

Antidiabetiká pri infarkte myokardu

J. Murín

Súhrn

Prognóza pacientov s akútnym infarktom myokardu (AIM) sa zlepšila pomocou včasnej invazívnej koronárnej reperfúzie a následnej medikamentózneho liečby. Novšie antidiabetiká v poslednej dekáde naznačujú možný benefit pre týchto chorých, nielen u diabetikov, ale i u nediabetikov. Sem patria inhibítory SGLT2 (sodium-glucose co-transporter 2), ktoré ochraňujú diabetom poškodené orgány, osobitne srdce a obličky, ale sú účinné taktiež u nediabetikov – prevencia/liečba srdcového zlyhávania, ktoré zvyčajne AIM komplikuje. Prezentujeme údaje o benefite inhibítora SGLT2 pri AIM, vrátane troch nedávnych štúdií. Druhou liekovou skupinou, ktorá takisto hľadá svoje miesto v liečbe po prekonanom AIM, sú GLP-1 (glucagon-like peptide-1) RA (receptorové agonisty), nakoľko sú tiež užitočné pri srdcovom zlyhávaní (hlavne však pri forme so zachovanou ejekčnou frakciou), ale priaznivo ovplyvňujú i rizikové faktory (hypertenziu, diabetes, obezitu). V prípade srdcového zlyhávania potláčajú myokardiálnu inflamáciu, ktorá je významným mechanizmom vývoja tejto formy srdcového zlyhávania. Zároveň už máme i tu výsledky niekoľkých klinických štúdií. Znamená to, že novšie antidiabetiká sú významné liečivá i pre postinfarktové stavy nielen u diabetikov, priaznivo ovplyvňujú rizikové faktory aterosklerózy ako i srdcové zlyhávania, aj po prekonanom AIM.

Kľúčové slová

nové antidiabetiká – inhibítory SGLT2 – GLP-1 receptorové agonisty – akútny infarkt myokardu – srdcové zlyhávania – rizikové faktory

Abstract

Antidiabetic drugs in myocardial infarction. Prognosis of patients with acute myocardial infarction (AMI) improved with the arrival of early invasive coronary reperfusion and subsequent medication treatment. The new antidiabetic drugs in the last decade have shown their benefits in these patients, not only in diabetics but also in non-diabetics. This includes sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, which protect organs damaged by diabetes, especially the heart and kidneys, but they are also effective in non-diabetic patients – prevention/treatment of heart failure, which tend to complicate AMI. We present data about the benefits of SGLT2 inhibitors in AMI, but data from three recent trials in patients shortly after AMI are also included. Another drug group, which is also looking for its place after AMI, are glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists (RAs), because they are also useful in heart failure (mostly with preserved ejection fraction), but they also have a positive effect on risk factors (hypertension, diabetes, obesity). In heart failure, they suppress myocardial inflammation, which is an important mechanism of the progression of this form of heart failure. We also present results of recent clinical trials. New antidiabetic drugs are important drugs for patients after AMI, not only for diabetics since they have positive effects for atherosclerotic risk factors, but also for post-myocardial infarction heart failure.

Key words

new antidiabetic drugs – SGLT2 inhibitors – GLP-1 receptor agonists – acute myocardial infarction – heart failure – risk factors

ÚVOD

Prognóza chorých s akútnym infarktom myokardu (AIM) sa mimoriadne zlepšila príchodom včasnej invazívnej stratégie s obnovením koronárnej perfúzie a následne aj zlepšením sekundárnej, tzv. evidence based, liekovej prevencie – čím sa významne predĺžilo prežívanie chorých a znížilo sa i riziko rekurencie ischemických koronárnych príhod. V posledných asi 15 rokoch sa však značne spomalil postup ďalších novších liečebných prístupov do klinickej praxe [1]. A tak sa žiada hľadať a priniesť i dnes novšie a účinné liečebné prístupy do klinickej praxe.

