

# Možnosti použitia inhibítorov DPP4 a SGLT2 u pacientov s diabetes mellitus 2. typu so zníženou funkciou obličiek

Vladimír Uličiansky<sup>1</sup>, Zbynek Schroner<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Via medica, s.r.o., Košice

<sup>2</sup> SchronerMED, s.r.o., interná a diabetologická ambulancia, Košice

## Abstrakt

Incidenca a prevalencia diabetes mellitus signifikantne rastie. V závislosti od veku, dĺžky trvania diabetu a glykemickkej kompenzácie u veľkého počtu pacientov sa môže vyskytovať mierne až závažné zhoršenie funkcie obličiek. Stredne závažné obličkové poškodenie vyžaduje zváženie zníženia dávky alebo vynechanie niektorých anti-diabetických liekov. Všetky inhibítory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP4) môžu byť použité pri miernych stupňoch obličkového ochorenia bez úpravy dávky. Pre odhadovanú glomerulovú filtráciu (eGF) < 50–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je potrebné zníženie dávky všetkých inhibítorov DPP4, s výnimkou linagliptínu. Inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2) boli vyvinuté na zníženie glykémie v plazme navodením glukosúrie. Dapagliflozín, kanagliflozín a empagliflozín môžu byť bezpečne použité pri eGF ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> U pacientov s eGF < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ich účinnosť klesá a je zvýšená incidencia objemovo-osmotických vedľajších účinkov. Dapagliflozín nie je odporúčaný u pacientov s eGF < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pre kanagliflozín a empagliflozín je znížená dávka u pacientov s eGF 45–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pri poklese eGF na < 45/min sú tieto lieky kontraindikované.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus 2. typu – inhibítory DPP4 – inhibítory SGLT2 – poškodenie obličiek

## Possibilities of using DPP4 inhibitors and SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus with impaired renal function

### Abstract

The incidence and prevalence of diabetes mellitus have grown significantly. Depending on age, duration of diabetes and glycaemic control, a lot of patients with type 2 diabetes will occur a moderate or severe deterioration of renal function. Moderate renal impairment requires consideration of dose reduction or treatment cessation for some antidiabetic drugs. All dipeptidyl peptidase inhibitors (DPP4) can be used in mild stages chronic kidney disease, with no need for dose adjustment. However for estimated glomerular filtration (eGF) < 50–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a dose reduction is required for all DPP-4 inhibitors with exception of linagliptin. Inhibitors of the renal sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) have been developed to reduce the plasma glucose concentration by inducing glucosuria. Dapagliflozin, canagliflozin and empagliflozin can be safely used in eGF ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. In patients with eGF < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, the efficacy decreases and there is an increased incidence of volume/osmotic-related side effects. Dapagliflozin is not recommended in patients who have an eGF < 60/min/1,73 m<sup>2</sup>. For canagliflozin and empagliflozin, the dose is restricted in patients with an eGF 45–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. When eGF declined to < 45/min, these drugs are contraindicated.

**Key words:** type 2 diabetes – DPP4 inhibitors – SGLT2 inhibitor – renal impairment

Incidenca a prevalencia diabetes mellitus (DM) rastie z celosvetového pohľadu, prevažne v dôsledku vzostupu DM 2. typu (DM2T). Vzostup počtu diabetikov má vplyv na diabetickú nefropatiu (DN – diabetická choroba obličiek), ktorá patrí medzi najčastejšie chronické mikrovaskulárne komplikácie DM [1]. Pre vznik DN je rozhodujúce diabetické prostredie s chronickou hyperglyké-

miou, ktorá spôsobuje zmeny v štruktúre a funkcii glomerulov, tubulárnych buniek, interstícia ciev v obličkách [2]. U pacienta s DM sa môže vyskytovať celé spektrum obličkových ochorení. Stupeň obličkového poškodenia výrazným spôsobom ovplyvňuje výber antidiabetík v klinickej praxi. Častým limitujúcim faktorom pri výbere farmakoterapie je znížená glomerulová filtrá-

