

# Glifloziny, chronické srdeční selhání a renální insuficience – přehled a naše iniciační zkušenosti

(Gliflozins, chronic heart failure, and chronic kidney disease – a review and our initial experience)

**Jakub Flašík, Miloš Táborský**

*I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc*

## INFORMACE O ČLÁNKU

### Historie článku:

Vložen do systému: 7. 10. 2022

Přijat: 20. 10. 2022

Dostupný online: 2. 8. 2023

### Klíčová slova:

Glifloziny

Chronická renální insuficience

Srdeční selhání

## SOUHRN

Glifloziny byly jako léková skupina původně vyvinuty jako perorální antidiabetika. V posledních letech však tyto molekuly prokázaly signifikantní benefity i v indikacích, jako jsou chronické srdeční selhání a chronická renální insuficience. Empagliflozin i dapagliflozin tato pozitiva demonstrovaly napříč jednotlivými studiemi, a to i nezávisle na přítomnosti diabetes mellitus 2. typu. Zejména jejich nefroprotektivní účinky byly konstantní a projeví se shodně bez ohledu na primární zaměření jednotlivých studií. Aktuálně jsou již tyto molekuly zahrnuty v nejnovějších doporučených postupech a jsou pevnou součástí terapie chronického srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory srdeční.

© 2023, ČKS.

## ABSTRACT

While, as a class of drugs, gliflozins were originally developed as oral antidiabetic agents, these molecules have been shown in recent years to exert clinically significant effects also in indications such as chronic heart failure and chronic kidney disease. These beneficial actions of both empagliflozin and dapagliflozin have been documented in several studies irrespective of the presence or absence of type-2 diabetes. It was particularly their nephroprotective effects which were consistently observed regardless of the individual studies' primary goals. At present, the two gliflozins play an important role in the management of chronic heart failure with reduced ejection fraction and have been included in the latest guidelines accordingly.

### Keywords:

Chronic kidney disease

Gliflozins

Heart failure

## Úvod

Chronické srdeční selhání je klinický syndrom charakterizovaný přítomností typických příznaků, případně známek u pacientů se strukturálním a/nebo funkčním postižením srdce. Takto postižený myokard následně není schopen vyvinout dostatečný srdeční výdej k pokrytí potřeb organismu nebo se tak děje za cenu zvýšených plicních tlaků komor.<sup>1</sup> Prevalence chronického srdečního selhání se v rozvinutých zemích odhaduje na 1–2 % s častějším výskytem u mužů. U osob nad 70 let prevalence přesahuje 10 % této populace.<sup>2</sup> Zásadní ekonomický dopad srdečního selhání podtrhuje i skutečnost, že hospitalizace pro tuto diagnózu je v rozvinutém světě nejčastější příčinou hospitalizace u pacientů starších 65 let.<sup>3</sup>

Prevalence chronické renální insuficience, definované jako pokles odhadované glomerulární filtrace (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, je u dospělé populace rozvinutých zemí odhadována na zhruba 12 %, přičemž městnavé srdeční selhání je přítomno asi u čtvrtiny těchto pacientů.<sup>4</sup> Jeho výskyt pak narůstá se zhoršováním se renálních funkcí a v případě terminálního selhání ledvin se může vyskytovat až u 65–70 % pacientů.<sup>5</sup> Chronické onemocnění ledvin je jedním ze závažných rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění a naopak městnavé srdeční selhání je asociované s progresí renální insuficience. Adekvátní terapie obou onemocnění může zlepšit funkci myokardu, stabilizovat renální funkce, snížit počet hospitalizací pro srdeční selhání a zlepšit kvalitu života pacientů.

**Adresa pro korespondenci:** MUDr. Jakub Flašík, I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Zdravotníků 248/7, 779 00 Olomouc, e-mail: jakub.flasik@fnol.cz

DOI: 10.33678/cor.2022.113

Inhibitory sodíko-glukózového kontransportéru 2 (SLGT-2) byly původně vyvinuty jako perorální antidiabetika, prokázaly v nedávných studiích snížení mortality z kardiovaskulárních příčin, redukci počtu hospitalizací pro srdeční selhání a současně měli signifikantní nefroprotektivní efekt.<sup>6,7</sup> Aktuálně máme k dispozici dvě molekuly této lékové skupiny s indikací nasazení u srdečního selhání – dapagliflozin a empagliflozin.<sup>1</sup>

