

EMPRAGLIFLOZIN

ЕДИН ПО-ШИРОК ХОРИЗОНТ ЗА СЪРДЕЧНИ, БЪБРЕЧНИ И МЕТАБОЛИТНИ ПОЛЗИ

ДИАБЕТЪТ се асоциира с висок риск от сърдечно-съдови заболявания, чието понижаване представлява голямо предизвикателство. Обширни рандомизирани проучвания представят значимо редуциране на смъртността и нежеланите сърдечно-съдови събития при лечение с инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер 2. Продължава да се изучава тяхното положително въздействие върху развитието на хронично бъбречно заболяване в аспекта на триадата захарен диабет-бъбрек-сърце. Последните публикувани клинични проучвания посочват, че инхибиторите на натриево-глюкозния котранспортер 2 могат да бъдат ефективна терапия за сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване, за намаляване на смъртността и хоспитализацията за сърдечна недостатъчност при лица със или без захарен диабет тип 2. Представени са научните доказателства относно сърдечно-съдовите ползи от приложението на инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер 2. В този съвременен лекарствен клас емпаглифлозин заема открояваща се лидерска позиция и обосновано се сочи в най-актуалните ръководства за добра лекарска практика.



доц. д-р Стефка Владева¹, дм,
д-р Величка Златарева¹, д-р
Атанас Бюлюклиев¹,
Даниел Аргилашки²

¹Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Каспела“, гр. Пловдив

²Специалност помощник фармацевт, МК, МУ-Пловдив

Ключови думи:
диабет, сърдечно-съдов риск, емпаглифлозин

Захарният диабет тип 2 (ЗД2) и неговите сериозни последици (сърдечни и бъбречни заболявания) представляват една от най-големите пандемии на хронични заболявания в света днес. В началото на този век се появиха опасения относно сърдечно-съдовата (СС) безопасност на някои от дълго използваните хипогликемизиращи перорални медикаменти. В резултат на това регулаторните органи изискват от фармацевтични производители да проведат изследвания за изключване на СС риск от новите хипогликемизиращи средства^[1]. Така се открояват два съвременни класа лекарства, за чиито конкретни представители има доказателства за намаляване на основните нежелани СС събития, вкл. СС смърт – инхибиторите на натриево-глюкозния ко-транспортер 2 (SGLT-2i) и GLP1

рецепторните агонисти (GLP1-RA). Тези констатации са революционни в грижите за пациенти със ЗД2, а за SGLT2 инхибицията се установи още, че е полезна при пациенти със СН, с намалена фракция на изтласкване, със или без диабет^[2,3].

Понижаване на гликемията и последващи кардио-метаболитни ефекти на SGLT-2i

Пациентите с предиабет и ЗД са изложени на повишен риск от развитие на СН с намалена ФИ, опосредствано от коронарна артериална болест (КАБ), хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), артериална хипертония (АХ), директни ефекти на

инсулиновата резистентност и хипергликемията върху миокарда. Също така, неразпознатата СН може да е честа при пациенти със ЗД, вероятно свързано с инсулинорезистентно състояние. Добре известен е механизмът, по който глифлозините понижават гликемията, но е важно да се подчертае, че за това не се изисква инсулин^[1,2]. Последвалото намаляване на компенсаторната хиперинсулинемия допринася редица ползи, свързани с телесното тегло, артериалното налягане, серумните липиди^[3,4]. SGLT2 е Na-зависим транспортерен протеин, което означава, че неговото инхибиране води до повишено отделяне на натрий, а заедно с глюкозата – и на вода. Всичко това се отразява благоприятно на АХ. При условията на стрес, като СН и ЗД2, използването на глюкоза е влошено и сърцето си осигурява

енергия от метаболизма на СМК и кетони. Освен като „супергориво“, кетонните тела имат противовъзпалителна активност. Счита се, че SGLT-2i засилват окисляването на МК и кетогенезата, като по този начин подобряват състоянието на „енергийно-гладуващо“ сърце^[5,6].

Най-много експериментални доказателства са публикувани за емплаглифлозин. В опит с недиабетни прасета и исхемична СН лечението с емплаглифлозин намалява неблагоприятното сърдечно ремоделиране, като използването на миокарден субстрат от глюкоза се превключва към окисляване на СМК, кетотела и аминокиселини с разклонена верига^[6,7].

Лечение на диабетни мишки с емплаглифлозин води до повишено производство на АТФ в миокарда с около 30% чрез увеличаване скоростта на окисление на глюкозата и мастните киселини. Установено е, че същият SGLT-2i намалява Ca⁺⁺/калмодулинзависима киназа в миши камерни миоцити (която е увеличена при СН), намалява фосфорилирането на тази киназа в сърдечния рианодинов рецептор (клас вътреклетъчни калциеви канали), което води до съществено намаляване на изтичането на Ca⁺⁺ и по този начин се подобрява контрактилитетът^[8,9].