cia (GF). S poklesom GF sa znižuje eliminácia niektorých perorálnych antidiabetík alebo ich aktívnych metabolitov obličkami [3]. Prítomnosť diabetického ochorenia obličiek nielen zhoršuje celkovú a predovšetkým kardiovaskulárnu prognózu diabetikov, ale zvlášť v pokročilých štádiách tiež významne obmedzuje možnosti ich liečby [4]. V závislosti od veku, dĺžky trvania DM a glykemickej kompenzácie u veľkého počtu pacientov môže dôjsť k miernemu alebo závažnému zhoršeniu obličkových funkcií. V ostatných rokoch sa zvýšená pozornosť venuje problematike liečby diabetes mellitus v rôznych stupňoch obličkového poškodenia [5], nielen v kontexte diabetickej nefropatie (DN) alebo aj zo širšieho pohľadu chronického obličkového ochorenia (chronic kidney disease – CKD). Názory sa dynamicky menia pod vplyvom nových poznatkov, ktoré prináša medicína dôkazov, a s uvedením nových antidiabetík do klinickej praxe. Miesto jednotlivých liekových skupín so zohľadnením stupňa poškodenia obličkových funkcií je uvedené v odporúčaniach viacerých medzinárodných odborných spoločností ako sú **KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease** vypracované National Kidney Foundation – Kidney Disease Improving Global Outcomes [6], ďalej v odporúčaniach Americkej diabetologickej asociácie (ADA) [7,8], Americkej asociácie klinických endokrinológov (AAE/ACE) [9], ale aj v stanovisku Slovenskej nefrologickej spoločnosti a Slovenskej diabetologickej spoločnosti [2].

Medzi modifikovateľné rizikové faktory, ktoré **zvyšujú riziko vzniku diabetickej nefropatie**, patrí hyperglykémia, fajčenie, artériová hypertenzia, dyslipidémia a vysoký príjem bielkovín. Faktory **zvyšujúce riziko progresie diabetickej nefropatie** do chronického obličkového zlyhávania sú nasledovné: artériová hypertenzia, proteinúria, fajčenie, nedostatočná kontrola glykémie, dyslipidémia a vysoký príjem bielkovín [2,4]. Vo veľkých prospektívnych randomizovaných štúdiách bolo dokázané, že intenzívna liečba DM s cieľom dosiahnuť skoro normoglykémiu oddialuje začiatok a progresiu zvýšenej exkrécie albumínu v moči a tiež zníženia odhadovanej glomerulovej filtrácie (eGF) u pacientov s DM1T a DM2T [8]. Z klinického pohľadu je dôležité dosiahnuť primeranú glykemicкую kompenzáciu včas po stanovení diagnózy DM, ale klinický význam má aj snaha o metabolickú kontrolu u pacientov s renálnou insuficienciou [5].

Väčšina odborných spoločností odporúča na prevenciu alebo oddialenie mikrovaskulárnych komplikácií DM, vrátane diabetickej nefropatie, cieľové hodnoty  $HbA_{1c} < 7,0\%$  DCCT (53 mmol/mol IFCC) [6–8]. Z tohto pohľadu má AACE/ACE prísnejšie kritériá –  $HbA_{1c} < 6,5\%$  DCCT (47,5 mmol/mol IFCC), ak tento cieľ nie je limitovaný hypoglykémiou [9]. U pacientov s komorbiditami, zníženou očakávanou dĺžkou života a s rizikom hypoglykémie cieľové hodnoty  $HbA_{1c}$  majú byť  $> 7,0\%$  DCCT (53 mmol/mol IFCC) [6–9].

V závislosti od veku, dĺžky trvania DM a glykemickej kompenzácie, u 20–40 % pacientov s DM2T dochádza

k miernemu alebo výraznému zhoršeniu obličkových funkcií. To ovplyvňuje výber antidiabetickej liečby a vyžaduje častejšie monitorovanie obličkových funkcií a glykemickej kompenzácie [5]. Pri výbere antidiabetickej liečby pri obličkovom poškodení je nutné zvážiť metabolizmus a elimináciu lieku, farmakokinetiku a farmakodynamiku pri obličkovom ochorení, glykemicкую účinnosť, riziko hypoglykémie, vplyv na telesnú hmotnosť, vplyv na obličkové funkcie a možnosť kombinovanej liečby pri zníženej GF.

Cieľom tejto práce je rozobrať problematiku liečby inhibítormi dipeptidylpeptidázy 4 (DPP4) a inhibítormi sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2) pri klesajúcej GF.

