SGLT-2 inhibitory a jejich postavení v současné medicíně

Martin Prázný

3. interní klinika VFN a 1. LF UK v Praze

Kardiovaskulární onemocnění jsou u pacientů s diabetem 2. typu stále nejčastější příčinou úmrtnosti. V souvislosti s požadavky na průkaz kardiovaskulární bezpečnosti nových antidiabetik, která v posledních 20 letech významně rozšířila léčebné možnosti diabetu, přinesly některé prospektivní studie neočekávané výsledky. Ačkoliv byly tyto studie statisticky navrženy k vyloučení nadměrného kardiovaskulárního rizika u pacientů s diabetem 2. typu, u některých léků byla v těchto studiích prokázána nejen kardiovaskulární bezpečnost, ale také významné účinky kardioprotektivní a nefroprotektivní. Poprvé bylo snížení kardiovaskulární a celkové mortality prokázáno pro inhibitor SGLT2 empagliflozin v EMPA-REG OUTCOME u pacientů ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku. Dnes již víme, že příznivé ovlivnění rizika srdečního selhání, ale i selhání ledvin, jsou u gliflozinů efektem společným. Revoluční přínos SGLT2 inhibitorů je dnes vnímán nejen diabetology, ale i kardiology a nefrology. Glifloziny dnes dokonce v kardiologických doporučeních u pacientů ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku ohrožují dosud neotřesitelnou pozici metforminu jako první linie antidiabetické léčby a jejich indikace by dnes u pacientů s diabetem 2. typu s aterosklerózou, srdečním a renálním selháním měla být zvažována bez ohledu na kompenzaci diabetu, respektive hodnoty glykovaného hemoglobinu.

Klíčová slova: SGLT2 inhibitory, glifloziny, diabetes 2. typu, kardiovaskulární riziko, srdeční selhání, chronické onemocnění ledvin.

The position of SGLT2 inhibitors in current medicine

Cardiovascular disease is still the most common cause of mortality in patients with type 2 diabetes. Some prospective studies have produced unexpected results in connection with the requirements for the demonstration of cardiovascular safety of new antidiabetics, which have significantly expanded the treatment options for diabetes over the past 20 years. Although these studies were statistically designed to exclude excessive cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes, some drugs have shown not only cardiovascular safety but also significant cardioprotective and nephroprotective effects in these studies. For the first time, a reduction in cardiovascular and overall mortality was demonstrated for the SGLT2 inhibitor empagliflozin in EMPA-REG OUTCOME trial in patients at very high cardiovascular risk. We already know that a beneficial effect on the risk of heart failure, but also renal failure, is a class effect in gliflozins. The revolutionary benefits of SGLT2 inhibitors are now perceived not only by diabetologists, but also by cardiologists and nephrologists. In European Society of Cardiology clinical guidelines, gliflozins even endanger the still unshakable position of metformin as the first line of antidiabetic therapy in patients with very high cardiovascular risk. Their indication should be today considered in all patients with type 2 diabetes and atherosclerosis, cardiac and renal failure regardless of diabetes control because they can reduce cardiovascular risk, risk of hospitalizations for heart failure and preserve glomerular filtration rate.

Key words: SGLT2 inhibitors, Type 2 diabetes, cardiovascular risk, heart failure, chronic kidney disease.

Úvod

U pacientů s diabetem 2. typu jsou kardiovaskulární onemocnění i v současné době masivní medikace rizikové populace statiny,

antihypertenzivy a protidestičkovou léčbou stále nejčastější příčinou mortality. Průměrná očekávaná doba dožití u 60letého muže s diabetem 2. typu bez anamnézy kardiovaskulárního onemocnění je o 6 let kratší

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D., FRCP (Edin), martin.prazny@lf1.cuni.cz

3. interní klinika VFN a 1. LF UK v Praze, U Nemocnice 504/1, 128 00 Nové Město

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(2): 82–88

Článek přijat redakcí: 3. 2. 2020

Článek přijat k publikaci: 19. 2. 2020

než u stejně starého muže bez diabetu, a pokud má zároveň známé kardiovaskulární onemocnění, očekávané dožití se zkracuje o 12 let, což lze přičíst zejména 58% vzestupu rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin (1–3).

