

Nefroprotektívne účinky SGLT2 inhibítorov v liečbe pacientov s diabetes mellitus

V. Doničová

Súhrn

Jednou z najzávažnejších komplikácií u diabetických pacientov je diabetická nefropatia. Táto komplikácia diabetu má progredujúci charakter a odhadovaný pokles glomerulárnej filtrácie je cca o 5 % ročne. Podľa štatistiky Národného centra zdravotníckych informácií v Bratislave tvoria diabetickí pacienti až 33,70 % dialyzovaných pacientov na Slovensku, pričom polovica diabetikov umiera v prvých rokoch dialýzy. Diabetická nefropatia je hlavnou príčinou ochorenia obličiek u pacientov, u ktorých je zahájená mimotelová eliminačná liečba, a týka sa asi 40 % diabetických pacientov typu 1 a typu 2. Spomalenie progresie diabetickej nefropatie je jedným zo základných dôležitých cieľov pri liečbe pacientov s diabetes mellitus.

Kľúčové slová

SGLT2 inhibítory – renoprotektívny účinok – spätná resorbcia glukózy

Summary

Nephroprotective effects of SGLT2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus. Diabetic nephropathy is one of the most important complications in diabetic patients, with progressive character and estimated decline of glomerular filtration of 5% per year. According to the National Centre of Health Information in Bratislava, diabetic patients represent up to 33.70% of dialysis patients in Slovakia. Half of the diabetic patients receiving dialysis treatment die in the first years. Diabetic nephropathy is the most frequent kidney disease in patients needing dialysis and affects about 40% of type 1 and 2 diabetes patients. Slowing down the progression of diabetic nephropathy is one of the principal goals in the treatment of diabetic patients.

Keywords

SGLT2 inhibitors – renoprotective effect – glucose reabsorption

ÚLOHA OBLIČIEK PRI REGULÁCII HLADÍN GLUKÓZY V ORGANIZME ZDRAVÝCH OSÔB A U PACIENTOV S DIABETES MELLITUS

Úlohou obličiek v metabolizme glukózy je 1. postprandiálna a postabsorbčná glukoneogenéza, 2. spätná resorbcia glukózy, ktorá slúži na šetrenie energetických zdrojov vo forme sacharidov prijatých organizmom. Zdravé obličky so zachovanou glomerulárnou filtráciou prefiltrujú približne 160 g glukózy denne. Podľa literárnych zdrojov horná hranica, takzvaný obličkový prah, predstavuje cca 450 g glukózy denne (hodnota je individuálna). Pri prekročení tohto množstva glukózy v primárnom moči už reabsorbcia glukózy z kapacitných dôvodov nie je možná a ďalšia

glukóza sa obličkami vylúči (prekročínie tzv. renálneho prahu). Obličky na jednej strane regulujú vylučovanie glukózy s dvojitým cieľom: zachrániť zdroj energie a súčasne predchádzať vzniku hyperglykémie. Spätná resorbcia glukózy sa uskutočňuje predovšetkým prostredníctvom spoločného transportéra sodíka a glukózy typu 2 (SGLT2) v hornej časti proximálnych obličkových tubulov (97 % reabsorbcie glukózy z primárneho moča). V nasledujúcej nižšie uloženej časti proximálnych tubulov prebieha reabsorbcia glukózy pomocou SGLT typu 1 (SGLT1) (3 % reabsorbovanej glukózy z moča – cca 80 g/deň). Na druhej strane dokážu obličky glukózu tvoriť z iných substrátov (cca 15–55 g/deň) a aj ju uskladňovať. Glukoregulačná funkcia obličiek v organizme pri udržiavaní

euglykémie je významná. SGLT2 sa prevažne vyskytujú v proximálnych tubuloch obličiek, kým SGLT1 sa primárne zúčastňujú na reabsorpcii glukózy v čreve.

U pacientov s diabetes mellitus (DM) 2. typu sa pri hyperglykémii zvyšuje množstvo prefiltrovanej glukózy, ale aj množstvo reabsorbovanej glukózy asi o 20 % v porovnaní so zdravými osobami, a to na cca 500–600 g/deň [1]. Rovnako dochádza k zvýšenej hyperfiltrácii a reabsorpcii glukózy aj u pacientov s DM 1. typu [2]. Táto zvýšená reabsorbcia glukózy je prínosná na zachovanie energetických zdrojov, ale pre liečbu DM znamená udržiavanie zvýšených hodnôt glykémii. Zvýšená reabsorbcia glukózy u diabetických pacientov je podmienená zvýšením SGLT2 o 40–80 % (výskum na myšiach). V podmienkach diabetických

pacientov inhibícia SGLT2 so zvýšením glukozúrie a glykémie má svoje medicínske opodstatnenie.

MECHANIZMY REGULÁCIE GLUKOZÚRIE NA ÚROVNI RECEPTOROV A JEJ LIEČEBNE OVPLYVNENIE

Skupina liekov SGLT2 inhibítorov (SGLT2i) blokuje spätnú resorbciu glukózy v obličkách. Tento na prvý pohľad jednoduchý účinok sa spája s niekoľkými následnými účinkami, a to na úrovni mechaniky filtrácie tekutín a tlakov v glomeruloch ako aj v dôležitých zmenách v metabolizme sacharidov a tukov, ktoré majú pozitívny dopad pri liečbe DM.