Ukazuje sa, že s novými liečebnými prístupmi u pacientov s diabetom 2. typu by sme mohli výrazne zlepšiť prístup liečebný

a prognostický aj u chorých s nedávno prekonaným AIM. Jedným z týchto nových liečiv sú tzv. inhibítory SGLT2 (sodium-glucose co-transporter 2): sú to významné nové antidiabetiká, ktoré ochraňujú diabetom poškodené orgány (srdce a obličky zvlášť), a treba pripomenúť, že sú účinné v tomto smere (redukciu kardio-renálneho poškodenia) aj u nediabetikov. Zabezpečujú výrazný benefit taktiež u chorých so srdcovým zlyhávaním. Sú účinné pri oboch typoch srdcového zlyhávania, t. j. s redukovanou ejekčnou frakciou (HFrEF), ale i so zachovanou ejekčnou frakciou (HFpEF), čo nezriedka komplikuje stav chorých, ktorí (nedávno) prekonali AIM [2–5]. Preto sa o inhibítora SGLT2 uvažuje, že by mohli patriť aj do liečby pacienta krátko po prekonaní AIM, hneď

po úspešnej koronárnej revaskularizácii (pomocou PKI, t. j. perkutánnej koronárnej intervencie či po trombolytickej liečbe).

AKÉ SÚ DOKLADY O BENEFITE INHIBÍTOROV SGLT2 PRI AKÚTNOM INFARKTE MYOKARDU

V experimentálnych prácach/štúdiách sa preukázali mnohé benefity pri inhibícii SGLT2:

a) pri modeli „infarktu myokardu“ s nediabetickou myšou empagliflozín preukázal významnú redukciu veľkosti ložiska infarktu myokardu (IM) a tiež redukciu myokardiálnej fibrózy, a tým sa vysvetľuje zlepšenie myokardiálnej funkcie laboratórnych zvierat [6];

- b) podobne pri modeli „infarktu myokardu“ s nediabetickou sviňou, kde sa vytvorila balónová oklúzia ľavej prednej descendentnej artérie, zabezpečila liečba empagliflozínom zlepšenie následného procesu kardiálnej remodelácie, zlepšila ľavokomorovú systolickú funkciu zvierata a zabezpečila i redukcii neurohormonálnej aktivácie [7];
- c) dlhodobá liečba kanagliflozínom (pri diabetických, ale i nediabetických potkanoch) sa asociovala s významnou redukcii veľkosti ložiska IM (tiež v prípade „modelu infarktu myokardu“), a to bez ohľadu na hodnoty glukózovej koncentrácie v ischemicko-reperfúznom časovom období [8].

Práve spomenuté experimentálne výsledky inhibície SGLT2 pri AIM sa dajú vysvetliť nasledujúcim spôsobom:

1. zlepšením energetického myokardiálneho metabolizmu, t. j. presunom metabolizmu myokardu od glukózy na metabolizmus ketónov, pričom ketóny sa považujú za tzv. superpalivo myocyty, ktorý je vystavený ischemii [7];
2. inhibíciou Na^+/H^+ exchangeru (výmenníka), nakoľko tento Na^+/H^+ exchanger 1 pri inhibícii pôsobí kardioprotektívne. Deje sa to jednak redukcii koncentrácie intracelulárneho kalcia, ale aj sodíka v myocytoch, no súčasne aj vzostupom prítomnosti kalciových iónov v mitochondriách myocytov – čo spôsobuje redukcii „mitochondriálnej autofágie“ (skonsumovania, odstránenia) myocyty [9];
3. zlepšením stavu záťaže srdca;
4. prechodnou expresiou receptorov SGLT2 v myocytoch (za normálnych okolností nemajú myocyty v srdci prítomné tieto receptory, ale v prípade ischemie myokardu sa prechodne vytvoria a potom liečba inhibítormi SGLT2 ovplyvní kardiomyocytový metabolizmus a zmenší takto veľkosť ložiska IM) [10];
5. aktiváciou makrofágov M2 (z pohľadu kardiálnej remodelácie je dôležitý poznatok, že inhibítory SGLT2 pôsobia silne antifibroticky aktiváciou funkcie pri makrofágoch M2, čo potláča syntézu kolagénu v myokarde) [11];
6. taktiež protizápalovým účinkom liečby (inhibítory SGLT2 sa vyznačujú silným protizápalovým pôsobením a zlepšujú takto

endotelovú funkciu, čím oslabujú vývoj a progresiu aterosklerotického poškodenia koronárneho riečiska) – a preto je potlačená nežiaduca kardiálna remodelácia, čím sa zmenší aj veľkosť infarktového ložiska v myokarde.