Přítomnost diabetu 2. typu navíc zvyšuje riziko rozvoje srdečního selhání 2–5násobně a u pacientů se srdečním selháním zvyšuje o 60–80 % pravděpodobnost úmrtí z kardiovaskulárních příčin (4, 5). Další významnou komorbiditou je u pacientů s diabetem 2. typu chronické onemocnění ledvin. Renální insuficience se rozvine až u 40 % pacientů s diabetem 2. typu a stejně jako přítomnost kardiovaskulárních komplikací je u nich chronické onemocnění ledvin silným prediktorem mortality. Pokles odhadované míry glomerulární filtrace a vysoký poměr albuminu ke kreatininu jsou nezávislými prediktory kardiovaskulární mortality (6, 7).

Kardiovaskulárně zaměřené studie v diabetologii (CardioVascular Outcome Trials – CVOTs)

V posledních několika letech byla v diabetologii publikována celá řada kardiovaskulárně zaměřených studií. Jako první byly publikovány studie s gliptiny, a ačkoliv byly jejich výsledky neutrální, poskytovaly vítaný důkaz kardiovaskulární neutrality, respektive bezpečnosti DPP-4 inhibitorů. Zcela překvapivě však další studie s moderními antidiabetiky ze třídy inhibitorů SGLT2 (Sodium-Glucose Linked Transporter 2) a agonistů receptorů pro GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1) prokázaly nejen kardiovaskulární neutralitu, ale i kardioprotektivitu.

S narůstajícím počtem kardiovaskulárně zaměřených studií s publikovanými výsledky narůstá i množství informací, které je nutno brát v úvahu při volbě antidiabetické léčby u konkrétního pacienta. Je to důležité zejména v situaci, kdy je možné volit mezi léčbou kardiovaskulárně neutrální a léčbou, která prokazatelně snižuje kardiovaskulární riziko. Prvním takovým lékem je empagliflozin, SGLT-2 inhibitor, u něhož byla pozitivní kardiovaskulární data publikována v roce 2015 ve studii EMPA-REG Outcome (8). Protože byly výsledky studie EMPA-REG Outcome dostatečně robustní, začaly brzy ovlivňovat klinickou praxi. S postupem času se ukázalo, že snížení rizika srdečního selhání a nefroprotektivita jsou u SGLT2 inhibitorů společným efektem třídy (class-effect). V jiných ohledech však studie s léky ze třídy SGLT-2 inhibitorů a také GLP-1 receptorových agonistů poskytují v určitých parametrech nekonzistentní nebo smíšené výsledky, které lze jen obtížně interpretovat. Některé rozdíly lze jistě přisoudit zaměřením na rozdílné cílové populace pacientů s odlišnými dominujícími komorbiditami, případně použití specifické metodiky. Některé jiné výsledky (např. neprokázaná redukce MACE v populaci pacientů v sekundární prevenci u dapagliflozinu) a rizikové signály (amputace a fraktury u dapagliflozinu) však těmito odlišnostmi jednoduše vysvětlit nelze.

Glykemické účinky SGLT2i

Od roku 2013 jsou FDA schváleny čtyři inhibitory SGLT2: canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin a ertugliflozin (posledně jmenovaný zatím není v ČR používán). Jejich efekt na pokles HbA_{1c} po 24–26 týdnech podávání je uveden v Tabulce 1. K dispozici jsou také kombinovaná léčiva pro pacienty s diabetem 2. typu. Jako druhé aktivní

léčivo zahrnují buď metformin, nebo inhibitor dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4). Inhibitory SGLT2 jsou v glukocentrickém pohledu na léčbu diabetu 2. typu vnímány jako lék druhé nebo třetí linie. Mohou být také použity jako monoterapie, pokud je metformin kontraindikován. Ve studii EMPA-REG MONO snižoval empagliflozin 10 a 25 mg v monoterapii HbA_{1c} průměrně o -0,74 % až -0,85 % za 24 týdnů. V následně rozšířené studii bylo zjištěno, že antihyperglykemický účinek přetrvával po dobu 72 týdnů a účastníci studie empagliflozin dobře tolerovali. Metaanalýza 15 randomizovaných kontrolovaných studií porovnávala monoterapii metforminem v porovnání se zahájením kombinované terapie inhibitorem SGLT2. Přidání inhibitoru SGLT2 vedlo k dalšímu snížení HbA_{1c} o -0,43 %.