SGLT2i vedú pri liečbe diabetických pacientov k nasledujúcim účinkom:

1. Zvýšenej glukozúrii a s tým spojeným nižším hodnotám glykémii.
2. Adekvátnej strate kalórií prostredníctvom vylúčenej glukózy a s tým spojeným poklesom hmotnosti a úbytku telesného tuku.
3. Následkom zníženia glykémii, telesnej hmotnosti, množstva tuku zlepšuje inzulínovú senzitivitu s následným zlepšením glykemickej kontroly.
4. Presmerovaniu metabolizmu z využitia glukózy, tukov a voľných mastných kyselín na zvýšenú utilizáciu tukov a ketolátok. Táto cesta získavania energie v organizme vyžaduje menej kyslíka a je energeticky úspornejšia a výhodnejšia.
5. SGLT2i podľa preklinických štúdií dokážu znižovať diabetom vyvolávanú zvýšenú glukoneogézu.
6. Spolu s glukózou dochádza k fyziologickej reabsorbcií sodíka. Preto pri blokovaní tohto účinku liečbou SGLT2i dochádza k nátriuretickému a tým aj k antihypertenzívnemu účinku.
7. SGLT2i priaznivo ovplyvňujú vnútroglomerulárny tlak. U diabetických pacientov v štádiu hyperfiltrácie je tlak v aferentnej artérii patologicky znížený, aferentná artéria (vas afferens) je dilatovaná a následkom toho vnútroglomerulárny tlak stúpa. SGLT2i túto poruchu upravujú. Znižujú reabsorbciu sodíka a tým zvyšujú jeho trans-

port k makule densa. Aktivuje sa tubulo-glomerulárna spätná väzba. Jej následkom dochádza ku konstrikcii aferentnej artérie glomerulov, čo má za následok pokles transglomerulárneho tlaku a tým k zníženiu glomerulárnej hyperfiltrácie. Znižuje sa aj spotreba kyslíka a následne aj albuminúria.

8. SGLT2i zvyšujú vylučovanie kyseliny močovej a znižujú jej hladinu v krvi. Hladina kyseliny močovej sa považuje za nezávislý rizikový faktor a jeho ovplyvnenie sa spája so zníženou kardiovaskulárnou mortalitou.

KLINICKÉ PRÍNOSY PRI LIEČBE SGLT2i

SGLT2i pri liečbe DM má viacero efektov nadväzujúcich na reguláciu glukozúrie. Tieto pleiotropné následky sú pozitívne a pravdepodobne sa podieľajú na výsledkoch klinických štúdií, ktoré preukázali zníženie kardiovaskulárnych komplikácií ako aj progresiu nefropatie (EMPA-REG OUTCOME) u vysoko rizikových pacientov s DM. SGLT2i na základe metaanalýzy výsledkov pacientov s DM 2 majú potenciál znížiť HbA_{1c} o 0,5 – 0,7 % po 12 týždňoch liečby s dokázaným udržateľným účinkom počas 52 týždňov [3].

Glukozúrický účinok SGLT2i je spojený s objemom nálože glukózy v primárnom moči. Pri znížení objemu filtrovanej glukózy pod 80 g/deň sa glukozúrický účinok SGLT2i zastaví. To je hlavný mechanizmus zníženia rizika vyvolania hypoglykémie pri liečbe SGLT2i. Hypoglykémie sa vyskytujú prevažne u pacientov, ktorí sú liečení súčasne aj inými antidiabetikami [3]. Pri liečbe SGLT2i prechádza neabsorbovaná glukóza do časti proximálneho tubulu s výskytom SGLT1i. Tieto síce dokážu časť glukózy reabsorbovať, avšak majú svoju maximálnu transportnú/resorbčnú kapacitu.

ÚDAJE Z KLINICKÝCH ŠTÚDIÍ A VÝSLEDKY

Štúdie, ktoré preukazujú efekt liečby SGLT2i, sú zamerané na epidemiológiu a tubulárne faktory pri glomerulárnej fil-

trácii [4] alebo posun využívania metabolizmu energetických substrátov [5]. Znižuje sa hladina inzulínu a stúpa hladina glukagónu. Klesá spaľovanie glukózy a voľných mastných kyselín a stúpa využívanie betahydroxybutyrátu ako energetického zdroja. Tento proces je energeticky úspornejší. Spotrebuje sa pri ňom menej kyslíka, čo zlepšuje renálnu oxygenáciu, a tým chráni obličky pred poškodením.

Štúdia EMPA-REG OUTCOME sledovala účinok empaglifozínu na renálne a kardiovaskulárne parametre u pacientov s DM 2. typu s vysokým kardiovaskulárnym rizikom a odhadovanou glomerulárnou filtráciou (eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m na plochu povrchu tela. V tejto štúdií bolo okolo 80 % pacientov liečených inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu ACE alebo blokátormi receptora angiotenzínu I. Štúdia preukázala, že nezávisle od účinku tejto liečby empaglifozín znížil incidenciu zhoršenia nefropatie (definovaná ako progresia do makroalbuminúrie, zdvojnásobenie hodnoty sérového kreatinínu, iniciácia dialyzačnej liečby, úmrtie na renálne ochorenie) o 39 %. Pre zdvojnásobenie hodnoty sérového kreatinínu bolo zníženie relatívneho rizika pri tejto liečbe o 44 % a pre inicializáciu dialyzačnej terapie o 55 % [6]. Súčasne liečba SGLT2i v tejto skupine pacientov znížila riziko úmrtia na kardiovaskulárne ochorenie, hospitalizáciu na zlyhanie srdca, úmrtie na akúkoľvek príčinu. Neovplyvnila ale výskyt nefatálnej cievej mozgovej príhody a nefatálneho infarktu myokardu [7].

