

Role inhibitorů SGLT2 v ambulanci kardiologa

Petra Buděšínská

Kardiocentrum, Nemocnice Karlovy Vary

Obsahem článku jsou pozitivní změny, kterými inhibitory SGLT2 (glifloziny) ovlivňují ledviny a srdce a zpomalují tak rozvoj patofyziologických procesů, které jsou podkladem srdečního selhání, chronické renální insuficience a ve výsledku směřují až do kardiorenálního syndromu. Rychlá diagnostika těchto procesů v součinnosti interních oborů zaměřená na biomarkery (ukazatele) srdečního selhání a renální insuficience s použitím NT-proBNP, eGFR a albuminurie umožňuje včasné nasazení těchto léků.

Klíčová slova: chronické onemocnění ledvin, srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí, inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2, kardiovaskulární prevence, NT-pro-BNP, albuminurie.

The role of SGLT2 inhibitors in outpatient cardiology practice

The article discusses the beneficial effects of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors (gliflozins) on the kidneys and the heart, thereby slowing the progression of pathophysiological processes underlying heart failure and chronic kidney disease, which may ultimately lead to cardiorenal syndrome. Early diagnosis of these processes through interdisciplinary co-operation among internal medicine specialties, with a focus on biomarkers of heart failure and renal impairment, including NT-proBNP, eGFR, and albuminuria, enables timely initiation of treatment with these drugs.

Keywords: chronic kidney disease, heart failure with preserved ejection fraction, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, cardiovascular prevention, NT-proBNP, albuminuria.

Mechanismus účinků inhibitorů SGLT2

Inhibitory SGLT2 blokují sodíko-glukózový kotransportér 2 v proximálním tubulu ledvin, čímž snižují zpětnou resorpci glukózy a sodíku (Obr. 1). Výsledkem je zvýšená glykosurie a natriuréza, vedoucí ke snížení glykemie, intravaskulárního objemu a krevního tlaku. Právě snížení glykemie a tím potenciální pozitivní efekt u diabetiků stál u jejich začátku a pozitivní kardiovaskulární efekty byly poznány později. Obnovení tubuloglomerulární zpětné vazby přispívá ke snížení intraglomerulárního tlaku a zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin. I když přesný a detailní mechanismus jejich kardiovaskulárního efektu znám není a zcela jednoznačně se nejedná o jeden mechanismus, jejich kardiovaskulární benefity jsou dále vysvětlovány snížením preloadu a afterloadu, zlepšením energetického metabolismu myokardu a příznivým ovlivněním remodelace levé komory.

Kardiorenální syndrom

Kardiorenální (či renokardiální) syndrom, podle primárního zdroje poruchy (srdce nebo ledviny), vzniká na podkladě vzájemně provázané

(dys)funkce obou orgánů. Nejde o izolované postižení, ale o dynamický proces, v němž porucha funkce jednoho orgánu vede k postupnému zhoršování funkce druhého. Na jeho rozvoji se podílí komplexní soubor mechanismů, včetně hemodynamických změn, neurohumorální aktivity (zejména systému renin–angiotenzin–aldosteron a sympatiku), zánětu a oxidačního stresu. Kardiorenální syndrom lze proto chápat jako trvalou vzájemnou interakci patofyziologických procesů probíhajících v srdci a ledvinách v případě dysfunkce těchto orgánů, které se navzájem potencují a vedou k progresi jak renálního, tak srdečního selhání.

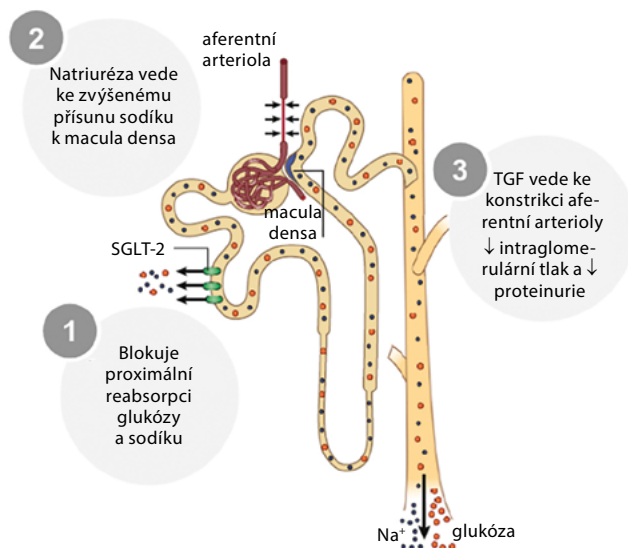
Ledviny a akutní srdeční selhání

Ledviny určují a dlouhodobě modulují podmínky srdeční práce, a to jak regulací intravaskulárního objemu, tak prostřednictvím neurohumorálních mechanismů (produkci vazoaktivních substancí) (1).

Pro akutní levostranné srdeční selhání je zásadní akutně vzniklá porucha funkce levé komory, která vede ke zvýšenému plicnímu tlaku levé komory. Zhoršení funkce ledvin s následnou hyperhydratací může navozenou plicní kongescí dále zvyšovat, spolu s vazokonstrikcí, která

Obr. 1. Mechanismus renoprotektivního účinku inhibitorů SGLT2 (4)

Mechanismus renoprotektivního účinku SGLT2i



SGLT2i částečně zablokují reabsorpci glukózy a sodíku (Na), zvýší se koncentrace glukózy a Na v primární moči.

