

# Novější možnosti zpomalení rozvoje chronického onemocnění ledvin a role dapagliflozinu

## Newer possibilities of slowing the development of chronic kidney disease and the role of dapagliflozin

Jan Vachek<sup>1,2</sup>, Kateřina Oulehle<sup>2</sup>, Hana Ciferská<sup>3</sup>, Oskar Zakiyanov<sup>1</sup>, Vladimír Tesař<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>Interní oddělení a nefrologická ambulance, Klatovská nemocnice, a.s., Klatovy

<sup>3</sup>Revmatologická klinika 1. LF UK a Revmatologický ústav, Praha

✉ MUDr. Jan Vachek | jan.vachek@gmail.com | www.vfn.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 2. 10. 2022

Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 10. 10. 2022

### Abstrakt

Podle současných odhadů bude chronické onemocnění ledvin do roku 2040 představovat pátou nejčastější příčinu úmrtí na celém světě. Prevalence chronického onemocnění ledvin se zvyšuje s věkem a postihuje zejména pacienty s obezitou, diabetes mellitus a hypertenzí. Hlavním cílem léčby chronického onemocnění ledvin je oddálit progresi onemocnění. Zavedenými markery progresu poškození ledvin jsou rychlost glomerulární filtrace a albuminurie. Farmakologická blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) nebo blokátorů angiotenzinových receptorů (ARB) je již mnoho let základem medikamentózního zpomalení progresu renálních onemocnění. Současná doporučení iniciativy Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) doporučují použití ACEi nebo ARB u diabetických i nediabetických pacientů se středně těžkou nebo těžkou albuminurií. V posledních letech se v oblasti kardioprotekce a nefroprotekce prosadila skupina léků známá jako inhibitory sodíko-glukózového transportéru 2 (SGLT2i). Jejich protektivní efekty se projevují nezávisle na snížení hladiny glukózy v krvi. SGLT2i budou jistě brzy součástí doporučení i pro léčbu nediabetických onemocnění ledvin. První zástupce této skupiny látek, dapagliflozin, je již schválen i v České republice pro léčbu chronického onemocnění ledvin u dospělých s diabetem mellitus 2. typu i bez něj.

**Klíčová slova:** dapagliflozin – diabetes mellitus – chronické onemocnění ledvin – inhibitory sodíko-glukózového transportéru 2 – systém renin-angiotenzin-aldosteron

### Abstract

According to current estimates, chronic kidney disease will be the 5th leading cause of death worldwide by 2040. The prevalence of chronic kidney disease increases with age and mainly affects patients with obesity, diabetes mellitus and hypertension. The main goal of treating chronic kidney disease is to delay the progression of the disease. Established markers of progression of renal impairment are glomerular filtration rate and albuminuria. Pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) by angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi) or angiotensin receptor blockers (ARBs) has been the basis of medicamentous slowing of the progression of renal disease for many years. Current recommendations from the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) initiative recommend the use of ACEi or ARB in both diabetic and non-diabetic patients with moderate or severe albuminuria. In recent years, a group of drugs known as sodium-glucose transporter 2 (SGLT2i) inhibitors has gained ground in the field of cardioprotection and nephroprotection. Their protective effects are manifested independently of a decrease in blood glucose. SGLT2i will soon be part of the recommendations for the treatment of non-diabetic kidney disease. The first representative of this group of substances, dapagliflozin, is already approved in the Czech Republic for the treatment of chronic kidney disease in adults with and without type 2 diabetes mellitus.

**Key words:** chronic kidney disease – dapagliflozin – diabetes mellitus – renin-angiotensin-aldosterone system – sodium-glucose transporter 2 inhibitors

## Úvod

Chronické onemocnění ledvin (CKD – Chronic Kidney Disease) je charakterizováno strukturálními a funkčními změnami ledvin způsobenými různými příčinami. Je definováno sníženou funkcí ledvin (určenou jako vypočtená glomerulární filtrace [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo jinými markery poškození ledvin, jako je např. albuminurie nebo hematurie, které jsou přítomny nejméně po dobu 3 měsíců.

CKD postihuje celosvětově asi 10 % dospělých a má za následek přibližně 1–2 miliony úmrtí ročně, což představuje ztrátu přibližně 28 milionů let života. Podle současných odhadů bude CKD do roku 2040 pátou nejčastější příčinou úmrtí na celém světě. Prevalence CKD se zvyšuje s věkem a je často komplikací především u pacientů s obezitou, diabetem a hypertenzí.

