

dikovány gliptiny, přibližně o 50 %. Tyto výsledky jsou zcela konzistentní s výsledky EMPA-REG Outcome. Data ohledně kardiovaskulární a celkové mortality dosud publikována nebyla, nicméně předběžné výsledky ukazují pokles hospitalizací, návštěv urgentních příjmů a obecně snížené využívání zdravotnických služeb u osob léčených empagliflozinem.

## Bezpečnostní profil gliflozinů

Bezpečnostní výsledky z programu CANVAS ukázaly přibližně dvojnásobně zvýšené riziko nižší amputace končetin u canagliflozinu ve srovnání s placebem (6,3 vs. 3,4 pacientů s amputací na 1 000 pacientů/rok; HR 1,97; 95% CI 1,41–2,75,  $p < 0,001$ ) a potvrdily předchozí nález zvýšeného rizika fraktur (15,4 vs. 11,9 pacientů s frakturou na 1 000 pacientů/rok; HR, 1,26; 95% CI 1,04 až 1,52,  $p = 0,02$ ). Jediným dalším významným výsledkem po stránce bezpečnosti v CANVAS Programu byl nárůst genitálních infekcí u mužů i žen ( $p < 0,001$ ), jak lze pozorovat i u ostatních SGLT2 inhibitorů.

Výskyt amputace dolní končetiny při canagliflozinu nebyl jednotný: pacienti s aterosklerózou a po předchozí amputaci měli vyšší riziko amputace, a ačkoli nízké amputace pod kotníkem byly nejčastější, docházelo i k vysokým amputacím. Někteří pacienti měli více než jednu amputaci a v některých případech byly amputace oboustranné. V únoru 2017 vydala agentura EMA prohlášení vyžadující varování před možným zvýšeným rizikem amputace pro všechny inhibitory SGLT2. Prohlášení však uvádí, že vyšší riziko amputací nebylo pozorováno ve studiích s empagliflozinem nebo dapagliflozinem. EMA i FDA požadovaly doplnit varování ohledně zvýšeného rizika amputací do příbalového letáku pouze pro canagliflozin.

Na rozdíl od posledních údajů z CANVAS Programu nebyl v první analýze ani v dalších cílených testech prokázán ve studii EMPA-REG Outcome zvýšený výskyt fraktur nebo amputací dolních končetin, a to ani u pacientů se známou diagnózou ischemické choroby dolních končetin. Podobně nebyly tyto rizikové signály pozorovány ani ve studii DECLARE-TIMI 58.

Jediná nepříznivá událost, u které byla ve studii EMPA-REG Outcome pozorována ve spojení s empagliflozinem statisticky významně vyšší incidence, byl výskyt genitálních infekcí (celkově 6,4 % vs. 1,8 %;  $p < 0,001$ ). Nejčastěji se jednalo o snadno léčitelné infekce, pro které nebylo nutné trvale přerušovat léčbu. Žádná z trojice kardiovaskulárně zaměřených studií s glifloziny neukázala významně zvýšené riziko infekcí močového traktu, určitý signál byl pozorován pouze u žen užívajících empagliflozin.

U všech SGLT2 inhibitorů se může vzácně vyskytnout diabetická ketoacidóza, která je nebezpečnou komplikací a na rozdíl od typické ketoacidózy známé u pacientů s DM 1. typu se může projevat atypicky a při jen mírně zvýšené glykemii – označuje se proto jako euglykemická. Riziko ketoacidózy bylo ve všech kardiovaskulárně zaměřených studiích s glifloziny velmi nízké, rizikový signál byl pozorován v programu CANVAS (HR 2,33; 95% CI 1,10–7,17) a studii DECLARE-TIMI 58 (HR 2,18; 95% CI 1,10–4,30).

