

cidóza u 0,25 % pacientů léčených glifloziny oproti 0,14 % pacientů v placebové větvi. Rozdíl je sice signifikantní, ale dodatečné riziko ketoacidózy v důsledku užívání gliflozinů je velmi nízké, zhruba 1 případ na 1 000 pacientů za rok. Ve srovnání s gliptiny, DPP4 inhibitory, je dlouhodobé riziko EKA při podávání gliflozinů trojnásobné [12]. Některé metaanalýzy randomizovaných studií však zvýšenou četnost EKA při podávání gliflozinů neprokázaly [13–15]. Studie uvedené v Tab. 1 zahrnovaly pacienty s diabetem 2. typu i nediabetiky, diabetici 1. typu byli vyloučeni. Ketoacidózy se v těchto studiích vyskytly pouze u pacientů s diabetem 2. typu.

## Riziko perioperační euglykemické ketoacidózy

Neexistují žádné prospektivní studie, které by cíleně hodnotily výskyt ketoacidóz v perioperačním období či obecně za hospitalizace. Informace poskytuje pouze množství kazuistik, kazuistických sérií a několik retrospektivních studií [4].

Mehta [29] retrospektivně sledoval rozvoj EKA v perioperačním období po 2 183 operačních výkonech u 1 307 pacientů léčených glifloziny. EKA se vyskytla ve 3 z 1 726 plánovaných výkonů (0,17 %) a v 5 ze 457 urgentních výkonů (1,1 %). Před většinou plánovaných výkonů byly glifloziny vysazeny. U 2 ze 3 plánovaných výkonů, kde se vyskytla EKA, však neproběhla předoperační konzultace a glifloziny nebyly vysazeny.

Jiná retrospektivní studie [30] analyzovala pacienty s diabetem 2. typu, kteří užívali nějaké perorální antidiabetikum, podstoupili elektivní operační výkon a byli poté přijati na JIP. Část pacientů užívala glifloziny. Tyto byly vysazeny 24 hodin před operací. Autoři zjistili trojnásobnou četnost (23 % vs. 8 %) alespoň lehké euglykemické metabolické acidózy ( $\text{pH} < 7,3$ ,  $\text{AG} > 12$ ,  $\text{Glc} < 14$ ) během pobytu na JIP u pacientů užívajících glifloziny. Ve studii nebyly měřeny ketolátky, nemuselo se proto nutně jednat o ketoacidózu, avšak laktát se mezi oběma skupinami nelišil.

Představu kauzálního vztahu gliflozinů s perioperační acidózou podporuje i další retrospektivní studie [31], kde autoři studovali závislost mezi časem od vysazení gliflozinů do operace a nejvyšším anion gap v nultém a prvním perioperačním dni. I po eliminaci vlivu laktátu zjistili, že hloubka acidózy roste s klesající dobou vysazení gliflozinů.

Zajímavý byl výsledek studie Hamblina [32]. Retrospektivně analyzoval 162 případů ketoacidóz u pacientů s diabetem 2. typu, kteří byli v několika nemocnicích 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 (OR 37). Je zajímavé, 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 ketoacidóza povětšinou rozvinula již před hospitalizací.

## Riziko euglykemické ketoacidózy u hospitalizovaných interních pacientů

Nízkému riziku rozvoje euglykemické ketoacidózy u hospitalizovaných interních pacientů odpovídá i zjištění prospektivní randomizované studie DARE-19 [33]. Pacientům s prokázanou covidovou pneumonií, přítomným alespoň jedním kardiovaskulárním rizikovým faktorem a dávkou kyslíku do 5 l/min byly od přijetí randomizovaně podávány dapagliflozin nebo placebo (625 pacientů v každé větvi). Podávání gliflozinu pokračovalo cestou NGS i po případném přijetí na JIP a při umělé plicní ventilaci. Diabetes 2. typu se vyskytoval u 50 % pacientů v obou větvích. Během 30 dnů od zařazení do studie nebylo zjištěno signifikantně více případů EKA v gliflozinové skupině (2 vs. 0 případů). Naopak však bylo patrné zhruba 20 % snížení relativního rizika úmrtí i respirační, kardiovaskulární či renální dekompenzace. Snížení rizika však nebylo signifikantní ( $p = 0,17$ ) pro poměrně malý rozsah a nízkou sílu studie.

## Perioperační management

Z popsané evidence je pravděpodobné, že jisté riziko perioperační ketoacidózy v důsledku užívání gliflozinů skutečně existuje, výjimečně i s fatálním průběhem [34]. Proto řada odborných společností doporučuje vysazení gliflozinů v perioperačním období [35–39]. Neexistují však žádné prospektivní studie, které by vysazení či ponechání gliflozinů porovnávaly. Vzhledem k rostoucímu počtu studií prokazujících různé benefity gliflozinů, a to i poměrně časně po jejich nasazení [23, 28, 33], je možné, že bude v budoucnosti doporučení vysazovat glifloziny přehodnoceno, protože se prokáže převaha výhod ponechání gliflozinů nad zvýšeným rizikem ketoacidózy [40].

Poněvadž prakticky neexistují studie, které by perioperační riziko EKA hodnotily ve vztahu k rozsahu operačního výkonu, doporučují ojedinělá dostupná guidelines vesměs konzervativní postup s vysazením gliflozinů 3–4 dny před operací [35–39, 41–43]. Některá guidelines akceptují kratší dobu vysazení gliflozinů v případě drobných operačních výkonů bez výraznějšího lačnění [4, 44, 45]. S přihlédnutím k doporučením několika odborných společností a studiím uvedeným v předchozích částech navrhuje následující perioperační management pacientů léčených glifloziny (Obr. 1).

## Rozsáhlé elektivní operační výkony

Glifloziny by měly být vysazeny 3–4 dny před operací [35] a znovu nasazeny až při spolehlivém obnovení normálního perorálního příjmu a klinické stabilitě stavu, případně při propuštění. Pokud před operací vysazeny nebyly, je vhodné operaci odložit. Pokud odklad není možný, pak je postup shodný s postupem při urgentní operaci (viz níže). V individuálních případech je pro rozhodnutí o odložení operace vhodné zohlednit rozsah plánované operace a přítomnost rizikových faktorů rozvoje EKA, jako jsou délka výkonu  $> 1$  hod, operace v celkové anestezii, očekávaná doba lačnění  $> 12$  hod, vyšší dlouhodobá glykemie nebo glykovaný hemoglobin, chronická léčba inzulinem a signifikantní komorbidita [39].

Doba vysazení 3–4 dny přibližně odpovídá 5 poločasům eliminace gliflozinů [46]. Hiroyuki [47] analyzoval 99 publikovaných případů