Kromě specifických léčebných opatření (jako např. imunoprese) je hlavním cílem léčby CKD oddálení progresu, ideálně s dlouhodobým oddálením nutnosti dialýzy. Hlavními markery progresu poškození ledvin jsou glomerulární filtrace (GFR) a albuminurie. To se odráží v současné klasifikaci CKD podle Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) [1]. Kromě nefarmakologických přístupů, jako je dieta, omezení soli a abstinence od nikotinu [2], se v posledních letech dostaly do popředí nové skupiny léků, které mohou zpomalit progresi poškození funkce ledvin.

## Léčba hypertenze – snížení rizika selhání ledvin

Snížení krevního tlaku může snížit riziko selhání ledvin. Je však třeba poznamenat, že intenzivnější snižování krevního tlaku může v závislosti na hemodynamickém stavu konkrétního pacienta také urychlit ztrátu funkce ledvin [3]. Současná doporučení pro cílový krevní tlak u pacientů s chronickou renální insuficiencí se liší. Například současná doporučení KDIGO doporučují u nedialyzovaných pacientů s renální insuficiencí cílový systolický krevní tlak < 120 mm Hg, aby se snížilo riziko kardiovaskulárních (KV) příhod [4]. Cílem je snížit výrazně zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění u těchto pacientů výrazněji, než se to dařilo doposud.

Doporučení vycházejí především ze studie SPRINT z roku 2015. Je však třeba zdůraznit, že úroveň důkazů doporučení je hodnocena jako spíše slabá. Analýza podskupin účastníků s CKD ve studii ukázala, že snížení KV-příhod a mortality bylo dosaženo i u pacientů s mírnou renální dysfunkcí díky intenzivnímu snížení krevního tlaku, ale pacienti s eGFR < 20 ml/min (vylučovací kritérium) nebyli do studie zařazeni.

Dle doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) a Evropské kardiologické společnosti (ESC) by měl být cílový systolický TK u pacientů s onemocněním ledvin 130 mm Hg.

V praxi se zdá jako rozumný a proveditelný kompromis mezi těmito doporučeními usilovat u pacientů s CKD o cílové rozmezí TK mezi 120 a 130 mm Hg. Samozřejmě je nutné zohlednit i hodnoty diastolického TK, které by zejména u rizikových pacientů neměly klesnout pod 60–65 mm Hg pro riziko zhoršení diastolického plnění komor, koronárních tepen a z toho

rezultujících synkop a pádů. Je třeba si uvědomit, že potenciální rizika intenzivní antihypertenzní léčby se projeví okamžitě (např. synkopa, pád) a přínosy pro snížení rizika KV-příhod a zpomalení CKD se objeví až po čase. Proto je třeba léčebný postup individualizovat, např. u nemocných s limitovaným očekávaným dožitím [3,5].

## Inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron – zpomalení progresu CKD

Farmakologická blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi – Angiotensin Converting Enzyme inhibitors) nebo blokátorů angiotenzinových receptorů (ARB – Angiotensin Receptor Blockers) je již mnoho let základem medikamentózního zpomalení progresu CKD. Doporučení KDIGO z roku 2012 (Clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney disease) doporučují použití ACEi nebo ARB u diabetických i nediabetických pacientů se středně těžkou (30–299 mg/den) a těžkou albuminurií (≥ 300 mg/den). V kombinaci s adekvátní kontrolou glykemie a krevního tlaku může optimální blokáda RAAS u pacientů s proteinurickým CKD významně snížit roční pokles eGFR minimálně na polovinu poklesu při přirozeném průběhu DKD/CKD (DKD – Diabetic Kidney Disease). Zatímco u pacientů s diabetem a onemocněním ledvin a u pacientů s nediabetickým onemocněním ledvin a významnou proteinurií se obecně doporučuje použití blokády RAAS, je účinek tohoto postupu v případě absence proteinurie nebo v případech nízké proteinurie omezený [6].

Pozitivní účinky na zachování funkce ledvin byly prokázány zejména u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) nebo u pacientů s CKD s albuminurií. V roce 1993 publikovala Collaborative Study Group první relevantní studii o použití kaptoprilu u pacientů s diabetes mellitus 1. typu a nefropatií. Ve srovnání s placebem byl kaptopril spojen se 43% snížením rizika primárního cílového ukazatele (zdvojnásobení sérového kreatininu, 50% snížení úmrtnosti, nutnost dialýzy, 30% snížení vylučování albuminu) [7]. Rozdíly v dosaženém cílovém krevním tlaku mezi skupinami nezměnily výsledek. Další přelomové studie, jako je RENAAL s losartanem [8] nebo IDNT s irbesartanem u pacientů s DM2T [9] například prokázaly významné snížení renálních endpointů jako renální insuficience, zdvojnásobení sérového kreatininu a mortality pro sartany. Ve studii RENAAL byli zkoumáni pacienti s DM2T a nefropatií. Losartan byl spojen s 16% snížením zdvojnásobení kreatininu, konečného stadia onemocnění ledvin (ESRD – End-Stage Renal Disease) nebo úmrtí a 15% snížením poklesu GFR. Studie IDNT porovnávala použití irbesartanu, amilofipinu nebo placebo u pacientů s hypertenzí a DM2T. Irbesartan byl spojen s 20–23% snížením renálních endpointů a proteinurie se snížila o 33 % oproti 6 % a 10 %. Koncepce duální blokády RAAS, rovněž v kombinaci s přímým inhibitorem reninu aliskirenem, nebyla úspěšná kvůli významnému nárůstu závažných příhod, jako je hyperkalemie nebo akutní selhání ledvin, a v současné době se nedoporučuje [10–11].

