prolékaře.cz | 29.9.2026

Inhibitory SGLT2 a ateroskleróza na pozadí účinků gliflozinů u srdečního selhání

SGLT2 inhibitors and atherosclerosis in a background of effect of gliflozins and heart failure

Josef Kořínek[1,2,3], **Miloš Dobiáš**[2,3]

[1] Centrum srdečního selhání, II. interní klinika – kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze
[2]II. chirurgická klinika – kardiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze
[3]Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (KARIM) 1. LF UK a VFN v Praze

✉ **doc. MUDr. Josef Kořínek, Ph.D.** | Josef.Korinek@vfn.cz | www.vfn.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 2. 6. 2021
Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 7. 6. 2021

Abstrakt
Inhibitory zpětného vstřebávání glukózy v proximálním tubulu (sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors - SGLT2-inhibitory), gliflozíny reprezentují relativně novou skupinu antidiabetik, které demonstrovaly své schopnosti významným způsobem redukovat mortalitu a morbiditu kardiovaskulárních onemocnění (KVO) u diabetiků 2. typu. Jejich efekt byl ukázán u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí u diabetiků i nediabetiků. Navíc vykazují také významný nefroprotektivní účinek. Přehledový článek se zabývá účinky SGLT2-inhibitorů nejen u srdečního selhání, ale i potenciální benefity a mechanizmy účinku u aterosklerózy. Poukazuje též na komplexnost, mnohovrstevnost a vzájemnou provázanost těchto mechanizmů, které se odrážejí v terapeutických efektech inhibice SGLT2.

Klíčová slova: ateroskleróza – diabetes mellitus – dyslipidemie – gliflozíny – kardiovaskulární benefit – nefroprotekce – SGLT2-inhibitory – srdeční selhání

Abstract
Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors, gliflozins represent a relatively new class of antidiabetic drugs, which demonstrated its capabilities to significantly reduce mortality and morbidity of cardiovascular diseases in type 2 diabetes mellitus. Their effect was shown in patients with heart failure with reduced ejection fraction in diabetics as well as in non-diabetics. Moreover, gliflozins have also a major nephroprotective actions. This review article describes the effects of SGLT2 inhibitors not only in heart failure, but also mentions potential benefits and mechanisms of action in atherosclerosis. The review also points out the complexity, multilevel character and mutual interconnections of these mechanisms which are reflected in therapeutic effects of the SGLT2 inhibition.

Keywords: atherosclerosis – cardiovascular benefit – diabetes mellitus – dyslipidemia – gliflozins – nephroprotection – SGLT2 inhibitors – heart failure

Úvod

Inhibitory zpětného vstřebávání glukózy v proximálním tubulu (Sodium/GLucose Cotransporter 2 inhibitors – SGLT2i), gliflozíny reprezentují relativně novou skupinu antidiabetik, které v posledních letech demonstrovaly své schopnosti významným způsobem redukovat mortalitu a morbiditu u kardiovaskulárních (KV) onemocnění (KVO) u onemocnění diabetes mellitus 2. typu (DM2T) [1–4], přičemž mají význačné nefroprotektivní účinky [5–7].

Gliflozíny prokázaly svůj benefit nejen v sekundární prevenci KVO [1–4], ale publikovaná data naznačují účinnost i v prevenci primární [1–3]. Navíc recentně publikované velké randomizované placebem kontrolované klinické studie s dapagliflozinem a empagliflozinem ukazují, že jsou velmi účinné u srdečního selhání (Heart Failure – HF) se sníženou ejekční frakcí (Heart Failure with reduced Ejection Fraction – HFrEF) [7,8] i po přidání ke standardní léčbě HF, a to jak u diabetiků tak i u nediabetiků. V současné době probíhají i randomizo-

prolékaře.cz | 29.9.2026

vané klinické studie s SGLT2i u pacientů se HF se zachovalou EF bude jasněji po dokončení právě probíhajících studií.

Ačkoliv SGLT2i byly iniciálně považovány za antihyperglykemické působky, jejich mechanizmy účinku jsou velmi komplexní, mnohočetné a přesahující jejich antihyperglykemizující efekt. Postupně se odhaluje, že působí na mnoha patofyziologických úrovních a to nejen u diabetiků, ale i u nediabetiků, přičemž mohou mít efekt nejen u HF ale i u aterosklerózy a dyslipidemie.

Srdeční selhání a předpokládané mechanismy účinku SGLT2i

DM2T je významným rizikovým faktorem (RF) vzniku srdečního selhání, které samo o sobě má signifikantní mortalitu, morbiditu a vede ke zhoršení kvality života diabetiků i nediabetiků. Diabetes se podílí na patogenezi srdečního selhání u všech jeho fenotypických variant: se sníženou/reduced EF (EF < 40% – HFrEF), se zachovalou/preserved EF (EF > 50 % – HFpHF), ale i nověji definovanou skupinu pacientů s EF ve středním pásmu/mid range (EF 40–50 % – HFmrEF) [9,10]. Diabetes nejenže sám o sobě ovlivňuje patogenezi HF, ale má negativní efekt na množství dalších RF nebo onemocnění, která se přímo podílejí na vzniku HF: například ischemická choroba srdeční (ICHS) ve svých akutních i chronických formách, arteriální hypertenze (AH), chronická renalní insuficience/onemocnění ledvin (chronic kidney disease – CKD), dyslipidemie a další [10].

Výsledky studií zaměřených na KVO, buď designovaných jako sekundárně preventivní (EMPAREG-OUTCOME s empagliflozinem ve srovnání s placebem) [4] nebo zahrnujících i pacienty v primární prevenci s rizikovými faktory KVO (CANVAS program s kanagliflozinem [1,2] ve srovnání s placebem a DECLARE-TIMI 58 s dapagliflozinem [3] rovněž ve srovnání s placebem), které nebyly cíleny na pacienty s HF, naznačily významný efekt SGLT2i na HF, jak ukázala i následná metaanalýza [11]. V této metaanalýze zahrnující všechny 3 základní studie byla provedena separátně analýza pacientů s aterosklerotickým KVO, a zvláště pak pacientů s RF, ze které vyplynulo, že v obou skupinách došlo k významné redukci hospitalizací pro HF (redukce o 29 % a 36 %).

