

Management nechirurgických hospitalizovaných pacientů léčených glifloziny

Michal Šitina

Anesteziologicko-resuscitační klinika, FN u sv. Anny, Brno

Oddělení biostatistiky, International Clinical Research Center, FN u sv. Anny, Brno

Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Vzácnou, ale závažnou komplikací léčby glifloziny je euglykemická ketoacidóza. Týká se téměř výlučně diabetiků 1. i 2. typu, u nediabetiků užívajících glifloziny se téměř nevyskytuje. Výraznější je riziko ketoacidózy v perioperačním období. Glifloziny by proto měly být 3–4 dny před plánovanou větší operací vysazeny. Před menší operací bez nutnosti lačnění lze glifloziny vynechat pouze den před operací a v den operace. U nechirurgických pacientů se zahájení i pokračování podávání gliflozinů během hospitalizace jeví jako bezpečné, pokud nejsou přítomny rizikové faktory, zejména protražované lačnění. V případě intervencí spojených s lačněním, jako např. koloskopie či TAVI v celkové anestezii, je vhodné glifloziny 1–3 dny před intervencí vysadit. Při zjištění ketoacidózy je nutná její okamžitá léčba intravenózním inzulínem, až do vymizení ketolátek. Znovunasazení gliflozinů po léčbě ketoacidózy je bezpečné pouze v případě, že byl identifikován jednorázový odstranitelný rizikový faktor.

Klíčová slova: diabetes mellitus, euglykemická ketoacidoza, glifloziny, hospitalizace, SGLT2 inhibitory.

In-hospital management of non-surgical patients treated with gliflozins

A rare but serious complication of the treatment with gliflozins is euglycemic ketoacidosis. It predominantly affects individuals with type 1 or type 2 diabetes. In non-diabetic patients taking gliflozin, the risk of ketoacidosis is minimal. The risk is more pronounced in the perioperative period. Therefore, gliflozin should be discontinued 3-4 days prior to the scheduled major surgery. In case of minor surgery without prolonged fasting, gliflozins can be discontinued only one day before and on the day of surgery. In non-surgical patients, the initiation and continuation of gliflozins during hospitalization appears to be safe, unless risk factors, especially prolonged fasting, are present. Prior to an interventional procedure requiring fasting, such as colonoscopy or TAVI under general anesthesia, it is recommended that gliflozins be discontinued 1-3 days ago. If ketoacidosis is diagnosed, immediate treatment with intravenous insulin is necessary until ketone bodies have dissipated. It is only safe to resume gliflozins after treatment of ketoacidosis if a removable risk factor has been identified.

Key words: diabetes mellitus, euglycemic ketoacidosis, gliflozins, in-hospital management, SGLT2 inhibitors.

Úvod

Glifloziny, SGLT2 inhibitory, jsou novější skupinou perorálních antidiabetik, indikovaných nejen pro léčbu diabetu, ale též u pacientů s chronickou renální insuficiencí a u pacientů se srdečním selháváním, bez ohledu na ejekční frakci či přítomnost diabetu.

Vzácným, ale závažným nežádoucím účinkem gliflozinů je euglykemická (diabetická) ketoacidóza (EKA) s normální či nepříliš zvýšenou

glykemií. Patofyziologickým podkladem je zvýšená ketogeneze při relativním nedostatku inzulínu v situaci zvýšené produkce kontraregulačních stresových hormonů kortikoidů, katecholaminů a glukagonu (1). Rizikovými faktory ketoacidózy jsou proto stresové stavy jako těžší infekce, akutní srdeční onemocnění, cévní mozkové příhody, dehydratace či perioperační období. Snížená produkce inzulínu je reakcí na relativně nízkou glykemii, která je důsledkem užívání gliflozinu. Pokles glykemie je

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 % ketoacidóza 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
CREDENCE	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 OUTCOME	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-

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 inzulín, metformin a dapagliflozin, 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 natriurézu i diurézu. 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 otázný. 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 selhání, inkluzími 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

pacienty, u nichž za hospitalizace pokračovalo podávání gliflozinů nebo DPP4 inhibitorů a u nichž byla během hospitalizace měřena ketonémie. Mezi oběma skupinami nebyl zjištěn žádný rozdíl v ketonémii, hladině bikarbonátu, komplikacích ani mortalitě. Další retrospektivní studie (18) porovnávala ponechání či vysazení empagliflozinu během hospitalizace pro akutní dekompenzaci srdečního selhávání u pacientů s T2DM ve věku nad 80 let. Obě skupiny byly vyrovnány pomocí propensity score matching. Pokračování užívání SGLT2i bylo spojeno s nižší hladinou NT-proBNP, vyšší diurézou a vyšší odpovědí na diuretika. Nebyl zjištěn žádný rozdíl v nežádoucích účincích.

