

# SGLT-2 ИНХИБИТОРИТЕ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2 И ДРУГИ ХРОНИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Захарният диабет е един от водещите здравни проблеми в световен мащаб с ясно изразена тенденция за все по-широко разпространение. В продължение на десетилетия лечението на хората със ЗД тип 2 бе изцяло фокусирано върху редуцията на кръвната захар базирано на презумпцията, че интензивното понижаване на глюкозата ще доведе до спиране и/или отлагане на микро- и макросъдовите усложнения.

 г-р Дениз Бакалов

Клиника по ендокринология, УМБАЛ "Александровска", Катедра вътрешни болести, Медицински факултет, МУ-София

Този подход на лечение бе проверен чрез няколко големи проучвания за СС събития, като *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)*<sup>[1]</sup>, *Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)*<sup>[2]</sup> и *Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE)*<sup>[3]</sup>, които не успяха да докажат сигнификантно намаляване на макросъдовите събития при дълготраен захарен диабет тип 2. Изненадващо, дори тези клинични проучвания показаха, че много интензивната терапевтична стратегия, водеща до повишен риск от хипогликемии и повишаване на телесното тегло, може да е във вреда на пациентите със ЗД тип 2. От друга страна, данните от тези изпитвания доказават, че добрият глюкозен контрол е задължителен за редукция на риска от микросъдови усложнения като

ретино-, нефро- и невропатията. Всичко това доведе до оформянето на препоръка за индивидуализиране на подхода за лечение в зависимост от възрастта, давността на диабета и наличието на СС придружаващо заболяване (ESC/EASD Guidelines 2013)<sup>[4]</sup>. Натрупаната информация в последните години и най-вече данните от EMPA-REG-OUTCOME дават основание да се твърди, че промяната в гликирания хемоглобин, респективно глюкозният контрол, имат скромни модифициращи ефекти върху риска за развитие на СС събитие или смърт при сравнение на емпаглифлозин с плацебо<sup>[5]</sup>.

## Индивидуализирана медикаментозна терапия за редукция на СС риск

Много клинични проучвания бяха про-

ведени след 2008 г. с цел доказване на СС безопасност при новите антидиабетни медикаменти и в зависимост от това те получават одобрение от регулаторните власти за употреба. Тези програми изследваха DPP-4 инхибиторите, GLP-1 аналозите и SGLT-2 инхибиторите спрямо плацебо при болни със ЗД тип 2. Дизайнът на тези проучвания бе ориентиран да докаже non-inferiority (не по-лош ефект) за сърдечно-съдова безопасност, отколкото да се отчете превъзходство по отношение на хипогликемизиращия ефект спрямо стандартна терапия. По отношение на DPP-4 инхибиторите проучванията TECOS<sup>[6]</sup>, EXAMINE<sup>[7]</sup> и SAVOR<sup>[8]</sup> успяха да потвърдят безопасност във връзка със СС система. Същото бе установено и от данните за GLP-1 рецепторните аналози ликсизенамид (ELIXA)<sup>[9]</sup> и екзенатид (EXSCEL)<sup>[10]</sup>.

За разлика от всички описани до момента, проучванията с емпаглифлозин EMPA-REG-OUTCOME<sup>[11]</sup> и канаглифлозин CANVAS<sup>[12]</sup> успяха да докажат сигнификантна редукция на риска за развитие на СС събитие. Най-вероятно това е постигнато след повлияване на свързаните със СС сис-



тема хемодинамични, метаболитни и други механизми. При последните анализи на данните от EMPA-REG-OUTCOME се установява, че промяната в маркерите на плазмения обем е най-важният индикатор за редукция на риска от СС смърт при лечение с емпаглифлозин спрямо плацебо<sup>[5]</sup>. Завършилото наскоро проучване за дапаглифлозин с повече от 17 хиляди участници – DECLARE-TIMI58, също успя да потвърди не по-лош ефект спрямо плацебо като първична крайна точка, но не успя да докаже сигнификантна редукция на риска по отношение на комбинирания приточков MACE<sup>[13]</sup>. Като се има предвид, че по-голямата част от участниците (над 10 хиляди) са били без установено атеросклеротично

СС заболяване, изследователите докладват за сигнификантна редукция на риска за СС смърт и хоспитализация поради сърдечна недостатъчност (HR 0.83, p=0.005).

