Původní sdělení | Original research article

Přehled neinzulinové antidiabetické farmakoterapie u osob se srdečním selháním a diabetes mellitus v České republice v roce 2018

(Review of non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with heart failure and diabetes mellitus in the Czech Republic in 2018)

Marek Vícha[a], Tomáš Skála[a], Klára Benešová[b,c], Ladislav Dušek[b,c], Jakub Flašík[a], Luděk Pavlů[a], Štěpán Hudec[a], Miloš Táborský[a]

[a] *I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc*
[b] *Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha*
[c] *Institut biostatistiky a analýz Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno*

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:
Vložen do systému: 21. 7. 2021
Přijat: 21. 8. 2021
Dostupný online: 20. 1. 2022

Klíčová slova:
Česká republika
Diabetes mellitus
Farmakoterapie
Národní registr hrazených zdravotních služeb
Srdeční selhání

SOUHRN

Cíl: Retrospektivní observační analýza neinzulinové antidiabetické farmakoterapie hlášené do Národního registru hrazených zdravotních služeb (NRHZS) v České republice (ČR) u pacientů se srdečním selháním (SS) a současně s diabetes mellitus (DM) v roce 2018.
Metodika: Přehled vybrané neinzulinové terapie z dat NRHZS u 88 749 osob se společně vedenou diagnózou srdečního selhání (I50.x) a diabetes mellitus (E10–E14) na základě klasifikace MKN-10 a vykázaného ATC kódu léčiva.
Výsledky: V roce 2018 bylo 117 265 osob vedeno současně s diagnózou SS a DM. Alespoň jedno antidiabetikum (inzulinové či neinzulinové) bylo vykázáno u 88 749 pacientů (75,7 % z prevalence SS a DM). Z neinzulinové farmakoterapie byl dominantně zastoupen metformin (souhrnně 45,6 %). Ve fixní kombinaci s metforminem převažovaly inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4) v 5,4 %, o něco méně inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) v 1,5 %. Druhé nejvyšší zastoupení v analýze měly deriváty sulfunylurey, konkrétně gliclazid (10,3 %) a glimepirid (9,0 %), následované inhibitory DPP-4, především linagliptinem (6,8 %). Mezi inhibitory SGLT2 převažoval empagliflozin (1,8 %) a dapagliflozin (0,8 %). Samostatně subkutánně aplikované agonisty receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1) užívalo 0,7 % osob z prevalence SS a DM, ve fixní kombinaci s inzulinem (degludec-liraglutid) 1,1 % a glargin-lixisenatid 0,1 %.
Závěr: Obdobně jako v jiných zahraničních registrech byl v roce 2018 nejčastěji užívaným perorálním antidiabetikem u osob se SS a DM metformin. Výrazné postavení si i nadále drží deriváty sulfonylurey, a to i přes absenci morbiditně-mortalitního benefitu u srdečního selhání. S příchodem velkých randomizovaných studií a registrací nových molekul lze předpokládat rostoucí význam inhibitorů SGLT2 a agonistů receptoru pro GLP-1 u osob ve vysokém kardiovaskulárním riziku.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Aim: Retrospective observational analysis of non-insulin antidiabetic pharmacotherapy reported to the National Register of Paid Health Services (NRHHS) in the Czech Republic (CR) in patients with heart failure (HF) and concomitant diabetes mellitus (DM) in 2018.
Methods: Individuals with a comorbid diagnosis of heart failure (I50.x) and diabetes mellitus (E10–E14) based on ICD-10 classification and reported ATC drug code.
Results: In 2018, 117,265 people were diagnosed with both HF and DM. At least one antidiabetic drug (insulin or non-insulin) was reported in 88 749 patients (75.7% of the prevalence of HF and DM). Metformin was the dominant non-insulin drug therapy (45.6% overall). In fixed combination with metformin, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (DPP-4 inhibitors) predominated in 5.4%, slightly less sodium-glucose transporter 2 inhibitors (SGLT-2 inhibitors) in 1.5%. Sulphonylurea derivatives, namely gliclazide (10.3%) and glimepiride

Adresa pro korespondenci: MUDr. Marek Vícha, I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: marekvicha@gmail.com
DOI: 10.33678/cor.2021.103

Tento článek prosím citujte takto: Vícha M, Skála T, Benešová K, et al. Přehled neinzulinové antidiabetické farmakoterapie u osob se srdečním selháním a diabetes mellitus v České republice v roce 2018. Cor Vasa 2022;64:20–24.

