

Glifloziny – novinky v použití

MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Glifloziny představují moderní a komplexně působící skupinu farmak s dynamicky se rozvíjejícími indikacemi. Kromě významného antidiabetického působení přibývá důkazů a zkušeností s kardioprotektivními a nefroprotektivními efekty, díky kterým se glifloziny stávají standardní léčbou pro pacienty se srdečním selháním či chronickým onemocněním ledvin, často i bez přítomného diabetu. Léčba glifloziny přináší některá rizika, která je třeba zvážit před jejich nasazením, resp. je nutné o nich adekvátně informovat každého pacienta.

Klíčová slova: glifloziny, srdeční selhání, chronické onemocnění ledvin, euglykemická ketoacidóza, indikace.

Gliflozins – what's new in practise

Gliflozins represent modern and complex acting drugs with emerging indications. Apart from antidiabetic effects, there is increasing evidence of cardioprotective and renoprotective benefits pushing gliflozins among the standard treatment of patients with heart failure or chronic kidney disease, often without diabetes. Several risks of gliflozins should be acknowledged before their initiation and proper patient education in risks and benefits should be a common part of this initiation process.

Key words: gliflozins, heart failure, chronic kidney disease, euglycemic ketoacidosis, indications.

Glifloziny (selektivní inhibitory sodíkového-glukózového transportéru 2, SGLT2 inhibitory) patří v dnešní době mezi nejvýznamnější léky s komplexním působením nejen v léčbě diabetu, ale stále častěji i v terapii srdečního selhání a chronického onemocnění ledvin (Obr. 1). S narůstajícím počtem pacientů užívajících glifloziny je nezbytné, aby se povědomí o této lékové skupině rozšiřovalo i mezi lékaře ostatních specializací.

Mechanismus účinku

Glifloziny blokují zpětné vstřebávání glukózy v proximálním tubulu ledvin, čímž přispívají k navození glykosurie. Dochází tak k poklesu glykemie jak po jídle, tak nalačno. Průměrně vedou ke snížení glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) o 10–20 mmol/mol, čímž se řadí mezi nejúčinnější perorální antidiabetika. Glykosurie přispívá nejen k poklesu glykemie, ale zároveň i kalorické restrikci a volumové depleci.

Výsledkem těchto efektů je pokles tělesné hmotnosti, v průměru zhruba o 1–3 kg (1).

Mechanismy přispívající ke kardioprotektivě gliflozinů jsou komplexní. Uplatňuje se nejen jejich diuretický efekt podmíněný glykosurií a natriurézou, ale také mírně snížený krevní tlak. Pokles preloadu i afterloadu je dalším faktorem snižujícím přetížení myokardu. Metabolické efekty gliflozinů zahrnují zvýšenou lipolýzu, resp. větší produkci ketolátů. Ketolátky jsou vhodným alternativním zdrojem energie pro kardiomyocyty při zvýšených energetických nárocích, čímž zvyšují přežívání myokardu, resp. redukuje míru reperfuzního poškození (2). Navíc mají ketolátky i mírný antioxidační a protizánětlivý efekt. Glifloziny rovněž zvyšují produkci erytropoetinu, tedy přispívají k vyšší koncentraci hemoglobinu, potažmo tedy zásobením periferních tkání kyslíkem. V posledních letech se také stále více studují antiarytmické efekty gliflozinů.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: Med. Praxi. 2024;21(2):88-91
<https://doi.org/10.36290/med.2024.012>
Článek přijat redakcí: 22. 3. 2024
Článek přijat k tisku: 17. 4. 2024

MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.
jan.skrha2@LF1.cuni.cz

Na počátku testování gliflozinů panovala s ohledem na jejich primární účinek v tubulech obava z možného potenciálně škodlivého vlivu na funkci ledvin. Čas však ukázal pravý opak, neboť dlouhodobá léčba glifloziny zpomaluje progresivní pokles glomerulární filtrace. Tím hlavním mechanismem je ochrana glomerulu před přetížením. Glifloziny přispívají ke konstriktci aferentní arterioly glomerulu, tedy snížení intraglomerulárního tlaku a hyperfiltrace, což v dlouhodobém horizontu zpomaluje ubývání glomerulů (3). Nepřímo glifloziny snižují riziko renální hypoxie nejen zvýšením hematokritu, ale i zlepšením

kardiálních funkcí a následnou lepší perfuzí ledvin (4).