Изследванията с GLP-1 аналози – лираглутид (LEADER)<sup>[14]</sup> и семаглутид (SUSTAIN6)<sup>[15]</sup>, също доказаха сигнификантна редукция на СС събития. Анализът на информацията от тези проучвания дава основания да се твърди, че редукцията на риска от СС събития при високорискови групи диабетици е по механизъм различен и независим от глюкозопонижаващия ефект. Подгруповите анализи в LEADER потвърждават, че положителните ползи за СС система са основно в групата с вече реализирано СС заболяване и не се наблюдават съ-

ществени ползи в групата с наличие само на рискови фактори. Подобни са и данните в програмата CANVAS – смъртността от СС причина е не-сигнификантно редуцирана (HR 0.87; 95% CI 0.72, 1.06) при терапия с канаглифлозин при участниците със СС заболяване спрямо тези без такова. От друга гледна точка, всички тези описани медикаменти са ефективни по отношение подобряването на гликемичния контрол. Всичките подгрупови анализи на завършилите проучвания за СС безопасност доведоха до промяна в подхода за лечение на хората със ЗД тип 2, с отчитане на множество фактори в избора на индивидуализирана медикаментозна терапия. Това бе отразено в последните препоръки от октомври 2018 г. на ADA-EASD за лечение на ЗД, в които пациентът е поставен в центъра на цялостния процес на лечение с две основни цели – превенция на усложненията и подобряване на качеството на живот<sup>[16]</sup>.

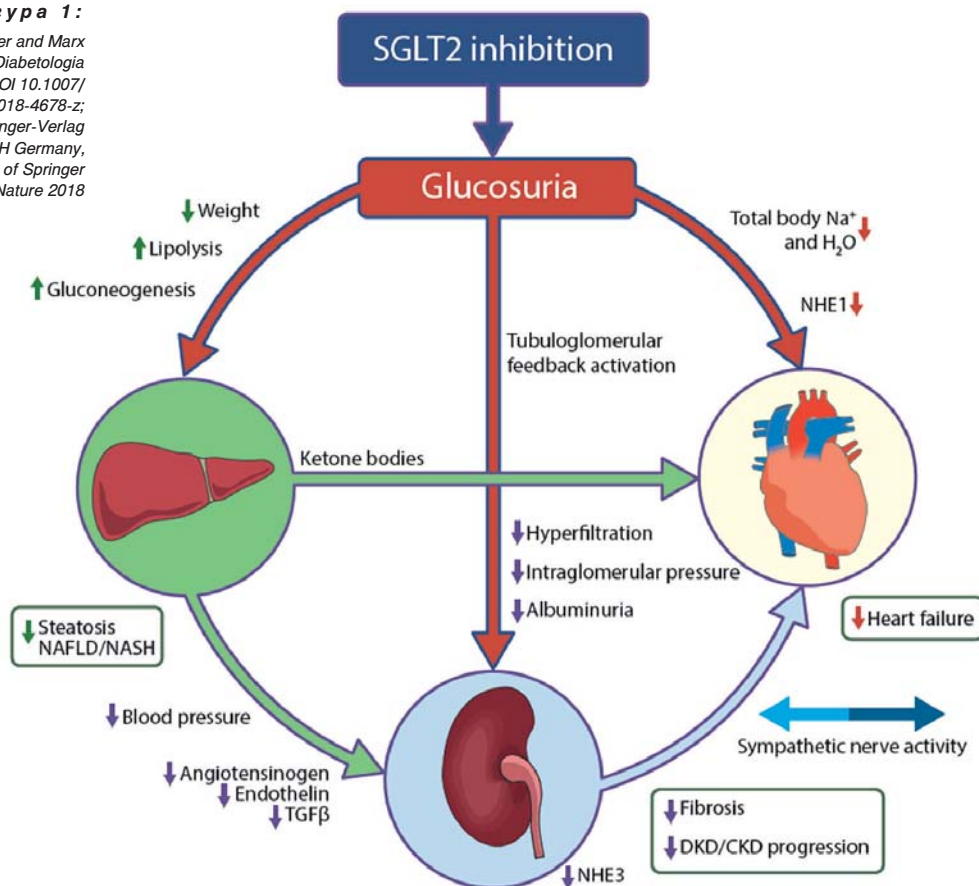
### Лечение с SGLT-2 инхибитори при групи хронични заболявания независимо от наличието или не на ЗД тип 2

Терапията с SGLT-2 инхибитори води до екскреция с урината на около 80 г глюкоза дневно при наличието на нормална бъбречна функция. Този краен резултат има редица последици, които разкриват нови възможности за терапевтични показания, като използване при сърдечна недостатъчност, диабетно и недиабетно хронично бъбречно заболяване, чернодробна стеатоза (Фиг. 1).

