

Empagliflozin and heart failure

Empagliflozín a srdcové zlyhávanie

Murín J

I. interná klinika LFUK a UNB, Bratislava, Slovenská republika

Murín J. **Empagliflozin and heart failure.** Cardiology Lett 2017;26(1):14–18

Abstract. The latest Guidelines for Heart failure diagnostics and treatment were published in May 2016. They focus mostly on systolic heart failure, and we have no guidelines for diastolic heart failure. Two new drugs have recently become available for the treatment of systolic heart failure.

The first is sacubitril/valsartan, supported for entry to the Guidelines owing to positive results in the large clinical study PARADIGM-HF, and this drug has the ambition to replace ACE inhibitors or sartans.

The second is an antidiabetic drug, empagliflozin, an SGLT2 inhibitor. It was tested in another large study, EMPA-REG OUTCOME, where it presented great cardiovascular benefit to diabetic patients. Empagliflozin significantly reduced cardiovascular and all-cause mortality and rehospitalizations for heart failure. This article presents the mechanisms of its cardiovascular benefit. It is expected that this drug (and probably also other SGLT2 inhibitors), will be a good new drug for systolic heart failure also, and probably also in non-diabetic patients. These studies are now ongoing: we await their results. Fig. 2, Ref. 29, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: heart failure – diabetes mellitus – empagliflozin – SGLT2 inhibitors

Murín J. **Empagliflozín a srdcové zlyhávanie.** Cardiology Lett 2017;26(1):14–18

Abstrakt. V máji roku 2016 boli publikované najnovšie Odporúčania pre diagnostiku a liečbu srdcového zlyhávania. Platia pre systolické srdcové zlyhávanie, avšak pre „diastolické srdcové zlyhávanie“ pravidiel nemáme. Do liečby systolického srdcového zlyhávania pribudli dve nové liečivá. Jedným z nich je sakubitril/valsartan, ktorý sa do Odporúčaní dostal na základe veľkej klinickej štúdie PARADIGM-HF a liečivo má ambíciu nahradiť v liečbe ACE inhibítor alebo sartan.

Druhým liečivom je antidiabetikum empagliflozín, tzv. SGLT2 inhibítor. Testovala ho veľká klinická štúdia EMPA-REG OUTCOME a preukázala jeho významný kardiovaskulárny benefit u diabetikov 2. typu. Empagliflozín významne redukoval kardiovaskulárnu aj celkovú mortalitu a rehospitalizácie pre srdcové zlyhávanie. Článok prezentuje mechanizmy kardiovaskulárneho benefitu. Dnes sa zdá, že tento liek a možno i ďalšie SGLT2 inhibítory by mohli byť aj liekmi pre systolické srdcové zlyhávanie, a to aj u nediabetikov. Očakávame výsledky v súčasnosti prebiehajúcich štúdií. Obr. 2, Ref. 29, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: srdcové zlyhávanie – diabetes mellitus – empagliflozín – SGLT2 inhibítory

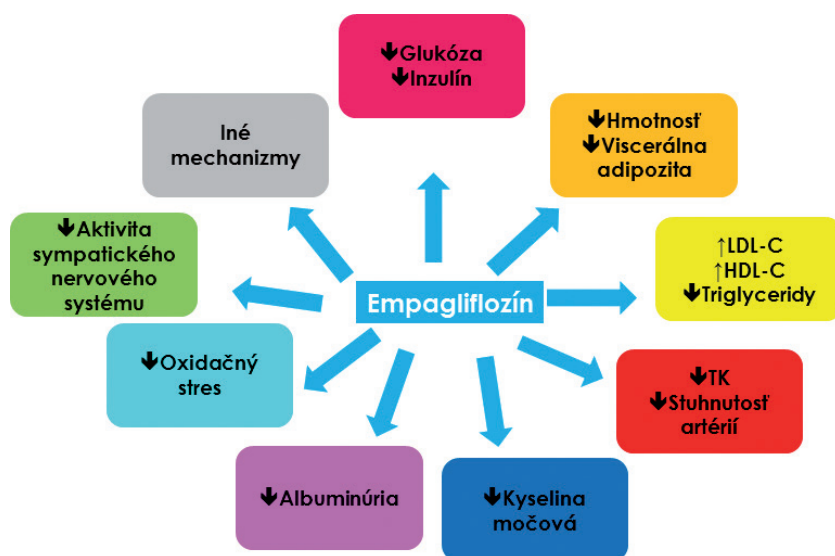
V oblasti srdcového zlyhávania (SZ) sa v poslednej dekáde toho neudialo veľa. Len pre systolické SZ máme definovanú liečbu a „Odporúčania pre liečbu SZ“ Európskej kardiologickej spoločnosti, ale nič nové nepribudlo v liečebnom prístupe pri diastolickom SZ (kde viazne relaxácia ľavej komory a je zachovaná ejekčná funkcia komory) (1). Pred asi dvoma rokmi boli zverejnené prvý raz úspešné výsledky štúdie PA-