Podávání gliflozinů za hospitalizace u pacientů s covidem-19

Některé studie posuzovaly efekt gliflozinů u pacientů s covidem-19. Poněvadž byly glifloziny podávány za hospitalizace, dokumentují tyto studie současně i bezpečnost podávání gliflozinů během hospitalizace.

V prospektivní randomizované studii DARE-19 byl pacientům s prokázanou covidovou pneumonií, přítomným alespoň jedním kardiovaskulárním rizikovým faktorem a dávkou kyslíku do 5 l/min od přijetí podáván dapagliflozin nebo placebo. Podávání pokračovalo cestou nazogastrické sondy i po případném přijetí na JIP a při umělé plicní ventilaci. T2DM se vyskytoval u poloviny pacientů v obou větvích. Během 30 dnů nebylo zjištěno signifikantně více případů EKA v gliflozinové skupině (2 vs. 0 případů). Naopak však bylo zjištěno (nesignifikantní) snížení rizika úmrtí i respirační, kardiovaskulární či renální dekompenzace o zhruba 20 %.

Potenciální efekt gliflozinů se však nepotvrdil ve studii autorů Abani et al. (19), kde byl efekt gliflozinů hodnocen v jedné větvi randomizované studie RECOVERY (empagliflozin versus placebo). Nebyl zjištěn žádný rozdíl mezi skupinami (28denní mortalita, délka hospitalizace, propuštění do 28. dne, nutnost zahájení umělé plicní ventilace). Ve skupině léčené empagliflozinem byly dokumentovány 2 případy ketózy bez acidózy, jiné závažné nežádoucí účinky nebyly popsány.

Publikována byla i subanalýza nemocných s covidem-19 z randomizované studie DELIVER, která zahrnovala pacienty se srdečním selháváním se zachovalou až mírně redukovanou ejekční frakcí, kteří byli léčeni dapagliflozinem či placebem. Gliflozin snížil počet kardiovaskulárních úmrtí či epizod srdeční dekompenzace. Nebyly reportovány žádné případy ketoacidózy během 30 dnů od zahájení léčby covidu-19.

Glifloziny u kriticky nemocných

Výše zmíněná studie DARE-19 naznačila potenciální přínos i bezpečnost gliflozinů u kriticky nemocných pacientů. Zatím však existuje minimum studií na toto téma.

V drobné case control studii (20) byl 18 pacientům s T2DM hospitalizovaným na JIP podáván empagliflozin s inzulinem, kontrolní „matchovaná“ skupina byla léčena pouze inzulinem. Při terapii gliflozinem byl zjištěn signifikantní nárůst natremie a chloremie, avšak bez acidobazické poruchy. Četnost hypoglykemie byla shodná v obou skupinách (6 %). V kontrolní skupině byl zjištěn 1 případ DKA, v intervenční skupině se EKA nevyskytla. Četnost akutního selhání ledvin a mortalita se nelišily.

V současnosti probíhá randomizovaná kontrolovaná studie DEFENDER, která se snaží posoudit efekt gliflozinů u obecné popu-

lace pacientů v intenzivní péči s akutní orgánovou dysfunkcí. V každé větvi studie je zařazeno 250 pacientů s akutní orgánovou dysfunkcí a je podáván dapagliflozin 10 mg/den nebo placebo po dobu 14 dnů.

