

doi: 10.3897/bgcardio.27.e70144

НОВИТЕ ГЛЮКОЗОПОНИЖАВАЩИ ЛЕКАРСТВА ПРИ БОЛНИТЕ СЪС СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ И ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Пл. Гацов

Медицински университет – Плевен

NEW GLUCOSE-LOWERING DRUGS IN PATIENTS WITH HEART FAILURE AND DIABETES

Pl. Gatzov

Medical University – Pleven

Резюме. Съречно-съдовите заболявания са една от основните причини за смъртност за страните от Европа и Северна Америка. Съречната недостатъчност (СН) и захарният диабет (ЗД) са широко разпространени заболявания, които стават по-чести със застаряването на населението в тези региони. Алгоритъмът за лечение на СН през последните 2 десетилетия включи няколко нови медикамента. SGLT-2-инхибиторите (дапаглифлозин, емпаглифлозин и канаглифлозин) са нов клас противодиабетни лекарства, които имат положителен ефект върху съречно-съдовите усложнения при болните както със, така и без ЗД. Основните проучвания, използващи тези медикаменти при тази група болни, както и някои от вероятните механизми, отговорни за техните ефекти, са обект на обзора.

Ключови думи: съречна недостатъчност, съречно-съдови усложнения, SGLT-2 инхибитори

Адрес за кореспонденция: Проф. Пл. Гацов, дмн, Медицински университет – Плевен, Ул. „Кл. Охридски“, № 1, 5800 Плевен, Моб. тел.: 0887 487 393, e-mail: plamengatzov@yahoo.com

Abstract. The cardiovascular diseases are one of the main causes of mortality in the countries of Europe and North America. The heart failure (HF) and diabetes mellitus (DM) are widely spread diseases that become more frequent with the population aging in those regions. The algorithm of HF treatment in the last two decades includes several new medications. The SGLT-2 inhibitors (dapagliflozin, empagliflozin and canagliflozin) are new class anti diabetic medications which have positive effect on cardiovascular complications in patients with and without DB. The main trials using those medications in this group of patients and the most probable mechanisms, responsible for their effects, are the topic of this review.

Key words: heart failure, cardio vascular complications, SGLT-2 inhibitors

Address for correspondence: Prof. Pl. Gatzov, MD, PhD, DSc. Medical University, 1, Kl. Ohridski Str., BG – 5800 Pleven, Mob: +359 887 48 393, e-mail: plamengatzov@yahoo.com

Увод

Съречната недостатъчност (СН) е клиничен синдром, който е резултат, крайна фаза, на множество сърдечни заболявания и предразполагащи фактори. В своето развитие тя довежда до трайно ограничаване на физическите възможности и скъсява живота на болните. През годините СН претърпя

множество определения и класификации. Проблемите със създаването на определение се дължат на необходимостта, от една страна, то да бъде точно и кратко, а от друга – да бъде по възможност всеобхватно, т.е. да дава представа за всички различни проявления на заболяването. Класификациите се основават на различни разделящи критерии, поставен в тяхната основа. Например в зависимост от

клиничните прояви СН може да бъде застойна или хиподебитна, в зависимост от увредената сърдечна структура – левостранна или десностранна, от стойността на фракцията на изтласкване, на лявата камера (ФИЛК) – със запазена, понижена, или „гранична“, и т.н. Качествата на една класификация, освен точност, краткост и всеобхватност (очевидна е необходимостта от известен компромис по отношение на всеки от тези показатели), трябва да включват и известна непроменимост във времето. Последното универсално определение и класификация, предложени от американската, европейската и японската асоциация по сърдечна недостатъчност, имат претенциите да са достатъчно изчерпателни и съобразени със съвременните достижения на науката [1]. Времето ще покаже доколко притежават и последното необходимо качество – трайност. СН е прогресиращо състояние и периоди на относителна стабилизация се редуват с такива на обостряния, налагащи хоспитализация [2-6]. Патофизиологичните механизми, включени в развитието на синдрома, са много, като една част са интракардиални и включват увеличаване на интрамиокардния стрес, фиброза, кардиомиоцитна хипертрофия, нарушена циркулация на вътреклетъчния калций и миоцитна апоптоза. Екстракардиалните включват активиране на симпатиковата и на системата ренин-ангиотензин-алдостерон. Като компенсаторен механизъм се активира системата на натриуретичните пептиди (Nasrien, 2016).