## Mechanismus účinku

Základním mechanismem účinku, jak již napovídá název, je inhibice sodíko-glukózového kontransportéru 2 v proximálním tubulu ledvin. Tato inhibice vede ke glykosurii, zvýšené natriurii a následné osmotické diuréze. Návazně na to pak k redukci preloadu a afterloadu. Ztráta glukózy jako energetického substrátu při exkreci do moči může dále vést k redukci hmotnosti. Glifloziny navozená konstriktace vas afferens snižuje glomerulární filtrační tlak a je považována za příčinu typického úvodního poklesu v hodnotě eGFR po nasazení gliflozinů.<sup>8</sup> Z dlouhodobého hlediska však glifloziny pokles eGFR zpomalují a působí protektivně.

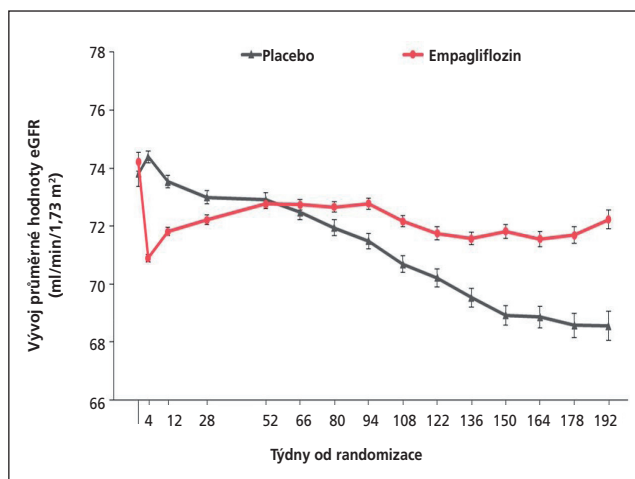
Mezi další účinky gliflozinů, kterou jsou nezávislé na SGLT-2, patří mimo jiné i inhibice tkáňové růstové faktoru  $\beta_1$  ( $TGF_{\beta 1}$ ) se supresí myokardiální fibrózy. Inhibicí kanálu NHE-1 a NHE-3 ( $Na^+/H^+$  exchanger) glifloziny dále přispívají ke zvýšení myokardiální kontraktility, resp. redukci reabsorpce sodíku v ledvinách. Uplatňuje se i na snížení koncentrace leptinu a snížení produkce prozánětlivých cytokinů jako např. IL-6.<sup>8</sup>

## Glifloziny a kardiovaskulární onemocnění

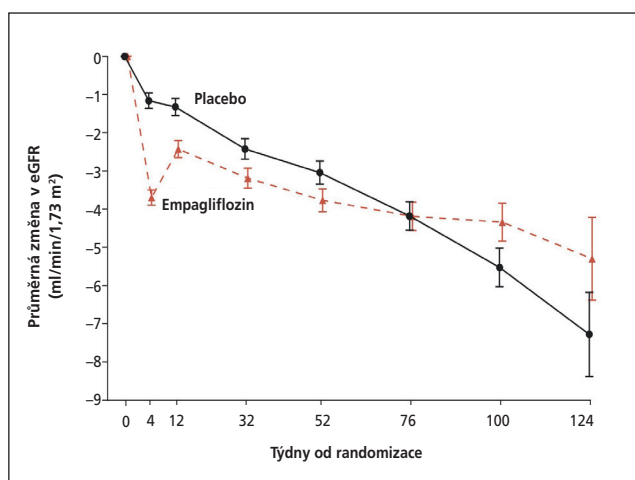
První dvojité zaslepenou randomizovanou prací upozorňující na terapeutický benefit gliflozinů u srdečního selhání a chronické renální insuficience byla studie EMPA-REG OUTCOME<sup>6</sup> s empagliflozinem. V této studii zahrnující výhradně diabetiky 2. typu s manifestním kardiovaskulárním onemocněním došlo ve skupině léčené empagliflozinem k signifikantně nižšímu výskytu primárního výsledného ukazatele – 3P-MACE (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda) a současně byla redukována i celková mortalita (RRR 32 %).

