

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

FRAN ŠALER, dr. med.

**ANALIZA METODOLOGIJE, ISHODA I ŠTETNIH UČINAKA U KLINIČKIM
ISTRAŽIVANJIMA INHIBITORA NATRIJ-GLUKOZA KOTRANSPORTERA 2
(SGLT2)**

Doktorski rad

Split, 2025.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

FRAN ŠALER, dr. med.

**ANALIZA METODOLOGIJE, ISHODA I ŠTETNIH UČINAKA U KLINIČKIM
ISTRAŽIVANJIMA INHIBITORA NATRIJ-GLUKOZA KOTRANSPORTERA 2
(SGLT2)**

Mentorica: prof. dr. sc. Livia Puljak, dr. med.

Doktorski rad

Split, 2025.

Rad je izrađen na Medicinskom fakultetu u Splitu; mentorica istraživanja bila je prof. dr. sc. Livia Puljak.

ZAHVALA

Objavljeni članci iz doktorskog rada:

1. Šaler F, Viđak M, Puljak L. Methodology of clinical trials on sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors registered on ClinicalTrials.gov: a cross-sectional study. BMC Med Res Methodol. 2024;24(1):164.
2. Šaler F, Viđak M, Tokalić R, Puljak L. Heterogeneity across outcomes in clinical trials on sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in chronic heart failure: a cross-sectional study. J Clin Epidemiol. 2025;180:111685.

It gets easier.

Every day, it gets a little easier.

But you got to do it every day. That's the hard part.

But it does get easier.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Klinička istraživanja	2
1.1.1. Obilježja i klasifikacije kliničkih istraživanja.....	2
1.1.2. Randomizirana kontrolirana istraživanja	2
1.1.3. Metodološki izazovi u randomiziranim kontroliranim pokusima.....	4
1.1.4. Pivotalna istraživanja	6
1.1.5. Dobra klinička praksa	7
1.1.6. Helsinška deklaracija	7
1.1.7. Registracija kliničkih istraživanja.....	8
1.1.8. Izvještavanje randomiziranih istraživanja.....	9
1.2 <i>ClinicalTrials.gov</i>	10
1.3. Štetni događaji	13
1.3.1 Definicija i klasifikacija.....	13
1.3.2 Farmakovigilancija	15
1.4. Inhibitori natrij-glukoza kotransportera 2	17
1.5. Klinička primjena inhibitora SGLT2	19
1.5.1. Šećerna bolest	19
1.5.2. Zatajivanje srca	20
1.5.3. Istraživanja kardiovaskularnih ishoda novih lijekova za snižavanje glukoze	21
1.5.4. Kronična bubrežna bolest	23
2. CILJEVI I HIPOTEZE	25
2.1 Ciljevi istraživanja	26
2.2 Hipoteze istraživanja.....	26
3. METODE	27
3.1. Obilježja kliničkih istraživanja inhibitora SGLT2 registriranih u <i>ClinicalTrials.gov</i> ..	28
3.1.1. Ustroj istraživanja	28
3.1.2. Ishodi istraživanja	28
3.1.3. Uzorak.....	29
3.1.4. Prikupljanje i uređivanje podataka.....	30
3.1.5 Statistička analiza.....	31
3.2 Obilježja kliničkih ishoda u kroničnom zatajivanju srca u istraživanjima inhibitora SGLT2	32
3.2.1. Ustroj istraživanja	32
3.2.2. Ishodi istraživanja	32

3.2.3. Uzorak.....	37
3.2.4. Prikupljanje i obrada podataka.....	37
3.2.5. Statistička analiza.....	38
3.3 Izvještavanje štetnih događaja u kliničkim istraživanjima inhibitora SGLT2	39
3.3.1. Ustroj istraživanja	39
3.3.2. Ishodi istraživanja	39
3.3.3. Uzorak.....	39
3.3.4. Prikupljanje i obrada podataka.....	40
3.3.5. Statistička analiza.....	41
3.4. Etička načela	41
4. REZULTATI.....	43
4.1. Obilježja kliničkih istraživanja inhibitora SGLT2	44
4.1.1. Vremenski tijek registracija	44
4.1.2. Obilježja istraživanja	46
4.1.3. Financiranje.....	48
4.1.4. Dostupnost rezultata i dokumenata.....	48
4.1.5. Ustroj istraživanja	50
4.1.6. Medicinske indikacije	52
4.1.7. Inhibitori SGLT2 i komparatori	54
4.1.8. Veličina uzorka u istraživanjima	56
4.2. Obilježja kliničkih ishoda u istraživanjima inhibitora SGLT2 za kronično zatajivanje srca	58
4.2.1 Opća obilježja	58
4.2.2. Primarni ishodi.....	69
4.2.3. Pivotalna istraživanja	72
4.2.4. Sekundarni ishodi.....	77
4.3. Izvještavanje o štetnim događajima u kliničkim istraživanjima inhibitora SGLT2.....	82
4.3.1. Opća obilježja registriranih istraživanja	82
4.3.2. Izvještavanje o ozbiljnim štetnim događajima.....	85
4.3.3. Izvještavanje o smrtnosti.....	85
5. RASPRAVA	88
5.1. Obilježja istraživanja na inhibitorima SGLT2	89
5.2. Obilježja ishoda u srčanom zatajivanju u istraživanjima SGLT2	93
5.3. Izvještavanje štetnih događaja u kliničkim istraživanjima inhibitora SGLT2	95
6. ZAKLJUČAK	99

7. SAŽETAK.....	101
8. LAIČKI SAŽETAK	104
9. SUMMARY	106
10. LAY SUMMARY	109
11. POPIS LITERATURE.....	111
12. ŽIVOTOPIS.....	128

POPIS OZNAKA I KRATICA

6MWT	udaljenost u šestominutnom testu hoda (eng. <i>six-minute walk test distance</i>)
ACM	sveukupni mortalitet (eng. <i>all-cause mortality</i>)
ACT	istraživanje koje podliježe pravilu (eng. <i>applicable clinical trial</i>)
AE	štetni događaj (eng. <i>adverse event</i>)
AHF	akutno zatajivanje srca (eng. <i>acute heart failure</i>)
AKI	akutna ozljeda bubrega (eng. <i>acute kidney injury</i>)
ANZCTR	Australski i novozelandski registar kliničkih istraživanja (eng. <i>Australia New Zealand Clinical Trials Registry</i>)
BMI	indeks tjelesne mase (eng. <i>body mass index</i>)
CHF	kronično zatajivanje srca (eng. <i>chronic heart failure</i>)
CMR	magnetna rezonanca srca (eng. <i>cardiac magnetic resonance</i>)
COE	mjere kliničkih ishoda (eng. <i>clinical outcome endpoints</i>)
CONSORT	Konsolidirani standardi za izvještavanje istraživanja (eng. <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>)
CORRE	Sveobuhvatno izvještavanje o ishodima u randomiziranim kliničkim pokusima (eng. <i>Comprehensive Outcomes Reporting in Randomized Evidence</i>)
COS	skup ključnih ishoda (eng. <i>core outcome set</i>)
CPET	kardiopulmonalni test opterećenja (eng. <i>cardiopulmonary exercise testing</i>)
CVOT	istraživanja kardiovaskularnih ishoda (eng. <i>cardiovascular outcome trial</i>)
DKA	dijabetička ketoacidoza
DNK	deoksiribonukleinska kiselina
EFLV	istisna frakcija lijeve klijetke (eng. <i>ejection fraction of left ventricle</i>)
eGFR	procijenjena glomerularna filtracija (eng. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europska agencija za lijekove (eng. <i>European Medicines Agency</i>)
EQUATOR	Unaprjeđenje kvalitete i transparentnosti zdravstvenih istraživanja (eng. <i>Enhancing the QUALity and Transpareny Of health Research</i>)
ESC	Europsko kardiološko društvo (eng. <i>European Society of Cardiology</i>)

EU	Europska unija (eng. <i>European union</i>)
EudraCT	Baza kliničkih istraživanja regulatornih tijela za lijekove europske unije (eng. <i>European Union Drug Regulation Authorities Clinical Trials Database</i>)
FDA	Američka agencija za hranu i lijekove (eng. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FDAAA	Zakon o izmjenama Zakona o hrani i lijekovima (eng. <i>Food and Drug Administration Amendments Act</i>)
GCP	Dobra klinička praksa (eng. <i>Good clinical practice</i>)
GLP	peptid nalik glukagonu (eng. <i>glucagone like peptide</i>)
GLS	globalni longitudinalni deformacijski indeks (eng. <i>global longitudinal strain</i>)
GLUT	transporter glukoze (eng. <i>glucose linked transported</i>)
HbA1c	glikirani hemoglobin
HF	zatajivanje srca (eng. <i>heart failure</i>)
HFA	Društvo za zatajivanje srca (eng. <i>Heart failure association</i>)
HFmrEF	zatajivanje srca s blago reduciranom istisnom frakcijom (eng. <i>heart failure with mildly reduced ejection fraction</i>)
HFpEF	zatajivanje srca s očuvanom istisnom frakcijom (eng. <i>heart failure with preserved ejection fraction</i>)
HFrEF	zatajivanje srca s reduciranom istisnom frakcijom (eng. <i>heart failure with reduced ejection fraction</i>)
HHF	hospitalizacija zbog zatajivanja srca (eng. <i>hospitalization for heart failure</i>)
HR	omjer rizika (eng. <i>hazard ratio</i>)
ICMJE	Međunarno udruženje urednika medicinskih časopisa (eng. <i>International Committee of Medical Journal Editors</i>)
ICTRP	Međunarodna platforma registara kliničkih istraživanja (eng. <i>International Clinical Trials Registry Platform</i>)
IQR	interkvartilni raspon (eng. <i>interquartile range</i>)
KBB	kronična bolest bubrega
KCCQ-CSS	Rezultat kliničkog sažetka Kanzaškog upitnika za kardiomiopatiju (eng. <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Clinical summary score</i>)
KCCQ-OSS	Rezultat ukupnog sažetka Kanzaškog upitnika za kardiomiopatiju (eng.

	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall summary score</i>
KCCQ-QoL	Rezultat kvalitete života iz Kanzaškog upitnika za kardiomiopatiju (eng. <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Quality of Life</i>)
KDIGO	Bolesti bubrega: unapređenje kliničkih ishoda (eng. <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>)
K _m	koeficijent afiniteta
LVEDV	volumen lijeve klijetke na kraju sistole (eng. <i>left ventricle end-systolic volume</i>)
MACE	veliki štetni kardiovaskularni događaji (eng. <i>major adverse cardiovascular events</i>)
NCT	nacionalni identifikacijski broj kliničkog istraživanja (eng. <i>National Clinical Trial</i>)
NIM	Nacionalni zdravstveni instituti (eng. <i>National Institutes of Health</i>)
NLM	Nacionalna medicinska knjižnica (eng. <i>National Institutes of Health</i>)
NT-proBNP	N-terminalni fragment pro-B tipa natriuretskog peptida (eng. <i>N-terminal pro B-type natriuretic peptide</i>)
OSF	repozitorij <i>Open Science Framework</i>
PCWP	plućni kapilarni zaglavljani tlak (eng. <i>pulmonary capillary wedge pressure</i>)
PET-CT	pozitronska emisijska tomografija s kompjutoriziranom tomografijom (eng. <i>positron emission tomography with computerized tomography</i>)
PHS	Zakon o javnom zdravlju (eng. <i>Public Health Service</i>)
PRO	ishodi koje navodi bolesnik (eng. <i>patient-reported outcomes</i>)
RCT	randomizirano kontrolirano istraživanje (eng. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	relativni rizik (eng. <i>risk ratio</i>)
SAD	Sjedinjene Američke Države
SAE	ozbiljni štetni događaj (eng. <i>serious adverse event</i>)
SD	standardna devijacija (eng. <i>standard deviation</i>)
SGLT	natrij-glukoza kotransporter (eng. <i>sodium-glucose cotransporter</i>)

1. UVOD

1.1.Klinička istraživanja

1.1.1. Obilježja i klasifikacije kliničkih istraživanja

Klinička istraživanja vrsta su znanstvenog pokusa na ljudima, a služe za procjenu učinkovitosti i sigurnosti medicinskih proizvoda odnosno terapijskih ili dijagnostičkih postupaka, uređaja ili lijekova (1). Postoje četiri osnovne faze biomedicinskih pokusa, a uključuju istraživanja faze 1 (prva primjena lijeka na maloj grupi zdravih dobrovoljaca, a radi utvrđivanja doza i nuspojava odnosno sigurnosti lijeka); istraživanja faze 2 (primjena lijeka, koji je ocijenjen sigurnim, na većem uzroku na ciljane populacije bolesnika radi utvrđivanja nuspojava); istraživanja faze 3 (istraživanja na većem uzroku bolesnika s ciljem dokazivanja sigurnosti i učinkovitosti lijeka); istraživanja faze 4 (provode se nakon odobrenja lijeka i stavljanja lijeka na tržište, a radi utvrđivanja dugoročne sigurnosti i učinkovitosti lijeka u širokoj populaciji bolesnika) (1).

1.1.2. Randomizirana kontrolirana istraživanja

Najčvršći dokazi o uzročnosti između ispitivane intervencije i promatranog ishoda dolaze iz prospektivnih eksperimentalnih istraživanja, ustrojenih s nasumičnom dodjelom intervencija ispitanika - randomizirani kontrolirani pokusi (*eng. randomized controlled trials – RCT*). RCT-ovi se smatraju zlatnim standardom u ustroju kliničkih istraživanja jer randomizacija umanjuje razlike među skupinama koje bi mogle utjecati na ishode, čime se pruža najpouzdaniji dokaz o učinku intervencije. RCT predstavlja najvišu razinu dokaza za uspostavljanje uzročno-posljedičnih veza u kliničkim istraživanjima, pri čemu se ustroj pokusa može prilagoditi kako bi se ispitala razne, složenije znanstvene hipoteze (2). Kvaliteta dokaza u bilo kojem istraživanju uvelike ovisi o eksperimentalnom ustroju, a pristranost (*engl. risk of bias*) može nastati zbog različitih razloga, kao što su, primjerice, neprimjerene metode, gubitak ispitanika, nedostatak podataka, itd. U RCT-u se jedna ili više intervencija uspoređuju s kontrolnom skupinom, pri čemu se ispitanici nasumično raspoređuju u eksperimentalne i kontrolne skupine (2).

RCT se može podijeliti prema ustroju skupina, prema uvjetima u kojima se provode ili prema hipotezi. Prema ustroju istraživanja, koje se odnosi na ispitivane skupine, RCT-ovi se mogu organizirati kao ispitivanja paralelnih skupina (*eng. parallel-group*), ukriženi pokus (*eng. crossover*), faktorijalna istraživanja (*engl. factorial trial*) ili grozdasta (*engl. cluster*)

istraživanja. Najčešći RCT-ovi koriste paralelne skupine, u kojima se ispitanici nasumično raspoređuju u dvije ili više skupina, pri čemu svaka skupina paralelno prima ili ispitivanu terapiju ili neki komparator (zlatni standard terapije, placebo ili ništa) (3).

Istraživanja ukriženog pokusa omogućuju da ispitanik primi sve ispitivane intervencije u različitim razdobljima, čime se smanjuje varijabilnost rezultata, no potrebni su strogi protokoli kako bi se izbjeglo prenošenje učinaka ranijih intervencija u razdoblje kad se prima sljedeća intervencija (3).

Istraživanja faktorijskog ustroja uključuju najmanje četiri skupine; omogućuje istovremeno testiranje više intervencija i njihovih međusobnih učinaka. U klasičnom 2×2 faktorijskom ustroju, ispitanici se raspoređuju u četiri skupine: jedna dobiva intervenciju A, druga intervenciju B, treća obje intervencije (A+B), a četvrta nijednu (kontrola). Taj pristup je učinkovit jer omogućuje ispitivanje ne samo pojedinačnih učinaka svake intervencije, već i njihove moguće međusobne interakcije – tj. djeluju li zajedno bolje ili lošije nego svaka zasebno. Faktorijski ustroj omogućuje složeniju analizu više intervencija i njihove kombinacije unutar istog istraživanja (4).

Grozdsti randomizirani pokusi uključuju grupiranje jedinica analize u klastere. Tu jedinica analize nije ispitanik nego skupine ispitanika, npr. bolnice, škole, ili cijele geografske regije. Svaka vrsta tih pokusa zahtijeva posebne statističke metode za analizu podataka (3).

