

Ve studii EMPEROR-Reduced (22) bylo randomizováno celkem 3 730 pacientů se srdečním selháním NYHA II-IV a ejekční frakcí $\leq 40\%$ bez ohledu na přítomnost diabetu k léčbě empagliflozinem nebo placebo k jinak standardní léčbě. Primárním cílem byla kombinace kardiovaskulární mortality úmrtí a hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání, v tomto cíli došlo ke snížení rizika o 25 % (HR 0,75; 95% CI 0,65–0,86; $P < 0,001$). Účinek empagliflozinu na primární cíl byl konzistentní bez ohledu na přítomnost nebo nepřítomnost diabetu. Celkový počet hospitalizací pro srdeční selhání byl o 30 % nižší ve skupině s empagliflozinem než ve skupině s placebem. Roční míra poklesu eGFR byla významně nižší při léčbě empagliflozinem vůči placebo (-0,55 vs. -2,28 ml/min/1,73 m²/rok, $p < 0,001$). Při léčbě empagliflozinem byla hlášena jako častější nežádoucí událost nekomplikovaná infekce genitálního traktu.

Studie EMPEROR-Preserved (23) měla podobný protokol, zařazeno do ní bylo 5 988 pacientů se srdečním selháním NYHA II-IV a ejekční frakcí levé komory $> 40\%$. Primárním cílem byla kombinace kardiovaskulární mortality a hospitalizace pro srdeční selhání. Při léčbě empagliflozinem došlo ke snížení rizika primárního cíle (hospitalizace pro srdeční selhání nebo kardiovaskulární mortality) o 21 %. Tento efekt souvisel především s nižším rizikem hospitalizace pro srdeční selhání. Efekt empagliflozinu byl konzistentní bez ohledu na přítomnost diabetu. Celkový počet hospitalizací pro srdeční selhání byl o 27 % nižší ve skupině s empagliflozinem než ve skupině s placebem. Ve studii EMPEROR-Preserved bylo zajímavé rozložení sledovaného souboru pacientů podle EF (u 33 % účastníků studie byla EF 40–50 %, u 34 % EF 50–60 % a u 33 % EF $\geq 60\%$). Při analýze podskupin podle EF se byl největší benefit empagliflozinu stran primárního složeného cíle pozorován u pacientů se středně sníženou EF mezi 40–50 %, a to o 29 %, naopak u pacientů s EF $> 60\%$ se zdá být pozitivní efekt poněkud oslaben. Dále byl pozorován trend ke snížení KV mortality (o 9 %), celková mortality však ovlivněna nebyla. U empagliflozinu byly v souladu s jeho dosud známým bezpečnostním profilem častěji hlášeny nekomplikované infekce genitálií a močových cest a hypotenze.

Studie EMPEROR-Preserved je dosud jedinou studií s gliflozinem, které prokázala jeho efektivitu u pacientů se srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí levé komory.

Studie EMPULSE

Na rozdíl od předchozích studií s empagliflozinem, které se věnovaly pacientům s chronickým srdečním selháním, byla ve studii EMPULSE studována populace pacientů s akutním srdečním selháním (ať už zhoršením stávajícího, nebo nově vzniklým) za hospitalizace. U více než 500 pacientů randomizovaných po stabilizaci pacientů nejčastěji 3 dny po přijetí byl klinický přínos empagliflozinu během 90 dnů po zahájení léčby vyšší ve srovnání s placebem (poměr stratifikovaného prospěchu 1,36; 95% CI 1,09–1,68; $P = 0,0054$), a to bez ohledu na ejekční frakci nebo přítomnost či nepřítomnost diabetu a při dobré toleranci léčby (24).

Glifloziny a chronické onemocnění ledvin

Ačkoliv se sledované renální cíle ve studiích s různými glifloziny lišily, a studie lze proto jen obtížně přímo srovnávat, podobně jako pro

srdeční selhání zde platí, že všechny tři glifloziny vykazují u pacientů s diabetem v CVOT významnou nefroprotektivitu se snížením relativního rizika sledovaných renálních ukazatelů o 39–47 %. Nová data týkající se pacientů s chronickým onemocněním ledvin, ať už s diabetem nebo bez něho, ukazují na významný přínos gliflozinů v oblasti prevence srdečního selhání a snížení mortality, naznačující průlomové změny v doporučeních a v klinické praxi. Byly již publikovány výsledky studií CREDENCE a DAPA-CKD, aktuálně probíhá ještě velká studie s empagliflozinem – EMPA-Kidney (25). Mechanismus nefroprotektce není zcela jasný, jako nejčastěji zmiňovaná hypotéza je obnovení tubuloglomerulární zpětné vazby díky vyšší natriuréze a následná strikce vas afferens, která vede ke snížení intraglomerulárního filtračního tlaku.

Studie CREDENCE

Do studie CREDENCE s canagliflozinem (26) bylo zařazeno 4 401 pacientů s diabetem 2. typu s již potvrzeným chronickým onemocněním ledvin, jejichž glomerulární filtrace se pohybovala v rozmezí 30 až 90 ml/min/1,73 m² a zároveň u nich byla přítomna 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 přítom v této studii jednalo o velmi rizikové pacienty s průměrnou hodnotou eGFR 56 ml/min/1,73 m². 3bodový parametr MACE byl snížen o 20 % a riziko hospitalizace pro srdeční selhání o 39 %. Nebyl pozorován žádný signál zvýšeného rizika amputací dolních končetin ani fraktur.

Studie DAPA-CKD

Ve studii DAPA-CKD s dapagliflozinem (27) bylo sledováno 4 304 účastníků s chronickým onemocněním ledvin s diabetem nebo bez diabetu. Primárním cílem byl ukazatel složený z trvalého poklesu eGFR o $\geq 50\%$, konečného stadia onemocnění ledvin nebo smrti z renální nebo kardiovaskulární příčiny – při léčbě dapagliflozinem došlo k jeho snížení o 39 %. Sekundárními cílovými body byl kompozitní renální cíl (primární cíl) bez kardiovaskulární mortality, zde byl pozorován pokles rizika o 44 %, dále cíl složený z hospitalizace pro srdeční selhání a kardiovaskulární mortality – v tomto případě bylo riziko snížené o 39 %, a pozorován byl i pokles celkové mortality o 31 %. Nebyl pozorován žádný nový bezpečnostní signál a výsledky byly konzistentní bez ohledu na již známou přítomnost srdečního selhání (28). Dapagliflozin byl také již schválen k léčbě pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

Promítnutí studií s glifloziny do klinických doporučení

Protože je pro běžného klinika obtížné orientovat se ve velkém množství výsledků nových studií a individualizovat na jejich základě léčbu konkrétních pacientů, stoupl význam klinických doporučení, která mohou poskytnout zjednodušený návod k používání nových antidiabetik v praxi. Záhy po zveřejnění výsledků studie EMPA-REG Outcome v roce 2015 proběhla aktualizace některých národních klinických doporučených postupů a následně došlo v roce 2018 k vydání nových globálních doporučení, které tvoří společný konsensus Americké diabetické asociace ADA a Evropské asociace pro studium