020_024_Puvodni sdeleni_Vicha.indd 20 15/02/2022 9:48:51

Keywords:
Czech Republic
Diabetes mellitus
Heart failure
National Register of Paid Health Services
Pharmacotherapy

(9.0%), had the second highest representation in the analysis, followed by DPP-4 inhibitors, mainly linagliptin (6.8%). Among the SGLT-2 inhibitors, empagliflozin (1.8%) and dapagliflozin (0.8%) predominated. Subcutaneously administered glucagon-like polypeptide 1 receptor agonists (GLP-1 agonists) alone were used by 0.7% of the prevalent HF and DM subjects, in fixed combination with insulin (degludec-liraglutide) by 1.1% and glargine-lixisenatide by 0.1%.

Conclusion: The most commonly used oral antidiabetic drug in people with HF and DM in 2018 was metformin, similarly as in other foreign registries. Sulfonylurea derivatives continue to hold an important position, despite the absence of benefits on mortality, or morbidity in heart failure patients.

With the advent of large randomized trials and registration of new molecules, the importance of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 agonists is increasing in persons at high cardiovascular risk.

Úvod

Srdeční selhání a diabetes mellitus patří mezi civilizační onemocnění s rostoucí prevalencí. Je důležité dosáhnout účinné prevence, ale současně i efektivní léčebné strategie pro rostoucí zátěž na zdravotnický systém při stále se zvyšující délce života.

V roce 2017 se celosvětově prevalence SS odhadovala na 64,34 milionu osob (tj. 8,52/1 000 obyvatel). Ekonomické náklady na léčbu přesahují 340 miliard amerických dolarů (USD). Nejčastější etiologií je i nadále ve 40 % ischemická choroba srdeční (ICHS).[1]

Ještě výraznější růst je pozorován u DM, kdy některou z jeho forem mělo v roce 2019 ve světě přibližně 463 milionu lidí, to odpovídá 1 z 11 dospělých ve věku 20–79 let. Asi polovina o své nemoci neví. Léčebné výdaje dosahují 760 miliard USD, to odpovídá asi 10 % všech vynaložených nákladů do zdravotnictví. Při současném trendu odhaduje Mezinárodní diabetologická federace (International Diabetes Federation, IDF) do roku 2045 růst nemocných až o 51 %, celkem tedy 700 milionů osob s DM.[2]

Obě entitity, jak SS i DM, se velmi často vyskytují společně, vzájemně se podmiňují a jedna významně zhoršuje prognózu druhé. Observační studie uvádějí dvoj- až čtyřnásobně vyšší riziko vzniku SS u diabetiků ve srovnání s nediabetickou populací. To zároveň signifikantně roste s hodnotou glykovaného hemoglobinu A_{1c} (HbA_{1c}). Udává se, že při 1% vzestupu stoupá riziko o 8 % až 36 %.[3] Mezi další rizikové faktory patří věk, zvýšený index tělesné hmotnosti (BMI), arteriální hypertenze nebo ICHS, které se obvykle sdružují.[4] I přes to, že od první aplikace inzulinu v humánní medicíně uplyne 100 let, teprve v poslední dekádě se objevují nové molekuly v léčbě diabetu, které využívají společných patofyziologických znalostí a principů o srdečním selhání a současně mají evidenci o redukci mortality a morbidity této skupiny nemocných.[5] V roce 2019 stály nové poznatky u zrodu doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro léčbu diabetu u osob s kardiovaskulárním onemocněním (2019) i evropské doporučené postupy pro pacienty se srdečním selháním v roce 2021.[6]

Materiál a metodika

Byla provedena retrospektivní analýza výzkumné databáze Národního registru hrazených zdravotních služeb (NRHZS) u osob se společnou diagnózou srdečního selhání a diabetes mellitus. Sledovaná kohorta byla identifikována současně vedeným kódem pro srdeční selhání (I50.x) a diabetes mellitus (E10–E14) na základě platné Mezinárodní statistické klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů (MKN-10). Neinzulinová terapie byla zjištěna vykázáním konkrétního příslušného ATC kódu (Anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace léčiv) uvedeného v tabulce 1. Každá sledovaná osoba mohla mít v daném roce hodnoceno více různých ATC kódů, ale sama byla započtena pouze jednou.

