

Metabolické účinky gliflozinů

Michal Krčma

1. interní klinika Fakultní nemocnice Plzeň, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni

Glifloziny, neboli SGLT-2 inhibitory, jsou relativně novou lékovou skupinou, zavedenou nejprve jako antidiabetikum. Pozorované pozitivní vlivy na kardiovaskulární systém a funkci ledvin vedly později k rozšíření spektra indikací. Článek popisuje jednotlivé metabolické cesty působení, věnuje se i nežádoucím účinkům léčby jakož i postupu ve specifických zdravotních situacích a v závěru podává přehled o možnostech indikace ze zdravotního pojištění.

Klíčová slova: glifloziny, SGLT-2i, diabetes mellitus 2. typu, HFpEF, HFrEF, CKD.

Metabolic effects of glyphlozines

Gliflozins, or SGLT-2 inhibitors, are a relatively new class of drugs, first introduced as antidiabetic agents. The observed positive effects on the cardiovascular system and renal function later led to a widening of the spectrum of indications. The article describes the different metabolic pathways of action, discusses the side effects of treatment as well as the management of specific medical situations. It provides an overview of health insurance reimbursements at the end of the text.

Key words: gliflozins, SGLT-2i, type 2 diabetes mellitus, HFpEF, HFrEF, CKD.

Za nejstarší perorální antidiabetikum bývá považován předchůdce metforminu, buformin. Ještě o 80 let dříve, v roce 1835, belgický chemik a paleontolog Laurent-Guillaume de Koninck a belgický chemik Jean Servais Stas společně jako první izolovali ve francouzské laboratoři École Polytechnique v Paříži z kůry jabloně látku florizin (phloretin-2'- β -D-glucopyranoside). Následující studie na zvířatech ukázaly glukosurický efekt a v roce 1886 německý diabetolog Josef von Mering poprvé popsal, že užívání vysokých dávek florizinu u lidí snižuje glykemii díky zvýšenému vylučování glukózy do moče. Naneštěstí je v tenkém střevě florizin rychle hydrolyzován na neaktivní phloretin a bylo potřeba čekat na vývoj více účinných analogů.

V 80. letech 20. století byly popsány sodíko-glukózové transportní systémy, SGLT1 v tenkém střevě (a v řadě dalších orgánů včetně ledvin) a SGLT2 téměř výhradně v buňkách počátečního úseku proximálních renálních tubulů, což vedlo ke zvýšenému zájmu o jejich inhibici. Zprvu se několik molekul nedostalo přes všechny fáze klinických studií a v roce 2012 se na trhu objevil první zástupce gliflozinů – dapagliflozin (schválený v EU) a o rok později kanagliflozin (schválený v USA). Následovaly rychle za sebou další účinné látky a v současnosti je v prodeji v různých zemích řada odlišných molekul (v abecedním pořadí: dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, ipragliflozin, kanagliflozin, luseogliflozin, sotagliflozin a tofogliflozin).

Zdravé ledviny vstřebávají téměř všechnu glukózu profiltrovanou v glomerulech zpět do krve prostřednictvím sodíko-glukózových kotransportérů, z necelých 90 % SGLT2 a částečně SGLT1. Se stoupající glykemií převyší množství glukózy transportní kapacitu a glukóza se začne uvolňovat do krve. U diabetiků 2. typu dochází ke zmnožení SGLT2 receptorů a kapacita systému (renální práh pro glukózu) je posunuta do vyšších hodnot. Mechanismus účinku gliflozinů není dodnes uspokojivě objasněn v plném rozsahu. Samotný glukosurický efekt (cca 40–80 g glukózy denně, odpovídá snížení energetické bilance o 160–320 kcal/den) je zodpovědný za pokles tělesné hmotnosti a cestou osmotické diurézy i částečně za snížení krevního tlaku. Účinek se proporcionálně snižuje s poklesem glomerulární filtrace. Důležitější z pohledu kardioprotekce a nefroprotektce je vliv na transport sodíku – vlivem inhibice SGLT2 receptorů dochází ke snížení reabsorpce natria v proximálním tubulu, a tím zvýšení nabídky v distálním tubulu pro macula densa, která způsobí vazokonstrikci přírodní arterioly a snížení tvorby reninu. Tento efekt není závislý na glomerulární filtraci ani na kompenzaci/přítomnosti diabetu. Glifloziny zvyšují vylučování kyseliny močové, jejíž zvýšená hladina v krvi přispívá u diabetiků 2. typu se sníženou glomerulární filtrací k rychlosti jejího dalšího poklesu.