Kardiovaskulárně zaměřené studie s inhibitory SGLT2 u pacientů s diabetem

V současné době jsou k dispozici výsledky CVOT u empagliflozinu ze studie EMPA-REG OUTCOME (8), canagliflozinu z programu CANVAS (9) a dapagliflozinu ze studie DECLARE-TIMI 58 (10) (Tab. 2). Výsledky CVOT s ertugliflozinem ve studii VERTIS-CV (11) dosud nebyly publikovány a ertugliflozin není v ČR aktuálně dostupný.

Společným mechanismem působení gliflozinů je navození terapeutické glykosurie, doprovázené osmotickou diurézou. Glykosurie vede k poklesu glykémie, mechanismus neglykemických efektů gliflozinů není zatím objasněn: v oblasti kardioprotektivity se uvažuje o změnách v utilizaci různých energetických substrátů myokardem nebo častěji o hemodynamických změnách v důsledku osmotické diurézy, nefroprotektivita je přičítána pozitivnímu ovlivnění tubuloglomerulární zpětné vazby v nefronu.

Studie EMPA-REG OUTCOME

Ve studii EMPA-REG OUTCOME (8) byl testován empagliflozin navíc ke standardní péči v populaci 7 200 dospělých pacientů s DM 2. typu a prokázaným 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). Empagliflozin nebo placebo bylo přidáno ke standardní léčbě, pacienti ve všech studijních ramenech byli dobře léčeni pro dyslipidemii a hypertenzi. Ačkoli byla studie EMPA-REG

Tab. 1. Efekt jednotlivých gliflozinů v různých dávkách na pokles glykovaného hemoglobinu

Gliflozin a dávka	pokles HbA _{1c} (% DCCT)
canagliflozin 100 mg	-0,77
canagliflozin 300 mg	-1,03
empagliflozin 5 mg	-0,66
empagliflozin 10 mg	-0,78
dapagliflozin 5 mg	-0,82
dapagliflozin 10 mg	-0,89
ertugliflozin 5 mg	-0,99
ertugliflozin 15 mg	-1,16

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	
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 díky 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

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, byl vypočten jako 39. Nebyly však pozorovány žádné významné rozdíly proti placebo pro nefatální cévní mozkové příhody nebo nefatální infarkt myokardu. Snížení kardiovaskulární mortality bylo podobné u pacientů se známým srdečním selháním na počátku studie (zemřelo 3,2 % pacientů léčených empagliflozinem vs. 5,3 % pacientů na placebo – poměr rizik 0,60; 95% CI 0,47–0,77) jako u pacientů, kteří diagnózu srdečního selhání neměli (mortalita 8,2 % vs. 11,1 % – poměr rizik 0,71; 95% CI 0,43–1,16).

Populace EMPA-REG Outcome také zahrnovala pacienty s významnou renální zátěží, 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 %. Přestože

jsou renální data empagliflozinu velmi povzbudivá a ačkoliv subanalýza EMPA-REG Outcome ukázala, že pacienti po renální stránce profitovali i při hodnotách eGFR v rozmezí 30–60 ml/min/1,73 m², v souladu s SPC nemá být empagliflozin nasazován u pacientů s eGFR pod 60 ml/min/1,73 m² a při hodnotách pod 45 ml/min/1,73 m² má být vysazen. Bližší pohled na renální data empagliflozinu by měla přinést studie EMPA-KIDNEY, do které jsou kromě pacientů s diabetem zahrnuti i pacienti nediabetičtí.

