proLékaře.cz | 4.10.2026

Výsledky štúdie DAPA-CKD v kontexte predchádzajúcich štúdií s gliflozínmi vo vzťahu k chronickému ochoreniu obličiek

DAPA-CKD Study results in the context of preceding studies with gliflozins in the relation to chronic kidney disease

Ivan Tkáč

Excelentný tím pre výskum aterosklerózy (EXTASY), LF UPJŠ v Košiciach

✉ **prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.** | Ivan.Tkac@upjs.sk | www.upjs.sk/vyskum/vedeckovyskumna-cinnost/spickove-timy/extasy-tim/

Doručené do redakcie 29. 03. 2021

Abstrakt
Štúdie kardiovaskulárnej bezpečnosti s gliflozínmi ukázali nielen prínos pri redukcii kardiovaskulárnych ochorení založený hlavne na ich priaznivom efekte na zlyhávanie srdca, ale naznačili aj možný prínos v prevencii progresie chronického ochorenia obličiek u pacientov s diabetom 2. typu. Nakoľko v uvedených štúdiách boli renálne výsledky sledované ako sekundárne, bolo potrebné vykonať štúdie cielené priamo na pacientov s chronickým ochorením obličiek. Prvá takáto štúdia s kanagliflozínom potvrdila prínos tohto preparátu v prevencii progresie chronického ochorenia obličiek u pacientov s diabetickou nefropatiou. Cieľom štúdie DAPA-CKD, v ktorej bol testovaný dapagliflozín, bolo nielen potvrdiť efekt gliflozínov u pacientov s chronickým ochorením obličiek pri diabete, ale aj sledovať, či bude tento efekt prítomný aj u jedincov bez diabetu Štúdia ukázala, že prídatná liečba dapagliflozínom viedla k zníženiu primárneho kompozitného výsledku o 29/1 000 pacient-rokov (PR) a celkovej mortality o 9/1 000 PR. Efekt bol podobný ako u pacientov s diabetom 2. typu, tak aj u pacientov s nediabetickými nefropatiami. Liečba gliflozínmi má navyše aditívny efekt k liečbe inhibítormi systému renín-angiotenzín, ktorá bola doteraz jedinou liečbou overenou medicínou dôkazov v prevencii progresie chronického ochorenia obličiek.

Kľúčové slová: diabetes 2. typu – dapagliflozín – inhibítory SGLT2 – štúdia DAPA-CKD – chronické ochorenie obličiek

Abstract
The studies of cardiovascular safety studies with gliflozins have not only shown a benefit in reducing cardiovascular disease based mainly on their beneficial effect on heart failure, but have also suggested a possible benefit in preventing the progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. As renal outcomes were monitored as a secondary outcome in these studies, it was necessary to conduct studies directly targeting patients with chronic kidney disease. The first such study with canagliflozin confirmed the benefit of this agent in preventing the progression of chronic kidney disease in patients with diabetic nephropathy. The aim of the DAPA-CKD study, which tested dapagliflozin, was not only to confirm the effect of gliflozin in patients with chronic kidney disease in diabetes, but also to observe whether this effect would also be present in subjects without diabetes The study showed that additive treatment with dapagliflozin led to a 29/1 000 patient-years (PR) reduction in the primary composite outcome and a 9/1 000 PR reduction in overall mortality. The effect was similar in both patients with type 2 diabetes and non-diabetic nephropathy. In addition, treatment with gliflozins has an additive effect to treatment with renin-angiotensin system inhibitors, which to date has been the only evidence-based treatment in preventing the progression of chronic kidney disease.

Keywords: chronic kidney disease – DAPA-CKD study – dapagliflozin –SGLT2 inhibitors – type 2 diabetes

proLékaře.cz | 4.10.2026

Gliflozíny v štúdiách kardiovaskulárnej bezpečnosti

Gliflozíny, ktoré účinkujú ako inhibítory sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i) ukázali od svojho uvedenia do klinickej praxe liečby diabetu 2. typu veľký terapeutický potenciál. Regulátormi (Food and Drug Administration a European Medicines Agency) vyžadované štúdie kardiovaskulárnej bezpečnosti dokázali prínos gliflozínov v znížení kompozitného kardiovaskulárneho výsledku (úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, nefatálny infarkt myokardu alebo nefatálna cievna mozgová príhoda) v štúdiách s empagliflozínom [1] a kanagliflozínom [2], resp. kompozitného výsledku hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie alebo kardiovaskulárna mortalita v štúdii s dapagliflozínom [3].

