

Úvod

U pacientů s diabetem 2. typu jsou kardiovaskulární onemocnění i v současné době masivní medikace rizikové populace statiny, antihypertenzivy a protidiabetickou léčbou stále nejčastější příčinou mortality. Průměrná očekávaná doba dožití u 60letého muže s diabetem 2. typu bez anamnézy kardiovaskulárního onemocnění je o 6 let kratší než u stejného starého muže bez diabetu, a pokud má zároveň známé kardiovaskulární onemocnění, očekávané dožití se zkracuje o 12 let, což lze přičíst zejména 58% vzestupu rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin (1–3).

Přítomnost diabetu 2. typu navíc zvyšuje riziko rozvoje srdečního selhání 2–5násobně a u pacientů se srdečním selháním zvyšuje o 60–80 % pravděpodobnost úmrtí z kardiovaskulárních příčin (4, 5). Další významnou komorbiditou je u pacientů s diabetem 2. typu chronické onemocnění ledvin. Renální insuficience se rozvine až u 40 % pacientů s diabetem 2. typu a stejně jako přítomnost kardiovaskulárních komplikací je u nich chronické onemocnění ledvin silným prediktorem mortality. Pokles odhadované míry glomerulární filtrace a vysoký poměr albuminu ke kreatininu jsou nezávislými prediktory kardiovaskulární mortality (6, 7).

Vzhledem k dlouhodobým diskuzím o benefitech a rizicích antidiabetik začaly regulační orgány ve Spojených státech (FDA) a Evropská léčivá agentura (EMA) požadovat u pacientů s diabetem 2. typu k hodnocení kardiovaskulární bezpečnosti všech nových antidiabetik jasné důkazy. Preferované jsou zejména prospektivní randomizované kardiovaskulárně zaměřené studie (CardioVascular Outcome Trials – CVOTs) s primárním cílem vyloučit u nových léků nadměrné zvýšení kardiovaskulárního rizika. Právě tento typ studií ukázal na neglykemické efekty SGLT-2i.

Inhibitory SGLT-2 – glifloziny

SGLT-2i (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin a v ČR nedostupný sotagliflozin) částečně blokují reabsorpci glukózy v proximálních tubulech ledvin. Členové této třídy mají poněkud podobnou molekulární strukturu, ale míra selektivity pro SGLT2 transportér (90% reabsorpce glukózy) ve srovnání s SGLT1 transportérem (> 10% renální reabsorpce glukózy) se liší. Společným mechanismem působení gliflozinů je navození terapeutické glykosurie, doprovázené osmotickou diurézou. Glykosurie vede k poklesu glykemie a zlepšení kompenzace diabetu.

Mechanismus neglykemických efektů gliflozinů není zatím objasněn: v oblasti kardioprotektivity se uvažuje o změnách v utilizaci různých energetických substrátů myokardem (utilizace ketoláték by mohla být pro myokard energeticky výhodnější než utilizace glukózy) nebo častěji o hemodynamických změnách v důsledku osmotické diurézy, čemuž by odpovídal rychlý nástup kardioprotekce (tento rychlý efekt v řádu týdnů prakticky vylučuje, že by mohl být zprostředkován ovlivněním aterogeneze). Nefroprotektivita je přičítána pozitivnímu ovlivnění tubuloglomerulární zpětné vazby v nefronu. Velmi zajímavým navrženým mechanismem, který by se mohl příznivě uplatnit u srdečního selhání i u pacientů bez diabetu, je ovlivnění transmembránového transportéru NHE1 (NHE-1, Na⁺/H⁺ exchanger-1) v kardiomyocytech (8).

Glykemické účinky SGLT-2i

Od roku 2013 jsou FDA a EMA schváleny k léčbě diabetu 2. typu čtyři SGLT-2i: canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin a ertugliflozin. Jejich efekt na pokles HbA_{1c} po 24–26 týdnech podávání je uveden v tabulce 1. K dispozici jsou také kombinovaná léčiva pro pacienty s diabetem 2. typu. Jako druhé aktivní léčivo zahrnují buď metformin, nebo inhibitor dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4). SGLT-2i jsou v glukocentrickém pohledu na léčbu diabetu 2. typu vnímány jako lék druhé nebo třetí linie. Mohou být také použity jako monoterapie, pokud je metformin kontraindikován. Ve studii EMPA-REG MONO snižoval empagliflozin 10 a 25 mg v monoterapii HbA_{1c} průměrně o -0,74 % až -0,85 % za 24 týdnů. V následně rozšířené studii bylo zjištěno, že antihyperglykemický účinek přetrvával po dobu 72 týdnů a účastníci studie empagliflozin dobře tolerovali. Metaanalýza 15 randomizovaných kontrolovaných studií porovnávala monoterapii metforminem v porovnání se zahájením kombinované terapie SGLT-2i. Přidání SGLT-2i vedlo k dalšímu snížení HbA_{1c} o -0,43%. Zároveň s poklesem HbA_{1c} je pozorován i pokles tělesné hmotnosti přibližně o 2–3 kg. V indikaci léčby diabetu 2. typu stále platí, že glifloziny jsou hrazeny v kombinaci s metforminem a/nebo inzulinem u pacientů s HbA_{1c} nad 60 mmol/mol.

Kardiovaskulárně zaměřené studie v diabetologii (CardioVascular Outcome Trials – CVOTs)

V posledních několika letech byla v diabetologii publikována celá řada kardiovaskulárně zaměřených studií. Jako první byly publikovány studie s inhibitory DPP-4 (DPP-4i, gliptiny), a ačkoliv byly jejich výsledky neutrální, poskytovaly vítaný důkaz kardiovaskulární neutrality, respektive bezpečnosti DPP-4i. Zcela překvapivě však další studie s moderními antidiabetiky ze třídy inhibitorů SGLT-2 (Sodium-Glucose Linked Transporter-2) a agonistů receptorů pro GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1, GLP-1 RA) prokázaly nejen kardiovaskulární neutralitu, ale i kardioprotektivitu, léčba SGLT-2i byla navíc robustně spojena se snížením rizika srdečního selhání a s nefroprotektivitou.

Tyto výsledky významným způsobem ovlivňují chápání pozice antidiabetické farmakoterapie u diabetiků s komorbiditami. S narůstajícím počtem kardiovaskulárně zaměřených studií s publikovanými výsledky narůstá i množství informací, které je nutno brát v úvahu při volbě antidiabetické léčby u konkrétního pacienta. Je to důležité zejména v situaci, kdy je možné volit mezi léčbou kardiovaskulárně neutrální a léčbou, která prokazatelně snižuje kardiovaskulární riziko. Prvním

Tab. 1. Efekt jednotlivých gliflozinů v různých dávkách na pokles glykovaného hemoglobinu.

Gliflozin a dávka	Pokles HbA _{1c} (% DCCT)
canagliflozin 100 mg	-0,77
canagliflozin 300 mg	-1,03
empagliflozin 5 mg	-0,66
empagliflozin 10 mg	-0,78
dapagliflozin 5 mg	-0,82
dapagliflozin 10 mg	-0,89
ertugliflozin 5 mg	-0,99
ertugliflozin 15 mg	-1,16