RCT-ovi se još dijele na eksplanatorne (eng. *explanatory*) i pragmatične (eng. *pragmatic*) pokuse (5). Eksplanatorna istraživanja provode se u vrlo kontroliranim uvjetima. Njihov glavni cilj je ispitati djeluje li neki lijek ili terapija kada je sve idealno – primjerice, na pacijentima koji nemaju druge bolesti, uz točno definirane uvjete i strogo praćenje. Takva istraživanja pomažu nam saznati može li neka intervencija imati učinak u savršenim okolnostima. (6). Schwartz i Lellouch su pragmatičnost definirali kao stav u pristupu ustroju istraživanja, a ne kao inherentno obilježje samog istraživanja. Pragmatičan pristup prednost daje ustroju istraživanja koji povećava primjenjivost rezultata istraživanja u uobičajenim kliničkim uvjetima, oslanja se na nesporne i klinički relevantne ishode, poput smrtnosti i teške morbidnosti, te uključuje širok spektar ispitanika (5). Dok eksplanatorna istraživanja odgovaraju na pitanje može li intervencija djelovati, pragmatična istraživanja odgovaraju na pitanje kako intervencija djeluje u stvarnom svijetu. Ta razlika je važna jer pomaže liječnicima i zdravstvenim djelatnicima razumjeti koje podatke mogu primijeniti u svojoj svakodnevnoj praksi(7).

Prema hipotezi, RCT može biti osmišljen kao istraživanje superiornosti (eng. *superiority trials*), istraživanje neinferiornosti (eng. *noninferiority trials*) i istraživanje ekvivalentnosti (eng. *equivalence trials*) (8). U pokusima koji ispituju superiornost, hipoteza glasi da nova intervencija ima značajno bolji učinak u odnosu na standardnu ili kontrolnu terapiju. Ti pokusi zahtijevaju strogo definirane ishode kako bi se potvrdila superiornost nove intervencije i obično se provode u strogo kontroliranim uvjetima (9).

Pokusima koji ispituju neinferiornost cilj je dokazati da nova intervencija nije značajno lošija (inferiorna) u odnosu na standardnu terapiju, tj. da je unutar unaprijed prihvatljive granice neinferiornosti (eng. *noninferiority margin*). Takav ustroj često se koristi kada se očekuje da ispitivana nova vrsta intervencije bude barem jednako učinkovita, ali može pružiti dodatne prednosti, poput boljeg sigurnosnog profila ili veće dostupnosti terapije (npr. oralna primjena lijeka, bolji interval doziranja, niža cijena) (10). Kod pokusa koji ispituju ekvivalenciju, cilj je pokazati da su učinci dviju intervencija praktično jednaki, unutar unaprijed definirane granice ekvivalencije (engl. *equivalence margin*). Ako smo dokazali da su dvije terapije ekvivalentne, to znači da su jednako učinkovite i zamjenjive. Primjerice, generički lijek mora biti ekvivalentan originalnom; dokazujemo da se terapijski učinci ne razlikuju značajno ni u jednom smjeru. Takva kategorizacija pokusa omogućuje istraživačima izbor najprikladnijeg ustroja ovisno o postavljenim ciljevima, čime se osigurava relevantnost i primjenjivost dobivenih rezultata u kliničkoj praksi (11).

1.1.3. Metodološki izazovi u randomiziranim kontroliranim pokusima

Za propisnu provedbu RCT-a ključno je napraviti prikladnu metodu randomizacije. Ako postupci randomizacije nisu pravilno provedeni, može doći do neravnomjerne raspodjele osnovnih obilježja ispitanika među skupinama, što utječe na valjanost rezultata. Nakon što se ispitanici ili skupine randomiziraju, ključno je onemogućiti da osobe koje provode istraživanje imaju uvid u randomizacijski slijed. To se naziva prikrivanje razvrstavanja (engl. *allocation concealment*). Propisna randomizacija i propisno prikrivanje razvrstavanja sprječava pristranost u izboru ispitanika (eng. *selection bias*) (12).

Ako je moguće, u RCT-ovima je važan postupak zaslijepljivanja (eng. *blinding*) kako bi se spriječilo da osoblje i ispitanici znaju koju u kojoj skupini je koji ispitanik. U mnogim istraživanjima teško je osigurati potpuno zaslijepljen ustroj, osobito kod kirurških intervencija ili terapija s izraženim nuspojavama. Ako osoblje i ispitanici nisu zaslijepljeni, to može dovesti

do pristranosti izvedbe (eng. *performance bias*). Ako osobe koje analiziraju ishode nisu zalijepljene, to može dovesti do pristranosti u bilježenju rezultata (eng. *detection bias*). Pristranost zbog gubitka ispitanika (eng. *attrition bias*) također dodatno komplicira tumačenje dobivenih rezultata (13). Pristranost u izvještavanju (eng. *reporting bias*) nastaje kad istraživači dobiju rezultate koje ne žele objaviti (14). Osim tih, prepoznati su još mnogi drugih izvori pristranosti u istraživanjima (15).

Metode statističke analize mogu predstavljati izazov, osobito kada se radi o intenzivnom praćenju i bilježenju primarnih i sekundarnih ishoda, čime je povećan rizik od pogrešaka tipa 1 i tipa 2 (16). Pogreška tipa 1 se događa kada se odbacuje ništična (nulta) hipoteza odnosno kada za ispitivanu intervenciju zaključujemo da postoji značajna razlika, dok ona u stvarnosti ne postoji (lažno pozitivan rezultat). Pogreška tipa 2 se događa kada učinak intervencije proglašavamo nepostojećim, odnosno statistički značajna razlika ne postoji, dok je u stvarnosti ona prisutna (lažno negativni rezultat) (17).

Unutarnja valjanost (eng. *internal validity*) definira u kojoj mjeri rezultati istraživanja točno predstavljaju ispitivanu populaciju, odnosno jesu li rezultati istraživanja ugroženi greškama u metodologiji (npr. greške u mjerenju, greške u odabiru ispitanika) (18).

U kliničkim pokusima ograničenja vanjske validnosti (eng. *external validity*) ili poopćivost (generalizabilnost) često predstavljaju problem, budući da strogo kontrolirani uvjeti kliničkih istraživanja nisu uvijek reprezentativni za svakodnevnu kliničku praksu. Neprikladan ustroj i nepravilna analiza mogu dovesti do pristranosti u rezultatima, stoga sama činjenica da je proveden RCT i rezultati su bili pozitivni nije dovoljna za tvrdnju da je intervencija učinkovita. Steeger i suradnici su analizom 851 RCT-a objavljenih od 2010. do 2020. godine pokazali da je samo 22% istraživanja zadovoljilo ključne kriterije za smanjenje pristranosti koja ugrožava unutarnju valjanost; najčešći izvori pristranosti uključivali su nejednakosti ispitanika na početku istraživanja i gubitak ispitanika (19). Velik broj RCT-ova ima rizik od pristranosti te nisu ponovljivi zbog metodoloških nedostataka i neprikladnog izvještavanja. Analizom 176.620 RCT-ova objavljenih između 1966. i 2018. godine, Vinkers i sur. pokazali su sklonost smanjenja rizika od pristranosti u pokusima tijekom vremena, međutim, uz visoku vjerojatnost pristranosti i dalje postoji potreba za poboljšanjem registracija, provedbe i izvještavanja RCT-ova (20).

1.1.4. Pivotalna istraživanja

Pivotalna klinička istraživanja su najčešće istraživanja faze 3 za lijekove i medicinske uređaje, kojima je cilj im je pružiti dokaze o sigurnosti i djelotvornosti potrebnih za dobivanje regulatornog odobrenja i stavljanje na tržište (21). Namijenjena su pružanju konačnih dokaza o sigurnosti i učinkovitosti terapijske intervencije, a obično uključuju velike kohorte ispitanika u randomiziranim kontroliranim pokusima. Takva ispitivanja obično slijede istraživanja rane faze ili faze 2 te su planirana za otkrivanje klinički značajnih razlika u primarnim ishodima, što čini temelj prijave za regulatorno odobrenje (21). Regulatorne agencije definiraju pivotalna istraživanja kao istraživanja ustrojena za prikupljanje robusnih, statistički utemeljenih podataka u reprezentativnim skupinama ispitanika, pri čemu se ti rezultati koriste pri donošenju odluka o odobrenju lijeka (21). Smjernice Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) za dokazivanje učinkovitosti te smjernice za medicinske uređaje propisuju uvjete za ustroj istraživanja, odabir ishoda te statističku opravdanost istraživanja (22,23). Slično tome, Europska agencija za lijekove (EMA) izdala je dokument za dobru kliničku praksu kojim definira kriterije za podnošenje ključnih dokaza, uključujući i posebne uvjete za ispitivanja s jednom skupinom kod rijetkih bolesti (24,25).

Preporuke FDA-a za razvoja lijekova opisuje pivotalno istraživanja kao istraživanje faze 3 koja uključuje 300 do 3000 sudionika kako bi se prikupili sveobuhvatni podaci o sigurnosti i djelotvornosti, te provedu adekvatna i dobro kontrolirana istraživanja s unaprijed definiranim ishodima i definiranim statističkim metodama (26). S druge strane, EMA zahtijeva da pivotalna istraživanja dokažu prihvatljiv omjer koristi i rizika kako bi bili odobreni na tržištu EU. Okvir dobre kliničke prakse EMA-e dodatno osigurava da se ispitivanja provode etički te da su podaci vjerodostojni i usporedivi među državama članicama.

Pivotalna klinička istraživanja predstavljaju vrhunac kliničkog razvoja, generirajući visokokvalitetne dokaze koje regulatori zahtijevaju kako bi potvrdili sigurnost i učinkovitost novih terapija. Iako ne postoji jednoznačna definicija pivotalnog istraživanja, a regulatorne agencije imaju fleksibilne uvjete pri definiranju istraživanja kao pivotalnog, proces prijave i dobivanja relativno je sličan, a temelji se kombinaciji znanstvenih dokaza pod utjecajem kulturološke prakse, pri čemu je FDA otvorenija i sklonija davanju odobrenja na temelju manje robusnih podataka kako bi omogućila brži i raniji pristup određenim terapijama (21,27).

1.1.5. Dobra klinička praksa

Dobra klinička praksa (eng. *Good clinical practice*, GCP) predstavlja međunarodni etički i znanstveni standard kvalitete za provedbu kliničkih istraživanja koja uključuju ljude ispitanike (28). GCP definira procese ustroja, provedbe, nadzora, revizije, prikupljanja dokumentacije, analize i izvještavanja o kliničkim istraživanjima, čime se osigurava pouzdanost podataka i zaštita prava, integriteta i povjerljivosti ispitanika (28). Iako je standard finaliziran 1996. tek primjenom propisa poput *Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004* i EU Direktive o Dobroj kliničkoj praksi, GCP standard je postao pravna obveza u UK-u i Europi za sva istraživanja lijekova (29).

1.1.6. Helsinška deklaracija

Helsinška deklaracija predstavlja temeljni etički dokument koji regulira medicinska istraživanja na ljudima s naglaskom na zaštitu prava, dostojanstva i sigurnosti ispitanika istraživanja (30). Svjetsko liječničko udruženje (eng. *World Medical Association*, WMA) usvojilo je tu deklaraciju 1964. godine, a u povijesti je više puta mijenjana kako bi se prilagodila suvremenim izazovima i razvoju znanosti (30).

Preporuke Helsinške deklaracije služe kao međunarodni standard u vođenju kliničkih istraživanja, a obveza pridržavanja odnosi se ne samo na liječnike nego na sve pojedince, timove i organizacije uključene u medicinska istraživanja (30). Jedan od najvažnijih elemenata Helsinške deklaracije je zahtjev za informiranim pristankom ispitanika, koji mora objašnjavati sve relevantne rizike, koristi i druge mogućnosti osim sudjelovanja u istraživanju, čime se osigurava autonomija pojedinca, a istovremeno se osigurava transparentnost u istraživačkom procesu (31).

Deklaracija postavlja zahtjeve u pogledu pravednog izbora ispitanika, smanjenja rizika i osiguranja povjerljivosti podataka te naglašava da istraživanja moraju biti znanstveno utemeljena kako bi se opravdao svaki potencijalni rizik za ispitanika, a posebna pozornost posvećena je ranjivim skupinama, za koje se zahtijeva dodatna zaštita (31). Helsinška deklaracija ključni je dokument koji pridonosi unapređenju etičkih standarda u medicinskim istraživanjima, a njezine stalne promjene odražavaju potrebu prilagodbe tehnološkim i društvenim promjenama. Time se osigurava provođenje istraživanja s najvećom razinom etičke odgovornosti i poštovanja temeljnog ljudskog dostojanstva (30).

1.1.7. Registracija kliničkih istraživanja

Registracija kliničkih istraživanja predstavlja istraživačku praksu koja smanjuje rizik od pristranosti u provođenju i objavljivanju rezultata kliničkih istraživanja (32). Javna objava istraživačkog protokola koja uključuje hipoteze, ustroj istraživanja i planiranu statističku analizu prije poznatih istraživačkih ishoda smanjuje mogućnost manipulacije podacima, pristranost, te povećava transparentnost i vjerodostojnost podataka dobivenih kliničkih istraživanjima (32).

U sklopu inicijative EQUATOR (eng. *Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research*) napravljene su i smjernice za izradu i izvještavanje o protokolima medicinskih istraživanja, osobito RCT-ova (33,34). Smjernica SPIRIT (eng. *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials*) namijenjena je za pisanje protokola RCT-ova. Pomaže da istraživački protokoli budu napisani na jasan, sveobuhvatan i transparentan način, što omogućava pouzdanu procjenu metodologije istraživanja, sprječava pristranost i olakšava ponavljanje pokusa (34–36).

Smjernica SPIRIT uključuju preporuke za detaljan opis istraživačkih ciljeva i hipoteza, obrazloženje znanstvene ideje te precizno definiranje ustroja pokusa. Protokol istraživanja mora sadržavati jasne informacije o uključivanju i isključivanju ispitanika, opis planiranih intervencija te definiciju primarnih i sekundarnih ishoda. Posebna pozornost posvećena je metodama prikupljanja i analize podataka, uz naglasak na statistički plan i opisivanje potencijalnih sukoba interesa (35). Smjernice zahtijevaju izradu strategije za osiguranje zaštite ispitanika, uključujući i informirani pristanak, zaštitu privatnosti i povjerljivosti podataka, a protokol mora sadržavati i plan za nadzor sigurnosti i postupak u slučaju neočekivanih neželjenih događaja, čime se naglašava odgovornost istraživača i osigurava maksimalnu zaštitu ispitanika (35).

Međunarodno udruženje urednika medicinskih časopisa (eng. *International Committee of Medical Journal Editors*, ICMJE) izradilo je Preporuke za provedbu, izvještavanje, uređivanje i objavljivanje znanstvenih radova u medicinskim časopisima (37,38). Časopisi čiji su urednici uključeni u to udruženje neki su od najutjecajnijih medicinskih časopisa, poput *New England Journal of Medicine*, *The Lancet*, *PLOS Medicine*, *JAMA* i *Nature Medicine*. Od 2005. ICMJE zahtijeva prospektivnu registraciju intervencijskih kliničkih istraživanja kao uvjet za objavu znanstvenog članka. Prihvaćaju registraciju u većini registara kliničkih istraživanja poput EudraCT (eng. *European Union Drug Regulation Authorities Clinical Trials Database*),

ClinicalTrials.gov, ANZCTR (eng. *Australia New Zealand Clinical Trials Registry*, i ICTRP (eng. *International Clinical Trials Registry Platform*). Preporuke ICMJE usvojene su kao obvezna pravila u velikom broju medicinskih časopisa diljem svijeta. ICMJE također pruža smjernice o brojnim ključnim aspektima koji se tiču objavljivanja znanstvenih članaka, uključujući kriterije za autorstvo, recenzentski postupak, znanstvenu etičnost, sukobe interesa, registraciju kliničkih istraživanja, dobre uredničke prakse, odnose između urednika i vlasnika časopisa, zaštitu pojedinaca uključenih u medicinska istraživanja te održivost elektroničkih publikacija (39).

U studenom 2004. godine pri Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) pokrenuta je inicijativa za uspostavu mreže međunarodnih registara kliničkih istraživanja. Inicijativa je razrađena tijekom 58. Svjetske zdravstvene skupštine kroz Rezoluciju WHA58.22, kojom se globalna znanstvena zajednica, međunarodni partneri, privatni sektor, civilno društvo i ostali relevantni dionici pozivaju na uspostavu dobrovoljne platforme za povezivanje registara kliničkih istraživanja, s ciljem osiguravanja jedinstvenog pristupa i nedvosmislene identifikacije istraživanja te poboljšanja pristupa informacijama za bolesnike, obitelji, pacijentske skupine i druge (40,41).