Na zvýšenou koncentraci Na v primární moči zareaguje macula densa a navodí obnovení TGF, jejíž následkem dojde k vazokonstrikci dilatované přírodní tepénky a následně ke snížení intraglomerulárního tlaku a glomerulární filtrace se vrací do normálu, sníží se proteinurie.

zase vede ke zvýšení srdeční práce. Snížený průtok ledvinami aktivuje systém renin–angiotenzin–aldosteron (RAAS) i renální sympatikus, což dále podporuje vazokonstrikci, zejména na úrovni aferentních arterioli. Zvýšená sekrece reninu vede akutně ke zvýšené reabsorpci sodíku, snížení diurézy a omezení vylučování soli (2), což se projeví další retencí tekutin a zhoršením akutního srdečního selhání. Angiotenzin II současně navozuje vazokonstrikci eferentních arterioli. Zvýšená tvorba těchto vazokonstrikčně působících látek dále zvyšuje nároky na srdeční práci, čímž se prohlubuje „circulus vitiosus“ kardio-renálního selhání. Je známo, že většina nemocných s akutně dekompenzovaným srdečním selháním má současně určitý stupeň renální dysfunkce; více než 60 % z nich trpí chronickým onemocněním ledvin (CKD) (3).

Role ledviny v patogenezi chronického srdečního selhání

U 40 % pacientů v pokročilých fázích srdečního selhání nacházíme sníženou GF (glomerulární filtraci).

Změny přítomné u pacientů s chronickým srdečním selháním jsou velmi komplexní. Dochází k pozvolnému poklesu glomerulární filtrace a ke snížení schopnosti ledvin eliminovat katecholaminy. Současně dochází k aktivaci neurohumorálních systémů (renin–angiotenzin–aldosteron), aldosteron se podílí na fibrotizaci renálního parenchymu, což vede k endoteliální dysfunkci a poškození tubulárních buněk. Z důvodu nadprodukce aldosteronu dochází ke zvýšené reabsorpci sodíku v proximálním tubulu, která dále zhoršuje objemové přetížení.

Snížená renální funkce má kromě toho ale taktéž přímé dopady na strukturu a funkci srdce. Již v časných stádiích chronického onemocnění ledvin dochází k rozvoji hypertrofie levé komory jako adaptační odpovědi na chronické objemové a tlakové přetížení. Tento proces však postupně vede k poruše diastolické i systolické funkce. Hypertrofie levé komory je nezávislým prediktorem kardiovaskulární mortality.

V terminálním stadiu onemocnění ledvin (ESRD) se na poškození myokardu podílí i aktivace subklinického zánětu (jsou vyšší koncentrace interleukin-6 a dalších prozánětlivých cytokinů), dále je zvýšená aktivace T-lymfocytů a makrofágů, které podporují apoptózu kardiomyocytů a další fibrotickou přestavbu myokardu. To se odráží na dalších strukturálních změnách, jako např. další progresi hypertrofie myokardu, snížení kapilární denzity a tím porucha perfuze, kalcifikace cév a srdečních chlopní. Tyto změny jsou důvodem zhoršení systolické i diastolické funkce.

Inhibitory SGLT2

Jak již uvedeno výše, inhibitory SGLT2 (glifloziny) ovlivňují tubuloglomerulární zpětnou vazbu, vedou k vazokonstrikci aferentní arterioly a současně inhibují sodíko-protonový výměník v proximálním tubulu. Zvýšená koncentrace sodíku v oblasti makula densa přispívá ke snížení intraglomerulárního tlaku a k poklesu filtrace na úrovni jednotlivých nefronů, čímž dochází k ochraně před hyperfiltrací. Současně dochází k relativní dilataci eferentní arterioly a ke snížení glomerulární rezistence, což vede k redukcí metabolického stresu ledvinové tkáně (4).

Na úrovni myokardu ovlivňují tyto léky transport sodíku a vodíku a příznivě zasahují do buněčného metabolismu. Další účinky zahrnují systémové metabolické a hemodynamické změny, zmírnění mitochondriální dysfunkce a snížení oxidativního stresu.

Kardiovaskulární benefity SGLT2i

V poslední dekádě byla publikována řada velkých randomizovaných studií prokazujících pozitivní dopad gliflozinů na kardiovaskulární morbiditu, snížení hospitalizací pro srdeční selhání, ale taktéž ukazujících pozitivní dopad na renální funkce. Nejkomplexnější a klinicky nejrobusťnější evidence pro snížení kardiovaskulární morbiditu a mortality je v současnosti dostupná pro empagliflozin a dapagliflozin, zatímco u ostatních inhibitorů SGLT2 jsou data méně rozsáhlá.