V případě obdobné studie DECLARE-TIMI 58<sup>7</sup> s dapagliflozinem nedošlo k statisticky významnému poklesu ve 3P-MACE, nicméně incidence dalšího primárního kompozitního výsledného ukazatele (kardiovaskulární mortalita a hospitalizace pro srdeční selhání) již signifikantně nižší v porovnání s placebem byla. V této studii však na rozdíl od předchozí zmíněné studie byl nižší podíl pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (40,6 %) či ve vysokém kardiovaskulárním riziku (59,4 %).

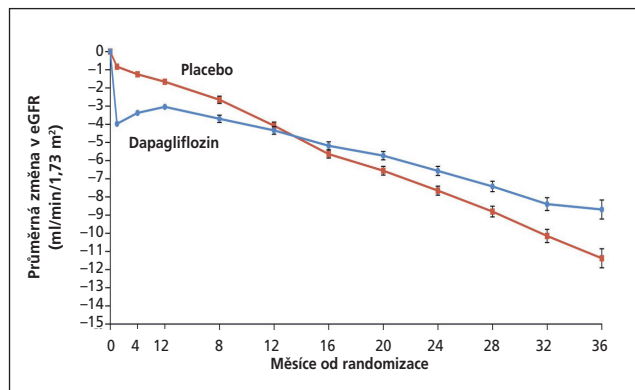
V obou studiích dále došlo k významnému poklesu počtu hospitalizací pro srdeční selhání. Současně se projevil i nefroprotektivní efekt gliflozinů (obr. 1), kdy obě molekuly dosáhly významné redukce svých sekundárních renálních výsledných ukazatelů. V případě empagliflozinu to bylo mimo jiné snížení rizika progresu renální insufi-



Obr. 1 – Vývoj renálních funkcí ve studii EMPA-REG OUTCOME. Převzato z <sup>6</sup>. eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace.



Obr. 2 – Vývoj renálních funkcí ve studii EMPEROR-REDUCED. Převzato z <sup>10</sup>.



Obr. 3 – Vývoj renálních funkcí ve studii DAPA-CKD. Převzato z <sup>15</sup>.

ciencie o 39 %, definované jako zdvojnásobení hodnoty kreatininu při eGFR  $\leq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo snížení rizika zahájení dialýzy o 55 %.<sup>6</sup> Dapagliflozin svůj kombinovaný renální výsledný ukazatel snížil o 47 %.<sup>7</sup>

## Glifloziny a srdeční selhání

První dvojitě zaslepené randomizované studie, které se specificky zabývaly efektem gliflozinů u pacientů s těžkou systolickou dysfunkcí LK nezávisle na přítomnosti diabetes mellitus 2. typu byly DAPA-HF<sup>9</sup> a EMPEROR-Reduced.<sup>10</sup>

V případě první z nich prokázal dapagliflozin signifikantní snížení složeného výsledného ukazatele úmrtí z kardiovaskulárních příčin a počtu hospitalizací pro srdeční selhání. Tento efekt byl pozorován nezávisle na přítomnosti diabetes mellitus 2. typu a byl konzistentní i napříč dalšími subpopulacemi této studie.<sup>9</sup>

Ve studii EMPEROR-Reduced<sup>10</sup> dokázal empagliflozin taktéž signifikantně snížit primární složený výsledný ukazatel (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, počet hospitalizací pro srdeční selhání). I zde nebyl tento benefit vázaný na přítomnost diabetes mellitus 2. typu a identicky jako u dapagliflozinu byl konzistentní i v dalších subpopulacích. A to i např. nezávisle na přítomnosti či absenci inhibitorů receptoru AT<sub>1</sub> a neprilysinu (ARNI) nebo antagonistů mineralokortikoidních receptorů (MRA) v medikaci. V případě současného užívání empagliflozinu a MRA byl dokonce trend snižování výskytu závažné hyperkalemie, která je jednou z nejčastějších důvodů vysazení MRA u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí levé komory (HFrEF).

Stran vývoje renálních funkcí byly u obou studií výsledky konzistentní s předchozími pracemi (obr. 2). Po úvodním poklesu v eGFR došlo v dalším sledování ke zpomalení poklesu, který byl z dlouhodobějšího hlediska signifikantně nižší než u placeba. V případě empagliflozinu došlo po ukončení studie a studijní medikace k průměrnému vzestupu eGFR o 3,3 ml/min/m<sup>2</sup> v následujících 23–45 dnech od vysazení.<sup>10</sup> Co se týče nežádoucích účinků, v léčené skupině nebyl opět pozorován signifikantně významný pokles krevního tlaku, výskyt hypoglykemie či ketoacidózy. Konzistentně s předchozími pracemi však byla vyšší incidence urogenitálních infekcí.