U svibnju 2022. godine 75. Svjetska zdravstvena skupština usvojila je novu Rezoluciju WHA75.8 pod nazivom „Jačanje kliničkih istraživanja radi pružanja visokokvalitetnih dokaza o zdravstvenim intervencijama i poboljšanja kvalitete i koordinacije istraživanja“ (42). Ta rezolucija naglašava važnost dobro ustrojenih i provedenih kliničkih istraživanja za procjenu sigurnosti i učinkovitosti zdravstvenih intervencija te potiče jačanje kapaciteta zemalja za provođenje visokokvalitetnih kliničkih istraživanja (41). Međunarodna platforma za registre kliničkih istraživanja (eng. *International Clinical Trials Registry Platform*, ICTRP) predstavlja projekt SZO-a; cilj joj je osigurati cjelovit pregled istraživanja dostupan svim dionicima uključenima u donošenje odluka u zdravstvenoj skrbi. Misija ICTRP-a je poboljšati transparentnost istraživanja i ojačati valjanost i vrijednost znanstvene baze dokaza (43).

1.1.8. Izvještavanje randomiziranih istraživanja

Za točnu procjenu objavljenog istraživanja, čitatelj mora imati cjelovite, jasne i transparentne informacije o metodologiji i rezultatima istraživanja. Takve procjene nerijetko nisu moguće jer autori često ne pružaju razumljive i cjelovite opise kliničkih istraživanja (44). Zbog lošeg opisivanja kliničkih pokusa razvijena je smjernica CONSORT (eng. *Consolidated*

Standards of Reporting Trials) 1996. godine. Nakon pet godina izvorna smjernica je doradena (45,46). Iako su ti standardi unaprijedili kvalitetu izvještavanja RCT-ova, izvještavanje mnogih pokusa još uvijek nije prikladno (44,47).

Zbog potrebe za daljnjim usavršavanjem smjernica za izvještavanje, 2010. i 2025. godine objavljene su nove preporuke – CONSORT 2010 i CONSORT 2025. Cilj tih smjernica je pomoći autorima s objavljivanjem RCT-ova, urednicima i recenzentima u procjeni članaka koji se šalju časopisima, te čitateljima u kritičkoj analizi objavljenih članaka (44). Smjernice su uglavnom usmjerene na RCT-ove s dvije paralelne skupine, koje čine više od polovice istraživanja u literaturi (47). Osim smjernica za RCT-ove, iako postoje brojna proširenja, smjernice i dodatci za druge vrste relevantnih istraživanja (48).

Primarni cilj ovih smjernica je unaprjeđenje kvalitete i standardizacija izvještavanja, pod pokroviteljstvom međunarodne inicijative EQUATOR (33). Cilj inicijative je unaprjeđenje kvalitete i transparentnosti zdravstvenih istraživanja, a smjernice i čitava dokumentacija javno su dostupne na mrežnim stranicama (33). CONSORT inzistira na cjelovitosti, jasnoći i transparentnosti izvještavanja, što odražava stvarni ustroj i provedbu istraživanja, no takve preporuke mogu potaknuti autore da prijave informacije prema predloženim smjernicama, umjesto stvarnog opisa istraživanja. CONSORT 2025 ne sadrži preporuke za ustroj ni provođenje randomiziranih istraživanja, a kontrolne liste trebaju opisati što je učinjeno, no ne i ono što je trebalo biti napravljeno, stoga CONSORT 2025 nije namijenjen za procjenu kvalitete istraživanja (44,49).

CONSORT 2025 objavljen je u travnju 2025. Temelji se na sustavnom pregledu literature, Delphi metodologiji i suglasju stručnjaka. U odnosu na prošlu inačicu, CONSORT 2025 sadrži 30 stavki, uključujući 7 novih, 3 revidirane i jednu uklonjenu i nekoliko preporuka koje su integrirane iz postojećih ekstenzija (*Harms, Outcomes, Nonpharmacological treatment*). Uključen je i novi odjeljak o otvorenoj znanosti, a proširena verzija popisa sadrži detaljne smjernice za svaku stavku (50).

1.2 *ClinicalTrials.gov*

ClinicalTrials.gov je javno dostupna internetska platforma i najveći globalni registar kliničkih istraživanja, koju održava Nacionalna medicinska knjižnica (eng. *National Library of Medicine*, NLM) pri Nacionalnim zdravstvenim institutima (eng. *National Institutes of Health*, NIH) Sjedinjenih Američkih Država. *ClinicalTrials.gov* obuhvaća informacije o

kliničkim pokusima financiranim iz javnih i privatnih izvora diljem svijeta, a s ciljem osiguranja transparentnosti, ažurnosti i pouzdanog pristupa informacijama o kliničkim istraživanjima, čime je omogućeno informirano sudjelovanje pacijenata, zdravstvenih djelatnika, istraživača i regulatora u procesu donošenja odluka, čime se potiče etičnost i kvaliteta istraživanja (51). *ClinicalTrials.gov* pokrenut je 2000. godine uslijed zakonske odredbe Agencije za hranu i lijekove i Akta o modernizaciji (*FDA Modernization Act of 1997*) (52).

Na internetskoj stranici *ClinicalTrials.gov* nalaze se ključni podatci o pojedinim istraživanjima, uključujući pregledne informaciju o cilju istraživanja, ustroju istraživanja, kriterijima za uključivanje i isključivanje ispitanika te opis intervencija. Osim toga, platforma pruža detalje o primarnim i sekundarnim ishodima, statusu istraživanja, kontakt informacije i podatke o financiranju istraživanja. Redovito ažuriranje podataka i obavezna registracija prije početka istraživanja zahtijeva cjelovitost i točnost podataka, čime se smanjuje rizik od pristranosti i potiče reproducibilnost rezultata (51).

Digitalna platforma olakšava uočavanje nedostataka u znanstvenim istraživanjima te potiče unapređenje metodologije, čime pridonosi vrijednosti znanstvenih dokaza. *ClinicalTrials.gov* nije samo sredstvo za evidenciju istraživanja, već i ključan alat u promicanju etičkih standarda i javnog povjerenja u medicinska znanstvena istraživanja (51). *ClinicalTrials.gov* podržava usklađivanje kliničkih istraživanja s međunarodnim smjernicama te pridonosi boljem razumijevanju učinkovitosti i sigurnosti zdravstvenih intervencija. Transparentnost koju platforma osigurava značajno doprinosi poboljšanju procesa registracije i objavljivanju rezultata, što je temelj napretka medicinskih znanosti i poboljšanja javnog zdravstva. Takav sustav predstavlja temelj za razvoj i korištenje dokazanih, visokokvalitetnih istraživačkih protokola koji služe u svrhu unapređenja zdravstvene skrbi na globalnoj razini (51).

U SAD-u je 27. rujna 2007. donesen Zakon o izmjenama Zakona o hrani i lijekovima (H.R. 3580) kojim je značajno proširena ovlast FDA-a, a između ostalog, osigurava FDA-u dodatne resurse potrebne za provedbu složenih i sveobuhvatnih kontrola i istraživanja novih lijekova i medicinskih uređaja (53). Povećanje resursa i proširenje regulatornih ovlasti omogućilo je učinkovitiju procjenu sigurnosti i učinkovitosti novih intervencija, čime se doprinosi unapređenju kvalitete zdravstvene skrbi i poticanju inovacija u medicinskoj industriji (53).

Odjeljak 801 Zakona o izmjenama Zakona o hrani i lijekovima iz 2007. (eng. *Food and Drug Administration Amendments Act*, FDAAA) koji je na snazi od 27. rujna 2007., a čija je primjena počela je 18. siječnja 2017., definira odgovornu osobu za registraciju kliničkog istraživanja. Odgovorna strana za primjenjivo kliničko istraživanje (eng. *applicable clinical trial*, ACT) mora registrirati istraživanje i objaviti informacije o rezultatima. U sklopu tog zakona, definirano je i Konačno pravilo (eng. *Final rule*) koje obvezuje istraživače na registraciju kliničkih istraživanja i objavu rezultata (42 CFR dio 11), a definira regulatorne zahtjeve i postupke za dostavu podataka o registraciji i rezultatima određenih istraživanja u skladu s FDAAA 801 (54).

Konačno pravilo naglašava da postoji jedinstvena odgovorna osoba za svako kliničko istraživanje koje mora udovoljavati tim pravilima te jasno definira sponzore i uvjete koje mora ispuniti glavni istraživač (54). Definirani su i rokovi za objavu rezultata istraživanja, obično najkasnije godinu dana nakon datuma primarnog završetka istraživanja, s mogućnošću odgode uz odgovarajuće obrazloženje (54). Nepoštivanje zahtjeva za registraciju ili objavu rezultata može se kazniti novčanim kaznama, a u slučaju istraživanja koje financiraju federalne američke ustanove, može doći i do obustave budućih sredstava (54). Ti regulatorni zahtjevi predstavljaju temelj transparentnosti i integriteta kliničkih istraživanja, čime omogućuju bolju procjenu sigurnosti i učinkovitosti istraživanih zdravstvenih intervencija i osiguravaju dostupnost relevantnih informacija svim sudionicima zdravstvene skrbi (55).

Registracija je obvezna za istraživanja koja zadovoljavaju definiciju „kliničkog istraživanja na koje se pravilo odnosi“ (ACT), a odnosi se na istraživanja započeta nakon 27. rujna 2007. godine. Prema članku 402(j) Zakona o javnom zdravlju (*PHS Act*), klinička istraživanja na koja se ta pravila odnose obuhvaćaju sljedeće: 1) kontrolirana klinička istraživanja (osim onih u fazi 1) za sve lijekove ili biološke proizvode koje regulira FDA, namijenjene procjeni učinkovitosti liječenja bilo koje bolesti ili stanja; 2) istraživanja medicinskih uređaja koje regulira FDA, pri čemu se izuzimaju mala klinička istraživanja usmjerena na utvrđivanje izvedivosti te pojedinačna istraživanja prototipova (56).

Kao što je detaljnije opisano u Konačnom pravilu, ACT općenito obuhvaćaju intervencijska istraživanja (s jednom ili više grupa) koja istražuju lijekove, biološke pripravke ili uređaje pod upravom FDA-a, a zadovoljavaju jedan od sljedećih uvjeta: 1) istraživanje se provodi na jednoj ili više lokacija unutar SAD-a; 2) istraživanje se provodi u okviru FDA-ove prijave za novi lijek ili u sklopu odobrenja za medicinski uređaj; 3) istraživanje uključuje lijek,

biološki pripravak ili uređaj koji se proizvodi u SAD-u ili njihovim teritorijima, a potom se izvozi u svrhu istraživanja (56).

U istraživanju provedenom u okviru ovog doktorskog rada opisano je povećanje broja javno dostupnih podataka nakon usvajanja FDAAA 801 pravila. Rezultati o istraživanjima na SGLT2 inhibitorima bili su dostupni za samo 35% registracija prije usvajanja pravila, a nakon usvajanja FDAAA 801 gotovo 88%. Prije usvajanja pravila, dodatna dokumentacija, poput protokola i informiranog pristanka bila je dostupna za samo 12% pokusa, što se povećalo na 80% po usvajanju FDAAA 801 (57).

1.3. Štetni događaji

1.3.1 Definicija i klasifikacija

Štetni događaj (engl. *adverse event*, AE) predstavlja neželjen i negativan ishod koji nastaje kao posljedica medicinske intervencije, a može uključivati dijagnostičko-terapijski postupak, kirurški zahvat ili primjenu lijeka (58). Štetni događaji povezani s liječenjem mogu uključivati nuspojave lijekova, tjelesne ozljede, psihološku traumu, ali i trajni invaliditet i smrtni ishod. Neki štetni događaji mogu se spriječiti, a neki ne. Često su povezani s ljudskim pogreškama (59). Štetni događaji mogu se javiti tijekom bilo kojeg oblika zdravstvene skrbi ili liječenja te se razlikuju po stupnju težine (58).

U SAD-u više od 250.000 bolesnika godišnje doživi štetni događaj uslijed medicinske intervencije, a prema procjenama 44.000 do 98.000 osoba umre od posljedica štetnih događaja koji su se mogli spriječiti (60,61). Procjenjuje se da u cijelom svijetu približno deset posto bolesnika doživi barem jedan štetni događaj (62). Sustavni pregled koji su proveli Rafter i sur. pokazao je godišnju incidenciju štetnih događaja od približno deset posto, pri čemu je za 50% događaja ocijenjeno da ih je bilo moguće spriječiti (63). Najčešće opisani štetni događaji u literaturi uključuju događaje povezane s kirurškim specijalnostima, događaje povezane s primjenom lijekova i infuzijskih otopina te infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi (64).

Štetni događaji dijele se prema ozbiljnosti, očekivanosti i povezanosti. Ozbiljni štetni događaji (eng. *serious adverse events*, SAE) su događaji koji dovode do smrtnog ishoda, koji predstavljaju neposredno ugrožen život, zahtijevaju hospitalizaciju ili produžuju postojeću hospitalizaciju, dovode do trajnog ili značajnog invaliditeta odnosno nesposobnosti ili uzrokuju prirođene anomalije (65). Određeni medicinski važni događaji također se smatraju ozbiljnima

ako mogu ugroziti osobu koja je bila izložena intervenciji ili zahtijevaju medicinsku ili kiruršku intervenciju kako bi se spriječio neki od gore navedenih ishoda (npr. smrt ili produljena hospitalizacija) (65).

Očekivani štetni događaji definirani su s obzirom na dosadašnje spoznaje o primjeni lijeka ili intervencije, dok su svi štetni događaji koji prethodno nisu bili zabilježeni smatraju neočekivanim te zahtijevaju prijavu takvog događaja regulatornim tijelima (65). Pojam povezanosti koristi se kako bi se procijenila vjerojatnost povezanosti primjene lijeka ili intervencije sa štetnim događajem. Procjena povezanosti temelji se na čimbenicima kao što su biološka opravdanost, prethodno iskustvo s lijekom, vremenski interval između izloženosti i početka događaja, kao i na promjenama nakon prekida primjene (povlačenje simptoma nakon prestanka primjene) te ponovne primjene lijeka (praćenje ponovne pojave simptoma nakon ponovne primjene) (65).

Za opisivanje stupnja uzročnosti koriste se opisni pojmovi poput: sigurna povezanost, vjerojatna povezanost, moguća povezanost, povezanost nije vjerojatna ili povezanost nije moguće ocijeniti, no ne postoji standardizirana nomenklatura (66,67). Svi spontano prijavljeni štetni događaji prema regulatornim smjernicama podrazumijevaju postojanje uzročne povezanosti, neovisno o procjeni prijavitelja (65).

Skupina istraživača koja je razvila smjernicu CONSORT razvila je 2004. dokument *CONSORT Harms*, koji je obnovljen i nadopunjen 2022. *CONSORT Harms* naglašava važnost prospektivno prikupljenih podataka o štetnim događajima u RCT-ovima zbog njihove važnosti za sintezu znanja i donošenja kliničkih odluka (68). Randomizirana kontrolirana istraživanja trebala bi ispitivati korisne i štetne učinke zdravstvenih intervencija i nakon analize rezultata temeljito prikazati sve rezultate u znanstvenom članku. *CONSORT Harms* sadržava uputu o stavkama koje bi trebale biti navedene u člancima koji opisuju klinička istraživanja (68). Usprkos važnosti randomiziranih istraživanja, osobito u pogledu praćenja štetnih događaja, izvještavanje o pokusima često nije prikladno ili se podatci ne objavljuju uopće. Hughes i sur. utvrdili su da gotovo polovica smrti i samoubojstava u pokusima koji su ispitivali antidepresive i antipsihotike nije bila opisana u publikacijama (69).

1.3.2 Farmakovigilancija

Farmakovigilancija je znanstvena disciplina i proces nadzora sigurnosti lijekova čiji je zadatak poduzimanje mjera za smanjenje rizika od primjene lijeka, procjene omjera koristit i rizika te podizanja mogućih korisnih učinaka primjene lijekova (70). Cilj farmakovigilancije je osigurati sigurnu i učinkovitu primjenu lijekova u svakodnevnoj kliničkoj praksi (71). Povijest farmakovigilancije počinje 1848. godine, kada je prvi puta otvorena istraga o smrti koja je nastala kao moguća posljedica primjene kloroforma, a rezultati su objavljeni u *The Lancet* 1893. godine (70,72).

Još početkom 20. stoljeća doneseni su zakoni koji reguliraju kemijsku čistoću lijekova kao i zabranu korištenja lažnih indikacija za primjenu lijekova (70) Praćenje sigurnosti lijekova započele su akademske zdravstvene ustanove i FDA početkom 1950-ih zbog pojave aplastične anemije i drugih poremećaja krvi povezanih s uporabom kloramfenikola, a to iskustvo 1962. godine uključeno je u Kefauver-Harrisove amandmane na Zakon o hrani, lijekovima i kozmetici kao obvezu za procjenu i prijavu štetnih događaja (71). U sljedećim desetljećima farmaceutske kompanije razvijaju vlastiti sustav farmakovigilancije radi praćenja štetnih događaja te procjenu omjera koristi i rizika (73).