MUDr. Michal Krčma, Ph.D.

1. interní klinika Fakultní nemocnice Plzeň, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni
krcmam@fnplzen.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2024;70(2):91-96

Článek přijat redakcí: 6. 2. 2024

Článek přijat po recenzích: 11. 3. 2024

Postavení mezi perorálními antidiabetiky

Společná doporučení ADA a EASD léčby diabetes mellitus 2. typu, poprvé publikovaná v r. 2018 a každoročně aktualizovaná, staví glifloziny do pozice léku první volby u pacientů se srdečním selháním (se sníženou i zachovanou ejekční frakcí levé komory) nebo s chronickým onemocněním ledvin. U pacientů s aterosklerotickým onemocněním bez srdečního selhání považují za rovnocennou léčbu glifloziny nebo GLP-1 inhibitory, přičemž připouští indikaci obou skupin jako první volbu léčby diabetu, bez nutnosti předléčení (a nedosažení cílových kritérií léčby) metforminem. Především z farmakoekonomických důvodů v ČR v indikaci léčby diabetu preference metforminu zůstává, v indikacích léčby srdečního selhání a chronického onemocnění ledvin je možné glifloziny použít i u nediabetiků (bez ohledu na glykovaný hemoglobin).

Změna kompenzace diabetu a průměrné glykemie je tedy jen malou částí celkového benefitu SGLT-2 inhibitorů, lze říci, že po zahájení léčby gliflozinem lze očekávat snížení glykovaného hemoglobinu cca o 6–10 mmol/mol a snížení hmotnosti o 2–5 kg v nadiru křivky, s rok a více trvajícím poklesem hmotnosti proti vstupní cca o 1,0–2,5 kg. Všechna zmiňovaná čísla mají obrovský rozptyl; záleží na tom, jak dekompenzovanou a jak obézní populaci léčíme, efekt na glykemii a na hmotnost je také úměrný renální funkci. V metaanalýze jednotlivých dostupných dat se jeví molekuly srovnatelné, s mírně lepším vlivem na glykovaný hemoglobin u kanagliflozinu v dávce 300 mg.

Všechny glifloziny ovlivňují pozitivně systolický krevní tlak se snížením o cca 2,5–5 mm Hg, které je numericky shodné s účinkem menší dávky thiazidového diuretika. V některých studiích se ukazuje mírný vzestup LDL i HDL cholesterolu mezi 0–0,2 mmol/l.

Existují data na pozitivní vliv gliflozinů u jaterní steatózy; pokles obsahu jaterního tuku je vyšší než při léčbě jinou standardní medikací, vyjma GLP-1 receptorových analog, které prokazují podobné benefity. Při vědomí, že v tomto desetiletí převýší pacienti s jaterní cirhózou, způsobenou nealkoholickým ztukovatěním jater, dosud nejčastější toxickou (etylickou) příčinu, otvírá se nadějná cesta k léčbě onemocnění jater.

Kardiovaskulární účinky gliflozinů

Při uvedení na trh byla ověřována kardiovaskulární bezpečnost gliflozinů a již v úvodních studiích, zaměřených na rizikové pacienty z hlediska aterosklerózy, byla prokázána protektivita ve smyslu sníženího výskytu velkých kardiovaskulárních událostí (MACE) nebo dokonce mortality. Studie DECLARE-TIMI, EMPAREG-OUTCOME a CANVAS zahájily éru výzkumu kardiovaskulárního benefitu i u nediabetiků a následující data u pacientů se srdečním selháním (EMPEROR-REDUCED, EMPEROR-PRESERVED a DAPA-HF) prokázaly velmi významnou redukci zejména hospitalizací pro srdeční selhání (zhruba 30% snížení relativního rizika) a kardiovaskulární morbiditu a mortality bez ohledu na přítomnost diabetu. Léčba těchto nemocných je spojena i s velmi rychlou úlevou od symptomů, efekt se dostavuje během prvních týdnů až měsíců léčby. Při použití gliflozinů je stabilnější dávka diuretik a efekt se projevuje i v kombinaci s moderní léčbou srdečního selhání jako jsou inhibitory angiotenzinového receptoru a neprilysinu (ARNI). U srdečního selhání se zachovanou ejekční frakcí jsou glifloziny dokonce prvním lékem, který prokázal jasný benefit, což vedlo

v doporučení Evropské kardiologické společnosti k zařazení na první místo léčby.

