

# Kardiorenální syndrom a glifloziny

## Cardiorenal syndrome and gliflozins

Alena Šmahelová

III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

✉ doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D. | smahelov@lfhk.cuni.cz | www.fnhk.cz

Doručené do redakce 17. 9. 2019

Prijaté po recenzii 20. 10. 2019

### Abstrakt

Inhibitory SGLT2 – glifloziny – jsou novou skupinou antidiabetik, jejichž účinek není závislý na inzulinu. Velké randomizované klinické studie s dapagliflozinem, empagliflozinem a kanagliflozinem nejen potvrdily jejich kardiovaskulární bezpečnost, ale prokázaly i řadu významných benefitů. V současnosti je zdůrazňován jejich význam i v primární prevenci kardiorenálního postižení a změna jejich pozice v současných doporučeních pro léčbu diabetu 2. typu. Důležité je proto včasné zařazení do léčby diabetiků 2. typu, kteří mají častěji problém s kardiorenálním syndromem, aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním, renálním postižením a zvýšeným rizikem srdečního selhání.

**Klíčová slova:** diabetes 2. typu – glifloziny – kardiorenální syndrom – klinické studie

### Abstract

SGLT2 inhibitors – gliflozins – are a new class of antidiabetic agents whose effect is not insulin dependent. Large randomized clinical trials with dapagliflozin, empagliflozin and canagliflozin have not only confirmed their cardiovascular safety, but have also shown a number of significant benefits. At present also their importance in primary prevention of cardiorenal disorders and the change of their position in current recommendations for the treatment of type 2 diabetes are emphasized. Therefore their early inclusion in the treatment of type 2 diabetic patients is important as they are more likely to have problems with cardiorenal syndrome, atherosclerotic cardiovascular disease, renal impairment and an increased risk of heart failure.

**Klíčová slova:** – cardiorenal syndrome – clinical studies – gliflozins – type 2 diabetes

### Úvod

Kardiovaskulární komplikace jsou u diabetiků pořád častější (32 %), stále jim významně zkracují život (srdeční infarkt, CMP, srdeční a ledvinné selhání) a jsou příčinou úmrtí každého druhého diabetika [1]. Znamé, ale klinicky stále nikoli vždy dostatečně vnímané a adekvátně posuzované, diagnostikované a léčené je propojení kardiálního a renálního systému – kardiorenální syndrom [2]. Akutní i chronické změny v jednom orgánu indukují změny v orgánu druhém. Předpokládá se, že dysfunkce endotelu může vést k současnému poškození renálního a kardiálního. Etiologie je multifaktoriální (hemodynamické změny, humorální a metabolické faktory, oxidativní stres). Progresivní skleróza či fibróza a proteinurie je u diabetu spíše důsledkem zvýšené aktivity transformovaného růstového faktoru beta systému a cévních endoteliálních růstových faktorů. Chronické změny srdeční funkce vedou k poškození ledvinné funkce a naopak.

Nejčastější příčinou smrti u diabetiků s terminálním selháním funkce ledvin je smrt z kardiovaskulárních příčin [3].

### Týmová mezioborová péče o diabetika 2. typu

Dnes víme, že je nezbytné, aby bylo kardiální a ledvinné onemocnění u diabetiků sledováno a léčeno společně. Diabetolog řeší od diagnózy diabetu prioritně hyperglykémii a včasnou a dostatečnou korekci hyperglykémie provádí současně prevenci kardiálního i renálního postižení. Dále má ve své péči i diabetiky s chronickým srdečním anebo renálním selháním, u kterých pečuje o kompenzaci diabetu. Kardiolog a nefrolog jsou specialisté, kteří léčí komplikace diabetu. V současné době se pozornost soustřeďuje především na prevenci komplikací diabetu a rovněž i na prevenci progresu již stávajících komplikací (schéma 1).

K tomu jsou optimální antidiabetika s tzv. komplexním účinkem (ovlivnění hyperglykemie a známých KV-rizikových faktorů) a současně i s preventivním a protektivním kardiorenálním efektem (dle výsledků klinických studií). Zatím poslední skupinou z nových antidiabetik uvedených na trh jsou inhibitory SGLT2 – gliflozinů (u nás dapagliflozin, empagliflozin, kanagliflozin). Kanagliflozin má současně i inhibiční účinek na SGLT1. Tyto léky jsou dnes v centru zájmu diabetologů, kardiologů a nefrologů. Jejich žádoucí efekt na rizikové KV-faktory spočívá především v korekci hyperglykemie bez rizika hypoglykemie, napomáhání redukci hmotnosti a snížení krevního tlaku. Ukázalo se však, že kromě těchto efektů mají glifloziny další důležité kardiorenální aspekty.