Dapagliflozin a jeho efekt na kardiovaskulární a renální události

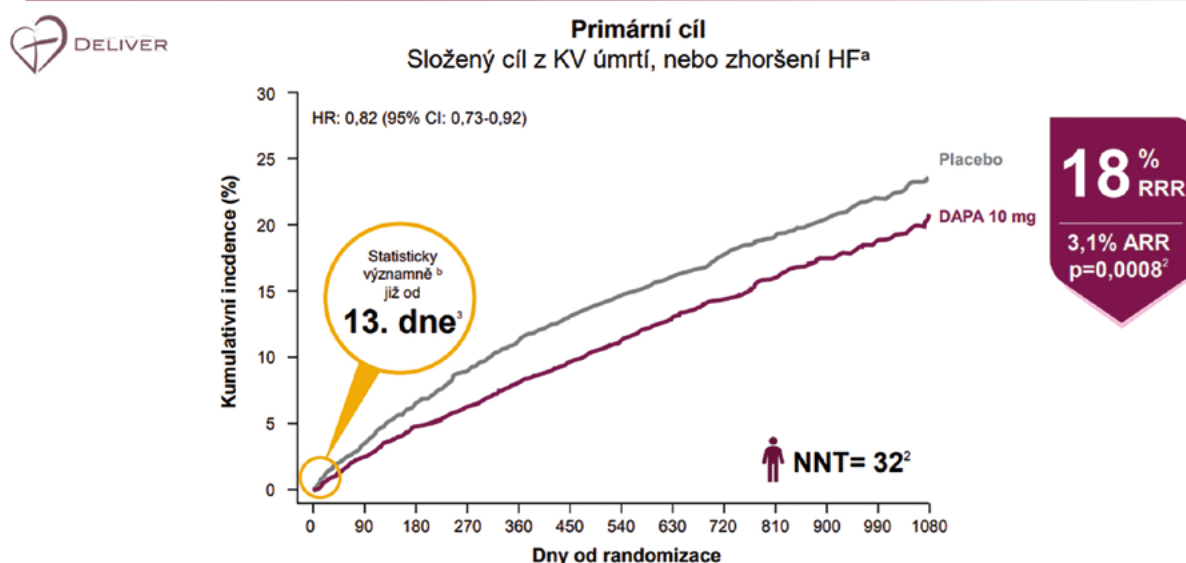
Dapagliflozin patří mezi nejlépe prostudované inhibitory SGLT2 s robustní evidencí z velkých randomizovaných klinických studií napříč kardiovaskulárními i renálními indikacemi. Studie DECLARE–TIMI 58 u pacientů s diabetem 2. typu prokázala snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání a příznivý vliv na renální parametry, i když nedošlo k signifikantní redukci major adverse cardiovascular events (MACE) (5). Ve studii DAPA-HF, která již byla cílena na populaci pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí levé komory, vedla léčba dapagliflozinem u těchto pacientů k významnému snížení kombinovaného cíle kardiovaskulárního úmrtí nebo zhoršení srdečního selhání, a to nezávisle na přítomnosti diabetu (6). Na to navázala studie DELIVER, která potvrdila přínos dapagliflozinu i u pacientů se srdečním selháním se zachovanou nebo mírně sníženou ejekční frakcí (Obr. 2), zejména ve smyslu redukce hospitalizací pro srdeční selhání (7). Nefroprotektivní efekt byl ukázán již v subanalýzách těchto studií, ale významný nefroprotektivní efekt dapagliflozinu byl pak zejména prokázán ve studii DAPA-CKD, kde dapagliflozin vedl k výraznému snížení rizika progresu chronického onemocnění ledvin, včetně poklesu glomerulární filtrace, rozvoje terminálního stadia onemocnění ledvin nebo úmrtí z renálních či kardiovaskulárních příčin (8). Tento efekt byl přítomen opět jak u diabetiků, tak u nediabetiků. Napříč studiemi byl dapagliflozin dobře tolerován a vykazoval konzistentní bezpečnostní profil. Celkově tedy dapagliflozin prokazatelně snižuje riziko hospitalizací pro srdeční selhání, zpomaluje progresi renálního onemocnění a přispívá ke snížení kardiovaskulární morbidita a mortality. Tyto výsledky vedly k jeho širokému zařazení do současných doporučených postupů pro léčbu srdečního selhání a chronického onemocnění ledvin.

Efekt empagliflozinu ve studiích sledujících KV a renální parametry

Podobně empagliflozin patří mezi klíčové inhibitory SGLT2 s rozsáhlými důkazy z velkých randomizovaných klinických studií v oblasti kardiologie i nefrologie. Studie EMPA-REG OUTCOME u pacientů s diabetem 2. typu a vysokým kardiovaskulárním rizikem prokázala významné snížení kardiovaskulární mortality, celkové mortality i hospitalizací pro srdeční selhání (9). Na ni následně navázala studie EMPEROR-Reduced, která u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí potvrdila snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání (10), a to podobně jako u dapagliflozinu nezávisle na přítomnosti diabetu. Studie EMPEROR-Preserved následně prokázala obdobný přínos i u pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí, především ve smyslu redukce hospitalizací (11). Významný nefroprotektivní efekt byl doložen ve studii EMPA-KIDNEY, kde empagliflozin vedl ke snížení rizika progresu chronického onemocnění ledvin a kardiovaskulárního úmrtí, a to u širokého spektra pacientů bez ohledu na přítomnost diabetu (12). Napříč studiemi byl empagliflozin dobře tolerován a vykazoval příznivý bezpečnostní profil. Celkově empagliflozin prokazatelně snižuje kardiovaskulární i celkovou mortalitu, redukuje riziko hospitalizací pro srdeční selhání a zpomaluje progresi renální dysfunkce (Obr. 3). Tyto výsledky vedly k jeho pevnému ukotvení v současných doporučeních pro léčbu srdečního selhání i chronického onemocnění ledvin. Po dlouhé době čekání od publikování studií s ACEl a BB tak byly publikovány pozitivní studie potvrzující redukci kardiovaskulární morbidita a mortality s novou lékovou skupinou.