S vremenom je farmakovigilancija proširila svoje aktivnosti te uključila podršku sigurnosti pacijenata tijekom kliničkih istraživanja osiguravanjem pravilne primjene informiranog pristanka i rada etičkih odbora, odabir prve sigurne doze za ljude na temelju farmakoloških podataka iz pokusa na životinjama, izradu sigurnosnih profila nove molekule, praćenje proizvodnih serija u suradnji s proizvodnim stručnjacima, upravljanje omjerom koristi i rizika radi osiguranja pravilne primjene lijeka nakon stavljanja na tržište (71).

Usprkos pažljivom odabiru reprezentativnog uzorka u kliničkim istraživanjima, postmarketinški nadzor lijeka je nezaobilazni proces koji teče paralelno sa širokom primjenom lijeka na tržištu, a uključuje praćenje štetnih događaja koji se javljaju nakon završetka kliničkih istraživanja (74). Većina lijekova dolazi na tržište nakon provedenih pozitivnih istraživanja faze 3, a postmarketinška istraživanja smatraju se istraživanjima faze 4 (75).

Procjene sigurnosti i učinkovitosti svakog novog lijeka putem kliničkih istraživanja pružaju ograničene informacije o rijetkim štetnim događajima, a otkrivanje rijetkih (1:1000) ili vrlo rijetkih (1:10.000) štetnih događaja bilježi se tek širokom primjenom lijeka (75–77). Ograničene informacije o štetnim događajima rezultat su ustroja istraživanja gdje je jednostavno premalo ispitanika, uz stroge kriterije uključivanja s ograničenim odabirom

ispitanika, kratko trajanje istraživanja te odabir ispitanika srednje životne dobi (76). Istraživanja faze 4, odnosno postmarketinška istraživanja, provode se u realnijim uvjetima „stvarnog svijeta“ te daju opsežnije i točnije podatke o lijeku te doprinose unaprjeđenju sigurnosti odobrenih lijekova (78). Zahvaljujući postmarketinškom nadzoru, gotovo 20% novih lijekova dobilo je upozorenje o mogućim ozbiljnim štetnim događajima (eng. *black box warning*) nakon stavljanja na tržište, a četiri posto je povučeno zbog sigurnosnih razloga (78). Iako randomizirana klinička istraživanja daju važne podatke o sigurnosti lijeka, kontinuirani nadzor te točno i adekvatno prijavljivanje štetnih događaja od neprocjenjive je važnosti za cjelovitu sliku o pojedinom lijeku.

1.4. Inhibitori natrij-glukoza kotransportera 2

Homeostaza glukoze jedan je od najvažnijih fizioloških procesa koji osigurava održavanje stabilne koncentracije glukoze u krvi, što je neophodno za normalno funkcioniranje gotovo svih stanica organizma. Glukoza je primarni izvor energije za većinu staničnih procesa, a koncentracija glukoze u krvi regulirana je složenim mehanizmima koji uključuju hormone inzulin, glukagon, adrenalin i kortizol (79,80).

U sisavaca se prijenos glukoze u stanice ostvaruje s pomoću transportera glukoze (eng. *glucose linked transporter*, GLUT) smještenih u staničnim membranama. Transporteri glukoze dijele se na dvije strukturno i funkcionalno različite skupine. Prva skupina su GLUT koji djeluju putem olakšane difuzije. Druga skupina su natrij–glukozni kotransporteri (eng. *sodium-glucose cotransporter*, SGLT), koji prenose glukozu energetske aktivnim procesom suprotno gradijentu koncentracije koristeći natrij kao kotransportni ion koji se kreće niz koncentracijski gradijent (81).

GLUT transporteri nalaze se u svim stanicama tijela te omogućuju ulazak glukoze u stanice i izjednačavanje koncentracija glukoze unutar i izvan stanica. Transmembranski SGLT proteini simultano prenose glukozu i natrij unutar stanica iskorištavajući elektrokemijski gradijent koncentracije natrija (82,83). U skupini SGLT proteina, SGLT1 i SGLT2 najčešće su proučavani s obzirom na to da igraju ključne uloge u prijenosu glukoze i natrija preko četkaste membrane crijevnih i bubrežnih stanica (84,85).

Uloga bubrega u filtraciji, ponovnoj apsorpciji te odstranjivanju glukoze iz krvi na eksperimentalnim, životinjskim modelima prvi puta je opisana još 1930. godine (86). Robert K. Crane 1960. je godine opisao molekularni mehanizam aktivnog kotransporta glukoze i natrija, što će kasnije dovesti do otkrića dva kotransportera: natrij-glukoza kotransporter 1 (SGLT1) i natrij-glukoza kotransporter 2 (SGLT2) (87).

SGLT1 je otkriven ekspresijskim kloniranjem DNK 1987. godine, dok je SGLT2 otkriven metodom pretragom homologije 1994. godine (88,89). SGLT2 je transmembranski protein sastavljen od 14 zavojnica, čiji je izražaj ograničen na bubrege, a dijeli 60% sekvencijske homologije s SGLT1 receptorom, koji je osim u bubregu izražen i u tankom crijevu. Oba proteina pripadaju obitelji natrij-solut simportera unutar LeuT transportera te su konzervirani u svim bakterijskim i životinjskim vrstama, pri čemu je kod ljudi izraženo šest izoformi (90).

Protein SGLT2 kodira gen *SLC5A2*, a sastoji se od 672 aminokiselina, pri čemu se terminalne komponente NH₂ i COOH nalaze ekstracelularno (91). U ljudskoj varijanti proteina SGLT2 vrijednost koeficijenta afiniteta K_m za glukozu i natrij iznosi 2 i 25 mmol/l, što ga čini transporterom glukoze niskog afiniteta, ali visokog kapaciteta (92,93). SGLT2 protein izražen je na intraluminalnoj membrani stanica proksimalnih bubrežnih tubula (S1 i S2) kod ljudi i glodavaca, dok je SGLT1 prisutan na intraluminalnoj strani S3 segmenta stanica bubrežnih tubula (81).

Primarna funkcija SGLT2 proteina je reapsorpcija glukoze u nefronu, pri čemu se više od 80% ukupne filtrirane glukoze reapsorbira u S1 i S2 segmentima proksimalnih tubula (94,95). Naprotiv, SGLT1 je protein visokog afiniteta, ali niskog kapaciteta za glukozu (K_m 0,5-2 mmol/l) (96,97). SGLT1 kotransporter dominantno se nalazi u epitelu tankog crijeva, gdje je zadužen za apsorpciju glukoze iz probavne cijevi te u distalnom tubulu nefrona gdje je zadužen za reapsorpciju preostale glukoze (98). Prvi poznati inhibitor natrij-glukoza kotransportera bio je florizin. To je molekula koja se prirodno pojavljuje u kori stabla jabuke. Uzrokuje glukozuriju pa se zbog toga koristi u istraživanjima iz područja fiziologije još otkako je otkriven 1835. godine (97). Zbog neselektivnosti florizina, odnosno djelovanja i na SGLT1 i na SGLT2 kotransporter, kao i zbog loše bioraspoloživosti i štetnih gastrointestinalnih učinaka, florizin nije bio optimalna molekula za liječenje šećerne bolesti (99). Otkrićem mogućnosti djelovanja na bubrežni metabolizam glukoze i ranim uspjehom novootkrivenih molekula u pretkliničkim istraživanjima, otvara se ideja za novu klasu lijekova za kontrolu šećerne bolesti – inhibitora SGLT2.

Stoga je započeo razvoj molekularnih analoga florizina sa selektivnijim učinkom na SGLT2 kotransporter te s boljim farmakokinetским obilježjima. Prva takva molekula bila je „T-1095“, neselektivni inhibitor SGLT1 i SGLT2 kotransportera, čija je primjena bila moguća oralnim putem. Međutim zbog neželjenih gastrointestinalnih učinaka inhibicije SGLT1 kotransportera odustalo se od njegove kliničke primjene (97). Nakon toga je razvijen sergliflozin, selektivni inhibitor SGLT2 kotransportera koji ima 296 puta veću selektivnosti za SGLT2 nego za SGLT1 te potvrđuje koncept i korisne učinke selektivne inhibicije SGLT2 kotransportera, jer postiže glukozuriju i redukciju hiperglikemije, a bez štetnih gastrointestinalnih učinaka (100). Zatim je razvijen remogliflozin kao inhibitor SGLT2, s drugačijim farmakokinetским profilom, prvenstveno na račun bolje oralne bioraspoloživosti, više selektivnosti te potentnijeg učinka u odnosu na florizin i sergliflozin (101).

Dapagliflozin je bio prvi SGLT2 inhibitor s potencijalom za širu kliničku upotrebu u liječenju šećerne bolesti zbog dugog poluvremena eliminacije ($T_{1/2}$) od 16 sati, što omogućuje primjenu jednom dnevno. Nadalje, dapagliflozin je pokazao povoljne učinke na smanjenje glikemije i glikiranog hemoglobina (HbA1c), smanjenje tjelesne težine i potencijal za liječenje metaboličkog sindroma (102).

Od 2005. godine započinju klinička istraživanja inhibitora SGLT2 na ljudima. U sljedećem desetljeću pa sve do danas (svibanj, 2025) razvijeno je barem 14 molekula iz ove skupine, od kojih su najvažniji dapagliflozin, empagliflozin i canagliflozin (103,104).

1.5. Klinička primjena inhibitora SGLT2

1.5.1. Šećerna bolest

Osnovno patofiziološko obilježje šećerne bolesti je hiperglikemija - povišena vrijednost serumske glukoze (105). Najčešći tipovi šećerne bolesti su tip 1 (T1DM), obilježen potpunim nedostatkom inzulina uslijed uništenja beta-stanica gušterače te šećerna bolest tip 2 (T2DM), gdje višestruki mehanizmi dovode do razvoja rezistencije na inzulin pri čemu nastaje hiperinzulinemija i hiperglikemija (105). Gestacijski dijabetes i monogenetski dijabetički sindromi predstavljaju rjeđe varijante bolesti (105).

Poremećena kontrola glikemije dovodi do čitavog niza metaboličkih i upalnih poremećaja koji zahvaćaju čitav organizam i karakteristično dovode do mikroangiopatskih (endotelna disfunkcija, dijabetička retinopatija, erektilna disfunkcija, bubrežna insuficijencija) te makroangiopatskih (ateroskleroza, periferna aterosklerotska bolest, koronarna bolest) komplikacija (106). Globalno rastuća prevalencija T2DM predstavlja jedan od najvećih javnozdravstvenih i epidemioloških izazova u posljednjih nekoliko desetljeća (107). Farmakoterapija je temelj liječenja šećerne bolesti (108).

Osnovna uloga SGLT kotransportera u bubregu je resorpcija glukoze filtrirane u nefronima; SGLT2 kotransporter (obilježen velikim kapacitetom i niskim afinitetom za glukozu) resorbira 90-97% glukoze u proksimalnom bubrežnom tubulu, dok SGLT1 (niski kapacitet, visoki afinitet) resorbira preostalih 3-10% (109). Inhibicijom SGLT2 kotransportera, dolazi do smanjenja kapaciteta za resorpciju glukoze, što dovodi do glukozurije – gubitka glukoze urinom (109). Takav gubitak glukoze dovodi do pozitivnih učinaka u kontroli hiperglikemije, smanjujući glikirani hemoglobin (HbA1c) za 0.5-1%, a bez povećanog rizika

od hipoglikemije (110–113). Osim kontrole glikemije, inhibitori SGLT2 dovode i do redukcije tjelesne mase, mehanizmom gubitka glukoze koja je energetski bogat supstrat, ali i usmjeravanjem metabolizma prema iskorištavanju lipida (109). Takva promjena metabolizma te gubitak tjelesne težine predstavlja pozitivan terapijski učinak, s obzirom na to da je pretilost jedan od osnovnih mehanizama nastanka inzulinske rezistencije (109).

Dapagliflozin je bio prvi lijek iz skupine inhibitora SGLT2 koji je dobio odobrenje EMA-e za liječenje šećerne bolesti, u studenom 2012. godine. U siječnju 2014. dobio je odobrenje i FDA-a (114). Canagliflozin je odobren u SAD-u u ožujku 2013. godine (FDA), a u studenom 2013. godine i u Europi (EMA). Empagliflozin je EMA odobrila u svibnju 2014., a tri mjeseca poslije FDA je dala odobrenje za stavljanje empagliflozina na tržište i u SAD-u (115).

Inhibitore SGLT2, konkretno dapagliflozin i sotagliflozin, EMA je privremeno odobrila za uporabu kao dodatak inzulinskoj terapiji kod odraslih bolesnika s T1DM koji imaju indeks tjelesne mase (eng. *body mass index*, BMI) od 27 kg/m² ili više, dok je Savjetodavni odbor za endokrinološke i metaboličke lijekove FDA-a bio podijeljen, navodeći zabrinutost zbog glavnih nuspojava tih lijekova, osobito rizika od dijabetičke ketoacidoze (DKA) (116). Pretklinička i klinička istraživanja te podatci iz stvarne prakse sugeriraju koristan učinak inhibitora SGLT2 u kontroli glikemije te pozitivne nefroprotektivne i kardioprotektivne učinke unatoč značajnom povećanju rizika od DKA. Iako inhibitori SGLT2 potencijalno zadovoljavaju dio neispunjenih potreba kod bolesnika s T1DM boljom kontrole glikemije uz istovremeni gubitak tjelesne mase, a bez povećanja rizika od hipoglikemije, EMA je zbog nuspojava povukla preporuku za primjenu inhibitora SGLT2 kod bolesnika s T1DM (116).

1.5.2. Zatajivanje srca

Zatajivanje srca nije jedinstvena patološka dijagnoza, već se radi o kliničkom sindromu obilježenom simptomima zaduhe, oticanjem donjih ekstremiteta, intolerancijom napora te umorom, a popraćenom nekim od objektivnih kliničkih znakova sistemske ili plućne kongestije, poput povišenog jugularnog venskog tlaka, pojave plućnih krepitacija te perifernih edema uz povišene vrijednosti natriuretskih peptida (117). Sindrom zatajivanja srca nastaje uslijed strukturne i/ili funkcionalne abnormalnosti srca, što rezultira povišenim intrakardijalnim tlakovima i/ili nedovoljnim srčanim minutnim volumenom u mirovanju te tijekom tjelesne aktivnosti (118).

Prepoznavanje etiologije srčane insuficijencije od temeljne je važnosti za postavljanje dijagnoze, s obzirom na to da različiti uzroci srčanog zatajivanja određuju daljnji terapijski pristup (118). Zatajivanje srca može biti uzrokovano primarnom bolesti srčanog mišića (primarne kardiomiopatije), ishemijskom bolesti srca, ali i bolestima zalistaka, perikarda, endokarda, kao i abnormalnostima u srčanom ritmu i provođenju (118).

Zbog različite prognoze i drugačijeg pristupa u svakodnevnoj kliničkoj praksi, zatajivanje srca klasificira se kao akutno zatajivanje srca (eng. *acute heart failure*, AHF) i kronično zatajivanje srca (eng. *chronic heart failure*, CHF) (118). Akutno zatajivanje srca definirano je novonastalim, progresivnom simptomima odnosno znakovima sistemske kongestije i/ili zaduhe. Posebna kategorija je akutizacija kroničnog srčanog zatajivanja, koja opisuje bolesnike s već poznatim zatajivanjem srca kod kojih je došlo do naglog ili postupnog pogoršanja simptoma (119). Dijagnostički i terapijski pristup, ali i prognoza značajno se razlikuju između AHF i CHF (118).

Tradicionalno se zatajivanje srca (eng. *heart failure*, HF) fenotipski dijeli prema istisnoj (ejekcijskoj) frakciji lijeve klijetke (eng. *ejection fraction of left ventricle*, EFLV) na: 1. HFrEF (eng. *heart failure with reduced ejection fraction* – zatajivanje srca s reduciranom istisnom frakcijom) gdje je $EFLV \leq 40\%$; 2. HFmrEF (eng. *heart failure with mildly reduced ejection fraction* – zatajivanje srca s blago reduciranom istisnom frakcijom) gdje je $EFLV 40-50\%$; 3. HFpEF (eng. *heart failure with preserved ejection fraction* – zatajivanje srca s očuvanom istisnom frakcijom) gdje je $EFLV \geq 50\%$ (117). Prema epidemiološkim podacima, usprkos svim dostupnim metodama liječenja, prosječno petogodišnje preživljenje osoba sa zatajenjem srca je 50-60%, a desetogodišnje samo 30%, što ukazuje na progresivan i nepovoljan tijek bolesti (120).

