proLékaře.cz | 3.11.2026

CANVAS – canagliflozin a kardiovaskulární a renální vliv u diabetes mellitus 2. typu

J. Vítovec[1], J. Špinar[2], L. Špinarová[1]

[1] *I. interní kardioangiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně*
[2] *Lékařská fakulta MU Brno*

Souhrn

Canagliflozin je inhibitor sodíko-glukózového transportéru 2 v ledvinných tubulech a snižuje nejen glykemii, ale též krevní tlak, tělesnou hmotnost a albuminurii u diabetiků. Program CANVAS spojuje data dvou integrovaných studií CANVAS a CANVAS R, které zahrnují 10 142 pacientů s diabetes mellitus 2. typu a vysokým kardiovaskulárním (KV) rizikem. Nemocní byli randomizováni na léčbu canagliflozinem nebo dostávali placebo, byli sledováni průměrně 188,2 týdne. Primární cíl byl složený – úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda. Závěry obou studií ukázaly, že léčba canagliflozinem významně snížila veškeré KV komplikace ve srovnání s placebem. V studii CANVAS byl pozorován hraničně vyšší výskyt rizika amputací prstů u nohy či metatarzů, ale toto se neprokázalo v následných observačních databázích.

Klíčová slova

kardiovaskulární a renální bezpečnost – diabetes mellitus 2. typu – canagliflozin – CANVAS program

CANVAS – canagliflozin and cardiovascular or renal influence for diabetes mellitus type 2

Abstract

Canagliflozin is a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor that reduces glycaemia as well as blood pressure, body weight, and albuminuria in people with diabetes. The CANVAS Programme integrated data from two trials involving a total of 10,142 participants with type 2 diabetes and high cardiovascular risk. Participants in each trial were randomly assigned to receive canagliflozin or placebo and were followed for a mean of 188.2 weeks. The primary outcome was a composite of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke. *Conclusions:* In two trials involving patients with type 2 diabetes and an elevated risk of cardiovascular disease, patients treated with canagliflozin had a significantly lower risk of cardiovascular events than those who received placebo. A boundary higher risk of amputation, primarily at the level of the toe or metatarsus was observed in the study. These complications, however, were not proved in subsequent observational databases.

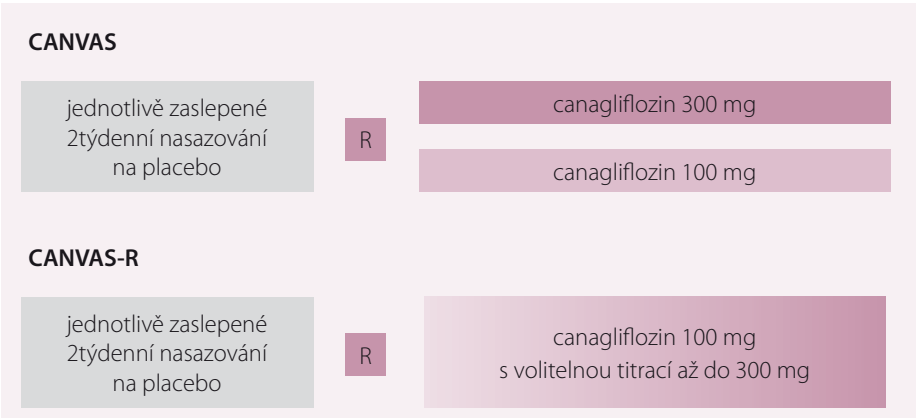
Key words

cardiovascular and renal safety – type 2 diabetes mellitus – canagliflozin – programme CANVAS

Klinická hodnocení s perorálními antidiabetiky (PAD) se v současné době zaměřují na kardiovaskulární (KV) bezpečnost. Řada studií prokázala nevhodnost některých PAD a vliv na zhoršení KV rizika, na druhé straně jsou studie s jasným pozitivním vlivem na snížení KV mortality a výskytu srdečního selhání (SS) [1].

