

# Renoprotektivní účinky gliflozinů

Jan Vachek, Vladimír Tesař

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Hlavní příčinou morbidit a mortality u nemocných s DM 2. typu představují kardiovaskulární choroby. Jejich pravděpodobnost dále zvyšuje přítomnost diabetického onemocnění ledvin, které se rozvíjí až u 40 % pacientů s diabetem 2. typu. Ve velké randomizované, placebem kontrolované studii EMPA-REG OUTCOME byl prokázán účinek inhibitoru sodíkoglukózového kotransportéru (SGLT-2) empagliflozinu na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu a zhoršení nefropatie, přičemž šlo o nemocné s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod. Nedávno byly prokázány kardio- a nefroprotektivní účinky i u kanagliflozinu. Mechanismů nefroprotektivního působení je diskutováno více, např. obnova tubuloglomerulární zpětné vazby, pokles intraglomerulární tenze, snížení krevního tlaku, příznivé ovlivnění tělesné hmotnosti nebo prevence tubulárního poškození při hyperglykemii změnami v mitochondriálních procesech. V nejbližší době lze očekávat další data ze studií v podmínkách „reálného života“ a také údaje k bezpečnosti a účinnosti jednotlivých zástupců této perspektivní lékové skupiny.

**Klíčová slova:** empagliflozin, kanagliflozin, diabetes mellitus, kardiovaskulární morbidita a mortalita, renoprotektivita.

## Renoprotective effects of gliflozins

Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Their likelihood is further increased by the presence of diabetic kidney disease which develops in up to 40% of patients with T2DM. In the EMPA REG OUTCOME trial, which was a large randomized, placebo-controlled study, empagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2), was shown to have an effect on cardiovascular morbidity and mortality and on exacerbation of nephropathy; the study included patients with a high risk of cardiovascular events. Recently, cardio- and nephroprotective effects have also been demonstrated in canagliflozin. Several mechanisms of nephroprotective action have been suggested, e.g. restoration of tubuloglomerular feedback, decrease in intraglomerular pressure, reduction in blood pressure, positive body weight change, or prevention of hyperglycaemia-induced tubular injury by changes in mitochondrial processes. In the very near future, further data from studies in “real-life” conditions can be expected as well as data on the safety and efficacy of the individual agents in this promising drug group.

**Key words:** empagliflozin, canagliflozin, diabetes mellitus, cardiovascular morbidity and mortality, renoprotectivity.

I přes pokroky ve farmakoterapii diabetu a kardiovaskulárních onemocnění prevalence diabetického onemocnění ledvin (DKD) narůstá. DKD tak nyní představuje nejčastější příčinu chronického onemocnění ledvin (CKD) (1). Hlavním nástrojem účinné terapie DKD zůstává efektivní kontrola krevního tlaku a dobrá kompenzace diabetu, přičemž zásadní roli v prevenci a terapii DKD hraje farmakologická blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron. V poslední době však vývoj v terapii DKD spíše stagnoval a možnosti léčebného ovlivnění byly omezené,

takže bylo možné rozvoj DKD jen mírně zpomalit, ale nikoli ho zastavit (2). I vzhledem ke skutečnosti, že u více než 1/3 nemocných s diabetem dojde k rozvoji manifestní nefropatie, a s ohledem na dramatické zvýšení kardiovaskulární morbidit při současném rozvoji DM a CKD, je zřejmá potřeba nových terapeutických strategií zaměřených na ovlivnění kardiovaskulárního a renálního rizika (3).