RADIGM-HF (2) s novým liečivom (tzv. ARNI: Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor, sakubitril/valsartan) u chorých so systolickým SZ, s ejekčnou frakciou $\leq 40\%$, v porovnaní s enalaprilom. Už uvedené Odporúčania pre liečbu SZ (Európskej kardiologickej spoločnosti) dovoľujú u podobných pacientov nahradiť ACE inhibítor či sartan novým liečivom (ARNI) (2). Vhodným pacientom je najmä ten, u ktorého

Z I. internej kliniky LFUK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 11. januára 2017; prijaté dňa 16. januára 2017

Adresa pre korešpondenciu: Prof. MUDr. Ján Murín, CSc., I. interná klinika LFUK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: jan.murin@gmail.com



Obrázok 1 Empagliflozín a faktory kardiovaskulárneho rizika (modifikované podľa 10)

Figure 1 Empagliflozin and cardiovascular risk factors (modified according to 10)

napriek dobrej liečbe pretrvávajú symptómy alebo prejavy ochorenia, alebo je chorý s vyšším kardiovaskulárnym (KV) rizikom, kde vhodnejšou liečbou môžeme zlepšiť jeho prognózu (1). Liek je dostupný od jesene 2016 i u nás. Testuje sa v klinických štúdiách, ktoré potvrdia jeho úspešnosť i pre diastolické SZ.

Asi pred rokom neočakávane zverejnili aj výsledky štúdie EMPA-REG OUTCOME (3), ktoré ohromili všetkých lekárov, nielen diabetológov, ale aj internistov, kardiológov či praktikov. V tejto štúdii bolo 7 020 pacientov s diabetom 2. typu a boli randomizovaní popri štandardnej liečbe diabetu, ale aj sprievodného KV ochorenia so zvýšeným KV rizikom k liečbe alebo empagliflozínom (čo je inhibítor sodíko-glukózového ko-transportéra 2 v obličkovom tubule) v dávke 10 a 25 mg/denne (dve ramená liečby), alebo k liečbe placebom. Medián trvania štúdie bol 2,6 roka.

Výsledky štúdie boli ohromujúce: 14 % významná redukcia veľkých KV príhod, 38 % významná redukcia KV mortality, 35 % významná redukcia hospitalizácií pre SZ a 32 % významná redukcia pre celkovú mortalitu (3, 4). Treba tiež zdôrazniť, že jednotlivé kategórie KV úmrtí (ischemické, na zlyhanie srdca ako pumpy, arytmičné, embolické) prispeli rovnakým podielom k celkovej redukcii KV mortality, a pritom zaradení pacienti boli veľmi dobre liečení, aj inhibítormi RAAS, statínmi a aspirínom. V porovnaní s placebovým ramenom liečby bola redukcia uvedených KV príhod pomocou empagliflozínu prítomná ihneď po spustení liečby, už v priebehu prvých mesiacov liečby, takže efekt bol nielen významný, ale aj včasný. Pozorovala sa však aj významná diskrepancia redukcie KV mortality v porovnaní s malým efektom na výskyt infarktov myokardu a cievnych mozgových príhod. Takže mortalita

KV príhod (ich redukcia) bola ovplyvnená priaznivo oveľa viac ako výskyt KV príhod (ich redukcia). Čiže empagliflozín priaznivo ovplyvnil najmä vznik a vývoj SZ (t. j. kardiálnu dekompenzáciu), pričom podobne boli na tom pacienti bez zreteľa na to, či pri randomizácii trpeli už SZ (asi 10 % zaradených) alebo SZ doteraz nemali (5).

