

jímavé, že 11 ze 16 pacientů, u nichž se ketoacidóza rozvinula až během hospitalizace, podstoupilo nějaký operační výkon. Celkově operační výkon podstoupilo 15 ze 37 pacientů (41 %) užívajících glifloziny, oproti 3 ze 125 pacientů (2 %) v druhé skupině ( $p < 0,001$ ). Zdá se tedy, že riziko rozvoje ketoacidózy během hospitalizace je výrazně vyšší u diabetiků užívajících glifloziny. Riziko je přitom vyšší u operovaných nemocných v perioperačním období než u hospitalizovaných interních pacientů bez operačního výkonu, u nichž se případná ketoacidóza povětšinou rozvinula již před hospitalizací.

Jako vzácný příklad ketoacidózy vzniklé během hospitalizace u nechirurgického nemocného může sloužit vlastní publikovaná kazuistika (2). Pacient s T2DM, léčený kombinací inzulínu, metforminu a dapagliflozinu, byl přijat na neurologickou kliniku po epileptickém záchvatu, iniciálně s normálním pH. Podávání gliflozinu nebylo přerušeno. Během 2 dnů stav progredoval do poruchy vědomí, jehož příčinou nebyla hypoglykemie. Mimo jiné byla nově zjištěna těžká metabolická acidóza, která byla zčásti podmíněna ketoacidózou.

Celkově je riziko EKA v perioperačním období u pacientů léčených glifloziny sice nízké, okolo 1 %, ale nezanedbatelné. Glifloziny by proto měly být 3–4 dny před plánovanou operací vysazeny a zpět nasazeny až při spolehlivé obnově perorálního příjmu a klinické stabilitě stavu. V případě menšího výkonu bez nutnosti lačnění či při koloskopii s přípravou střeva lze zvážit vynechání gliflozinu pouze den před výkonem a v den výkonu. Pokud glifloziny před výkonem vysazeny nebyly, je nutno pravidelně kontrolovat acidobazickou rovnováhu a hladinu ketolátek a případně včas zahájit léčbu ketoacidózy. Problematika perioperačního managementu pacientů léčených glifloziny je podrobně rozpracována v publikaci autorů Šitina a Šrámek (10). Další text se týká pouze nechirurgických pacientů.

## Podávání gliflozinů u nechirurgických hospitalizovaných pacientů

### Zahájení podávání gliflozinů za hospitalizace

Několik studií se zabývalo bezpečností zahájení podávání gliflozinů během hospitalizace, oproti ambulantnímu zahájení po propuštění. Potenciální riziko plyne ze skutečnosti, že může přetrvávat stresová stimulace ketogeneze při dosud ne zcela vyřešeném základním problému, který byl důvodem hospitalizace. Výhoda nasazení za hospitalizace je jednak v rychlejší dosažení cílových dávek gliflozinu, jednak u některých pacientů glifloziny později vůbec nasazeny nebudou.

Retrospektivní studie (11) 21 000 hospitalizací pro akutní srdeční selhání, kdy u 8 % pacientů byl a u 92 % nebyl nasazen gliflozin za hospitalizace, nezjistila rozdíl mezi oběma skupinami v incidenci EKA během hospitalizace (0,1 % v obou skupinách). V randomizované studii EMPULSE byla léčba empagliflozinem u stabilních pacientů s akutním srdečním selháním zahájena během hospitalizace. T2DM byl přítomen u necelé poloviny pacientů. Nebyl zjištěn žádný výskyt EKA do 90 dnů v terapeutické ani kontrolní skupině. Studie tak podporuje časné zahájení léčby glifloziny. Obdobně byly význam a bezpečnost časného podávání dapagliflozinu u pacientů s akutním srdečním selháním studovány v randomizované studii autorů Cox et al. (12). Randomizace proběhla

do 24 hodin od přijetí a dapagliflozin byl nasazen buď ihned, nebo až před propuštěním. Ani v jedné větvi nebyla zaznamenána EKA, ani nebyl zjištěn rozdíl v jiných renálních, či kardiovaskulárních nežádoucích účincích. Skupina léčená gliflozinem však potřebovala méně diuretik a měla vyšší natriurezu i diurezu. Dapagliflozin byl shledán bezpečným i v randomizované studii (13), kde byl diabetikům se zvýšenou glykemií v časném pooperačním období po srdeční operaci k bolusům inzulínu přidán dapagliflozin nebo placebo. Nebyla pozorována žádná EKA, bylo však zjištěno mírné zvýšení plazmatických hladin ketolátek ve skupině léčené dapagliflozinem. Kompenzace diabetu se nezlepšila.