Okrem toho inhibítory SGLT2 zlepšujú aj viaceré kardiometabolické parametre v organizme: redukovujú výskyt hyperglykémie, podporujú pokles hmotnosti a znižujú krvný tlak [12]. Aj tým prispievajú k zlepšeniu kardiio-vaskulárneho profilu u chorých s akútnym infarktomyokardu. Okrem toho zlepšujú i „záťaž“ srdca (komory), a to diuretickým i nátriuretickým pôsobením. Zaujímavým efektom týchto inhibítorov je aj ich schopnosť selektívne redukovat' intersticiálnu tekutinu v tele, čo obmedzuje vývoj neuro-hormonálnej aktivácie (ktorá vzniká pôsobením kľúčových diuretik v súvis s intravaskulárnou volumovou kontrakciou) [13].

Nie je veľa klinických štúdií o využití liečby inhibítormi SGLT2 u chorých s akútnym infarktomyokardu. Tejtó problematike sa dotýkajú tri štúdie, dve štúdie s empagliflozínom a jedna s dapagliflozínom.

Štúdia EMMY (the EMPagliflozín in acute MYocardial infarction)

Randomizovaná, dvojito zaslepená a kontrolovaná štúdia (publikovaná 8/2022) [14] so zaradením len 476 pacientov s AIM, randomizovaných na liečbu empagliflozínom (10 mg denne) vs. na liečbu placebo (všetci absolvovali štandardnú liečbu akútneho stavu) v období do 72 hod. od vykonania PKI (perkutánnej koronárnej intervencie). Primárnym cieľom štúdie (end-pointom) bola zmena sérovej hladiny NT-proBNP (N-terminal pro-hormone of Brain Natriuretic Peptide) v priebehu 26 týždňov sledovania. Sekundárnymi cieľmi (end-pointmi) boli: zmeny ejekčnej frakcie ľavej komory pri echokardiografickom vyšetrení, zmeny konečného systolického a konečného diastolického objemu ľavej komory a napokon parametre diastolickej funkcie ľavej komory srdca.

V štúdiu autori preukázali, že včasná liečba empagliflozínom (pridaná k štandardnej liečbe, odporúčanej smernicami po vzniku AIM) viedla k väčšiemu poklesu sérovej hla-

diny NT-proBNP v porovnaní s placebovou liečbou, ale ukázalo sa aj to, že liečba empagliflozínom významne zlepšila i ostatné funkčné i štruktúrne echokardiografické parametre, osobitne významný vzostup ejekčnej frakcie ľavej komory, a to už po 6 týždňoch liečby a sledovania. Len malá skupina zaradených trpela aj diabetom 2. typu (30 osôb v podskupine empagliflozínovej a 33 osôb v podskupine placebovej).

Štúdia prebiehala s nevelkým počtom zaradených probandov a nemohla sa sústrediť na výskyt „veľkých kardiiovaskulárnych príhod“, ale i tieto zistené nálezy svedčia o pozitívnom účinku liečby na zlepšenie biochemických a echokardiografických parametrov.

Štúdia DAPA-MI (Dapagliflozin in Patients with Myocardial Infarction)

Štúdia DAPA-MI bola publikovaná nedávno [15]. Ide o medzinárodnú randomizovanú, dvojito zaslepenú a placebo kontrolovanú klinickú štúdiu, ktorá zahrnula 4 017 pacientov v priebehu 7–10 dní od prekonaného AIM, komplikovaného porušenou regionálnou i globálnou ľavokomorovou systolickou funkciou alebo vývojom Q kmitov na ekg, pričom pacienti boli randomizovaní na liečbu dapagliflozínom vs. na liečbu placebo (pri ostatnej liečbe podľa Odporúčaní odborných spoločností). Ak pacient pred randomizáciou už dostal inhibítory SGLT2 z dôvodu inej indikácie (diabetes, srdcové zlyhávanie), do štúdie sa nezaradil.