### Inhibítory dipeptidylpeptidázy 4

Inhibítory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP4) predstavujú novú skupinu orálnych antidiabetík. Inhibícia DPP4 zabraňuje degradácii inkretínových hormónov (glukagónu podobného peptidu 1 GLP1 a gastrického inhibičného peptidu (GIP)), čo vedie k zvýšeniu ich plazmatickej koncentrácie.

Inhibítory DPP4 okrem fyziologickej postprandiálnej stimulácie sekrécie inzulínu vedú k inhibícii postprandiálnej sekrécie glukagónu. Pri ich podávaní dochádza k významnému zníženiu  $HbA_{1c}$  s nízkym rizikom hypoglykémie a bez prírastku na hmotnosti [3,10].

V súčasnosti je na Slovensku dostupných 5 inhibítormi DPP4 – sitagliptín, vildagliptín, saxagliptín, linagliptín a alogliptín. Inhibítory DPP4 po perorálnom podaní majú rôznu absorpciu a distribúciu, rozličné cesty metabolizmu a vylučovania, ale pri zohľadnení špecifik jednotlivých liekov sa všetky môžu používať pri rôznych štádiách chronického obličkového ochorenia [5–13]. U liekov s úpravou dávkovania podľa eGF sa pred začiatkom podávania a pravidelne potom odporúča pravidelné kontrolovanie obličkových funkcií.

**Sitagliptín** v terapeutických dávkach spôsobuje inhibíciu DPP4, ktorá pretrváva 24 hodín.

Vylučuje sa v 87 % močom (aktívnou tubulárnou sekréciou) a v 13 % stolicou.

**Vildagliptín** je selektívny a reverzibilný inhibítormi DPP4, ktorý zvyšuje endogénnu hladinu inkretínov – GLP1 a GIP. Vildagliptín je v prevažnej miere metabolizovaný v obličkách na inaktívne metabolity, ktoré sú vylučované močom. Približne 85 % dávky vildagliptínu sa vylučuje močom a 15 % dávky stolicou.

**Saxagliptín** je vysoko účinný, selektívny, reverzibilný, kompetitívny inhibítormi DPP4. Saxagliptín je metabolizovaný prevažne v pečeni na aktívne metabolity. Saxagliptín aj jeho aktívny metabolit sú vylučované renálnou a hepatálnou cestou (hlavná je exkrécia obličkami).

**Linagliptín** je selektívny perorálny inhibítormi DPP4. Primárne je vylučovaný žlčou a stolicou, obličková exkrécia je 5 %. V eliminácii linagliptínu hrá metabolizmus menej dôležitú úlohu.

**Alogliptín** je vysoko selektívny inhibítormi DPP4. Neodporúča sa pri rozsiahle metabolizmus. Má nevýznamne

**Tab. 1. Dávkovanie inhibítorov DPP4 (mg/die) v rôznych štádiách chronickej choroby obličiek (CKD) klasifikovanej podľa KDIGO 2012. Upravené podľa [10]**

| renálne vylúčovanie                      |               | G1                                       | G2                                    | G3a                                    | G3b                                    | G4                                     | G5   |
|--|---------------|--|---------------------------------------|--|--|--|--|
|  |               | normálna alebo zvýšená GF                | miernie znížená GF                    | miernie až stredne znížená GF          | stredne až výrazne znížená GF          | výrazne znížená GF                     | zlyhanie obličiek                                    |
|  |               | $\geq 1,5$ ml/s/<br>1,73 m <sup>2</sup>  | 1,0–1,49 ml/<br>s/1,73 m <sup>2</sup> | 0,75–0,99 ml/<br>s/1,73 m <sup>2</sup> | 0,50–0,74 ml/<br>s/1,73 m <sup>2</sup> | 0,25–0,49 ml/<br>s/1,73 m <sup>2</sup> | < 0,25 ml/<br>s/1,73 m <sup>2</sup>                  |
|  |               | $\geq 90$ ml/<br>min/1,73 m <sup>2</sup> | 60–89 ml/<br>min/1,73 m <sup>2</sup>  | 45–59 ml/<br>min/1,73 m <sup>2</sup>   | 30–44 ml/<br>min/1,73 m <sup>2</sup>   | 15–29 ml/<br>min/1,73 m <sup>2</sup>   | < 15 ml/<br>min/1,73 m <sup>2</sup><br>alebo dialýza |
| <b>inhibítory dipeptidyl-peptidázy 4</b> |               |  |                                       |  |  |  |  |
| sitagliptín                              | predominantne | 100 mg                                   | 100 mg                                | 50 mg                                  | 50 mg                                  | 25 mg                                  | 25 mg  |
| vildagliptín                             | predominantne | 100 mg                                   | 100 mg                                | 50 mg                                  | 50 mg                                  | 50 mg                                  | 50 mg<br>s opatrnosťou                               |
| saxagliptín                              | predominantne | 5 mg                                     | 5 mg                                  | 2,5 mg                                 | 2,5 mg                                 | 2,5 mg<br>s opatrnosťou                | 2,5 mg<br>s opatrnosťou                              |
| linagliptín                              | nízke         | 5 mg                                     | 5 mg                                  | 5 mg                                   | 5 mg                                   | 5 mg                                   | 5 mg   |
| alogliptín                               | predominantne | 25,0 mg                                  | 25,0 mg                               | 12,5 mg                                | 12,5 mg                                | 6,25 mg                                | 6,25 mg  |