Kardioprotektivní efekt má několik příčin. První je zvýšení natriurézy, které vede cestou ovlivnění buněk v macula densa ke snížení filtračního tlaku v ledvinném glomerulu, a tím ke snížení krevního tlaku (a afterloadu). Druhou cestou je působení jako „šetrné“ diuretikum, kdy nedochází k vazokonstrikci při sníženém intravaskulárním objemu (ale preferenčně ke snížení intersticiálního objemu), a tím nedochází k sekundární aktivaci systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Glifloziny pravděpodobně prostřednictvím receptorů angiotenzinu typu II za současné blokády systému renin-angiotenzin-aldosteron vedou k vazodilataci a pozitivně inotropním účinkům. Čtvrtá cesta je metabolická – diabetické srdce mění svůj metabolismus a preferenčně oxiduje volné mastné kyseliny, čemuž glifloziny čelí zvýšenou nabídkou ketolátů (prostřednictvím zvýšení sekrece glukagonu a sníženého vylučování ketolátů), které představují přirozené palivo pro myokard. Původně jen obávaný vedlejší efekt, zodpovědný za větší sklon ke ketoacidózám, je metabolicky prospěšný. Glifloziny ovlivňují myokard i přímo – cestou inhibice sodíko-vodíkového výměníku NHE-1 a zřejmě sekundárně sodíko-vápníkového výměníku (NCX), který je přítomen na buněčné membráně a mitochondriální membráně kardiomyocytů. Tím dochází ke snížení hladiny sodíku v cytoplazmě a zvyšuje se hladina vápníku v mitochondrii. Vzájemné interakce jednotlivých metabolických cest a jejich podíl na účinku je stále předmětem výzkumu.

Renální účinky gliflozinů

Ve velkých kardiovaskulárních studiích s glifloziny byla sledována i funkce ledvin. Původní obava, že promývání ledvin tekutinou bohatší na glukózu povede k poklesu renální funkce, byla rychle vyvrácena. Glifloziny sice snižují hyperfiltraci, typickou pro diabetické onemocnění ledvin, ale po přechodném vzestupu kreatininu v prvních 3–12 měsících léčby došlo u pacientů k pomalejšímu poklesu renální funkce a na konci studie byla jejich glomerulární filtrace vyšší a albuminurie nižší než u skupiny léčené standardní terapií.

Pod dojmem těchto výsledků proběhly tři velké renální studie, CREDENCE (kanagliflozin), DAPA-CKD (dapagliflozin) a EMPA-KIDNEY (empagliflozin), které přinesly podobné výsledky. Kromě první uvedené, kde byli léčeni pouze diabetici, byli zařazeni i pacienti s jinou etiologií chronického onemocnění ledvin, jako je IgA nefropatie nebo ischemická (hypertenzní) nefropatie, byť v menším počtu.

Léčba gliflozinem v populaci pacientů s chronickým onemocněním ledvin vedla k významnému snížení progresu renální dysfunkce, oddálení dialýzy a snížení kardiovaskulární mortality. Například ve studii EMPA-KIDNEY se jednalo o snížení primárního cíle (progrese CKD + kardiovaskulární úmrtí) z 16,9 % placebem léčených pacientů na 13,1 pacientů v aktivně léčené skupině. Snížil se také počet hospitalizací z jakékoli příčiny (4 hospitalizace na 100 pacientů léčených po dobu 1 roku). Obdobně ve studii DAPA-CKD se jednalo o snížení primárního cíle (progrese CKD + renální nebo kardiovaskulární úmrtí) z 14,5 % placebem léčených pacientů na 9,2 % pacientů v aktivně léčené skupině. Nefroprotektivita byla prokázána napříč různými věkovými skupinami, diabetiky i nediabetiky, u pacientů s vyšší i nižší albuminurií. U podsku-

