

u 386 z 2373 pacientů (16,3 %) ve skupině s dapagliflozinem a u 502 z 2371 pacientů (21,2 %) ve skupině s placebem – HR: 0,74 (95% CI: 0,65 až 0,85;  $p < 0,001$ ) (1). Jasně prokazatelný klinický přínos byl ve stejné indikaci prokázán též u empagliflozinu, jenž navíc prokázal terapeutický přínos i u osob se srdečním selháním při ejekční frakci nad 40 %, a právě v této indikaci mu bylo koncem letošního ledna Komisí pro humánní léčivé přípravky (CHMP) při Evropské léčkové agentuře (EMA) vydáno kladné stanovisko, na základě kterého je jako první zástupce své skupiny registrován v indikaci HFpEF. Pro úplnost uvedme, že aktuálně očekáváme výsledky klinické studie DELIVER s dapagliflozinem 10 mg u pacientů s HFpEF s EF > 40 %.

## Stručně k patologii srdečního selhání

HFpEF je charakterizována normální LVEF, normálním enddiastolickým objemem levé komory a abnormální diastolickou funkcí, často s koncentrickou remodelací nebo hypertrofií komory, ovšem někdy i s normální geometrií komor. Dominantní abnormalita tedy spočívá v diastole, jakkoliv existují abnormality v systolické funkci, levé síni, plicním řečišti, pravé komoře, tepnách a kosterní svalovině. Většina autorit definuje HFpEF jako LVEF  $\geq 50$  % (2, 3).

Naproti tomu je HFrEF charakterizováno hlubšími abnormalitami v systolické funkci, než jaké jsou pozorovány u HFpEF, obvykle s progresivní dilatací komory a excentrickou remodelací. HFrEF je nyní nejčastěji definována LVEF  $\leq 40$  % (3, 4). Z klinického pohledu se často zmiňuje i třetí skupina pacientů se střední nebo mírně sníženou LVEF (HFmrEF), u kterých se zdá, že sdílejí rysy HFrEF i HFpEF. I když v této kohortě existuje jen málo prospektivních studií, některá data naznačují, že klinický průběh onemocnění u těchto pacientů je nejvíce podobný pacientům s HFrEF (5, 6).

HFpEF a HFmrEF jsou odlišné syndromy, nikoli spojené spektrum poruch (4). Rozdíly mezi HFpEF a HFrEF zahrnují epidemiologické rozdíly, morfologické rozdíly levé komory a také rozdíly v kardiomyocytech a extracelulární matrix (7). Přechod HFpEF do HFrEF je neobvyklý, a jestliže nastane, pak je to např. z důvodu infarktu myokardu či jiné obdobně významné léze. Jak již bylo zmíněno výše, HFpEF je často spojena s koncentrickou remodelací, která postihuje primárně levou komoru (dále však též levou síň i pravou komoru), avšak řada nemocných s jednoznačným hemodynamickým průkazem HF takovou remodelaci postrádá. To ovšem diagnózu HFpEF nevylučuje. Naproti tomu pacienti s HFrEF typicky vykazují vzor excentrické remodelace se zvýšením enddiastolického objemu, zvýšením hmoty LK, ale malým zvýšením tloušťky stěny a podstatným snížením poměru hmoty k objemu a tloušťky k poloměru (2, 4).

Uvedené rozdíly mají i své mikroskopické koreláty. U HFpEF kardiomyocyt vykazuje zvětšený průměr s malou nebo žádnou změnou délky, což odpovídá zvětšení tloušťky stěny komory beze změny jejího objemu. Naproti tomu u HFrEF jsou kardiomyocyty prodloužené s malou nebo žádnou změnou v průměru, což odpovídá zvětšení objemu beze změny tloušťky stěny komory. U HFpEF někdy dochází ke zvýšení množství kolagenu s odpovídajícím přírůstkem šířky a kontinuity fibrilárních složek extracelulární matrix. Zatímco u HFpEF je typicky více intersticiální fibrózy než u zdravých kontrol, rozdíly nejsou vždy výrazné

a mnoho pacientů nemusí vykazovat známky fibrózy. Naproti tomu HFrEF je spojována s degradací a narušením fibrilárního kolagenu. V konečném stadiu HFrEF mohou fibróza a regionální ischemické jizvy vést k celkovému zvýšení fibrilárního kolagenu v extracelulární matrix (2, 4).