Zahájení léčby glifloziny během hospitalizace u pacientů s akutním srdečním selháním, jak je dnes běžnou praxí, tak lze považovat za bezpečné a přínosné. Specifickou situací je zahájení podávání gliflozinů za hospitalizace pro akutní infarkt myokardu (AIM). I zde se časné nasazení jeví jako bezpečné, ačkoli přínos gliflozinů v této indikaci je zatím otazný. Retrospektivní studie (14) porovnávala pacienty s T2DM hospitalizované pro AIM, z nichž u 69 byla zahájena léčba SGLT2i během hospitalizace a u 253 nikoli. Během 1. roku po AIM nebyl zjištěn žádný případ EKA. Skupina se SGLT2i vykazovala nižší četnost rehospitalizací z jakékoli příčiny (32 % vs. 48 %,  $p = 0,02$ ), ale stejnou četnost rehospitalizací z kardiovaskulárních důvodů (6 %) i stejnou mortalitu (0 vs. 3,6 %,  $p = 0,21$ ). Subanalýza pacientů ze studie EMMY (15), u nichž bylo podávání SGLT2i zahájeno do 24 po AIM, nezjistila vyšší četnost nežádoucích účinků oproti ostatním pacientům, žádné případy EKA se nevyskytly.

Dvě velké aktuální randomizované studie sledovaly efekt dapagliflozinu (DAPA-MI) a empagliflozinu (EMPACT-MI) u pacientů po AIM. Ve studii DAPA-MI bylo podávání dapagliflozinu zahájeno do 7–10 dnů od AIM u pacientů bez diabetu a bez chronického srdečního selhávání. I přes jisté pozitivní kardiometabolické účinky nebyl zjištěn benefit stran mortality ani četnosti rehospitalizace do 12 měsíců od AIM, ale ani žádné závažné nežádoucí účinky včetně nulového výskytu EKA. Podobně ani studie EMPACT-MI nezjistila nižší riziko úmrtí do 18 měsíců od AIM, zjistila však nižší riziko rehospitalizace pro srdeční selhávání. Ve studii byli zařazeni pacienti s vyšším rizikem rozvoje srdečního selhávání, inkluzivními kritérii byly nově vzniklá dysfunkce LK s EF pod 45 % nebo klinické známky městnání. Podávání empagliflozinu bylo zahájeno do 14 dnů od AIM, s mediánem 5 dní. T2DM byl přítomen u 1/3 pacientů. Nebyl zjištěn rozdíl v nežádoucích účincích ani v četnosti EKA mezi oběma skupinami. Ve skupině s empagliflozinem byly zjištěny 2 případy EKA, v kontrolní skupině 1 případ, všechny 3 případy se vyskytly u diabetiků.

### Vysazení gliflozinů za hospitalizace

Několik retrospektivních studií se zabývalo problémem ponechání či vysazení gliflozinů během hospitalizace. Žádné obdobné prospektivní studie dosud nebyly publikovány. Pokračování léčby glifloziny se jeví spíše jako bezpečné a přínosné, ačkoli existují jednotlivé protipříklady, jako vlastní kazuistika zmíněná výše (2).

Retrospektivní studie (16) posuzovala efekt vysazení gliflozinu během hospitalizace pacientů s T2DM, jimž byl předtím gliflozin ambulantně nasazen. Studie zjistila, že ponechání gliflozinů bylo spojeno s o 45 % nižší hospitalizační mortalitou a kratším trváním hospitalizace. Výskyt EKA studie nezmiňuje. Jiná retrospektivní studie (17) porovnávala