Емплаглифлозин оказва и директни кардиопротективни ефекти по време на исхемия чрез инхибиране на NHE1 в миокарда. Доказано е, че емплаглифлозин намалява пасивното диастолично напрежение в изолирани камерни трабекули, получени от пациенти в краен стадий на СН, със запазена фракция на изтласкване (ФИ). Това подобрение се наблюдава веднага след венозно приложение на емплаглифлозин, което предполага, че той повишава фосфорилирането на



Фигура 1:
Категории на СС риск при пациенти със захарен диабет

регулаторни протеини на миофиламентите^[10,11]. Има съобщения, че емплаглифлозин подобрява помпената функция на лявата камера при мишки с кардиомиопатия, предизвикана от доксорубицин^[12]. Взети заедно, тези констатации допускат, че SGLT-2i емплаглифлозин може да бъде ефективен при СН със запазена ФИ, дори в отсъствие на ЗД2 и това вече е наблюдавано при пациенти. Механизмите в обяснение на благоприятните СС ефекти на глифлозините не са напълно изяснени и повечето от обсъжданите до момента хипотези се нуждаят от солидни доказателства с каквито се надяваме в бъдеще да разполагаме.

Интензивният гликемичен контрол може да има по-благоприятни СС ефекти, когато се иницира рано в развитието на ЗД. Първото мащабно изпитване на СС ползи от приложението на SGLT-2i при ЗД2 е EMPA-REG OUTCOME (август 2010 – април 2015)^[13]. Резултатите показват, че емплаглифлозин значително (14%) намалява риска от миокарден инфаркт, инсулт и сърдечно-съдова смърт, редуцира с 38% СС смърт, с 32% – смъртта по всички причини и с 32% – хоспитализацията за СН. Като

сравнение, CANVAS съобщава 14% редуция на големите нежелани сърдечно-съдови събития (MACE) и с 33% по-малко хоспитализации за СН при лечение с канаглифлозин; в DEILARE-TIMI 58 дапаглифлозин значимо намалява риска от СС смърт и хоспитализацията за СН, а подгрупов анализ на пациенти с предшествващ инфаркт на миокарда сочи 16% намаление на относителния риск от MACE, вкл. 22% намаление на повторен инфаркт на миокарда. EMPA-REG обхваща пациенти с установено атеросклеротично ССЗ, докато в програмата CANVAS и проучването DECLARE-TIMI 58, значителен дял от пациентите са без установено ССЗ (съотв. 34 и 59%). Освен това, пропорцията на пациенти с гломерулна филтрация (eGFR) <60 ml/min/1.73 m² се различава между проучванията и варира между 7.4% в DECLARE-TIMI 58 и 25.9% в EMPA-REG OUTCOME^[14,15]. Освен благоприятни СС резултати, глифлозините показват и положителни ефекти върху бъбречната функция при пациенти със ЗД2. Например, в проучването EMPA-REG OUTCOME емплаглифлозин постига намаление с 39% на нововъзникнала или влошена нефропатия – ефект, свързващ се със забавяне на прогрес-

следва и с емпаглифлозин при ХБЗ в продължаващото проучване EMPA-KIDNEY (Ян. 2019 – Дек. 2022), което обхваща и лица без ЗД^[25]. Резултатите от проучванията DAPA-HF (с дапаглифлозин) и EPEROR Reduced (с емпаглифлозин) при подгрупите пациенти със СН и намалена ФИ без ЗД обосновават предположението, че благоприятните ефекти на SGLT-2i върху кардиореналните събития настъпват независимо от глюкозопонижаващия ефект^[18,19].

Изпитването EMPA-REG OUTCOME разкрива, че историята за СН не променя ефекта на емпаглифлозин върху бъбречните резултати^[26]. Подгрупов анализ показва намаляване на сърдечно-съдовите и бъбречните събития при пациенти със и без ХБЗ^[16]. Подобряване на сърдечната функция от SGLT-2i може да въздейства благоприятно върху бъбреците, спирайки „порочния кардиоренален кръг“: активиране на тубулогломерулната обратна връзка, повишена концентрация на натрий в макула генза, задвижване на аденозин-медирирани сигнални каскади, вазоконстрикция на аферентните артериоли, намаляване на хиперфилтрацията. Емпаглифлозин подобрява митохондриалната функция, автофагия и бъбречната морфология при диабетни мишки чрез намаляване на фрагментацията на бъбречни тубулни митохондрии. Интересно доказателство произтича от анализа EMPEROR-Reduced: емпаглифлозин намалява честотата на комбинирания бъбречен резултат, независимо от изходното лечение. В хода на терапията eGFR се понижава по-стръмно в плацебо групата, което допуска някакъв механизъм на по-продължителна бъбречна протекция с емпаглифлозин. Очевидно е преимущественото открояване

на емпаглифлозин да повлиява благоприятно бъбречната функция при пациенти с хронична форма на СН и намалена ФИ^[16,19,24].