ЛЕЧЕНИЕ НА СЪРДЕЧНАТА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Според последното европейско ръководство за диагностика и лечение на острата и хроничната сърдечна недостатъчност от 2016 г. [5] терапевтичният подход при болни със симптоми на СН и данни за понижена ФИЛК от ехокардиографията се подчинява на последователност на включване на отделните групи медикаменти в зависимост от повлияването или не на заболяването. Първата стъпка след поставянето на диагнозата е прилагане на АСЕ инхибитори и бета-блокери в нарастващи дози до достигане на терапевтичен ефект и/или достигане на дозировките, доказали своята ефективност в големите рандомизирани проучвания. Ако въпреки това болните все още имат оплаквания (и ФИЛК $\leq 35\%$), към терапията се добавя минералкортикоиден антагонист и ако и това не е достатъчно, при болните, понасящи АСЕИ/АРБ, се препоръчва включване на комбинацията неприлизинов инхибитор + АРБ (ARNI). Прави се оценка за необходимостта от ресинхронизираща терапия, а при сърдечна честота над 70 уд./min – от ивабрадин. Следващата стъпка

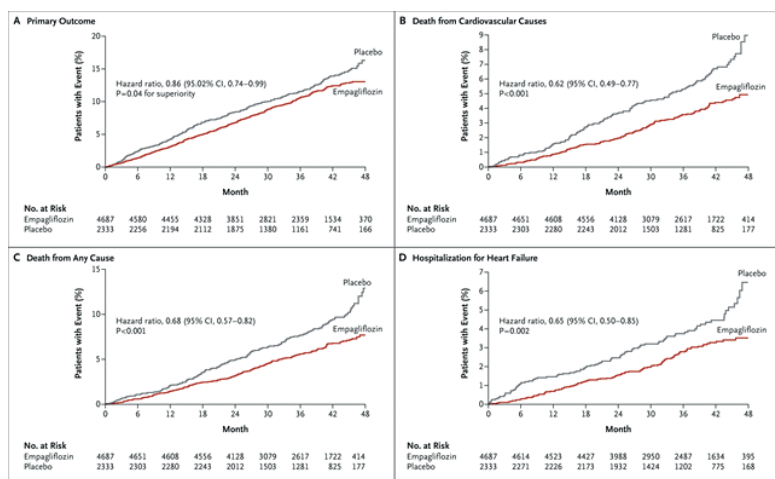
при неповлияване на симптомите е включване на болния в програма за левокамерни подпомагащи устройства или сърдечна трансплантация. Поради доказания постоянен риск от внезапна сърдечна смърт (ВСС), при болните с понижена ФИЛК влиза в съображение имплантирането на кардиовертер-дефибрилатор. Диуретиците и някои вазодилататори остават неотменима част от лечението на болните със застойна СН. Този алгоритъм, въпреки че е логичен и подкрепен от медицината на доказателствата, далеч не винаги се спазва в клиничната практика. Въз основа на собствени предпочитания на лекаря и пациента, индивидуалният подход често е различен от преставения в ръководствата. Освен това постоянно се появяват доказателства за ефективност на нови групи медикаменти. Такава група са лекарствата, блокиращи натриево-глюкозния котранспортер рецептор-2 – SGLT-2 (sodium-glucose co-transporter 2).