Едно от игнорираните и неадекватно оценяваните придружаващи заболявания при болни със ЗД тип 2 е сърдечната недостатъчност. Различни лечебни схеми се използват в последните години и те доведоха до сигнификантна редукция на

Фигура 1:

Wanner and Marx (2018) Diabetologia DOI 10.1007/s00125-018-4678-z; © Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018



макровакуларните събития (като миокарден инфаркт и инсулт), но подобно намаляване не се наблюдава по отношение на заболяемостта и смъртността от СН и СС смърт<sup>[17,18]</sup>. Тези факти важат особено при пациентите със ЗД тип 2 и СН със запазена фракция на изтласкване (ФИ). Данните от EMPA-REG-OUTCOME и CANVAS показваха наличие на положителен ефект на двата антидиабетни медикамента (емпаглифлозин и канаглифлозин) върху свързаните със СН крайни резултати. Молекулярните механизми на този ефект на първично антидиабетни средства за повлияване на изявата на СН са трудни за обяснение, но теориите за това са следните<sup>[19]</sup>:

- Хемодинамични ефекти.
- Промяна в използваните горивни субстрати от страна на кардиомиоцитите (теория за кетотелата като супергориво) и митохондриалната функция.
- Настъпили промени във взаимодействието сърце-бъбрек.
- Инхибиране на натриево-протонния обменител (NHE1) в сърцето<sup>[20]</sup>.
- Инхибиране на натриево-протонния обменител (NHE3) в бъбрека, което води до намаляване на интрагломерулното налягане<sup>[21]</sup>.

Повишаване на осмотичната диуреза, което води до повишен клирънс на водата от интерстициалното пространство, а не толкова от циркуляцията, като крайният ефект е минимална промяна в циркулиращия обем и липса на нарушение в органната перфузия.

Тази теория за повлияване на механизмите на СН се изследва в две активни проучвания – EMPEROR-Reduced/Preserved Trial с емпалифлозин и Дара-HF с дапаглифлозин при недиа-

бетна популация.

Ефектите на SGLT-2 инхибицията при налично диабетно и недиабетно ХБЗ и механизмите за подобряване на прогнозата са ненапълно уточнени, но вероятно поради добре контролирано АН, редуция на тоталния натрий, добрият глюкозен контрол и намаляване на тегло, се постигат добри крайни резултати. Подлежащият механизъм е свързан с намаляване на интрагломерулното налягане, а това е резултат от повишената гоставка на натрий до макула денса, което води до агенозин медирана вазоконстрикция на аферентната артериола. Намаленото интрагломерулно налягане предизвиква намаляване хиперфилтрацията и редуция на албуминурията<sup>[22,23]</sup>. Редуцирането на хиперфилтрацията води до намаляване на фиброзата, протичаща в гломерула, а също и забавяне на прогресията на ХБЗ и хроничната бъбречна недостатъчност. Процесът на хиперфилтрация с повишено интрагломерулно налягане се наблюдава не само при пациенти със захарен диабет, но и при тези със затлъстяване и метаболитен синдром във фаза на предиабет<sup>[24,25]</sup>. Две големи клинични проучвания се провеждат в момента с поставени бъбречно специфични крайни точки. Това са Дара-СКД с дапаглифлозин и EMPA-Kidney с емпалифлозин с цел да оценят ефекта върху бъбречната функция и СС смъртност независимо от наличието или не на ЗД тип 2.

Неалкохолната чернодробна стеатозна болест (NAFLD) е най-разпространеното чернодробно заболяване и до момента няма доказана и приета специфична терапия. NAFLD е комплекс от чернодробни увреждания в резултат на ексцесивно мастно натрупване в черния дроб. При наличие на стеатоза и придружаваща

хепатоцитна увреда с възпаление се развива неалкохолен стеатохепатит (NASH) със или без наличие на фиброза. NAFLD се асоциира с лоша прогноза при прогресия до цироза, а също така проява на сърдечно-съдови инциденти<sup>[26]</sup>. Захарен диабет тип 2 е силно асоцииран с чернодробно свързаната смъртност при NAFLD/NASH. Предклинични експериментални и клинични данни от проучвания показват, че GLP1-RAs и SGLT-2 инхибиторите модулират развитието на NAFLD/NASH<sup>[27,28]</sup>. Семаглутид се изследва във фаза 2, рангомизирано, плацебо-контролирано проучване в три различни дози, поставен еднократно дневно подкожно при 372 пациенти с NASH. Няколко пилотни проучвания с SGLT-2 инхибитори докладват за значимостта на редуция на нивата на АЛАТ, телесното тегло и стеатозния индекс при участници с NAFLD<sup>[29]</sup>.