Klinické studie a jejich výsledky

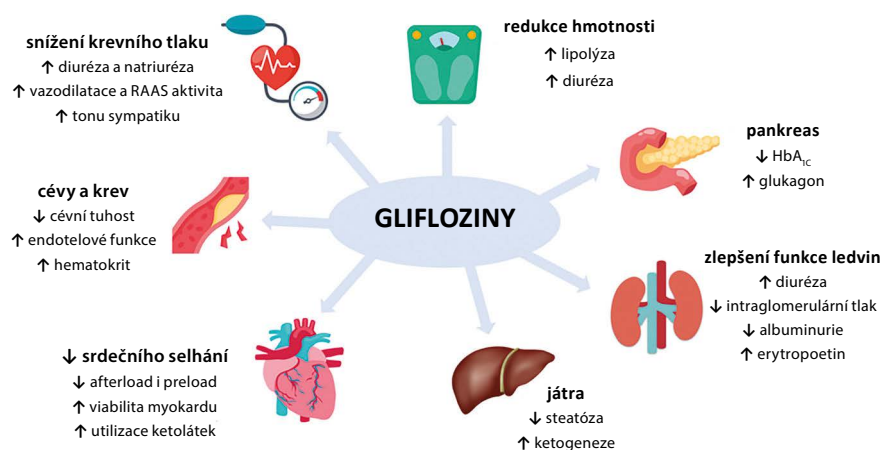
Od aféry s rosiglitazonem v roce 2007 musí mít dle nařízení FDA každé nové antidiabetikum doloženou kardiovaskulární bezpečnost. V tomto ohledu byly ve velkých studiích testovány všechny dostupné glifloziny, přičemž bezpečnost prokázaly všechny preparáty. Překvapivě některé z nich (empagliflozin ve studii EMPA-REG a kanagliflozin ve studii CANVAS) dokonce prokázaly významné snížení kombinovaného kardiovaskulárního cíle MACE (5, 6). Kardiovaskulární

studie se lišily morbiditou zkoumané populace, což mohlo ovlivnit účinek gliflozinů při dosahování MACE. Naopak benefit léčby jednotlivými glifloziny na snížení hospitalizací pro srdeční selhání a dosahování renálních cílů byl uniformní v celé lékové skupině a klinicky velmi významný. To také následně vedlo k realizaci nových studií primárně cílených na srdeční selhání, resp. chronické onemocnění ledvin.