Následovala studie DAHA-HF [8] u pacientů s HFrEF s/bez diabetu, ve které došlo nejen ke snížení primárního kompozitního cíle (zhoršení HF a úmrtí z KV-příčin) o 26 % (u osob s DM2T o 25 % a u nediabetiků o 27 %) a hospitalizací pro HF (o 30 %), ale také samotného snížení úmrtí z KV-příčin o 18 % a úmrtí z jakýchkoli příčin o 17 %. Podobné výsledky u kompozitního cíle (redukce o 25 %) a hospitalizací pro HF (24% redukce) ukázala i studie s empagliflozinem EMPEROR-Reduced, v níž byl u celkové mortality patrný nesignifikantní trend k redukci o 8 % (interval spolehlivosti/Confidence Interval – CI 0,77–1,10) a obdobně i redukci úmrtí z KV-příčin o 8 % (CI 0,75–1,12) [7,12]. Obě studie tedy potvrdily obrovský význam SGLT2i v léčbě srdečního selhání, přičemž jejich pozici v léčebném algoritmu u HF je nutné ještě upřesnit. Tyto výsledky se týkají HFrEF, nicméně studie které cílí na skupinu pacientů s HFpEF (eventuálně překrývající se s HFmrEF) právě probíhají, a tak jejich výsledky ještě nejsou k dispozici.

Z výše popsaných výsledků je zřejmé, že SGLT2i jsou velmi účinné u pacientů s HFrEF, nicméně přesný mechanizmus účinku jasný není. Zřejmě se jedná kombinaci několika různých efektů na několika úrovních, které se i vzájemně kombinují [13].

Antihyperglykemizující a diuretický účinek SGLT2i

Vzhledem k tomu, že gliflozíny jsou účinná antidiabetika lze očekávat pozitivní efekty vlastního antihyperglykemizujícího účinku, snížení glukotoxicity i ovlivnění glykace a oxidačního stresu [13,14]. Lze však spekulovat o tom, že u těchto účinků může trvat značnou dobu, než by se v patogenezi srdečního selhání projevily. Nicméně výsledky inhibice SGLT2 u HF je poměrně rychlý, což naznačuje i jiné možnosti.

Gliflozíny díky svému mechanizmu účinku v ledvině (osmotická diuréza a natriuréza[15]) mají i mírný diuretický účinek, který však může být klinicky poměrně významný a zřejmě minimálně částečně se může podílet i na prodloužení manifestace nebo dekompenzace kongestivního srdečního selhání, přičemž dojde i k redukci hospitalizací pro HF, jak bylo ukázáno ve výše zmíněných studiích cílených i necílených na pacienty s HF. Gliflozíny ovlivňují intravaskulární i extravaskulární objem, přičemž ve srovnání se standardními diuretiky ovlivňují více intersticiální objem tekutin (což je zřejmě zprostředkováno jejich osmotickým podílem na diuréze) [16], jak se ukázalo ve studii s dapagliflozinem [17]. Ovlivní tak komplexněji objemové přetížení srdce se snížením preloadu, ale i afterloadu. To vede i ke snížení systolického krevního tlaku se snížením nároků na práci myokardu levé komory, což se v konečném důsledku pozitivně klinicky odrazí u pacientů s HF.

Zlepšení energetického metabolizmu selhávajícího myokardu

Gliflozíny mohou zlepšit energetický metabolizmus selhávajícího myokardu hned dvojím způsobem: zlepšením dodávky kyslíku a zvýšením nabídky paliva v podobě ketonů. Zlepšení dodávky kyslíku je zprostředkována sekundární díky zvýšení hematokritu, u které je zřejmě zprostředkováno rovněž dvojím způsobem. Logické vysvětlení by nabízela hemokoncentrace navozená diuretickým efektem SGLT2i, i když jen mírným. Nicméně k maximální hemokoncentraci docházelo ve studiích s několikaměsíčním odstupem [4] od začátku podání gliflozinů, což poukazovalo na další mechanizmus. Na tom se zřejmě podílí renální efekt inhibice SGLT2, při níž dochází ke zvýšení erytropoetinu a hypoxii inducibilního faktoru (HIF), což má za následek navýšení hladin hemoglobinu [18,19].

V animálních modelech HF bylo ukázáno, že podávání gliflozinů vedlo ke zvýšení hladin cirkulujících ketonů (které myokard může využít jako zdroj energie) ovšem bez vlivu na oxidaci mastných kyselin a glukózy [20,21]. Lze se tedy domnívat, že zvýšení nabídky ketonů pro myokard může pozitivně ovlivnit energetiku selhávajícího myokardu [14].

prolékaře.cz | 29.9.2026

Přímý účinek na myokard, jeho fibrózu, remodelaci a inflamatorní procesy

Selhávající myokard u HF provázejí změny hladin intracelulární iontů, jeho remodelace, zvýšená fibrotizace a zánětlivé procesy v myokardu, přičemž je možné, že gliflozíny jsou schopny tyto pochody do určité míry ovlivnit.

Experimentální práce naznačují, že gliflozíny mohou mít přímý efekt na kardiomyocyty [22]. Tento efekt může být zprostředkovaný skrze účinek gliflozinů na SGLT1 (myokardiální buňky neexprimují SGLT2) provázený zvýšením množství sodíku v buňkách. Nicméně ovlivnění hladin sodíku může být rovněž způsobeno inhibicí Na-H-exchanger (NHE1) gliflozíny v kardiomyocytech.

Inhibice SGLT2 je zřejmě též schopna navodit reverzní remodelaci (žádoucí u HF) se signifikantním snížením masy myokardu, což bylo ukázáno pomocí zobrazení magnetickou rezonancí (MRI) [23]. Může se jednat o projev přímého (eventuálně zprostředkovaného) efektu gliflozinů na myokard. Lze též spekulovat, že i dlouhodobější redukce krevního tlaku indukovaná gliflozíny může mít na remodelaci myokardu vliv, nicméně se zdá se, že tento efekt by mohl být na snížení krevního tlaku nezávislý.