CANVAS Program

CANVAS Program zahrnuje dvě původně nezávislé studie, kardiovaskulárně zaměřenou studii CANVAS (12) a renálně zaměřenou CANVAS-R (13) sledující progresi albuminurie (zařazeno 5 813 pacientů se střední dobou sledování 2,1 roku). Do studie CANVAS bylo zařazeno 4 330 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). Zkombinována pro souhrnnou analýzu (s vyloučením hodnocení příhod vzniklých před posledním odslepením hodnocených dat). Souhrnná data umožňují hodnocení 5 795 pacientů léčených canagliflozinem a 4 347 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 kardiovaskulární 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 a renálních cílů brát jako průzkumné (14).

Nesignifikantní výsledek canagliflozinu pro kardiovaskulární a celkovou mortalitu byl z klinického hlediska do značné míry zklamáním, nicméně je nutné zdůraznit, že v CANVAS Programu bylo zahrnuto jen necelých 66 % pacientů s prokázanými aterosklerotickými komplikacemi na rozdíl od studie EMPA-REG Outcome, kde bylo takových pacientů 99 %. Populace pacientů tedy byla v CANVAS Programu značně heterogenní.

Exploratorní analýza renálních dat (v CANVAS Programu 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 progresu albuminurie bylo pozorováno i snížení rizika progresu renální insuficience, konkrétně zdvojnásobení sérového kreatininu. Tyto výsledky jsou v souladu s renálními daty studie EMPA-REG Outcome.

Studie DECLARE-TIMI 58

Zveřejněním výsledků studie s dapagliflozinem DECLARE-TIMI 58 (10) zakončilo triádu kardiovaskulárně zaměřených studií s nejčastěji používanými glifloziny, což umožňuje komplexnější analýzu kardiovaskulárních a renálních výsledků napříč třídou inhibitorů SGLT2. Zajímavé je, že DECLARE-TIMI 58 zahrnula větší část pacientů, kteří byli v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Celých 59 % pacientů mělo kumulaci více kardiovaskulárních rizikových faktorů (muž ve věku ≥ 55 let nebo žena ve věku ≥ 60 let a jeden nebo více následujících kritérií: dyslipidemie, hypertenze, nebo aktivní kuřák), zatímco pouze 41 % pacientů mělo prokázané aterosklerotické kardiovaskulární postižení (věk ≥ 40 let s postižením jedné nebo více koronárních tepen nebo po ischemické cévní mozkové příhodě nebo s ischemickou chorobou dolních končetin). Po zveřejnění výsledků studie EMPA-REG Outcome byl se souhlasem regulačních orgánů přidán další primární cíl zaměřený na srdeční selhání a redukci kardiovaskulární mortality, protože tyto výsledky mohou být u inhibitorů SGLT2 vysoce klinicky relevantní. 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. Snížení rizika v tomto kombinovaném parametru však bylo prakticky výhradně způsobeno významným poklesem hospitalizací pro srdeční selhání, zatímco kardiovaskulární mortalita

ve studii DECLARE-TIMI 58 významně ovlivněna nebyla, podobně jako celková mortalita. Ani v subanalýze provedené pouze u pacientů, kteří měli prokázané aterosklerotické komplikace (počet pacientů byl srovnatelný se studií EMPA-REG Outcome) nebyla prokázána superiorita pro tříbodový kardiovaskulární kompozitní cíl – stejně jako zde nebyl i přes pozitivní trend pozorován statisticky významný pokles kardiovaskulární nebo celkové mortality.

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 (15). Dále byly jako sekundární parametry sledovány celková mortalita a kompozity celkové mortality a srdečního selhání. Do studie CVR-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 před staršími antidiabetiky: hospitalizace pro srdeční selhání byly sníženy o 39 % (HR 0,61; 95% CI 0,51–0,73, $p < 0,001$); celková mortalita o 51 % (HR 0,49; 95% CI 0,41–0,57, $p < 0,001$) a složený cíl srdečního selhání nebo mortality o 46 % (HR 0,54; 95% CI 0,48–0,60, $p < 0,001$) (29). Podrobnosti o výsledcích jednotlivých gliflozinů nebyly zveřejněny. 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 (16).