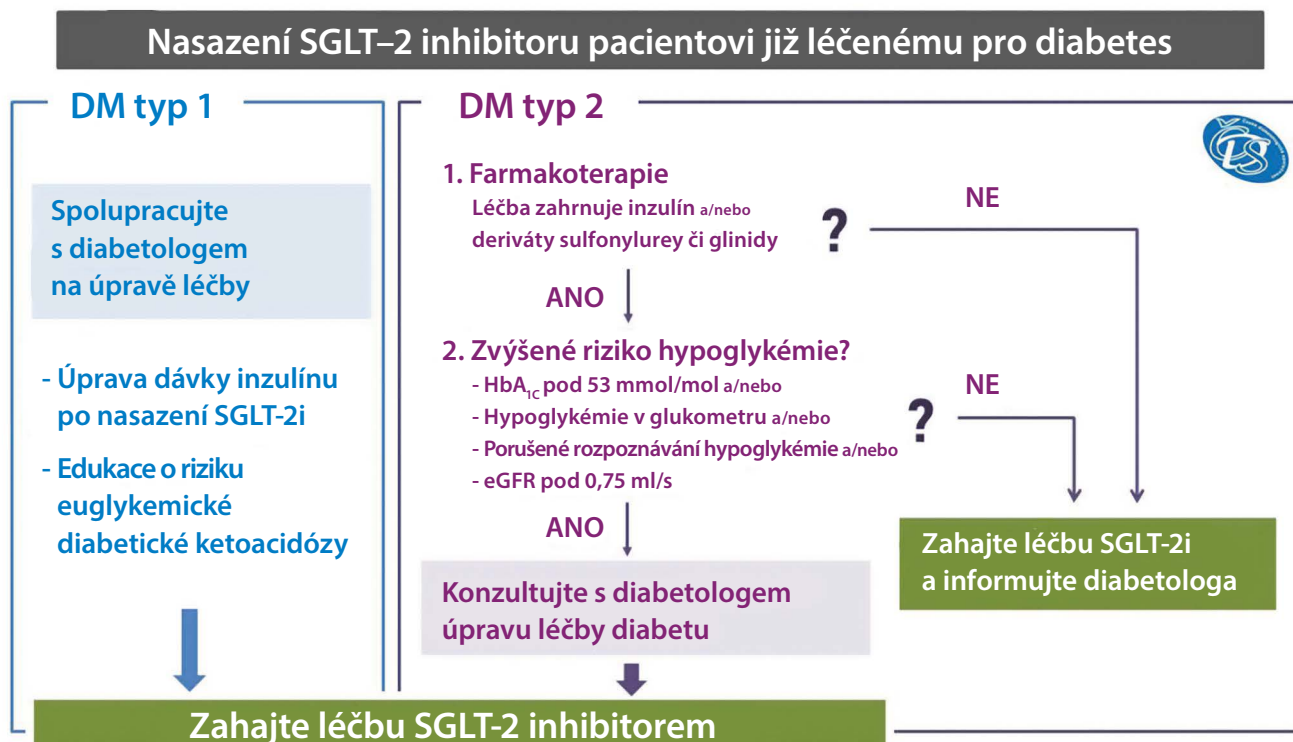
V posledních letech byly publikovány výsledky randomizovaných studií s glifloziny zaměřené na pacienty se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (DAPA-HF, EMPEROR-Reduced) i zachovalou ejekční frakcí (EMPEROR-Preserved, DELIVER). Všechny studie prokázaly benefit léčby gliflozinem v jakékoliv fázi srdečního selhání a poprvé byly podobné výsledky pozorovány i v nediabetické populaci. Ke srovnatelným závěrům pak došly i studie z reálné klinické praxe. Glifloziny (empagliflozin, dapagliflozin) se tak dostaly do mezinárodních kardiologických doporučení jako součást standardní léčby pacientů se srdečním selháním.

Potenciální nefroprotektivita gliflozinů v prvních kardiovaskulárních studiích vedla k provedení studií primárně cílených na renální parametry. Jednalo se o studie CREDENCE s kanagliflozinem, DAPA-CKD s dapagliflozinem a EMPA-KIDNEY s empagliflozinem, které prokázaly významný pokles v primárním slože-

Obr. 1. Základní mechanismy účinku gliflozinů



Obr. 2. Nasazení gliflozinu pacientovi s již léčeným diabetem (13)



Tab. 1. Úhradové podmínky gliflozinů k 1. 5. 2024

	dapagliflozin (Forxiga)	empagliflozin (Jardiance)	kanagliflozin (Invokana)	ertugliflozin (Steglatro)
DM	HbA _{1c} > 60 mmol/mol, metformin n. inzulin, za 6 měsíců: HbA _{1c} -7 %, hmotnost -2 %			
	(DIA, END, INT, NEF) 30/90 tbl	(DIA, END, INT, KAR, ANG) 30/90 tbl, 28/100 tbl	(DIA, END, INT, NEF) 30/100 tbl	(DIA, END, INT) 28/98 tbl
HF	HFrEF s EF < 40 % a NYHA 2+, HF th, eGFR > 25 ml/min (DIA, END, INT, NEF) 30/90 tbl HFrEF s EF < 40 % a NYHA 2+, HF th, eGFR > 25 ml/min HFpEF s EF > 40 % a NYHA 2+, NT-proBNP > 300 pg/ml (> 600 pg/ml u FiS), eGFR > 25 ml/min (INT, KAR)28/98 tbl	HFrEF s EF < 40 % a NYHA 2+, HF th, eGFR > 20 ml/min (DIA, END, INT, KAR, ANG) 30/90 tbl HFrEF s EF < 40 % a NYHA 2+, HF th, eGFR > 20 ml/min HFpEF s EF > 40 % a NYHA 2+, NT-proBNP > 300 pg/ml (> 900 pg/ml u FiS), eGFR > 20 ml/min (INT, KAR, ANG, DIA, END) 28/100 tbl		
CKD	eGFR 0,42–1,25 ml/s (25–75 ml/min) a/nebo ACR 22–565 mg/mmol (200–5 000 mg/g) (DIA, END, INT, NEF) 30/90 tbl		eGFR 0,5 – 1,5 ml/s (30–90 ml/min) + ACR 34–565 mg/mmol (300–5 000 mg/g) (DIA, END, INT, NEF) 30/100 tbl	