Aj keď výsledky dlhodobej prospektívnej štúdie DECLARE s dapaglifozínom ešte nie sú známe, v doteraz realizovaných klinických štúdiách dapaglifozín preukázal pozitívny efekt na renálne parametre. Dapaglifozín do 50. týždňa sa v porovnaní s placebom presunul väčší podiel pacientov liečených 10 mg dapaglifozínu do kategórie s nižšou albuminúriou, ako mali na začiatku štúdie [8]. Dapaglifozín v porovnaní s placebom redukoval v priebehu 2 rokov albuminúriu u pacientov s poškodením funkcie obličiek [9]. U pacientov liečených da-

pagliflozínom napriek miernemu iniciálnemu poklesu glomerulárnej filtrácie v prvých týždňoch liečby nedošlo k poklesu funkcie obličiek ani v 102. týždni liečby a funkcia obličiek ostala v porovnaní s hodnotami na začiatku štúdie stabilná [10].

Pridanie liečby SGLT2i by malo spomaľovať progresiu renálneho poškodenia. Nežiaducim účinkom tejto liečby boli zvýšené genitouretrálne infekcie [11]. Výskyt týchto nežiaducich účinkov u pacientov s neporušenými renálnymi funkciami bol porovnateľný s bežnou populáciou. Na infekcie sú náchylné viac ženy, pacienti s anatomickými odchýlkami, nefrolitiázou a tí, ktorí majú väčší sklon k ich vzniku (pacienti s anamnézou predchádzajúcich uroinfekcií).

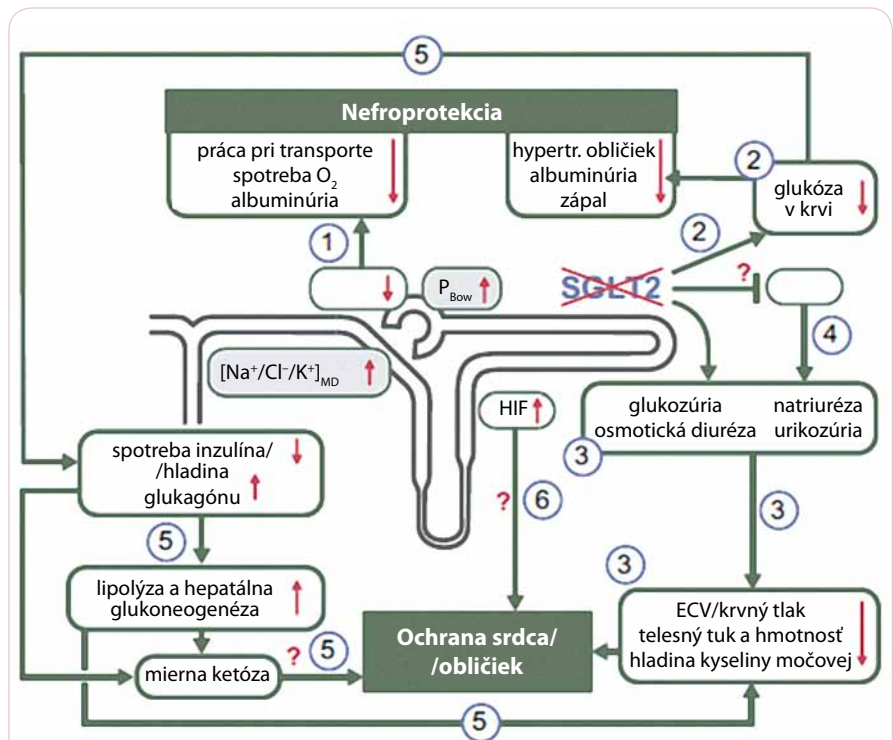
DISKUSIA

Akými mechanizmami dokáže inhibícia SGLT2 viesť k ochrane renálneho a kardiovaskulárneho systému?

Jedným z možných mechanizmov, ktoré by vysvetľovali renálny a kardiálny ochranný efekt liečby SGLT2i, je ich pleiotropný účinok. To znamená, že samotná liečba spúšťa viaceré procesy, ktoré majú pozitívny účinok na renálny a kardiovaskulárny systém (obr. 1). Účinok na pokles glykémie a mierne zníženie telesnej hmotnosti sa prejaví úbytkom viscerálneho tuku, zmenšením obvodu pása, zmenou pomeru utilizovaných energetických substrátov, poklesom hladiny kyseliny močovej, poklesom systolického a diastolického tlaku. Súčasne dochádza ku kombinovanému ovplyvneniu (obr. 2) viacerých rizikových faktorov v pozitívnom smere, čo sa v konečnom dôsledku môže prejavovať znížením počtu vaskulárnych komplikácií, renálneho zlyhania alebo aspoň jeho oddialením.