1.5.3. Istraživanja kardiovaskularnih ishoda novih lijekova za snižavanje glukoze

Ranije su lijekovi za snižavanje glukoze dobivali regulatorno odobrenje prvenstveno na temelju manjih istraživanja koja su dokazivala učinkovitosti u smanjenju koncentracija glikiranog hemoglobina. Međutim, ta su istraživanja bila nedovoljno velikog uzroka te prekratkog trajanja da bi pokazala potencijalne pozitivne ili negativne učinke na kardiovaskularne ishode. Najpoznatiji negativni primjer bio je lijek rosiglitazon, hipoglikemik iz skupine tiazolidindiona, za koji je u postmarketinškom razdoblju otkriveno da dovodi do

povećanja rizika od infarkta miokarda za 43%, kao i ukupne kardiovaskularne smrtnosti za 64% (121).

S obzirom na to da su svi bolesnici sa šećernom bolesti opterećeni povišenim kardiovaskularnim rizikom te da svaka hipoglikemijska terapija može dovesti do štetnih kardiovaskularnih događaja, nastala je potrebna za dodatnom provjerom hipoglikemika i njihovih učinaka na kardiovaskularne ishode. FDA i EMA 2008. godine izdale smjernice za provođenje kliničkih pokusa čiji je cilj bio osigurati kardiovaskularnu sigurnost novih lijekova za bolesnike s T2DM (122). Time su farmaceutske tvrtke prisiljene na provođenje istraživanja kardiovaskularnih ishoda (*eng. cardiovascular outcome trial, CVOT*), što je dovelo do novih kliničkih istraživanja za nove lijekove korištene u liječenju šećerne bolesti (122).

CVOT istraživanja provedena su i na inhibitorima SGLT2. To su bili pokusi EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin), DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozin), CANVAS Program (canagliflozin) i VERTIS-CV (ertugliflozin). Njihovi su rezultati ukazali na pozitivne signale glede redukcije negativnih kardiovaskularnih ishoda i pokrenuli daljnja istraživanja inhibitora SGLT2 u liječenju zatajivanja srca (110,111,123).

U pokusu DECLARE-TIMI 58, primjena dapagliflozina kod bolesnika s T2DM s rizikom od aterosklerotske kardiovaskularne bolesti nije pokazala značajnu razliku u stopi velikih štetnih kardiovaskularnih događaja (MACE) u odnosu na placebo (omjer rizika, *eng. hazard ratio, HR*) (HR 0.93 [0.84 do 1.03]). Međutim, opaženo je smanjenja stope kompozitnog ishoda kardiovaskularne smrtnosti ili hospitalizacije zbog zatajivanja srca – rezultat koji je prvenstveno postignut smanjenjem broja hospitalizacija zbog zatajivanja srca (123).

U pokusu EMPA-REG OUTCOME, primjena empagliflozina kod bolesnika s T2DM i visokim kardiovaskularnim rizikom dovela je do manjeg rizika od primarnog kompozitnog kardiovaskularnog ishoda uz smanjenjem ukupne smrtnosti (HR 0,68 [0,57 do 0,82]) (110).

Pokusi CANVAS i CANVAS-R, klinička istraživanja canagliflozina, pokazala su smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja u usporedbi s placebom, no bez značajnog smanjenje sveukupne smrtnosti (HR 0.87 [0,74 do 1,01]) (111). Pokus CERTIS CV pokazao je neinferiornost ertugliflozina u odnosu na placebo za liječenje T2DM (HR 0.97 [0,85 do 1,11]) te adekvatnu sigurnost u pogledu kardiovaskularnih ishoda kod bolesnika s T2DM i aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću, no bez značajne učinkovitosti za smanjenje velikih štetnih kardiovaskularnih događaja (124).

Velika randomizirana istraživanja inhibitora SGLT2, čiji je primarni cilj bio dokazati učinkovitost u liječenju bolesnika sa zatajivanjem srca dovršena su između 2019. i 2021. godine. Pokusi EMPEROR-Reduced i DAPA-HF ispitivali su empagliflozin odnosno dapagliflozin kod bolesnika sa zatajivanjem srca i reduciranom sistoličkom funkcijom (HFrEF). Pokusi EMPEROR-Preserved i DELIVER provedeni su u bolesnika sa zatajivanjem srca i očuvanom sistoličkom funkcijom (HFpEF), dok je SOLOIST-WHF uključio bolesnike iz cijelog spektra HF, ali s kliničkom slikom progresije zatajivanja srca (125–129).

Metaanaliza rezultata pokusa EMPEROR-Reduced i DAPA-HF obuhvatila je ukupno 8.474 pacijenta te pokazala da je terapija inhibitorima SGLT2 smanjila ukupnu smrtnost za 13% (HR 0,87 [0,77 do 0,98]) i smanjila kardiovaskularnu smrtnost za 14% (HR 0,86 [0,76 do 0,98]). Nadalje, inhibitori SGLT2 smanjili su za 26% kombinirani rizik od kardiovaskularne smrti ili prve hospitalizacije zbog zatajivanja srca (HR 0,74 [0,68 do 0,82]), i za 25% smanjili učestalost ponovljenih hospitalizacija zbog zatajivanja srca ili kardiovaskularne smrti (HR 0,75 [0,68 do 0,84]) (130). Ti rezultati ukazuju da inhibitori SGLT2, poput dapagliflozina i empagliflozina, imaju značajne korisne učinke u liječenju pacijenata s HFrEF, smanjujući smrtnost i poboljšavajući kardiovaskularne, neovisno o prisutnosti šećerne bolesti (125,126,130).

Metaanaliza randomiziranih istraživanja DELIVER i EMPEROR-Preserved (kao i subpopulacije iz VERTIS CV i DECLARE-TIMI 58 istraživanja), koja su uključivala bolesnike s HFpEF-om, objedinila je ukupno 30.418 bolesnika (131). Rezultati su pokazali da inhibitori SGLT2 smanjuju rizik od kompozitnog ishoda kardiovaskularne smrti ili prve hospitalizacije zbog zatajivanja srca (HR 0,82 [0,75 do 0,89]) i hospitalizacije zbog zatajivanja srca (HR 0,74, [0,67 do 0,82] u usporedbi s placebom. Statistički značajna razlika u ukupnoj smrtnosti kao i u kardiovaskularnoj smrtnosti nije zabilježena. Ti rezultati ukazuju da inhibitori SGLT2 mogu biti korisni u liječenju bolesnika s HFpEF-om, slično kao i kod HFrEF-a (131). Europsko kardiološko društvo je 2023. godine nadopunilo smjernice za zatajivanje srca te su dapagliflozin ili empagliflozin uvršteni u temeljnu terapiju zatajivanja srca za bolesnike s očuvanom istisnom frakcijom (klasa preporuke I, razina dokaza A) (132).

1.5.4. Kronična bubrežna bolest

Kronična bolest bubrega (KBB) definira se kao trajno oštećenje funkcije bubrega ili smanjena procijenjena glomerularna filtracija (eng. *estimated glomerular filtration rate*,

eGFR) ispod 60 mL/min/1,73 m² tijekom najmanje tri mjeseca, što potencijalno može dovesti do potrebe za nadomjesnom bubrežnom terapijom poput dijalize ili transplantacije (133). Postupno smanjenje ekskrecijske funkcije bubrega pridonosi razvoju kardiovaskularnih bolesti, povećava rizik od teških infekcija i skraćuje životni vijek, a zajednički mehanizam napredovanja KBB-a uključuje nepovratni gubitak bubrežnih stanica ili nefrona, s hemodinamskim i metaboličkim opterećenjem preostalih nefrona, dovodeći do daljnjeg gubitka bubrežnih stanica i funkcije (134). S druge strane, akutno bubrežno zatajenje, odnosno prema novoj nomenklaturi akutna ozljeda bubrega (eng. *acute kidney injury*, AKI) predstavlja novonastalo, naglo smanjenje bubrežne funkcije, a klasificira se etiopatogenetski na prerenalno, renalno i postrenalno bubrežno zatajenje, ovisno o tome je li uzrok zatajenja uzrokovan smanjenom perfuzijom bubrega, primarnom bolestima bubrega, ili opstrukcijom odvodnje urina (135).

Stanja poput hipertenzije, anemije, metaboličke acidoze i sekundarnog hiperparatireoidizma, koje nastaju kao posljedica KBB, pridonose kardiovaskularnom morbiditetu i smanjenju kvalitete života te zahtijevaju pravovremenu dijagnozu i liječenje (134). Liječenje KBB usmjereno je na rano otkrivanje i kontrolu svih promjenjivih čimbenika rizika, što uključuje smanjenje preopterećenja preostalih nefrona (133,134).

Randomizirana klinička istraživanja pokazala su pozitivne učinke inhibitora SGLT2 na usporavanje progresije KBB te očuvane bubrežne funkcije. Metaanaliza objavljena 2022. godine objedinila je rezultate 13 istraživanja inhibitora SGLT2 u kojima su mjereni bubrežni ishodi te uključila 90.409 bolesnika. Rezultati su pokazali da je terapija inhibitorima SGLT2 smanjila rizik od progresije bubrežne bolesti za 37% (relativni rizik, eng. *relative risk*, RR) (RR 0,63 [0,58 do 0,69]), neovisno o statusu T2DM, te da je smanjila rizik od akutne ozljede bubrega za 23% (RR 0,77 [0,70 do 0,84]) (136). Svi ishodi bili su slični neovisno o početnoj vrijednosti procijenjene glomerularne filtracije (eGFR), a ukupni korisni učinci terapije inhibitorima SGLT2 nadmašili su potencijalne ozbiljne štetne učinke poput ketoacidoze ili amputacije (136). Smjernice organizacije KDIGO (eng. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*) za liječenje KBB preporučuju terapiju inhibitorima SGLT2 za bolesnike s KBB (137).

2. CILJEVI I HIPOTEZE

2.1 Ciljevi istraživanja

Ciljevi ovog doktorskog rada bili su:

1. analizirati metodologiju svih istraživanja o inhibitorima SGLT2 registriranih na *ClinicalTrials.gov*,
2. analizirati ishode koji su korišteni u istraživanjima inhibitora SGLT2 u indikaciji kroničnog zatajivanja srca te ispitati jesu li korišteni ishodi u skladu s preporukama Europskog kardiološkog društva za ustroj istraživanja u kroničnom zatajivanju srca,
3. ispitati razlike u objavljenim podacima o smrtnosti i ozbiljnim štetnim događajima u registracijama kliničkih istraživanja i znanstvenim časopisima.

2.2 Hipoteze istraživanja

U registriranim kliničkim istraživanjima inhibitora SGLT2:

1. Većina istraživanja provedena su na empagliflozinu i dapagliflozinu.
2. Većina istraživanja ispitala je intervencije, sponzorirala ih je farmaceutska industrija i nisu javno objavljeni njihovi rezultati.
3. Heterogenost ishoda korištenih za kronično zatajivanje srca je visoka, pri čemu većina istraživanja koristi barem deset različitih ishoda, od kojih je barem jedan ishod iz domene sigurnosti ispitivanog lijeka.
4. Preporuke Europskog kardiološkog društva o ishodima za istraživanja kroničnog zatajivanja srca koristi se u većini analiziranih istraživanja.
5. Većina istraživanja kao primarni ishod koristi kompozitne ishode.
6. Učestalost opisanih teških štetnih događaja i ukupne smrtnosti u objavljenim rezultatima je značajna, pri čemu su podatci u registru kliničkih istraživanja potpuniji i točniji nego u znanstvenim časopisima.

3. METODE

3.1. Obilježja kliničkih istraživanja inhibitora SGLT2 registriranih u *ClinicalTrials.gov*

3.1.1. Ustroj istraživanja

Istraživanje je ustrojeno kao opažajno, presječno istraživanje kliničkih istraživanja inhibitora SGLT2, registriranih na javno dostupnom registru *ClinicalTrials.gov*. Za opisivanje rezultata korištena je smjernica STROBE (eng. *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) (138). Protokol istraživanja pripremljen je prospektivno i prije početka istraživanja objavljen na registru *Open Science Framework* (OSF) na adresi: <https://osf.io/6vt3x/>.

3.1.2. Ishodi istraživanja

Primarni ishodi ovog istraživanja bili su: vrsta istraživanja (intervencijska, opažajna, istraživanja proširenog pristupa); intervencija (proučavani inhibitor SGLT2); indikacija u kojoj je ispitivan lijek (šećerna bolest tip 1, šećerna bolest tip 2, zatajivanje srca, fibrilacija atrijske, kardiovaskularne bolesti, kronična bubrežna bolest, koronarna bolest srca, infarkt miokarda, pretilost, zdravi ispitanici); primarni cilj istraživanja (dijagnostika, prevencija, liječenje, temeljna znanost, probir); populacijski podatci (veličina uzorka, dob ispitanika, spol ispitanika). Primarni ishodi uključivali su status istraživanja (rana faza 1, faza 1, faza 1/faza 2, faza 2, faza 2/faza 3, faza 3, faza 4); javna dostupnost rezultata (nema dostupnih rezultata, javno dostupni rezultati); status istraživanja (uključivanje nije započelo, aktivno istraživanje, ali uključivanje nije počelo, uključivanje po pozivu, aktivno uključivanje, obustavljeno istraživanje, prekinuto istraživanje, povučeno istraživanje, završeno istraživanje, status nepoznat). Ishodi su uključivali i podatke o randomizaciji i zasljepljivanju (bez zasljepljivanja, jednostruko, dvostruko, trostruko, četverostruko; zasljepljivanje ispitanika, zdravstveno osoblje, osobe koje prikupljaju podatke, osobe koje procjenjuju ishod, osobe koje analiziraju podatke).

Sekundarne mjere ishoda bile su datum prve objave istraživanja, trajanje istraživanja, financiranje istraživanja (farmaceutska industrija, nacionalne institucije, znanstveni instituti, ostalo).

3.1.3. Uzorak

U analizu su uključena sva istraživanja inhibitora SGLT2 dostupna na *ClinicalTrials.gov* za bilo koju kliničku indikaciju, kao pojedinačna terapija ili terapija u fiksnoj kombinaciji s inhibitorom SGLT2, bez obzira na ustroj istraživanja. Uključeno je četrnaest različitih spojeva iz skupine inhibitora SGLT2 (po abecednom redu): bexagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, enavogliflozin, ertugliflozin, henagliflozin, ipragliflozin, licogliflozin, luseogliflozin, remogliflozin, sergliflozin, sotagliflozin, tofogliflozin (Tablica 1) (139–143). Nisu korištena vremenska ili geografska ograničenja za uključivanje istraživanja.

Tablica 1. Naziv, šifra lijeka i datum prve registracije kliničkog istraživanja inhibitora SGLT2 koji su analizirani u registru *ClinicalTrials.gov*

Naziv inhibitora SGLT2	Šifra lijeka	Datum prve registracije na <i>ClinicalTrials.gov</i>
Dapagliflozin	BMS-512148	13. 9. 2005.
Remogliflozin	GSK189075	14. 2. 2006.
Sergliflozin	GW869682	28. 2. 2006.
Empagliflozin	BI 10773	15. 11. 2007.
Ipragliflozin	ASP1941	22. 2. 2008.
Canagliflozin	JNJ-28431754, TA-7284	25. 3. 2008.
Bexagliflozin	EGT1442, EGT-1474, THR-1442	2. 3. 2009.
Sotagliflozin	LX4211	19. 8. 2009.
Ertugliflozin	PF-04971729, MK-8835	2. 10. 2009.
Licogliflozin	LIK066	1. 8. 2011.
Tofogliflozin	CSG452	25. 7. 2014.
Henagliflozin	SHR-3824	26. 1. 2015.
Luseogliflozin	TS-071, 898537-18-3	16. 7. 2015.
Enavogliflozin	DWP16001, DWP-16001	7. 12. 2017.

Isključena su istraživanja u kojima je inhibicija receptora SGLT2 postignuta korištenjem genetske terapije i modifikacije receptora, kao i istraživanja dijagnostičkih i genetskih testova, medicinskih postupaka te istraživanja dodataka prehrani.