## Antagonisté mineralokortikoidních receptorů – další možnost zpomalení progresu CKD

Nedávné údaje naznačují, že ovlivnění RAAS antagonisty mineralokortikoidních receptorů by mohlo rovněž zpomalit progresi CKD. Starší studie prokázaly u pacientů s renální insuficiencí snížení proteinurie u steroidních antagonistů aldosteronu (spironolakton, eplerenon) přibližně o 30 %. Chybí však rozsáhlejší randomizované studie o vlivu spironolaktonu na konečné ukazatele, jako je zpomalení progresu CKD nebo potřeba dialýzy [12].

Finerenon je selektivní nesteroidní antagonist aldosteronu, který má silnější protizánětlivý a antifibrotický účinek než klasický steroidní antagonist aldosteronu. Studie FIDELIO-DKD zjišťovala, zda finerenon může oddálit progresi chronického selhání ledvin nebo snížit KV-mortalitu. Je třeba poznamenat, že všichni pacienti zařazení do studie měli zhoršenou funkci ledvin (G4/A2 nebo G2–4/A3); eGFR byla < 45 ml/min přibližně u poloviny pacientů. Kromě toho byla všem pacientům před zahájením studie vytitrována maximální dávka blokátoru RAAS [13].

Primární cíl studie zahrnoval 40% snížení eGFR, selhání ledvin a úmrtí na komplikace selhání ledvin. Sekundární cílový ukazatel zahrnoval KV-příhody (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, srdeční selhání, srdeční smrt). U pacientů s diabetem a onemocněním ledvin tak bylo možné prokázat snížení rizika primárního výsledku onemocnění ledvin i KV-parametrů. Ve srovnání s tím se primární koncový bod vyskytl u 17,8 % skupiny užívající finerenon oproti 21,1 % u placebové skupiny (poměr rizik [HR – Hazard Ratio] 0,82;  $p = 0,001$ ). Míra závažných příhod byla v obou skupinách srovnatelná, ale podle očekávání byl výskyt nežádoucích příhod způsobených hyperkalemií (včetně přerušení studie) dvakrát vyšší ve skupině užívající finerenon. Zhodnocení uvedených výsledků je obtížné, zejména na pozadí současných údajů o SGLT2i. Finerenon se proto nedoporučuje podávat ani pacientům s kalemií ve vyšším normálním rozmezí.

## SGLT2i – antidiabetika se širší terapeutickou (kardio/renoprotektivní) působností

V posledních letech se v oblasti kardioprotekce a nefroprotekce prosadila skupina léků známá jako SGLT2i – původně vyvíjená jako antidiabetika. Již na počátku schvalovacího procesu byly prokázány pozitivní účinky přesahující účinek na snížení hladiny glukózy v krvi při léčbě srdečního selhání a chronické renální insuficience. Zatímco ve studiích s kardiovaskulárními cíli (DAPA-HF, VERTIS-CV, SCORED, SOLIST, EMPEROR-Reduced, CANVAS) byli pacienti s chronickým selháním ledvin s albuminurií nebo bez ní zahrnuti pouze jako podskupiny, studie CREDENCE a DAPA-CKD byly koncipovány jako primárně renální studie.

### Renální endpointy v kardiovaskulárních studiích

Několik studií publikovaných v letech 2019–2021 zkoumalo vliv SGLT2i na KV-koncové ukazatele. Například zatímco jak DAPA-HF, tak EMPEROR-Reduced dokázaly snížit pokles eGFR,

v kombinovaném konečném ukazateli renálních funkcí byly rozdíly. Rozdíly lze vysvětlit menším počtem renálních příhod ve studii DAPA-HF, rozdílnými hodnotami eGFR při zařazení do studie nebo rozdíly v definici kombinovaného renálního endpointu. Metaanalýza obou studií ukázala 38% snížení závažných renálních příhod [14].