## Srdeční selhání a renální parametry

Efekt gliflozinů na srdeční selhání byl ve všech třech studiích podobný. Výsledky s empagliflozinem ukázaly snížení relativního rizika hospi-

talizací pro srdeční selhání o 35 % (HR 0,65; 95% CI 0,50–0,85,  $p < 0,001$ ) a exploratorní data s canagliflozinem (HR 0,67; 95% CI 0,52–0,87) a dapagliflozinem (HR 0,73; 95% CI 0,61–0,88) ho replikují, což naznačuje class-efekt a potvrzuje klinický význam gliflozinů u pacientů se srdečním selháním. Ačkoliv se sledované renální cíle ve všech studiích lišily, podobně jako pro srdeční selhání platí, že všechny tři glifloziny vykazují v CVOT významnou nefroprotektivitu se snížením relativního rizika sledovaných renálních ukazatelů o 39–47 %. Do velké studie CREDENCE s canagliflozinem (19) byli zařazeni pacienti s diabetem 2. typu s již potvrzeným chronickým onemocněním ledvin, jejichž glomerulární filtrace se pohybovala v rozmezí 30 až 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a zároveň u nich byla přítomná albuminurie v rozmezí 300 až 5 000 mg/g. Ve skupině pacientů léčených canagliflozinem se prokázalo snížení rizika kombinovaného renálního ukazatele o 30 % (HR = 0,70; 95% CI 0,59–0,82;  $p = 0,00001$ ). Z nefrologického hlediska se přitom v této studii jednalo o velmi rizikové pacienty s průměrnou hodnotou eGFR 56 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Rovněž nefroprotektivita je považována za class-efekt gliflozinů.

## Použití gliflozinů u nediabetiků

Nedávno byla publikována data ze studie DAPA-HF (20), ve které bylo randomizováno 4 744 pacientů se srdečním selháním NYHA II-IV a ejekční frakcí  $< 40$  % nebo méně na dapagliflozin v dávce 10 mg nebo placebo. Primárním cílem byla kombinace zhoršení srdečního selhání (hospitalizace nebo urgentní návštěva vedoucí k intravenózní léčbě srdečního selhání) nebo kardiovaskulární smrti. Během přibližně 1,5 roku sledování byly výsledky významně lepší o 26 % pro dapagliflozin (HR 0,74; 95% CI 0,65–0,85;  $P < 0,001$ ). Kardiovaskulární mortalita byla snižena o 18% (HR 0,82; 95% CI: 0,69–0,98) a celková mortalita o 17 % (HR 0,83; 95% CI 0,71–0,97) při dapagliflozinu přidaném k jinak standardní léčbě. Výsledky u pacientů s diabetem a bez něho se nelišily. Studie DAPA-HF tudíž otevírá cestu ke zlepšení prognózy srdečního selhání široké populaci pacientů bez ohledu na přítomnost diabetu. S dapagliflozinem probíhají ještě další studie, menší DEFINE-HF a PRESERVED-HF a velká studie DELIVER.

Recentní tisková zpráva přinesla zklamání nad výsledky ze studií EMPERIAL (21) (EMPERIAL preserved a EMPERIAL reduced), nebyla prokázána superiorita v primárním cíli (tím byla zlepšená tolerance fyzické zátěže u pacientů se srdečním selháním) při užívání empagliflozinu. Pozitivní zprávou je, že se ve studiích EMPERIAL neobjevily žádné nové bezpečnostní signály. Bližší výsledky zatím zveřejněny nebyly. S empagliflozinem dále probíhají dvě velké studie EMPEROR (EMPEROR-REDUCED a EMPEROR-PRESERVED) u pacientů se sníženou a zachovalou ejekční frakcí.

Podobně probíhají aktuálně větší studie zaměřené na onemocnění ledvin, které zahrnují i pacienty bez diabetu, např. EMPA-Kidney (22) nebo DAPA-CKD. Jejich výsledky jsou rovněž netrpělivě očekávány.

## Promítnutí studií s glifloziny do klinických doporučení

V diabetologii je za dominující dokument nejčastěji považován společný konsenzus Americké diabetické asociace ADA a Evropské asociace pro studium diabetu EASD (23), který je některými národními