Gliflozíny mají pravděpodobně i schopnost ovlivnit fibrózu myokardu snížením aktivace fibroblastů indukovanou transformujícím růstovým faktorem beta1 (Transforming Growth Factor beta 1 – TGFβ1) [24]. Nicméně celý patogenetický proces, jakým, gliflozíny potenciálně modulují fibrotické pochody, bude patrně složitější.

Gliflozíny zřejmě ovlivňují i zánětlivé procesy. Na možném antiinflamatorním účinku gliflozinů se může podílet snížení aktivace inflamazomu NLRP3 asociované s gliflozíny [25], jak ukazují experimentální data u HF, nicméně přesný mechanizmus ani rozsah potenciálního dopadu tohoto efektu na myokard není objasněn.

Interference s renin-angiotenzinovým a sympatickým nervovým systémem

Je známo, že zejména u pacientů s HFrEF dochází k výrazné neurohumorální aktivaci systémů renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) a sympatického nervového systému (SNS), přičemž SGLT2i jsou zřejmě schopny tuto aktivaci modulovat. Potenciálních mechanizmů je zřejmě také několik, a nejsou plně objasněny. Je známo, že blokádou SGLT2 zvyšují gliflozíny intrarenální nabídku sodíku pro macula densa, a takto ovlivňují aktivitu RAAS [26]. K redukci aktivity SNS zřejmě dochází gliflozíny navozenou blokádou nadměrné reabsorpce glukózy v ledvině se snižovat aferentní signálů z ledviny do sympatických center [27] .

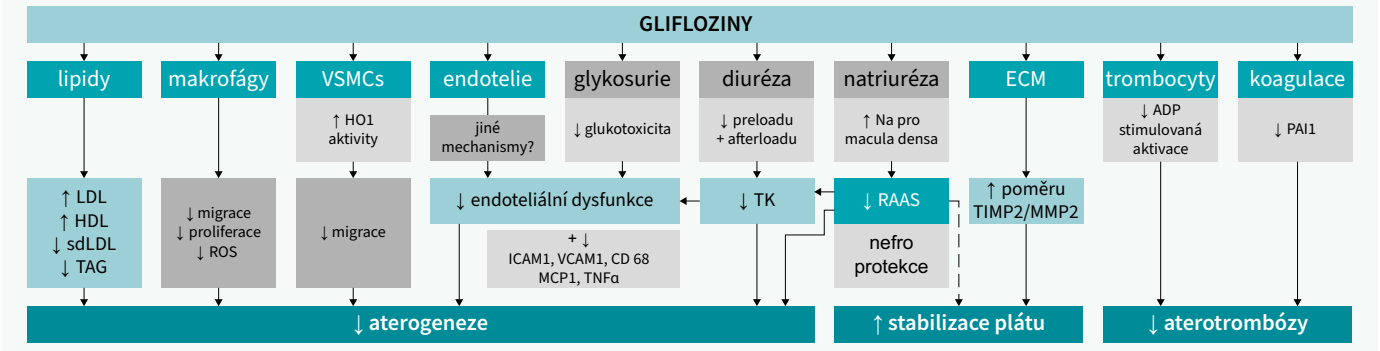
SGLT2-inhibitory a ateroskleróza

Ateroskleróza je jedním z nejdůležitějších patogenetických faktorů KVO, a to včetně ICHS, ischemické choroby dolních končetin (ICHDK), cévních mozkových příhod (CMP) a také výše zmíněného HF. Ateroskleróza má velmi komplexní patogenezi, na které se podílí řada faktorů včetně: endoteliální dysfunkce, modifikovaných LDL-částic s depozicí modifikovaných lipidů v arteriích spolu s probíhajícími zánětlivými procesy, se změnami makrofágů a buněk hladkého svalstva, změnami v extracelulární matrix a účasti různých cytokinů a adhezivních molekul (schéma). Za určitých okolností pak může být komplikována rupturou aterosklerotických plátů s nasedající trombózou eventuálně spojenou se spazmem tepny.

Ke konvenčním RF aterosklerózy patří mezi jinými diabetes, hypertenze, obezita, dyslipidemie, renální insuficience a další. Vzhledem k výše popsaným mechanismům účinku SGLT2i u HF lze očekávat efekt i na aterosklerotický proces. Tyto „dobré antiaterogenní předpoklady“ mohou být minimálně částečně zprostředkovány pozitivní vlivem SGLT2i na glykemie, krevní tlak (byť relativně malým), redukci váhy, renální funkce a potenciálně i na další faktory, které se netýkají jen mechanizmů ovlivňujících HF.

Již první velké randomizované studie s gliflozíny provedené u pacientů s DM2T a aterosklerotickým postižením nebo rizikovými faktory aterosklerózy (EMPAREG-OUTCOME, CANVAS program a DECLARE-TIMI 58) ukázaly významné benefity inhibice SGLT2 na KVO a jejich komplikace i důležitý efekt gli-

Schéma | Možné mechanizmy působení gliflozinů (inhibitorů SGLT2) u aterosklerózy



ADP – adenozin fosfát **CD 68** – dendritické buňky **ECM** – extracelulární matrix **HDL** – High density lipoproteins/lipoproteiny o vysoké hustotě **HO1** – hemoxygenáza 1 **ICAM1** – Inter-Cellular Adhesion Molecule 1 **LDL** – Low Density Lipoproteins/ lipoproteiny o nízké hustotě **MCP1** – Monocyte Chemoattractant Protein 1 Na – natrium/sodík **PAI1** – Plasminogen Activator Inhibitor 1/inhibitor aktivátoru palzminogenu typu 1 **RAAS** – renin-angiotenzin-aldosteron system **ROS** – Reactive Oxygen Species/reaktivní formy kyslíku **sdLDL** – small dense LDL/malé denzní LDL **TAG** – triacylglyceroly **TK** – tlak krve **TIMP2/MMP2** – Tissue Inhibitor of MetalloProteinase 2/Matrix MetalloProteinase2/tkáňový inhibitor metaloproteinázy 2/matrix metaloproteinazy 2 **TNFα** – tumor nekrotizující faktor alfa **VCAM1** – Vascular Cell Adhesion Molecule 1 **VSMCs** – Vascular Smooth Muscle Cells/buňky hladké svaloviny cév

prolékaře.cz | 29.9.2026

Nová indikace od AstraZeneca

Přípravek Forxiga je indikován k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí.[1]

forxiga® (dapagliflozin)