Primárnym cieľom (end-pointom) štúdie bol originálny „kompozitný end-point pozostávajúci z kardiiovaskulárneho úmrtia a z hospitalizácie pacienta pre srdcové zlyhávanie“. Vzhľadom na to, že v priebehu štúdie sa udialo málo hore uvedených kardiiovaskulárnych príhod, autori štúdie primárny cieľ (end-point) modifikovali – odporúčali tzv. hierarchický kompozitný end-point, pozostávajúci z „úmrtia, hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie, z nefatálnej formy AIM, z výskytu predsieňovej fibrilácie či predsieňového flutteru, z novozistenej prítomnosti diabetu 2. typu, z hodnoty funkčnej triedy podľa klasifikácie NYHA pri poslednej vizite a zo straty hmotnosti o $\geq 5\%$ pri poslednej vizite“. Pri štatistickej analýze sa použila tzv. win ratio analýza – metóda analýzy pomeru výhry.

Primárny hierarchický kompozitný end-point bol v hodnote 32,9 % výhry (wins) v ramene liečby dapagliflozínom a v hodnote 24,8 % výhry (wins) pre rameno liečby placebo, ale benefit pochádzal hlavne z parametrov kardio-metabolických komponentov (teda z výskytu počtu diabetikov a z vyhodnotenia poklesu hmotnosti). Výskyt komponentov primárneho end-pointu (údaje času do kardio-vaskulárneho úmrtia a hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie boli totiž podobné v oboch ramenách liečby).

Štúdia EMPACT-MI (the EMPagliflozin on hospitalization for heart failure and mortality in Patients with aCuTe Myocardial Infarction)

Štúdia EMPACT-MI ponúka ďalšiu informáciu [16]. Je to mnohonárodná, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná klinická štúdia, ktorá zahrnula spolu 6 522 pacientov s AIM a títo boli randomizovaní na liečbu empagliflozínom 10 mg denne, alebo na liečbu placebo (tá bola pridaná k štandardnej liečbe chorých s AIM, a to do 14 dní od prijatia do nemocnice) [17]. Pacienti spĺňali kritériá zaradenia vtedy, ak išlo o AIM, pričom ten bol komplikovaný akútnymi prejavmi kongescie a/alebo prítomnosťou ľavokomorovej dysfunkcie s ejekčnou frakciou $\leq 45\%$.

Primárnym cieľom (end-pointom) štúdie bolo obdobie do prvej hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie alebo obdobie do úmrtia. Dňa 6. apríla 2024 [18] boli publikované charakteristiky i výsledky štúdie:

a) **Vybrané charakteristiky zaradených:** priemerný vek zaradených bol 63,6 rokov a pomer žien predstavoval 24,9 %, v štúdiu dominovali počtom belosi (83,7 %), Ázijčanov bolo 12,8 % (ostatní boli len v malých číslach), najviac zaradených bolo v Európe (66 %), výskyt infarktov bol STEMI 75 % a NSTEMI 25 %, koronárna revaskularizácia bola vykonaná u 89,3 % zaradených a trombolytická liečba bola ponúknutá 10,7 % pacientov. Vstupná ejekčná frakcia ľavej komory v hodnote 35 až 45 % bola u 52,9 % zaradených a symptómy či prejavy kongescie malo 57 % zaradených. Diabetikov bolo 32 %, hypertonikov 69,5 %.

b) **Výsledky:** Primárny end-point (prvá hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie alebo celková mortalita) bol zaznamenaný v podskupine liečených empagliflozínom u 267 (8,2 %) pacientov s incidenciou 5,9 príhod/100 paciento-rokov vs. 6,6 príhod/100 paciento-rokov, teda s relatívnym rizikom (RR) 0,90 (s 95% CI 0,76–1,06; štatisticky nevýznamne). V prípade analýzy prvých hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie to však bolo (v podobnom poradí ako hore) 118 (3,6 %) pacientov s incidenciou 2,6 prípadov/100 paciento-rokov vs. 153 (4,7%) pacientov s incidenciou 3,4 prípadov/100 paciento-rokov, teda s RR 0,77 (95% CI 0,60–0,98; už štatisticky významne). Vo výskyte celkovej mortality to bolo (v podobnom poradí ako hore) 169 (5,2 %) prípadov s incidenciou 3,6/100 paciento-rokov vs. 178 (5,5 %) prípadov s incidenciou 3,8/100 paciento-rokov, teda s RR 0,96 (95% CI 0,78–1,19; opäť štatisticky nevýznamne).

