

LIEČEBNÝ POTENCIÁL SGLT-2 INHIBÍTOROV ZREJME NEBUDE IBA V DIABETOLÓGII, KARDIOLÓGII, NEFROLÓGII, ALE AJ V REUMATOLÓGII

The therapeutic potential of SGLT-2 inhibitors will probably not only be in diabetology, cardiology, nephrology, but also rheumatology

Andrej DUKÁT

V. interná klinika LF UK a UNB v Bratislave, prednosta prof. MUDr. J. Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM

Abstrakt

Liečba skupinou inhibítorov sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 priniesla radikálnu zmenu v klinickej farmakológii nielen v diabetológii, ale aj v kardiológii a nefrológii. Celkom nová oblasť sa objavuje aj v možnej oblasti farmakoterapie v reumatológii. Tento krátky rozbor je pokusom upozorniť na perspektívne možnosti klinickej praxi budúcnosti (*lit. 15*). Text v PDF www.lekarsky.herba.sk.

KLÚČOVÉ SLOVÁ: liečba, SGLT2 inhibícia, diabetes mellitus, reumatické choroby, dna.

Lek Obz 2024, 73 (2): 69-70

Abstract

Therapy with sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2i) inhibitors have brought radical change in clinical pharmacology not only in diabetology, but also in cardiology, as well in nephrology. Quite new horizon of pharmacotherapy may be opened also in rheumatology. This short report tries to show possible perspectives in the future clinical practice (*lit. 15*). Text in PDF www.lekarsky.herba.sk.

Key words: therapy, SGLT2 inhibition, diabetes mellitus, rheumatic diseases, gout.

Lek Obz 2024, 73 (2): 69-70

Počas posledného desaťročia nová farmakologická skupina inhibítorov sodíkovo-glukózového kotransportéra-2 (SGLT2) priniesla doslova revolúciu vo farmakoterapii pacientov s diabetes mellitus. Prvý liek tejto skupiny bol canagliflozín (Invokana), ktorý bol schválený FDA v r.2013. Bol nasledovaný dapagliflozínom (Farxiga), empagliflozínom (Jardiance), ertugliflozínom (Steglatro) a bexagliflozínom (Brenzavvy). Majú rovnaký skupinový účinok tejto liekovej triedy. Gliflozíny priniesli nielen prínos v lepšej kontrole glykémie u pacientov s diabetes mellitus v druhej línii, ale dostali sa do štandardov v liečbe v kardiológii (srdcové zlyhávanie oboch typov: so zníženou, ale aj zachovanou funkciou ľavej komory srdca) v prvej línii podľa súčasných platných odporúčaní a aj v nefrológii v liečbe chronickej obličkovej choroby (1,2,3). Ukazujú sa však aj iné možnosti vo farmakoterapii ochorení v súčasnosti.

V súčasnosti SGLT2 inhibítory nie sú schválené na liečbu stavov v reumatológii podľa FDA, ich iné použitie v liečbe je stále off-label. Akokoľvek však pribúdajú informácie o možnostiach priaznivého ovplyvnenia reumatických chorôb ako sú dna, systémový lupus a lupusová nefritída (4). SGLT2 inhibítory znižujú hladiny kyseliny močovej, kauzálneho mediátora pri dne do 1,8 mg/dl pri hyperurikémii (5). Avšak tieto údaje špecificky u pacientov s dnou doposiaľ nie sú známe.

Pri analýze údajov u 295 907 dospelej americkej populácie s diabetes mellitus 2 typu, ktorým bol do liečby pridaný SGLT2 inhibítor, alebo GLP1 agonista (2013 – 2017) sa ukázali významné rozdiely. V skupine, ktorá brala SGLT2 inhibítor bol o 36 % nižší výskyt rizika vzniku dny: HR: 0,64 (95 % CI 0,57-0,72) (6). Podobná štúdia z Taiwanu porovnávala liečbu SGLT2 inhibítorov s inhibítormi dipeptidyl peptidázou 4 (DPP4) a incidenciou dny (7). Lieky zo skupiny DPP4 inhibítorov neovplyvňujú hladiny

kyseliny močovej v sére. Zistil sa nižší výskyt rizika vzniku dny v skupine, ktorá brala SGLT2 inhibítor o 11%: HR:0,86 (95% CI 0,78-0,95) (6).

V poslednej realizovanej štúdiu (8) u pacientov s diabetes mellitus 2 typu bola sledovaná rekurencia dny v období sledovania rokov 2013 – 2017. V skupine pacientov liečených SGLT2 inhibítormi bol menší výskyt vzplanutia dny: RR: 0,66 (95 % CI 0,57-0,75) a potreby emergentnej liečby na oddelení, vrátane potreby hospitalizácie: RR: 0,52 (95 % CI 0,32-0,84). Podobné výsledky boli zistené aj pri analýze rekurentnej dny z dát vo Veľkej Británii.