Obr. 2. Dapagliflozin významně snížil riziko kardiovaskulárního úmrtí nebo zhoršení srdečního selhání u pacientů s EF LK nad 40 %

Dapagliflozin významně snížil riziko KV úmrtí, nebo zhoršení HF^a u pacientů s LVEF >40 %¹



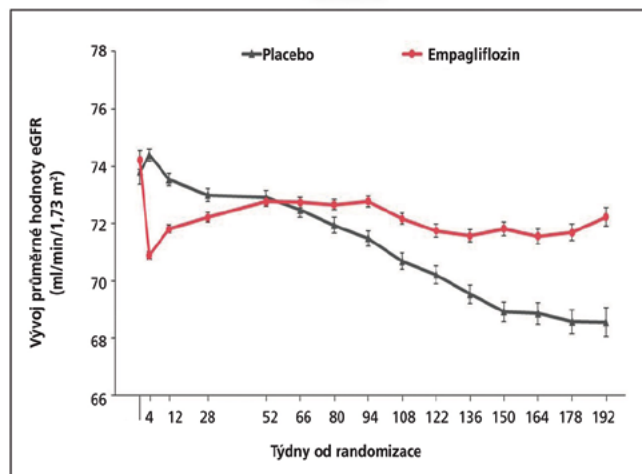
^a hospitalizace pro srdeční selhání nebo urgentní návštěva se srdečním selháním

KV = kardiovaskulární; HF = srdeční selhání; LVEF = ejekční frakce levé komory; NNT = number needed to treat; ARR = absolutní snížení rizika; RRR = relativní snížení rizika

¹Solomon SD et al. *N Engl J Med.* 2022; 387:1089–1098. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286

²Solomon SD. Presented at: ESC Congress; August 26–29, 2022; Barcelona, Spain.

³Vaduganathan M et al. *JAMA Cardiol.* 2022;7(12):1259–1263. doi:10.1001/jamacardio.2022.3750

Obr. 3. Vliv empagliflozinu na vývoj průměrné hodnoty eGFR

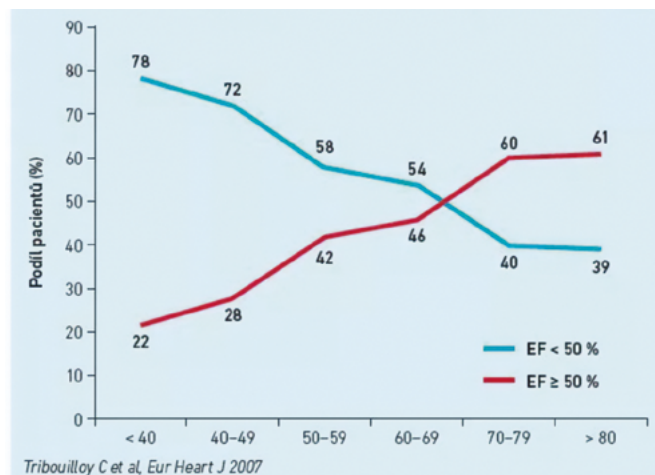
Sotagliflozin, kanagliflozin a ertugliflozin a jejich důkazy o pozitivním dopadu na KV události

U sotagliflozinu, kanagliflozinu a ertugliflozinu nejsou důkazy napříč kardiovaskulárními a renálními indikacemi tak rozsáhlé a konzistentní jako u empagliflozinu a dapagliflozinu. Sotagliflozin, duální inhibitor SGLT1/2, prokázal ve studiích SOLOIST-WHF a SCORED příznivý efekt zejména na snížení hospitalizací a urgentních návštěv pro srdeční selhání (13), respektive na kombinované kardiovaskulární cíle u pacientů s diabetem a CKD (14). Kanagliflozin má významnou evidenci zejména ze studií CANVAS a CREDENCE; prokázal snížení kardiovaskulárních a renálních příhod u pacientů s diabetem 2. typu a vysokým kardiovaskulárním nebo renálním rizikem (15). Ertugliflozin byl hodnocen především ve studii VERTIS CV, kde prokázal kardiovaskulární bezpečnost a konzistentní efekt na snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání, avšak bez jednoznačného průkazu redukce kardiovaskulární mortality (16). Celkově lze říci, že tyto molekuly podporují koncept „class“ efektu inhibitorů SGLT2, zejména ve vztahu ke snížení rizika progresu srdečního selhání a renální protekci, nicméně širší důkazy a síla klinických dat je u nich menší než u dapagliflozinu a empagliflozinu.

Možné mechanismy účinků gliflozinů u pacientů se srdečním selháním

Přesný mechanismus působení inhibitorů SGLT2 na myokard není dosud plně objasněn a zůstává předmětem intenzivního výzkumu. Navzdory minimální expresi SGLT2 v srdeční tkáni se předpokládá, že jejich účinek je zprostředkován nepřímo. Klíčovou roli zde hraje regulace intracelulárního sodíku, který zásadně ovlivňuje elektrickou stabilitu i kontraktilní funkci srdečních buněk (17).

U srdečního selhání dochází k narušení rovnováhy sodíkových a kalciových iontů, zejména v důsledku změn v aktivitě iontových přenašečů na úrovni sarkolemy i mitochondrií, včetně sodíko-kalciového výměníku. Zvýšené intracelulární koncentrace sodíku a kalcia vedou k poruše mitochondriální funkce, poklesu dostupnosti NADPH a oslabení antioxidační obrany buněk. Tyto změny přispívají k rozvoji

Graf 1. Vliv věku na zastoupení EF < 50 % a ≥ 50 % u pacientů se srdečním selháním

systolické i diastolické dysfunkce, podporují remodelaci myokardu a zvyšují arytmogenní potenciál.

Glifloziny pravděpodobně tyto procesy příznivě ovlivňují snížením intracelulární koncentrace sodíku a následnou úpravou kalciové homeostázy. K přetížení kardiomyocytů sodíkem může dále přispívat i zvýšená exprese SGLT1, která byla popsána u srdečního selhání.