Jedna z těchto bezpečnostních studií CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) sledovala canagliflozin oproti placebu [2,3].

Canagliflozin patří mezi inhibitory transportérů SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2), stručně nazývané gliflozíny (podle hlavních představitelů dapagliflozinu, empagliflozinu, canagliflozinu), které neovlivňují nedostatečnou sekreci inzulinu ani jeho působení na periferii. Canagliflozin, jako ostatní gliflozíny, zbavuje organizmus nadbytečné glukózy prostřednictvím renálních tubulů (podobně jako to činí diuretika v případě vody a minerálů), a to omezením aktivní reabsorpce glukózy v ledvinách, vyvolává zvýšenou glykosurii, a snižuje tak hlavní nežádoucí symptom diabetu – hyperglykemii. S následnou úpravou nejen glykemie, ale také snížením KV i renálního rizika komplikací diabetes mellitus 2. typu (DM2) [4,5].



Obr. 1. CANVAS a CANVAS R – randomizace studií.

proLékaře.cz | 3.11.2026

Tab. 1. Primární a sekundární cíle.

Primární
KV úmrtí, nefatální IM anebo nefatální CMP
Sekundární
úmrtí z jakýchkoliv príčin
KV úmrtí
Výzkumné
nefatální IM
nefatální CMP
hospitalizace pro SS
hospitalizace pro SS a KV smrt
celkové hospitalizace
progrese albuminurie
regrese albuminurie
složený renální cíl – 40% snížení eGFR, konečné stádium onemocnění ledvin se zahájením náhrady jejich funkcí anebo
úmrtí v důsledku onemocnění ledvin

CMP – cévní mozková příhoda; IM – infarkt myokardu; KV – kardiovaskulární; SS – srdeční selhání, eGRF – odhadovaná glomerulární filtrace (ml/sec/1,73 m^2)

V roce 2010 byly prezentovány výsledky tříměsíční studie s canagliflozinem v dávkách 50–600 mg, která srovnávala canagliflozin s placebem i inhibitorem DPP-4, sitagliptinem. Canagliflozin v jednotlivých větvích snížil HbA_{1c} o 0,7–0,9 %. Prokázal i příznivý vliv na tělesnou hmotnost, krevní tlak (TK) a nízký výskyt hypoglykemií [6].

Podle SPC canagliflozinu bylo pozorováno na dávce závislé snížení renálního prahu pro glukózu. Podání 300 mg dávky vedlo k supresi renálního prahu pro glukózu z původní hodnoty 13 mmol/l na přibližně 4–5 mmol/l, což ukazuje na nízké riziko hypoglykemie. Bylo sledováno střední zvýšení většinou pod 400–500 ml denního objemu moči. Současně se přechodně zvýšilo vylučování kyseliny močové ledvinami, tím se snížila plazmatická koncentrace kyseliny močové. Diuretický účinek a sníženi extracelulární tekutiny jsou spojovány s poklesem TK [7,8].