Studie EASEL je retrospektivní kohortová analýza efektu gliflozinů ze státních databází USA (Ministerstvo obrany a Vojenský zdravotní systém) (17). Pacienti, u kterých byla nově zahájena léčba inhibitory SGLT2, měli o 43 % méně hospitalizací pro srdeční selhání nebo celkové mortality ve srovnání s jinou léčbou (HR 0,57; 95% CI, 0,50–0,65). Podobné bylo snížení rizika kardiovaskulárních příhod – 33 % (HR 0,67; 95% CI, 0,60–0,75). Souhrnná bezpečnostní data ukázala přibližně dvojnásobné riziko amputace dolní končetiny pod kolenem podobně jako v programu CANVAS; riziko se u různých gliflozinů mírně lišilo, přičemž canagliflozin vykazoval o něco vyšší incidenci amputací než empagliflozin nebo dapagliflozin.

Aktuálně probíhá v USA studie z reálného světa s empagliflozinem EMPRISE (18), která již v předběžných analýzách naznačila pokles hospitalizací pro srdeční selhání v široké populaci pacientů s DM 2. typu nově léčených empagliflozinem ve srovnání s pacienty, u nichž byly nově in-

dikovány gliptiny, přibližně o 50 %. Tyto výsledky jsou zcela konzistentní s výsledky EMPA-REG Outcome. Data ohledně kardiovaskulární a celkové mortality dosud publikována nebyla, nicméně předběžné výsledky ukazují pokles hospitalizací, návštěv urgentních příjmů a obecně snížené využívání zdravotnických služeb u osob léčených empagliflozinem.

Bezpečnostní profil gliflozinů

Bezpečnostní výsledky z programu CANVAS ukázaly přibližně dvojnásobně zvýšené riziko nižší amputace končetin u canagliflozinu ve srovnání s placebem (6,3 vs. 3,4 pacientů s amputací na 1 000 pacientů/rok; HR 1,97; 95% CI 1,41–2,75, $p < 0,001$) a potvrdily předchozí nález zvýšeného rizika fraktur (15,4 vs. 11,9 pacientů s frakturou na 1 000 pacientů/rok; HR, 1,26; 95% CI 1,04 až 1,52, $p = 0,02$). Jediným dalším významným výsledkem po stránce bezpečnosti v CANVAS Programu byl nárůst genitálních infekcí u mužů i žen ($p < 0,001$), jak lze pozorovat i u ostatních SGLT2 inhibitorů.

Výskyt amputace dolní končetiny při canagliflozinu nebyl jednotný: pacienti s aterosklerózou a po předchozí amputaci měli vyšší riziko amputace, a ačkoli nízké amputace pod kotníkem byly nejčastější, docházelo i k vysokým amputacím. Někteří pacienti měli více než jednu amputaci a v některých případech byly amputace oboustranné. V únoru 2017 vydala agentura EMA prohlášení vyžadující varování před možným zvýšeným rizikem amputace pro všechny inhibitory SGLT2. Prohlášení však uvádí, že vyšší riziko amputací nebylo pozorováno ve studiích s empagliflozinem nebo dapagliflozinem. EMA i FDA požadovaly doplnit varování ohledně zvýšeného rizika amputací do příbalového letáku pouze pro canagliflozin.

Na rozdíl od posledních údajů z CANVAS Programu nebyl v první analýze ani v dalších cílených testech prokázán ve studii EMPA-REG Outcome zvýšený výskyt fraktur nebo amputací dolních končetin, a to ani u pacientů se známou diagnózou ischemické choroby dolních končetin. Podobně nebyly tyto rizikové signály pozorovány ani ve studii DECLARE-TIMI 58.

Jediná nepříznivá událost, u které byla ve studii EMPA-REG Outcome pozorována ve spojení s empagliflozinem statisticky významně vyšší incidence, byl výskyt genitálních infekcí (celkově 6,4 % vs. 1,8 %; $p < 0,001$). Nejčastěji se jednalo o snadno léčitelné infekce, pro které nebylo nutné trvale přerušovat léčbu. Žádná z trojice kardiovaskulárně zaměřených studií s glifloziny neukázala významně zvýšené riziko infekcí močového traktu, určitý signál byl pozorován pouze u žen užívajících empagliflozin.