V případě srdečního selhání se zachovanou a mírně sníženou ejekční frakcí levé komory (EF LK) byly empagliflozin a dapagliflozin ve svých dvojitě zaslepených randomizovaných studiích EMPEROR-Preserved,<sup>11</sup>

resp. DELIVER<sup>12</sup> prvními molekulami, kterým se podařilo dosáhnout statistické významnosti v redukci svého primárního výsledného ukazatele (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, hospitalizace pro srdeční selhání). Dominantní podíl na tomto výsledku mělo nicméně snížení počtu hospitalizací.

## Naše zkušenosti

Naše iniciační zkušenosti s glifloziny v terapii HFrEF zahrnují soubor 56 pacientů, z toho 20 % žen a 21 % diabetiků. Etiologie systolické dysfunkce LK byla ze 42 % ischemická, z 58 % neischemická. Ve farmakoterapii byl 100% podíl betablokátorů, 95% MRA a 93% sacubitril/valsartanu, přičemž zbylých 7% tvoří inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI). Stran zastoupení gliflozinů byl poměr 30 : 26 ve prospěch empagliflozinu. V rámci přístrojové terapie byl 86% podíl implantabilních kardioverterů-defibrilátorů (ICD) a 36% podíl srdeční resynchronizační léčby (CRT). Průměrná EF LK dosahovala 31 %. Zastoupení pacientů v jednotlivých kategoriích dle renálních funkcí uvádí tabulka 1.

Terapie gliflozinem byla zahajována u pacientů s optimalizovanou terapií srdečního selhání v čase absence známek objemového přetížení. Medián kontroly po nasazení gliflozinu byl 7,5 týdne, kdy dle dostupných dat z velkých randomizovaných studií lze přibližně očekávat největší pokles v hodnotě eGFR. V našem souboru je toto možné sledovat pouze v kategorii pacientů G2 dle Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Vysvětlením může být příliš malý soubor pacientů, případně mírná redukce dávky kličkového diuretika v čase nasazení gliflozinu. Dle dostupných dat totiž může po přidání gliflozinů ke kličkovým diuretikům narůst diuréza až o 500 ml/den.<sup>13</sup> Jelikož byla tato terapie našim pacientům nasazována v čase absence klinických známek objemového přetížení, byla zároveň mírně redukována i dávka kličkového diuretika. V průměru se jednalo o redukci o 20 mg furosemidu/den. Do první kontroly došlo pouze u jednoho pacienta k návratu k původní dávce furosemidu z důvodu recidivy otoků dolních končetin. Racionální redukce dávky kličkového diuretika v čase nasazování gliflozinů u euvolemických pacientů by tedy mohla vést k omezení rozsahu iniciačního poklesu eGFR.

**Tabulka 1 – Vybrané průměrné vstupní hodnoty u jednotlivých skupin pacientů dělených dle renálních funkcí a jejich průměrné změny při další kontrole**

eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Před zahájením podávání gliflozinu			Kontrola po zahájení podávání gliflozinu			Průměrné změny při další kontrole (medián 7,5 týdne)		
	K (mmol/l)	Kreatinin (μmol/l)	eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	K (mmol/l)	Kreatinin (μmol/l)	eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	K (mmol/l)	Kreatinin (μmol/l)	eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
> 90 (n = 15)	4,60	72,1	90,0	4,47	77,4	89,6	0,01	5,3	–0,40
60–90 (n = 21)	4,37	88,4	72,6	4,65	103,2	66,6	0,28	14,8	–6,00
30–60 (n = 19)	4,56	122,7	48,0	4,67	123,2	50,4	0,11	0,5	2,40
< 30 (n = 1)	4,70	238,0	22,8	4,66	210,0	25,2	–0,04	–28,0	2,40

eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace.