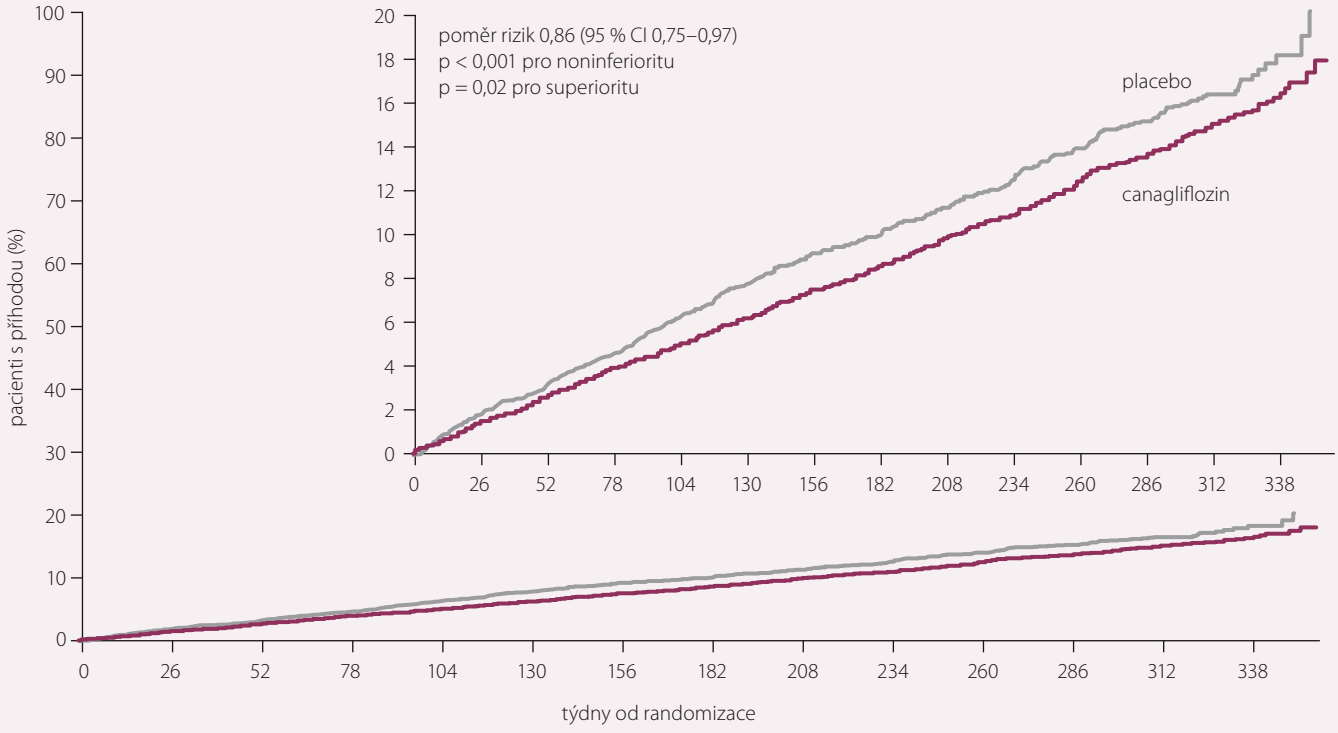
Do programu CANVAS bylo zařazeno 10 142 pacientů s DM2 (glykovaný Hb 7,0–10,5 %) a vysokým KV rizikem (obr. 1). Nemocní starší 30 let a s anamnézou symptomatického aterosklerotického KV onemocnění nebo ≥ 50 let s dvěma či více následujícími rizikovými faktory KV onemocnění – trvaní DM > 10 let, systolický TK > 140 mm Hg i přes antihypertenzní léčbu, kuřák, albuminurie nebo snížený HDL cholesterol pod 1 mmol/l. Nemocní museli mít odhadnutou glomerulární filtraci (eGFR) > 0,5 ml/sec (30 ml/min). Nemocní v části studie CANVAS byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 – canagliflozin denní dávka 300 mg, canagliflozin dávka 100 mg nebo placebo. Nemocní v části studie CANVAS-R byli randomizováni 1 : 1 – canagliflozin titrován od iniciální dávky 100 mg s možností zvýšení až na 300 mg od 13 týdne, nebo dostávali placebo [2].

Primární cílový ukazatel byl složen z KV úmrtí, nefatálního infarktu myokardu (IM) a nefatální cévní mozkové příhody (CMP) a sekundární cíle byly úmrtí z jakékoliv příčiny, KV úmrtí, další cíle byly výzkumné (tab. 1). Sledování trvalo průměrně přes 3,5 roku.

Výsledky

Průměrný věk pacientů byl 63,3 roků, žen bylo 35,8 %, průměrné trvání diabetu bylo 13,5 roku, celkem 65,6 % mělo anamnézu KV onemocnění.