Možným vysvetlením môžu byť nižšie koncentrácie kyseliny močovej a zníženie zápalu. V uvedenej štúdiu pacienti, ktorí začali liečbu SGLT2 inhibítormi, mali nižšie hladiny kyseliny močovej v porovnaní s pacientami na liečbe sulfonyleureou (tak tiež liekom druhej voľby pri diabetes mellitus 2 typu) (9). Počas sledovania 3 mesiacov pred a po zahájení liečby 43,5 % pacientov s SGLT2 inhibítormi dosiahlo cieľovú hodnotu kyseliny močovej < 6 mg/dl oproti 4,2 % pacientov skupiny so započatou liečbou sulfonyleureou. Veľkosť poklesu urikémie touto liečbou v porovnaní s alopurinolom, alebo febuxostatom je malá (u pacientov s dnou okolo 1,5 – 2 mg/dl). Avšak SGLT2 inhibítory majú aj protizápalové účinky (čo môže byť výhodné pri akútnom vzplanutí dny). Je pochopiteľné, že až ďalšie sledovania dajú jasnú odpoveď na tento medicínsky problém.

Na tomto mieste je potrebné uviesť niekoľko poznámok, ktoré sa týkajú vedľajších účinkov liečby a náklady na liečbu. SGLT2 inhibítory sa vo všeobecnosti dobre tolerujú. Ich vedľajšie účinky sú známe: prerušované močenie, smäd, genitálne infekcie, symptómy podobné prechladnutiu a opuchy. Sú ľahko vysvetliteľné pri ich známom mechanizme účinku.

U pacientov s rekurentnou dnou pacienti, ktorí boli na tejto liečbe mali 2,15-krát vyšší výskyt genitálnych infekcií: HR: 2,15 (95 % CI 1,39-3,30). Je potrebné upozorniť na možnosť euglykemickéj ketoacidózy, kde u pacienta môžu byť vyššie ketóny v krvi, je viac acidická, než za normálnych okolností, kým glykémia ostáva v normálnom rozsahu. Čo sa týka ceny liečby, tá je pri dvoch nových skupinách liekov veľmi rozdielna a bude dôležitá vo farmakoekonomike liečby pacientov. V závislosti od rôznych predstaviteľov skupiny SGLT2 inhibítorov sa mesačná liečba pohybuje približne v rozsahu 550 – 680 dolárov (drahé, ale stále lacnejšie ako GLP-1 agonisty). Mesačná liečba GLP-1 agonistami predstavuje približne 1000 dolárov (American Society of Health-System Pharmacists). Takže u niektorých pacientov s dnou a komorbiditami sa ukazuje aj potenciál liečby touto skupinou liekov. V literatúre platí jednoznačná zhoda v tom, že liečba dny je všade suboptimálna a mnoho pacientov potrebuje emerгентnú lekársku starostlivosť, vrátane hospitalizácie (10). Dalším dôležitým faktorom je aj spôsob použitia: vo všeobecnosti sa GLP-1 agonisty aplikujú parenterálne, SGLT2 inhibítory perorálne.

Dalšou dôležitou skupinou reumatologických pacientov sú pacienti so systémovým lupus erythematosus (SLE). Údaje sú však iba sporadické a jedna štúdia s dapagliflozínom u pacientov so SLE je vo fáze I/II (11). Vlni na Americkom reumatologickom kongrese bola prezentovaná štúdia 426 pacientov so SLE (vrátane 154 s lupoidnou nefritídou) na liečbe SGLT2 inhibítormi v porovnaní s 865 pacientov so SLE (vrátane 270 s lupoidnou nefritídou) na liečbe DPP4 inhibítormi. Pacienti na liečbe s SGLT2 inhibítormi mali nižšie riziko závažných kardiovaskulárnych príhod: HR: 0,69 (95 % CI 0,48-0,99) a progresie renálneho poškodenia: HR: 0,71 (95 % CI 0,51-0,98) (12). Sú to sľubné výsledky, avšak samozrejme vyžadujú cieľnú randomizovanú kontrolnú štúdiu. Zatiaľ vôbec nevieme, či liečba bude účinná u pacientov s lupoidnou nefritídou, špecificky u pacientov s perzistujúcou proteinúriou (zapríčinenou poškodením) a tiež u pacientov, ktorí sú na imunosupresívnej liečbe. Iná štúdia realizovaná v tomto kontexte a prezentovaná vlni na uvedenom kongrese nepreukázala benefit u pacientov s lupoidnou nefritídou. Bol síce pozorovaný vplyv na znížení progresie poklesu glomerulárnej filtrácie (eGFR) po zahájení liečby SGLT2 inhibítormi, ale toto zníženie eGFR nebolo štatisticky významné (13). Takže opäť výsledok v súčasnosti nepoznáme.