aktívne metabolity: < 1 % z pôvodného lieku. Močom sa vylúči 60–70 % dávky v nezmenenej forme [5,10,11].

Prehľad dávkovania inhibítorov DPP4 v rôznych štádiách chronickej choroby obličiek (CKD) klasifikovanej podľa KDIGO 2012 je v tab. 1.

### Klinické štúdie s inhibítormi DPP4 u pacientov so zníženými obličkovými funkciami

**Účinnosť** inhibítorov DPP4 u pacientov so zníženými obličkovými funkciami bola sledovaná vo viacerých klinických štúdiách s konzistentnými výsledkami [11]. V prospektívnych kontrolovaných štúdiách s dĺžkou trvania viac ako 3 mesiace došlo k zníženiu HbA<sub>1c</sub> o 0,4 až 1,1 % (DCCT), to je o 4–12 mmol/mol (IFCC) v závislosti od lieku. Pri všetkých inhibítoroch DPP4 bola dokázaná superiorita voči placebo.

Chan et al v 54-týždňovej dvojito zaslepenej randomizovanej štúdií s 91 pacientmi s DM2T so stredne až výrazne zníženou GF ( $\geq 30$  do < 50 ml/min) alebo výrazne zníženou GF (< 30 ml/min), včítane pacientov v terminálnom obličkovom zlyhaní na dialýze sledovali bezpečnosť a účinnosť **sitagliptínu** v porovnaní s placebo (12 týždňov) a následne glipizidom (42 týždňov). Sitagliptín v dávke 50 mg, resp. 25 mg podľa obličkových funkcií bol dobre tolerovaný s nízkym výskytom hypoglykémii a viedol k poklesu HbA<sub>1c</sub> o 0,7 % DCCT [14].

Ito et al v prospektívnej otvorenej štúdií u 51 pacientov s DM2T liečených hemodialýzou podávali **vildagliptín** v dávke 50–100 mg/denne. Priemerná denná dávka bola 80 ± 5 mg. Po 24 týždňoch došlo k poklesu HbA<sub>1c</sub> z 6,7 % na 6,1 % DCCT a k poklesu postprandiálnej glykémie z 10,3 na 7,8 mmol/l ( $p < 0,0001$ ). U žiadneho pacienta sa nevyskytli závažné nežiaduce účinky (NÚ)[15].

Lukashevich et al vykonali multicentrickú, randomizovanú, dvojito zaslepenú, placebo kontrolovanú klinickú štúdiu trvajúcu 24 týždňov na stanovenie bez-

pečnosti a účinnosti **vildagliptínu** 50 mg 1-krát denne v porovnaní s placebo u 515 pacientov s DM2T so stredne ťažkou poruchou (N = 294) alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (N = 221). Na začiatku klinického skúšania bolo 68,8 % pacientov so stredne ťažkou a 80,5 % s ťažkou poruchou funkcie obličiek liečených inzulínom (priemerná denná dávka bola 56 jednotiek, resp. 51,6 jednotiek). U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek liečba vildagliptínom viedla k poklesu HbA<sub>1c</sub> o 0,5 ± 0,1 % DCCT ( $p < 0,0001$ ) z východiskovej hodnoty 7,9 %. V skupine s ťažkou poruchou funkcie obličiek došlo k poklesu HbA<sub>1c</sub> o 0,6 ± 0,1 % DCCT (východisková hodnota 7,7%;  $p < 0,0001$ ). Bezpečnostný profil vildagliptínu bol podobný ako u placebo [16].