CZ8324 | datum přípravy 5/2021

Forxiga® zlepšuje život pacientů a snižuje mortalitu[2]

Proč zvolit lék Forxiga®

-26 %

Forxiga® signifikantně snižuje riziko KV mortality, hospitalizace pro srdeční selhání nebo urgentního příjmu pro srdeční selhání

ve srovnání s placebem o 26 % RRR (4,9 % ARR, NNT 21), p < 0,0001 [1,2]*

-17 %

Forxiga® snižuje riziko úmrtí ze všech příčin

*ve srovnání s placebem o 17 % RRR (2,3 % ARR)** [1,2]*

Forxiga® zlepšuje život pacientů a má bezpečnostní profil srovnatelný s placebem

*u pacientů s diabetem 2. typu i bez něj *** [1,2]*

1x

Jednoduché podání bez titrace: 10 mg, 1x denně[1]

Nová indikace je založena na výsledcích studie DAPA HF. V této studii kardiovaskulárních „outcomes" s dapagliflozinem u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí bylo 2368 pacientů léčeno dapagliflozinem 10 mg a 2368 pacientů placebem po dobu 18 měsíců (medián). Populace pacientů zahrnovala pacienty s diabetem 2. typu, pacienty bez onemocnění diabetem a pacienty s eGFR ≥ 30 ml/min. /1,73 m^2.[1,2]

Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA® 5 mg potahované tablety, FORXIGA® 10 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: Dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 5 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 5 mg tableta obsahuje 25 mg laktosy. Dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 10 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktosy. **Terapeutické indikace:** Diabetes mellitus 2. typu (DM2) – u dospělých pacientů - jako přídavná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykemie - jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance; - jako přídavná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě DM2. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykemie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. Diabetes mellitus 1. typu (DM1) – u dospělých pacientů - jako přídavná léčba k inzulinu u pacientů s BMI ≥ 27 kg/m2, pokud podávání samotného inzulinu při optimalizaci léčby nevede k adekvátní kontrole glykemie. Srdeční selhání (SS) – k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí. **Dávkování a způsob podání:** DM2 -10 mg dapagliflozinu jednou denně. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulinem nebo inzulinovými sekretagogy, lze uvažovat o jejich snížené dávce, aby se snížilo riziko hypoglykemie. DM1 – 5 mg jednou denně, pouze jako přídavná léčba k inzulinu. Léčba má být zahajována a kontrolována specialisty na léčbu diabetu 1. typu. SS – 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Přípravek se podává perorálně, jednou denně, kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo. Tablety se polykají celé. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Není nutná úprava dávky s ohledem na funkci ledvin. Glykemická účinnost je závislá na funkci ledvin, a proto léčba nemá být zahajována za účelem zlepšení glykemické kontroly u pacientů s GFR < 60 ml/min a má být ukončena, pokud je hodnota GFR trvale nižší než 45 ml/min. U pacientů se SS a s poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min) jsou s dapagliflozinem pouze omezené zkušenosti. U pacientů se SS a DM2 je třeba zvážit další léčbu snižující glykemii, pokud hodnota GFR trvale klesne pod 45 ml/min. Dapagliflozin nebyl studován u pacientů se SS a DM1. Forxiga 10 mg se nedoporučuje k léčbě SS u pacientů s DM1. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu. Nedoporučuje se upravovat dávku dle věku. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolaný dapagliflozinem představovat riziko. DM2 - U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2i), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. DM1- V klinických studiích s dapagliflozinem měli pacienti s DM1 vyšší výskyt příhod DKA než ve skupině s placebem. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni s ohledem na riziko DKA. Více informací viz SPC. Pokud se vyskytnou známky nebo symptomy ketoacidózy, mají být pacienti poučeni, aby si změřili hladiny ketonů. Po uvedení přípravků SGLT2i na trh byly u pacientů hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (Fournierova gangréna) – jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladnou léčbu a je třeba poučit pacienta. Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest. Zkušenosti s dapagliflozinem u pacientů se SS ve třídě IV podle NYHA jsou omezené.Ve studiích pacientů s DM2 s SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. Starší pacienti (≥ 65 let) mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. U pacientů s DM1 a známým rizikem časté nebo závažné hypoglykemie, může být nezbytné snížit dávku inzulinu v době zahájení léčby dapagliflozinem, aby se snížilo riziko hypoglykemie. Nedoporučuje se monitorovat glykemii metodou stanovení 1,5-AG, neboť měření není u pacientů užívajících SGLT2i spolehlivé. **Těhotenství a kojení:** Nejsou dostupné údaje o použití dapagliflozinu u těhotných žen. Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit. Není známo, zda se dapagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Forxiga nemá žádný vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykemie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulinem. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly infekce pohlavních orgánů, výskyt hypoglykemií byl srovnatelný s placebem, jejich frekvence se zvýšila při kombinaci se SU či inzulinem. Dalšími častými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, DKA (DM1, u DM2 vzácně), závrať, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidemie a vyrážka. Méně časté jsou plísňové infekce, objemová deplece, žízeň, zácpa, sucho v ústech, nykturie, vulvovaginální pruritus, pruritus genitálu, zvýšený kreatinin či zvýšená močovina v krvi, snížená tělesná hmotnost, velmi vzácně angioedém. U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangrény. Bezpečnostní profil dapagliflozinu u subjektů se SS a DM1 byl podobný profilu bezpečnosti dapagliflozinu u subjektů s DM2. Výjimkou byl vyšší výskyt příhod DKA ve studiích s DM1. Dapagliflozin 10 mg se nemá používat k léčbě pacientů s DM1. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Nevyžaduje se. **Druh obalu a velikost balení:** Al/Al blistr, 30x1 a 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/1/12/795/004-005, EU/1/12/795/009-010. **Datum revize textu:** 3. 11. 2020. © AstraZeneca 2020. Registrovaná ochranná známka FORXIGA je majetkem AstraZeneca plc. Referenční číslo dokumentu: 03112020API. Přípravek Forxiga 5 mg není v ČR hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přípravek Forxiga 10 mg je v ČR částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) http://ema.europa.eu nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 – Jinonice, tel.: +420 222 807 111, www.astrazeneca.cz