### Dapagliflozin

První publikovaná studie na toto téma – DAPA-HF – zkoumala použití dapagliflozinu u pacientů se sníženou ejekční frakcí s DM2T nebo bez něj. Mezi kritéria pro zařazení patřila eGFR > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Průměrná eGFR pacientů byla 66 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a 41 % pacientů mělo eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Primární cílový ukazatel zahrnoval zhoršení srdečního selhání a KV-mortalitu a v intervenované kohortě byl významně snížen. Nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v sekundárním cílovém ukazateli renálních funkcí, který je definován jako kombinace renální smrti, alespoň 50% snížení eGFR a dosažení konečného stadia selhání ledvin. Funkce ledvin při vstupu do studie (< nebo > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) neměla vliv na primární cílový ukazatel studie. Ve sledovaném období mezi 14. a 360. dnem byl prokázán pomalejší úbytek renálních funkcí u skupiny s dapagliflozinem ve srovnání s placebovou skupinou (-1,09 vs -2,85 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> za rok;  $p < 0,001$ ). Tento účinek byl prokázán u pacientů s DM2T a bez něj [15,16].

### Empagliflozin

Podobným způsobem byla koncipována i studie EMPEROR Reduced s pacienty s chronickým srdečním selháním ve stadiu II-IV podle NYHA a sníženou ejekční frakcí < 40 %, byla požadována výchozí hodnota eGFR > 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Průměrná hodnota eGFR 63 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> byla v rozmezí studie DAPA-HF, přičemž přibližně 50 % pacientů mělo eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Na rozdíl od studie DAPA-HF se podařilo prokázat nejen významné snížení rizika primárního cílového ukazatele (hospitalizace pro srdeční selhání a kardiální morbidita), ale také významné snížení rizika sekundárního renálního cílového ukazatele z kombinace terminálního selhání ledvin (nutnost dialýzy nebo transplantace) a významného snížení eGFR > 40 % (HR 0,50; interval spolehlivosti [CI] 0,32–0,77). Roční pokles eGFR byl významně nižší ve skupině s empagliflozinem (-0,55 vs -2,28 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> za rok;  $p < 0,001$ ) [17].

### Kanagliflozin

Dalším SGLT2i je kanagliflozin. Program CANVAS zahrnul ve dvou studiích přibližně 10 000 pacientů s DM2T a vysokým KV-rizikem. Průměrná hodnota eGFR při vstupu do studie byla 76 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Primární cílový ukazatel byl složený z KV-úmrtí, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody a prokázal přínos kanagliflozinu (HR 0,86; 95% CI 0,75–0,97). Ačkoli pro zkoumané renální koncové ukazatele nebyl prokázán statistický přínos na základě předem stanovené hypotézy, výsledky naznačily přínos s ohledem na pro-

gresi albuminurie (HR 0,73; 95% CI 0,67–0,79) a kombinovaný ledvinový koncový ukazatel 40% snížení eGFR, náhradu funkce ledvin nebo úmrtí z renálních příčin (HR 0,60; 95% CI 0,47–0,77). Je třeba poznamenat, že během sledovaného období došlo pouze k mírnému počtu relevantních renálních příhod (zahájení náhrady funkce ledvin) [18].

### Ertugliflozin a sotagliflozin

Podobné studie se srovnatelnými KV-cíli byly publikovány se SGLT2i ertugliflozinem (VERTIS-CV) a sotagliflozinem (SCORED, SOLOIST). Na rozdíl od jiných SGLT2i inhibuje sotagliflozin také transportér SGLT1 v segmentu S3 ledvin.

Na rozdíl od studií DAPA-HF a EMPEROR-Reduced výsledky výše uvedených studií nespĺnily očekávání. Studie VERTIS-CV splnila pouze primární cílový ukazatel non-inferiority ertugliflozinu; nebyl zjištěn žádný relevantní přínos léčby. Nebylo prokázáno žádné významné snížení rizika pro kombinovaný sekundární konečný ukazatel ledvin ani pro kombinovaný sekundární konečný ukazatel KV-úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání.

Studie se sotagliflozinem musely být předčasně ukončeny z důvodu nedostatečného nábory pacientů. Do jaké míry mohla zkrácená doba trvání studie ovlivnit výsledky, není zcela jasné. Ve studii SCORED byli zkoumáni pacienti s DM2T, srdečním selháním a chronickým selháním ledvin (eGFR > 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Průměrná hodnota eGFR byla 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Je třeba poznamenat, že primární cílový ukazatel byl na základě diskuse se statistiky změněn. Nakonec bylo rozhodnuto použít kombinovaný koncový ukazatel KV-mortality a exacerbace srdečního selhání. Tento primární cílový ukazatel byl pozitivně ovlivněn, kombinovaný sekundární renální cílový ukazatel (50% ztráta eGFR, ESRD, eGFR trvale < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) zůstal bez statistické významnosti [19,20].