DM – diabetes mellitus, HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin, HF – srdeční selhání, HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí, HFpEF – srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí, eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace, FiS – fibrilace síní, ACR – albumin-kreatinový poměr v moči, CKD – chronické onemocnění ledvin

ném renálním cílovém parametru o 30–40 %, v případě dapagliflozinu a empagliflozinu i u populace bez diabetu (7).

Klinické využití v roce 2024

Indikace pro léčbu glifloziny se s přibývajícími důkazy o efektivitě této lékové skupiny neustále rozšiřují a zdaleka se tak již nejedná jen o pouhý antidiabetika. V léčbě osob s diabetem jsou doporučována obzvláště pacientům s vysokým nebo velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem, tedy u pacientů s manifestovaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním nebo zvýšeným rizikem jeho rozvoje. Glifloziny by měly být součástí standardní terapie u osob s diabetem a srdečním selháním nezávisle na míře snížení ejekční frakce. V neposlední řadě jsou antidiabetikem volby v terénu diabetického onemocnění ledvin (8). Poslední dvě indikace (srdeční selhání a chronické onemocnění ledvin) jsou v dnešní době platné i pro osoby bez diabetu (9, 10).

Nežádoucí účinky gliflozinů

Léčba glifloziny s sebou přináší i některá rizika vyplývající z mechanismu jejich účinku. V rizikové populaci mohou přispívat k **dehydrataci** a **hypotenzi**, obzvláště v kombinaci se silnější antihypertenzivní medikací. Arteficiální glykosurie lehce zvyšuje riziko **genitálních (nejčastěji mykotických) infekcí** a klade zvýšené nároky na osobní hygi-

enu. Naopak četnost močových infekcí není při léčbě glifloziny významně zvýšena. Relativně vzácnou komplikací hlavně při interkurentním, např. infekčním onemocnění, popř. u kriticky nemocných pacientů, často závislých na inzulinu, je rozvoj **euglykemické ketoacidózy** (11). Jedná se o akutní stav vyžadující hospitalizaci, který v mnoha ohledech připomíná klasickou diabetickou ketoacidózu, avšak bez výraznější hyperglykemie. Základem je diagnostika založená na průkazu ketoláték v moči nebo krvi. Raritně byla jako komplikace léčby glifloziny popsána **Fournierova gangréna** (fasciitida perinea).

Informace pro pacienty užívající gliflozin

Každý pacient by měl být při zahájení léčby gliflozinem informován o základním mechanismu účinku a pozitivním nálezu glukózy v moči při jeho užívání. Pacient může pociťovat větší žízeň a častější močení. V prevenci genitálních infekcí by měl dbát na důslednou osobní hygienu. V případě významnější nevolnosti, zažívacích obtíží nebo horečky by měl pacient gliflozin dočasně vysadit, aby se zabránilo případnému rozvoji euglykemické ketoacidózy. V neposlední řadě je důležité zmínit nutnost **vysazení gliflozinu 3 dny před plánovaným větším chirurgickým výkonem**, opět jako prevence zmiňované ketoacidózy (12).

Informace pro lékaře indikujícího léčbu gliflozinem

Rozšiřující se indikace gliflozinů mezi pacienty s diabetem vedou ke stále častějšímu nasazování této medikace nediabetologu. Třebaže se jedná o léčbu velmi bezpečnou, je třeba zvážit některá rizika zmiňovaná výše, ve vztahu ke stávající antidiabetické medikaci konkrétního pacienta hlavně riziko hypoglykemie. V roce 2023 vydala Česká diabetologická společnost „Doporučení pro mezioborovou spolupráci při zahájení léčby SGLT-2 inhibitory z jiné než diabetologické indikace“, které názorně ukazuje, u kterého pacienta s diabetem je vhodné nasazení gliflozinu předem s diabetologem zkonzultovat (Obr. 2) (13). Jedná se hlavně o osoby léčené hypoglykemizujícími antidiabetiky (inzuliny, deriváty sulfonylurey, glinidy) se zvýšeným rizikem rozvoje hypoglykemie (HbA_{1c} < 53 mmol/mol, četné hypoglykemie dle selfmonitoringu, snížená glomerulární filtrace s eGFR < 0,75 ml/s, popř. porušené rozpoznávání hypoglykemií). Léčba glifloziny u pacientů s diabetem 1. typu by měla být vždy předem konzultována s diabetologem, nejen pro riziko hypoglykemie, ale také zmiňované euglykemické ketoacidózy.