Ktoré mechanizmy by sa mohli podieľať na pozitívnom nefroprotektívnom účinku SGLT2i:

1. Zníženie hyperglykémie a glukoneogenézy pri DM. Samotné zníženie hladín glykémie nevysvetľuje dostatočne pozitívne účinky SGLT2i. V štúdiách na potkanoch sa dokázalo, že táto liečba znižuje proliferáciu, zápal a poškodenie



SGLT2i – SGLT2 inhibítory, GFR – glomerulárna filtrácia, P_{Bow} – Bowmanovo púzdro, NHE3 – Na^+/H^+ výmenný transportér 3, HIF – faktor indukovaný hypoxiou

Pleiotropný účinok SGLT2i má potenciál kardio- a nefroprotektívneho účinku cez nasledujúce mechanizmy:

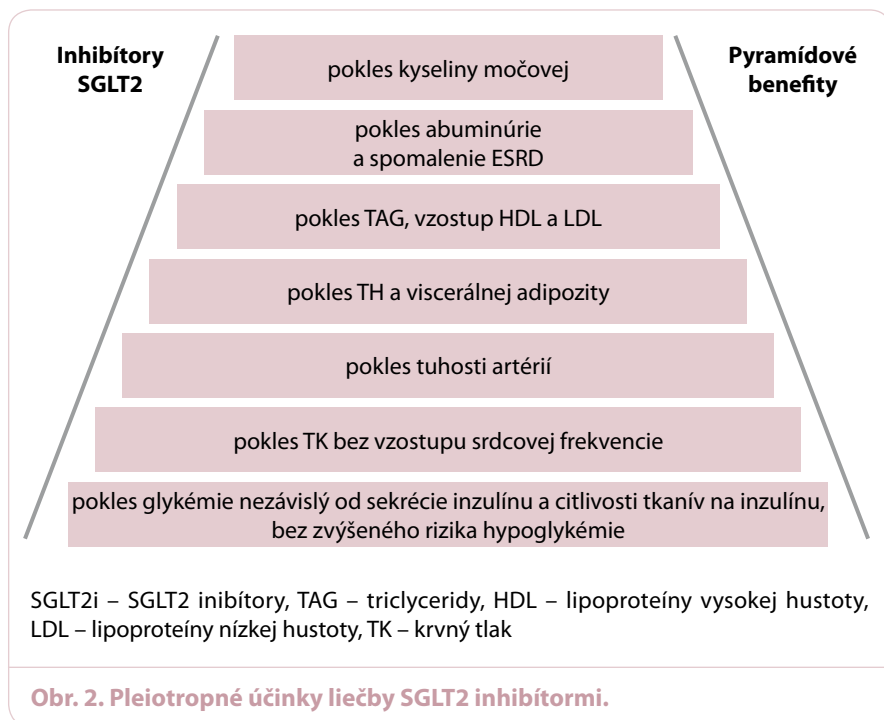
1. SGLT2 inhibícia znižuje primárnu hyperreabsorbciu v obličkách prítomnú pri diabete mellitus, zvyšuje/obnovuje tubuloglomerulárnu spätnú väzbu signálom na macula densa ($[Na^+/Cl^-/K^+]_{MD}$) a hydrostatický tlak v Bowmanovom púzdre (P_{Bow}). To vedie k zníženiu glomerulárnej hyperfiltrácie, filtrácie bielkovín a tubulárneho transportu a tým aj zníženú spotrebu kyslíka.
2. Znížením hladín glukózy SGLT2 inhibícia môže znižovať proliferáciu nefrónov, albuminúriu a zápal.
3. SGLT2i majú mierny osmoticko-diuretický, nátriuretický a urikozúrický účinok, ktorý môže znižovať extra celulárny objem (ECV), krvný tlak, hladinu kyseliny močovej a telesnú hmotnosť. Tieto zmeny majú pozitívny účinok na renálny aj kardiovaskulárny systém.
4. SGLT2i môžu inhibovať NHE3 v proximálnych tubuloch s efektom nátriurézy, poklesu GFR a krvného tlaku.
5. SGLT2i znižujú hladiny inzulínu a spotrebu vlastného aj podávaného inzulínu a zvyšujú hladiny glukagónu. Následkom je zvýšená lipolýza a hepatálna glukoneogéza. Tieto metabolické zmeny znižujú telesnú hmotnosť, riziko hypoglykémie a vedú k miernej ketóze. Metabolické efekty týchto zmien v metabolizme majú pozitívny účinok na obličky aj srdce.
6. SGLT2i zvyšujú obsah faktora indukovaného hypoxiou (HIF) v obličkách čo môže mať renoprotektívny efekt.

Obr. 1. Mechanizmy nefroprotektie pri liečbe SGLT2i. Upravené podľa [20].

nie renálnych buniek [12]. SGLT2i pozitívne ovplyvňujú zvýšenú glukoneogézu pri DM.

2. Zníženie krvného tlaku vedie k spomaľovaniu progresie nefropatie. Meta-

analýza štúdií [3] ukázala pokles krvného tlaku v rozpätí 3 – 6 mm Hg. Tento efekt je porovnateľný s poklesom tlaku pri liečbe niektorými antihipertenzívami a môže mať prínos



hlavne u vysoko rizikových pacientov. Princíp poklesu krvného tlaku je osmotický a nátriuretický účinok SGLT2i. SGLT2i tiež inhibujú Na⁺/H⁺ výmenný transportér 3 (NHE3), ktorý reabsorbuje okolo 30 % filtrovaného sodíka [13].