Význam monitorace NT-pro-BNP pro monitoraci léčby pacientů se srdečním selháním

Natriuretické peptidy jsou za fyziologických podmínek produkovány především v srdečních síních (ANP). Při srdeční dysfunkci dochází k aktivaci neurohumorální odpovědi a ke zvýšení hladin natriuretických peptidů, zejména BNP, který je produkován převážně komorovými myocyty. Hlavním stimulem jeho sekrece je zvýšené napětí stěny a plicní tlaky srdečních oddílů, typicky u srdečního selhání nebo v okolí infarktu myokardu. NT-proBNP je neaktivní N-terminální fragment vznikající při štěpení prohormonu proBNP na aktivní formu. I když se nejedná o aktivní molekulu, je jej možno použít jako markeru dekompenzace srdečního selhání podobně jako BNP. BNP se podílí na regulaci objemu extracelulární tekutiny a krevního tlaku – zvyšuje natriurézu a diurézu, působí vazodilatačně a tlumí aktivitu systému renin–angiotenzin–aldosteron i sympatiku. Tím chrání myokard před objemovým a tlakovým přetížením a příznivě ovlivňuje jeho strukturu a funkci (18).

NT-proBNP je neaktivní fragment s delším poločasem a vyšší plazmatickou koncentrací a je proto pro monitoraci dokonce vhodnější než BNP. Jeho hladiny jsou ovlivněny řadou faktorů (nižší u obézních, vyšší např. u žen, při renálním selhání, plicní hypertenzi či anémii). Zvýšené koncentrace natriuretických peptidů úzce korelují se strukturou a funkcí srdce i s kardiovaskulární prognózou. NT-proBNP je citlivým a časným markerem srdeční dysfunkce, často předcházejícím změnám detekovatelným echokardiograficky či klinicky. Graf 1 znázorňuje vliv věku na zastoupení EF (HFrEF – HFpEF) u pacientů se srdečním selháním.

Prognostický význam NT-pro-BNP

NT-proBNP je klíčový biomarker v diagnostice i prognóze srdečního selhání; normální hodnoty mají vysokou negativní prediktivní

hodnotu (cca 95 %) pro jeho vyloučení. Dynamika jeho hladin v průběhu léčby akutní i chronické dekompenzace poskytuje významnou informaci o riziku mortality a rekurence srdečního selhání, přičemž koncentrace koreluje s dlouhodobou prognózou a je terapeuticky ovlivnitelná.

Stanovení NT-proBNP má dle současných doporučení zásadní význam pro diagnostiku i stratifikaci rizika (třída doporučení I, úroveň důkazů A). U pacientů s HFpEF bývají hladiny obvykle nižší než u HFrEF. Interpretaci je však nutné individualizovat – např. u obézních pacientů mohou být hodnoty relativně nízké i při přítomnosti srdečního selhání, zatímco komorbidit jako fibrilace síní či chronické onemocnění ledvin jsou spojeny s jejich zvýšením.

Hladiny natriuretických peptidů ve studiích s glifloziny

Ve studii DAPA-HF vedla léčba dapagliflozinem k poklesu hladiny NT-proBNP přibližně o 300 pg/ml (≈8 %) po 8 měsících. Tento efekt byl provázen snížením rizika zhoršení srdečního selhání, kardiovaskulární i celkové mortality a současně zlepšením symptomů. Byla rovněž potvrzena souvislost mezi vyššími hodnotami NT-proBNP a horší prognózou u pacientů s HFrEF.

Studie DELIVER zahrnuje pacienty s HFmrEF a HFpEF s hodnotami NT-proBNP >300 ng/l při sinusovém rytmu a >600 ng/l při fibrilaci síní. Vyšší hladiny NT-proBNP byly spojeny s vyšším rizikem kardiovaskulárních příhod. Dapagliflozin snížil relativní riziko kardiovaskulárních příhod napříč celým spektrem vstupních hodnot NT-proBNP, přičemž absolutní přínos byl nejvýraznější u pacientů s jeho vyššími koncentracemi (19).

Jelikož je známo, že hodnoty natriuretických peptidů přímo korelují s prognózou pacientů, pozitivní efekt gliflozinů na jejich koncentrace jen dokumentuje jejich pozitivní efekt na KV zdraví.

Benefit gliflozinů na renální funkci

Inhibitory SGLT2 příznivě ovlivňují renální funkci především obnovou tubuloglomerulární zpětné vazby, což vede ke snížení intraglomerulárního tlaku a ochraně před hyperfiltrací. Současně zvyšují vylučování glukózy, sodíku a kyseliny močové, čímž navozují osmotickou diurézu a natriurézu. Tím dochází ke snížení objemového přetížení a redukci stresu tubulárních buněk způsobeného glukotoxicitou. Glifloziny dále snižují albuminurii, tlumí aktivaci systému renin–angiotenzin–aldosteron a podporují tvorbu erythropoetinu.

Vedle renálních účinků mají i příznivý dopad na kardiovaskulární systém – snižují preload i afterload, zlepšují systolickou i diastolickou funkci a působí proti remodelaci myokardu. Na buněčné úrovni ovlivňují iontovou homeostázu kardiomyocytů, což vede ke zlepšení mitochondriální funkce a ke snížení arytmogenního potenciálu. Současně přispívají k redukci tělesné hmotnosti, snížení glukotoxicity a zánětlivé aktivity.

Klinické důkazy pozitivního efektu gliflozinů na renální parametry

Řada studií přinesla jednoznačné důkazy pozitivního efektu gliflozinů na renální funkci, především u diabetiků. Inhibitory SGLT2 prokazují

ve velkých randomizovaných studiích konzistentní nefroprotektivní účinek napříč různými populacemi pacientů. Ve studii CREDENCE vedl kanagliflozin u pacientů s diabetem 2. typu a CKD k významnému snížení rizika progresse onemocnění ledvin, včetně poklesu eGFR, rozvoje terminálního selhání ledvin (ESRD) a renální mortality (20). Studie DAPA-CKD potvrdila obdobný efekt dapagliflozinu u pacientů s CKD bez ohledu na přítomnost diabetu, včetně snížení rizika ESRD a kardiovaskulárního úmrtí. Významný přínos byl doložen i ve studii EMPA-KIDNEY, zahrnovala 6600 pacientů s CKD na léčbě empagliflozinem a potvrdila snížení KV rizika o 25 %, empagliflozin zpomalil progresi renální dysfunkce a snížil riziko renálních příhod u širokého spektra pacientů, výhody z léčby přetrvávaly i po dvou letech po ukončení studie u pacientů na aktivní léčbě.