Úhradové podmínky v roce 2024

Indikace léčby glifloziny jsou velmi široké, zatímco úhradové podmínky za nimi lehce

zaostávají. Přesto i zde dochází k postupnému rozšiřování možností úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuální možnosti úhrady k 1. 5. 2024 ukazuje tabulka 1. Vždy je však důležité ověřit platnost dle aktuálních podmínek na stránkách SÚKL. Úhrada gliflozinů t. č. zahrnuje s určitými omezeními jak diabetologickou, tak kardiologickou a nefrologickou indikaci. Podmínky se liší nejen u jednotlivých preparátů, ale i konkrétní

preparáty jsou určeny pro různé indikace dle velikosti jejich balení.

Závěr

Glifloziny představují speciální skupinu léků, které v průběhu let prokázaly výrazný přínos v terapii diabetu a jeho kardiovaskulárních a renálních komplikací. Zároveň se postupně dostaly do doporučených postupů v léčbě srdečního selhání a chronického

onemocnění ledvin i u osob bez diabetu. Lze navíc s vysokou jistotou předpokládat, že se v blízké budoucnosti budou indikace léčby glifloziny dále rozšiřovat. Základní znalost o těchto farmacích je proto nezbytná pro všechny lékaře napříč specializacemi.

Podpořeno MZ ČR – RVO VF64165

LITERATURA

1. Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2016 Feb 24;6(2):e009417.
2. Vellio M, Polyzogopoulou E, Ventoulis I, et al. Clinical pharmacology of SGLT-2 inhibitors in heart failure. *EXPERT Rev Clin Pharmacol*. 2023 Feb 1;16(2):149-60.
3. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. In: Nelson MT, Walsh K, editors. *ANNUAL REVIEW OF PHYSIOLOGY*, VOL 83 [Internet]. Palo Alto: Annual Reviews; 2021 [cited 2024 Feb 22]. p. 503-28. Available from: <https://www.webofscience.com/api/gateway?GWVersion=2&SrcAuth=DOI&SrcApp=WOS&KeyAID=10.1146%2Fannurev-physiol-031620-095920&DestApp=DOI&SrcAppSID=EU-W1ED0EDFNUpzXTYKbMuRSzrL4R&SrcJTitle=ANNUAL+REVIEW+OF+PHYSIOLOGY%2C+VOL+83&DestDOIRegistrantName=Annual+Reviews>.
4. Nevo R, Alfano M, Pafundi PC, et al. Cardiorenal Impact of SGLT-2 Inhibitors: A Conceptual Revolution in The Management of Type 2 Diabetes, Heart Failure and Chronic Kidney Disease. *Rev Cardiovasc Med*. 2022 Mar 17;23(3):106.

5. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug;377(7):644-57.
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
7. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group, SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet Lond Engl*. 2022 Nov 19;400(10365):1788-801.
8. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022 Nov 1;45(11):2753-86.
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3627-39.

10. Elendu C, Elendu RC, Enyong JM, et al. Comprehensive review of current management guidelines of chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Jun 9;102(23):e33984.
11. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care*. 2015 Sep;38(9):1638-42.
12. Centre for Perioperative Care Diabetes Guideline Working, Group. Guideline for Perioperative Care for People with Diabetes Mellitus Undergoing Elective and Emergency Surgery [Internet]. Centre for Perioperative Care (CPOC); 2021 [cited 2024 Feb 22]. Available from: <https://abcd.care/resource/jbds-03-management-adults-diabetes-undergoing-surgery-and-elective-procedures-improving>.
13. Šoupal J, Doležalová B, Flekač M, et al. Doporučení pro mezioborovou spolupráci při zahájení léčby SGLT-2 inhibitory z jiné než diabetologické indikace [Internet]. 2023. Available from: https://www.diab.cz/dokumenty/doporučení_pro_mezioborovou_spolupraci.pdf.