SGLT-2 ИНХИБИТОРИ

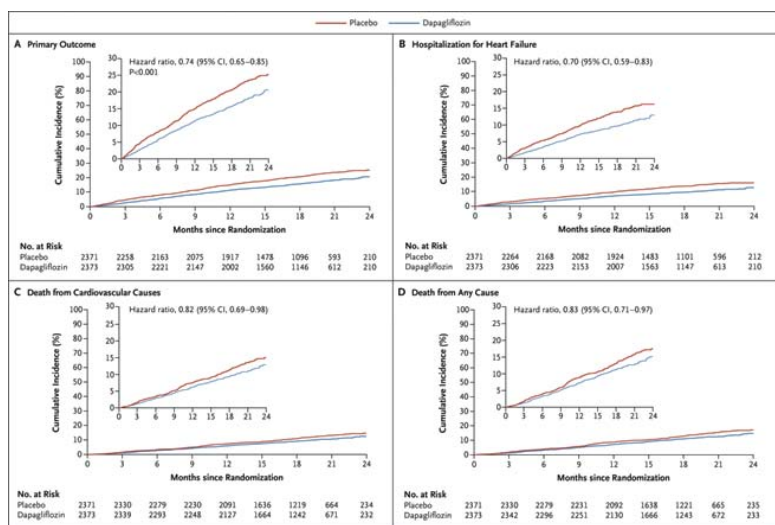
SGLT-2 инхибиторите са нов клас медикаменти, чийто механизъм на действие е блокиране на реабсорбцията на глюкоза в бъбречните каналчета, посредством възпрепятстване функцията на натриево-глюкозния котранспортер рецептор-2. Това тяхно действие става в проксималните извити каналчета, където глюкозата бива реабсорбирана от първичната урина обратно в съдовото русло [7, 8]. Докато SGLT-1 рецепторите, действащи в същите каналчета, са отговорни само за 10% от реабсорбцията на глюкоза, то SGLT-2 отговарят за 90% от нея [9, 10]. Медикаментите от тази група понижават значително (до над 4 пъти) нормалния глюкозуричен праг на бъбреците. При болните със ЗД този праг маладаптивно може да е повишен и по този начин допълнително да повишава серумните нива на глюкозата [11, 12]. Ниски прагове на глюкозурия се срещат като генетичен дефект при хора без активни SGLT-2 рецептори. Тези хора имат глюкозурия и при нормални стойности на кръвната захар. Най-известните представители на групата са дапаглифлозин, емпаглифлозин и канаглифлозин. Техния глюкозо-понижаващ ефект е доказан в множество проучвания [13, 14] и те са включени в терапията на болните със захарен диабет тип 2. Освен този основен ефект, благодарение на основното си действие – засилване на глюкозурията и диурезата, те действат хипотонично. Също така водят до намаляване на телесното тегло, понижават стойностите на триглицеридите и пикочната киселина [15-17]. По-късно и до някаква степен изненадващо се оказва, че те имат и положителен ефект върху болните със СН и ЗД, като този ефект се изразява както в намаляване на рехоспитализациите, така и на смъртността. В проучването

EMPA-REG OUTCOME 7020 пациенти със ЗД и висок сърдечно-съдов риск са рандомизирани в три групи: получаващи 10 mg **емпаглифлозин**, 25 mg емпаглифлозин или плацебо. Сборната крайна точка е смърт по сърдечно-съдова причина, нефатален миокарден инфаркт и нефатален мозъчен инсулт. Средното проследяване е за малко повече от 3 години [18]. Авторите установяват статистически значимо намаление с 24% на сборната крайна точка при лекуваните с емпаглифлозин, спрямо плацебо (фиг. 1). Също така сигнификантно намаляват смъртността по сърдечно-съдови причини (38%), хоспитализациите по повод СН (32%) и смъртността по каквато и да било причина (35%). Авторите заключават, че при болните със ЗД 2 и висок сърдечно-съдов риск, лекувани с емпаглифлозин, се регистрира значително по-ниска смъртност по каквато и било причина и нежелани събития, представени като първична крайна точка на проучването, отколкото при тези, които не получават медикамента. Като нежелан ефект в групата с емпаглифлозин има повече случаи на урогенитални инфекции.

В проучването DAPA-HF 4744 болни със СН II-IV ФК по NYHA и ФИЛК $\leq 40\%$ са рандомизирани в две групи: изследвана група на терапия с дапаглифлозин 10 mg дневно и плацебо-група. Сборната крайна точка е влошаване на СН и сърдечно-съдова смърт. Средното проследяване е за 18,2 месеца. В края на периода изследователите установяват с 26% по-малко болни, достигнали сборната крайна точка, в групата с дапаглифлозин в сравнение с контролите, разлика, която е статистически значима [19]. Случаите на влошаване на СН са с 30% по-малко, а тези на сърдечно-съдова и смърт по всякаква причина, съответно с 18 и 17% от контролната група (фиг. 2). Нежеланите събития на се различават значимо в двете групи. Авторите стигат до заключението, че при болните със СН с намалена ФИЛК приложението на дапаглифлозин води да значима редукция на случаите на влошаване на СН и сърдечно-съдова смърт, като тази находка важи както за болните със, така и без ЗД.