### Patofyziologické mechanismy nefroprotektce SGLT2i

Přesné mechanismy srdečních i renálních ochranných účinků SGLT2i zůstávají nejasné. Jak bylo prokázáno, uvedené ochranné účinky se projevují nezávisle na snížení hladiny glukózy v krvi, protože je lze pozorovat i u pacientů bez diabetu. Zejména u pacientů s eGFR < 45 ml/min je účinek SGLT2i na snížení hladiny glukózy v krvi téměř zanedbatelný pro snížení filtrace glukózy. Mezi předpokládané mechanismy účinku SGLT2i na ledviny patří změna glomerulární hemodynamiky, vliv na natriurezu nebo zlepšení tubulární energetické bilance, stejně jako systémové účinky, jako je snížení zánětu a fibrózy, nebo neurohumorální účinky, jako je snížení aktivity RAAS nebo sympatického tonu [21].

### Inhibitory SGLT2 – terapeutický profil u chronického selhání ledvin

Na základě dostupných údajů, zejména ze studií srdečního selhání, byly zahájeny studie CREDENCE (kanagliflozin) a DAPA-CKD (dapagliflozin), které zkoumaly účinek SGLT2i u pacientů

s CKD a albuminurií. Zatímco do studie CREDENCE byli zařazeni pouze pacienti s DM2T, studie DAPA-CKD zkoumala i pacienty bez diabetu. Obě studie byly předčasně ukončeny z důvodu přesvědčivé účinnosti zkoumaného léčiva. Studie EMPA-KIDNEY, jež byla předčasně ukončena kvůli jasným pozitivním účinkům a jejíž výsledky zatím nebyly zveřejněny, zkoumala použití empagliflozinu u pacientů s CKD do hodnoty eGFR 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [22,23].

Studie CREDENCE i studie DAPA-CKD dokumentovaly typický vzorec vývoje eGFR známý již z předchozích studií s SGLT2i, který připomíná situaci při nasazení ACEi nebo ARB: ve srovnání s placebem dochází nejprve k počátečnímu rychlému poklesu GFR, po němž následuje stabilizace renálních funkcí a poté v delším časovém horizontu pomalejší ztráta renálních funkcí ve srovnání s přirozeným průběhem CKD. Experimentální údaje naznačují, že příčinou reverzibilního poklesu GFR jsou hemodynamické účinky prostřednictvím tubuloglomerulárních zpětnovazebních mechanismů. Pozorovaný účinek se však neprojevuje u všech pacientů; pozitivní účinky na funkci ledvin jsou pozorovány i u pacientů bez počátečního poklesu GFR [24]. Navzdory zjevným kardiorenálním přínosům vyvolal tento pokles eGFR velmi brzy obavy o bezpečnost. Bylo diskutováno zvýšené riziko akutního selhání ledvin, dlouhodobé účinky zůstávaly zpočátku nejasné. Několik nedávných analýz studií (EMPA-REG OUTCOME, CREDENCE, VERTIS-CV) dokázalo tyto obavy rozptýlit. Údaje o empagliflozinu a ertugliflozinu ukázaly, že dlouhodobý průběh eGFR a bezpečnostní profil (včetně akutního selhání ledvin) jsou srovnatelné. Analýza údajů studie CREDENCE ukázala akutní pokles eGFR o  $\geq 10\%$  u 45 % pacientů léčených kanagliflozinem oproti 21 % pacientů léčených placebem. Počáteční pokles eGFR o více než 30 % byl vzácnou příhodou u 0,5 % pacientů užívajících kanagliflozin. Současné údaje tedy ukazují, že počáteční pokles eGFR nebyl spojen s progresivním poklesem GFR nebo akutním selháním ledvin. Metaanalýzy ukazují, že SGLT2i nezpůsobují akutní selhání ledvin, a dokonce naznačují nižší míru akutního selhání ledvin. Počáteční pokles eGFR v různých studiích se SGLT2i byl v prvních týdnech přibližně 3–6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Podobné účinky na GFR byly pozorovány také u přibližně 10 % pacientů v intenzivně léčené větvi studie SPRINT a ve skupině s finerenonem ve studii FIDELIO-DKD [24–27].