Vieme si dnes vysvetliť obdivuhodnú účinnosť „empagliflozínu u diabetikov?“

V štúdii EMPA-REG OUTCOME boli totiž prítomné veľmi malé rozdiely pri mnohých dôležitých parametroch u diabetikov medzi ramenom liečby placebom a ramenami (dvoch dávok) liečby empagliflozínom – HbA1c v priemere klesol v empagliflozínových ramenách liečby o 0,54 % – 0,60 % (v 12. týždni) a o 0,24 % – 0,36 % (na konci štúdie) výraznejšie oproti liečbe placebom. Telesná hmotnosť sa znížila asi o 2,0 kg, krvný tlak o 3,33/0,52 mmHg a mierne sa znížila aj urikémia, vždy výraznejšie v ramenách liečby empagliflozínom (**obrázok 1**) (3). Tieto „malé rozdiely v redukcii“ uvedených parametrov však nedovoľujú vysvetliť veľký efekt liečby empagliflozínom na už spomínané KV príhody (6 – 9).

Koncom štúdie investigátori preukázali priaznivý efekt empagliflozínu aj na ďalšie „rizikové KV parametre“: viscerálnu adipozitu, hyperinzulinémiu, arteriálnu tuhosť, albuminúriu a na oxidatívny stres oproti liečbe placebom (**obrázok 1**) (10).

SGLT2 inhibítory indukujú osmotickú diurézu a nátriurézu (10, 11): a) následný pokles tlaku redukuje afterload srdca (ľavej komory), b) následný pokles objemu krvi redukuje

zase preloád srdca, ale iné štúdie (12 – 15) u hypertonikov prostredníctvom antihypertenzívnej či diuretickej liečby tak veľký efekt na KV príhody v minulosti nepreukázali. A okrem toho antihypertenzívna liečba, vrátane diuretik, sa používala aj v štúdií EMPA-REG OUTCOME, a predsa bol efekt na redukcii KV príhod vynikajúci, teda bol prídavný. A predpokladáme, že efektívne tu museli byť aj iné mechanizmy.

Možné mechanizmy KV benefitu empagliflozínu

Už v predchádzajúcej časti sú uvedené isté parametre s ich priaznivou redukcii a KV benefitom, a to redukcii sérového HbA1c, krvného tlaku, hmotnosti, urikémie, ale aj viscerálnej adipozity, hyperinzulinémie, arteriálnej tuhosti, albuminúrie či oxidatívneho stresu. Tieto účinky však nie sú pri pozorovanom KV benefite hlavné, ale vedľajšie – spoluúčastné.

Akými mechanizmami teda empagliflozín dosiahol taký vynikajúci KV benefit? Uvažuje sa o dvoch ďalších mechanizmoch. Jedným z nich je „renálna protekcia“.

Renálna protekcia

V štúdií EMPA-REG OUTCOME sa sledovali aj renálne údaje: 1. vznik alebo zhoršenie nefropatie sa vyskytlo u 12,7 % chorých (525 spomedzi 4 124 pacientov) v ramene liečby empagliflozínom, ale až u 18,8 % chorých (388 spomedzi 2 061 pacientov) v ramene liečby placebom, t. j. s relatívnou redukcii rizika o 39 % (HR: 0,61, $p < 0,001$) v prospech liečby empagliflozínom. Zdvajnasobenie hladiny sérového kreatinínu sa vyskytlo u 1,5 % chorých (70 spomedzi 4 645 pacientov) v ramene liečby empagliflozínom, ale až u 2,6 % chorých (60 spomedzi 2 323 pacientov) v ramene liečby placebom s redukcii relatívneho rizika o 44 % (HR: 0,56, $p < 0,001$). Spustenie dialýzy sa uskutočnilo u 0,3 % chorých (13 spomedzi 4 687 pacientov) v ramene liečby empagliflozínom, ale až u 0,6 % chorých (14 spomedzi 2 333 pacientov) v ramene liečby placebom s redukcii relatívneho rizika o 55 % (HR: 0,45 $p < 0,04$) (15).