Фиг. 1. Влияние на лечението с емпаглифлозин върху сърдечно-съдовите усложнения при болните със ЗД 2 и висок сърдечно-съдови риск. Резултати от проучването EMPA-REG OUTCOME (по Zinman и сътр., 2015)



Фиг. 2. Влияние на лечението с дапаглифлозин върху сърдечно-съдовите усложнения при болни със и без ЗД 2. Данни от проучването DAPA-HF (по McMurry и сътр., 2019)

В проучвания с друг SGLT-2 инхибитор – канаглифлозин, изследователите установяват подобни ефекти върху сърдечно-съдовите усложнения (програма CANVAS) [20]. Те анализират резултатите от 2 рандомизирани проучвания с общо 10 142 болни със ЗД тип 2 и висок сърдечно-съдов риск, рандомизирани за лечение с канаглифлозин или плацебо. Проследяването е средно за 188,2 седмици. Сборната крайна точка е сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт и нефатален инсулт. Откриват сигнификантно по-малко случаи на първична крайна точка с 14% при болните, лекувани с канаглифлозин, в сравнение с плацебо (фиг. 3). Отбелязва се подобряване на бъбречната функция с намаление на албуминурията и забавяне прогресията на бъбречната недостатъчност. От нежеланите странични явления, при болните, лекувани с канаглифлозин, се налагат повече тарзални и пръстови ампутации.

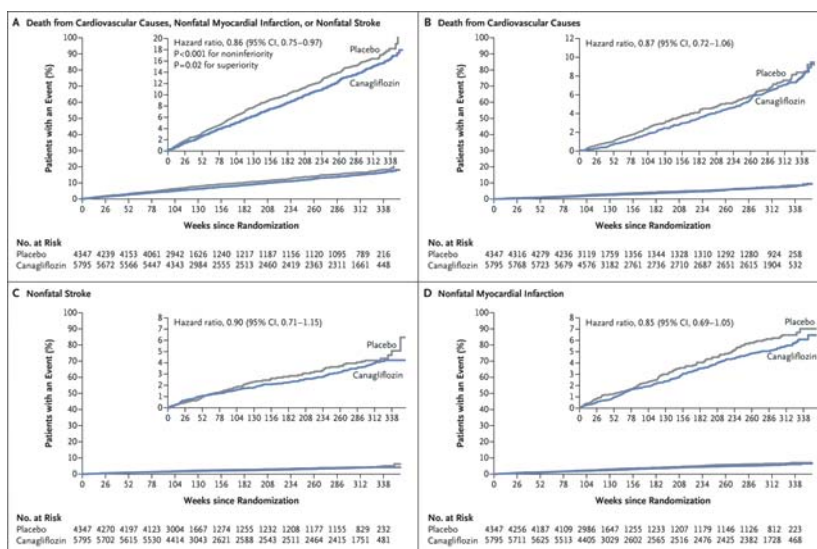
ВЪЗМОЖНИ МЕХАНИЗМИ ЗА ПРЕВАНТИВНИТЕ ЕФЕКТИ НА SGLT-2 ИНХИБИТОРИТЕ ВЪРХУ СЪРДЕЧНО-СЪДОВИТЕ УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ БОЛНИТЕ СЪС СН И ЗД

Тези находки, които не важат за останалите антидиабетни лекарства и диуретиците, поставят въпроса за допълнителни механизми, по които SGLT-2 инхибиторите осъществяват своите благоприятни действия върху болните със сърдечно-съдови заболявания. Използваните до този момент противодиабетни средства имат или индиферент-

но, или негативно отношение към сърдечно-съдовата смъртност. Съществуват множество вероятни механизми за осъществяването на този ефект на SGLT-2 инхибиторите. Те не са напълно изяснени. Показаното намаление на сърдечно-съдовите усложнения и при хора, които нямат ЗД, означава благоприятен механизъм, извън понижаването на стойностите на кръвната захар и нормализирането на нивата на гликирания хемоглобин. Нещо повече, нежеланите усложнения като хипогликемия и кетоацидоза възникват само при болните със ЗД. Един от механизмите може да е потискането на натриево-водородната размяна в кардиомиоцитите, което води до намаляване на миокардната фиброза, хипертрофия и задържане понижаването на систолната функция [21-23]. При болните, лекувани с SGLT-2 инхибитори, липсват неблагоприятни ефекти върху бъбречната функция и болните на дапаглифлозин имат значимо по-малко усложнения от тази система, от тези на плацебо [19]. Освен чисто хемодинамичното отбременяване, редица изследвания показват техния антиоксидативен и противовъзпалителен ефект [24, 25]. На тази база те могат да имат и също така и антиатерогенен ефект [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