Nowicki et al v randomizovanej dvojito zaslepenej placebo kontrolovannej štúdií v dĺžke trvania 12 týždňov u 170 pacientov dokázali, že **saxagliptín** v dávke 2,5 mg denne je dobre tolerovanou liečebnou možnosťou u pacientov s nedostatočne kontrolovaným DM2T a s postihnutím obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min) [17].

McGill et al podávali 133 pacientom s DM2T a s eGF < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> po dobu 1 roka **linagliptín** v dávke 5 mg alebo placebo. Rozdiel v poklese HbA<sub>1c</sub> pri liečbe linagliptínom v porovnaní s placebo bol 0,72 % DCCT ( $p < 0,0001$ ). Pri liečbe linagliptínom došlo k zníženiu dávky inzulínu o 6,2 jednotiek, pri placebe o 0,3 jednotky. V priebehu štúdie bol nízky výskyt závažnej hypoglykémie, telesná hmotnosť a renálne funkcie boli stabilné [18].

Sakai et al v 6 mesačnej štúdií u 36 pacientov s chronickou obličkovou chorobou zistili, že **alogliptín** môže byť bezpečne podávaný u pacientov s CKD [19].

Ferreira et al porovnávali **sitagliptín a glipizid** u 426 pacientov s DM2T s miernym až závažným obličkovým postihnutím po dobu 54 týždňov. Sitagliptín aj glipizid boli rovnako účinné pri znižovaní HbA<sub>1c</sub>. Sitagliptín bol dobre tolerovaný, s nízkym výskytom hypoglykémie.

**Tab. 2. Dávkovanie inhibítorov SGLT2 (mg/die) v rôznych štádiách chronickej choroby obličiek (CKD) klasifikovanej podľa KDIGO 2012**

| renálne vylučovanie     |               | G1                              | G2                                | G3a   | G3b                                | G4                                 | G5  |
|-------------------------|---------------|---------------------------------|-----------------------------------|---|------------------------------------|------------------------------------|---|
|                         |               | normálna alebo zvýšená GF       | mierne znížená GF                 | mierne až stredne znížená GF  | stredne až výrazne znížená GF      | výrazne znížená GF                 | zlyhanie obličiek                             |
|                         |               | ≥ 1,5 ml/s/1,73 m <sup>2</sup>  | 1,0–1,49 ml/s/1,73 m <sup>2</sup> | 0,75–0,99 ml/s/1,73 m <sup>2</sup>  | 0,50–0,74 ml/s/1,73 m <sup>2</sup> | 0,25–0,49 ml/s/1,73 m <sup>2</sup> | < 0,25 ml/s/1,73 m <sup>2</sup>               |
|                         |               | ≥ 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> | 60–89 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>  | 45–59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>  | 30–44 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>   | 15–29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>   | < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> alebo dialýza |
| <b>inhibítory SGLT2</b> |               |                                 |                                   |   |                                    |                                    |   |
| dapagliflozín           | predominantne | 10 mg                           | 10 mg                             | nie   | nie                                | nie – neúčinný                     | nie – neúčinný                                |
| kanagliflozín           | intermediárne | 100 až 300 mg                   | 100 až 300 mg                     | nemá sa začať podávať pri eGFR < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , ak pacient toleruje kanagliflozín, upraviť alebo udržať dávku na 100 mg 1 × denne; | nie                                | nie – neúčinný                     | nie – neúčinný                                |
| empagliflozín           | intermediárne | 10 až 25 mg                     | 10 až 25 mg                       | nemá sa začať podávať pri eGFR < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , ak pacient toleruje empagliflozín, upraviť alebo udržať dávku na 10 mg 1 × denne;  | nie                                | nie – neúčinný                     | nie – neúčinný                                |

**Tab 3. Použitie inhibítorov DPP4 a inhibítorov SGLT2 pri obličkovom poškodení**

| lieková skupina  | vhodnosť liečby pri obličkovom poškodení   |
|------------------|--|
| inhibítory DPP4  | <ul style="list-style-type: none"> <li>môžu byť použité u pacientov v každom štádiu chronickej choroby obličiek</li> <li>nutnosť zníženia dávky od stredne zníženej eGF po zlyhanie obličiek, s výnimkou linagliptínu</li> </ul>   |
| inhibítory SGLT2 | <ul style="list-style-type: none"> <li>vo všeobecnosti môžu byť použité pri eGF ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>dapagliflozín nie je odporúčaný pri eGF &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>kanagliflozín a empagliflozín môžu byť použité s rešpektovaním obmedzení pri eGF ≥ 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>kanagliflozín a empagliflozín nie sú odporúčané pri eGF &lt; 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul> |

Liečba sitagliptínom viedla k poklesu hmotnosti v porovnaní s prírastkom hmotnosti pri glipizide [20].

