

vanými glifloziny. Zajímavé je, že DECLARE-TIMI 58 zahrnuje větší část pacientů, kteří byli v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Celých 59 % pacientů mělo kumulaci více kardiovaskulárních rizikových faktorů, zatímco pouze 41 % pacientů mělo prokázané aterosklerotické kardiovaskulární postižení. 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 o 17 %. Snížení rizika v tomto kombinovaném parametru však bylo prakticky výhradně způsobeno významným poklesem hospitalizací pro srdeční selhání o 27 %, zatímco kardiovaskulární mortalita ve studii DECLARE-TIMI 58 významně ovlivněna nebyla (podobně jako celková mortalita). Podle aktuálně platného SPC se vzhledem k omezeným zkušenostem nedoporučuje zahájit léčbu dapagliflozinem u pacientů s eGFR < 25 ml/min/1,73 m².

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 (16). Dále byly jako sekundární parametry sledovány celková mortalita a kompozit celkové mortality a srdečního selhání. Do studie CVD-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 ve srovnání se staršími antidiabetiky: hospitalizace pro srdeční selhání byly sníženy o 39 %, celková mortalita o 51 % a složený cíl srdečního selhání nebo mortality o 46 %. 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 (17).

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	
Celková mortalita						
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 kvůli odlišnostem v designu, populacích pacientů a metodice. RRR a ARR jsou uvedeny jen v případě statisticky významného rozdílu nebo nominálně významné redukci v případě exploratorní 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

† exploratorní 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