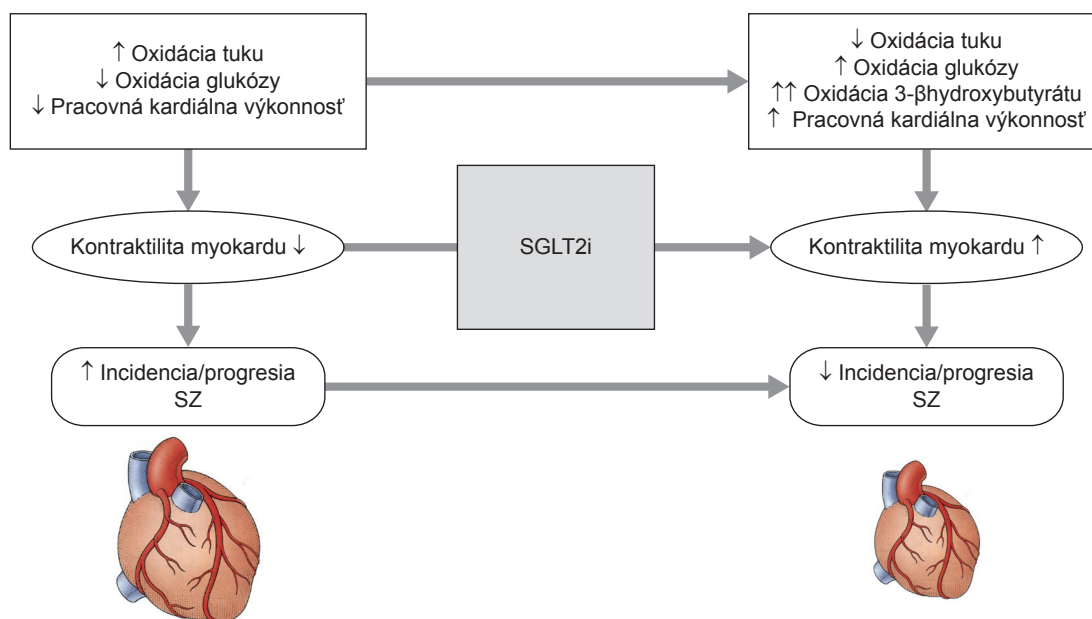
Akými mechanizmami pôsobil empagliflozín renoprotektívne? Ukázalo sa, že pri mechanizme pôsobenia empagliflozínu má úlohu okrem blokovania spätnej reabsorpcie glukózy v proximálnom tubule obličky aj blokovanie reabsorpcie sodíkových iónov. Preto v primárnom moči vzniká aj nadbytok iónov sodíka (Na^+), a tieto sa potom dostávajú až do distálneho tubulu, kde svojou prítomnosťou „aktivujú obličkovú makulu densa“ (zvýšenou Na^+ koncentráciou). Tým sa aktivuje reflexný oblúk, tzv. tubulo-glomerulárny feedback (spätaná väzba) a jeho pôsobením dochádza k vazokonstrikcii vo vas afferens glomerulov. Výsledkom je následne nižší prísun krvi do glomerulov, ale najmä pokles intraglomerulárneho tlaku, a práve to je hlavný činiteľ, ktorý vedie k deštrukcii

glomerulov. Je to vlastne činiteľ, ktorý podporuje nielen vznik, ale aj progresiu diabetickej nefropatie a renálnej insuficiencie. A tu je pravdepodobne hlavné miesto renálneho benefitu empagliflozínu (15). Vlastne tento efekt sa pridáva k efektu blokády RAAS (napríklad ACE inhibítorom), len tu je efekt v blokovaní pôsobenia angiotenzínu II v obličke, a prejaví sa to vazodiláciou vo vas efferens glomerulu (16), a tým sa zlepši odtok krvi z glomerulu a opäť (len iným mechanizmom) klesne intraglomerulárny tlak, hlavný činiteľ deštrukcie obličky (glomerúl). A druhým mechanizmom by mohlo byť „zlepšenie metabolizmu myokardu (myocytu)“.

Zlepšenie metabolizmu myokardu

Istí autori prišli v priebehu štúdie EMPA-REG OUTCOME a po nej k názoru, že empagliflozín asi priaznivo ovplyvňuje metabolizmus myocytu u diabetikov, a v dôsledku toho pravdepodobne zlepšuje produkciu energie v myocyte (teda produkciu ATP), a pokladajú práve tento efekt za dôležitý (17). Pozrime sa na tento problém bližšie, preskúmame ho na základe istých skutočností, či nálezov.