Kothny et al porovnávali **vildagliptín a sitagliptín** u pacientov s DM2T s ťažkým obličkovým poškodením (eGF < 30 ml/min). V odporúčaných dávkach vzhľadom na obličkovú funkciu vildagliptín (50 mg 1-krát denne) a sitagliptín (25 mg 1-krát denne) mali podobnú účinnosť a boli dobre tolerované [21].

### Inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2

K najnovším terapeutickým trendom patria inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2). Inhibítory SGLT2 (gliflozíny) pôsobia v proximálnom tubule obličiek – znižujú reabsorpciu glukózy, zvyšujú glukosúriu s následným znížením glykémie. Na klinické použitie sú aktuálne dostupné dapagliflozín, kanagliflozín a empagliflozín. Podľa výsledkov klinických štúdií

liečba týmito preparátmi vedie k poklesu HbA<sub>1c</sub>, telesnej hmotnosti a systolického krvného tlaku. Výhodou je nízke riziko hypoglykémie. Najčastejším nežiaducim účinkom sú infekcie urogenitálneho traktu [22–25]. U pacientov s eGF < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ich účinnosť klesá a je zvýšená incidencia objemovo-osmotických vedľajších účinkov [26]. V posledných mesiacoch sa diskutuje otázka euglykemickej diabetickej ketoacidózy [27]. V štúdií EMPA-REG OUTCOME pacienti s DM2T s vysokým kardiovaskulárnym rizikom liečení empagliflozínom v porovnaní s placebom mali nižší výskyt primárneho združeného ukazovateľa (kardiovaskulárna mortalita, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna cievna mozgová príhoda) a úmrtia z akejkolvek príčiny po pridaní študovaného lieku ku štandardnej liečbe [28].

**Dapagliflozín** je vysoko selektívny inhibítor SGLT2. Je metabolizovaný v pečeni a vylučovaný je prevažne renálnou cestou (75 % je exkrécia obličkami). U pacien-

tov s miernym a závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min) sa jeho podávanie neodporúča.

**Kanagliflozín** je účinný inhibítor SGLT2. Jeho metabolizácia prebieha hlavne v pečeni. Vylučovaný je močom (približne 33 %) a stolicou. U pacientov s klírensom kreatinínu < 60 ml/min sa nemá začať s liečbou kanagliflozínom. U pacientov tolerujúcich kanagliflozín, u ktorých GF klesne trvalo pod 60 ml/min, treba dávku upraviť na 100 mg 1-krát denne. Liečba kanagliflozínom sa má ukončiť, ak je GF trvalo pod 45 ml/min.

**Empagliflozín** je reverzibilný, účinný, selektívny inhibítor SGLT2. Primárnou cestou metabolizmu empagliflozínu v pečeni je glukuronidácia, nedochádza k vzniku žiadneho aktívneho metabolitu. Vylučovaný je 54,4 % močom (z toho 28,6 % nezmenene) a 41,2 % stolicou. Empagliflozín sa nemá začať podávať pacientom s eGF < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U pacientov, ktorí znášajú empagliflozín a u ktorých eGF trvalo klesá pod 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, sa má dávka empagliflozínu upraviť na 10 mg 1-krát denne alebo sa má dávka 10 mg 1-krát denne udržiavať. Empagliflozín sa má vysadiť, ak eGF trvalo klesne pod 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [22–26].

Prehľad dávkovania inhibítorov SGLT2 v rôznych štádiách chronickej choroby obličiek (CKD) klasifikovanej podľa KDIGO 2012 uvádza **tab. 2**.