### Kardiorenální efekty gliflozinů

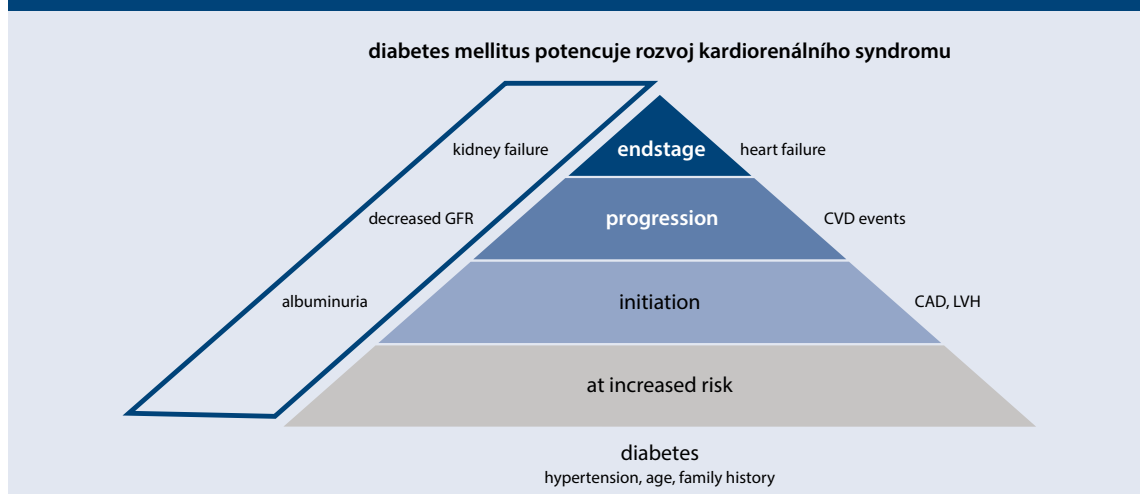
Jako první byl do klinické praxe zaveden dapagliflozin, praktické zkušenosti s ním jsou tak nejdelší a je v celosvětovém kontextu dosud nejvíce používaným gliflozinem. Výsledky dlouhodobé KV bezpečnostní studie DECLARE s ním byly zveřejněny až v listopadu 2018, po skutečně 5letém sledování KV a renálních efektů. Studie DECLARE s dapagliflozinem se od dříve uzavřených bezpečnostních KV-studií – EMPAREG-OUTCOME (empagliflozin) a CANVAS (kanagliflozin) – liší nejen délkou trvání, ale i největším počtem zařazených pacientů (17 160 diabetiků 2. typu) a také jejich charakteristikou. Většina pacientů neměla ještě KV-komplikace, byla tedy ve stadiu primární KV-prevence a odpovídala tak typickému diabetikovi 2. typu v běžné praxi [4]. Podobně jako předchozí studie s empagliflozinem a kanagliflozinem potvrdila KV-bezpečnost i u dapagliflozinu. Sumární výskyt KV-úmrtní nebo hospitalizace pro srdeční selhání byl při léčbě dapagliflozinem významně nižší. Podle subanalýzy je tento efekt výrazný (včetně snížení MACE – Major Adverse Cardiac Events) zejména u diabetiků, kteří prodělali srdeční infarkt, a podobně to platí i pro srdeční selhání. Přestože 2 třetiny pacientů v DECLARE byly

v primární prevenci, protektivní KV-efekt včetně srdeční funkce je markantní. KV a celková mortalita je při medikaci dapagliflozinem zřetelně nižší i u pacientů po prodělaném infarktu myokardu, srdečním selhání a s nižší ejekční frakcí. Příznivý KV-efekt byl tedy jasně potvrzen kromě u kanagliflozinu a empagliflozinu i u dapagliflozinu.

Všechny glifloziny snižují u diabetiků 2. typu také celkové riziko chronického onemocnění ledvin bez ohledu na aktuální renální funkci [5]. Zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin a ztráty jejich funkce bylo prokázáno u empagliflozinu [6] a kanagliflozinu [7]. Subanalýza DECLARE potvrdila, že dapagliflozin zpomaluje zhoršení renálních funkcí nejen v sekundární, ale i v primární prevenci. Glomerulární filtrace 90 ml za minutu je považována za normální. U diabetika 2. typu ale může být tato hodnota již časným projevem incipientní alterace renální funkce. Zde byl protektivní renální efekt jasně potvrzen u dapagliflozinu ve studii DECLARE (střední hodnota glomerulární filtrace 85 ml za minutu).

