

## 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) příčinou, 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 sníženého 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 doporučeních 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 „šetřné“ 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 ketoláték (prostřednictvím zvýšení sekrece glukagonu a sníženého vylučování ketoláték), 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 gliflozinu 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-