Výskyt primárního složeného cíle byl v aktivní skupině s canagliflozinem významně nižší než v placebové 26,9 vs. 31,5 u 1 000 pacientoroků; HR (hazard ratio-poměr rizik) 0,86; interval spolehlivosti 95% CI 0,75–0,97; p < 0,001 pro noninferioritu a p = 0,02 pro superioritu (graf 1). Největší příznivý účinek canagliflo-



Graf 1. Primární složený cíl – MACE (kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu a cévní mozková příhoda).

proLékaře.cz | 3.11.2026

zinu byl ve snížení hospitalizací pro SS (HR 0,67; 95% CI 0,52–0,87) (tab. 2, graf 2).

I když renální postižení nebylo předspecifikováno jako statisticky významné, vyšlo významné snížení albuminurie po canagliflozinu (HR 0,73; 95% CI 0,67–0,79) a složený renální výstup – 40% pokles odhadnutelné glomerulární filtrace (eGFR), potřeba náhrady renálních funkcí nebo úmrtí na ledvinné onemocnění (HR 0,60; 95% CI 0,47–0,77) (graf 3).

Diskuze

Program CANVAS jasně ukázal, že canagliflozin má příznivý vliv na významné snížení rizika KV komplikací jak aterosklerotických, tak i SS, kde nejvýznamněji snížil riziko hospitalizací. Také ukázal snížení rizika renálního postižení jak ve snížení albuminurie tak menší potřebu náhrady renálních funkcí hemodialýzou či transplantací ledvin [2,3].

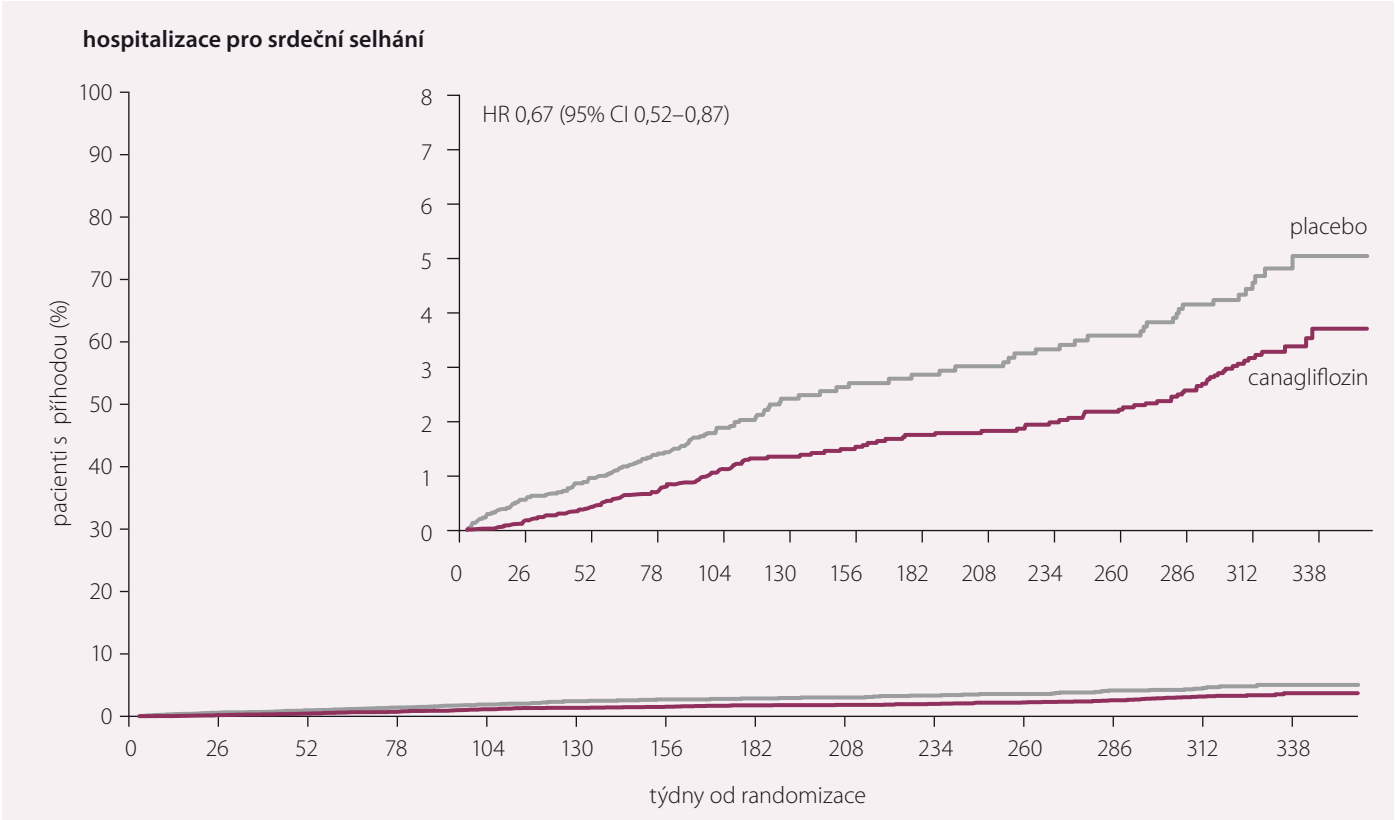
Jako vedlejší nežádoucí nález bylo signifikantní zvýšení amputací převážně prstů u nohou či v oblasti metatarzu u pacientů léčených canagliflozinem oproti placebu (6,3 vs. 3,4 na 1 000 pacient-roků; HR 1,97; 95% CI 1,41–2,75). Zvýšené riziko amputací bylo ve studii CANVAS pozorováno u starších pacientů, kteří měli již v minulosti amputaci, vyšší vstupní KV riziko, nižší vstupní hodnotu eGFR a vyšší vstupní dávky diuretik než ostatní sledovaná populace.