3.1.4. Prikupljanje i uređivanje podataka

Strategija pretraživanja uključila je više različitih pojmova i skupina riječi kako bi se umanjila mogućnost isključivanja relevantnih registracija. Strategija pretraživanja sastojala se od ključnih riječi koje se odnose na 1) farmakološku skupinu SGLT2, 2) generička imena pojedinačnih SGLT2 inhibitora, te 3) šifre SGLT2 inhibitora korištene u ranim fazama razvoja lijekova koristeći Booleov operator „AND“. Generička imena SGLT2 inhibitora i šifre lijeka pronađena su pretraživanjem relevantnih sustavnih pregleda u bazi MEDLINE kao i *MeSH* kategorije inhibitora SGLT2 (139–143). Cjeloviti tekst strategije pretraživanja dostupan je u Tablici 2.

Tablica 2. Strategija pretraživanja registra *ClinicalTrials.gov* istraživanju metodologije inhibitora SGLT2

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. (SGLT2) OR (SGLT2 inhibitors) OR (sodium glucose transporter 2) OR (sodium glucose cotransporter 2) 2. (dapagliflozin) OR (empagliflozin) OR (canagliflozin) OR (ipragliflozin) OR (tofogliflozin) OR (luseogliflozin) OR (ertugliflozin) OR (bexagliflozin) OR (remogliflozin) OR (licogliflozin) OR (sotagliflozin) OR (sergliflozin) OR (enavogliflozin) OR (henagliflozin) 3. (BMS-512148) OR (BI 10773) OR (JNJ-28431754) OR (TA-7284) OR (ASP1941) OR (CSG452) OR (TS-071) OR (898537-18-3) OR (PF-04971729) OR (MK-8835) OR (EGT0001442) OR (EGT0001474) OR (GSK189075) OR (LIK066) OR (LX4211) OR (GW869682) OR (DWP16001) OR (DWP16001) OR (DWP-16001) OR (SHR-3824) 4. 1 AND 2 AND 3 5. Remove duplicates |
|--|

Pretraživanje registra *ClinicalTrials.gov* provedeno je prvi put 11. studenog 2022. Korištenjem mogućnosti preuzimanja sadržaja na mrežnoj stranici *ClinicalTrials.gov*, rezultati pretraživanja izdvojeni su sa svim dostupnim podacima o samoj registraciji istraživanja, preuzeti, te uneseni u bazu podataka u računalnom programu Microsoft Excel (*Microsoft Corporation*, Redmond, Washington). Uklanjanje duplikata provedeno je korištenjem

Excelove funkcije za uklanjanje duplikata (eng. *Remove duplicates*), koristeći NCT (eng. *National Clinical Trial*) identifikator koji se koristi kao jedinstveni identifikator svakog pokusa na mrežnoj stranici *ClinicalTrials.gov*.

Tijekom kodiranja i analize baze podataka *ClinicalTrials.gov* pronađena su dva inhibitora SGLT2 koja nisu bila uključena u protokol pretraživanja (enavogliflozin i henagliflozin) te je pretraživanje ponovljeno (uključujući njihove šifre) 19. ožujka 2023. radi dodavanja tih dvaju lijekova u bazu podataka istraživanja registriranih do 11. studenog 2023. Dva neovisna istraživača neovisno su pregledala rezultate pretraživanja, a s obzirom na to da među njima nije bilo nesuglasica, nije uključen treći istraživač kao arbitar.

Baza podataka oblikovana je prema podacima dostupnim na *ClinicalTrials.gov* za registrirana istraživanja. Podatci koji nisu bili dostupni ili su nedostajali ručno su provjereni ili naknadno nadopunjeni iz drugih dostupnih izvora. Razlozi za prekid (eng. *terminated*), povlačenje (engl. *withdrawn*) ili suspenziju (eng. *suspended*) istraživanja izdvojeni su ručno iz registra. Ručno je ispravljena i kategorija statusa registracije, s obzirom na to da je za 82 istraživanja unos bio netočan. U kategoriji „intervencija“ pronađeno je više neispravnih unosa, npr. zamjena mjesta informacije za pokusni lijek i intervenciju koju prima kontrolna skupina, uz netočne unose i nedostajuće podatke. Te kategorije zahtijevale su većinu ispravaka. Izdvojena su klinička istraživanja na koja se odnose pravila FDAAA 801 te su kategorizirana i analizirana zasebno.

3.1.5 Statistička analiza

Statistička analiza provedena je korištenjem besplatnog programa JASP (verzija 0.17.1, koji podržava Sveučilište u Amsterdamu, Nieuwe Achtergracht 129B, Amsterdam, Nizozemska). Za prikaz prikupljenih podataka korištena je deskriptivna statistika. Kategorijske varijable prikazane su kao frekvencije, apsolutne vrijednosti ili postotci, dok su kontinuirane varijable prikazane kao medijan i interkvartilni raspon. Za ispitivanje razlika između skupina kod kategorijskih podataka korišten je χ^2 -test. Razina statističke značajnosti definirana je kao p-vrijednost <0.05 .

3.2 Obilježja kliničkih ishoda u kroničnom zatajivanju srca u istraživanjima inhibitora SGLT2

3.2.1. Ustroj istraživanja

Istraživanje je ustrojeno kao opažajno, presječno metodološko istraživanje. Rezultati su opisani s pomoću smjernice STROBE (138).

3.2.2. Ishodi istraživanja

Primarni cilj ovog istraživanja bila je kategorizacija svih ishoda korištenih u intervencijskim istraživanjima inhibitora SGLT2 u kroničnom zatajivanju srca (CHF) te procjena dosljednosti u pridržavanju pivotalnih istraživanja s preporukama Europskog kardiološkog društva (eng. *European Society of Cardiology*, ESC) za klinička istraživanja zatajivanja srca HF-u (144). Zannad i sur., u suradnji s ESC-om i Društvom za zatajivanje srca (eng. *Heart failure Association*, HFA) definirali su mjere kliničkih ishoda (eng. *clinical outcome endpoints*, COE) koji bi trebali biti korišteni u istraživanjima HF (144).

Ishodi korišteni u uključenim istraživanjima kategorizirani su u domene kliničkih ishoda i domenu ESC COE. Kategorizacija kliničkih ishoda nije učinjena *a priori*, već je razvijena nakon izdvajanja podataka o ishodima korištenim u istraživanjima. Dodd i sur. 2018. godine predložili su taksonomiju ishoda u medicinskim istraživanjima (145). Zbog vrlo visoke heterogenosti ishoda u ovom istraživanju nije bilo moguće kategorizirati sve ishode prema postojećoj taksonomiji, već je nakon evidentiranja i popisa svih mjerenih ishoda razvijena vlastita klasifikacija, djelomično primjenjujući, modificirajući i proširujući taksonomiju koju su predložili Dodd i sur. (145).

Domene kliničkih ishoda uključivale su: elektrokardiografiju (EKG), funkcionalni status, ishode koje navodi bolesnik (eng. *patient-reported outcomes*, PRO), fizička/fiziološka mjerenja, laboratorijske biomarkere, invazivna hemodinamska mjerenja, ehokardiografska mjerenja, slikovne metode, sigurnosne ishode (štetni događaji) i druge specifične ishode (sastav tijela, bioelektrična impedanca, epigenetski testovi, itd.).

Za pivotalna istraživanja analizirane su registracije na *ClinicalTrials.gov* s pripadajućim publikacijama u znanstvenim časopisima i dodatnim materijalima objavljenih uz publikaciju. U registru *ClinicalTrials.gov* pregledane su promjene u zapisima pokusa koje su

učinjene nakon registracije. Istražene su nepodudarnosti između registracija na *ClinicalTrials.gov* i publikacijama u časopisima. Pregledana je sva dostupna dokumentacija, uključujući registraciju pokusa, objavljene članke i dodatne materijale (Protokol, Dodatak). Publikacije su pronađene pretraživanjem PubMeda i Google znalca prema NCT broju.

Popis ESC COE sadrži 24 preporuke, podijeljene u sedam domena: 1. ishodi smrtnosti, 2. hospitalizacija zbog srčanog zatajivanja (eng. *hospitalization for heart failure*, HHF), 3. ponavljani događaji bolesti (eng. *recurrent morbid events*), 4. ishodi osim hospitalizacije (npr. eskalacija terapije, neplanirani posjet hitnoj službi, itd.), 5. simptomi i ishodi koje navodi bolesnik, 6. klinički kompozitni ishodi, 7. sigurnosni ishodi. Dva istraživača neovisno su procijenila dosljednost u pridržavanju preporuka, dok je treći istraživač razriješio neslaganja.

Definicija pivotalnog istraživanja fleksibilna je i dvosmislena i može se razlikovati među regulatornim agencijama (146). Cilj pivotalnog pokusa je pružanje informacija o učinkovitosti i sigurnosti novog lijeka regulatornim agencijama radi dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka na tržište. Pet istraživanja inhibitora SGLT2 smatraju se pivotalnim: EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, DAPA-HF, DELIVER te SOLOIST-WHF (147–152). Podatci iz tih istraživanja podneseni su FDA-u kao zahtjev za odobrenje novog lijeka za liječenje CHF.

Tih pet istraživanja analizirana su kao pivotalna istraživanja. Za istraživanje dosljednosti u korištenju preporuka ESC COE iz 2013. (144), napravljena je kontrolna lista i definirani bodovi za procjenu (Tablica 3).

Tablica 3. Preporuke Europskog kardiološkog društva za ključne mjere ishoda u istraživanjima zatajivanja srca

Domena	Br.	Preporuke	Kontrolna lista
Ishodi smrtnosti	1	Sveukupni mortalitet trebao bi biti obuhvaćen, štetni/neželjeni učinci na sveukupni mortalitet isključen, a trend povoljnog učinka na sveukupni mortalitet dokazan.	Opisan sveukupni mortalitet?
	2	Specifični uzroci smrti trebali bi biti opisani radi boljeg razumijevanja patofiziologije i poboljšanja ciljane terapije.	Opisani specifični uzroci smrti?
	3	Prednost ima kardiovaskularni mortalitet.	Opisan kardiovaskularni mortalitet?
	4*	Potrebno je provesti dodatne analize u slučajevima kada postoji smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta, a sveukupni mortalitet nije smanjen, kako bi se utvrdilo povećanje ne-kardiovaskularnog mortaliteta ili istraživanje nema dovoljnu statističku snagu za detekciju učinka na ukupnu smrtnost ili je li stopa događaja ili učinak terapije bio premalen da bi bio klinički značajan.	Dodatne analize? U slučaju smanjenja kardiovaskularnog, ali ne i ukupnog mortaliteta.
Hospitalizacije zbog zatajivanja srca	5	Hospitalizacija zbog zatajivanja srca nije surogat za sveukupni mortalitet.	Korištenje hospitalizacije zbog zatajivanja srca kao surogat za mortalitet?
	6	U kliničkim ispitivanjima potrebna je jedinstvena definicija hospitalizacije zbog zatajivanja srca. Odabrane definicije trebaju se fokusirati na opisivanje kliničke slike, uz smanjenje utjecaja varijabilnosti u odluci za prijem bolesnika, trajanje hospitalizacije ili drugih vanjskih čimbenika koji mogu utjecati na odluku o hospitalizaciji.	Definirana hospitalizacije zbog zatajivanja srca?
	7	Precizno potvrđivanje (eng. <i>adjudication</i>) uzroka hospitalizacije vrlo je teško. Hospitalizacija bolesnika sa zatajivanjem srca mogu uzrokovati razni čimbenici čiji je relativni doprinos teško kvantificirati.	Potvrđivanje uzroka hospitalizacije zbog zatajivanja srca?
	8	Vrijednosti natriuretskih peptida, ako su dostupne, mogu doprinijeti u procjeni da je zatajivanje srca uzrok hospitalizacije. Međutim, povišene vrijednosti natriuretskih peptida nisu dovoljne kao jedini kriterij za definiranje hospitalizacije zbog zatajivanja srca zbog nedovoljne specifičnosti.	BNP korišten kao jedini kriterij za hospitalizaciju za zatajivanje srca?
Ponavljajući događaji bolesti	9	Ponavljane hospitalizacije trebaju se razmotriti kao ishod u budućim kliničkim istraživanjima, budući da se metode analize i dalje razvijaju i usavršavaju.	Mjerenje ponavljajućih hospitalizacija?
	10	Istraživači bi trebali razmotriti uključivanje statističke metode omjera uspjeha (eng. <i>win ratio</i>) kao dodatne analize uz postojeće standardne analitičke pristupe, kako bi se steklo dodatno iskustvo s tom metodom.	Upotreba „omjera uspjeha“?
Ishodi osim hospitalizacije	11	Potrebna su dodatna istraživanja za razvoj pouzdanih metoda praćenja događaja u zatajivanju srca osim hospitalizacije ili smrti.	Opisivanje drugih događaja povezanih sa zatajivanjem srca? (eskalacija terapije, posjet zbog štetnih događaja?)

Simptomi i ishodi koje navodi bolesnik	12*	Potrebno je pozorno definirati ove događaje kako bi se izbjeglo bilježenje događaja koji nisu vezani uz zatajivanje srca.	Potvrđivanje drugih događaja povezanih sa zatajivanjem srca?
	13	Zaduha je važna mjera ishoda u kliničkim ispitivanjima usmjerenima na akutno zatajivanje srca.	Opisivanje podataka o zadusi?
	14	Potrebno je razviti, usvojiti i dosljedno primjenjivati standardizirane instrumente i metode za mjerenje zaduhe unutar zajednice istraživača iz područja zatajivanja srca (npr. procjena u sjedećem naspram ležećem položaju ili navođenje kuta elevacije glave pri procjeni ortopneje).	Opisana definicija zaduhe?
	15	Ponavljane procjene zaduhe donose više informacija i relevantnije su za bolesnike od jednog mjerenja. Istraživanja bi trebala integrirati praćenje stupnja zaduhe tijekom vremena kao ishod.	Ponavljane procjene zaduhe?
	16	Ishodi koje navodi bolesnik predstavljaju samostalne ishode, a ne surogat za smrtnost.	Ishodi koje navodi bolesnik opisani kao samostalni ishodi?
	17	Ako se regulatorni okvir ne promijeni i instrumenti procjene ne poboljšaju, malo je vjerojatno da će ishodi koje navodi bolesnik (npr. kvaliteta života) biti prihvatljivi kao jedini temelj za odobrenje terapije.	Mjerenje čvrstih ishoda (eng. <i>hard outcomes</i>)?
	18*	Drugi ishodi koje navodi bolesnik, usmjereni na simptome u akutnom zatajenju srca (npr. zaduha), mogu biti prihvatljivi za odobrenje pod uvjetom da je sigurnost adekvatno dokazana.	Mjerenje drugih ishoda koje navodi bolesnik kod akutnog zatajivanja srca?
	19	Alati za samoprocjenu trebali bi se kad god je moguće ispunjavati samostalno. Ako bolesnik ne može samostalno popuniti upitnik, upitnik bi trebalo ispuniti osoblje koje nije uključeno u kliničko istraživanje ili je zaslijepljeno za kliničke istraživačke podatke, kako bi se smanjila pristranost.	Korištenje alata za samoprocjenu ishoda koje navodi bolesnik?
Klinički kompozitni ishodi	20	Potrebno je izbjegavati uključivanje višestrukih komponenti kompozitnih ishoda isključivo zbog povećanja stope događaja, osobito kada ne postoji uvjerljiv dokaz da će liječenje jednako utjecati na komponente.	Ispravna upotreba kompozitnih ishoda? Nekorištenje komponenti ishoda osim velikih štetnih kardiovaskularnih događaja, zatajivanja srca ili mortaliteta?
	21	Pojedinačne komponente kompozitnih ishoda trebaju biti opisane odvojeno kako bi se uočili učinci ili okolnosti u kojima jedna komponenta određuje rezultat kompozitnog ishoda.	Zasebno opisivanje pojedinačnih komponenti kompozitnih ishoda?
	22	Komponente nekonvencionalnih ishoda trebaju imati predvidiv (reproducibilan) odgovor na liječenje.	Nekonvencionalni kompozitni ishodi?
Sigurnosni ishodi	23*	Kada smrtnost nije primarna ili sekundarna mjera ishoda učinkovitosti, istraživanje mora imati dovoljnu statističku snagu koja omogućuje razumnu procjenu granice sigurnosti (eng. <i>safety margin</i>).	Provođenje analize snage ako mortalitet nije ishod?
	24	Procjena bubrežne funkcije kao mjere praćenja sigurnosti predstavlja izazov. Povećanje razine kreatinina u serumu ne predviđa nužno nepovoljan ishod, osobito u kontekstu primjene ACE inhibitora, ARB-a ili antagonista mineralokortikoidnih receptora.	Korištenje bubrežne funkcije kao ishoda sigurnosti?