Další studie zaměřené primárně na kardiovaskulární výsledky rovněž konzistentně prokázaly příznivý vliv na renální parametry. Ve studii EMPA-REG OUTCOME byl empagliflozin spojen se zpomalením poklesu eGFR a snížením incidence nově vzniklé nebo progredující nefropatie. Studie CANVAS Program ukázala podobný efekt kanagliflozinu na redukcii albuminurie a zpomalení renální progresse. Ve studii DECLARE-TIMI 58 byl dapagliflozin spojen se snížením rizika renálních příhod a stabilizací renální funkce.

U pacientů se srdečním selháním byl renální benefit potvrzen ve studiích DAPA-HF a EMPEROR-Reduced, kde inhibitory SGLT2 zpomalily pokles eGFR a snížily riziko renálních komplikací. Podobné výsledky přinesly i studie DELIVER a EMPEROR-Preserved u pacientů s HFpEF. Celkově tyto studie potvrzují, že glifloziny zpomalují progresi chronického onemocnění ledvin, snižují albuminurii a oddalují rozvoj terminálního stadia selhání ledvin, a to nezávisle na přítomnosti diabetu.

Efekt gliflozinů na albuminurii

Albuminurie je významným markerem renálního i kardiovaskulárního rizika (Tab. 1) a její přítomnost koreluje s vyšší morbiditou i mortalitou nezávisle na hodnotě eGFR. Odráží jak změny glomerulární hemodynamiky, tak strukturální poškození ledvin (21). Riziko kardiovaskulárních komplikací i progresse chronického onemocnění ledvin (CKD) se zvyšuje se stupněm albuminurie a poklesem renální funkce; klasifikace CKD dle doporučení KDIGO proto vychází z kombinace eGFR a albuminurie. Stanovení poměru albumin/kreatinin v moči (ACR) představuje jednoduchý a spolehlivý nástroj pro detekci a monitoraci renálního poškození.

U pacientů s diabetem 2. typu je albuminurie časným projevem diabetické nefropatie, která vzniká na podkladě hyperglykemie vedoucí ke glomerulární hyperfiltraci a postupnému strukturálnímu poškození. Vyšší hodnoty albuminurie a snížená eGFR představují nezávislé rizikové faktory kardiovaskulárních i renálních komplikací.

Inhibitory SGLT2 prokazatelně snižují albuminurii a zpomalují progresi renálního onemocnění. Tento efekt byl doložen ve studiích DAPA-CKD, EMPEROR-Reduced a EMPEROR-Preserved, kde léčba glifloziny vedla k významnému poklesu albuminurie ve srovnání s placebem. Redukce albuminurie je přitom spojena se snížením rizika progresse CKD i kardiovaskulárních příhod, což podporuje význam časného zahájení této léčby u rizikových pacientů.

INZERCE

Tab. 1. Vztah eGFR a albuminurie k riziku celkové a kardiovaskulární mortality**S rostoucí hodnotou ACR roste riziko úmrtí z jakýchkoliv příčin a riziko KV mortality**

Věk < 65	ACR, mg/g			
eGFRcr-cys	< 10	10–29	30–229	300+
	Úmrtí z jakékoli příčiny			
105+	0,99	1,2	1,5	2,4
90–104	ref	1,3	1,5	2,5
60–89	1,2	1,6	2,0	2,9
45–59	2,1	2,7	2,9	4,5
30–44	2,7	3,8	4,2	5,6
< 30	5,2	4,0	7,1	8,6

Věk < 65	ACR, mg/g			
eGFRcr-cys	< 10	10–29	30–229	300+
	Kardiovaskulární mortality			
105+	0,95	1,4	1,7	4,0
90–104	ref	1,6	1,8	3,5
60–89	1,3	1,7	2,3	3,9
45–59	2,5	4,0	4,6	6,0
30–44	3,1	6,6	5,3	7,1
< 30	6,0	5,5	9,4	12

Pozn. Hodnoty v tabulce představují upravené poměry rizik ve vztahu k referenční buňce, která je v tabulce vždy označena. Časové období není specifikováno, hodnoty tedy interpretujeme jako aktuální riziko ve srovnání s pacientem s referenčními hodnotami.

ACR – poměr albumin/kreatinin; CKD – chronické onemocnění ledvin; eGFR – odhadovaná míra glomerulární filtrace; eGFRcr-cys – odhadovaná rychlost glomerulární filtrace vypočítaná pomocí kreatininu (cr) a cystatinu C (cys)

Reference: Kidney International 2004; 105(Suppl 4S):S117–S314.

Nežádoucí účinky gliflozinů a management urogenitálních infekcí

Hlavní nežádoucí účinek gliflozinů souvisí s glykosurií, kterou navozují a která je příznivým terénem pro uroinfekce včetně mykotických infekcí.

Při zahájení terapie je třeba se zaměřit na jejich prevenci, případně na zvládnutí genitálních mykotických infekcí (GMI), na infekce močových cest (UTI) a LUTs (Lower urinary tract symptoms), protože trvalé vysazení gliflozinů představuje rychlou ztrátu výhod této léčby.