* HR 0,74; 95 % CI (0,65 – 0,85) ** HR 0,83; CI (0,71–0,97). *** Léčba dapagliflozinem ve srovnání s placebo léčbou vedla ke statisticky i klinicky významnému zmírnění příznaků srdečního selhání, jak dokumentuje změna v KCCQ-TSS v 8. měsíci léčby, při srovnání s výchozí hodnotou (WR 1,18 [95% CI 1,11 – 1,26]; p<0,0001).[2]

KV = kardiovaskulární, HFA ESC = Asociace pro srdeční selhání Evropské kardiologické společnosti, ARR = absolutní snížení rizika, RRR = relativní snížení rizika, NNT = number needed to treat, eGFR = odhadovaná rychlost glomerulární filtrace, CI = confidence interval, HR = hazard ratio, WR = win ratio

Reference: 1. SPC Forxiga **2.** McMurray JJV et al. N Engl J Med. 2019;381(21):1995–2008.
3. Seferovic PM et al. Eur J Heart Fail. 2020. doi:10.1002/ejhf.2026.

AstraZeneca Czech Republic s. r. o.
U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 – Jinonice, tel.: +420 222 807 111, www.astrazeneca.cz

AstraZeneca

prolékaře.cz | 29.9.2026

flozinů na snížení počtu hospitalizací pro HF a na prevenci zhoršení renálních parametrů.

Metaanalýza těchto studií [11] rozdělující ve vlastní analýze podskupinu pacientů s aterosklerotickým postižením a skupinu s pouze rizikovými faktory, ukázala efekt na kompozitní kardiovaskulární cíle (úmrtí z KV-příčin, IM a CMP) u pacientů s aterosklerotickým postižením (poměr rizik/Hazard Ratio – HR 0,86; CI 0,80–0,93), přičemž u pacientů s mnohočetnými rizikovými faktory se jevil efekt jako neutrální (HR 1,00; CI 0,87–1,16). Nicméně signifikantní byl efekt inhibice SGLT2, pokud byla kombinována úmrtí z KV-příčin a počet hospitalizací pro HF u pacientů s aterosklerózou (HR 0,76; CI 0,69–0,84) a téměř signifikantní u pacientů s mnohočetnými RF (HR 0,84; CI 0,87–1,01). U obou skupin (ateroskleróza a RF) došlo k signifikantní redukci hospitalizací pro HF (o 29 %, resp. 36 %) a také u obou došlo k redukci kompozitního renálního cíle (o 44 %, resp. o 46 %).

Tyto výsledky naznačují dominantní efekt SGLT2i na výskyt HF, což bylo potvrzeno v dalších 2 studiích cílených na problém HF (DAPA-HF s dapagliflozinem [8] a EMPEROR-Reduced s empagliflozinem [7]) a na renální insuficienci, což bylo ukázáno v cílených studiích u pacientů s renálním postižením (studie CREDENCE s kanagliflozinem) [6].

Tato data rovněž napovídala, že minimálně část pozitivních výsledků u kompozitních cílů mohla být minimálně parciálně „tažena“ efektem SGLT2i na HF (hospitalizace a případně úmrtí spojená s HF). Aby bylo alespoň částečně možno oddělit potenciální efekt HF, je možné nahlédnout na jednotlivé složky kompozitních cílů samostatně. Naprosto jasný byl benefit v případě úmrtí z KV-příčin (redukce o 26 %, HR 0,84; CI 0,75–0,94). V případě IM sice jednotlivé studie vykázaly nesignifikantní trend k poklesu, ale metaanalýza však ukázala signifikantní pokles počtu IM (snížení o 11 %, HR 0,89; CI 0,80–0,98). V případě CMP k významnější redukci nedošlo (redukce o 3 %, HR 0,97; CI 0,86–1,10).

Tyto výsledky naznačují nejen příznivý efekt na HF, ale i potenciální „antiaterosklerotický“ účinek inhibice SGLT2 s efektem zejména u IM. U CMP je situace mnohem obtížnější vzhledem k tomu, že se předpokládá, že podstatná část ischemických CMP může být způsobena kardioembolizačně (trombus v oušku při fibrilaci síní, otevřené foramen ovale s paradoxní embolizací atd), což inhibice SGLT2 zřejmě neovlivní. Redukce frekvence CMP díky potenciálnímu vlivu na aterosklerózu aorty nebo příslušných tepen může být tedy skryta a je možné, že se prokáže i tento efekt na mnohem větší studované skupině pacientů v delším časové úseku.

Na ovlivnění aterosklerotických procesů (včetně stabilizace plátů) se SGLT2i mohou podílet jednak mechanizmy, které se uplatňují u HF, ale také i jinými, které se mohou týkat především samotných arterií. Například ovlivnění aktivity RAAS nemá dopad jen na pacienty s HF, ale také na široké spektrum KVO, v jejichž patogenezi se nadměrná aktivace RAAS uplatňuje. Podobně jako nadměrná aktivita RAAS je nepřiměřená aktivita SNS patogenetickým mechanizmem, který se uplatňuje u řady KVO (včetně iniciální endoteliální dysfunkce). Vše navíc může být umocněno pozitivním efektem inhibice SGLT2 na renální funkce [6,11], jejichž pokles se může uplatňovat jako negativní faktor u srdečního selhání, tak i u aterogeneze.

Potenciální antiaterosklerotický benefit inhibice SGLT2 poskytují výsledky experimentálních prací na zvířecích modelech aterosklerózy (apoE a LDL-receptor deficientních myší). Například kanagliflozin u apoE -/- myší vedl kromě snížení tepové frekvence i ke zmenšení velikosti plátů se zlepšením jejich stability [28]. Nicméně přesný mechanizmus nebo mechanizmy, jakým SGLT2i ovlivňují aterogenezi, není znám. Zřejmě se však bude jednat o kombinaci několika mechanizmů a účinků na různých úrovních.

