

Tab. 2. Hlavní výsledky kardiovaskulárních studií s glifloziny

	EMPA-REG OUTCOME		CANVAS Program		DECLARE-TIMI 58	
	Placebo (N = 2 333)	Empagliflozin (N = 4 687)	Placebo (N = 4 347)	Canagliflozin (N = 5 795)	Placebo (N = 8 578)	Dapagliflozin (N = 8 582)
3bodový složený kardiovaskulární cíl 3P-MACE (smrt z kardiovaskulárních příčin, nefatální IM nebo nefatální CMP)						
příhod/1000 pacientů/rok	43,9	37,4	31,5	26,9	24,2	22,6
HR (95% CI; p)	0,86 (0,74–0,99; p = 0,04)		0,86 (0,75–0,97; p = 0,02)		0,93 (0,84–1,03; p = 0,17)	
RRR (ARR)	14% (6,5 příhod/1000 pac-roků)		14% (4,6 příhod/1000 pac-roků)		N/A	
Kardiovaskulární mortalita						
příhod/1000 pacientů/rok	20,2	12,4	12,8	11,6	7,1	7,0
HR (95% CI; p)	0,62 (0,49–0,77; p < 0,001)		0,87 (0,72–1,06) †		1,98 (0,82–1,17) †	
RRR (ARR)	38% (7,8 příhod/1000 pac-roků)		N/A		N/A	
příhod/1000 pacientů/rok	28,6	19,4	19,5	17,3	16,4	15,1
HR (95% CI; p)	0,68 (0,57–0,82; p < 0,001)		0,87 (0,74–1,01; p = 0,24)		0,93 (0,82–1,04) †	
RRR (ARR)	32% (9,2 příhod/1000 pac-roků)		N/A		N/A	
Hospitalizace pro srdeční selhání						
příhod/1000 pacientů/rok	14,5	9,4	8,7	5,5	8,5	6,2
HR (95% CI; p)	0,65 (0,50–0,85; p = 0,002)		0,67 (0,52–0,87) †		0,73 (0,61–0,88) †	
RRR (ARR)	35% (5,1 příhod/1000 pac-roků)		33% (3,2 příhod/1000 pac-roků)		27% (2,3 příhod/1000 pac-roků)	
Renální složený cíl (pokles funkce*, ESRD nebo smrt z renálních příčin)						
příhod/1000 pacientů/rok	11,5	6,3	9,0	5,5	7,0	3,7
HR (95% CI; p)	0,54 (0,40–0,75; p < 0,001) †		0,60 (0,47–0,77) †		0,53 (0,43–0,66) †	
RRR (ARR)	46% (5,2 příhod/1000 pac-roků)		40% (3,5 příhod/1000 pac-roků)		47% (3,3 příhod/1000 pac-roků)	

Přímé srovnání studií nemusí být přesné díky odlišnostem v designu, populacích pacientů a metodice. RRR a ARR jsou uvedeny jen v případě statisticky významného rozdílu nebo nominálně významné redukci v případě explorační analýzy

*definováno jako: zdvojení sérového kreatininu doprovázené eGFR < 45 ml/min/1,73 m²

v EMPA-REG OUTCOME; ≤ 40% pokles eGFR v programu CANVAS; ≤ 40% pokles eGFR pod < 60 ml/min/1,73 m² v DECLARE-TIMI 58

† explorační analýza, hodnota p je nominální nebo nedostupná

3P-MACE – 3-bodový kardiovaskulární složený cíl; ARR – redukce absolutního rizika; CI – interval spolehlivosti; HR – poměr rizik; IM – infarkt myokardu; pac-roků – pacient-roků; RRR – redukce relativního rizika

Outcome navržena k testování non-inferiority pro kardiovaskulární cíle, studie nečekaně ukázala také superioritu se snížením relativního rizika o 14 %, což bylo primárně způsobeno zejména 38% snížením rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Superiorita byla prokázána i u dalších sekundárních cílů: riziko hospitalizace pro srdeční selhání bylo sníženo o 35 % a o 32 % byla při léčbě empagliflozinem snížena celková mortalita. Počet pacientů, které bylo nutno léčit pro zabránění jednoho úmrtí během 3 let, byl vypočten jako 39. Nebyly však pozorovány žádné významné rozdíly proti placebo pro nefatální cévní mozkové příhody nebo nefatální infarkt myokardu. Snížení kardiovaskulární mortality bylo podobné u pacientů se známým srdečním selháním na počátku studie (zemřelo 3,2 % pacientů léčených empagliflozinem vs. 5,3 % pacientů na placebo – poměr rizik 0,60; 95% CI 0,47–0,77) jako u pacientů, kteří diagnózu srdečního selhání neměli: (mortalita 8,2 % vs. 11,1 % – poměr rizik 0,71; 95% CI 0,43–1,16).

Populace EMPA-REG Outcome také zahrnovala pacienty s významnou renální zátěží, eGFR pod 60 ml/min/1,73 m² mělo 26 % pacientů a v rozmezí 60–90 ml/min/1,73 m² se nacházelo 52 % pacientů. Hlavní renální složený cíl (progrese do makroalbuminurie, zdvojnásobení hladiny kreatininu v séru, zahájení renální substituční terapie nebo úmrtí na onemocnění ledvin) byl významně snížen o 39 % a zdvojnásobení sérového kreatininu s eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² bylo sníženo o 44 %. Přestože

jsou renální data empagliflozinu velmi povzbudivá a ačkoliv subanalýza EMPA-REG Outcome ukázala, že pacienti po renální stránce profitovali i při hodnotách eGFR v rozmezí 30–60 ml/min/1,73 m², v souladu s SPC nemá být empagliflozin nasazován u pacientů s eGFR pod 60 ml/min/1,73 m² a při hodnotách pod 45 ml/min/1,73 m² má být vysazen. Bližší pohled na renální data empagliflozinu by měla přinést studie EMPA-KIDNEY, do které jsou kromě pacientů s diabetem zahrnuti i pacienti nediabetičtí.

CANVAS Program

CANVAS Program zahrnuje dvě původně nezávislé studie, kardiovaskulárně zaměřenou studii CANVAS (12) a renálně zaměřenou CANVAS-R (13) sledující progresi albuminurie (zařazeno 5 813 pacientů se střední dobou sledování 2,1 roku). Do studie CANVAS bylo zařazeno 4 330 pacientů s DM 2. typu s prokázanou tepennou aterosklerózou (postižení jedné nebo více koronárních tepen, cerebrovaskulární onemocnění nebo ischemická choroba dolních končetin) nebo s více kardiovaskulárními rizikovými faktory (věk ≥ 50 a dva nebo více následujících: dyslipidemie, hypertenze, současný kuřák, diabetes ≥ 10 let trvání nebo albuminurie). zkombinována pro souhrnnou analýzu (s vyloučením hodnocení příhod vzniklých před posledním odslepením hodnocených dat). Souhrnná data umožňují hodnocení 5 795 pacientů léčených canagliflozinem a 4 347 pacientů na placebo.