3. Zníženie krvného tlaku vedie k zníženiu pre- a afterloadu, čo môže pomáhať pacientom so zlyhaním srdca [7].
4. Zmeny v metabolizme SGLT2i znižujú hladiny inzulínu a zvyšujú hladiny glukagónu. Následkom zmien pomeru inzulínu a glukagónu dochádza k zvýšenej lipolýze a hepatálnej glukoneogenéze. Vzniká stav miernej ketonémie. Mierna ketonémia by mohla mať pozitívny prínos pre metabolizmus obličkového tkaniva vzhľadom na zníženú energetickú náročnosť tohto metabolizmu v porovnaní s využívaním sacharidov a tukov.
5. Efekt na renálnu hypoxiu. Zmena preferencie energetického substrátu zo sacharidov na lipidy pri liečbe SGLT2i môže mať pozitívny účinok na renálnu hypoxiu. Pri miernej ketonémii a zvýšenej utilizácii lipidov sa znižuje spotreba kyslíka a energetická náročnosť procesu získavania energie z energetických zdrojov. Posledné štúdie o re-

nálnej ischémii ukazujú, že podanie SGLT2i dapagliflozínu deň pred operačným výkonom znižuje riziko vzostupu kreatinínu, poškodenia obličiek a markery apoptózy po 24 hod u zdravých myší [14]. Tento nefroprotektívny potenciál liečby SGLT2i nezávisí od hladín glykémii.

6. Pokles telesnej hmotnosti u pacientov liečených SGLT2i v bežnej praxi predstavuje 2 – 3 kg počas pol roka, ale aj viac (vlastné klinické skúsenosti). Vedie to nielen k ovplyvneniu výsledkov glykémie, cholesterolového spektra, ale aj k celkovému zlepšeniu fyzického a následne psychického "well-beingu" pacienta. Časť úbytku telesnej hmotnosti je podmienená znížením objemu tekutín a následne znížením telesného tuku [15]. Znižovanie telesného tuku by malo byť spojené so zvýšenou lipolýzou, oxidáciou mastných kyselín. Vedie to k presmerovaniu metabolizmu z prednostnej utilizácie sacharidov ako energetického substrátu na utilizáciu tukov [16]. Dochádza k zníženiu viscerálneho a podkožného tuku.
7. Zníženie hyperurikémie. Predpokladá sa, že glukóza v tubuloch obličiek môže facilitovať vnútrobunkový metabolizmus urátov prostredníctvom

urátového transportéra GLUT9 izoformy 2 [17].

8. Zníženie glomerulárnej hyperfiltrácie. Až 99 % sodíka sa vstrebáva a len menej ako 1 % sa vylučuje obličkami. Tento proces je náročný na spotrebu kyslíka. Podľa súčasného patofyziologického výkladu mierna hyperglykémia vedie k zvýšeniu reabsorbcie NaCl v proximálnych tubuloch a jeho následnému zníženiu v toku glomerulárneho filtrátu k makula densa (oblasť v blízkosti začiatku distálneho tubulu). Na základe tubulo-glomerulárnej spätnej väzby, ktorej cieľom je dosiahnuť stabilizáciu prísunu NaCl a prietoku k makula densa, dochádza k regulácii tónusu aferentnej artérie glomerulu, ktorá sa dilatuje. Týmto mechanizmom sa zvýši filtračný tlak v glomeruloch (určovaný pomerom tlaku vo vas afferens a efferens) a následne stúpa glomerulárna filtrácia. SGLT2i znižujú primárnu glomerulárnu hyperfiltráciu pri DM v proximálnom tubule, čím upravujú hyperfiltráciu prítomnú u diabetických pacientov. Dochádza k zvýšeniu NaCl v oblasti makula densa a hydrostatického tlaku v Bowmanovom púzdre. Tento účinok nie je závislý od hladiny glukózy. Empagliflozín u pacientov s DM 1. typu viedol po 8 týždňoch liečby k poklesu GFR o 19 % [18].

U pacientov s chronickým ochorením obličiek pozostávajúce nefróny kompenzujú stratu poškodených nefrónov. Preto je v zdravých fungujúcich nefrónoch zvýšená glukózová nálož. Liečba SGLT2i znižuje glomerulárnu filtráciu, ale aj spotrebu kyslíka potrebnú na transport, čo z dlhodobého hľadiska pomáha zachovať funkciu zdravých nefrónov.

ZÁVER

Obličky sú orgán, ktorý sa podieľa na regulácii hladiny glukózy jej „vypúšťaním“ obličkami ako aj glukoneogenézou. Synergický účinok pleiotropných efektov liečby SGLT2i môže znižovať relatívne riziko vzniku kardiovaskulárnych príhod aj renálneho poškodenia až zlyhania.

SGLT2i sú účinné pri zachovanej funkcii obličiek a pri miernom znížení ich funkcie, nakoľko ich mechanizmus účinku pri znížení reabsorpcie glukózy v proximálnych tubuloch znižuje glomerulárnu hyperfiltráciu pri DM. Znižuje to súčasne potrebu kyslíka pri metabolických dejoch a znižuje albuminúriu. Očakávame výsledky ďalších klinických štúdií, ktoré skúmajú efekt SGLT2i na renálne a kardiovaskulárne funkcie. Sú to nasledujúce štúdie: DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events; ClinicalTrials.gov registration no. NCT01730534), štúdia CANVAS (The CANagliflozin Cardiovascular Assessment Study; ClinicalTrials.gov registration no. NCT01032629), štúdia CREDENCE (The Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation; ClinicalTrials.gov registration no. NCT02065791). Prehľad prebiehajúcich štúdií je publikovaný v práci Inzucchiniho et al [19]. Výsledky týchto štúdií by mali priniesť nové poznatky a vysvetlenie mechanizmu účinku SGLT2i aj ich liečebného potenciálu. Veríme, že táto moderná liečba skvalitní život našich pacientov s DM a zlepší ich prognózu.