Výsledky

V roce 2018 bylo v České republice vedeno celkem 285 745 osob s diagnózou SS, z toho 117 265 se současně vedenou diagnózou SS a DM (tj. 41,0 %). Alespoň jedno antidiabetikum (inzulinové či neinzulinové) bylo vykázáno u celkem 88 749 (75,7 %) pacientů.

Z neinzulinových antidiabetik měl samostatně nejvyšší zastoupení metformin (38,3 %), který i v případě jeho fixních kombinací dosáhl souhrnně 45,6 %, a to především v kombinaci s inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4) (5,4 %), o něco méně ve fixní kombinaci s inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) (1,5 %). Výrazné zastoupení měly dva deriváty sulfunylurey, konkrétně gliclazid (10,3 %) a glimepirid (9,0 %). Následovaly inhibitory DPP-4, vedené primárně linagliptinem (6,8 %). Nejčastěji samostatně zastoupenými inhibitory SGLT2 byly empagliflozin (1,8 %) a dapagliflozin (0,8 %), zatímco subkutánně aplikované agonisty receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1) (bez fixní kombinace s inzulinem) užívalo 0,7 %. Konkrétně hodnocené zástupce jednotlivých tříd uvádí tabulka 1.

Diskuse

Terapie srdečního selhání a přidruženého diabetes mellitus zahrnuje farmakologickou a nefarmakologickou léčbu. Již ve fázi prediabetu je riziko rozvoje SS vyšší o 20–40 %, navíc mortalita v důsledku akutní dekompenzace SS je u osob s manifestním DM o 50–90 % vyšší.

Je proto vždy vhodné edukovat pacienty o změně životního stylu, redukci hmotnosti, jakožto i léčbě přidružených onemocnění, typicky dyslipidemie nebo arteriální hypertenze.[7] Primárním cílem terapie osob se SS a DM je snížení celkové mortality a morbidity při dosažení cílových hodnot glykemie a HbA_{1c} (< 7 % nebo 53 mmol/mol). Důraz je zvláště kladen na prevenci hypoglykemie a přednostně užití léčiv s prokázaným kardiovaskulárním (KV) benefitem (inhibitory SGLT2 či agonisté receptoru pro GLP-1). Algoritmus léčby osob se SS a DM by měl

Tabulka 1 – Přehled analyzované neinzulinové farmakoterapie

ATC	Název	Počet	% osob
A10BA02	Metformin	44 901	38,3 %
A10BB01	Glibenclamid	447	0,4 %
A10BB07	Glipizid	388	0,3 %
A10BB08	Gliquidon	3 620	3,1 %
A10BB09	Gliclazid	12 084	10,3 %
A10BB12	Glimepirid	10 585	9,0 %
A10BD02	Metformin a glimenclamid	206	0,2 %
A10BD05	Metformin a pioglitazon	176	0,2 %
A10BD07	Metformin a sitagliptin	2 262	1,9 %
A10BD08	Metformin a vildagliptin	2 172	1,9 %
A10BD09	Pioglitazon a alogliptin	5	0,0 %
A10BD10	Metformin a saxagliptin	59	0,1 %
A10BD11	Metformin a linagliptin	898	0,8 %
A10BD13	Metformin a alogliptin	830	0,7 %
A10BD15	Metformin a dapagliflozin	469	0,4 %
A10BD16	Metformin a canagliflozin	66	0,1 %
A10BD20	Metformin a empagliflozin	1 139	1,0 %
A10BF01	Akarbóza	372	0,3 %
A10BG03	Pioglitazon	1 643	1,4 %
A10BH01	Sitagliptin	2 347	2,0 %
A10BH02	Vildagliptin	1 411	1,2 %
A10BH03	Saxagliptin	93	0,1 %
A10BH04	Alogliptin	1 169	1,0 %
A10BH05	Linagliptin	7 985	6,8 %
A10BJ01	Exenatid	68	0,1 %
A10BJ02	Liraglutid	442	0,4 %
A10BJ03	Lixisenatid	42	0,0 %
A10BJ05	Dulaglutid	279	0,2 %
A10BK01	Dapagliflozin	958	0,8 %
A10BK02	Canagliflozin	241	0,2 %
A10BK03	Empagliflozin	2 146	1,8 %
A10BX02	Repaglinid	1 632	1,4 %
A10AE54	*Glargin a lixisenatid*	151	0,1 %
A10AE56	*Degludec a liraglutid*	1 235	1,1 %