## Glifloziny a chronická renální insuficience

Nefroprotektivní efekt dapagliflozinu a empagliflozinu byl zkoumán i ve studiích přímo dedikovaných chronické renální insuficienci, a to opět nezávisle na přítomnosti diabetes mellitus 2. typu ve studijní populaci (obr. 3). Jejich bezpečnost byla potvrzena i u pokročilé renální insuficience stadia G3b–4 dle KDIGO,<sup>14</sup> kdy hranice eGFR pro jejich nasazení v případě srdečního selhání je u empagliflozinu 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a dapagliflozinu 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Studie DAPA-CKD<sup>15</sup> randomizovala pacienty s eGFR 25–75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, z nichž > 97 % bylo léčeno ACEI či ARB (průměrně 31 % ACEI a 66 % ARB). Ve skupině pacientů léčených dapagliflozinem došlo k signifikantnímu snížení výskytu kombinovaného primárního cílového ukazatele (pokles eGFR o 50 %, zahájení dialýzy, transplantace ledviny, pokles eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> či úmrtí z renálních nebo kardiovaskulárních příčin) a tento benefit byl pozorován i napříč jednotlivými subpopulacemi. S ohledem na jednoznačný klinický benefit podávání dapagliflozinu byla tato studie předčasně ukončena. Stran nežádoucích účinků zůstal bezpečnostní profil dapagliflozinu prakticky beze změny oproti již známým výsledkům předchozích studií.

Nedávno probíhající studie s empagliflozinem (EMPA-KIDNEY) byla v březnu 2022 taktéž předčasně ukončena pro jednoznačný klinický benefit. Tato data prozatím publikována nebyla.

## Závěr

Dapagliflozin a empagliflozin patří k nejnovějším přírůstkům v terapii srdečního selhání jako součást základní léčby, která přináší redukci rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin a redukci rizika hospitalizace pro srdeční selhání. Obdobně jako ostatním základním lékovým skupinám v terapii HFrEF náleží i gliflozinům dle posledních doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2021 třída doporučení I.<sup>1</sup> Nepopíratelný zůstává i jejich nefroprotektivní efekt, kdy i navzdory známému iniciačnímu poklesu v hodnotě eGFR při zahájení této terapie z dlouhodobého hlediska v porovnání s placebem pokles eGFR signifikantně zpomalují.

Empagliflozin je po schválení Evropské lékové agentury prvním gliflozinem s indikací léčby u srdečního selhání bez ohledu na hodnotu EF LK. Výsledek studie EMPEROR-PRESERVED<sup>11</sup> zohlednily už i doporučené postupy American College of Cardiology (ACC) z roku 2022, kdy třída doporučení pro nasazení gliflozinu v případě srdečního selhání se zachovanou a mírně sníženou EF LK je 2a.<sup>14</sup>

Dapagliflozin je zase prvním z gliflozinů se samostatnou indikací léčby u pacientů s chronickou renální insu-

ficiencí s eGFR 25–75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> při současné léčbě ACEI nebo ARB nebo v případě, že je tato léčba kontraindikována. S ohledem na výsledek studie DELIVER<sup>12</sup> lze v brzké době očekávat rozšíření indikačního spektra v rámci srdečního selhání i u dapagliflozinu.

## Literatura

- McDonagh T, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726.
- Špinar J, Špinarová L, Vítovc J. Patofyziologie, příčiny a epidemiologie chronického srdečního selhání. *Vnitr Lek* 2018;64:834–838.
- Bui AL, Horwich TB, Fonarow G. Epidemiology and Risk Profile of Heart Failure. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:30–41.
- Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150.
- Silverberg D, Wexler D, Blum M, et al. The association between congestive heart failure and chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:163–170.
- 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;373:2117–2128.
- 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;380:347–357.
- Fonseca-Correa JI, Correa-Rotter R. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Mechanisms of Action: A Review. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:777861.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413–1424.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451–1461.
- Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail* 2021;23:1217–1225.
- Mordi NA, Mordi IR, Singh JS, et al. Renal and Cardiovascular Effects of SGLT2 Inhibition in Combination With Loop Diuretics in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Heart Failure: The REDEDE-CHF Trial. *Circulation* 2020;142:1713–1724.
- Heidenreich P, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:e263–e421.
- Cherney DZI, Verma S. DAPA-CKD: The Beginning of a New Era in Renal Protection. *JACC Basic Transl Sci* 2021;6:74–77.