Navyše analýza sekundárnych výsledkov v uvedených štúdiách naznačila prínos gliflozínov v liečbe chronického srdcového zlyhávania a spomalení progresie chronického ochorenia obličiek [1–3]. Tieto hypotézu generujúce výsledky viedli k vykonaniu štúdií špecificky zameraných na pacientov so srdcovým zlyhávaním. Aj v tomto prípade štúdie s dapagliflozínom [4] a empagliflozínom [5] potvrdili priaznivý efekt gliflozínov na srdcové zlyhávanie so zníženou ejekčnou frakciou, a to nielen u pacientov s diabetom 2. typu, ale aj u pacientov bez diabetu. Efekt gliflozínov na progresiu chronického ochorenia obličiek v 5 štúdiách kardiovaskulárnej bezpečnosti je uvedený v tab. 1. Kompozitný obličkový výsledok bol v štúdiách s empagliflozínom, kanagliflozínom a dapagliflozínom znížený signifikantne, pričom zníženie relatívneho rizika sa pohybovalo v rozmedzí 40 %–47 %. Tomu zodpovedalo zníženie absolútneho rizika v rozmedzí 3,3–5,2/1 000 pacient-rokov (PR) [1–3]. Podobný trend, i keď bez signifikantnej redukcie kompozitného obličkového výsledku bol pozorovaný v štúdiách s ertugliflozínom [6] a sotagliflozínom [7]. V štúdiách kardiovaskulárnej bezpečnosti boli renálne výsledky definované iba ako hypotézu generujúce sekundárne ciele.

Efekt gliflozínov u pacientov s chronickým ochorením obličiek

Prvá štúdia, ktorá si dala za cieľ priamo odpovedať na otázku, či kanagliflozín zníži ukazovatele progresie chronického ochorenia obličiek bola publikovaná v roku 2019 pod názvom CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) [8]. V tejto štúdii viedla prídavná liečba kanagliflozínom v porovnaní s placebom k signifikantnému zníženiu primárneho kompozitného renálneho výsledku o 18/1 000 PR. Bola pozorovaná tiež signifikantná redukcia súčastí primárneho výsledku, a to zdvojenia hladiny sérového kreatinínu o 13/1 000 PR, progresie do terminálneho štádia chronického ochorenia obličiek o 9/1 000 PR a kardiovaskulárnej mortality o 5/1 000 PR [8].

Výsledky štúdie Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) boli publikované v septembri 2020. Medián trvania štúdie bol 2,4 roka. Do štúdie bolo randomizovaných celkovo 4 304 jedincov s chronickým ochorením obličiek na liečbu dapagliflozínom 10 mg alebo placebom. Obličkové postihnutie bolo definované na základe vypočítanej glomerulárnej filtrácie (eGFR) v rozmedzí 25–75 ml/min/1,73 m^2 povrchu tela a súčasne pomeru albumín/kreatinín v moči v rozmedzí 200–5 000 mg/g (26–565 mg/mmol). Na rozdiel od štúdie CREDENCE, do ktorej boli zaradení iba diabetici, do štúdie DAPA-CKD bola zaradená približne 1 tretina pacientov bez diabetu. Priemerný vek zaradených jedincov bol 62 rokov a ženy predstavovali 33 % študijnej populácie. Priemerné hodnoty eGFR boli 43 ml/min/1,73 m^2 a medián pomeru albumín/kreatinín v moči bol 950 mg/g (107 mg/mmol). 37 % pacientov malo v anamnéze kardiovaskulárne ochorenie a 99 % chorých užívalo pred začatím štúdie inhibítor ACE, alebo sartan [9].