Взети заедно тези забележителни ефекти върху СС система и резултатите за бъбреците предполагат, че SGLT-2i биха били полезни при пациенти с ХБЗ въпреки отслабения хипогликемизиращ ефект при тях. Понастоящем, освен ежегоден скрининг за ХБЗ (определяне на eGFR), стриктен гликемичен контрол, HbA1c <7% и подгържане на САН 120-130 mmHg (над 65 год. – 130-140 mmHg), при eGFR между 30 и 90 mL/min/1.73 m², за ренопротекция при пациенти със ЗД2 вече се препоръчва SGLT-2i с доказан ренопротективен ефект. Трябва да се имат предвид обаче ограниченията за приложение на съответния SGLT-2i въз основа на ниво на eGFR, посочени в продуктовата информация. Например, за лечение на ЗД2 емпаглифлозин може да бъде започнат, ако eGFR ≥60 mL/min/1.73 m² и приложението му може да продължи до траен спад на eGFR <45 mL/min/1.73 m²^[27,21].

Взаимодействие сърце-бъбрек при ЗД2 и SGLT2 инхибиция

ЗД2, СН и ХБЗ са в сложна взаимовръзка: дислипидемия, хипертония и протромботично състояние допринасят за ускорена атерогенеза. Това увеличава риска от миокарден инфаркт, който може да допринесе за развитието на СН с намалена ФИ. Продължителна хипергликемия, оксидативен стрес, възпаление и апоптоза, микроваскуларна коро-

нарна артериална болест – всички участват в развитието на диабетна кардиомиопатия, често водеща до СН. От друга страна, ниският сърдечен дебит при СН причинява понижение на бъбречния кръвоток и повишение на реналното венозно налягане; активира се RAAS, което води до порочен кръг. С разработването на SGLT-2i притежаваме патофизиологично по-насочена и затова по-оптимистична потенциална терапия за тези комплексни увреждания^[3,8,9,27]. Кардиореналните ползи не могат да бъдат обяснени само с антихипергликемичния ефект, тъй като те не се наблюдават при групи антидиабетни лекарства, които имат по-мощно хипогликемизиращо действие. Допълнителен анализ на резултатите от EMPA-REG OUTCOME допуска, че промените в хематокрита и хемоглобина са важни посредници в намаляване на сърдечно-съдовата смъртност. Допуска се, че хипоксичната микросреда в бъбречните тубулни клетки се подобрява от трайното повишаване на хематокрита в резултат на повишаване нивата на еритропоетин в хода на терапия с емпаглифлозин^[29].

Данни от проучванията за СС резултати и отражението им в съвременни терапевтични ръководства за добра клинична практика при ЗД2

Промените в регулаторните насоки от Американската агенция за храните и лекарствата и Европейската лекарствена агенция, изискващи мащабни проучвания, които да изследват СС безопасност на всяко ново глюкозопонижаващо лекарство, подобряват разбирането ни за ЗД2. Тези проучвания показват, че SGLT-2i намаляват неблагоприятни сърдечно-съдови резултати. Прак-

тическата полза от множеството събрани доказателства произтича от безспорното място на този съвременен клас медикаменти в съвременните стандарти за медицински грижи при лица със ЗД2 и съпътстващи заболявания.

2018 г.: ADA и EASD постигат консенсус, че фармакологичната терапия на хипергликемията при пациентите със ЗД2 и висок СС риск трябва да допринася за сърдечно-съдови и бъбречни ползи наред с подобряването на гликемичния контрол^[30].

2019 г.: ESC препоръки при диабет, предиабет и СС заболявания – при пациенти със ЗД2 и висок или много висок СС риск или установено атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване оказват да се добавя в лечението SGLT-2i или GLP-1 RA. Пояснено е, че SGLT-2i са препоръчителни при пациенти със ЗД2 и СН, особено тези с редуцирана ФИ, за намаляване на хоспитализациите за СН. SGLT-2i се препоръчват за превенция на прогресията на ХБЗ при пациенти със ЗД2 и ХБЗ. Емпаглифлозин е отличен в класа на SGLT-2i, а лираглутид – в класа на GLP-1 RA, заради понижаването на смъртността при пациенти със ЗД2 и висок СС риск. В същото ръководство е предложена и актуализирана класификация на СС риск при пациенти със ЗД (Фиг. 1)^[31].