U všech SGLT2 inhibitorů se může vzácně vyskytnout diabetická ketoacidóza, která je nebezpečnou komplikací a na rozdíl od typické ketoacidózy známé u pacientů s DM 1. typu se může projevovat atypicky a při jen mírně zvýšené glykemii – označuje se proto jako euglykemická. Riziko ketoacidózy bylo ve všech kardiovaskulárně zaměřených studiích s glifloziny velmi nízké, rizikový signál byl pozorován v programu CANVAS (HR 2,33; 95% CI 1,10–7,17) a studii DECLARE-TIMI 58 (HR 2,18; 95% CI 1,10–4,30).

Srdeční selhání a renální parametry

Efekt gliflozinů na srdeční selhání byl ve všech třech studiích podobný. Výsledky s empagliflozinem ukázaly snížení relativního rizika hospi-

talizací pro srdeční selhání o 35 % (HR 0,65; 95% CI 0,50–0,85, $p < 0,001$) a exploratorní data s canagliflozinem (HR 0,67; 95% CI 0,52–0,87) a dapagliflozinem (HR 0,73; 95% CI 0,61–0,88) ho replikují, což naznačuje class-efekt a potvrzuje klinický význam gliflozinů u pacientů se srdečním selháním. Ačkoliv se sledované renální cíle ve všech studiích lišily, podobně jako pro srdeční selhání platí, že všechny tři glifloziny vykazují v CVOT významnou nefroprotektivitu se snížením relativního rizika sledovaných renálních ukazatelů o 39–47 %. Do velké studie CREDENCE s canagliflozinem (19) byli zařazeni pacienti 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 přítomná 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 přitom v této studii jednalo o velmi rizikové pacienty s průměrnou hodnotou eGFR 56 ml/min/1,73 m². Rovněž nefroprotektivita je považována za class-efekt gliflozinů.

Použití gliflozinů u nedibetiků

Nedávno byla publikována data ze studie DAPA-HF (20), ve které bylo randomizováno 4 744 pacientů se srdečním selháním NYHA II-IV a ejekční frakcí < 40 % nebo méně na dapagliflozin v dávce 10 mg nebo placebo. Primárním cílem byla kombinace zhoršení srdečního selhání (hospitalizace nebo urgentní návštěva vedoucí k intravenózní léčbě srdečního selhání) nebo kardiovaskulární smrti. Během přibližně 1,5 roku sledování byly výsledky významně lepší o 26 % pro dapagliflozin (HR 0,74; 95% CI 0,65–0,85; $P < 0,001$). Kardiovaskulární mortalita byla snižena o 18% (HR 0,82; 95% CI: 0,69–0,98) a celková mortalita o 17 % (HR 0,83; 95% CI 0,71–0,97) při dapagliflozinu přidaném k jinak standardní léčbě. Výsledky u pacientů s diabetem a bez něho se nelišily. Studie DAPA-HF tudíž otevírá cestu ke zlepšení prognózy srdečního selhání široké populaci pacientů bez ohledu na přítomnost diabetu. S dapagliflozinem probíhají ještě další studie, menší DEFINE-HF a PRESERVED-HF a velká studie DELIVER.

Recentní tisková zpráva přinesla zklamání nad výsledky ze studií EMPERIAL (21) (EMPERIAL preserved a EMPERIAL reduced), nebyla prokázána superiorita v primárním cíli (tím byla zlepšená tolerance fyzické zátěže u pacientů se srdečním selháním) při užívání empagliflozinu. Pozitivní zprávou je, že se ve studiích EMPERIAL neobjevily žádné nové bezpečnostní signály. Bližší výsledky zatím zveřejněny nebyly. S empagliflozinem dále probíhají dvě velké studie EMPEROR (EMPEROR-REDUCED a EMPEROR-PRESERVED) u pacientů se sníženou a zachovalou ejekční frakcí.