### Klinické štúdie s inhibítormi SGLT2 u pacientov so zníženými obličkovými funkciami

Kohan et al podávali v randomizovanej dvojito zaslepenej placebo kontrolovanej štúdii 252 pacientom s DM2T so stredným obličkovým postihnutím **dapagliflozín** v dávke 5 mg a 10 mg. Po 104 týždňoch nedošlo k štatisticky významnému poklesu HbA<sub>1c</sub> v porovnaní s placebo. Bol však pozorovaný pokles telesnej hmotnosti a krvného tlaku vs placebo. Po prvom týždni liečby došlo k miernemu vzostupu kreatinínu v sére – dapagliflozín 5 mg o 11,49 mmol/l, dapagliflozín 10 mg o 15,91 mmol/l. Tieto hodnoty sa ďalej nezmenili v priebehu celej štúdie. Priemerné hodnoty elektrolytov sa nezmenili v žiadnej skupine. V porovnaní s placebo bol pri liečbe dapagliflozínom nižší výskyt hyperkaliémie [28].

Yale et al sledovali účinnosť a bezpečnosť **kanagliflozínu** u pacientov s DM2T v 3. štádiu CKD s eGF ≥ 30 a < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. V 52 týždňovej randomizovanej dvojito zaslepenej placebo kontrolovanej štúdii sledovali 269 pacientov. Pacienti boli liečení kanagliflozínom v dávke 100 alebo 300 mg a placebo 1-krát denne. Na konci štúdie došlo k zníženiu HbA<sub>1c</sub> v porovnaní s placebo o 0,27 % (kanagliflozín 100 mg) a 0,41 % (kanagliflozín 300 mg). Pri liečbe oboma dávkami kanagliflozínu došlo k zníženiu glykémie nalačno, telesnej hmotnosti a krvného tlaku. Osmotická diuréza bola častejšia pri liečbe kanagliflozínom. Incidencia urogenitálnych infekcií a deplécia objemu bola vyššia pri kanagliflozíne v dávke 300 mg. V štúdii bol pozorovaný pokles eGF: pri kanagliflozíne v dávke 100 mg o 2,1 ml/min, pri

kanagliflozíne v dávke 300 mg o 4,0 ml/min a pri placebe o 1,6 ml/min. Vzhľadom na to, že určitý pokles eGF bol pozorovaný aj u pacientov, ktorí dostávali placebo, usudzuje sa, že tieto zmeny môžu byť skôr vo vzťahu k diabetickej nefropatii ako ku farmakoterapii. Liečba kanagliflozínom viedla k zníženiu pomeru albumín/kreatinín v porovnaní s placebo (-16,4 %, -28 % a 19,7 %) [29].

Barnet et al v štúdii EMPA-REG RENAL zisťovali účinnosť a bezpečnosť **empagliflozínu** u pacientov s poškodením funkcie obličiek. Štúdia trvala 52 týždňov a zaradených bolo 290 pacientov s eGF ≥ 60 až < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: placebo (n = 95), empagliflozín 10 mg (n = 98), empagliflozín 25 mg (n = 97) a 374 pacientov s eGF ≥ 30 až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: placebo (n = 187), empagliflozín 25 mg (n = 187). Autori zistili, že liečba empagliflozínom je účinná aj u pacientov s poškodením funkcie obličiek [30].

### Záver

Inhibítory DPP4 a inhibítory SGLT2 významným spôsobom rozširujú paletu terapeutických možností DM2T. Ich racionálna indikácia vyžaduje rešpektovanie obličkových funkcií. Prehľad použitia inhibítorov DPP4 a inhibítorov SGLT2 pri obličkovom poškodení znázorňuje **tab. 3** [5–13,24,25].

V klinickej praxi je dôležité nielen identifikovať problém výberu optimálnej liečby, ale zároveň aj starostlivo monitorovať glykemickú kompenzáciu a obličkové funkcie.