* - preporuke koje nisu primjenjive te su isključene iz analize

Procijenjeno je pridržava li se istraživanje preporukama ESC COE te su za pojedinačnu preporuku dodijeljena dva, jedan ili nula bodova. Istraživanju su dodijeljena dva boda za potpuno pridržavanje svakoj od preporuka ESC COE, jedan bod ako je istraživanje djelomično slijedilo preporuku, i nula bodova ako istraživanje nije slijedilo preporuku. Od 24 ESC COE preporuke, četiri nisu bile primjenjive te su stoga isključene iz ukupnog zbroja bodova. Isključene su sljedeće preporuke: 1) dodatne analize smrtnosti (preporuka br. 4), 2) potvrđivanje (eng. *adjudication*) drugih događaja povezanih sa zatajivanjem srca (preporuka br. 12), 3) drugi ishodi koje navodi bolesnik u akutnom zatajivanju srca (preporuka br. 18), 4) analiza snage ako smrtnost nije ishod (preporuka br. 23). Nijedno od pet istraživanja nije zahtijevalo dodatnu analizu smrtnosti jer nije bilo odstupanja između kardiovaskularne i ukupne smrtnosti. Nijedno od pet istraživanja nije mjerilo druge događaje povezane sa zatajivanjem srca, zbog čega im je dodijeljeno nula bodova, a s obzirom na to da nisu praćeni drugi događaji u sklopu zatajivanja srca, potvrđivanje o tim događajima nije bilo primjenjivo. Ishodi koje navodi bolesnik u akutnom zatajivanju srca nisu bili primjenjivi jer je ovo istraživanje uključivalo samo pokuse u kroničnom zatajivanju srca. Sva istraživanja imala su smrtnost kao primarni ishod (kao kompozitni), pa dodatna analiza snage nije provedena niti je bila potrebna za osiguranje prikladnog uzroka za dokaz sigurnosti lijeka. Preostalih dvadeset preporuka bilo je primjenjivo za ovo istraživanje pa su analizirana sva pivotalna istraživanja kako bi se utvrdilo pridržavaju li se tim preporukama. Najveći mogući broj bodova bio je 40 po istraživanju.

Sličan alat za ocjenjivanje koristili su Pengli i sur. za analizu pridržavanja drugog popisa preporuka (153). Hicks i sur. 2017. godine jasno su definirali uobičajene kliničke ishode, a preporučljivo je korištenje tih definicija u istraživanjima (154,155). Učinjena je usporedba definicija kliničkih ishoda korištenih u pivotalnim istraživanjima (navedenih u dodatnoj dokumentaciji) sa standardiziranim definicijama radi otkrivanja eventualnih razlika.

3.2.3. Uzorak

Uključena su intervensijska istraživanja o inhibitorima SGLT2 u kroničnom zatajivanju srca registrirana u registru *ClinicalTrials.gov*. Isključena su opažajna istraživanja, istraživanja akutnog zatajivanja srca, istraživanja faze 1, istraživanja uređaja ili bihevioralna istraživanja. Nisu postavljena vremenska ili geografska ograničenja.

3.2.4. Prikupljanje i obrada podataka

Pretražena su sva klinička istraživanja o inhibitorima SGLT2 u kroničnom zatajivanju srca na registru *ClinicalTrials.gov*. Registar je pretražen 15. srpnja 2023. koristeći kombinaciju pojmova povezanih s farmakološkom skupinom (SGLT2), generičkim imenima inhibitora SGLT2 i šiframa inhibitora SGLT2 te pojmova povezanih sa zatajivanjem srca koristeći Booleov operator „AND“. Strategija pretraživanja u cijelosti je navedena u Tablici 4.

Tablica 4. Tekst strategije pretraživanja u istraživanju kliničkih ishoda u zatajivanju srca u istraživanjima inhibitora SGLT2 registriranih na *ClinicalTrials.gov*

1. (SGLT2) OR (SGLT2 inhibitors) OR (sodium glucose transporter 2) OR (sodium glucose cotransporter 2)
2. (dapagliflozin) OR (empagliflozin) OR (canagliflozin) OR (ipragliflozin) OR (tofogliflozin) OR (luseogliflozin) OR (ertugliflozin) OR (bexagliflozin) OR (remogliflozin) OR (licogliflozin) OR (sotagliflozin) OR (sergliflozin) OR (enavogliflozin) OR (henagliflozin)
3. (BMS-512148) OR (BI 10773) OR (JNJ-28431754) OR (TA-7284) OR (ASP1941) OR (CSG452) OR (TS-071) OR (898537-18-3) OR (PF-04971729) OR (MK-8835) OR (EGT0001442) OR (EGT0001474) OR (GSK189075) OR (LIK066) OR (LX4211) OR (GW869682) OR (DWP16001) OR (DWP16001) OR (DWP-16001) OR (SHR-3824)
4. (chronic heart failure) OR (heart failure) OR (CHF) OR (systolic heart failure) OR (diastolic heart failure) OR (congestive heart failure)
5. 1 AND 4
6. 2 AND 4
7. 3 AND 4

Rezultati pretraživanja izvezeni su sa svim dostupnim podacima o istraživanjima. Rezultati višestrukih pretraživanja objedinjeni su u bazi podataka u Microsoft Excelu. Duplikati su uklonjeni korištenjem funkcije za uklanjanje duplikata u Excelu korištenjem NCT-a kao jedinstvenog identifikatora. Rezultati pretraživanja izvezeni su u bazu podataka i dodatno provjereni prema kriterijima uključenja i isključenja radi konačnog uključivanja registracije u istraživanje.

Baza podataka i kategorizacija uključivala je sljedeće stavke: NCT identifikator, naslov, akronim istraživanja (ako je dostupan), tip istraživanja, status istraživanja, indikacije, intervenciju (ako je dostupno), vrstu intervencije (prema podacima u *ClinicalTrials.gov* registru) i komparator, mjere ishoda, izvor financiranja, sponzore, lokaciju, obilježja ispitanika i veličinu uzorka, fazu i ustroj istraživanja, dostupnost dodatne dokumentacije, datume početka istraživanja, datume primarnog završetka, dostupnost rezultata te datume objave rezultata.

Baza podataka dodatno je proširena za svaki ishod koji se pojavio u analizi primarnih i sekundarnih ishoda za svako uključeno istraživanje. Za svako istraživanje analizirane su promjene u mjerama ishoda nakon početne registracije, s obzirom na to da *ClinicalTrials.gov* prikazuje sve verzije registracije, uključujući sve promjene s evidentiranim datumima promjene. Informacije o promjenama mjera ishoda ručno su izdvojene i dodatno analizirane.

Podatci koji su nedostajali u automatski izvezenoj bazi podataka s *ClinicalTrials.gov* ručno su pregledani i popravljeni na temelju odgovarajućih publikacija, dodatne dokumentacije dostupne na *ClinicalTrials.gov* i dodatnih podataka objavljenih uz publikacije u časopisima.

Pet registriranih istraživanja prikazalo je podatak o fazi istraživanja kao „nije primjenjivo“. FDA pojam „nije primjenjivo“ koristi za opis istraživanja koja ne se ne mogu definirati uobičajenom klasifikacijom, kao i istraživanja uređaja ili biheviornalnih intervencija (156). Budući da se tih pet istraživanja nije moglo svrstati u navedenu kategoriju, kategorizirani su ovisno o njihovom statusu, u skladu s definicijom FDA za različite faze kliničkih istraživanja. Tri istraživanja kategorizirana su kao faza 3 (NCT05795400, NCT04591639, NCT05742230), a dva istraživanja kao faza 2 (NCT03298009, NCT05141552). Rezultati su analizirani sumarno za sve pokuse i zasebno prema fazi istraživanja.

3.2.5. Statistička analiza

Za prikaz prikupljenih podataka korištena je deskriptivna statistika. Kategorijske varijable predstavljene su kao frekvencije ili postotci, dok su kontinuirane varijable prikazane

kao medijani i interkvartilni raspon. Statistička analiza provedena je korištenjem JASP-a (verzija 0.18.2.0; koji podržava Sveučilište u Amsterdamu, Nieuwe Achtergracht 129B, Amsterdam, Nizozemska).

3.3 Izvještavanje štetnih događaja u kliničkim istraživanjima inhibitora SGLT2

3.3.1. Ustroj istraživanja

Treće je istraživanje ustrojeno kao opažajno, presječno istraživanje o opisivanju sigurnosnih podataka u kliničkim istraživanjima inhibitora SGLT2. Protokol istraživanja izrađen je prospektivno te je objavljen u registru OSF (<https://osf.io/vfe6m>). Istraživanje je opisano prema smjernici STROBE (138).

3.3.2. Ishodi istraživanja

Glavne mjere ishoda bile su vrste i broj nepodudarnosti između podataka navedenih u *ClinicalTrials.gov* i pripadajućih publikacija: 1. Razlike u izvještavanju o sveukupnom mortalitetu (eng. *all-cause mortality*, ACM); 2. Razlike u izvještavanju o SAE; 3. Razlike u broju ACM; 4. Razlike u broju pacijenata sa SAE i ukupnom broju SAE.

3.3.3. Uzorak

Uključena su klinička istraživanja SGLT2 inhibitora istraživanja faze 2, faze 3 i faze 4 registrirana u *ClinicalTrials.gov* s objavljenim rezultatima. Da bi registracija bila uključena, rezultati pokusa morali su dodatno biti objavljeni u recenziranom znanstvenom časopisu na engleskom jeziku uz dostupan cjeloviti tekst. Nisu korištena vremenska ili geografska ograničenja. Isključena su istraživanja iz faze 1, opservacijska istraživanja i istraživanja za koja nije bilo moguće pronaći publikacije s cjelovitim tekstom.

3.3.4. Prikupljanje i obrada podataka

Za pretraživanje korišten je filter ugrađen na javno dostupnom registru *ClinicalTrials.gov*. Pretraživanje je provedeno 19. kolovoza 2024. Za pretraživanje korištena je kombinacija riječi i *MeSH* termina za inhibitore SGLT2, generička imena inhibitora SGLT2 te šifre inhibitora SGLT2, koristeći Booleov operator AND. Cjelovita strategija pretraživanja prikazana je u Tablici 5.

Tablica 5. Tekst strategije pretraživanja u istraživanju izvještavanja štetnih događaja inhibitora SGLT2

1.	(SGLT2) OR (SGLT2 inhibitors) OR (sodium glucose transporter 2) OR (sodium glucose cotransporter 2)
2.	(dapagliflozin) OR (empagliflozin) OR (canagliflozin) OR (ipragliflozin) OR (tofogliflozin) OR (luseogliflozin) OR (ertugliflozin) OR (bexagliflozin) OR (remogliflozin) OR (licogliflozin) OR (sotagliflozin) OR (sergliflozin) OR (enavogliflozin) OR (henagliflozin)
3.	(BMS-512148) OR (BI 10773) OR (JNJ-28431754) OR (TA-7284) OR (ASP1941) OR (CSG452) OR (TS-071) OR (898537-18-3) OR (PF-04971729) OR (MK-8835) OR (EGT0001442) OR (EGT0001474) OR (GSK189075) OR (LIK066) OR (LX4211) OR (GW869682) OR (DWP16001) OR (DWP16001) OR (DWP-16001) OR (SHR-3824)
4.	1 AND 2
5.	2 AND 3
<i>ClinicalTrials.gov</i> filteri:	
- Study Phase: Phase 2, Phase 3, Phase 4 - Study Type: Interventional • Study results: With results	

Rezultati pretraživanja i svi dostupni podatci o istraživanjima preuzeti su u Microsoft Excel tablicu, a dvostruki zapisi uklonjeni su korištenjem jedinstvenog NCT identifikatora i funkcije uklanjanja duplikata u Microsoft Excelu.

Istraživanja dobivena pretraživanjem pregledana su prema kriterijima uključenja i isključenja te su pretragom PubMeda i Google Znalca po NCT identifikatoru pronađene pripadajuće publikacije.

Osmišljen je obrazac za ekstrakciju podataka koji je obuhvatio sve podatke preuzete iz *ClinicalTrials.gov* i iz pripadajućih publikacija. Dva neovisna istraživača ekstrahirala su podatke iz svake publikacije, a nesuglasice je rješavao treći istraživač.

Podatci preuzeti s *ClinicalTrials.gov* uključivali su NCT broj istraživanja, naslov istraživanja, naziv lijeka, indikaciju, demografske podatke (dob, spol), fazu istraživanja, broj uključenih ispitanika, ustroj istraživanja, datum završetka te dostupnost dodatne dokumentacije. Istraživanja su podijeljena u dvije skupine prema Konačnom pravilu FDA-a., Ručno prikupljeni podatci iz *ClinicalTrials.gov* i pripadajućih publikacija obuhvaćali su: 1. opisivanje cjelokupne smrtnosti (ACM) (da/ne); 2) broj cjelokupne smrtnosti (ACM); 3) opisivanje smrti kao ozbiljan štetni događaj (SAE) (da/ne); 4) broj pacijenata s ozbiljnim štetnim događajima (SAE); 5) ukupan broj SAE. Automatski proračuni u Microsoft Excelu korišteni su za otkrivanje nepodudarnosti između vrijednosti navedenih u registru te u publikaciji.

3.3.5. Statistička analiza

Za opis podataka korištena je deskriptivna statistika. Normalnost distribucije podataka testirana je Shapiro-Wilksovim testom. Kontinuirane varijable predstavljene su kao srednja vrijednost i standardna devijacija (SD) ili medijan i interkvartilni raspon (eng. *interquartile range*, IQR), dok su kategorijske varijable prikazane kao frekvencije, apsolutne vrijednosti i postotci. Za testiranje razlika između skupina korišten je χ^2 -test za kategorijske podatke te Mann-Whitneyev U test za kontinuirane podatke. Spearmanov rang korelacije korišten je za ispitivanje korelacije između varijabli. Razina statističke značajnosti postavljena je na $p < 0,05$ za sve testove. Statistička analiza provedena je korištenjem JASP, statističkog programa otvorenog koda (verzija 0.18.2.0; koji podržava od Sveučilišta u Amsterdamu, Nieuwe Achtergracht 129B, Amsterdam, Nizozemska).

3.4. Etička načela

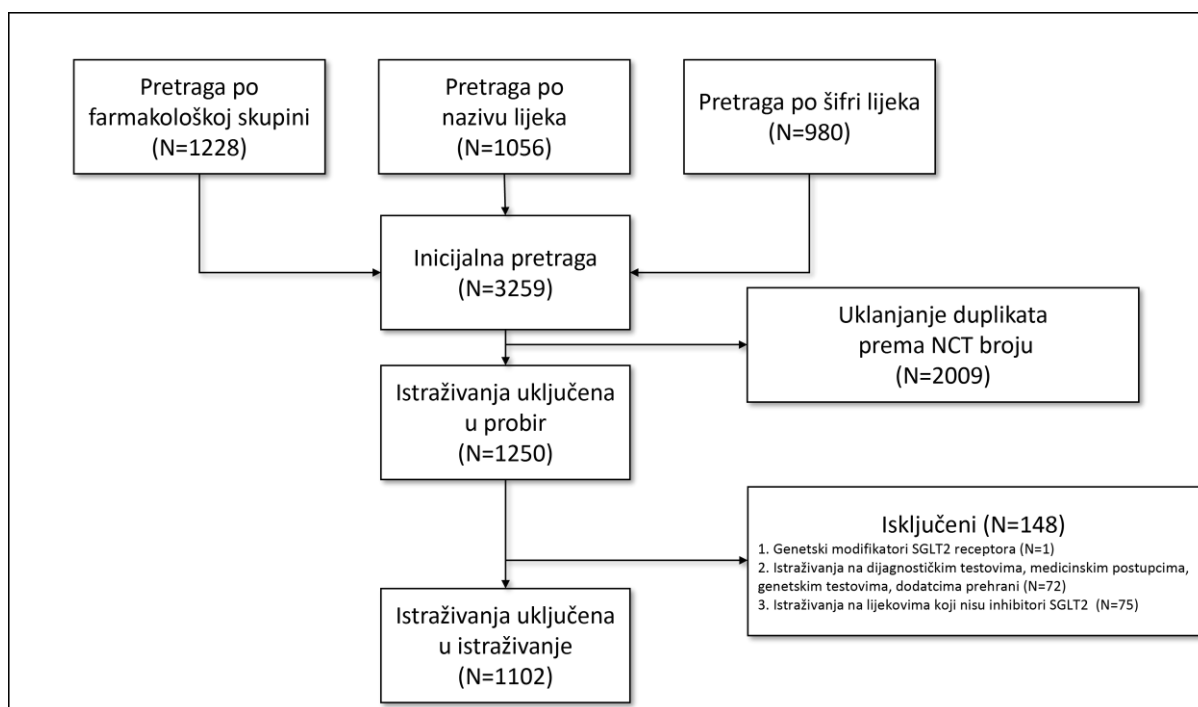
Istraživanja provedena u okviru ovog doktorskog rada analizirala su podatke iz javno dostupnog registra i javno objavljenih istraživanja, stoga nije bilo potrebno odobrenje etičkog povjerenstva. Svi podatci korišteni u sklopu ovog istraživanja javno su dostupni na internetskom registru *ClinicalTrials.gov* te nije bilo potrebno ishoditi dopuštenja i dozvole za pristup podacima. Svi analizirani podatci već su javno objavljeni u *ClinicalTrials.gov* ili u dostupnim znanstvenim časopisima, stoga neobrađeni podatci nisu bili korišteni. Svi objavljeni

podatci bili su već anonimizirani pa dodatna anonimizacija nije bila potrebna. U okviru istraživanja u ovom doktorskom radu nisu bili provedeni eksperimenti na ljudima.