Inzerce

Tab. 1. Indikace gliflozinů – stav platný od 1. 3. 2024

Diabetologická indikace	
Léčbu je možno zahájit při $HbA_{1c} \geq 60$ mmol/mol při stabilní léčbě metforminem a/nebo inzulinem po dobu tří měsíců. Léčba je hrazena tehdy, pokud po 6 měsících dojde ke snížení HbA_{1c} o 7 % a snížení hmotnosti o 2 %. Předepisujícím lékařem může být diabetolog (endokrinolog), internista nebo nefrolog.	
Nefrologická indikace (dapagliflozin, kanagliflozin)	
Dapagliflozin je hrazen u pacientů s chronickým onemocněním ledvin s eGFR 25–75 ml/min/1,73 m ² (léčených ACEi/ARB nebo kteří mají kontraindikaci), a to buď v přítomnosti diabetes mellitus 2. typu (bez ohledu na albuminurii), nebo bez ohledu na diabetes, mají-li poměr albumin/kreatinin v moči v rozmezí 22,6–565 mg/mmol (200–5000 mg/g). Empagliflozin má indikaci pro CKD s eGFR 20–75 ml/min/1,73 m ² v přítomnosti diabetu 2. typu a/nebo stejné albuminurie obdobně jako dapagliflozin a úhradu lze očekávat během roku 2024.	Kanagliflozin je hrazen u pacientů s diabetickým chronickým onemocněním ledvin s eGFR 30–90 ml/min/1,73 m ² (léčených ACEi/ARB nebo kteří mají kontraindikaci), mají-li poměr albumin/kreatinin v moči v rozmezí 33,9 až 565 g/mol (odpovídá 300 až 5 000 mg/g). V léčbě kanagliflozinem lze pokračovat až do zahájení dialýzy nebo do transplantace ledviny.
Předepisujícím lékařem může být diabetolog (endokrinolog), internista nebo nefrolog.	
Kardiologická indikace (empagliflozin, dapagliflozin)	
HFrEF	HFpEF
Léčba je indikována u pacienta s chronickým srdečním selháním s EF LK ≤ 40 % a eGFR > 20 (25 v případě dapagliflozinu) ml/min/1,73 m ² s trvající symptomatologií třídy NYHA II až III při optimální léčbě (ACEi/ARB/ARNI + betablokátor + spirolokton/eplerenon v cílových nebo maximálních tolerovaných dávkách).	Léčba je indikována u pacienta s chronickým srdečním selháním s EF LK > 40 % a eGFR > 20 (25 v případě dapagliflozinu) ml/min/1,73 m ² s trvající symptomatologií třídy NYHA II až III a hodnotou NT-proBNP větší než 300 pg/ml nebo větší než 900 pg/ml (600 pg/ml v případě dapagliflozinu) v případě pacientů s fibrilací síní.
V kardiologické indikaci jsou hrazena jiná balení léku se stejným názvem (28 tbl) a předepisujícím lékařem musí být internista, angiolog nebo kardiolog (nikoli diabetolog).	

piny pacientů s IgA nefropatií byl prokázán obdobný efekt. Ve studii DAPA-CKD byl pozorován i pokles celkové mortality o 31 % relativního rizika (2,1 % absolutního).

Uvedená data vedla k zařazení léčby SGLT2 inhibitory do armamentaria nefrologie a k rozšíření jejich preskripce i mezi nediabetické pacienty s chronickým onemocněním ledvin. Diabetologům naopak umožnila léčit i dobře kompenzované pacienty s diabetickou nefropatií, kteří by na úhradu léčby z indikace léčby diabetu ($HbA_{1c} \geq 60$ mmol/mol) nedosáhli.

Předoperační příprava a akutní stavy u pacientů léčených glifloziny

Vzácně je popsána u diabetiků 2. typu (cca 0,2–0,8 událostí na 1 000 patientských roků) euglykemická ketoacidóza, kdy při středně zvýšené glykemii (a v několika novějších kazuistikách i při normoglykemii u nediabetiků) může dojít ke kumulaci ketolátek a poklesu pH krve se všemi projevy diabetické ketoacidózy (DKA). DKA je většinou spuštěna akutním onemocněním, sníženým perorálním příjmem, nadměrnou konzumací alkoholu, operačním stresem nebo neadekvátním snížením dávky inzulinu (je-li pacient inzulinem léčen). Proto se v akutní situaci doporučuje léčbu gliflozinem přerušit a monitorovat ketolátky.