Vedle výsledků experimentálních prací [29] je podporu antiaterogenního účinku gliflozinů možné nalézt i u výše zmíněných klinických studií. Nicméně tyto předpokládané efekty jsou zřejmě pomalejší než účinky SGLT2i na prevenci vzniku, progresi nebo dekompenzaci HF. U HF se zprvu (minimálně částečně) podílí i rychlý efekt diuretický interferující se známkami kongesce u HF, kdežto efekt na aterosklerózu, její progresi lze očekávat v delším časovém horizontu. Na druhé straně stabilizace aterosklerotických plátů pozorovaná v experimentálních pracích by mohla stát za redukcí četnosti IM popisované ve výše zmíněné metaanalýze.

Endoteliální dysfunkce, cytokiny a adhezivní molekuly

Na patogenezi aterosklerózy se významným způsobem podílí endoteliální dysfunkce, adhezivní molekuly, množství cytokinů (zprostředkovávajících další intercelulární komunikaci a majících rozličné další funkce) a inflamatorní procesy a pochody.

Gliflozíny mají zřejmě schopnosti tyto složky aterogeneze ovlivnit, jak ukazují různé experimentální práce a klinické studie. Například podávání dapagliflozinu vedlo u pacientů s DM2T ke zlepšení vazomotorické funkce endotelu (detekované pomocí flow-mediated vasodilatation) a endoteliální dysfunkce [30,31]. Také další gliflozíny (empagliflozin, kanagliflozin) jsou asociovány s vazodilatačními schopnostmi – v experimentálních podmínkách ex vivo (u Langendorffových perfundovaných myších srdcí) navozují vazodilataci koronárních tepen [22]. Empagliflozin vedl kromě snížení MCP1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1), také k redukci CD68, ICAM1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1) a TNFα (Tumor Necrosis Factor alpha) spolu s podjednotkami NADPH-oxidázy, což v experimentu snižovalo diabetem indukovanou endoteliální dysfunkci [32]. Podobně u ApoE -/- myší vedl ke snížení exprese i VCAM1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1) [28]. V dalším experimentu srovnávajícím 6 gliflozinů (včetně empagliflozinu, kanagliflozinu a dapagliflozinu) bylo zjištěno, že všechny testované gliflozíny vykazují pozitivní efekt na endoteliální dysfunkci [33]. Navíc se zdá, že prostřednictvím nebo v souvislosti se snížením hladin kyseliny močové u pacientů s DM2T, jsou gliflozíny schopny pozitivně ovlivnit tuhost cévní stěny [14].

prolékaře.cz | 29.9.2026

Efekt na buňky hladké svalstva a makrofágů

SGLT2i zřejmě ovlivňují i buňky hladkého svalstva cév, které se rovněž účastní na patogenezi aterosklerózy. Například kanagliflozin v experimentu inhibuje migraci buněk hladkého svalstva, za což je zřejmě odpovědná stimulace exprese a aktivity hemoxygenázy 1 (HO-1) [34]. SGLT2i mají schopnost ovlivňovat infiltraci makrofágy [35] a jejich proliferaci, a nasměrovat je k více antiinflamatornímu fenotypu [36], což může mít podstatný význam v patogeneze aterosklerotických procesů.

Stabilizace aterosklerotického plátu

Gliflozíny mají zřejmě i určitý vliv na stabilizaci aterosklerotických plátů, což může být vysvětlením pro redukci četnosti IM v klinických studiích. Empagliflozin v experimentu vedl ke zvýšení poměru tkáňového inhibitoru metaloproteinázy 2/matrix metaloproteinázy 2 (Tissue Inhibitor of MetalloProteinase/Matrix MetalloProteinase – TIMP2/MMP2), což spolu se zvýšením obsahu kolagenu v plátu vedlo ke stabilizaci plátu [37]. Podobné výsledky stran stabilizace plátu vykazoval v experimentu i kanagliflozin [28] a dapagliflozin [38].

Aktivace trombocytů a koagulační systém

Dalším potenciálním mechanizmem je možné ovlivnění funkce krevních destiček, jejichž adheze a agregace na aterosklerotických plátech je základním mechanizmem aterotrombotických komplikací. Empagliflozin a dapagliflozin zřejmě snižují aktivaci destiček stimulovanou adenozinfosfátem (ADP) [39] a empagliflozin redukuje plazmatické hladiny PAI1 (Plasminogen Activator Inhibitor 1) [40]. Eventuální výzkum problematiky interference inhibice SGLT2 s koagulačním systémem a destičkami je na počátku. Nicméně pokud gliflozíny tyto systémy ovlivňují, mohlo by to být také částečným vysvětlením pro redukci počtu IM pozorovanou ve výše zmíněných studiích.

Oxidační stres a inflamatorní procesy

Dalším možným mechanizmem ovlivnění aterogeneze gliflozíny je snížení oxidačního stresu s ovlivněním pro-inflamatorních i pro-oxidačních drah se snížením produkce reaktivních forem kyslíku (ROS) [41] a ovlivněním produkce a dostupnosti oxidu dusnatého (NO) [41]. V experimentálních pracích inhibice SGLT2 vedla ke snížení exprese prozánětlivých cytokinů a jiných molekul, které jsou asociovány s aterogenezí: IL1β, IL6, ICAM1, PECAM1, VCAM1 a TNFα [29]. Podávání empagliflozinu vedlo u pacientů DM2T redukci produkce superoxidu v leukocytech, a navíc ke snížení hsCRP (high-sensitivity C-Reactive Protein, vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu) [42]. U kanagliflozinu [43] a empagliflozinu [44] byla v experimentálních pracích pozorována podpora autofagie. Ta je spojována s odstraněním apoptotických makrofágů z aterosklerotických plátů, což být jeden z protektivních vlivů inhibice SGLT2 u aterogeneze.

SGLT2-inhibitory a dyslipidemie

Při terapii gliflozíny dochází ke změnám v lipidovém spektru se změnami hladin LDL-, HDL-částic i triglyceridů. Může dojít k mírnému navýšení hladin LDL-částic, což bylo dříve připisováno zejména hemokoncentraci. Nicméně se zřejmě uplatňuje i jiný mechanizmus, při kterém kombinace zvýšeného poměru glukagon/inzulin a zvýšená lipolýza vedou prostřednictvím zvýšení aktivity HMG-CoA-reduktázy ke zvýšené syntéze cholesterolu v játrech. Reciprocně dochází ke snížení aktivity LDL-receptorů tamtéž, což vede ke zvýšení hladin LDL-cholesterolu.

