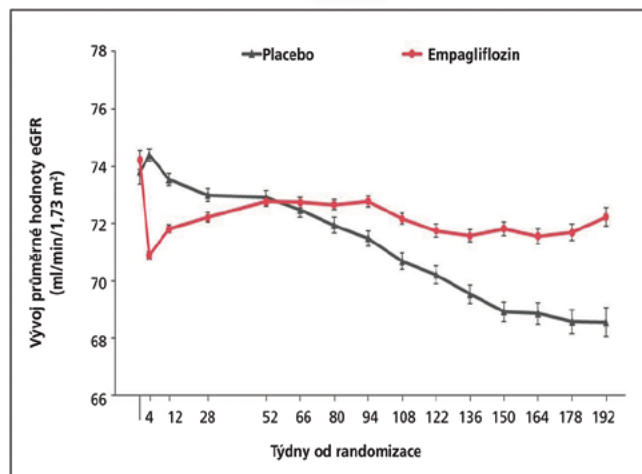


Obr. 3. Vliv empagliflozinu na vývoj průměrné hodnoty eGFR

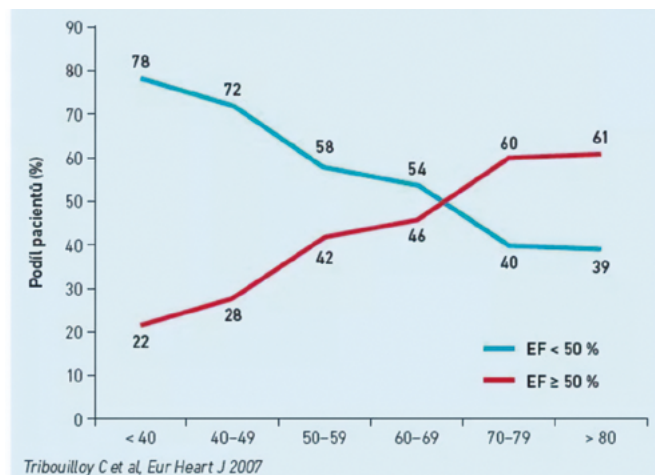
Sotagliflozin, kanagliflozin a ertugliflozin a jejich důkazy o pozitivním dopadu na KV události

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