Dnes je tedy jasné, že glifloziny jsou významným preventivním faktorem rozvoje srdečního selhání u diabetiků 2. typu. Jsou efektivní i u diabetiků 2. typu s již přítomným srdečním selháním. Výsledek klinické studie DAPA-HF ukazuje, že mohou být použity i pro léčbu srdečního selhání u nediabetiků se srdečním selháním [8]. Do studie byli zařazení pacienti z celého světa. Všichni trpěli selháváním srdce a měli sníženou ejekční frakci (symptomy srdečního selhání: EF ≤ 40 %, hodnota NT-proBPN 600 pg/ml). Polovině pacientů byl přidán k jejich dosavadní medikaci dapagliflozin, druhá polovina dapagliflozin nedostávala. Skoro všichni (93 %, resp. 94 %) pacienti byli léčeni současně diuretiky. 45 % pacientů v porovnávaných skupinách byli diabetici 2. typu. Jejich antidiabetická medikace (včetně inzulínu) nebyla změněna a bylo ji možno bez omezení intenzifikovat. Dapagliflozin prokazatelně snížil riziko zhoršení

**Schéma 1 | Diabetes mellitus potencuje rozvoj kardiorenálního syndromu. Upraveno podle [13]**



srdečního selhání (a zlepšil jeho symptomy) a KV-smrti. Podstatně – tedy klinicky významně se snížila nutnost hospitalizace pro srdeční selhání a riziko KV-smrti v celé populaci pacientů, tedy i u nediabetiků. Příznivý účinek gliflozinů u pacientů se srdečním selháváním a sníženou ejekční frakcí je vysvětlován řadou mechanismů (diuretický – hemodynamický efekt, ovlivnění metabolismu myokardu). Předpokládá se možný přesun tekutiny hlavně z intersticia a snížení intravaskulárního volumu, je diskutována i možnost navození ketogeneze se zvýšenou hladinou beta-hydroxybutyrátu jako alternativního energetického substrátu pro myokard.

Ve studii DAPA-HF dapagliflozin významně příznivě ovlivnil i progresi zhoršení renálních funkcí: HR 0,71 (0,44, 1,16);  $p = 0,17$ , definovaných jako pokles GRF o  $\geq 50\%$  a terminální fáze s eGRF  $< 15$  ml za minutu, nutnost zahájení dialyzační nebo transplantace léčby nebo smrt [9]. Připomeňme, že nejčastější příčinou smrti u diabetiků s terminálním selháním funkce ledvin je smrt z KV-příčin.

### Zásady správného klinického přístupu k diabetikovi 2. typu

Pacient s diabetem 2. typu musí být klinicky vždy posuzován komplexně (stadium diabetu, typ léčby, stav kardiovaskulárního systému, stav ledvinných funkcí a další komplikace). Při volbě optimální farmakologické léčby je tedy ve hře mnoho proměnných. Tento fakt již zčásti reflektuje nově navržený postup pro léčbu diabetu 2. typu (schéma 2) [10]. Jedním z vodítek je odlišení primární a sekundární KV-prevence a stav renálních funkcí [11]. V letošním roce bylo zveřejněno nové schéma postupu při medikamentósní léčbě diabetika 2. typu, navržené ESC a EASD. Zvýšené riziko srdečního selhání u diabetiků 2. typu posouvá glifloziny dokonce na pozici prvního léku při zahajování léčby diabetu 2. typu. Glifloziny jsou ovšem stále ještě primárně antidiabetické, tedy antihyperglykemické léky. Nepochybně mají dnes ale důležité místo v kombinaci s met-

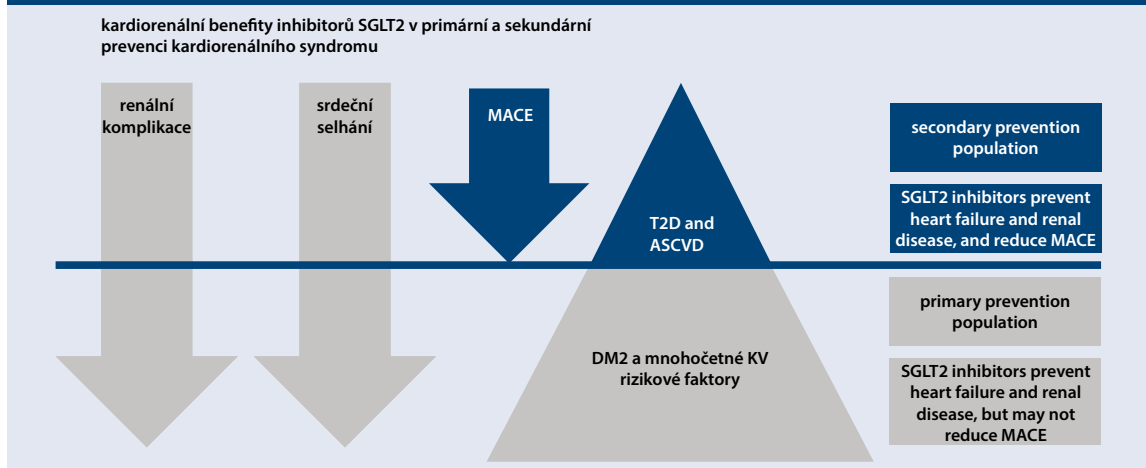
forminem, a to zejména u pacientů s hypertenzí, dyslipidemií, nadváhou nebo obezitou a stejně tak u diabetiků s chronickým renálním onemocněním.