Další studie, které se problémem amputací po canagliflozinu zabývaly, tento nežádoucí fenomén nepotvrdily. Yuan et al ve své retrospektivní studii, která zahrnula 73 024 nemocných léčených canagliflozinem nenalezli vyšší výskyt amputací ve srovnání s jinými perorálními antidiabetiky [9]. Obdobné závěry podává poslední studie OBSERVE-4D, která ukázala, že canagli-

Tab. 2. Primární a sekundární cílové ukazatele studie CANVAS.

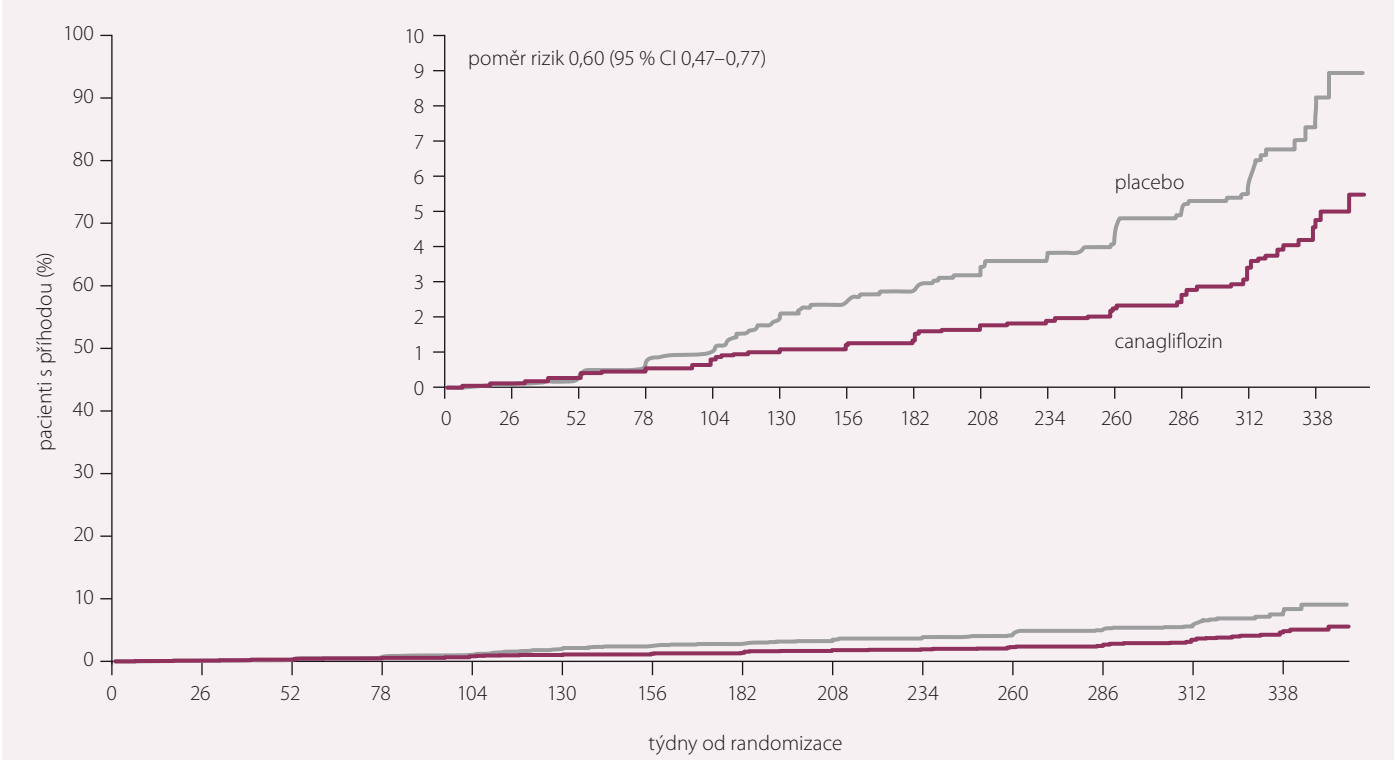
Cílové ukazatele	canagliflozin (n = 5 795)	placebo (n = 4 347)	poměr rizik (95% CI)
	Počet nemocných na 1000 pacientoroků		
primární složený	29,9	31,5	0,86 (0,75–0,97)
sekundární			
jakékoliv úmrtí	17,3	19,5	0,87 (0,74–1,01)
úmrtí z KV příčin	11,6	12,8	0,87 (0,72–1,06)
fatální a nefatální IM	11,2	12,6	0,89 (0,73–1,09)
fatální a nefatální CMP	7,9	9,6	0,87 (0,69–1,09)
hospitalizace pro SS	5,5	8,7	0,67 (0,52–0,87)
hospitalizace celkově	118,7	131,7	0,94 (0,80–1,00)
progrese albuminurie	89,4	128,7	0,73 (0,67–0,79)
redukce eGRF, náhradní renální léčba, úmrtí z renálních příčin	5,5	9,0	060 (0,47–0,77)

CI – interval spolehlivosti, confidence interval; CMP – cévní mozková příhoda; IM – infarkt myokardu; KV – kardiovaskulární; SS – srdeční selhání, eGRF – odhadovaná glomerulární filtrace (ml/sec/1,73 m^2)



Graf 2. Hospitalizace pro srdeční selhání.

proLékaře.cz | 3.11.2026



Graf 3. Složený cíl renálního poškození – 40% pokles odhadnutelné glomerulární filtrace, potřeba náhrady renálních funkcí nebo úmrtí na ledvinné onemocnění.

flozin a jiné inhibitory SGLT2 nezvyšovaly riziko amputací u nemocných s DM2 a KV rizikem [10].