Hlavné výsledky štúdie DAPA-CKD sú v tab. 2. Primárny kardiorenálny výsledok bol definovaný ako pokles eGFR aspoň o 50 %, progresia do terminálneho štádia chronického ochorenia obličiek, alebo úmrtie z renálnych

Tab. 1 | Efekt inhibítorov SGLT2 na kompozitný renálny výsledok* vyjadrujúci progresiu chronického ochorenia obličiek v štúdiách kardiovaskulárnej bezpečnosti

liek štúdia	placebo incidencia/1 000 PR	gliflozín incidencia/1 000 PR	zmena absolútneho rizika/1 000 PR	HR (95 % CI)
empagliflozín EMPAREG-OUTCOME	11,5	6,3	-5,2	0,54 (0,40–0,75)
kanagliflozín CANVAS Program	9,0	5,5	-3,5	0,60 (0,47–0,77)
dapagliflozín DECLARE-TIMI58	7,0	3,7	-3,3	0,53 (0,43–0,66)
ertugliflozín VERTIS-CV	12,0	9,0	-3,0	0,81 (0,63–1,04)
sotagliflozín SCORED	7,0	5,0	-2,0	0,71 (0,46–1,08)

CI – confidence interval/konfidenčný interval (pravá strana 95 % CI <1,0 znamená štatisticky významné zníženie) **HR** – hazard ratio/pomer rizík
PR – pacientoroky

*Kompozitný renálny výsledok sa mierne líšil v jednotlivých štúdiách. Zahrňoval progresiu do terminálneho štádia zlyhania obličiek s potrebou dialyzačnej alebo transplantačnej liečby, výrazné zníženie glomerulárnej filtrácie (definícia sa mohla mierne líšiť) a v niektorých štúdiách aj úmrtie z renálnych príčin.

proLékaře.cz | 4.10.2026

alebo kardiovaskulárnych príčin. Incidencia primárneho výsledku v placebovej skupine bola o niečo vyššia ako v štúdii CREDENCE (75 vs 61/1 000 PR). To pravdepodobne súvisí s faktom, že do štúdie DAPA-HF boli zaradení pacienti v pokročilejšom štádiu ochorenia obličiek s nižšou priemernou eGFR ako v štúdii CREDENCE (43 vs 56 ml/min/1,73 m^2) [8,9].

V DAPA-CKD bolo pozorované signifikantné zníženie incidencie primárneho výsledku o 29/1 000 PR, poklesu eGFR o ≥ 50 % o 22/1 000 PR, progresie do terminálneho štádia chronického ochorenia obličiek o 13/1 000 PR a celkovej mortality o 9/1 000 PR. Z nežiaducich účinkov liečby bola pri liečbe dapagliflozínom v porovnaní s placebom signifikantne častejšie hypovolémia (5,9 % vs 4,2 %; p = 0,01). I keď väčšina ukazovateľov redukcie bola v štúdii DAPA-CKD numericky väčšia ako v štúdii CREDENCE, nepriame porovnanie týchto dvoch štúdií je problematické, nakoľko v štúdii DAPA-CKD bolo vyššie bazálne riziko populácie vyjadrené incidenciou príhod v placebovej skupine. Bazálne riziko koreluje so znížením absolútneho rizika, ale nie relatívneho rizika, v jednotlivých štúdiách s inhibítormi SGLT2 a agonistami GLP1-receptorov [10].

Na druhej strane dizajn týchto dvoch štúdií bol natoľko podobný, že je legitímne vykonať ich metaanalýzu, výsledky ktorej sú uvedené v tab. 3. Táto ukazuje, že ako indikátory progresie renálneho ochorenia, tak aj celková a kardiovaskulárna mortalita sú znížené pri liečbe pacientov s chronickou obličkovou chorobou týmito dvomi preparátmi. Prídavným prínosom výsledkov štúdie DAPA-CKD v porovnaní s predchádzajúcimi štúdiami sú mohutná redukcia primárneho výsledku o 29/1 000 PR, ako aj signifikantá redukcia celkovej mortality o 9/1 000 PR. Výsledky u pacientov s diabetickou nefropatiou a u pacientov s inými chronickými ochoreniami obličiek boli konzistentné, a teda poukazujúce na možné uplatnenie gliflozínov aj v liečbe obličkových ochorení nesúvisiacich s diabetom, ako napr. chronická glomerulonefritída [11]. Navyše štúdia potvrdila aditívny efekt pridania SGLT2i k predchádzajúcej liečbe inhibítorom systému renín-angiotenzín, nakoľko mechanizmy ich účinkov sú komplementárne. Kým inhibítory systému renín angiotenzín znižujú glomerulárny tlak prostredníctvom vazodilatácie vas efferens, inhibítory SGLT2 pôsobia v glomeruloch prostredníctvom vazokonstrikcie vas afferens [12]. Kým v krátkodobých štúdiách kardiovaskulárnej bezpečnosti sa prínos SGLT2i vo vzťahu k mortalite dá vysvetliť hlavne ich efektom na srdcové zlyhávanie, dlhodobejšie podávanie gliflozínov môže ovplyvniť priaznivo kardiovaskulárnu aj renálnu mortalitu tiež svojím efektom na spomalenie progresie chronického ochorenia obličiek.