Jestvujú isté experimentálne údaje u obežných potkanov (kde obezita vznikla diétnym prístupom, teda ich prekrmovaním), že ak sú liečené SGLT2 inhibítormi (18, 19), tak to u nich zvyšuje lipolýzu v tukovom tkanive a v cirkulácii u potkanov stúpa hladina ketónových látok (najmä ak sú v lačnom stave). U pacientov s diabetom empagliflozín vyvoláva glukozúriu, preto klesá glykémia aj inzulinémia, avšak naopak, zvyšuje sa koncentrácia glukagónu v krvi. Organizmus potom pri asi 25 % reštrikcii využitia glukózy (ktorá sa vylúčila z organizmu) „siahne“ k vzostupu lipolýzy na krytie energetických potrieb organizmu (20). Pri podmienkach uvedeného redukovaného pomeru „inzulín/glukagón“ v portálnom riečiisku však lipolýza spôsobuje zvýšenú dodávku voľných mastných kyselín do pečene, a to v pečeni podporuje ketogézu (21), čím v organizme vzniká metabolický stav ako pri prolongovanom lačnení (22). V plazme sa asi 2- až 3-násobne zvyšuje koncentrácia beta-hydroxybutyrátu (ketónových látok), a to nielen v stave lačnenia, ale aj po prijatí jedla (22, 23). Cirkulujúci beta-hydroxybutyrát sa presúva do orgánov (srdce, mozog, obličky) proporčne podľa sérovej koncentrácie, a to transportným mechanizmom, ktorý je nezávislý od inzulínu (24). V stave lačnenia je beta-hydroxybutyrát vycytávaný v srdci významne (frakčná extrakcia je tu asi až 40 %), podobne je vycytávaný aj pyruvát, ale glukóza len málo (asi 2 % vo frakčnej extrakcii); menej sú vycytávané aj voľné mastné kyseliny (15 – 20 %) (25). Ferranini et al. (26) predpokladajú, že pri liečbe SGLT2 inhibítormi je u diabetikov prítomná mierna, ale perzistentná hyperketonémia – beta-hydroxybutyrát sa voľne presúva z cirkulácie do srdca (myokardu) a tu sa oxiduje lepšie (preferenčne), ako sa oxidujú voľné mastné kyseliny. Uprednostnenie be-



Obrázok 2 Zmeny v metabolizme myokardu pred a po liečbe SGLT2 inhibítorom (modifikované podľa 27)

Figure 2 Changes in metabolism of myocardium before and after SGLT2 inhibitor therapy (modified according to 27)

ta-hydroxybutyrátu zlepšuje metabolizmus myocytu v tom zmysle, že jeho spaľovanie kyslíkom zvyšuje pracovný výkon myocytov (produkuje sa tu viac ATP), a zdá sa, že to platí aj pre obličkové tkanivo (lepšie využitie beta-hydroxybutyrátu pre produkciu ATP) (obrázok 2) (27). Okrem toho redukcia oxidácie voľných mastných kyselín redukuje aj tvorbu voľných kyslíkových radikálov, no a ich nižšia koncentrácia bráni poškodzovaniu mitochondrií (28, 29).

Čo očakávame v blízkej budúcnosti?

Výskyt srdcového zlyhávania v klinickej praxi bude narastať, jednak vďaka úspešnej liečbe iných KV ochorení, ale aj vďaka predlžovaniu veku, či nárastu obezity/diabetu. U diabetika je SZ klinicky ťažším ochorením ako u nediabetika, týka sa to systolických, ale i diastolických činností ľavej komory.