optimálně zahrnovat užití inhibitorů SGLT2, konkrétně empagliflozinu, canagliflozinu či dapagliflozinu, jako léků první volby, které mají nejvyšší klinickou evidenci. Naopak saxagliptin, pioglitazon a rosiglitazon (není v ČR registrovaný) mohou zvyšovat riziko vzniku nebo progrese SS, a nejsou proto v terapii doporučeny.[6]

Metformin

V naší analýze byl nejvíce zastoupený metformin, který užívalo 38,3 % pacientů (45,6 % včetně fixních kombinací). Pro srovnání v rozsáhlém americkém ambulantním registru Diabetes Collaborative Registry (DCR) byl zastoupen v 57,8 %.[8] Metformin je dlouhodobě lékem první volby u převážné části diabetiků 2. typu (T2DM) s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) > 30 ml/min/1,73 m^2. Naopak by měl být vysazen při akutních stavech sdružených s laktátovou acidózou, jako je např. distribuční nebo kardiogenní šok.[3] Všeobecně je považován za bezpečný lék, s nízkým rizikem hypoglykemie, dobrou adherencí, neutrálním efektem na hmotnostní přírůstek a příznivou cenou. Ve srovnání s deriváty sulfunylurey (deriváty SU), které byly druhé nejčastěji zastoupené, dosáhl nižšího rizika hospitalizace pro SS (12,4 proti 8,9 události/1 000 osob ročně).[9] Dokonce se jeví jako bezpečný i u o osob s pokročilým srdečním selháním (ejekční frakce levé komory [EF LK] < 40 %) a funkční třídou NYHA (New York Heart Association) III–IV. Metformin je asociován se snížením celkové mortality, redukcí hospitalizací pro SS, a to bez zvýšení rizika vzniku laktátové acidózy, pro kterou byl do roku 2006 kontraindikován u osob se srdečním selháním.[10]

Deriváty sulfonylurey

Druhou nejvíce zastoupenou skupinou v našem registru byly deriváty sulfonylurey i přes to, že se nejedná o vhodná antidiabetika s prokázaným benefitem u SS. Data o jejich bezpečnosti jsou relativně nekonzistentní.[6] Celkově tvořily 23,1 % (36,5 % v DCR). Mezi potenciální rizika spojená s užíváním derivátů sulfonylurey patří rozvoj závažné hypoglykemie a hmotnostní přírůstek, proto se od jejich užívání ustupuje. I nadále však patří mezi nejčastěji předepisovaná neinzulinová antidiabetika druhé volby, případně první volby při intoleranci metforminu u osob s T2DM.[11]

Inhibitory dipeptidyl peptidázy 4

Předně zastoupeným inhibitorem DPP-4 byl linagliptin, který dosáhl 7,6 % (včetně fixních kombinací s metforminem). Jeho dobrou snášenlivost a KV bezpečnost (bez prokázaného zvýšení rizika SS) přinesla studie CARMELINA.[12] Bezpečný byl i sitagliptin ve studii TECOS.[13]

U alogliptinu (1,7 %) byl pozorován malý (nesignifikantní) trend ke zvýšení rizika hospitalizace pro SS.[14] Saxagliptin (0,2 %) byl ve studii SAVOR-TIMI 53 asociován se zvýšeným rizikem hospitalizace pro SS. Další informace o bezpečnosti saxagliptinu přinese studie MEASURE-HF.[6,15]