Tab. 2 | Najdôležitejšie výsledky štúdie DAPA-CKD

výsledok	**placebo** incidencia/1 000 PR	**dapagliflozín** incidencia/1 000 PR	**zmena** absolútneho rizika/1 000 PR	**HR** (95 % CI)
primárny renálny výsledok*	75	46	-29	0,61 (0,51–0,72)
pokles eGFR o ≥ 50 %	48	26	-22	0,53 (0,42–0,67)
terminálne ochorenie obličiek	38	25	-13	0,64 (0,50–0,82)
kardiovaskulárna mortalita	17	14	-3	0,81 (0,58–1,12)
celková mortalita	31	22	-9	0,69 (0,53–0,88)

CI – confidence interval/konfidenčný interval (pravá strana 95 % CI <1,0 znamená štatisticky významné zníženie) **eGFR** – estimated Glomerular Filtration Rate/vypočítaná glomerulárna filtrácia **HR** – hazard ratio/pomer rizík **PR** – pacientoroky

*Pretrvávajúci pokles eGFR aspoň o 50 %, progresia do terminálneho štádia ochorenia obličiek, úmrtie z renálnych alebo kardiovaskulárnych príčin.

Tab. 3 | Meta-analýza najdôležitejších výsledkov štúdií CREDENCE (kanagliflozín) a DAPA-CKD (dapagliflozín)

výsledky	**pomer rizík** (HR)	**95 % CI**	**p**
primárny kompozitný renálny výsledok*	0,68	0,60–0,76	< 0,0001
2-násobné zvýšenie kreatinínu alebo pokles eGFR o ≥ 50 %	0,59	0,51–0,69	< 0,0001
terminálne štádium zlyhania obličiek	0,69	0,58–0,82	< 0,0001
kardiovaskulárna mortalita	0,79	0,65–0,97	0,023
celková mortalita	0,80	0,69–0,94	0,006

CI – confidence interval/konfidenčný interval (pravá strana 95 % CI <1,0 znamená štatisticky významné zníženie) **eGFR** – estimated Glomerular Filtration Rate/vypočítaná glomerulárna filtrácia **HR** – hazard ratio/pomer rizík

*Pretrvávajúci pokles eGFR aspoň o 50 % (DAPA-CKD) alebo zdvojnásobenie sérového kreatinínu (CREDENCE), progresia do terminálneho štádia ochorenia obličiek, alebo úmrtie z renálnych alebo kardiovaskulárnych príčin.

proLékaře.cz | 4.10.2026

Informácia o grantovej podpore a potencionálnom konflikte záujmov

Publikácia tohto článku bola podporená grantom VEGA 1/0183/2020. IT obdržal za posledné tri roky honoráre za prednášky a konzultácie od spoločností Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Mundipharma a Novo Nordisk.

Literatúra

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1056/NEJMoa1504720>.

2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017; 377(7): 644–657. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1056/NEJMoa1611925>.

3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019; 380(4): 347–357. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1056/NEJMoa1812389>.

4. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019; 381(21): 1995–2008. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1056/NEJMoa1911303>.

5. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med 2020; 383(15): 1413–1424. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1056/NEJMoa2022190>.

6. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. New Engl J Med 2020; 383(15): 1425–1435. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1056/NEJMoa2004967>.

7. Bhatt DL, Szarek L, Pitt B et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med 2021; 384(2): 129–139. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1056/NEJMoa2030186>.

8. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. [CREDENCE Trial Investigators]. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2019; 380(24): 2295–2306. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1056/NEJMoa1811744>.

9. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2020; 383(15): 1436–1446. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1056/NEJMoa2024816>.

10. Ferrannini E, Rosenstock J. Clinical translation of cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes: Is there more or is there less than meets the eye? Diabetes Care 2021; 44(3): 641–646. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.2337/dc20–0913>.

11. Wheeler DC, Stefánsson B, Jongs N et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2021; 9(1): 22–31. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/S2213–8587(20)30369–7>.

12. Cherney DZ, Odutayo A, Aronson R et al. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition and cardiorenal protection. J Am Coll Cardiol 2019; 74(20): 2511–2524. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.022>.