V r. 2020 bylo publikováno doporučení vynechávat při předoperační přípravě glifloziny 3 dny před výkonem (4 dny v případě ertugliflozinu) místo původně doporučovaných 24 hod k prevenci SGLT2 inhibitory asociované peroperační ketoacidózy (SAPKA). V loňském roce byla zveřejněna analýza 76 publikací s 99 pacienty, kde při vynechání gliflozinu více než 2 dny před výkonem nedošlo k žádnému případu DKA. Počet reportovaných SAPKA u pacientů, u kterých glifloziny vynechán nebyl, se pohyboval v letech 2016–2021 mezi 10–25 případy ročně s rostoucím trendem. 40 z 99 pacientů si vyžádalo pobyt na jednotce intenzivní péče, 7 umělou plicní ventilaci a 3 přechodnou náhradu funkce ledvin. V praxi někdy stojíme před rozhodnutím, zda výkon při opomenutí přerušení léčby glifloziny odložit, nebo jej s vyšším rizikem nechat proběhnout; při rozhodování bereme v úvahu

krom náležitosti výkonu, fragility a renální funkce pacienta i aktuální hladinu pH a beta-OH-butyátu a v prevenci DKA využíváme kontinuální infuzi glukózy s inzulinem podobně jako u perioperační léčby 1. typu diabetu za frekventních kontrol acidobáze, resp. beta-OH-butyátu. Léčba DKA asociované s užíváním gliflozinů se řídí obdobnými principy jako léčba DKA u inzulin dependentního diabetes mellitus.

Další nežádoucí účinky gliflozinů jsou podobné napříč jednotlivými molekulami; je popisován zhruba trojnásobně vyšší výskyt urogenitálních (balanitidy, vulvovaginitidy) infekcí, zejména u pacientů s anamnézou prodělaného zánětu v této oblasti. Rozdíly jsou opět obrovské napříč jednotlivými populacemi a velký smysl má poučit nemocné o důkladné hygieně. Výskyt močových infekcí se u imunokompetentních pacientů neliší významně proti placebo, o něco rizikovější jsou ženy v prvních týdnech léčby. Při léčbě pacientů po transplantaci ledviny (především z indikace nefropatie v transplantované ledvině) je potřeba gliflozinem léčit opatrně a vyhnout se mu u pacientů s anamnézou močových infekcí.

Volumová deplece se může objevit zvláště u starších nemocných se sníženým pocitem žízně, doporučuje se u těchto pacientů vždy redukovat dávku diuretika. SGLT2 inhibitory patří mezi velkou skupinu léků, které mohou způsobit posturální hypotenzi.

Diskutováním nežádoucím účinkem jsou stavy vedoucí k periferní amputaci dolních končetin (pod kotníkem). Jejich vyšší výskyt přinesla studie CANVAS s kanagliflozinem (6,3 proti 3,4 amputacím na 1 000 patientských roků), v následující studii CREDENCE se tento rozdíl neukázal. Investigátoři ve studii CREDENCE byli instruováni, aby kontrolovali stav dolních končetin a léčbu studijní medikací přerušili u pacientů s jakýmkoli stavem, který by mohl vést (predisponovat) k amputaci. Další RCT vliv na riziko amputace neukázaly. Observační studie z reálné praxe přinášejí rozporné výsledky – od snížení rizika distálních amputací proti léčbě sulfonyleureou až po dvojnásobné zvýšení rizika proti GLP-1 analogu nebo jiné medikaci. Je třeba zůstat opatrný a při léčbě gliflozinem sledovat stav dolních končetin pacientů a tam, kde je vysoké riziko vzniku syndromu

diabetické nohy (pokročilá ICHDK, závažná neuropatie, anamnéza SDN), bedlivě a individuálně zvažovat poměr přínos/riziko.