Na druhé straně dochází ke zvýšení hladiny HDL-cholesterolu a snížení malých denzních LDL-částic. Mechanizmem, který se zde zřejmě uplatňuje je zlepšení inzulinové senzitivity a funkce B-buněk potencované redukcí váhy. Tento efekt může vést ke snížení syntézy na triglyceridy bohatých lipoproteinů (VLDL) v játrech spolu s jejich zvýšeným katabolizmem (VLDL i chylomikronů). To má za následek redukci hladin triglyceridů provázené vzestupem HDL (zejména velkých HDL2-částic) a redukcí malých denzních LDL-částic díky snížení CETP zprostředkované výměně lipidů.

Lze tedy spekulovat, že ačkoliv může dojít k mírnému zvýšení LDL-cholesterolu, tak snížení malých denzních LDL-částic (jež mají výrazný proaterogenní efekt), snížení hladiny triglyceridů, a naopak zvýšení hladin HDL může převážit v celkově pozitivní efekt na aterogenezi [45]. Tyto změny sice nejsou velké, nicméně v dlouhodobé perspektivě mohou mít jistě určitý klinický význam.

Závěr

V současné době je již prokázáno, že gliflozíny vedle vlastní léčby diabetu a jejich antihyperglykemického efektu mají vysoké kardioprotektivní a nefroprotektivní účinky, přičemž léčba těmito preparáty je bezpečná.

Recentní výsledky velkých randomizovaných studií ukazují na význam terapie gliflozíny u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí, přičemž je vhodné si uvědomit, že tohoto benefitu bylo dosaženo i při současné velmi dobré terapii ostatními preparáty, které máme k dispozici pro léčbu srdečního selhání. Tyto výsledky inhibice SGLT2 se dokonce týkají i pacientů, kteří neměli diabetes.

Mechanizmů účinků, jakým gliflozíny ovlivňují patogenezi srdečního selhání a vedou ke klinickým benefitům u pacientů se srdečním selháním je zřejmě několik, přičemž se velmi pravděpodobně vzájemně kombinují. Vedle efektu na srdeční selhání a nefroprotekci mohou mít gliflozíny i antiaterogenní efekty, přičemž část mechanizmů, jakým toho docilují, může být společná pro srdeční selhání eventuálně pro nefroprotekci. Nicméně další mechanizmy mohou být unikátní pro vlastní aterogenezi.

Výše popsané potenciální mechanizmy účinků gliflozinů mohou alespoň částečně vysvětlit klinické benefity SGLT2i pozorované ve velkých randomizovaných klinických studiích, přičemž tyto mechanizmy jdou daleko za rámec prostého diuretického a antihyperglykemického efektů gliflozinů. K přesnému objasnění mechanismů, jak SGLT2i fungují, jejich podílu na benefitu a významu jednotlivých složek je ovšem potřeba dalšího vědeckého úsilí a výzkumu v experimentální i klinické rovině.

prolékaře.cz | 29.9.2026

Literatura

1. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V et al. [CANVAS Program Collaborative Group]. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). Circulation 2018; 137(4): 323–334. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038>.

2. 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://doi 10.1056/NEJMoa1611925>.

3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. [DECLARE–TIMI 58 Investigators]. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019; 380(4): 347–357. Dostupné z DOI: <http://doi >.

4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. [EMPA-REG OUTCOME Investigators]. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <http://doi >.

5. Heerspink HJL, Stefansson 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://doi 10.1056/NEJMoa2024816>.

6. 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://doi 10.1056/NEJMoa1811744>.

7. 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://doi 10.1056/NEJMoa2022190>.

8. McMurray JJV, 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://doi 10.1056/NEJMoa1911303>.

9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37(27): 2129–2200. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1093/eurheartj/ehw128>.

10. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2018; 20(5): 853–872. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1002/ejhf.1170>.

11. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet 2019; 393(10166): 31–39. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1016/S0140-6736(18)32590-X>.

12. 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://doi 10.1016/S0140-6736(20)31824-9>.

13. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. Diabetologia 2018; 61(10): 2108–2117. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1007/s00125-018-4670-7>.

14. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. Annu Rev Physiol 2020. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1146/annurev-physiol-031620-095920>.

15. 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. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1172/JCI72227>.

16. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. Diabetes Obes Metab 2018; 20(3): 479–487. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1111/dom.13126>.

17. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2013; 15(9): 853–862. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1111/dom.12127>.

18. Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J et al. Dapagliflozin Suppresses Hepcidin And Increases Erythropoiesis. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105(4): dgaa057. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1210/clinem/dgaa057>.

19. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW et al. Effect of Empagliflozin on Erythropoietin Levels, Iron Stores, and Red Blood Cell Morphology in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. Circulation 2020; 141(8): 704–707. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044235>.

20. Verma S, Rawat S, Ho KL et al. Empagliflozin Increases Cardiac Energy Production in Diabetes: Novel Translational Insights Into the Heart Failure Benefits of SGLT2 Inhibitors. JACC Basic Transl Sci 2018; 3(5): 575–587. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1016/j.jacbts.2018.07.006>.

21. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R et al. Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in Nondiabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics. J Am Coll Cardiol 2019; 73(15): 1931–1944. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1016/j.jacc.2019.01.056>.

22. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na(+)/H(+) exchanger, lowering of cytosolic Na(+) and vasodilation. Diabetologia 2018; 61(3): 722–726. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1007/s00125-017-4509-7>.

23. Verma S, Mazer CD, Yan AT et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. Circulation 2019; 140(21): 1693–1702. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375>.

24. Kang S, Verma S, Hassanabad AF et al. Direct Effects of Empagliflozin on Extracellular Matrix Remodelling in Human Cardiac Myofibroblasts: Novel Translational Clues to Explain EMPA-REG OUTCOME Results. Can J Cardiol 2020; 36(4): 543–553. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1016/j.cjca.2019.08.033>.