Завършилите до момента проучвания очертават един отличен профил на сърдечно-съдова безопасност и дори СС ползи на терапията с SGLT-2 инхибитори, както и напълно подкрепят настоящите препоръки на ADA/EASD и AACE за ползването им след промяна в начина на живот и/или метформин. Натрупването на бъдещ опит и информация, както и резултатите от текущите рангомизирани клинични проучвания, ще затвърдят позицията на SGLT-2 инхибиторите като основен клас медикаменти за лечение на ЗД тип 2. Големи надежди се залагат за потвърждаване на положителни ефекти при пациенти без захарен диабет, но със СН, диабетно и недиабетно хронично бъбречно заболяване и неалкохолна чернодробна болест. Изборът на терапия за СС и метаболитно заболяване зависи до голяма степен от фенотипната изява на болестта, а също така и трябва да се отчете

различният отговор на конкретно лечение с цел постигане на персонализирана грижа за пациента. ■

### книгопис:

1. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al (2008) Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2545–2555.
2. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al (2009) Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360:129–139.
3. The ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S et al (2008) Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2560–2572.
4. Ryden L, Grant PJ, Anker SD et al (2013) ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 34:3035–3087.
5. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D et al (2018) How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care* 41:356–363.
6. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al (2015) Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373:232–242.
7. White WB, Cannon CP, Heller SR et al (2013) Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369:1327–1335.
8. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al (2013) Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 369:1317–1326.
9. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al (2015) Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 373:2247–2257.
10. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al (2017) Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377:1228–1239.
11. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al (2015) Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373:2117–2128.
12. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al (2017) Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377:644–657.
13. Stephen D Wiwott et al (2018) Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type2 Diabetes. *N Engl J Med* November 10, 2018 DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.
14. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al (2016) Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375:311–322.
15. Marso SP, Bain SC, Consooli A et al (2016) Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375:1834–1844.
16. Davies, M.J., D'Alessio, D.A., Fradkin, J. et al. *Diabetologia* (2018). <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>.
17. Gregg EW, Li Y, Wang J et al (2014) Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 370:1514–1523.
18. Kristensen SL, Preis D, Jhund PS et al (2016) Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial. *Circ Heart Fail* 9:e002560.
19. Verma S, McMurray JJV, Cherney DZI (2017) The metabolodiuretic promise of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibition: the search for the sweet spot in heart failure. *JAMA Cardiol* 2:939–940.
20. Packer M (2017) Activation and inhibition of sodium-hydrogen exchanger is a mechanism that links the pathophysiology and treatment of diabetes mellitus with that of heart failure. *Circulation* 136:1548–1559.
21. Pessoa TD, Campos LC, Carraro-Lacroix L, Girardi AC, Malnic G (2014) Functional role of glucose metabolism, osmotic stress, and sodium-glucose cotransporter isoform-mediated transport on Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger isoform 3 activity in the renal proximal tubule. *J Am Soc Nephrol* 25:2028–2039.
22. Anders H-J, Davis JM, Thurau K (2016) Nephron protection in diabetic kidney disease. *N Engl J Med* 375:2096–2098.
23. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE et al (2017) Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5:610–621.
24. Palatini P (2012) Glomerular hyperfiltration: a marker of early renal damage in pre-diabetes and pre-hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 27:1708–1714.
25. Ogna A, Formi Ogna V, Bochud M et al (2016) Association between obesity and glomerular hyperfiltration: the confounding effect of smoking and sodium and protein intakes. *Eur J Nutr* 55:1089–1097.
26. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C (2016) Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol* 65:589–600.
27. Jojima T, Tomotsune T, Jijima T, Akimoto K, Suzuki K, Aso Y (2016) Empagliflozin (an SGLT2 inhibitor), alone or in combination with linagliptin (a DPP-4 inhibitor) prevents steatohepatitis in a novel mouse model of non-alcoholic steatohepatitis and diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 8:45.
28. Tobita H, Sato S, Miyake T, Ishihara S, Kinoshita Y (2017) Effects of dapagliflozin on body composition and liver tests in patients with nonalcoholic steatohepatitis associated with type 2 diabetes mellitus: a prospective, open-label uncontrolled study. *Curr Ther Res Clin Exp* 87:13–19.
29. Seko Y, Sumida Y, Tanaka S et al (2017) Effect of sodium glucose cotransporter-2 inhibitor on liver function tests in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Hepatol Res* 47:1072–1078.