Podobně probíhají aktuálně větší studie zaměřené na onemocnění ledvin, které zahrnují i pacienty bez diabetu, např. EMPA-Kidney (22) nebo DAPA-CKD. Jejich výsledky jsou rovněž netrpělivě očekávány.

Promítnutí studií s glifloziny do klinických doporučení

V diabetologii je za dominující dokument nejčastěji považován společný konsenzus Americké diabetické asociace ADA a Evropské asociace pro studium diabetu EASD (23), který je některými národními

společnostmi buď beze změn přebírá, nebo jsou z něho častěji jednotlivá národní doporučení odvozována, což je i případ České republiky. Tento dokument byl naposledy aktualizován v prosinci roku 2019 (24). Doporučení léčit vysoce rizikové pacienty s diabetem 2. typu pomocí GLP-1 RA nebo gliflozinů, protože snižují riziko kardiovaskulárních příhod nebo kardiovaskulární mortalitu zároveň s pozitivním ovlivněním srdečního selhání a renálního selhání (přičemž ovlivnění srdečního a renálního selhání je doménou inhibitorů SGLT2), se nemění. Hlavní změnou v těchto guidelines je doporučení, že **úvaha o takové indikaci by měla proběhnout vždy bez ohledu na hodnotu glykovaného hemoglobinu, protože neglykemické pozitivní efekty obou tříd moderních antidiabetik nejsou závislé na míře hyperglykemie a hodnotě HbA_{1c}**. Další významnou změnou je posun indikací kardioprotektivní medikace do méně rizikových skupin pacientů s diabetem 2. typu – do oblasti primární prevence u pacientů s větším množstvím rizikových faktorů. Rozhodnutí o počáteční kombinované terapii u nově diagnostikovaného diabetu 2. typu by mělo být konsenzuální napříč různými speciality.

Nově se glifloziny doporučují následovně:

- Klinický přínos je nejvyšší pro pacienty s aterosklerotickými komplikacemi nebo bez nich, ale zejména se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (EF < 45 %) nebo chronickým onemocněním ledvin (eGFR 30–60 ml/min/1,73 m² nebo UACR > 30 mg/g, a zejména při UACR > 300 mg/g).
- Glifloziny se doporučují u pacientů s diabetem 2. typu se srdečním selháním, zejména u pacientů s redukovanou ejekční frakcí, ke snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání, kardiovaskulárních příhod a kardiovaskulární mortality.
- Glifloziny se doporučují u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin ke snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání, kardiovaskulárních příhod a kardiovaskulární mortality.
- Pacienti s ulceracemi na dolních končetinách nebo s vysokým rizikem amputace by měli být léčeni glifloziny pouze po pečlivém sdíleném rozhodnutí po diskusi o rizicích a přínosech této léčby zároveň s komplexní edukací v oblasti péče o nohy a prevenci amputace.

Významný dopad na rozhodovací proces v klinické praxi mohou mít i klinická doporučení jiných odborností, například kardiologie. Nová do-

poručení Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2019 (25) jsou do jisté míry průlomová, neboť za striktního použití principu medicíny založené na důkazech (evidence-based medicine) narušují u pacientů s diabetem 2. typu ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku konzervativní sekvenci antidiabetické léčby počínající metforminem a staví do první linie moderní antidiabetika s prokázaným kardiovaskulárním benefitem. V tomto ohledu se ovšem pohled diabetologů a kardiologů liší. Hlavním protiargumentem (nejen diabetologů) je zejména fakt, že všechny studie nových antidiabetik u pacientů s DM 2. typu probíhaly na pozadí léčby metforminem a nelze extrapolovat, že by stejného výsledku bylo dosaženo i bez něho. Vždy však musíme brát v úvahu fakt, že klinická doporučení jsou nástrojem, který má usnadňovat rozhodovací proces, ale že zároveň musí být používána v souladu se zásadami správné klinické praxe, preferencí pacienta a zdravým rozumem. U vysoce rizikových pacientů je jistě možné uvažovat o indikaci časně kombinace metforminu a dalšího antidiabetika s prokázanou kardio- nebo nefroprotektivitou.