Soumrak léčby diabetes mellitus 1. typu s pomocí gliflozinu

Snížení renálního prahu pro glukózu jakož i pozitivní metabolické efekty inspirovaly k myšlence použít SGLT2 inhibitory i u diabetiků 1. typu. „Ořezání“ špiček hyperglykemie a z toho rezultující snížení glykemické variability, nemluvě o výše zmíněných kardiorenálních benefitech (ač je nemůžeme mechanicky přenášet mezi typy diabetu), rozšiřuje poměrně úzké možnosti léčby u diabetiků 1. typu. K dispozici máme data pro dapagliflozin, sotagliflozin (duální inhibitor SGLT1 a SGLT2) a ipragliflozin (používaný v Japonsku), která ukazují mírné snížení glykovaného hemoglobinu, snížení glykemické variability (zvýšení času v cílovém rozmezí bez zvýšení hypoglykemií), denní dávky inzulinu, systolického krevního tlaku a hmotnosti pacienta. Pacienti také reportují subjektivní spokojenost s léčbou. Rizikem jsou obdobné nežádoucí účinky jako u diabetu 2. typu, ale zejména častý výskyt euglykemické ketoacidózy (5–17× častější proti placebo), která při jen středně zvýšené hodnotě glykemie může snáze uniknout pozornosti. Optimální pacient pro léčbu gliflozinem by měl mít alespoň nadváhu (ne-li přímo obezitu), neměl by dodržovat nízkosacharidovou dietu, měl by zvládat flexibilní režim a zejména by měl být schopen a ochoten měřit ketolátky proužkem z kapilární krve v případě jakékoli změny zdravotního stavu. V ČR byl přechodně schválen dapagliflozin v nižší dávce (5 mg denně) pro léčbu diabetes mellitus 1. typu, nemělo to ovšem dlouhého trvání. S ohledem na malý počet studií a potenciální rizika se svorně výrobci gliflozinů rozhodli léčbu diabetu 1. typu dále nepropagovat, a naopak do SPC všech přípravků se dostala věta o nevhodnosti (nedoporučení léčby). Toto rozhodnutí bylo kritizováno odbornými autoritami v ČR i v zahraničí, ale zdá se být definitivní.

Praktická poznámka: úhrada gliflozinů z prostředků veřejného zdravotního pojištění

Úhrady se postupně rozšiřují a tabulka 1 zachycuje stav platný od 1. 3. 2024. Jednotlivé preparáty mají mírně odlišné podmínky úhrady.

Diabetologická indikace: Léčbu je možno zahájit při $HbA_{1c} \geq 60$ mmol/mol při stabilní léčbě metforminem a/nebo inzulinem po dobu tří měsíců. Léčba je hrazena tehdy, pokud po 6 měsících dojde ke snížení HbA_{1c} o 7 % a snížení hmotnosti o 2 %. Předepisujícím lékařem může být diabetolog (endokrinolog), internista nebo nefrolog.

Nefrologická indikace (dapagliflozin, kanagliflozin):

Dapagliflozin je hrazen u pacientů s chronickým onemocněním ledvin s eGFR 25–75 ml/min/1,73 m² (léčených ACEi/ARB nebo kteří mají kontraindikaci), a to buď v přítomnosti diabetes mellitus 2. typu (bez ohledu na albuminurii), nebo bez ohledu na diabetes, mají-li poměr albumin/kreatinin v moči v rozmezí 22,6–565 mg/mmol (200–5 000 mg/g).

Kanagliflozin je hrazen u pacientů s diabetickým chronickým onemocněním ledvin s eGFR 30–90 ml/min/1,73 m² (léčených ACEi/ARB nebo kteří mají kontraindikaci), mají-li poměr albumin/kreatinin v moči v rozmezí 33,9 až 565 g/mol (odpovídá 300 až 5 000 mg/g). V léčbě kanagliflozinem lze pokračovat až do zahájení dialýzy nebo do transplantace ledviny.

Empagliflozin má indikaci pro CKD s eGFR 20–75 ml/min/1,73 m² v přítomnosti diabetu 2. typu a/nebo stejné albuminurie jako dapagliflozin a úhradu lze očekávat během roku 2024.

Předepisujícím lékařem může být diabetolog (endokrinolog), internista nebo nefrolog.

Kardiologická indikace (empagliflozin, dapagliflozin):

HFpEF: Léčba je indikována u pacienta s chronickým srdečním selháním s EF LK ≤ 40 % a eGFR > 20 (25 v případě dapagliflozinu) ml/min/1,73 m² s trvající symptomatologií třídy NYHA II až III při optimální léčbě (ACEi/ARB/ARNI + betablokátor + spironolakton/eplerenon v cílových nebo maximálních tolerovaných dávkách).

HFpEF: Léčba je indikována u pacienta s chronickým srdečním selháním s EF LK > 40 % a eGFR > 20 (25 v případě dapagliflozinu) ml/min/1,73 m² s trvající symptomatologií třídy NYHA II až III a hodnotou NT-proBNP větší než 300 pg/ml nebo větší než 900 pg/ml (600 pg/ml v případě dapagliflozinu) v případě pacientů s fibrilací síní.