Thiazolidindiony

U nás registrovaný pouze pioglitazon (1,6 %) patří mezi látky s obávaným rizikem retence tekutin, hmotnostním přírůstkem a nebezpečím progrese SS. Je proto zcela nevhodný k terapii SS a DM, navíc byl pozorován jeho možný vztah ke karcinomu močového měchýře.[6,16]

Agonisté receptoru pro GLP-1

Patří mezi vhodná antidiabetika pro pacienty s prokázaným KV rizikem, ať už v monoterapii, nebo v kombinaci s metforminem. V retrospektivní analýze je užívalo jen

0,7 % osob s prevalencí SS a DM, o něco více byly zastoupeny ve fixní kombinaci s analogem inzulinu (degludec-liraglutid) v 1,1 %.

Pro jejich prokázaný účinek na redukci KV rizika jsou vhodné pro osoby s T2DM a kardiovaskulárním onemocněním (KVO) či s vysokým KV rizikem. Samotný vliv na SS se zdá být neutrální. Výhodou je nízké riziko hypoglykemie a snížení apetitu vedoucí k redukci hmotnosti. Subkutánně podávaný semaglutid (1× týdně 2,4 mg) vedl ve studii STEP-4 po 68 týdnech k celkové redukci hmotnosti o 17,4 %, na základě čehož získal v červnu loňského roku od Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) schválení k terapii obezity u osob s alespoň jedním přidruženým onemocněním (arteriální hypertenze, T2DM, dyslipidemie).[6,17] Nespornou výhodou terapie agonisty receptoru pro GLP-1 je jejich možnost podávání u pokročilého renálního selhání, které je často přítomno v rámci diabetického postižení ledvin.

Inhibitory SGLT2

Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 patří mezi průlomová léčiva v terapii SS a DM. Jedná se o první skupinu neinzulinových antidiabetik, která významně redukují riziko hospitalizace pro SS u osob s DM. Principem působení je (na inzulinu nezávislé) zvýšení vylučování glukózy do moči, současně lehký diuretický a natriuretický efekt.[3] Nejvyšší preskripce dosáhl v roce 2018 empagliflozin, a to jak samostatně (1,8 %), tak ve fixní kombinaci s metforminem (1,0 %). Celkově bylo v registru léčeno některou z molekul SGLT2 celkem 4,3 % osob. Jmenovitě empagliflozin, canagliflozin a dapagliflozin patří mezi léčiva první volby u osob s T2DM a prokázanou koronární aterosklerotickou nemocí a/nebo ve vysokém riziku KV komplikací. Jsou vhodné do monoterapie i kombinační terapie, např. s metforminem. Je známo, že významně nezvyšují riziko hypoglykemie, a dokonce mohou vést k lehké redukci hmotnosti a snížení krevního tlaku.[6] Empagliflozin ve studii EMPA-REG OUTCOME redukoval riziko hospitalizace pro SS o 35 %, a to i osob bez předchozí anamnézy SS, obdobně canagliflozin (studie CANVAS) významně snížil hospitalizaci pro SS o 32 %.[18,19] Také dapagliflozin prokázal ve studii DECLARE-TIMI 58 jak efekt na redukci hospitalizace pro SS, tak současně vliv na celkovou mortalitu a mortalitu z kardiovaskulárních příčin u osob se srdečním selháním se sníženou EF LK (HFrEF).[20,21] Zajímavé výsledky přinesl sotagliflozin ve studii SOLOIST-WHF. Jeho časné nasazení bezprostředně po proběhlé dekompenzaci SS vedlo k signifikantní redukci rehospitalizace a úmrtí z KV příčin.[22] Na základě dat ze studií EMPEROR-Reduced s empagliflozinem a DAPA-HF s dapagliflozinem, které vedly u nemocných s HFrEF k redukci mortality z KV příčin a hospitalizací pro SS i u osob s absencí DM, jsou nově na základě konsenzu American College of Cardiology (ACC) zařazeny mezi standardní léčbu chronického srdečního selhání se sníženou EF LK. Antidiabetika, konkrétně inhibitory SGLT2, se tak řadí po bok sacubtril-valsartanu, inhibitorům mineralokortikoidních receptorů (spinorolacton a eplerenon) a beta-blokátorům.[23]

