

Studie EASEL byla retrospektivní kohortová analýza efektu gliflozinů ze státních databází USA (Ministerstvo obrany a Vojenský zdravotní systém) (18). 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. Podobné bylo snížení rizika kardiovaskulárních příhod o 33 %. 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.

V USA proběhla studie z reálného světa s empagliflozinem EMPRISE (19), která u 17 539 párů pacientů s podobnými charakteristikami prokázala významný pokles hospitalizací pro srdeční selhání nebo úmrtí o 42 % v široké populaci pacientů s DM 2. typu nově léčených empagliflozinem ve srovnání s pacienty, u nichž byly nově indikovány gliptiny, a to bez ohledu na přítomnost kardiovaskulárního onemocnění.

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 programu CANVAS byl nárůst genitálních infekcí u mužů i žen ($p < 0,001$), jak lze pozorovat i u ostatních SGLT2 inhibitorů.

Výskyt amputace dolních končetin při canagliflozinu byl vyšší u pacientů s aterosklerózou a u těch, kteří již nějakou amputaci prodělali. Ačkoli byly nízké amputace pod kotníkem 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 SGLT-2i. V tomto prohlášení se zároveň uvádí, že vyšší riziko amputací nebylo pozorováno ve studiích s empagliflozinem nebo dapagliflozinem. V později provedené studii s CREDENCE s canagliflozinem (viz níže) již zvýšený výskyt amputací také nebyl popsán.

Podobně jako u ostatních gliflozinů byl ve studii EMPA-REG Outcome pozorován ve spojení s empagliflozinem významně vyšší 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 SGLT-2i se může vzácně vyskytnout diabetická ketoacidóza (DKA), která je nebezpečnou komplikací a na rozdíl od typické DKA známé u pacientů s DM 1. typu se může projevovat atypicky a při jen mírně zvýšené glykemii – označuje se proto jako euglykemická. Riziko DKA 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).

V RWE studii EMPRISE byl pozorován významný, přibližně dvojnásobný výskyt DKA při léčbě empagliflozinem ve srovnání s léčbou gliptiny. Nebyl však pozorován zvýšený výskyt amputací dolních končetin nebo fraktur. Po přechodnou dobu byl schválen a hrazen dapagliflozin v dávce 5 mg u pacientů s DM 1. typu jako adjuvantní léčba k inzulinoterapii. Aktuálně však žádný gliflozin není schválen k léčbě pacientů s DM 1. typu zejména pro vysoké riziko diabetické ketoacidózy. Ačkoliv u některých pacientů s DM 1. typu mohou glifloziny vést k významnému zlepšení kompenzace diabetu, není nyní možné je po pečlivém zvážení prospěchu a rizika používat jinak než off-label.

Glifloziny a léčba srdečního selhání u diabetiků nebo pacientů bez diabetu

Efekt gliflozinů na srdeční selhání u pacientů s diabetem 2. typu byl ve všech třech CVOT studiích podobný. Výsledky s empagliflozinem ukázaly snížení relativního rizika hospitalizací 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.

Glifloziny však mají významný pozitivní vliv na nový rozvoj nebo zhoršení srdečního selhání i u pacientů bez diabetu, což se razantně promítá v klinických doporučeních a praxi.

Studie DAPA-HF

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 snížena 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. Aktuálně probíhá ještě studie DELIVER, která přinese informace o efektech dapagliflozinu u pacientů se srdečním selháním se zachovalou a středně sníženou ejekční frakcí.

Studie EMPERIAL

Výsledky ze studií EMPERIAL (21) (EMPERIAL-Preserved a EMPERIAL-Reduced) neprokázaly superioritu 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.

Studie EMPEROR

S empagliflozinem však proběhly dvě další velké studie EMPEROR (EMPEROR-Reduced a EMPEROR-Preserved) u pacientů se srdečním selháním se sníženou a zachovalou ejekční frakcí.