Studie CREDENCE zahrnovala pacienty s DM2T, CKD (eGFR 30–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a makroalbuminurií (> 300–5 000 mg/g kreatininu). Průměrná hodnota eGFR byla 56 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Kombinovaný koncový ukazatel pro ledviny zahrnoval zdvojnásobení sérového kreatininu, konečné stadium selhání ledvin nebo úmrtí na ledviny. Předpokladem pro zařazení do studie byla adekvátní předchozí léčba blokádou RAAS. Studie byla předčasně ukončena po 2,6 letech. Použití kanagliflozinu vedlo k významnému snížení rizika kombinovaného renálního konečného ukazatele (HR 0,68; 95% CI 0,53–0,86; p = 0,002). Kromě primárního cílového ukazatele bylo prokázáno také snížení albuminurie o přibližně 30 %.



Přibližně dvě třetiny pacientů ve studii DAPA-CKD měly jako základní onemocnění ledvin DM2T, ale byli zahrnuti i pacienti s nediabetickým onemocněním ledvin, jako je IgA nefropatie nebo hypertenzní nefropatie. Mezi vylučovací kritéria patřilo autosomálně dominantní polycystické onemocnění ledvin, lupusová nefritida nebo ANCA-asociované vasculitidy (ANCA – Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody).

Podobně jako ve studii CREDENCE byly kritérii pro zařazení do studie eGFR 25–75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a poměr albumin/kreatinin v moči (ACR – Albumin-Creatinine Ratio) 200–5 000 mg/g kreatininu. Studie byla předčasně ukončena po 2,4 letech. Dapagliflozin rovněž prokázal významné snížení rizika s ohledem na primární cílový ukazatel – konečné stadium selhání ledvin (ESRD – End-Stage Renal Disease), kardiovaskulární nebo renální úmrtí a ≥ 50 % ztrátu renálních funkcí (HR 0,61; 95% CI 0,51–0,72; p < 0,001). Pokud se vezme v úvahu kombinovaný konečný cíl ESRD, úmrtí na selhání ledvin a ztráta funkce ledvin ≥ 50 %, došlo k ještě většímu snížení relativního rizika o 44 % (HR 0,56; 95% CI 0,45–0,68; p < 0,001). Dosažené účinky byly srovnatelné u pacientů s DM i bez něj. Při porovnání relativního snížení rizika v různých podskupinách existují poměrně významné rozdíly v závislosti na základním onemocnění ledvin. U pacientů s glomerulonefritidou bylo zjištěno snížení relativního rizika o 57 %, u pacientů s onemocněním ledvin nejasného původu o 42 %, u pacientů s diabetickou nefropatií o 37 % a u pacientů s hypertenzní nefropatií o 23 %. Zdá se, že z léčby dapagliflozinem mají prospěch zejména pacienti s IgA-nefropatií. IgA-nefropatie je nejčastější glomerulonefritida a představuje přibližně 30 % všech glomerulonefritid v Evropě. U pacientů mladších 50 let podstupujících transplantaci ledviny je nejčastějším základním onemocněním IgA-nefropatie. Přibližně 20 % pacientů s IgA-nefropatií bude během 10–20 let potřebovat dialýzu. Ačkoli je k dispozici pouze analýza podskupin, počet pacientů s IgA-nefropatií ve studii DAPA-CKD (270) je srovnatelný s významnými studiemi, jako je STOP-IgAN (n = 162) nebo TESTING (n = 262). Ve skupině pacientů s IgA-nefropatií bylo dosaženo 71% snížení relativního rizika pro primární cílový ukazatel (HR 0,29; 95% CI 0,12–0,73) [26–28]. Oproti tomu aktuálně publikované 10leté údaje ze studie STOP-IgAN neprokázaly žádný přínos imunosuprese na dlouhodobý průběh onemocnění, ale pouze zvýšení výskytu nežádoucích účinků během sledování u 92 % pacientů ve studii. Primárním koncovým ukazatelem byla kombinace ESRD nebo ztráty funkce ledvin (eGFR) nejméně o 40 % oproti výchozímu stavu nebo úmrtí. Bez ohledu na zařazení do studijních větví dosáhla téměř polovina pacientů během sledovaného období primárního endpointu. Studie TESTING musela být předčasně ukončena, protože ve skupině léčené perorálními steroidy se zvýšil výskyt nežádoucích účinků (závažné infekce) [27,28]. Následně studie pokračovala s nižší dávkou kortikosteroidů a byla ukončena zcela nedávno s příznivými výsledky.