V samostatné analýze účinku canagliflozinu na kostní denzitu byl sledován u diabetiků 2. typu průměrného věku 55–80 let, kteří byli léčeni 100 mg nebo 300 mg canagliflozinu nebo užívali placebo po dobu 104 týdnů. Prokázala se malá, ale statisticky signifikantní redukce kostní denzity v kyčelním kloubu (placebo – 0,9 %, canagliflozin – 1,2 %), ale v jiných lokalizacích (krček femuru, bederní páteř, distální předloktí) se tyto změny neprokázaly [11].

Závěr

Komplexní program CANVAS ukázal, že canagliflozin podávaný v dávkách 100–300 mg/den nemocným s DM2 a zvýšeným KV rizikem, signifikantně snížil riziko KV úmrtí, nefatálního IM a nefatální CMP ve složeném primárním cíli o 14 %, dále významně snížil hospitalizace pro SS a složený renální výstup.

Proto můžeme jednoznačně uzavřít, že canagliflozin, inhibitor SGLT2, patří mezi nová PAD s pozitivním vlivem na snížení KV rizika [1–3] bez zvýšeného rizika amputací [10], což je jeden z hlavních požadavků na antidiabetickou terapii. Je zvláště vhodný u nemocných se SS a DM. V červenci 2018 byla předčasně (o rok dříve), z důvodu naplnění primárního složeného cíle, ukončena studie CREDENCE, která dále prokazuje účinnost canagliflozinu na ochranu ledvin u pacientů se sníženou eGFR [12,13].

Literatura

1. Niessner A, Tamargo J, Koller L et al. Non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with established cardiovascular disease: a position paper of the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. Eur Heart J 2018; 39(24): 2274–2281. doi: 10.1093/eurheartj/ehx625.
2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017; 377(7): 644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
3. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus. Results From the CANVAS Program. Circulation 2018; 138(5): 458–468. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222.
4. Edelsberger T. Glukuretika (inhibitory SGLT2, gliflozíny) v léčbě diabetu. Remedia 2011; 21: 46–53.
5. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. Circulation 2016; 134(10): 752–772. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887.
6. Wilding JP, Woo V, Soler NG et al. Sustained effectiveness of dapagliflozin over 48 weeks in patients with type 2 diabetes poorly controlled with insulin. Diabetes 2010; 59 (Suppl. 1): Abstract 0021–LB.
7. Adamíková A. Kanagliflozin – místo v léčbě diabetes mellitus 2. typu. Farmakoterapeutická Revue 2018; 1: 8–13.
8. SPC Invokana. Dostupné na: http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0194605&tab=prices.
9. Yuan Z, DeFalco FJ, Ryan PB et al. Risk of lower extremity amputations in people with type 2 diabetes mellitus treated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in the USA: A retrospective cohort study. Diabetes Obes Metab 2018; 20(3): 582–589. doi: 10.1111/dom.13115.
10. Ryan PB, Buse JB, Schuemie MJ et al. Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: A real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSERVE-4D). Diabetes Obes Metab 2018; 20(11): 2585–2597. doi: 10.1111/dom.13424.
11. Bode B, Stenlöf K, Harris S. Long-term efficacy and safety of CANA over 104 weeks in patients aged 55 to 80 years with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2015; 17(3): 294–303. doi: 10.1111/dom.12428.
12. Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B et al. The canagliflozin and renal endpoints in diabetes with established nephropathy clinical evaluation (CREDENCE) study rationale, design and baseline characteristics. Am J Nephrol 2017; 46(6): 462–472. doi: 10.1159/000484633.
13. Palmer C. CREDENCE canagliflozin trial halted because of efficacy. Cardiology News 2018. Available at: https://www.mdedge.com/cardiology/article/170423/diabetes/credence-canagliflozin-trial-halted-because-efficacy.

Doručeno do redakce: 8. 2. 2019
Přijato po recenzi: 12. 2. 2019

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC
www.med.muni.cz
jvitovec@med.muni.cz