Velmi perspektivní lékovou skupinou z tohoto pohledu jsou inhibitory sodíkoglukózového kotransportéru (SGLT-2), přičemž nejrobusťnější

data máme k dispozici u empagliflozinu. Jeho účinek na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu a zhoršení nefropatie byl prokázán ve velké randomizované, placebem kontrolované studii EMPA-REG OUTCOME (4), přičemž šlo o nemocné s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod. Nově jsou k dispozici pozitivní data i ze studie CANVAS s kanagliflozinem (5). Po podání SGLT-2 inhibitoru dojde k bloádě zpětné resorpce glukózy v oblasti proximálního tubulu a k její zvýšené renální exkreci. Tento efekt je nezávislý na inzulínu a nachází uplatnění především

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: Jan Vachek, jan.vachek@gmail.com

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Kateřinská 468/30, 120 00, Praha

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2018; 32(1): 20–21

Článek přijat redakcí: 30. 4. 2018

Článek přijat k publikaci: 24. 5. 2018

u nemocných s DM 2. typu, nicméně v rámci pilotních studií je využíván stále častěji jako přídatná terapie i u nemocných s DM 1. typu (6).

V obou zmiňovaných studiích byl prokázán příznivý vliv empagliflozinu a kanagliflozinu na kardiovaskulární i celkovou mortalitu u nemocných s DM 2. typu. Recentní renální data z těchto studií prokázala nefroprotektivní působení empagliflozinu i kanagliflozinu ve smyslu zpomalení progresu nefropatie nebo dokonce její stabilizace (4–6). Redukce renálního rizika byla pozorována i u nemocných s preexistující manifestní nefropatií, což může znamenat perspektivu nových terapeutických možností pro nemocné s DKD a sníženou renální funkcí a potenciálně i možnost příznivého ovlivnění renální funkce u nemocných s nediabetickým onemocněním ledvin. V analýze 11 studií fáze III s dapagliflozinem (7) bylo dokumentováno příznivé ovlivnění studovaných parametrů (albuminurie, tělesná hmotnost, vzestup hematokritu) i u nemocných v pokročilejším stadiu CKD, a to i v situaci, kdy již tato terapie neměla vliv na glykemickou kontrolu.

Přesný protektivní mechanismus studovaných molekul však není zcela přesně znám. Většina nemocných byla léčena dle platných doporučení komplexní farmakoterapií, především inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron a statiny. I u těchto pacientů bylo dosaženo razantního snížení případů srdečního selhání, které často doprovází diabetes. Zdá se, že účinek terapie glifloziny nezávisí na snížení

glykemie, krevního tlaku a tělesné hmotnosti. V rámci sjezdu Americké nefrologické společnosti (American Society of Nephrology, ASN) v New Orleans (2017) byla prezentována celá řada zajímavých prací zabývajících se tématem hlavních mechanismů zodpovědných za tak výrazné snížení renálního i kardiovaskulárního rizika (5–8).

Mechanismů nefroprotektivního působení je diskutováno více, např. obnova tubuloglomerulární zpětné vazby, pokles intraglomerulární tenze, snížení krevního tlaku, příznivé ovlivnění tělesné hmotnosti nebo prevence tubulárního poškození při hyperglykémii změnami v mitochondriálních procesech (9).

V experimentálním modelu DKD (Navar et al) byla prokázána redukce renální fibrózy a záneťlivé infiltrace po podávání dapagliflozinu (9). Podobně Dekkers et al popsali snížení markerů tubulárního poškození v moči po léčbě dapagliflozinem (10). To může částečně vysvětlovat snížení rizika AKI, což bylo popsáno již v analýze dat ze studie EMPA-REG OUTCOME (4).

Více autorů z různých pracovišť (Verma et al, Ohara et al, Chung et al) zkoumalo diuretický efekt po medikamentózní inhibici SGLT-2 a vliv této terapie na složení tělesných tekutin a moči. Zdá se, že inhibice SGLT-2 oddaluje potřebu terapie kličkovými diuretiky (11–12).

Práce autorů ze San Diego (Darshi et al) se soustředila na zkoumání experimentálního modelu DKD s využitím metabolických a proteomických analýz. Dle závěrů

jejich výzkumu se zdá, že v patogenezi DKD hraje významnou roli nejen glomerulární, ale i tubulární poškození následkem hyperglykemie. Inhibice SGLT-2 pravděpodobně vede ke komplexnímu ovlivnění energetického metabolismu v tubulárních buňkách a k prevenci hyperglykemického poškození buněk proximálního tubulu (13).