Literatúra

- Farber SJ, Berger EY, Earle DP. Effect of diabetes and insulin on the maximum capacity of the renal tubules to reabsorb glucose. *J Clin Invest* 1951; 30(2): 125–129. doi: 10.1172/JCI102424
- Mogensen CE. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamics during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 1971; 28(1): 101–109. doi: 10.3109/00365517109090668.
- Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(5): 457–466. doi: 10.1111/dom.12244.
- Skrtic M, Cherney D. Sodium–glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24(1): 96–103. doi: 10.1097/MNH.0000000000000084.
- Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG Outcome study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39(7): 1115–1122. doi: 10.2337/dc16-0542.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 323–334. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
- Kosiborod M, Gause-Nilson AI, Sonesson C et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and concomitant heart failure. ADA 2015 Poster 1211-P. Available from: <https://ada.scientificposters.com/epsAbstractADA.cfm?id=1>.
- Fioretto P, Stefansson BV, Johnsson E et al. Dapagliflozin reduces albuminuria over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Diabetologia* 2016; 59(9): 2036–2039. doi: 10.1007/s00125-016-4017-1.
- Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E et al. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 37. doi: 10.1186/s12933-016-0356-y.
- Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D et al. Genital and urinary tract infections in diabetes: impact of pharmacologically-induced glucosuria. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103(3): 373–381. doi: 10.1016/j.diabres.2013.12.052.
- Vallon V, Rose M, Gerasimova M et al. Knockout of Na-glucose transporter SGLT2 attenuates hyperglycemia and glomerular hyperfiltration but not kidney growth or injury in diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304(2): F156–F167. doi: 10.1152/ajprenal.00409.2012.
- Pessoa TD, Campos LC, Carraro-Lacroix L et al. Functional role of glucose metabolism, osmotic stress, and sodium-glucose cotransporter isoform-mediated transport on Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 activity in the renal proximal tubule. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(9): 2028–2039. doi: 10.1681/ASN.2013060588.
- Chang YK, Choi H, Jeong JY et al. Dapagliflozin, SGLT2 inhibitor, attenuates renal ischemia-reperfusion injury. *PLoS One* 2016; 11(7): e0158810. doi: 10.1371/journal.pone.0158810.
- Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(2): 159–169. doi: 10.1111/dom.12189.
- Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014; 124(2): 499–508. doi: 10.1172/JCI12227.
- Chino Y, Samukawa Y, Sakai S et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos* 2014; 35(7): 391–404. doi: 10.1002/bdd.1909.
- Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014; 129(4): 587–597. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081.
- Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015; 12(2): 90–100. doi: 10.1177/1479164114559852.
- Vallon V, Thomson SC. Ovplynienie reabsorpcie glukózy v obličkách: pleiotropný účinok SGLT2 inhibítorov. *Diabetologia* 2017; 60(2): 215–225. doi: 10.1007/s00125-016-4157-3.

doc. MUDr. Viera Doničová, PhD.
Interná a diabetologická ambulancia,
Košice
diabetolog@gmail.com

ZLEPŠENIE VÝSLEDKOV ZAČÍNA TU



 **BRILIQUE™**
tikagrelor

Skrátená informácia o lieku:

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8. (SPC)

Zloženie: ticagrelor 90mg. Indikácie: Brilique podávaný spolu s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) je indikovaný na prevenciu aterosklerotických príhod u dospelých pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (AKS) alebo infarktom myokardu (IM) v anamnéze a vysokým rizikom vzniku aterosklerotickej príhody. Dávkovanie: Pacienti užívajúci Brilique majú užívať aj nízku udržiavaciu dávku ASA 75 – 150 mg denne, pokiaľ to nie je výslovne kontraindikované. U akútneho koronárneho syndrómu liečba liekom Brilique sa má začať s jednou 180 mg nárazovou dávkou (dve 90 mg tablety) a potom sa má pokračovať dávkou 90 mg dvakrát denne. Odporúča sa, aby liečba liekom Brilique 90 mg dvakrát

denne u pacientov s AKS trvala 12 mesiacov, pokiaľ nie je klinicky indikované ukončenie liečby. Pri infarkte myokardu v anamnéze Brilique 60 mg dvakrát denne je odporúčanou dávkou na predĺženú liečbu pacientov s IM v anamnéze aspoň jeden rok a vysokým rizikom aterosklerotickej príhody. Liečba by sa mala začať bez prerušenia ako liečba nasledujúca po úvodnej jednoročnej liečbe liekom Brilique 90 mg alebo liečbe iným inhibitorom receptora adenosindifosfátu (ADP) u pacientov s AKS s vysokým rizikom aterosklerotickej príhody. Liečbu tiež možno začať až do 2 rokov po IM alebo v priebehu jedného roka po ukončení predchádzajúcej liečby inhibitorom receptora ADP. K dispozícii sú obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti lieku Brilique pri predĺženej liečbe presahujúcej 3 roky. Ak je potrebné prestať pacientov na liečbu liekom Brilique, prvá dávka sa má podať 24 hodín po poslednej dávke predchádzajúceho protidoštičkového lieku. Tiež je potrebné sa vyvarovať vynechaniu liečby. Pacient, ktorý vynechá dávku lieku Brilique, má už iba jednu tabletu (svoju ďalšiu dávku) v obvyklom