Inhibitory alfa-glukosidázy

Akarbózu užívalo jen minimum pacientů (0,3 %). Je známo, že léčba akarbózou může vést k redukci výskytu diabetu u skupiny s poruchou glukózové tolerance, ale nemá data z velkých kontrolovaných studií na snížení KV rizika či srdečního selhání.[24]

Meglitinidy

Analyzovaný repaglinid využívalo pouze 1,4 % hodnocených osob. Meglitinidy (repaglinid a nateglinid) nemají data o redukci závažných KV příhod. V praxi je lze, v individuálních případech, užít jako alternativu derivátů sulfonylurey.[25]

Závěr

V roce 2018 byl nejčastěji užívaným neinzulinovým antidiabetikem metformin, ať už samotný, nebo ve fixní kombinaci. Následovaly deriváty sulfunylurey, které tvořily téměř čtvrtinu léčby v registru. Inhibitory SGLT2, které mají jako jediné data o redukci mortality a morbidity u osob se SS a DM (ale i bez něj), mění zavedené trendy a vnímání společné komplexní patofyziologie srdečního selhání a diabetes mellitus. Primární limitací léčby inhibitory SGLT2 a agonisty receptoru pro GLP-1 v reálné praxi zůstává vysoká cena a nutnost splnění úhradových podmínek.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů, financování, prohlášení autorů o etických aspektech publikace a informovaný souhlas

Veškerá publikovaná data byla anonymizována, až posléze poskytnuta výzkumné skupině, a to za splnění podmínek v souladu se zákonem č. 372/2011 Sb. – Zákon o zdravotních službách a jejich poskytování.

Literatura

1. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure. AME Med J 2020;5:15.
2. IDF Diabetes Atlas 9th edition. IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019. International Diabetes Federation Diabetes Atlas, Ninth Edition. 2019.
3. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. Circulation 2019;140:e294–e324.
4. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. Diabetes Care 2004;27:1879–1884.
5. de Leiva-Hidalgo A, de Leiva-Pérez A. Experiences of First Insulin-Treated Patients (1922–1923). Am J Ther 2020;27:e13–e23.
6. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020;41:255–323.
7. Táborsky M, Linhart A, Rosolová H, et al. Doporučené postupy ESC pro diabetes, prediabetes a kardiovaskulární onemocnění, vypracované ve spolupráci s EASD, 2019. Souhrn dokumentu

připravený Českou kardiologickou společností. Cor Vasa 2020;62:105–138.
8. Arnold SV, Echouffo-Tcheugui JB, Lam CS, et al. Patterns of glucose-lowering medication use in patients with type 2 diabetes and heart failure. Insights from the Diabetes Collaborative Registry (DCR). Am Heart J 2018;203:25–29.
9. Roumie CL, Min JY, D'Agostino McGowan L, et al. Comparative Safety of Sulfonylurea and Metformin Monotherapy on the Risk of Heart Failure: A Cohort Study. J Am Heart Assoc 2017;6:e005379.
10. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. Circ Heart Fail 2013;6:395–402.
11. Montvida O, Shaw J, Atherton JJ, et al. Long-term trends in antidiabetes drug usage in the U.S.: Real-world evidence in patients newly diagnosed with type 2 diabetes. Diabetes Care 2018;41:69–78.
12. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults with Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. JAMA 2019;321:69–79.
13. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015;373:232–242.
14. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369:1327–1335.
15. Udell JA, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: Observations from the SAVOR-TIMI 53 trial. Diabetes Care 2015;38:696–705.
16. Tang H, Shi W, Fu S, et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Cancer Med 2018;7:1070–1080.
17. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. JAMA 2021;325:1414–1425.
18. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: Results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. Eur Heart J 2016;37:1535–1537.
19. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results from the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). Circulation 2018;137:323–334.
20. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019;380:347–357.
21. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Dapagliflozin a srdeční selhání. Cor Vasa 2020;62:618–623.
22. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. N Engl J Med 2021;384:117–128.
23. Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol 2021;77:772–810.
24. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:877–886.
25. Kumar R, Kerins DM, Walther T. Cardiovascular safety of anti-diabetic drugs. Eur Hear J – Cardiovasc Pharmacother 2015;2:32–43.