

Primární analýza přinesla pozitivní výsledek pro složený kardiovaskulární cíl (HR 0,86; 95% CI 0,75–0,97, $p = 0,02$ pro superioritu). Superiorita pro celkovou mortalitu však nebyla prokázána (HR 0,87; 95% CI 0,74–1,01). Na tomto místě je vhodné zmínit, že test superiority pro kardiovaskulární a celkovou mortalitu byl do protokolu přidán až při jeho úpravě na souhrnnou analýzu CANVAS Program s cílem prokázat superioritu pro jednotlivé složky kompozitního kardiovaskulárního cíle v očekávání, že jednotlivé komponenty by mohly přinést silnější výsledek než složený cíl, podobně jako tomu bylo ve studii EMPA-REG Outcome. To se nicméně neprokázalo, a proto je nutné všechny další analýzy CANVAS programu včetně hodnocení srdečního selhání a renálních cílů brát jako průzkumné (14).

Nesignifikantní výsledek canagliflozinu pro kardiovaskulární a celkovou mortalitu byl z klinického hlediska do značné míry zklamáním, nicméně je nutné zdůraznit, že v CANVAS Programu bylo zahrnuto jen necelých 66 % pacientů s prokázanými aterosklerotickými komplikacemi na rozdíl od studie EMPA-REG Outcome, kde bylo takových pacientů 99 %. Populace pacientů tedy byla v CANVAS Programu značně heterogenní.

Exploratorní analýza renálních dat (v CANVAS Programu mělo 20 % pacientů eGFR pod 60 mL/min/1,73 m² a 55 % pacientů eGFR v rozmezí 60–90 mL/min/1,73 m²) ukázala rovněž nadějně výsledky kromě snížení progresu albuminurie bylo pozorováno i snížení rizika progresu renální insuficience, konkrétně zdvojnásobení sérového kreatininu. Tyto výsledky jsou v souladu s renálními daty studie EMPA-REG Outcome.

Studie DECLARE-TIMI 58

Zveřejněním výsledků studie s dapagliflozinem DECLARE-TIMI 58 (10) zakončilo triádu kardiovaskulárně zaměřených studií s nejčastěji používanými glifloziny, což umožňuje komplexnější analýzu kardiovaskulárních a renálních výsledků napříč třídou inhibitorů SGLT2. Zajímavé je, že DECLARE-TIMI 58 zahrnula větší část pacientů, kteří byli v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Celých 59 % pacientů mělo kumulaci více kardiovaskulárních rizikových faktorů (muž ve věku ≥ 55 let nebo žena ve věku ≥ 60 let a jeden nebo více následujících kritérií: dyslipidemie, hypertenze, nebo aktivní kuřák), zatímco pouze 41 % pacientů mělo prokázané aterosklerotické kardiovaskulární postižení (věk ≥ 40 let s postižením jedné nebo více koronárních tepen nebo po ischemické cévní mozkové příhodě nebo s ischemickou chorobou dolních končetin). Po zveřejnění výsledků studie EMPA-REG Outcome byl se souhlasem regulačních orgánů přidán další primární cíl zaměřený na srdeční selhání a redukcii kardiovaskulární mortality, protože tyto výsledky mohou být u inhibitorů SGLT2 vysoce klinicky relevantní. Podle očekávání se ve studii DECLARE-TIMI 58 prokázala pro dapagliflozin non-inferiorita z hlediska kardiovaskulární bezpečnosti v primárním složeném kardiovaskulárním cíli. DECLARE-TIMI 58 přidal další důkazy, že snížení rizika srdečního selhání je silně konzistentní napříč třídou inhibitorů SGLT2, protože byl splněn i druhý primární cíl – kombinované snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Snížení rizika v tomto kombinovaném parametru však bylo prakticky výhradně způsobeno významným poklesem hospitalizací pro srdeční selhání, zatímco kardiovaskulární mortalita

ve studii DECLARE-TIMI 58 významně ovlivněna nebyla, podobně jako celková mortalita. Ani v subanalýze provedené pouze u pacientů, kteří měli prokázané aterosklerotické komplikace (počet pacientů byl srovnatelný se studií EMPA-REG Outcome) nebyla prokázána superiorita pro tříbodový kardiovaskulární kompozitní cíl – stejně jako zde nebyl i přes pozitivní trend pozorován statisticky významný pokles kardiovaskulární nebo celkové mortality.

