

zvýrazněn nízkým perorálním příjmem, typicky v perioperačním období a během lačnění před vyšetřeními, např. koloskopii. Glifloziny i ketolátky zároveň zhoršují renální eliminaci kyselin a prohlubují tak acidózu, mimo jiné i hyperchloremickou. Fatálně probíhá asi 1,5 % ketoacidóz indukovaných glifloziny, oproti 0,2 % klasických ketoacidóz diabetiků 1. typu. Podrobný popis patogeneze a detailní diskuze několika závažných případů EKA jsou uvedeny v jiných publikacích (1–2).

V tomto článku podáváme stručný přehled studií, které hodnotily riziko EKA při léčbě glifloziny, a to jednak dlouhodobě, jednak během hospitalizace různých skupin nechirurgických pacientů. Na jejich základě předkládáme stručné doporučení managementu hospitalizovaných nechirurgických pacientů užívajících glifloziny.

Dlouhodobé riziko euglykemické ketoacidózy

V řadě studií bylo zjištěno vyšší dlouhodobé riziko EKA při léčbě glifloziny. V 16 recentních velkých randomizovaných studiích (Tab. 1) se EKA v průběhu celého sledování vyskytla u 0,22 % pacientů léčených glifloziny oproti 0,11 % pacientů v placebové větvi, resp. u 0,29 % a 0,13 % pacientů s diabetem 2. typu (T2DM). Rozdíl je vysoce signifikantní, ale dodatečné riziko ketoacidózy v důsledku užívání gliflozinů je velmi nízké, zhruba 1 případ na 1 000 pacientů za rok. Studie uvedené v Tab. 1 zahrnovaly pacienty s T2DM i nediabetiky, diabetici 1. typu byli vyloučeni. Ketoacidózy se v těchto studiích vyskytly pouze u pacientů s diabetem.

Pro zvýšené riziko EKA byly glifloziny u diabetiků 1. typu (T1DM) kontraindikovány, nyní se však i u nich pro své pozitivní účinky v některých indikacích začínají podávat. Multicentrická retrospektivní studie (3) sledovala efekt dapagliflozinu přidaného k inzulinu u diabetiků

Tab. 1. Výskyt euglykemické ketoacidózy v randomizovaných studiích s glifloziny

studie	glifloziny			placebo		
	# EKA	N	T2DM	# EKA	N	T2DM
CANVAS-R	12	5795	5795	5	4347	4347
CREDESCENCE	12	2202	2202	1	2199	2199
DAPA-CKD	0	2152	1455	2	2152	1451
DAPA-HF	3	2368	993	0	2368	990
DAPA-MI	0	2019	0	0	1998	0
DECLARE-TI-MI 58	27	8574	8574	12	8569	8569
DELIVER	2	3131	1401	0	3132	1405
EMMY	0	237	30	0	239	33
EMPA-REG OUT-COME	4	4687	4687	1	2333	2333
EMPA-RESPONSE-AHF	0	41	38	1	39	28
EMPACT-MI	2	3234	1035	1	3229	1046
EMPEROR-Pre-served	4	2996	1466	5	2989	1472
EMPEROR-Reduced	0	1863	927	0	1863	929
EMPULSE	0	265	124	0	265	116
SCORED	30	5292	5292	14	5292	5292
SOLOIST WHF	2	608	608	4	614	614
Σ	98	45464	34627	46	41628	30824

N, T2DM, #EKA – počet všech pacientů, počet pacientů s T2DM a četnost euglykemické ketoacidózy v příslušné větvi studie. Ve studiích byli zahrnuti pacienti s T2DM a bez známého diabetu, diabetici 1. typu byli vyloučeni

1. typu. Četnost ketoacidóz byla 2,4 % za rok (5 případů), přičemž všechny případy byly nefatální a byly vztaženy buď k deficitu inzulinu (dysfunkce inzulinové pumpy, vynechání dávky inzulinu) nebo k jinému souběžnému onemocnění, bez jasného vztahu ke gliflozinu. Byly však pozorovány některé pozitivní efekty gliflozinů, jako pokles hmotnosti, pokles dávky inzulinu nebo pokles poměru albumin/kreatinin v moči.

Ketoacidóza u nediabetiků léčených glifloziny

Glifloziny jsou indikovány u srdečního selhávání a chronické renální insuficience nezávisle na přítomnosti diabetu. Proto roste počet nediabetiků, kteří užívají glifloziny.

V několika studiích z Tab. 1 byli zahrnuti i nediabetici. EKA se u pacientů bez známého diabetu vyskytla pouze u 1 ze 7356 pacientů léčených glifloziny a u žádného v kontrolní skupině, oproti 45 a 19 případům u pacientů se známým T2DM (4). Dosud byly publikovány pouze ojedinělé kazuistiky EKA při léčbě glifloziny u pacientů bez známého diabetu (5–6). Jeden případ byl publikován v periprocedurálním období (7) u nemocné bez DM, léčené glifloziny pro srdeční selhávání, která podstoupila TAVI. V jejím případě bylo nápadné protrahované lačnění jako rizikový faktor, nemocná hladověla více než 12 hodin před výkonem. Zdá se tedy, že riziko rozvoje EKA u nediabetiků užívajících glifloziny je téměř nulové. Přesto je možnost EKA i u nediabetiků součástí oficiální produkové informace přípravku Jardiance a neměla by být zcela ignorována.

Některé případy ketoacidózy u nediabetiků jsou přitom zdánlivé, protože se může jednat o dosud nediagnostikované diabetiky. Uvádí se, že až 1/3 diabetiků nemá diagnózu stanovenou. Zavádějící může být i skutečnost, že se euglykemická ketoacidóza vzácně vyskytuje i u jiných stavů nesouvisejících s diabetem či glifloziny, typicky u těhotných a při abúzu alkoholu. Byl například publikován případ pacienta bez diabetu s abúzem alkoholu léčeného glifloziny pro těžkou dysfunkci levé komory, u něhož se rozvinula ketoacidóza (8). Jednalo se o alkoholickou ketoacidózu, podíl gliflozinu byl možný, ale nejistý.

Vysvětlením, proč se ketoacidóza u nediabetiků léčených glifloziny prakticky nevyskytuje, je zřejmě skutečnost, že mají neporušenou sekreci inzulinu. I drobný stresem indukovaný nárůst glykemie, ač glifloziny limitovaný, pak dostatečně stimuluje sekreci inzulinu, který inhibuje ketogenezi. Diabetici 2. typu naopak kromě zvýšené inzulinové rezistence vykazují i poruchu sekrece inzulinu.

Riziko EKA u hospitalizovaných pacientů užívajících glifloziny

Rozvoj EKA během hospitalizace se týká zejména chirurgických nemocných vzhledem k perioperačnímu lačnění a operací indukované stresové odpovědi. Hamblin (9) retrospektivně analyzoval 162 případů ketoacidóz u pacientů s T2DM, kteří byli v předchozích letech léčeni pro ketoacidózu. Z nich 37 užívalo glifloziny. Přitom u 14 z 37 pacientů (38 %) užívajících glifloziny se ketoacidóza rozvinula až během hospitalizace, oproti pouhým 2 ze 125 pacientů (2 %), kteří glifloziny neužívali. Celkem tedy užívalo glifloziny 14 ze 16 (88 %) pacientů, u nichž se ketoacidóza rozvinula až během hospitalizace, oproti 23 ze 146 (16 %) pacientů, u nichž se ketoacidóza rozvinula před přijetím do nemocnice. Dále je za-