

DIABETOLOGIA

Powikłania nerkowe w cukrzycy – szczególna rola inhibitorów SGLT2

– Inhibitory SGLT2 nie są wyłącznie lekami antyhiperglikemicznymi. Pozwolę sobie stwierdzić, że obecnie to przede wszystkim leki kardio-nefroprotektoryjne. Tak uważa również Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, czemu wyraz dało w swoich wytycznych na 2023 r. – podkreśla prof. dr hab. n. med. Tomasz Stompór, kierownik Katedry Chorób Wewnętrznych oraz Kliniki Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie.

Główną przyczyną przewlekłej choroby nerek (PChN) jest cukrzyca – 40 proc. pacjentów rozpoczynających dializę choruje na cukrzycę.

Dwa ważne wskaźniki – albuminuria i filtracja kłębuszkowa

Albuminuria jest czynnikiem ryzyka zarówno przewlekłej choroby nerek, jak i dowolnego zdarzenia sercowo-naczyniowego, w tym szczególnie progresji niewydolności serca, a także śmiertelności w przebiegu zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dlatego albuminurię i spadającą filtrację kłębuszkową należy traktować jako równie ważne wskaźniki.

– Niestety nie można dokładnie określić punktu, od którego mikroalbuminuria staje się czynnikiem ryzyka sercowo-naczynio-

wego. Ona jest tym czynnikiem od samego początku – 30 mg/g kreatyniny to już ryzyko znacznie większe niż w przypadku 10 mg/g, co jest granicą normy. Każde przekroczenie normy ma bardzo istotne implikacje. Warto zatem stosować leki, które hamują albuminurię – zauważa prof. Tomasz Stompór.

Badania CANVAS i CREDENS

– Chciałbym przytoczyć badanie CANVAS wykonane u pacjentów z cukrzycą i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Mediana wydalania albuminy z moczem wynosiła w nim zaledwie 12 mg/g kreatyniny. Uczestnikami byli więc chorzy z bardzo wczesnym uszkodzeniem nerek spowodowanym cukrzycą. Już w tym bardzo niskim przedziale albuminurii kanagliflozyna okazała się lekiem skutecznym w zmniejszeniu albuminurii, progresji PChN, a także zwiększeniu szansy na regresję – wyjaśnia ekspert.

Złożony nerkowy punkt końcowy badania CANVAS zdefiniowany był w sposób bardzo typowy: 40-procentowa redukcja filtracji, konieczności rozpoczęcia dializoterapii bądź zgonu z przyczyn nerkowych. Okazało się, że kanagliflozyna redukowała o 40 proc. to ryzyko u pacjentów z relatywnie ciągle jeszcze dobrze zachowaną funkcją nerek i niezbyt zaawansowanym ich uszkodzeniem.

– Badanie CREDENS jeszcze bardziej zwiększyło zainteresowanie stosowaniem floczyn u pacjentów z zaawansowaną PChN. U uczestników tego badania średnia filtracja wynosiła tylko 56 ml/min, a białkomoc 1 g/g kreatyniny, a zatem był bardzo znaczący. Jeżeli chodzi o schyłkową niewydolność nerek, podwojenie kreatyniny i zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych, redukcja ryzyka wyniosła aż 30 proc. Był to zatem ogromny sukces, zwłaszcza jeżeli weźmiemy pod uwagę, że aż 50 proc. uczestników badania miało współistniejącą chorobę serca i naczyń – ocenia prof. Tomasz Stompór.

Najważniejszy parametr, jakim jest podwojenie stężenia kreatyniny, wskazujący, że lek rzeczywiście spowalnia tempo progresji, został zmniejszony o 40 proc. – I to jest



Fot. uwmm.edu.pl

prof. Tomasz Stompór: Już w bardzo niskim przedziale albuminurii kanagliflozyna okazała

się lekiem skutecznym w zmniejszeniu albuminurii, progresji PChN, a także zwiększeniu szansy na regresję

bardzo ważna informacja, tym razem już w odniesieniu do zaawansowanej PChN (co najmniej stadium III, IIIa, IIIb). Ryzyko to malało niezależnie od wartości wyjściowej albuminurii – komentuje ekspert.

Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w badaniu CREDENS sięgnął poziomu znamienności statystycznej (22 proc.).