Léčba EKA indukované glifloziny

Pokud je ketoacidóza zjištěna, je nutno ji ihned léčit. Základem je podávání inzulinu a substituce tekutin a elektrolytů. Ústup ketoacidózy se projeví úpravou pH, base excess, anion gap a poklesem ketoláték. U některých pacientů je kromě ketoacidózy současně přítomna i hyperchloremická acidóza (1–2). Dávku inzulinu je nutno volit takovou, aby klesal anion gap. Glykemii k posouzení adekvátnosti dávky inzulinu použít nelze. Studie porovnávající průběh léčby EKA indukované glifloziny a klasické diabetické ketoacidózy u T1DM ukázala, že u gliflozinem indukované EKA glykemie klesá rychleji, je proto redukována dávka inzulinu, čímž vyřešení ketoacidózy trvá déle. Proto je v případě hypoglykemie nutné současně podávat glukózu, ale pokud možno nesnižovat dávku inzulinu, který je nezbytný k potlačení ketogeneze.

Závěr a doporučení pro klinickou praxi

Z uvedené evidence se jak zahájení, tak pokračování podávání gliflozinů za hospitalizace jeví jako bezpečné, pokud nejsou přítomny rizikové faktory rozvoje ketoacidózy, zejména protražované lačnění. V případě intervencí spojených s lačněním, jako např. koloskopie či TAVI v celkové anestezii, či před plánovaným chirurgickým výkonem je vhodné glifloziny 24–72 hodin předem vysadit. U nediabetiků užívajících glifloziny je riziko ketoacidózy minimální. Pokud je u pacienta užívajícího glifloziny zjištěna ketoacidóza, je třeba ji ihned léčit – vysadit gliflozin, podávat inzulin a případně i parenterálně glukózu, aby nebylo nutné snižovat dávku inzulinu. Při suspekci na ketoacidózu, tedy symptomech jako nauzea, zvracení, bolest břicha, žízeň, spavost či dušnost, či při nejasných symptomech u pacienta užívajícího gliflozin je nutné zkontrolovat hladinu ketoláték v krvi či moči a posoudit acidobazickou rovnováhu. Znovunasazení gliflozinů po léčbě ketoacidózy je třeba individuálně zvážit, bezpečné je v případě, že byl identifikován jednorázový odstranitelný rizikový faktor. Klíčové body managementu nechirurgických pacientů užívajících glifloziny shrnuje tabulka 2.

Tab. 2. Zhodnocení a management hospitalizovaného nechirurgického pacienta užívajícího gliflozin

<p>Podávání gliflozinů během hospitalizace</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ pamatovat na možnost euglykemické ketoacidózy u pacienta léčeného gliflozinem ■ zahájit podávání gliflozinů během hospitalizace je bezpečné ■ glifloziny není třeba během hospitalizace vysazovat, pokud nejsou přítomny rizikové faktory ketoacidózy, zejména protražované lačnění ■ v případě intervence spojené s lačněním (např. koloskopie či TAVI v celkové anestezii) je vhodné glifloziny 24–72 hodin před výkonem vysadit
<p>Management euglykemické ketoacidózy</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ stanovit hladinu ketoláték v krvi či moči a posoudit acidobazickou rovnováhu při suspekci na ketoacidózu či při nejasných symptomech u pacienta užívajícího gliflozin ■ ihned léčit zjištěnou ketoacidózu <ul style="list-style-type: none"> ■ vysadit gliflozin ■ podat inzulin i. v. ■ přidat glukózu i. v. při nízké glykemii, ale nesnižovat dávku inzulinu ■ individuálně posoudit znovunasazení gliflozinu po léčbě ketoacidózy