Čo sa týka kľúčových sekundárnych end-pointov, menej bolo prípadov v ramene liečby empagliflozínom vs. v ramene liečby placebo, ale rozdiely neboli štatisticky významné.

Jedine celkový výskyt hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie bol nižší v ramene liečby empagliflozínom (148 prípadov s incidenciou 2,4 príhod/100 paciento-rokov) než v ramene placebovom (207 prípadov s incidenciou 3,6 príhod/100 paciento-rokov) s RR 0,67 (s 95% CI 0,51–0,89, čo bolo štatisticky významné).

Liečba empagliflozínom bola bezpečná, pretože výskyt nežiaducich príhod (všetkých, t. j. i vážnych, aj takých, kde liečba u probandov bola prerušená) bol v oboch ramenách (empagliflozínovom aj placebovom) podobný.

Z toho vyplýva, že liečba inhibítorom SGLT2 (empagliflozínom) u pacientov s akútnym infarktomyokardu oproti liečbe placebo štatisticky významne neovplyvnila primárny end-point (cieľ), ktorým bol kompozitný výskyt prvej hospitalizácie pacientov pre srdcové zlyhávanie spolu s výskytom celkovej mortality. Výskyt prvej hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie i výskyt všetkých hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie bol však štatisticky významný v ich poklese, a to v ramene liečby empagliflozínom – no boli to sekundárne end-pointy.

AKÉ SÚ DOKLADY O BENEFITE GLP-1 (GLUCAGON-LIKE PEPTID-1 RECEPTOROVÝCH AGONISTOV) RA U DIABETIKOV 2. TYPU A PRI OBEZITE, AVŠAK OSOBITNE PRI SRDCOVOM ZLYHÁVANÍ?

Táto nová skupina liečiv (GLP-1 RA) u diabetikov je tiež veľmi zaujímavá, hoci sa netýka liečby chorých s AIM. Jedna oblasť, kde sú tieto liečivá užitočné, je chronické srdcové zlyhávanie, najmä v prípade, ak chorí majú stále zachovanú (normálnu) ejekčnú frakciu (t. j. $\geq 50\%$). Mnohí pacienti po prekonaní AIM následne trpia chronickým srdcovým zlyhávaním (ChSZ), i keď poväčšine so zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory ($\leq 40\%$), niektorí však môžu mať ChSZ i so zachovanou ejekčnou frakciou [19]. ChSZ so zachovanou ejekčnou frakciou predstavuje dnes v klinickej praxi viac než polovicu chorých s ChSZ [19].

Naše znalosti o patofyziológii ChSZ so zachovanou ejekčnou frakciou (t. j. pri HFpEF) sa značne rozšírili v posledných asi 20–25 rokoch: donedávna sa predpokladalo, že pri tejto forme ChSZ ide hlavne o poruchu relaxácie ľavej komory, ale postupne sa preukázalo, že je to „inflamácia v myokarde“, ktorá zohráva významnú a hlavnú úlohu. Mnohí títo pacienti sú pred vznikom HFpEF aj obézni, no a obezita významne podporuje inflamáciu v myokarde, čo je cesta k vývoju tohto typu ChSZ (HFpEF) [20]. Ďalší vývoj poznania o HFpEF však odhalil, že tu ide o multisystémové ochorenie, kde dochádza k dysfunkcii mnohých orgánových systémov [21]. Ukazuje sa, že obezita je tým hlavným modifikovateľným rizikovým faktorom vývoja HFpEF [22]. To, čo zatiaľ v tejto oblasti presne nevieme, je otázka, čo „poháňa“ túto inflamáciu v organizme:

a) obvykle inflamáciu identifikujeme zvýšenou sérovou hladinou CRP, ale

b) poháňači (vyvolávači) inflamácie sú asi interleukíny (IL-1 a IL-6); v tom prípade nájdenie spôsobu (či liečiv), ako potlačiť inflamáciu, by bolo vhodným liekom na HFpEF [23].