През януари 2021 г. мултидисциплинарен експертен комитет на ADA публикува последните препоръки за клиничната практика относно ЗД. Насоченият към пациента подход продължава да изисква избор на терапия, съобразена със съпътстващи сърдечно-съдови и бъбречни заболявания, риск от хипогликемия, влияние върху телесното тегло. При пациенти със ЗД2 и установено ате-

росклеротично ССЗ или показатели за висок риск, хронично бъбречно заболяване или СН, се препоръчват SGLT-2i и GLP-1 RA с доказани сърдечно-съдови ползи и независимо от гликемичния контрол или употребата на метформин (Фиг. 2). Трябва да имаме предвид обаче, че в ЕС употребата на SGLT-2i или GLP-1 RA в лечението на ЗД2 е терапевтично показана в допълнение към метформин при недостатъчен гликемичен контрол, а като монотерапия, само ако е налице непоносимост или противопоказание за приложение на метформин^[32,21].

„Емпаглифлозин е първият инхибитор на SGLT2, който демонстрира сърдечно-съдови защитни ефекти и подобрява сърдечно-съдовите резултати при пациенти с диабет тип 2. Сега можем да предложим емпаглифлозин на хора със СН с намалена ФИ, независимо от статуса на диабета“, казва проф. д-р Waheed Jamal, корпоративен вицепрезидент и ръководител на отдел „Кардио-метаболична медицина“, цитирано в прессъобщение на Boehringer Ingelheim, м. юни 2021 г., по повод одобрението от страна на Европейската лекарствена агенция на новото терапевтично показание на емпаглифлозин като лечение за възрастни със симптоматична хронична СН с намалена ФИ^[33,21]. ■

Книгопис:

1. EASD: <https://www.easd.org/statements.html>
2. Donnan J. et al. Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9(1):e022577.
3. Santos-Gallego C. et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in non-diabetic heart failure by enhancing myocardial energetics. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1931–44.
4. Packer M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: paradigm shift in understanding their mechanism of action. *Diabetes Care* 2020;43:508–11.

5. Wiviott S. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–57.
6. Nakamura M., Sadoshima J. Ketone body can be a fuel substrate for failing heart. *cardiovasc Res* 2019;115:1567–9.
7. Abdurrahim D. et al. Empagliflozin reduces myocardial ketone utilization while preserving glucose utilization in diabetic hypertensive heart disease: A hyperpolarized (13) C magnetic resonance spectroscopy study. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:357–65.
8. Lehrke M. SGLT2 inhibition: Changing what fuels the heart. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1945–7.
9. Verma S. et al. Empagliflozin increases cardiac energy production in diabetes: Novel translational insights into the heart failure benefits of SGLT2 inhibitors. *J Am Coll Cardiol Basic Transl Sci* 2018;3:575–87.
10. Fitchett D. et al. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Circulation* 2019; 139: 1384–95.
11. Ibrahim N. et al. Natriuretic peptides as inclusion criteria in clinical trials: a JACC heart failure position paper. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1270–8.
12. Verma S. et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease: the EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation* 2019;140:1693–702.
13. Zinman B. et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117–2128.
14. Neal B. et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:644–657.
15. Wiviott D. et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380:347–357.
16. Wanner et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323–334.
17. McGuire D. et al. Effects of empagliflozin on first and recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a secondary analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Dec;8(12):949–959.
18. McMurray J. et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381:1995–2008.
19. Packer M. et al. Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1270–8.
20. Zannad F. et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *www.thelancet.com*, Vol 396, September 19, 2020, 819–829.
21. European Medicines Agency: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/summary-product-characteristics>
22. Fitchett D. et al. EMPA-REG OUTCOME Trial Investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J*. 2016;37:1526–1534.
23. Perkovic V. et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380:2295–2306.
24. Heerspink H. et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383:1436–1446.
25. EMPA-KIDNEY, NCT03594110, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03594110>
26. Januzzi J. et al. Empagliflozin reduces the risk of a broad spectrum of heart failure outcomes regardless of heart failure status at baseline. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 386–88.
27. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. *Kidney Int*. 2020 Oct;98(4S):S1–S115.
28. Home P. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering medications: an update. *Diabetologia*. 2019; Mar;62(3):357–369.
29. Inzucchi S. et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care* 2018 Feb;41(2):356–363.
30. Davies M. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018 Dec;61(12):2461–2498.
31. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), 2019.
32. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care*. 2021;44 (suppl 1):S1–S232.
33. Boehringer Ingelheim press release: <https://www.boehringer-ingelheim.com/press-release/reduced-heart-failure-treatment-approval-europe>