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Podíl autorů:** MS: Veškerá práce na manu skriptu **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Šitina M, Šrámek V. Pathogenesis of euglycemic ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitors. *Anesteziol Intenziv Medicína*. 2024;35(2):98-103. doi:10.36290/aim.2024.018
- Šitina M, Šrámek V. Euglycemic ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors - discussion of case reports. *Anesteziol Intenziv Medicína*. 2024;35(2):116-121. doi:10.36290/aim.2024.019
- Durán-Martínez M, Azriel S, Doulatram-Gamgaram VK, et al. Real-world safety and effectiveness of dapagliflozin in people living with type 1 diabetes in Spain: The Dapa-ON multicenter retrospective study. *Diabetes Metab*. 2024;50(1):101501. doi:10.1016/j.diabet.2023.101501
- Raven LM, Muir CA, Greenfield JR. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor-induced ketoacidosis is unlikely in patients without diabetes. *Med J Aust*. 2023;219(7):293-294. doi:10.5694/mja2.52067
- Umapathysivam MM, Gunton J, Stranks SN, Jesudason D. Euglycemic Ketoacidosis in Two Patients Without Diabetes After Introduction of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Diabetes Care*. 2024;47(1):140-143. doi:10.2337/dc23-1163
- Hayes AG, Raven LM, Viardot A, Kotlyar E, Greenfield JR. SGLT2 Inhibitor-Induced Ketoacidosis in a Patient Without Diabetes. *Diabetes Care*. 2024;47(1):e4-e5. doi:10.2337/dc23-1903
- Seki H, Watanabe H, Yorozu T. Postoperative Ketoacidosis With Hypoglycemia in a Nondiabetic Patient Taking Dapagliflozin for Heart Failure: A Case Report. *AA Pract*. 2022;16(3):e01570. doi:10.1213/XAA.0000000000001570
- Iesaka H, Nomoto H, Atsumi T. Alcoholic Ketoacidosis Manifesting With Hypoglycemia Exacerbated by an SGLT2 Inhibitor in a Nondiabetic Patient. *Mayo Clin Proc*. 2023;98(6):947-948. doi:10.1016/j.mayocp.2023.04.003
- Hamblin PS, Wong R, Ekinici EI, et al. SGLT2 Inhibitors Increase the Risk of Diabetic Ketoacidosis Developing in the Community and During Hospital Admission. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(8):3077-3087. doi:10.1210/je.2019-00139
- Šitina M, Šrámek V. Perioperative management in patients treated with gliflozins. *Anesteziol Intenziv Medicína*. 2024(3). <https://www.aimjournal.cz/getrevsrc.php?identifika-tion=public & mag=aim & raid=253 & type=fin & ver=3>
- Huang CW, Lee JS, Lee MS. Rates of diabetic ketoacidosis with empagliflozin use during hospitalization for acute heart failure. *J Hosp Med*. 2024;19(2):116-119. doi:10.1002/jhm.13268
- Cox ZL, Collins SP, Hernandez GA, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(14):1295-1306. doi:10.1016/j.jacc.2024.02.009
- Kuchay MS, Khatana P, Mishra M, et al. Dapagliflozin for inpatient hyperglycemia in cardiac surgery patients with type 2 diabetes: randomised controlled trial (Dapa-Hospital trial). *Acta Diabetol*. 2023;60(11):1481-1490. doi:10.1007/s00592-023-02138-4
- Moady G, Yakubovich I, Atar S. Safety and Efficacy of Early SGLT2 Inhibitors Initiation in Diabetic Patients Following Acute Myocardial Infarction, a Retrospective Study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2024;29:10742484241252474. doi:10.1177/10742484241252474
- Von Lewinski D, Kolesnik E, Aziz F, et al. Timing of SGLT2i initiation after acute myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):269. doi:10.1186/s12933-023-02000-5
- Singh LG, Ntelis S, Siddiqui T, Seliger SL, Sorkin JD, Spanakis EK. Association of Continued Use of SGLT2 Inhibitors From the Ambulatory to Inpatient Setting With Hospital Outcomes in Patients With Diabetes: A Nationwide Cohort Study. *Diabetes Care*. 2024;47(6):933-940. doi:10.2337/dc23-1129
- Huang W, Whitelaw J, Kishore K, et al. The epidemiology of ketosis and low bicarbonate concentration in inpatients treated with sodium-glucose linked cotransporter inhibitors or dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *J Diabetes Complications*. 2023;37(8):108522. doi:10.1016/j.jdiacomp.2023.108522
- Pérez-Belmonte LM, Sanz-Cánovas J, Millán-Gómez M, et al. Clinical benefits of empagliflozin in very old patients with type 2 diabetes hospitalized for acute heart failure. *J Am Geriatr Soc*. 2022;70(3):862-871. doi:10.1111/jgs.17585
- Abani O, Abbas A, Abbas F, et al. Empagliflozin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(12):905-914. doi:10.1016/S2213-8587(23)00253-X
- Mårtensson J, Bellomo R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in the intensive care unit setting: do we really need sodium increase, especially in sepsis? Reply. *Crit Care Lond Engl*. 2023;27(1):225. doi:10.1186/s13054-023-04513-7