25. Byrne NJ, Soni S, Takahara S et al. Chronically Elevating Circulating Ketones Can Reduce Cardiac Inflammation and Blunt the Development of Heart Failure. Circ Heart Fail 2020; 13(6): e006573. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006573>.

26. Ansary TM, Nakano D, Nishiyama A. Diuretic Effects of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Their Influence on the Renin-Angiotensin System. Int J Mol Sci 2019; 20(3). Dostupné z DOI: <http://doi 10.3390/ijms20030629>.

27. Verma S. Are the Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors Due to Inhibition of the Sympathetic Nervous System? JACC Basic Transl Sci 2020; 5(2): 180–182. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1016/j.jacbts.2020.01.011>.

28. Nasiri-Ansari N, Dimitriadis GK, Agrogiannis G et al. Canagliflozin attenuates the progression of atherosclerosis and inflammation process in APOE knockout mice. Cardiovasc Diabetol 2018; 17(1): 106. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1186/s12933-018-0749-1>.

29. Liu Z, Ma X, Ilyas I et al. Impact of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on atherosclerosis: from pharmacology to pre-clinical and clinical therapeutics. Theranostics 2021; 11(9): 4502–4515. Dostupné z DOI: <http://doi 10.7150/thno.54498>.

30. Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M et al. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. Cardiovasc Diabetol 2017; 16(1): 84. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1186/s12933-017-0564-0>.

31. Zainordin NA, Hatta S, Mohamed Shah FZ et al. Effects of Dapagliflozin on Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes With Established Ischemic Heart Disease (EDIFIED). J Endocr Soc 2020; 4(1): bvz017. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1210/jendso/bvz017>.

32. Ganbaatar B, Fukuda D, Shinohara M et al. Empagliflozin ameliorates endothelial dysfunction and suppresses atherogenesis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. Eur J Pharmacol 2020; 875: 173040. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1016/j.ejphar.2020.173040>.

33. Tahara A, Takasu T, Yokono M et al. Characterization and comparison of SGLT2 inhibitors: Part 3. Effects on diabetic complications in type 2 diabetic mice. Eur J Pharmacol 2017; 809: 163–171. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1016/j.ejphar.2017.05.019>.

34. Behnammanesh G, Durante GL, Khanna YP et al. Canagliflozin inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and migration: Role of heme

prolékaře.cz | 29.9.2026

oxygenase-1. Redox Biol 2020; 32: 101527. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1016/j.redox.2020.101527>.

35. Terasaki M, Hiromura M, Mori Y et al. Amelioration of Hyperglycemia with a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Prevents Macrophage--Driven Atherosclerosis through Macrophage Foam Cell Formation Suppression in Type 1 and Type 2 Diabetic Mice. PLoS One 2015; 10(11): e0143396. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1371/journal.pone.0143396>.

36. Xu L, Nagata N, Nagashimada M et al. SGLT2 Inhibition by Empagliflozin Promotes Fat Utilization and Browning and Attenuates Inflammation and Insulin Resistance by Polarizing M2 Macrophages in Diet-induced Obese Mice. EBioMedicine 2017; 20: 137–149. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1016/j.ebiom.2017.05.028>.

37. Dimitriadis GK, Nasiri-Ansari N, Agrogiannis G et al. Empagliflozin improves primary haemodynamic parameters and attenuates the development of atherosclerosis in high fat diet fed APOE knockout mice. Mol Cell Endocrinol 2019; 494: 110487. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1016/j.mce.2019.110487>.

38. Leng W, Ouyang X, Lei X et al. The SGLT-2 Inhibitor Dapagliflozin Has a Therapeutic Effect on Atherosclerosis in Diabetic ApoE(-/-) Mice. Mediators Inflamm 2016; 2016: 6305735. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1155/2016/6305735>.

39. Spigoni V, Fantuzzi F, Carubbi C et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors antagonize lipotoxicity in human myeloid angiogenic cells and ADP-dependent activation in human platelets: potential relevance to prevention of cardiovascular events. Cardiovasc Diabetol 2020; 19(1): 46. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1186/s12933-020-01016-5>.

40. Sakurai S, Jojima T, Iijima T et al. Empagliflozin decreases the plasma concentration of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in patients with type 2 diabetes: Association with improvement of fibrinolysis. J Diabetes Complications 2020; 34(11): 107703. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1016/j.jdiacomp.2020.107703>.

41. Uthman L, Homayr A, Juni RP et al. Empagliflozin and Dapagliflozin Reduce ROS Generation and Restore NO Bioavailability in Tumor Necrosis Factor alpha-Stimulated Human Coronary Arterial Endothelial Cells. Cell Physiol Biochem 2019; 53(5): 865–886. Dostupné z DOI: <http://doi 10.33594/000000178>.

42. Iannantuoni F, de Maranon A, Diaz-Morales N et al. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin Ameliorates the Inflammatory Profile in Type 2 Diabetic Patients and Promotes an Antioxidant Response in Leukocytes. J Clin Med 2019; 8(11): 1814. Dostupné z DOI: <http://doi 10.3390/jcm8111814>.

43. Xu C, Wang W, Zhong J et al. Canagliflozin exerts anti-inflammatory effects by inhibiting intracellular glucose metabolism and promoting autophagy in immune cells. Biochem Pharmacol 2018; 152: 45–59. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1016/j.bcp.2018.03.013>.

44. Aragon-Herrera A, Feijoo-Bandin S, Otero Santiago M et al. Empagliflozin reduces the levels of CD36 and cardiotoxic lipids while improving autophagy in the hearts of Zucker diabetic fatty rats. Biochem Pharmacol 2019; 170: 113677. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1016/j.bcp.2019.113677>.

45. Filippas-Ntekouan S, Tsimihodimos V, Filippatos T et al. SGLT-2 inhibitors: pharmacokinetics characteristics and effects on lipids. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2018; 14(11): 1113–1121. Dostupné z DOI: <http://doi 10.1080/17425255.2018>.

ČSAT AtheroTV

Aktuální zpravodajství nejen z kongresů ČSAT, rozhovory s odborníky a tematické seriály – vítejte na **atherotv.cz**