Při zahájení terapie je třeba věnovat pozornost zejména riziku genitálních mykotických infekcí, infekcí močových cest a symptomům dolních močových cest. Pokud z důvodu nežádoucích účinků dojde k přerušení léčby, léčba by měla být po odeznění infekce co nejdříve obnovena a dlouhodobé vysazení je indikováno pouze u závažných nebo recidivujících komplikací. Krátkodobé přerušení terapie může být nezbytné v určitých situacích, například při akutním onemocnění, plánovaném chirurgickém výkonu nebo při zvýšeném riziku diabetické ketoacidózy. Glifloziny mohou rovněž zvyšovat riziko hypovolémie a hypotenze, zejména u pacientů léčených diuretiky.

Management urogenitálních infekcí

Základem prevence urogenitálních infekcí je důkladná edukace pacienta, především v oblasti genitální hygieny. Doporučuje se adekvátní pitný režim, pravidelné močení bez zbytečného odkladu, vyhýbání se dráždivým hygienickým přípravkům a preferování sprchování před koupelí; u žen je vhodná i konzultace gynekologické péče. Studie ukazují, že cílená edukace významně snižuje riziko těchto infekcí. V případě jejich vzniku je většina genitálních infekcí mírná a dobře reaguje na standardní léčbu bez nutnosti přerušení terapie. U symptomatických infekcí močových cest je vhodné provést kultivační vyšetření a zahájit odpovídající léčbu; dočasné přerušení gliflozinů je indikováno individuálně podle závažnosti stavu. Asymptomatická kandidurie obvykle nevyžaduje léčbu. Zvýšená

opatrnost je vhodná zejména v prvních měsících terapie, kdy je výskyt infekcí nejčastější.

Ekonomický pohled na terapii glifloziny

Studie REVOLUTION realizovaná ve dvou největších regionech Švédska (pokrývajících přibližně třetinu populace) reflektovala rostoucí prevalenci srdečního selhání v souvislosti se stárnutím populace a s tím spojenou ekonomickou zátěží zdravotního systému (22). Zaměřila se na pacienty s nově vzniklým srdečním selháním, kteří se v ambulantní péči prezentovali dušností a otoky v kombinaci se zvýšenými hladinami NT-proBNP, a hodnotila jejich morbiditu, mortalitu i náklady na zdravotní péči.

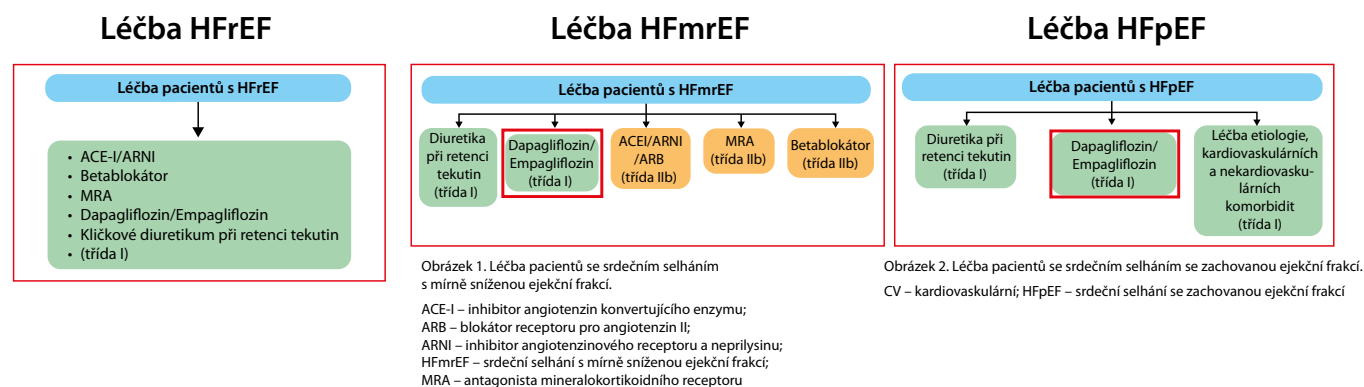
Výsledky ukázaly, že pacienti se suspektním de novo srdečním selháním mají vysoké riziko komplikací již v prvních týdnech od manifestace obtíží, což je spojeno s rychlým nárůstem nákladů na léčbu srdečního selhání i chronického onemocnění ledvin. Výrazný vzestup nákladů byl zaznamenán zejména u pacientů s hodnotami NT-proBNP > 1000 ng/l. Studie tak zdůrazňuje význam časně diagnostiky a včasného zahájení účinné léčby, která může snížit klinickou i ekonomickou zátěž tohoto onemocnění (23).

Doporučení pro terapii iSGLT2

Dle Evropské kardiologické společnosti (ESC) platí doporučení pro terapii inhibitory SGLT2 (empagliflozin, dapagliflozin) u pacientů s HFpEF ke snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání či úmrtí z KV příčin ve třídě IA.

Toto doporučení je založeno na průkazu snížení primárního složeného ukazatele ve studiích EMPEROR-Preserved a DELIVER a v metaanalýze.

Pro léčbu pacientů se symptomatickým srdečním selháním s mírně sníženou ejekční frakcí HFmrEF jsou inhibitory SGLT2 (dapagliflozin nebo empagliflozin) doporučeny ve třídě IA ke snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání (HF) či úmrtí z kardiovaskulárních (KV) příčin.