V súčasnosti sa sleduje ideálny timing zahájenia liečby touto skupinou liekov a stupeň proteinúrie v rozmedziach eGFR. Zakrátko v tomto roku sa očakáva vydanie Guidelines American College of Rheumatology, ktoré prinesie stanovisko expertov ohľadom liečby s SGLT2 inhibítormi u pacientov s lupoidnou nefritídou. V súčasnosti v tomto kontexte je možné vysloviť iba predpoklad o hemodynamickom benefite takejto liečby, ako aj jej možných protizápalových účinkoch. Hemodynamicky by sa snád' mohol uplatniť vplyv na pokles intraglomerulárnej hyperfiltrácie a znížení krvného tlaku. Okrem SLE prichádzajú do úvahy aj iné chronické, systémové reumatické ochorenia (napríklad ANCA-asociované vaskulitidy).

Výskum v súčasnosti sleduje aj inhibíciu inflamazómu, už schválený na liečbu diabetes mellitus, môže byť potenciálne výhodný aj pri liečbe dny. Údaje u 15 067 pacientov s dnou a diabetes mellitus ukázali, že ak sa pridá k liečbe na zníženie kyseliny močovej ešte do liečby SGLT2 inhibítormi, ovplyvnia sa jej symptómy, vrátane záchvatov dny a je menšia potreba akútnej starostlivosti, vrátane nutnosti hospitalizácie týchto pacientov (14, 15). Z horeuvedeného vyplýva, že aj reumatologickí pacienti s pridruženými komorbiditami by mohli profitovať z uvedenej liečby skupinou liekov SGLT2 inhibítorov.*

***Vyhlasenie o ľudských právach.** Tento článok neobsahuje žiadne štúdie na ľudských či zvieracích objektoch.

Konflikt záujmov: Autor publikácie vyhlasuje, že nemá žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. IMPROVING CARE and Promoting Health in populations. Standards of Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care* 2024, 47 (Suppl 1): S11-S19.
2. McDONAGH TA, METRA M, ADAMO M, et al. Focused of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *ESC Clinical Practice Guidelines. Eur Heart J* 2023, 44: 3627-3639.
3. NAVANEETHAN SD, ZOUNGAS S, CARAMORI ML, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline Update. *Ann Intern Med* 2023,176: 381-387.
4. MacKENZIE S, MacDONALD M. Serum uric acid lowering with empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: a sweet added benefit? [Doi.org/10.1093/eurheart/ehac415](https://doi.org/10.1093/eurheart/ehac415).
5. DOTINGA R. SGLT2 Inhibitors Begin to Show Therapeutic Potential in Rheumatology. *MDedge News* Jan 8, 2024.
6. DOEHNER W, ANKER SD, BUTLER J, et al. Uric acid and sodium-glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-reduced trial. *Eur Heart J* 2022, 43: 3435-3447.
7. CHUNG MCH, HUNG PH, HSIAO PJ, et al. Association of Sodium-glucose Transport Protein 2 Inhibitor Use for Type 2 Diabetes and Incidence of Gout in Taiwan. *JAMA Network Open* 2021, 4 (11): e2135353. [Doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.35353](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.35353).
8. WEI J, CHOI HK, DALBETH N, et al. Gout Flares and Mortality After Sodium -Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Treatment for Gout and Type 2 Diabetes. *JAMA Network Open* 2023, 6 (8): e2330885. [Doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.30885](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.30885).
9. YOKOSE CH, CHALLENGER G, ZHOU B, et al. Serum Urate Change Among Gout Patients Initiating Sodium-Glucose Cotransporter Type 2 Inhibitors (SGLT2i) vs Sulfonylureas: A Comparative Effectiveness Analysis. *Arthritis Rheumatol* 2023, 75 (Suppl 9): Abstract 1117.
10. JEYARUBAN A, SODEN M, LERKINS S, et al. General practitioners' perspectives on the management of gout: a qualitative study. *Postgrad Med J* 2016, 92: 603-607.
11. WANG H, LI T, SUN F, et al. Safety and efficacy of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with systemic lupus erythematosus: a phase I/II trial. *RMD Open* 2022, 8: e002686. [Doi:10.1136/rmdopen-2022-002686](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002686).
12. JORGE A, ZHOU B, MCCORMICK N, et al. Sodium-Glucose Co-transporter-2 Inhibitors and the Risk of Cardiac and Renal Outcomes in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2023, 75 (Suppl 9): Abstract 1579.
13. PETRI M, GOLDMAN D, FAVA A, MAGDER L. Early Experience with SGLT2i in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2023, 75 (Suppl 9): Abstract 1490.
14. LI Y, HUANG H, LIU B, et al. Inflammasomes as therapeutic targets in human diseases. *Nature* 2022, 6: 247.
15. ROLE OF THE INFLAMMASOME in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Front Immunol* 2023, 14: 1052756. [Doi:10.3389/fimmu.2023.1052756](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1052756).

Do redakcie došlo 20. 1. 2024.

Adresa pre korešpondenciu:
Prof. MUDr. A. Dukát, CSc.

V. interná klinika LF UK a UNB
Ružinovská 6

826 06 Bratislava

E-mail: andrej.dukat@fmed.uniba.sk