PÔSOBIA GLP-1 RA PROTIZÁPALOVO?

Tieto liečivá (iným názvom pre ne sú inkretíny či inkretín-mimetiká alebo GLP-1 receptorové analógy) reprezentujú novú triedu medikamentov na liečbu pacientov trpiacich na

diabetes mellitus 2. typu, ale dnes už aj na liečbu obezity. Sem patria tieto liečivá: exenatid, lixisenatid, liraglutid, albiglutid, dulaglutid a semaglutid.

Americká diabetologická asociácia (ADA) pokladá za vstupnú liečbu diabetikov 2. typu metformín, avšak navrhuje pridať liečbu GLP-1 RA u diabetikov 2. typu vtedy, ak je prítomná neznášanlivosť či kontraindikácia liečby metformínom, ďalej u tých pacientov, kde je hodnota HbA_{1c} o > 1,5 % vyššia než je zaužívaná správna liečba, no a tiež vtedy, ak sa v priebehu 3 mesiacov nedosiahne správna hladina HbA_{1c} v krvi. Osobitne to platí v stave, ak pacient trpí aterosklerotickými komplikáciami, prítomnosťou srdcového zlyhávania alebo prítomnosťou chronickej obličkovej choroby [24,25].

Účinky GLP-1 sú mnohoraké (preto aj účinky GLP-1 RA): znižujú hodnoty krvného tlaku, v obličke zvyšujú nátriurezu a diurezu, ovplyvňujú trombocyty a oslabujú koagulačnú aktivitu, v čreve ovplyvňujú vstrebávanie tukových látok, a preto redukujú v sére postprandiálne lipidy, v pankrease (alfa bunky) potláčajú sekréciu glukagónu a beta bunky zvyšujú sekréciu a biosyntézu inzulínu; zároveň bránia apoptóze týchto buniek, v srdci pôsobia kardioprotektívne a redukujú inflamáciu (hlavne v pečeni a v tukovom tkanive), pôsobením v centrálnom nervovom systéme oslabujú chuť do jedla (vyvolávajú pocit sýtosti), a znižujú preto i telesnú hmotnosť [23].

Záujem výskumníkov, diabetológov a expertov v oblasti ChSZ (osobitne pri ChSZ so zachovanou ejekčnou frakciou) so zistením, že vývoj tejto formy ChSZ súvisí s inflamáciou v organizme, viedol k novým trom klinickým štúdiám v nedávnom období. Ide o štúdiu STEP-HFpEF, kde boli zaradení chorí s obezitným fenotypom (bez diabetu) [26,27], následne bola spustená klinická štúdia STEP-HFpEF DM, kde boli zaradení chorí s obezitným fenotypom a diabetom 2. typu [28], no a tiež štúdia SECRET (nefarmakologický pokles telesnej hmotnosti pomocou kalorickej restrikcie u pacientov s obezitným fenotypom a HFpEF) [29]. Zhrnutie týchto výsledkov je v práci J. Murína [30].

V spomenutých štúdiách autori preukázali, že obezita i diabetes podporujú vývoj ChSZ (osobitne formy so zachovanou ejekčnou frakciou, t. j. HFpEF) a že patomechanizmy vý-

voja sú viaceré: inflamácia, nadváha a obezita, diabetes, dyslipidémia a hypertenzia (teda známe i novšie kardiovaskulárne rizikové faktory). A tu vzniká priestor na pôsobenie nových antidiabetických aj antiobezitných liečiv, t. j. GLP-1 RA. Tieto pôsobia ešte pred vznikom diabetu 2. typu (prevencia diabetu), účinkujú i počas prítomnosti diabetu; no a tu často pristupujú k nim inhibítory SGLT2, chrániac orgány pred poškodením v priebehu ochorenia diabetes mellitus 2. typu.

KEDY BY SME MALI SPOMÍNAŤ LIEČIVÁ PRI AKÚTNOM INFARKTE MYOKARDU POUŽIŤ? A ĎALEJ: V AKOM PORADÍ – ČI SÚČASNE?