Największa korzyść dla punktów nerkowych

Metaanaliza z 2022 r. obejmująca wszystkie dostępne floczyny wykazała, że inhibitory SGLT2 zmniejszają ryzyko ostrego uszkodzenia nerek. Tu również efekt był niezależny od wyjściowej przedziału filtracji i wyjściowej wartości wskaźnika albumina/kreatynina. – Jest to niesłychanie ważne. Pacjenci z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek nie mają poczucia choroby, ponieważ nie mają żadnych innych istotnych jej przesłanek. U wielu z nich przyczyną jest kumulacja sytuacji subklinicznych. Może to być np. 10-dniowe leczenie domięśniowymi zastrzykami niesteroidowych leków przeciwzapalnych z powodu rwy kulszowej, odwodnienie w wyniku zastosowania diuretyków pętlowych u osób z hipotonią, przyjmujących duże dawki inhibitorów konwertazy angiotensyny – wyjaśnia prof. Tomasz Stompór. Seria takich zdarzeń przekłada się na ryzyko PChN, a inhibitory SGLT2 zdecydowanie je zmniejszają.

– Gdy jeszcze raz popatrzymy na wyniki metaanalizy z inhibitorami SGLT2, to dla

każdego ze zdarzeń sercowych występuje korzyść, ale największa dla punktów nerkowych – mówi ekspert.

Spełnienie marzeń nefrologów

Pojawia się pytanie, czy floczyny wykazują działanie kardio- i nefroprotektoryjne u pacjentów z istotnie obniżoną filtracją kłębuszkową. Odpowiedź brzmi: tak.

– W badaniu CANVAS inhibitor SGLT2 był zdecydowanie najbardziej skutecznym u chorych z filtracją 30–60 ml/min. Proszę pamiętać, że poniżej 45 ml/min w ogóle mało który lek kardio- i nefroprotektoryjny osiąga swój efekt – zauważa prof. Tomasz Stompór.

W badaniu CREDENS również największe korzyści w odniesieniu do serca i naczyń odnotowano u pacjentów z filtracją w przedziale 30–60 ml/min, a także z albuminurią przekraczającą 1000 mg/g kreatyniny. Wniosek jest oczywisty: inhibitory SGLT2 są lekami nefro- i kardio- i nefroprotektoryjnymi przede wszystkim u osób z przewlekłym uszkodzeniem nerek.

– Jest to spełnienie marzeń nefrologów. Nie mieliśmy leków, które w tak znaczący sposób zmieniałyby rokowanie chorych – mówi ekspert.

Inhibitory SGLT2 – floczyny

Inhibitory SGLT2 nie są silnymi lekami antyhiperglikemicznymi, najsilniejsza spośród nich jest kanagliflozyna.

Efektom niepożądanym leków stosowanych w celu nefroprotekcji jest hiperkalemia. Inhibitory SGLT2 zapobiegają hiperkalemii.

Floczyny są sympatolitykami, a więc hamują stymulację adrenergiczną. Mają również słabe, ale jednak działanie hipotensyjne. Działają urykozuretycznie – zwiększają wydalanie kwasu moczowego.

W Polsce dostępne są trzy floczyny: dapagliflozyna, kanagliflozyna oraz empagliflozyna. Wszystkie korzystnie wpływają na funkcję nerek, co udowodniono w dużych badaniach.

Metformina u chorych z niewydolnością nerek

W 2018 r. zaakceptowano obniżenie progu stosowania metforminy u chorych na cukrzycę i niewydolność nerek: ≤ 30 ml/min/1,73 m².

Jedna z metaanaliz pokazała, że metformina zmniejsza śmiertelność chorych na cukrzycę typu 2 i przewlekłą chorobę nerek w każdym z uwzględnionych w niej badań.

Lerkanidypina

Wytyczne polskie wskazują, że w obrębie innych grup leków również są takie cząsteczki, które charakteryzują się lepszą od pozostałych redukcją ryzyka albuminurii. Na przykład wśród antagonistów wapnia jest to lerkanidypina, która według badań wpływa zarówno na kanaliki doprowadzające, jak i odprowadzające kłębuszka nerkowego, przez co równoważy ciśnienie śród-kłębuszkowe i dzięki temu ogranicza ryzyko rozwoju albuminurii. Lerkanidypina obniża również ryzyko albuminurii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.