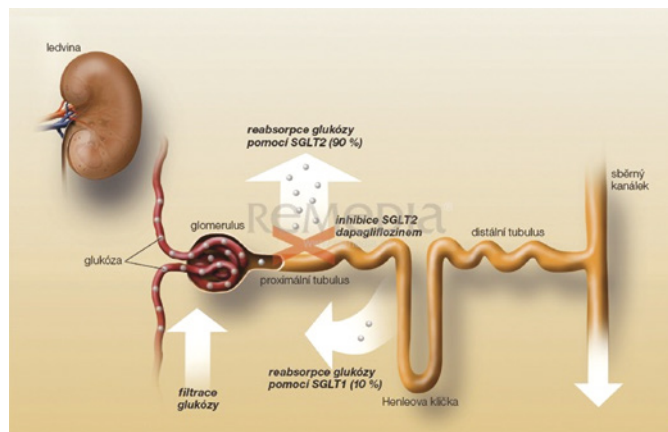


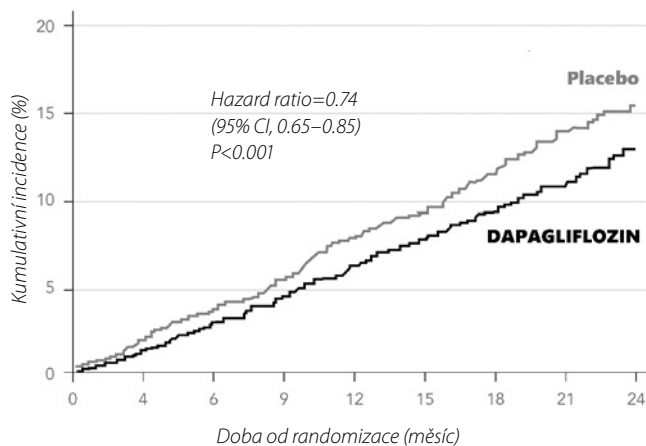
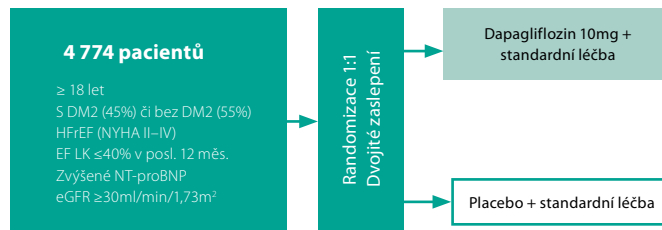
Obr. 1. Mechanismus účinku gliflozinů na receptor SGLT2 v proximálním tubulu nefronu

glykemie, což se stalo podkladem pro léčbu diabetes mellitus II. typu. Při zablokování SGLT 2 dochází k ztrátám přibližně 80 g glukózy za den, což představuje poměrně velkou denní kalorickou ztrátu – asi 240 kcal. Současně působí osmotickou diurézu a tím snižují plazmatický objem.

První velkou studií, která zahrnovala nemocné s diabetes mellitus 2. typu, byla studie EMPA-REG OUTCOME. Tato studie ukázala, že inhibitory SGLT 2 nejenom zlepšují metabolismus glukózy, ale překvapivě významně zlepšují i kardiovaskulární prognózu diabetiků (snižují kardiovaskulární morbiditu a mortalitu a také hospitalizace a úmrtnost na srdeční selhání). Současně se zjistilo, že inhibitory SGLT2 vedou i k redukci hmotnosti o 2–3 kg a snížení systolického krevního tlaku o 3–5 mmHg. Pozitivní přínosy u diabetiků potvrdily také studie CANVAS a DECLARE.

Jak mohou glifloziny ovlivnit srdeční selhání?

Mechanismy ještě nejsou všechny známy a pravděpodobně se jich spolupodílí více. Významný efekt je dán působením gliflozinů na funkci nefronu. Při diabetu dochází k hyperfiltraci v nefronu, což přetěžuje a poškozuje glomerulus a může dojít k ireverzibilním změnám – až k nefroskleróze. V důsledku inhibice SGLT 2 gliflozinem zůstává v ultrafiltrátu nejen více glukózy, ale i více natria, které v této zvýšené koncentraci doputuje až k macula densa. Tím dojde k vazokonstrikci přírodní arterie (vas afferens), objem krve přiváděné do nefronu klesá a nastává normalizace glome-

Obr. 3. Primární cíl (kardiovaskulární úmrtí, hospitalizace nebo urgentní ošetření pro srdeční selhání)**Obr. 2.** Uspořádání studie DAPA-HF. Posouzení dapagliflozinu u nemocných s chronickým HFrEF s i bez DM2

DM2 – diabetes mellitus 2. typu, EF – ejekční frakce, eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace, HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí, LK – levá komora

renální filtrace. Po nasazení gliflozinů dochází k přechodnému zhoršení renálních funkcí, to je ale záhy následováno jejich stabilizací.

V roce 2017 byly zahájeny 2 klinické studie s dvěma různými inhibitory SGLT2. Byla to studie DAPA-HF a EMPEROR – REDUCED, u kterých bylo klíčové to, že zahrnovaly nemocné s HFrEF bez ohledu na to, zda současně mají diabetes mellitus, nebo nemají.

Studie DAPA-HF

Studie DAPA-HF je první klinická studie svého druhu, která hodnotila účinky inhibitoru SGLT2 (dapagliflozinu) u pacientů se srdečním selháním (SS), nezávisle na přítomnosti diabetu. Studie randomizovala 4744 nemocných se sníženou ejekční frakcí (HFrEF < 40 %) k užívání dapagliflozinu 10 mg nebo placebo (randomizace 1 : 1), přidanému ke standardní léčbě srdečního selhání (k léčbě inhibitory ACEi, All antagonisty nebo sacubitril/valsartanem, k beta-blokátorům a blokátorům mineralokortikoidních receptorů). Uspořádání a hlavní zařazovací kritéria studie zobrazuje obrázek 2. Průměrná doba sledování dosahovala 18,2 měsíce.

Primárním cílovým ukazatelem bylo úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání. Dapagliflozin snížil tento primární cílový ukazatel o 26 %.

Studie prokázala, že přidání dapagliflozinu nemocným s HFrEF navíc k standardní terapii SS snížilo výskyt hospitalizací pro SS o 30 % a mortalitu o 18 %. Toto odpovídá zabránění 3–5 hospitalizacím a 1–2 úmrtím/100 nemocných léčených po dobu 1 roku.

Zajímavé bylo, že dapagliflozin prokázal konzistentní účinnost nezávisle na přítomnosti diabetes mellitus. U pacientů bez přítomnosti

Obr. 4. Hospitalizace pro srdeční selhání