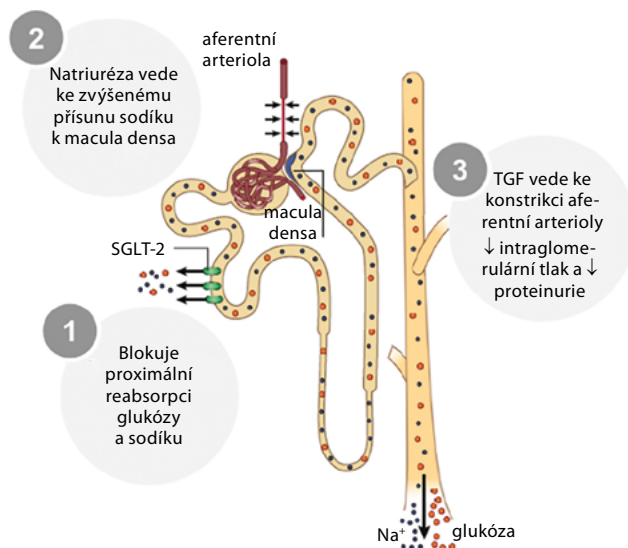


Obr. 1. Mechanismus renoprotektivního účinku inhibitorů SGLT2 (4)

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.