Glifloziny jsou obecně dobře tolerovány. Pacient musí být upozorněn na mechanismus účinku – navození glykosurie, toto by měl sdělit každému lékaři, především pokud je prováděno vyšetření moči. Při kontrolách je třeba aktivně pátrat po výskytu urogenitálních infekcí. Terapie glifloziny se zahajuje při eGFR > 60 ml/min, v terapii empagliflozinem je možno pokračovat až do eGFR 45 ml/min.

Závěrem lze konstatovat, že ačkoli není přesný mechanismus nefroprotektivního působení empagliflozinu a kanagliflozinu dosud znám, není důvod upírat nemocným ve vysokém kardiovaskulárním a renálním riziku možnost efektivní terapie vedoucí ke snížení těchto rizik. S ohledem na působivá data ze zmíněných studií již např. kanadská diabetologická společnost doporučuje glifloziny jako preferovanou léčivou skupinu k terapii diabetu. V nejbližší době lze očekávat další data ze studií v podmínkách „reálného života“ a také údaje k bezpečnosti a účinnosti jednotlivých zástupců této perspektivní lékové skupiny, například s ohledem na vyšší riziko amputací končetin pozorované dosud jen u kanagliflozinu.

## LITERATURA

- Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States. US Department of Health and Human Services; Atlanta, GA, USA: 2014.
- Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: Dietary components and nutritional strategies. *Lancet*. 2014; 383: 1999–2007. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60613–60619.
- Satirapoj B, Adler SG. Prevalence and management of diabetic nephropathy in western countries. *Kidney, Dis*. 2015; 1: 61–70. doi: 10.1159/000382028.
- Wanner C, et al. EMPA-REG renal Outcomes und CANVAS renal; *N Engl J Med* 2016; 375(4): 323–334.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377: 644–657. 10. 1056/NEJMoa1611925.
- Mondick J, Riggs M, Kaspers S, Soleymannlou N, Marquard J, Nock V. Population Pharmacokinetic- Pharmacodynamic Analysis to Characterize the Effect of Empagliflozin on Renal Glucose Threshold in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Pharmacol*. 2018 May; 58(5): 640–649. doi: 10.1002/jcph.1051. Epub 2017 Dec 18.
- Dekkers CCJ, Wheeler DC, Sjöström CD, Stefansson BV, Cain V, Heerspink HJL. Effects of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and Stages 3 b–4 chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Jan 23. doi: 10.1093/ndt/gfx350. [Epub ahead of print]
- Briasoulis A, Al Dhaybi O, Bakris GL. SGLT2 Inhibitors and Mechanisms of Hypertension. *Curr Cardiol Rep*. 2018 Jan 19; 20(1): 1. doi: 10.1007/s11886-018-0943-5. Review.
- Dekkers CCJ, Petrykiv S, Laverman GD, Cherney DZ, Gansevoort RT, Heerspink HJL. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Mar 24. doi: 10.1111/dom.13301. [Epub ahead of print]
- Gill A, Gray SP, Jandeleit-Dahm KA, Watson AMD. SGLT-2 Inhibition: Novel Therapeutics for Reno-and Cardioprotection in Diabetes Mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2018 Apr 17. doi: 10.2174/1573399814666180417121246. [Epub ahead of print]
- Schneider MP, Hilgers KF. How to Retard Progression of Chronic Kidney Disease. *Dtsch Med Wochenschr*. 2017 Sep; 142(17): 1282–1289. doi: 10.1055/s-0042-115782. Epub 2017 Aug 29.
- Darshi M, Van Espen B, Sharma K. Metabolomics in Diabetic Kidney Disease: Unraveling the Biochemistry of a Silent Killer. *Am J Nephrol*. 2016; 44(2): 92–103. doi: 10.1159/000447954. Epub 2016 Jul 14. Review.