

antidiabetikem s popsávanými neglykemickými benefity je empagliflozin, u něhož byla pozitivní kardiovaskulární data publikována v roce 2015 ve studii EMPA-REG Outcome (9). Výsledky studie EMPA-REG Outcome byly natolik robustní, že začaly prakticky okamžitě ovlivňovat klinickou praxi. Následovaly další studie s glifloziny, které ukázaly, že snížení rizika srdečního selhání a nefroprotektivita jsou u SGLT-2i společným efektem třídy (class-effect). V některých jiných aspektech však studie s SGLT-2i a také s GLP-1 RA poskytují nekonzistentní nebo smíšené výsledky, které lze často obtížně vysvětlit například zaměřením studií na rozdílné cílové populace pacientů s odlišnými dominujícími komorbiditami, případně použití specifické metodiky.

V současné době jsou k dispozici výsledky CVOT u empagliflozinu (EMPA-REG OUTCOME (9)), canagliflozinu (program CANVAS (10)) a dapagliflozinu (DECLARE-TIMI 58 (11)) (Tab. 2). Výsledky poslední CVOT s ertugliflozinem (VERTIS-CV) přinesly do série studií s SGLT-2i nečekaný rozruch, když u pacientů léčených ertugliflozinem ve srovnání s placebem byla sice podle plánu prokázána non-inferiorita v třibodovém MACE, a tudíž i kardiovaskulární bezpečnost ertugliflozinu, ale nebylo pozorováno významné snížení klíčového sekundárního cíle kombinovaného z kardiovaskulární mortality a srdečního selhání. Nebylo pozorováno ani příznivé ovlivnění dalších sekundárních cílů včetně renálních, exploratorně byl pozorován příznivý efekt pouze u hospitalizací pro srdeční selhání (HR 0,70 (CI 0,54–0,90)) (12). Tím se v rámci proběhlých CVOT ertugliflozin od ostatních gliflozinů z nejasných příčin odlišuje.

Studie EMPA-REG OUTCOME

Ve studii EMPA-REG OUTCOME (9) byl testován empagliflozin navíc ke standardní léčbě u 7200 dospělých pacientů s DM 2. typu a prokázáným kardiovaskulárním onemocněním při vstupu do studie (definováno jako splnění jednoho nebo více z následujících kritérií: infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo nestabilní angina pectoris; aterosklerotické postižení více koronárních tepen; aterosklerotické postižení jedné koronární tepny s pozitivitou zátěžového testu nebo s recentní hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris; ischemická choroba dolních končetin). Ačkoli byla studie EMPA-REG 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 (NNT), byl vypočten jako 39.

Populace EMPA-REG Outcome také zahrnovala významné množství pacientů s chronickým onemocněním ledvin, 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 %. V souladu s aktuálně platným SPC se empagliflozin nedoporučuje při léčbě diabetu u pacientů s eGFR

pod 30 ml/min/1,73 m² a při léčbě srdečního selhání bez ohledu na přítomnost diabetu při hodnotách pod 20 ml/min/1,73 m². Bližší pohled na renální efekty empagliflozinu by měla přinést studie EMPA-KIDNEY, do které jsou zahrnuti pacienti s diabetem i bez diabetu.

CANVAS Program

CANVAS Program zahrnuje dvě původně nezávislé studie, kardiovaskulárně zaměřenou studii CANVAS (13) a renálně zaměřenou CANVAS-R (14) sledující progresi albuminurie (zařazeno 5813 pacientů). Do studie CANVAS bylo zařazeno 4330 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). Data z obou studií programu CANVAS byla sloučena pro souhrnnou analýzu, což umožnilo hodnocení 5795 pacientů léčených canagliflozinem a 4347 pacientů na placebo.

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 kardio-vaskulární 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 renálních cílů brát jako průzkumné (15).

Nesignifikantní výsledek canagliflozinu pro snížení kardiovaskulární a celkové mortality byl z klinického hlediska do jisté míry zklamáním, nicméně je nutné zdůraznit, že v programu CANVAS bylo zahrnuto jen necelých 66 % pacientů s prokázanými aterosklerotickými komplikacemi na rozdíl od studie EMPA-REG Outcome, kde bylo takových pacientů 99% – populace diabetických pacientů byla proto v programu CANVAS více heterogenní.

Exploratorní analýza renálních dat (v programu CANVAS 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 progrese albuminurie bylo pozorováno i snížení rizika progrese renální insuficience, konkrétně zdvojnásobení sérového kreatininu. Podle aktuálně platného SPC je u pacientů s eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² možné podávat dávku 100 nebo 300 mg canagliflozinu, u pacientů s eGFR 30 až < 60 ml/min/1,73 m² je možné použít dávku 100 mg a u pacientů s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² se nasazení canagliflozinu nedoporučuje, nicméně již nasazený canagliflozin je možné podávat v dávce 100 mg až do dialýzy nebo transplantace ledvin.

Studie DECLARE-TIMI 58

Zveřejněním výsledků studie DECLARE-TIMI 58 (11) s dapagliflozinem (zařazeno 8582 pacientů léčených dapagliflozinem a 8578 na placebo) zakončilo triádu kardiovaskulárně zaměřených studií s nejčastěji použí-