Viac podkladov pre použitie (z experimentov a z klinických štúdií) máme pri inhibítoroch SGLT2: sú osvedčenými liekmi na chronické srdcové zlyhávania s redukovanou (avšak – hoci tu máme menej silných dôkazov) aj so zachovanou ejekčnou frakciou, kde znižujú nielen počet hospitalizácií, ale aj mortalitu zapríčinenú srdcovým zlyháváním. Zo štúdií vyplývajú dôkazy, že znižujú i výskyt kardiovaskulárnych príhod po infarkte, ako sú nefatálne reinfarkty, nefatálne ischemické cievne mozgové príhody, prípady predsieňovej fibrilácie, pokiaľ nejde už o permanentnú formu arytmie. Navyše jestvujú skvelé dôkazy zo štúdií o prevencii i liečbe chronickej obličkovej choroby, ktorá podporuje/akceleruje sprievodné kardiovaskulárne ochorenia.

Ako sa zdá, zo známych (publikovaných) skutočností vyplýva (a je to i môj osobný názor), že tieto liečivá je vhodné použiť ihneď po ukončení akútnej fázy liečby akútneho infarktu myokardu (t. j. po skončení perkutánnej koronárnej reperfúzie či po trombolytickej liečbe), eventuálne (pri nestabilnom stave pacienta) o niekoľko dní (po stabilizácii stavu) neskôr.

GLP-1 RA, vzhľadom na publikované práce, zatiaľ nepreukázali pokles vážnych kardiovaskulárnych príhod po akútnom infarkte myokardu (akútneho srdcového zlyhávania, arytmií, kardiovaskulárnej mortality, dĺžky hospitalizácie po infarkte), a teda dá sa o nasadení tejto liečby hovoriť až v druhom poradí. Máme však dôkazy (z klinickej praxe, ale i z niektorých štúdií a sledovaní), že priaznivo ovplyvňujú sekundárnu (postinfarktívú) pre-

venciu. Patria do liečby diabetu (a touto liečbou prispievajú i k liečbe hypertenzie), sú účinné v liečbe nadváhy i obezity, čím oddávajú vývoj diabetu (najsilnejšieho rizikového faktora), no a tým uľahčujú pacientovi po prekonaní akútneho infarktu fyzickú rehabilitáciu, prispievajú tým aj k úprave dyslipidémie, a teda mohli by prispieť k sekundárnej prevencii pri reinfarktoch, sčasti k prevencii srdcového zlyhávania i k prevencii arytmií.

Osobne nevyklúčujem vo vývoji medicínskych poznatkov aj využívanie liečby pri/po akútnom infarkte myokardu oboma hore spomínanými liečivami súčasne – asi v poradí najprv inhibítora SGLT2 (po reperfúznej koronárnej liečbe či krátko po nej, ale ešte v akútnom období infarktu) a neskôr aj s pridaním GLP-1 RA (pre priaznivé ovplyvnenie sekundárnej post-infarktívnej prevencie).

Zdá sa teda, že je najvyšší čas využívať v klinickej praxi obe uvedené antidiabetické liečivá u týchto pacientov.

Literatúra

1. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 10 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995–2014. *Eur Heart J* 2017; 38(41): 3056–3065. doi: 10.1093/eurheartj/ehx515.
2. McMurray JVV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995–2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
3. Solomon SD, McMurray JVV, Claggett B et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022; 387(12): 1089–1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286.
4. Anker SD, Butler J, Ferreira JP et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16): 1451–1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
5. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1413–1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
6. Liu Y, Wu M, Xu B et al. Empagliflozin prevents from early cardiac injury post myocardial infarction in non-diabetic mice. *Eur J Pharm Sci* 2021; 161: 105788. doi: 10.1016/j.ejps.2021.105788.
7. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(15): 1931–1944. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.056.