K uplatnění protektivního KV a renálního efektu gliflozinů je ale nutné jejich včasné zařazení do antidiabetické léčby. Je pozdě zahajovat léčbu glifloziny až v době, kdy se známky chronického renálního onemocnění a srdečního selhání projeví klinicky. Dnes považujeme protektivní efekt gliflozinů na výskyt KV-smrti, infarktu myokardu, mozkové mrtvice, srdečního selhání a renálního poškození za potvrzený. Glifloziny zaujmají v současné nabídce antidiabetiků významné místo a tomu by také měla odpovídat běžná klinická praxe.

### Závěr

Zlatým standardem pro stanovení jasných konečných důkazů o benefitu léku jsou dnes randomizované klinické studie. Vzhledem k heterogenitě zařazovaných diabetiků 2. typu i mírně odlišných primárních a sekundárních cílů klinických studií odpovídají běžné klinické praxi více profily pacientů v observačních studiích. Většina diabetiků (skoro 90 %), hodnocených například ve velké observační studii CVD-REAL, dosud neprodělala kardiovaskulární příhodu [12]. Observační studie jsou klíčové pro pochopení efektivity v klinické praxi, tedy i u pacientů, kteří nebyli zařazeni do randomizovaných klinických studií, a ukazují cestu, jak přenést poznatky z randomizovaných klinických studií do denní praxe. CVD-REAL a rovněž subanalýzy randomizovaných studií ukázaly, že glifloziny mohou být velmi důležité už v časných stadiích diabetu 2. typu, tedy již v primární kardio-renální prevenci. Hlavní výsledky klinických studií s jednotlivými zástupci gliflozinů jsou prakticky shodné – to znamená jasný kardio-renální příznivý efekt, což svědčí spíše pro tzv. class efekt těchto léků. Dnes už byl u gliflozinů prezentován příznivý vliv na srdeční selháváním i u nediabetiků. Z hlediska prevence a příznivého ovlivnění případné progresy kardi-

Obr. 2 | Kardio-renální benefity SGLT2i v primární a sekundární prevenci kardio-renálního syndromu. Upraveno podle [5]



orenálního selhání se dnes jeví glifloziny jako efektivní léky, zejména ve stadiu primární kardiorenální prevence. Proto je tak důležité zařadit je do léčby diabetiků 2. typu co nejdříve.

## Literatura

1. Einarson TR, Acs A, Ludwig C et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1): 83. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>>.
2. Ronco C, Haapio M, House AA et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(19): 1527-1539. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.051>>.
3. Dalrymple LS, Katz R, Kestenbaum B et al. Chronic kidney disease and the risk of end-stage renal disease versus death. *J Gen Intern Med* 2011; 26(4): 379-385. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11606-010-1511-x>>.
4. Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP et al. DECLARETIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(5): 1102-1120. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13217>>.
5. 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)>.
6. Wanner C, Inzucchi SC, Lachin JM et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 323-334. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>>.
7. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. 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>>.
8. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE et al. 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/ehfj.1432>>.
9. McMurray J. Presentation at European Society of Cardiology Congress. September 1, 2019; Paris, France (ústní sdělení).
10. [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>>.
11. Verma S, Jüni P, Mazer D. Pump, pipes, and filter: do SGLT2 inhibitors cover it all? *Lancet* 2019; 393(10166):3-5. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32824-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32824-1)>.
12. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ et al. [CVD-REAL Investigators and Study Group]. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017; 136(3):249-259. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190>>.
13. The National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. 2007. Dostupné z: <[https://kidneyfoundation.cachefly.net/professionals/KDOQI/guideline\\_diabetes/background.htm](https://kidneyfoundation.cachefly.net/professionals/KDOQI/guideline_diabetes/background.htm)>.