Studie z reálného světa – RWE (Real World Evidence)

Randomizované placebem kontrolované kardiovaskulárně zaměřené studie doplňují analýzy dat z reálné klinické praxe, nejčastěji z různých národních registrů nebo databází velkých poskytovatelů zdravotnických služeb. Tyto studie poskytují tzv. důkazy z reálného světa – real world evidence – RWE. CVD-REAL je studie typu RWE, která srovnávala míru hospitalizací pro srdeční selhání u pacientů s diabetem 2. typu, u kterých byla nově zahájena léčba glifloziny proti starší anti-diabetické léčbě (15). Dále byly jako sekundární parametry sledovány celková mortalita a kompozity celkové mortality a srdečního selhání. Do studie CVR-REAL byli zahrnuti pacienti jak se známými aterosklerotickými komplikacemi, tak pacienti bez komplikací. Data pro CVD-REAL byla získána z registrů ze šesti různých zemí (USA, Velké Británie a severských zemí). Porovnány byly skupiny pacientů o velikosti přes 150 tisíc osob v každé větvi. Pacienti byli o něco mladší než v randomizovaných studiích (57 let vs. 63–64 let v CVOT), 53 % pacientů bylo léčeno canagliflozinem, 37 % dapagliflozinem a 10 % empagliflozinem. Zastoupení gliflozinů se v různých zemích lišilo (v USA bylo léčeno canagliflozinem téměř 76 % pacientů, v Evropě naopak 92 % pacientů užívalo dapagliflozin). Všechny tři primární analýzy vyšly lépe pro SGLT2 inhibitory před staršími antidiabetiky: hospitalizace pro srdeční selhání byly sníženy o 39 % (HR 0,61; 95% CI 0,51–0,73, $p < 0,001$); celková mortalita o 51 % (HR 0,49; 95% CI 0,41–0,57, $p < 0,001$) a složený cíl srdečního selhání nebo mortality o 46 % (HR 0,54; 95% CI 0,48–0,60, $p < 0,001$) (29). Podrobnosti o výsledcích jednotlivých gliflozinů nebyly zveřejněny. Podobný design studie byl použit i v související studii CVD-REAL 2 – analýza byla rozšířena o další státy a výsledky byly velmi podobné jako v první studii CVD-REAL (16).

Studie EASEL je retrospektivní kohortová analýza efektu gliflozinů ze státních databází USA (Ministerstvo obrany a Vojenský zdravotní systém) (17). Pacienti, u kterých byla nově zahájena léčba inhibitory SGLT2, měli o 43 % méně hospitalizací pro srdeční selhání nebo celkové mortality ve srovnání s jinou léčbou (HR 0,57; 95% CI, 0,50–0,65). Podobné bylo snížení rizika kardiovaskulárních příhod – 33 % (HR 0,67; 95% CI, 0,60–0,75). Souhrnná bezpečnostní data ukázala přibližně dvojnásobné riziko amputace dolní končetiny pod kolenem podobně jako v programu CANVAS; riziko se u různých gliflozinů mírně lišilo, přičemž canagliflozin vykazoval o něco vyšší incidenci amputací než empagliflozin nebo dapagliflozin.

Aktuálně probíhá v USA studie z reálného světa s empagliflozinem EMPRISE (18), která již v předběžných analýzách naznačila pokles hospitalizací pro srdeční selhání v široké populaci pacientů s DM 2. typu nově léčených empagliflozinem ve srovnání s pacienty, u nichž byly nově in-