Závěr

Ačkoliv je snížení kardiovaskulární a celkové mortality prokázáno jen pro empagliflozin u pacientů ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku, výsledky studií s dalšími antidiabetiky, jejich metaanalýzy a také výsledky studií z reálného světa naznačují příznivé kardiovaskulární účinky napříč třídou gliflozinů a také napříč rizikovým spektrem pacientů s diabetem. Příznivé ovlivnění rizika srdečního selhání, ale i selhání ledvin, jsou naproti tomu dnes u gliflozinů již jasně prokázaným společným efektem pro celou tuto třídu léků. Revoluční přínos SGLT2 inhibitorů je dnes vnímán nejen diabetology, ale i kardiology a nefrology. Neglykemické efekty gliflozinů zasahují již i do skupin pacientů bez diabetu. Glifloziny v posledních kardiologických doporučeních u pacientů ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku dokonce ohrožují dosud neotřesitelnou pozici metforminu jako první linie antidiabetické léčby a i podle nejnovější aktualizace světových diabetologických doporučení by jejich indikace měla být zvažována u pacientů s diabetem 2. typu s aterosklerózou, srdečním a renálním selháním bez ohledu na kompenzaci diabetu, respektive hodnotu glykovaného hemoglobinu.

LITERATURA

1. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine*, 1998; 15(7): 539–553.
2. World Health, O., Global Report on Diabetes. Global Report on Diabetes, 2016.
3. Nwaneri CH, Cooper DBJ. Mortality in type 2 diabetes mellitus: Magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease*, 2013; 13(4): 192–207.
4. Cubbon RM, et al. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 2013; 10(4): 330–336.
5. MacDonald MR, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure – An analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *European Heart Journal*, 2008; 29(11): 1377–1385.
6. Matsushita K, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *The Lancet*, 2010; 375(9731): 2073–2081.
7. Reidy K, et al. Molecular mechanisms of Diabetic kidney disease. *Journal of Clinical Investigation*, 2014; 124(6): 2333–2340.
8. Zinman B, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2015; 373(22): 2117–2128.
9. Neal B, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2017; 377(7): 644–657.
10. Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2019; 380(4): 347–357.
11. Cannon CP, et al. Design and baseline characteristics of the eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial (VERTIS-CV). *American Heart Journal*, 2018; 206: 11–23.
12. Perkovic V, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 2018; 6(9): 691–704.
13. Neal B, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardiovascular Assessment Study–Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2017; 19(3): 387–393.
14. Neal B, et al. Optimizing the analysis strategy for the CANVAS Program: A prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2017; 19(7): 926–935.

15. Kosiborod M, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*, 2017; 136(3): 249–259.
16. Kosiborod M, et al. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018; 71(23): 2628–2639.
17. Udell JA, et al. Cardiovascular outcomes and risks after initiation of a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor: Results from the EASEL population-based cohort study (evidence for cardiovascular outcomes with sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the real world). *Circulation*, 2018; 137(14): 1450–1459.
18. Paterno E, et al. Empagliflozin and the Risk of Heart Failure Hospitalization in Routine Clinical Care: A First Analysis from the EMPRISE Study. *Circulation*, 2019; 139(25): 2822–2830.
19. Jardine MJ, et al. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) study rationale, design, and baseline characteristics. *American journal of nephrology*, 2017; 46(6): 462–472.
20. McMurray JJV, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 2019; 381(21): 1995–2008.
21. Abraham WT, et al. Rationale and design of the EMPERIAL-Preserved and EMPERIAL-Reduced trials of empagliflozin in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 2019; 21(7): 932–942.
22. Herrington WG, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clinical Kidney Journal*, 2018; 11(6): 749–761.
23. Davies MJ, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 2018; 61(12): 2461–2498.
24. Buse JB, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 2020; 63(2): 221–228.
25. Cosentino F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*, 2019; 41(2): 255–323.