C, Marx N. SGLT2 inhibitors: the future for treatment of type 2 diabetes mellitus and other chronic diseases. *Diabetologia* 2018;61:2134–2139.

11. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121–130.
12. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519–1529.
13. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–322.
14. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–1844.
15. 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;373:2117–2128.
16. 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;377:644–657.
17. Clinicaltrials.gov. Multicenter trial to evaluate the effect of dapagliflozin on the incidence of cardiovascular events (DECLARE-TIMI58). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534>
18. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New Engl J Med* 2019;381:1995–2008.
19. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–1446.
20. Glucose lowering medication in type 2 diabetes: 2021 ADA Professional Practice Committee Adaptation of Davies et al and Buse et al. *Diabetes Care* 2021;44:S111–S124.
21. McMurray J. Presentation at: European Society of Cardiology Congress. September 1; 2019; Paris, France.