Další zajímavou podskupinou studie DAPA-CKD jsou pacienti s CKD G4 (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); zařazovacími kritériem byla eGFR mezi 25 a 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. 293 paci-

entů s eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> užívalo dapagliflozin, 331 placebo. Analýza prokázala pozitivní účinky rovněž i u pacientů s CKD G4, srovnatelné s celkovou populací s podobným rizikovým profilem. Snížení primárního koncového ukazatele bylo 27 % (95% CI -2 až 47) a 29 %, 17 % a 32 % u renálního, kardiovaskulárního a mortalitního endpointu. Roční pokles eGFR činil 2,15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ve skupině s dapagliflozinem ve srovnání s 3,38 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ve skupině s placebem (p = 0,005) [29].

## SGLT2i – současný stav schválení indikací

V srpnu 2021 byla v Evropské unii rozšířena škála indikací pro dapagliflozin; SGLT2i je nyní schválen také pro léčbu CKD u dospělých s DM2T i bez něj. Kromě DM2T a srdečního selhání se sníženou EFLK lze SGLT2i použít také k léčbě CKD bez ohledu na to, zda je přítomen DM2T, či nikoli. Základem pro rozšíření schválených indikací byly výsledky studie fáze III DAPA-CKD. Dříve uvedené indikace nejsou touto změnou schválení dotčeny. Na rozdíl od dapagliflozinu nebyly empagliflozin (ani ertugliflozin) dosud v České republice schváleny pro pacienty s nediabetickou nefropatií. Na rozdíl od dapagliflozinu nebyly empagliflozin (ani ertugliflozin) dosud v České republice schváleny k léčbě onemocnění ledvin (ani diabetické, ani nediabetické etiologie). Dapagliflozin je hrazen z této indikace jako jediný od 1. 8. 2022. Lze předpokládat, že empagliflozin bude v průběhu příštího roku schválen pro tuto indikaci rovněž. Údaje v SPC k podávání v indikaci DM2T ve vztahu k eGFR reflektují klesající efekt gliflozinů na glykemii. Nejširší možnost použití z tohoto pohledu má dapagliflozin, který nemá horní hranici pro nasazení a je možno jej nasadit bez ohledu na indikaci při hodnotách GFR > 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (empagliflozin je dle SPC v indikaci DM2T doporučeno vysadit při hodnotě eGFR 30 ml/min).

Je třeba vzít v úvahu potenciální rizika SGLT2i, jako je diabetická ketoacidóza nebo genitální infekce.

## Další antidiabetika s potenciálním nefroprotektivním účinkem

Zdá se, že nefroprotektivní účinky mají jak agonisté receptorů pro glukagonu podobný peptid 1 (GLP1), tak inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP4i). DPP4i linagliptin snižuje albuminurii na zvířecích modelech a má antifibrotické účinky. Studie CARMELINA prokázala významné snížení rizika progresu albuminurie u pacientů s DM2T. Klinické studie však zatím neprokázaly pozitivní vliv DPP4i na ledvinné ukazatele [30].

Na zvířecích modelech bylo prokázáno, že agonisté receptoru GLP1 mají natriuretické, antifibrotické a antioxidační účinky na ledviny. Ve srovnání se SGLT2i bylo rovněž prokázáno snížení progresu albuminurie (studie LEADER, studie SUSTAIN-6), ale nedošlo ke snížení rizika s ohledem na tvrdé renální endpointy [30].

Použití agonisty receptoru pro GLP1 dulaglutidu ve studii REWIND snížilo složený renální endpoint, kterým je rozvoj makroalbuminurie, trvalý pokles odhadované glomerulární filtrace o ≥ 30 % a nutnost náhrady funkce ledvin. Tyto výsled-

ky jsou v souladu s jinými studiemi. Ve studii AWARD-73 bylo prokázáno, že dulaglutid zpomaluje progresi onemocnění ledvin a zabraňuje zhoršování albuminurie u pacientů s DM2T a chronickým onemocněním ledvin [31,32].

## Závěr

SGLT2i mohou významně pozitivně ovlivnit klinický průběh pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) s diabetem nebo bez něj a oddálit tak rozvoj konečného stadia onemocnění ledvin [33,34]. Současná doporučení KDIGO doporučují v první linii léčby diabetického onemocnění ledvin (vypočtená glomerulární filtrace  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) používat SGLT2i a blokádu RAAS. Podíl pacientů, kteří současně užívali inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátory angiotenzinových receptorů, byl ve studiích se SGLT2i 70–100 %. Údaje ze studie DAPA-CKD naznačují, že používání SGLT2i bude zahrnuto i do doporučení pro léčbu nediabetického onemocnění ledvin. Dapagliflozin je v České republice zatím jako jediný SGLT2i schválen pro léčbu CKD u dospělých s DM2T i bez něj. Dosavadní studie nasvědčují dobrému bezpečnostnímu profilu různých SGLT2i.