čase užitia ďalšej dávky. U starších pacientov a u pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Tikagrelor sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Bezpečnosť a účinnosť tikagreloru u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Osobitné upozornenia: Riziko krvácania: pri používaní Brilique u pacientov so známym zvýšeným rizikom krvácania má zvážiť prínos z hľadiska prevencie aterosklerotických príhod. Pacientov je potrebné poučiť, aby pred akýmkoľvek plánovaným chirurgickým zákrokom a pred užívaním akéhokoľvek nového lieku informovali lekárov a zubných lekárov, že užívajú Brilique. Ak má pacient podstúpiť plánovaný chirurgický zákrok a protidoštičkový účinok nie je požadovaný, Brilique sa má 7 dní pred chirurgickým zákrokom vysadiť. Pacienti s rizikom bradykardických príhod: Brilique sa má u takýchto pacientov používať s opatrnosťou. Dyspnoe: Ak pacient hlási nové, dlhotrvajúce alebo zhoršené dyspnoe, dyspnoe sa má dôkladne vyšetriť a pri neznašanlivosti sa má s podávaním Brilique prestať. Na základe

súvislosti zaznamenatej v PLATO medzi udržiavacou dávkou ASA a relatívnou účinnosťou tikagreloru v porovnaní s klopidoogrelom sa súbežné podávanie Brilique a vysokej udržiavacej dávky ASA (>300 mg) neodporúča. Dátum poslednej revízie textu: Február 2016. Liek je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku Brilique sa, prosím, oboznámte so Súhrnom charakteristických vlastností lieku (SPC). Podrobnejšie informácie získate na adrese: AstraZeneca AB, o.z., Lazaretská 8, 811 08 Bratislava, tel. 02-57377777, fax-02-57377778, www.astrazeneca.sk.

 **AstraZeneca**

AstraZeneca AB, o. z., Lazaretská 8, 811 08 Bratislava
Tel.: 02/5737 7777, Fax: 02/5737 7778
www.astrazeneca.com

XIGDUO®

Komplementárny účinok, viac benefitov¹⁻³

XIGDUO® je kombinácia FORXIGY (dapagliflozínu), jediného SGLT2 inhibítora, ktorý preukázal klinický prínos pretrvávajúci počas 4 rokov a metformínu^{1,4,5}




xigduo®
(dapagliflozín
a metformín HCl)