Obr. 4. Doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro léčbu inhibitory SGLT2

Reference

1. Mc Donagh et al. *European Heart Journal* (2021) 42, 3599–3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
2. Mc Donagh et al. *European Heart Journal* (2023) 00, 1–13. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>

Doporučení pro terapii inhibitory SGLT2

Podle současných doporučení European Society of Cardiology jsou inhibitory SGLT2 (empagliflozin, dapagliflozin) indikovány u pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF) ke snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání a kardiovaskulární mortality, a to s třídou doporučení I a úrovní důkazů A (Obr. 4). Toto doporučení vychází z výsledků studií EMPEROR-Preserved a DELIVER a jejich následných metaanalýz.

Obdobně jsou inhibitory SGLT2 doporučeny i u pacientů se srdečním selháním s mírně sníženou ejekční frakcí (HFmrEF) a se sníženou ejekční frakcí (HFrEF), rovněž s třídou doporučení I a úrovní důkazů A, ke snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání a kardiovaskulární mortality. Tyto léky tak představují základní součást farmakoterapie napříč spektrem srdečního selhání bez ohledu na ejekční frakci levé komory.

Závěr

Glifloziny prokazatelně přinášejí významný kardiovaskulární i renální benefit při zachování příznivého bezpečnostního profilu, a měly by proto být vnímány jako základní součást léčby napříč celým spektrem srdečního selhání, včetně pacientů s HFpEF. Vzhledem k časté polymorbiditě těchto nemocných, zejména v kombinaci srdečního selhání, chronického one-

mocnění ledvin a diabetu, je klíčová mezioborová spolupráce kardiologů, nefrologů, diabetologů i dalších specialistů. Lékař, který má možnost léčbu inhibitory SGLT2 zahájit, by neměl její nasazení zbytečně odkládat, případně by měl pacienta včas odeslat ke specialistovi s jasným doporučením. Navzdory přesvědčivým důkazům zůstává v České republice využití této léčby nedostatečné – glifloziny jsou indikovány pouze přibližně u 15 % pacientů s kardiorenálním syndromem.

Mimo akutní péči, kde je zahájení léčby inhibitory SGLT2 již standardem, může přetrvávat určitá zdrženlivost k jejich nasazení, často z důvodu nedostatečné znalosti jejich kardiorenálních benefitů. Glifloziny byly dlouhou dobu vnímány především jako hypoglykemická léčba, což může přispívat k jejich nedostatečnému využití v jiných indikacích.

Obavy z urogenitálních infekcí by neměly být důvodem k odkládání terapie, protože tyto nežádoucí účinky jsou většinou mírné a dobře léčitelné.

Na základě zkušeností z ambulantní i intenzivní péče o pacienty se srdečním selháním představují glifloziny zásadní terapeutický pokrok. Jejich včasné nasazení může významně ovlivnit kvalitu života pacientů i jejich dlouhodobou prognózu.

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:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Pudi R. Srdeční selhání. 2. vyd. Praha: Maxdorf 2023: 168. ISBN 978-80-7345-756-3.
2. Malik J, et al. Echokardiografie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a úvod do kardionefrolgie. Maxdorf: Czech Republic 2018:35. ISBN 978-80-7345-566-8.
3. Hegarová M, et al. Kardiorenální syndrom v kontextu srdečního selhání a inhibitory SGLT2. *Acta medica*. 2025;14(1–2):27.
4. Heerspink HJL, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *The New England Journal of medicine*. 2020;383(15):1437.
5. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *The New England Journal of medicine*. 2019;380(4):350.
6. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *The New England Journal of medicine*. 2019;381(21):1995.
7. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *The New England Journal of medicine*. 2022; 387(12):1089.
8. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *The New England Journal of medicine*. 2020;383(15):1440.
9. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *The New England Journal of medicine*. 2015;373(22):2120.
10. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Empagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *The New England Journal of medicine*. 2020;383(15):1413.
11. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *The New England Journal of medicine*. 2021;385(16):1451.
12. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *The New England Journal of medicine*. 2023;388(2):117.
13. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *The New England Journal of medicine*. 2021;384(2):118.
14. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *The New England Journal of medicine*. 2021;384(2):129.
15. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *The New England Journal of medicine*. 2017;377(7):647.
16. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *The New England Journal of medicine*. 2020;383(15):1425.

17. Dyck JRB, et al. Cardiac mechanisms of the beneficial effects of SGLT2 inhibitors in heart failure: Evidence for potential off-target effects. JMCC. 2022;165:27.
18. Potter LR. Natriuretic Peptides: Their Structures, Receptors, Physiologic Functions and Therapeutic Applications. In: Schmidt HH, Stasch JP, Hofmann F (eds). cGMP: Generators, Effectors and Therapeutic Implications. Berlin: Springer 2009: 191,352.
19. Jhund PS, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. Nature Medicine. 2022;28(9):1957.
20. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. The New England Journal of medicine. 2019;380(24):2295.
21. Khan MS, et al. Albuminuria and Heart Failure: JACC State-of-the-Art review. Journal of the American College of Cardiology. 2023;81(3):270.
22. Anderson L, et al. Suspected de novo heart failure in outpatient care: The REVOLUTION HF study. The European Heart Journal. 2025;46(19):1502.
23. Lund LH, et al. Healthcare utilization and costs in patients with new-onset heart failure: the REVOLUTION study. The European Heart Journal. 2025;46(19):1493.

Pro věrné čtenáře

Součástí tohoto čísla Vnitřního lékařství je supplementum přinášející výběr aktuálních témat současné kardiologie, která zazněla na **XXXIV. výročním sjezdu**

České kardiologické společnosti v Brně, doplněný o recentní poznatky z evropského odborného fóra. Věnuje se mimo jiné metabolickým aspektům srdečního selhání, hypertrofické obstrukční kardiomyopatii, novinkám v oblasti biomarkerů i vztahu chronického žilního onemocnění ke kardiovaskulárnímu zdraví.



INZERCE