V kardiologické indikaci jsou hrazena jiná balení léku se stejným názvem (28 tbl) a předepisujícím lékařem musí být internista, angiolog nebo kardiolog (nikoli diabetolog).

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** V posledních letech přednášky / konzultační činnost pro Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Zentiva. **Financování:** Výzkum byl podpořen Grantovou agenturou Univerzity Karlovy (projekt č. 442220). **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisi:** N/A.

LITERATURA

- Filippatos TD, Lontos A, Papakitsou I, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors and cardioprotection: a matter of debate and multiple hypotheses. *Postgrad Med.* 2019 Mar;131(2):82–88. doi: 10.1080/00325481.2019.1581971.
- Fitchett D. A safety update on sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Apr;21 Suppl 2:34–42. doi: 10.1111/dom.13611
- Fletcher RA, Jongs N, Chertow GM, McMurray JJV, Arnett C, Jardine MJ, Mahaffey KW, Perkovic V, Rockenschaub P, Rossing P, Correa-Rotter R, Toto RD, Vaduganathan M, Wheeler DC, Heerspink HJL, Neuen BL. Effect of SGLT2 Inhibitors on Discontinuation of Renin-angiotensin System Blockade: A Joint Analysis of the CREDENCE and DAPA-CKD Trials. *J Am Soc Nephrol.* 2023 Dec 1;34(12):1965–1975. doi: 10.1681/ASN.0000000000000248. Epub 2023 Oct 4.
- Heerspink HJL, Sjöström CD, Jongs N, Chertow GM, Kosiborod M, Hou FF, McMurray JJV, Rossing P, Correa-Rotter R, Kurlandskaya R, Stefansson BV, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler

- DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2021 Mar 31;42(13):1216–1227. doi: 10.1093/eurheartj/ehab094.
- Chang HY, Singh S, Mansour O, Baksh S, Alexander GC. Association between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and lower extremity amputation among patients with type 2 diabetes. *JAMA Intern Med.* 2018;178:1190–1198. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.3034
 - McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikvarski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart

- Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
7. Mosenson O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, Murphy SA, Heerspink HJL, Zelniker TA, Dwyer JP, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Kato ET, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, Raz I. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Aug;7(8):606-617. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30180-9.
 8. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
 9. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
 10. Salmen T, Serbanoiu LI, Bica IC, Serafinceanu C, Muzurović E, Janež A, Busnati S, Banach M, Rizvi AA, Rizzo M, Pantea Stoian A. A Critical View over the Newest Antidiabetic Molecules in Light of Efficacy-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 5;24(11):9760. doi: 10.3390/ijms24119760.
 11. Seki H, Ideno S, Shiga T, Watanabe H, Ono M, Motoyasu A, Noguchi H, Kondo K, Yoshikawa T, Hoshijima H, Hyuga S, Shishii M, Nagai A, Higashi M, Ouchi T, Yasuda K, Kuratani N. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor-associated perioperative ketoacidosis: a systematic review of case reports. *J Anesth*. 2023 Jun;37(3):465-473. doi: 10.1007/s00540-023-03174-8.
 12. Schernthaner G, Karasik A, Abraitienė A, Ametov AS, Gaál Z, Gumprecht J, Janež A, Kasser S, Lalić K, Mankovsky BN, Moshkovich E, Past M, Prázný M, Radulian G, Smirčić Duvnjak L, Tkáč I, Trušinskis K. Evidence from routine clinical practice: EMPRISE provides a new perspective on CVOTs. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Aug 31;18(1):115. doi: 10.1186/s12933-019-0920-3.
 13. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrin M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):117-127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
 14. Ueda P, Svanström H, Melbye M, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S, Gudbjörnsdóttir S, Hveem K, Jonasson C, Pasternak B. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ*. 2018 Nov 14;363:k4365. doi: 10.1136/bmj.k4365.
 15. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018 Oct;61(10):2108-2117. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7.
 16. Yang Y, Chen S, Pan H, Zou Y, Wang B, Wang G, Zhu H. Safety and efficiency of SGLT2 inhibitor combining with insulin in subjects with diabetes: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2017 May;96(21):e6944. doi: 10.1097/MD.0000000000006944.
 17. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W, Packer M. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020 Sep 19;396(10254):819-829. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
 18. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenson O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019 Jan 5;393(10166):31-39. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
 19. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.