### Literatúra

1. Tuttle K, Bakrin GL, Bilous RW et al. Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014; 37(10): 2864–2883.
2. Okša A, Pontúch P, Spustová V et al. Diabetická nefropatia: Diagnostika, prevencia a liečba. Odporúčané postupy Slovenskej nefrologickej spoločnosti a Slovenskej diabetologickej spoločnosti. *Forum Diab* 2013; 2(2-Suppl 1): 1–6.
3. Uličiansky V, Schroner V, Némethyová Z et al. Personalizovaná medicína v diabetológii v kontexte odporúčaní ADA/EASD 2015. *Forum Diab* 2015; 4(2): 102–118.
4. Haluzík M. Liečba diabetiků s chronickým onemocněním ledvin. In: Haluzík M, Rychlík I et al. Liečba diabetu u pacientů s onemocněním ledvin a jater. *Mladá fronta: Praha* 2012: 63–99. ISBN 978–80–204–2671–0.
5. Bailey CJ, Day C. Diabetes Therapies in Renal Impairment. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2012; 12(4): 167–171.
6. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3(1): 1–163. Dostupné z WWW: <[http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/CKD/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf)>.
7. Inzuchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(1): 140–149.
8. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes – 2015. *Diabetes Care* 2015; 38(Suppl 1): S1–S93.
9. AACE/ACE Diabetes Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology – Clinical Practice Guidelines for Developing A Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan – 2015. *Endocr Pract* 2015; 21(Suppl 1). Dostupné z [www: https://www.aace.com/files/dm-guidelines-ccp.pdf](https://www.aace.com/files/dm-guidelines-ccp.pdf).

10. Russo, E, Penno G, Del Prato S. Managing diabetic patients with moderate or severe renal impairment using DPP-4 inhibitors: focus on vildagliptin. *Diabetes Metab Syndr Obes: Targets and Therapy* 2013; 6: 161–170.
11. Davis TM. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: pharmacokinetics, efficacy, tolerability and safety in renal impairment. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(10): 891–899.
12. Cheng D, Fei Y, Liu Y et al. Efficacy and Safety of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Moderate to Severe Renal Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One* 2014; 9(10): e111543. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0111543>>.
13. Schroner Z, Uličiansky V. Inhibitory dipeptidyl peptidázy-4 – základná charakteristika a mechanizmus účinku. In: Schroner Z, Uličiansky V. *Liečba založená na účinku inkretínov*. 2nd ed. SchronerMED: Košice 2011: 41–61. ISBN 978–80–970714–7–9.
14. Chan JCN, Scott R, Ferreira JCA et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(7): 545–555.
15. Ito M1, Abe M, Okada K et al. The dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor vildagliptin improves glycemic control in type 2 diabetic patients undergoing hemodialysis. *Endocr J* 2011; 58(11): 979–987.
16. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q et al. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(10): 947–954.
17. Nowicki M, Rychlik I, Haller H et al. Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(6): 523–532.
18. McGill JB, Sloan L, Newman J et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013; 36(2): 237–244.
19. Sakai Y, Suzuki A, Mughihima K et al. Effects of Alogliptin in Chronic Kidney Disease Patient with Type 2 Diabetes. *Intern Med* 2014; 53(3): 195–203.
20. Ferreira AJC, Marre M, Barzilai N et al. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. *Diabetes Care* 2013; 36(5): 1067–1073.
21. Kothny W, Lukashevich V., Foley JE et al. Comparison of vildagliptin and sitagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a randomised clinical trial. *Diabetologia* 2015; 58(9): 2020–2026.
22. Bays H. Sodium Glucose Co-transporter Type 2 (SGLP2) Inhibitors: Targeting the Kidney to Improve Glycemic Control in Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther* 2013; 4(2): 195–220.
23. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(1): 5–14.
24. Hasan FM, Alsahli M, Gerich JE. SGLT2 inhibitors in the treatment of type2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 104(3): 297–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2014.02.014>>.
25. Schroner Z, Uličiansky V. Inhibitory SGLT2 – nová cesta v liečbe diabetes mellitus 2. typu. SchronerMED: Košice 2015. ISBN 978–80–8129–040–4.
26. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Type 2 Diabetes. In: Umpierrez GE. *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*. 6th ed. American Diabetes Association: Virginia 2014: 445–460. ISBN 978–1580405096.
27. Peters AL, Buschur EO, Buse JB et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care* 2015; 38(9): 1687–1693.
28. Zinman B, Wanner Ch, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015. Dostupné z WWW: <[www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1504720](http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1504720)>.
29. Kohan DE, Fioretto P, Tang W et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* 2014; 85(4): 962–971.
30. Yale JF, Bakris G, Cariou B et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(10): 1016–1027.
31. Barnett A, Mithal A, Manassie J et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomized, double-blind, placebo–controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(5): 369–384.

**MUDr. Vladimír Uličiansky**

✉ [vladouli@centrum.sk](mailto:vladouli@centrum.sk)

Via medica, s.r.o.

[www.diaslovakia.sk](http://www.diaslovakia.sk)

*Doručené do redakcie 27. 9. 2015*

*Prijaté po recenzii 13. 10. 2015*