## Literatura

- Levin A, Stevens PE, Bilous RW et al. [Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group]. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3(1): 1–150. Dostupné z WWW: <<https://www.sciencedirect.com/journal/kidney-international-supplements/vol/3/issue/1>>.
- Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D et al. Chronic kidney disease. *Lancet* 2021; 398(10302): 786–802. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00519-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00519-5)>.
- Malhotra R, Craven T, Ambrosius WT et al. [SPRINT Research Group]. Effects of intensive blood pressure lowering on kidney tubule injury in CKD: a longitudinal subgroup analysis in SPRINT. *Am J Kidney Dis* 2019; 73(1): 21–30. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.07.015>>.
- [Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group]. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2021; 99(3S): S1–S87. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>>.
- Juraschek SP, Taylor AA, Wright JT jr et al. [SPRINT Research Group]. Orthostatic Hypotension, Cardiovascular Outcomes, and Adverse Events: Results From SPRINT. *Hypertension* 2020; 75(3): 660–667. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.143099>>.
- Sarafidis PA, Ruilope LM. Cardiorenal disease development under chronic renin-angiotensin-aldosterone system suppression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012; 13(1): 217–219. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1470320312439140>>.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329(20): 1456–1462. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM19931113292004>>.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. [RENAAL Study Investigators]. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 861–869. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011161>>.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. [Collaborative Study Group]. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 851–860. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011303>>.
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ et al. [ALTITUDE Investigators]. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367(23): 2204–2213. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1208799>>.
- Fried LF, Emanuele N, Zhang JH et al. [VA NEPHRON-D Investigators]. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369(20): 1892–1903. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1303154>>.
- Bombardieri AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA et al. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(2): 199–211. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.10.040>>.
- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD et al. [FIDELIO-DKD Investigators]. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383(23): 2219–2229. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>>.
- Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020; 396(10254): 819–829. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9)>.
- McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE et al. [DAPA-HF Trial Committees and Investigators]. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995–2008. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>>.
- Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF et al. Efficacy of dapagliflozin on renal function and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results of DAPA-HF. *Circulation* 2021; 143(4): 298–309. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391>>.
- Packer M, Anker SD, Butler J et al. [EMPEROR- Reduced Trial Investigators]. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1413–1424. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>>.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. [CANVAS Program Collaborative Group]. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644–657. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>>.
- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S et al. [VERTIS CV Investigators]. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1425–1435. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>>.
- Bhatt DL, Szarek M, Pitt B et al. [SCORED Investigators]. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2021; 384(2): 129–139. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2030186>>.
- Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-Art review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(4):422–434. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.031>>.
- Ohkuma T, Jun M, Rodgers A et al. [ADVANCE Collaborative Group]. Acute increases in serum creatinine after starting angiotensin-converting enzyme inhibitor-based therapy and effects of its continuation on major clinical outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Hypertension* 2019; 73(1): 84–91. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12060>>.
- Zhao M, Sun S, Huang Z et al. Network meta-analysis of novel glucose-lowering drugs on risk of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 16(1): 70–78. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2215/CJN.11220720>>.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. [CREDENCE Trial Investigators]. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380(24): 2295–2306. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>>.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al. [DAPA-CKD Trial Committees and Investigators]. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1436–1446. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>>.
- Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N et al. [DAPA-CKD Trial Committees and Investigators]. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(1): 22–31. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30369-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30369-7)>.

27. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV et al. [DAPA-CKD Trial Committees and Investigators]. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2021; 100(1): 215–224. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.033>>.
28. Rauen T, Wied S, Fitzner C et al. [STOP- IgAN Investigators]. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2020; 98(4): 1044–1052. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.046>>.
29. Chertow GM, Vart P, Jongs N et al. [DAPA-CKD Trial Committees and Investigators]. Effects of Dapagliflozin in Stage 4 Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32(9): 2352–2361. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2021020167>>.
30. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE et al. [CARMELINA Investigators]. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321(1): 69–79. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.18269>>.
31. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019; 139(17): 2022–2031. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868>>.
32. Riddle MC, Gerstein HC, Xavier D et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide in Older Patients: A post hoc Analysis of the REWIND trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(5): 1345–1351. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgab065>>.
33. Čertíková Chábová V, Zakiyanov O. Sodium Glucose Co-transporter-2 Inhibitors: Spotlight on Favorable Effects on Clinical Outcomes beyond Diabetes. *Int J Mol Sci* 2022; 23(5): 2812. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms23052812>>.
34. Tesař V, Vachek J. Nové možnosti ovlivnění progresu diabetického onemocnění ledvin [Gliflozins slow down the progression of diabetic kidney disease]. *Vnitr Lek* 2017; 63(10): 723–727.