8. Lim VG, Bell RM, Arjun S et al. SGLT2 inhibitor, canagliflozin, attenuates myocardial infarction in the diabetic and nondiabetic heart. *JACC Basic Transl Sci* 2019; 4(1): 15–26. doi: 10.1016/j.jacbs.2018.10.002.
9. Jiang K, Xu Y, Wang D et al. Cardioprotective mechanism of SGLT2 inhibitor against myocardial infarction is through reduction of autosis. *Protein Cell* 2022; 13(5): 336–359. doi: 10.1007/s13238-020-00809-4.
10. Lee SY, Lee TW, Park GT et al. Sodium/glucose co-transporter 2 inhibitor, empagliflozin, alleviated transient expression of SGLT2 after myocardial infarction. *Korean Circ J* 2021; 51(3): 251–262. doi: 10.4070/kcj.2020.0303.
11. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Bio-Med* 2017; 104: 298–310. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035.
12. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17(12): 761–772. doi: 10.1038/s41569-020-0406-8.
13. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetol* 2018; 61(10): 2108–2117. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7.
14. von Lewinski D, Kolesnik E, Tripolt N et al. Empagliflozin in acute myocardial infarction: the EMMY trial. *Eur Heart J* 2022; 43(41): 4421–4432. doi: 10.1093/eurheartj/ehac494.
15. James S, Erlinge D, Storey RF et al. Dapagliflozin in myocardial infarction without diabetes or heart failure. *NEJM Evid* 2024; 3(2): EVIDoA2300286. doi: 10.1056/EVIDoA2300286.
16. Harrington J, Udell JA, Jones WS et al. Empagliflozin in patients post myocardial infarction rationale and design of the EMPACT-MI trial. *Am Heart J* 2022; 253: 86–98. doi: 10.1016/j.ahj.2022.05.010.
17. Harrington J, Udell JA, Jones WS et al. Baseline characteristics of patients enrolled in the EMPACT-MI trial. *Eur J Heart Fail* 2023; 25(9): 1708–1715. doi: 10.1002/ejhf.2990.
18. Butler J, Jones WS, Udell JA et al. Empagliflozin after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2024; 390(16): 1455–1466. doi: 10.1056/NEJMoa2314051.
19. Conrad N, Judge A, Tran J et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018; 391(10120): 572–580. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32520-5.
20. Paulus EJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(4): 263–271. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
21. Redfield MM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction: a review. *JAMA* 2023; 329(10): 827–838. doi: 10.1001/jama.2023.2020.
22. Sorimachi H, Omote K, Omar M et al. Sex and central obesity in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(8): 1359–1370. doi: 10.1002/ejhf.2563.
23. Temporelli PL. Role of GLP-1 receptor agonists in obesity and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J Suppl* 2024; 26(Suppl 1): i127–i130. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suae011.
24. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl 1): S90–S102. doi: 10.2337/dc19-S009.
25. Davidson MH. Cardiovascular effects of glucagonlike peptide-1 agonists. *Am J Cardiol* 2011; 108(Suppl 3): 33B–41B. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.046.
26. Kosiborod MN, Abildstrom SZ, Borlaug BA et al. Once weekly semaglutide in heart failure with preserved ejection fraction and obesity (STEP-HFpEF trial). *New Engl J Med* 2023; 389(12): 1069–1084. doi: 10.1056/NEJMoa2306963.
27. Kosiborod MN, Abildstrom SZ, Borlaug BA et al. Design and baseline characteristics of STEP-HFpEF program evaluating semaglutide in patients with obesity HFpEF phenotype. *JACC Heart Fail* 2023; 11(8 Pt 1): 1000–1010. doi: 10.1016/j.jchf.2023.05.010.
28. Sindone A, Kosiborod MN, Petrie MC et al. Once-weekly semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction, obesity and type 2 diabetes: main results from the STEP-HFpEF DM trial. *Obes Res Clin Pract* 2024; 18(5): S37. doi: 10.1016/j.orcp.2024.09.085.
29. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315(1): 36–46. doi: 10.1001/jama.2015.17346.
30. Murín J. Efekt semaglutidu u srdcového zlyhávania so zachovalou ejekčnou frakciou – efekt v plyvu redukcie hmotnosti. *Diab Obez* 2024; 24(48): 125–130.

Autor článku nedeklaroval konflikt záujmov s výnimkou nasledujúcich skutočností: participácia na klinických štúdiách spoločností Sanofi, Behring; prednášajúci/konzultant pre spoločnosť Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk Slovakia s. r. o., AstraZeneca Slovensko a BAYER spol. s r. o.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

I. interná klinika
LF UK a UN Bratislava
jan.murin@gmail.com