**Signifikantné
a dlhodobé
zníženie
hladiny HbA_{1c}¹⁻⁵**

**Ďalšie benefity:
zníženie hmotnosti
a redukcia krvného tlaku¹⁻⁵**

VYLÚČENIE A VYUŽITIE NADBYTOČNEJ GLUKÓZY

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU: Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8. (SPC) **Názov lieku:** Xigduo 5 mg/1000 mg filmom obalená tableta **Lieková forma:** Filmom obalená tableta **Zloženie:** Každá tableta obsahuje monohydrát dapagliflozínu propándiolu, čo zodpovedá 5 mg dapagliflozínu a 1000 mg metformíniumchloridu. **Terapeutické indikácie:** Xigduo je indikovaný u dospelých vo veku 18 rokov a starších s diabetes mellitus 2. typu ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov nedostatočne kontrolovaných ich maximálnou tolerovanou dávkou samotného metformínu; v kombinácii s inými liekmi znižujúcimi hladinu glukózy vrátane inzulínu; u pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom a týmito liekmi; u pacientov, ktorí už sú liečení kombináciou jednotlivých tablet dapagliflozínu a metformínu. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Xigduo sa má podávať dvakrát denne s jedlom, aby sa obmedzili gastrointestinálne nežiaduce reakcie spojené s metformínom. Každá tableta obsahuje fixnú dávku dapagliflozínu a metformínu. Pacienti nedostatočne kontrolovaní samotným metformínom v kombinácii s inými liekmi znižujúcimi hladinu glukózy vrátane inzulínu majú dostať celkovú dennú dávku lieku Xigduo zodpovedajúcu 10 mg dapagliflozínu plus celkovú dennú dávku metformínu alebo najbližšiu terapeuticky vhodnú dávku, ktorú už pacient užíva. Keď sa Xigduo používa v kombinácii s inzulínom alebo inzulínové sekretagógom ako je sulfonylurea, môže sa zväziť nižšia dávka inzulínu alebo sulfonylurey na zníženie rizika hypoglykémie. Pacienti, ktorí prechádzajú z kombinácie jednotlivých tablet dapagliflozínu (celková denná dávka 10 mg) a metformínu na Xigduo majú dostať rovnakú dennú dávku dapagliflozínu a metformínu, ktorú už pacient užíva, alebo najbližšiu terapeuticky vhodnú dávku metformínu. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Diabetická ketoacidóza, diabetická prekómia; U pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min; eGFR < 60 ml/min/1,73 m²); s akútnymi stavmi, ktoré môžu zmeniť funkciu obličiek, ako je dehydratácia, ťažká infekcia; s akútnym alebo chronickým ochorením, ktoré môže spôsobiť hypoxiu tkaniva, ako je: zlyhanie srdca alebo dýchania, nedávny infarkt myokardu, šok; s poruchou funkcie pečene; s akútnou otravou alkoholom, alkoholizmom **Osobitné upozornenia:** Xigduo sa nemá používať u pacientov s diabetes mellitus 1. typu alebo na liečbu diabetetickej ketoacidózy. Účinnosť dapagliflozínu, zložky tohto lieku, závisí od funkcie obličiek a účinnosť je znížená u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek a pravdepodobne absencie u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek. Okrem toho sa metformín vylučuje obličkami a stredne ťažká až ťažká porucha funkcie obličiek zvyšuje riziko laktátovej acidózy. Tento liek sa preto nesmie používať u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek (pacienti s CrCl < 60 ml/min alebo odhadovanou glomerulárnou filtráciou [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m², pozri časť 4.3). Tento liek sa neodporúča používať u pacientov užívajúcich slukovité diuretiká (pozri časť 4.5) alebo u pacientov s depléciou objemu, napr. z dôvodu akútneho ochorenia (ako je gastrointestinálne ochorenie). Opatrnosť je potrebná u pacientov, u ktorých by dapagliflozínom privedený pokles krvného tlaku mohol predstavovať riziko, ako sú pacienti so známym kardiovaskulárnym ochorením, pacienti na antihypertenznej liečbe s anamnézou hypotenzie alebo starší pacienti. U starších pacientov je väčšia pravdepodobnosť, že majú poruchu funkcie obličiek a/alebo sú liečení antihypertenzívnymi liekmi, ktoré môžu spôsobiť zmeny renálnych funkcií, ako sú inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE-I) a blokátory receptorov typu 1 pre angiotenzín II (ARB). Starší pacienti môžu mať zvýšené riziko vzniku deplécie objemu a je u nich väčšia pravdepodobnosť, že budú liečení diuretikami. U pacientov užívajúcich dapagliflozín, v prípade priradených stavov, ktoré môžu viesť k deplícii objemu, sa odporúča starostlivo sledovať stav objemu a elektrolytov. U pacientov, u ktorých sa vyvinula deplécia objemu, sa odporúča dočasné prerušenie liečby dapagliflozínom pokiaľ sa neupraví deplécia. Vylučovanie glukózy močom môže súvisieť so zvýšeným rizikom infekcie močových ciest; preto sa má počas liečby pyelonefritidy alebo urosepsy zväziť dočasné prerušenie liečby. **Liekové a iné interakcie:** Diuretiká - Tento liek sa môže pridať k diuretickému účinku tiazidov a slukovitých diuretik a môže zvýšiť riziko dehydratácie a hypotenzie. Inzulín a antidiabetiká, ako sú deriváty sulfonylurey spôsobujú hypoglykémiu. Preto sa môže vyžadovať nižšia dávka inzulínu alebo antidiabetik, aby sa znížilo riziko hypoglykémie pri použití v kombinácii s dapagliflozínom. Interakčné skúšania vykonané u zdravých jedincov, väčšinou s jednodávkovým režimom užívania, naznačujú, že farmakokinetika dapagliflozínu sa nemení metformínom, pioglitazónom, sitagliptínom, glimepirídom, voglibozou, hydrochlorotiazidom, bumetanídom, valsartanom alebo simvastatínom. Pri akútnej intoxikácii alkoholom (obzvlášť v prípade hladovania, podvýživy alebo pri poruche funkcie pečene) dochádza kvôli metformínu, liečivu v tomto lieku, k zvýšeniu rizika laktátovej acidózy. Konzumácia alkoholu a liekov obsahujúcich alkohol sa má vyhnúť. **Použitie v gravidite a počas laktácie:** K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití lieku Xigduo alebo dapagliflozínu u gravidných žien. Použitie tohto lieku sa počas druhého a tretieho trimestra gravidity neodporúča. Tento liek nemá byť užívaný počas laktácie. **Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje:** Dapagliflozín alebo metformín nemá žiadny alebo zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť upozornení na riziko hypoglykémie v prípade, že sa tento liek používa v kombinácii s inými liekmi znižujúcimi hladinu glukózy o ktorých je známe, že spôsobujú hypoglykémiu. **Nežiaduce účinky:** Veľmi časté nežiaduce reakcie: Hypoglykémia (keď sa používa so sulfonylureou alebo inzulínom), gastrointestinálne príznaky. Časté nežiaduce reakcie: Vulvovaginitída, balanitída a súvisiace genitálne infekcie, infekcia močových ciest, porucha chuti, závrat, bolesť čriev, dysúria, polyúria, zvýšenie hematokritu, zníženie renálneho klírensu kreatinínu, dyslipidémia. Menej časté: Plešťová infekcia, vulvovaginálny pruritus, genitálny pruritus, deplécia objemu, smäd, zápcha, suchú v ústach, zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie močoviny v krvi, zníženie hmotnosti, noktúria, porucha funkcie obličiek. Veľmi zriedkavé: laktátová acidóza, nedostatok vitamínu B12, poruchy funkcie pečene, hepatitída, urtikária, erytém, pruritus. **Balenie PVC/PCTFE/Alu blister:** 14, 28, 56 a 60 filmom obalených tablet v blistroch bez perforácie. 60 x 1 filmom obalená tableta v blistroch s perforáciou umožňujúcej oddelenie jednotlivých dávok. Viacnásobné balenie obsahujúce 196 (2 balenia po 98) filmom obalených tablet v blistroch bez perforácie. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko; Pred predpisávaním lieku Xigduo si, prosím, prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku. **Spôsob výdaja:** Na lekársky predpis. **Dátum poslednej revízie textu:** December 2014.

Referencie: **1.** XIGDUO®. Súhrn charakteristických vlastností lieku, December 2014. **2.** Bailey CJ, et al. Lancet 2010;375:2223-33. **3.** Bailey CJ, et al. BMC Med 2013;11:43. **4.** FORXIGA®. Súhrn charakteristických vlastností lieku, Október 2014. **5.** Del Porto S, et al. Presented at the 72nd American Diabetes Association Scientific Sessions, Chicago, USA. 21-25 June 2013. Abstract 62-LB. **6.** <http://www.health.gov.uk/Clanok?lieky201602>