SGLT-2 – инхибиторите са нов клас антидиабетни медикаменти, чието действие се изразява в блокиране на реабсорбцията на глюкоза в проксималните извити бъбречни каналчета, което води до глюкозурия, понижение в нивата на кръвната захар и гликирания хемоглобин. Проучва-



Фиг. 3. Влияние на лечението с канаглифлозин върху сърдечно-съдовите усложнения при болни със ЗД 2 и висок сърдечно-съдов риск (по Neal, 2017)

нията показват, че освен този основен ефект, те демонстрират кардиопротективни ефекти и водят до намаляване на сърдечно-съдовите усложнения при болните както със, така и без ЗД. Тези техни качества ще ги направят важен елемент от лечението на болните със сърдечно-съдови заболявания и по-специално със СН.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Bozkurt B, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure. A report of Heart Failure Society of America, European Heart Failure Association and Japanese Heart Failure Society. *J Heart Failure*, 2021 (article in press).
2. Гацов П. Хронична (левостранна) сърдечна недостатъчност. В: Болести на сърдечно-съдовата система. Под ред. на Мл. Григоров. ЦМБ, МУ – София 2017, 58-61.
3. Gheorghiade M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in Acute Heart Failure Syndromes: An Essential Target of Evaluation and Treatment. *Am J Med* 2006;119(12), Supplement 1, S3-S10.
4. Commury N, Coelling T, Hummel S. The impact of prior heart failure hospitalizations on long-term mortality differs by baseline risk of death. *Am J Med*, 2011, 125(2), 209E9-209E15.
5. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. Epub 2016 May 20.
6. Sabbah H. Silent disease progression in clinically stable heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017;19(4):469-478. doi: 10.1002/ejhf.705. Epub 2016 Dec 14
7. Shubrook JH, Bokaie BB, Adkins SE. Empagliflozin in the treatment of type 2 diabetes: evidence to date. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 9:5793-803.
8. Triplitt C, Cornell S. Canagliflozin Treatment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2015; 8:73-81.
9. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015; 75(1):33-59.
10. Fioretto P, Giaccari A, Sesti G. Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 14():142
11. Moses RG, Colagiuri S, Pollock C. SGLT2 inhibitors: New medicines for addressing unmet needs in type 2 diabetes. *Australas Med J*. 2014; 7(10):405-15.
12. Desouza CV, Gupta N, Patel A. Cardiometabolic Effects of a New Class of Antidiabetic Agents. *Clin Ther*. 2015; 37(6):1178-94.
13. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*, 2010; 33(10), 2217-2224.
14. Ji L, Ma J, Li H et al. Dapagliflozin as monotherapy in drug-naive asian patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, blinded, prospective phase III study. *Clin Therapeutics*, 2014; 36(1), 84.e9-100.e9.
15. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Intl*, 2014; 85(4), 962-971.
16. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2012; 97(3), 1020-1031.
17. Nagata T, Fukuzawa T, Takeda M et al. Tofogliflozin, a novel sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, improves renal and pancreatic function in db/db mice. *Br J Pharmacol*, 2013; 170(3), 519-531.
18. Zinman B, Wanner K, Lachin J, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 73:2117-2128, DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
19. McMurry J, Solomon S, Emzucchi S, et Al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 81:1995-2008 DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
20. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657.
21. Packer M, Anker SD, Butler et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol* 2017;2:1025-1029.
22. Verma S, McMurray JVV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018;61:2108-2117.
23. Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, et al. Improvement in cardiovascular outcomes with empagliflozin is independent of glycaemic control. *Circulation* 2018;138:1904-1907.
24. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M et al. Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice. *Eur J Pharmacol*, 2013; 715(1-3), 246-255.
25. Cherney D, Perkins B, Soleymanlou N et al., The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardio Diabetol*, 2014; 13(1), article 28.
26. Weiling L, Xinshou O, Xiaotian L, et al. The SGLT-2 Inhibitor Dapagliflozin Has a Therapeutic Effect on Atherosclerosis in Diabetic ApoE^{-/-} Mice. *Mediators of inflammation*. Volume 2016 |Article D 6305735 | <https://doi.org/10.1155/2016/6305735>