Sme vďační novým liečebným prístupom pri SZ. Dnes vieme liečiť len systolické SZ a máme k tomu Odporúčania (posledné z Európskej kardiologickej spoločnosti z roku 2016). Spomínajú sa v nich dva prístupy ako nové, a to 1. ARNI (sakubitritril/valsartan) ako náhrada ACE inhibítora či sartanu, ale 2. spomína sa tu už i empagliflozín pre diabetikov. Dnes, zdá sa, sme už ďalej v poznaní mechanizmov účinku empagliflozínu – ide nielen o obvyklé ovplyvnenie glykémie, tlaku krvi, hmotnosti, urikémie, ale aj o spomalenie vývoja diabetickej nefropatie a zlepšenie metabolizmu myocytu. A tu je to vynikajúca novinka, ak sa hypotéza Ferranniniho et al. potvrdí. Doteraz sme pri systolickom

SZ redukovali krvný tlak, srdcovú frekvenciu, telesnú hmotnosť, sérový cholesterol (ak išlo o chorého s ischemickou chorobou srdca), hormonálny stav systémov RAAS a SNS (renín-angiotenzín-aldosterónový a sympatický systém) a podobne, a to pomáhalo zlepšiť funkciu srdca a klesla morbidita aj mortalita. Nevedeli sme však zlepšiť metabolický stav srdca, t. j. produkciu energie v myocyte. A toto je tou revolučnou novinkou v liečbe systolického SZ. Treba však ešte počkať na výsledky ďalších štúdií s SGLT2 inhibítormi a na potvrdenie „zlepšenia metabolizmu myocytu“ pri SZ. A plánujú sa aj štúdie so SZ u nediabetikov – ak aj tie potvrdia predpoklad stratégií týchto štúdií (zlepšiť prognózu chorých so SZ) – bude to dôkaz „revolúcie v liečbe SZ“. Na to ešte treba chvíľu počkať.

Literatúra

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129-2200.
2. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.
4. Murín J. Empagliflozín (inhibitor sodíkovo-glukózového kotransportéra 2) – nádej pre diabetikov 2. typu. *Cardiology Lett* 2016;25:45-48.

5. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart Failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOMES trial. *Eur Heart J* 2016;37:1526-1534.
6. Muskiet MHA, van Raalte DH, van Bommel E, et al. Understanding EMPA-REG OUTCOME. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:928-930.
7. Ceriello A, Genovese S, Mannucci E, et al. Understanding EMPA-REG OUTCOME. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:929-930.
8. Gilbert RE, Connelly KA. Understanding EMPA-REG OUTCOME. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;930-931.
9. DeFronzo RA. The EMPA-REG study: what has it told us? A diabetologist's perspective. *J Diabetes Complications* 2016;30:1-2.
10. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:90-100.
11. Komorovski B, Vachharajani N, Feng Y, et al. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:513-519.
12. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014;129:587-597.
13. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2015;313:603-615.
14. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-2544.
15. Wanner Ch, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-334.
16. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:308-318.
17. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "thrifty substrate" hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39(7):1108-1114.
18. Yokono M, Takasu T, Hayashizaki Y, et al. SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin reduces body fat mass by increasing fatty acid oxidation in high-fat diet-induced obese rats. *Eur J Pharmacol* 2014;727:66-74.
19. Suzuki M, Takeda M, Kito A, et al. Tofogliflozin, a sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor, attenuates body weight gain and fat accumulation in diabetic and obese animal models. *Nutr Diabetes* 2014;4:e125.
20. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014;124:499-508.
21. McGarry JD, Foster DW. Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Annu Rev Biochem* 1980;49:395-420.
22. Cahill GF Jr. Fuel metabolism in starvation. *Annu Rev Nutr* 2006;26:1-22.
23. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to fatty substrates utilization in response to sodium glucose co-transporter-2 inhibition in nondiabetic subjects and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2016; 65:1190-1195.
24. Nishimura R, Tanaka Y, Koiwai K, et al. Effect of empagliflozin monotherapy on postprandial glucose and 24-hour glucose variability in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-week study. *Cardiovas Diabetol* 2015;14:11.
25. Balasse EO, Féry F. Ketone body production and disposal: effects of fasting, diabetes, and exercise. *Diabetes Metab Rev* 1989;5:247-270.
26. Ferrannini E, Santoro D, Bonadonna R, et al. Metabolic and hemodynamic effects of insulin on human hearts. *Am J Physiol* 1993;264:E308-E315.
27. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39:1115-1122.
28. Boveris A, Oshino N, Chance B. The cellular production of hydrogen peroxide. *Biochem J* 1972;128:617-630.
29. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J* 2009;417:1-13.