## Potenciální mechanismy účinku SGLT-2 inhibitorů

Glifloziny jsou inovativně působící antidiabetika selektivně inhibující sodíko-glukózový kotransportér (SGLT-2), v důsledku čehož dochází ke glykosurii a poklesu glykemie. Připomeňme, že za fyziologických okolností ledviny denně reabsorbují až 180 g glukózy a do moči se dostává méně než 1 % z filtrovaného množství. K patologické glykosurii dochází teprve tehdy, když hodnota glykemie přesáhne 11 mmol/l. Uvedený kotransportér SGLT slouží k aktivnímu transportu glukózy ve střevě a v ledvinách. Zatímco SGLT2 má vysokou kapacitu a primárně se nachází především v proximálních tubulech, SGLT1 má nízkou kapacitu a nachází se především v enterocytech tenkého střeva, v menším množství nicméně rovněž v proximálních tubulech.

Využití inhibice SGLT-2 jako terapeutického cíle vychází z patofyziologie familiární renální glykosurie, tedy onemocnění, u kterého je zjišťována mutace v genu SLC5A2 kódujícího právě SGLT-2. Třebaže u těchto nemocných je chronicky přítomná glykosurie, není zjišťováno výrazně vyšší riziko chronických onemocnění ledvin nebo infekcí močových cest. Z hlediska ovlivnění glykemie je žádoucí primární omezení reabsorpce glukózy v ledvinách, tedy selektivní inhibice SGLT-2, neboť výraznější inhibice SGLT-1 zvyšuje riziko osmotických průjmů.

Jakkoliv SGLT-2 inhibitory prokazují svůj přínos nikoliv pouze z pohledu snižování hodnoty glykemie, respektive glykovaného hemoglobinu, nýbrž také z pohledu významného snižování srdečních příhod, hospitalizace pro srdeční selhání, mortality či z pohledu zachování činnosti ledvin, nejsme prozatím schopni dané účinky spolehlivě vysvětlit. Velmi pravděpodobně půjde o souhrn více mechanismů, jejichž výslednicí je právě uvedený příznivý klinický účinek.

Mechanismus může zahrnovat zlepšení podmínek pro plnění komor, zlepšení srdečního metabolismu a bioenergetiky, modulaci Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> výměníku apod. (8). Na rozdíl od většiny jiných antidiabetik nabízejí SGLT-2 inhibitory na inzulinu nezávislý mechanismus snížení glykemie zvýšením exkrece glukózy močí (9). Určitou roli by zde mohl hrát i dnes již dobře známý vliv těchto látek na snižování krevního tlaku a tělesné hmotnosti (10).

Přínos SGLT-2 inhibitorů nicméně stejně tak dobře může pocházet právě ze specifické inhibice SGLT-2. Důsledkem je primárně zvýšená diuréza s následným zlepšením maladaptních renálních arteriálních odpovědí souvisejících s diabetem. Tyto hemodynamické a renální účinky jsou pravděpodobně velmi přínosné u pacientů s klinickou nebo subklinickou srdeční dysfunkcí. Konečným výsledkem těchto procesů je pak zlepšení srdeční systolické a diastolické funkce, a tím i nižší riziko hospitalizace pro srdeční selhání a riziko náhlé srdeční smrti (11).

Inhibitory SGLT-2 mohou také snižovat objem plazmy selektivním snížením intersticiální tekutiny s následným snížením preloadu, snížením arteriální tuhosti a krevního tlaku, což by naopak snížilo afterload a zlep-