4. REZULTATI

4.1. Obilježja kliničkih istraživanja inhibitora SGLT2

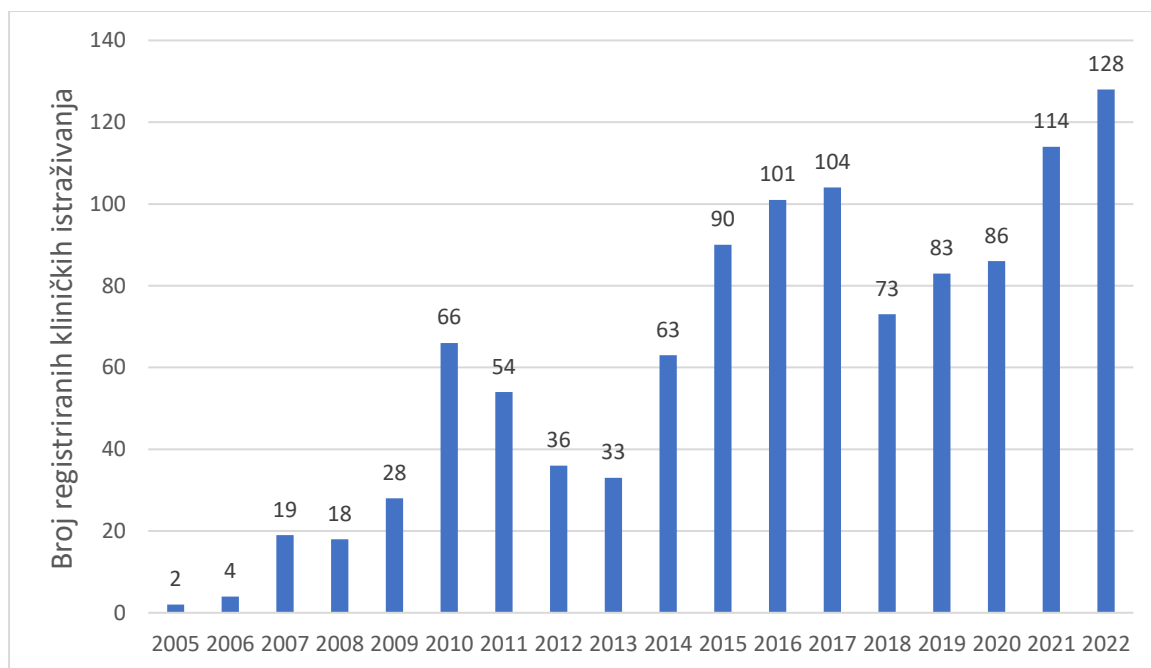
Pretraživanjem registra *ClinicalTrials.gov* prema prethodno definiranoj strategiji dobiveno je 3259 registriranih istraživanja. Isključeno je 2009 duplikata, a po primjeni kriterija isključenja, dodatno je isključeno 148 istraživanja. U konačnu analizu uključeno je 1102 istraživanja inhibitora SGLT2. Dijagram tijeka pretraživanja, pregleda i uključivanja prikazan je na Slici 1.



Slika 1. Dijagram pretraživanja *ClinicalTrials.gov* i uključivanja registracija o obilježjima istraživanja inhibitora SGLT2

4.1.1. Vremenski tijek registracija

Prva dva intervensijska istraživanja na inhibitorima SGLT2 registrirana su 2005. godine, dok je prvo opažajno istraživanje registrirano 2013. godine. Od tada se broj registracija istraživanja na inhibitorima SGLT2 kontinuirano povećava, uz nekoliko razdoblja s velikim skokom broja registracija. Od početka 2022. godine do početka studenog 2022. registrirano je 128 istraživanja o inhibitorima SGLT2 (Slika 2).



Slika 2. Kronologija i broj registriranih kliničkih istraživanja na inhibitorima SGLT2 u registru *ClinicalTrials.gov*

Većina istraživanja bila je dosljedna zadanim rokovima za registraciju prema propisu FDAAA 801 (N=752; 68%). Istraživanja koja su ispunila obveze prema FDAAA 801 registrirana su u prosjeku mjesec dana prije početka istraživanja (medijan = 29,5 dana, IQR = 0 do 96 dana), a istraživanja koja nisu ispunila rokove prema FDAAA 801 prosječno su kasnila s registracijom više od tri mjeseca nakon početka istraživanja (medijan = 106,5 dana, IQR = 39,25 do 356,5 dana). Nekoliko istraživanja započelo je prije stupanja na snagu FDAAA 801 2007. godine, stoga su ta istraživanja isključena iz ove analize (Tablica 6).

Tablica 6. Pregled dostupnosti rezultata ovisno o statusu istraživanja i usklađenost sa zakonskom obvezom za objavu rezultata (FDAAA 801)

Dostupnost rezultata za istraživanja	Ukupno	Bez rezultata		Ima rezultate	
		N	%	N	%
Dovršena istraživanja	676	399	59	277	41
Prekinuta istraživanja	31	21	67,7	10	32,3
Povučena istraživanja	23	23	100	0	0
Nepoznat status	81	81	100	0	0
Usklađenost s obvezom objave rezultata (FDAAA 801)					
Dovršena istraživanja	112	5	6,4	107	95,5
Prekinuta istraživanja	5	2	40	3	60
Povučena istraživanja	5	5	100	0	0
Nepoznat status	2	2	100	0	0
Ukupno	124	14	11,3	110	88,7

Popis kratica: FDAAA 801 - Zakon o izmjenama Zakona o hrani i lijekovima

4.1.2. Obilježja istraživanja

Većina registriranih istraživanja bila je intervencijska (N=993; 90,1%), a više od 61% ih je dovršeno (N=676). Najveći broj istraživanja bio je u fazi 1 (N=287; 28,9%), zatim fazi 3 (N=233; 23,5%) ili fazi 4 (N=243; 24,5%). U gotovo sva istraživanja uključena su oba spola, dok su u 53 (4,8%) istraživanja uključeni samo muškarci, a u 16 (1,5%) istraživanja samo žene. U većini registracija istraživana je odrasla populacija, dok su 43 (3,9%) istraživanja uključivala djecu, odnosno osobe mlađe od 18 godina (Tablica 7).

Tablica 7. Obilježja kliničkih istraživanja na inhibitorima SGLT2 registriranim na *ClinicalTrials.gov*

Obilježja uključenih istraživanja		N	%
Vrsta istraživanja	Intervencijsko istraživanje	993	90,1
	Opažajno istraživanje	109	9,9
Status	Dovršeno	676	61,3
	Uključivanje u tijeku	159	14,4
	Nepoznat status	86	7,8
	Uključivanje nije započelo	78	7,1
	Aktivno, uključivanje nije započelo	38	3,4
	Prekinuto	31	2,8
	Povučeno	23	2,1
	Uključivanje po pozivu	10	0,9
	Suspendirano	1	0,1
Faza	Faza 1	287	28,9
	Faza 4	243	24,5
	Faza 3	233	23,5
	Faza 2	139	14
	Nije primjenjivo	46	4,6
	Faza 2/faza 3	27	2,7
	Rana faza 1	9	0,9
	Faza 1/faza 2	9	0,9
Spol	Svi spolovi	1033	93,7
	Muškarci	53	4,8
	Žene	16	1,5
Dobna skupina ispitanika	Odrasli + stariji odrasli	804	73
	Odrasli	248	22,5
	Dijete + odrasli + stariji odrasli	24	2,2
	Dijete + odrasli	12	1,1
	Dijete	7	0,6
	Stariji odrasli	7	0,6
	Nije dostupno	960	87,1
Dostupnost dodatne dokumentacije na <i>ClinicalTrials.gov</i>	Protokol istraživanja + Plan statističke analize	120	10,9
	Protokol istraživanja + Plan statističke analize + obrazac informiranog pristanka	12	1,1
	Protokol istraživanja	4	0,4
	Obrazac informiranog pristanka	3	0,3
	Plan statističke analize	2	0,2
	Protokol istraživanja + Obrazac informiranog pristanka	1	0,1

Ukupno su 23 istraživanja povučena prije uključivanja ijednog ispitanika, a u četiri istraživanja nije naveden razlog povlačenja. Dvanaest istraživanja povučeno je zbog nedostatka financijskih sredstava ili odlukom sponzora, dva istraživanja nisu dobila odobrenje nadležnih tijela, a tri istraživanja povučena su zbog tehničkih problema (pandemija bolesti COVID-19, netočna registracija istraživanja). Od 31 prekinutog istraživanja, 14 je prekinuto zbog problema

s uključivanjem ispitanika, devet zbog odluke sponzora, a četiri zbog pandemije bolesti COVID-19.

4.1.3. Financiranje

Više od polovice intervencijskih istraživanja (N=529; 53,3%) i opažajnih istraživanja (N=55; 50,5%) financirala je isključivo farmaceutska industrija. Preostalih 12% intervencijskih istraživanja (N=120) i 8% opažajnih istraživanja (N=9) djelomično je financirala farmaceutska industrija (u suradnji s drugim izvorima financiranja). Ukupno, gotovo 65% svih kliničkih istraživanja financirala je farmaceutska industrija.

4.1.4. Dostupnost rezultata i dokumenata

Utvrđene su značajne razlike za dostupnost rezultata ovisno o izvoru financiranja istraživanja (Tablica 8). Istraživanja koja je djelomično ili u potpunosti financirala farmaceutska industrija objavljivala su rezultate znatno češće u usporedbi s istraživanjima koja nije financirala industrija (46,1% naspram 11,2%, $p < 0,001$) (Tablice 8 i 9).

Tablica 8. Dostupnost rezultata istraživanja na *ClinicalTrials.gov* ovisno o izvoru financiranja

Izvor financiranja		Nema rezultate	Ima rezultate	Ukupno
Farmaceutska industrija	Broj	278	232	510
	%	54,5 %	45,5 %	100 %
Nacionalni zdravstveni instituti (NIH)	Broj	1	1	2
	%	50 %	50 %	100 %
Drugo	Broj	137	14	151
	%	90,7 %	9,3 %	100 %
Farmaceutska industrija + drugo	Broj	44	34	78
	%	56,4 %	43,6 %	100 %
Nacionalni zdravstveni instituti (NIH) + drugo	Broj	0	5	5
	%	0 %	100 %	100 %
Farmaceutska industrija + nacionalni zdravstveni Instituti (NIH) + drugo	Broj	1	0	1
	%	100 %	0%	100 %
Ukupno	Broj	461	286	747
	%	61,7 %	38,3 %	100 %

Tablica 9. Razlike u dostupnosti rezultata na *ClinicalTrials.gov* ovisno o izvoru financiranja

Financiranje	Nema rezultate	Ima rezultate	Ukupno	χ^2	<i>P</i>
Farmaceutska industrija	278	232	516	55.87	<0,001
	54,5 %	45,5 %	100 %		
Farmaceutska industrija + drugo	45	34	79		
	57%	43%	100		
Nacionalni zdravstveni instituti (NIH) + drugo	138	20	158		
	87,3%	12,7%	100%		

Popis kratica: NIH - Nacionalni zdravstveni institut (eng. *National Institutes of Health*)

Od 811 dovršenih istraživanja, koja su u registru imala podatak o primarnom datumu završetka istraživanja (eng. *Primary completion date*), samo je 287 (35%) objavilo rezultate na *ClinicalTrials.gov*. Nakon izdvajanja istraživanja koja podliježu regulaciji FDAAA 801 (N=124), njih 110 (88%) istraživanja ispunilo je zakonsku obvezu objave rezultata (Tablica 6). U usporedbi s tim, 177 istraživanja (22%) objavila su rezultate dobrovoljno, bez zakonske obveze ($\chi = 281$, $p < 0,001$).

Dodatna dokumentacija (npr. protokol istraživanja, plan statističke analize, informirani pristanak) bili su nedostupni za 87,1% (N=960) istraživanja (Tablica 7). Nakon implementacije FDAAA 801 (CFR 42, dio 11) 2017. godine, samo je 64 istraživanja imalo obvezu objavljivanja dodatnih dokumenata, od kojih je 51 istraživanje (80%) tu obvezu i ispunilo.

Međutim, 91 (9%) istraživanje dokumentaciju je objavilo dobrovoljno iako nisu obvezni slijediti taj zakon. Nakon implementacije CFR 42, zabilježeno je povećanje dostupnosti dodatne dokumentacije, a najviše u segmentu dobrovoljne objave dokumentacije (4 istraživanja prije implementacije, u odnosu na 87 nakon implementacije CFR 42).

4.1.5. Ustroj istraživanja

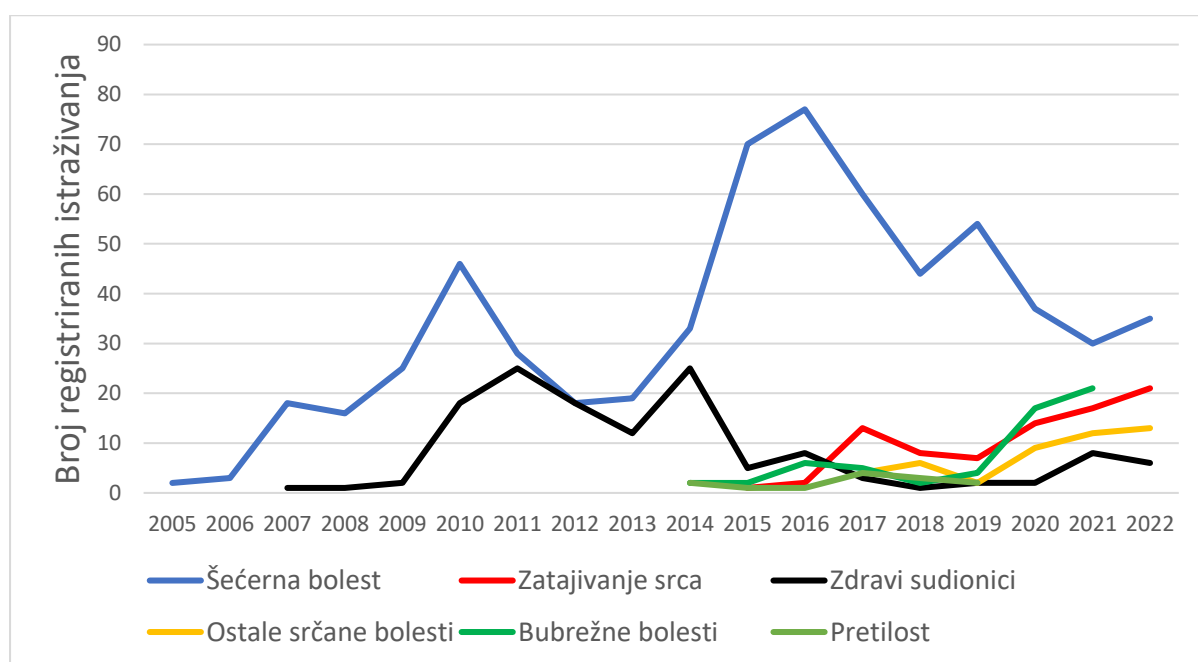
Među opazajnim istraživanjima, najviše je bilo kohortnih istraživanja (N=81; 74,3%) (Tablica 10). Većina intervencijskih istraživanja bila je randomizirana (N=841; 84,7%), ustrojena kao istraživanja paralelnih skupina (N=626; 63%) ili ukriženi pokus (N=222; 22,4%). U 444 istraživanja (44,7%) nije primijenjena nijedna metoda zaslijepljivanja. Istraživanja koja su koristila zaslijepljivanje najčešće su bila dvostruko (N=215; 21,7%) ili četverostruko zaslijepljena (N=196; 19,7%). Primarna svrha većine intervencijskih istraživanja bila je liječenje (N=805; 81,1%) (Tablica 10). Medijan trajanja istraživanja (od početka istraživanja do datuma primarnog završetka) kod opazajnih istraživanja iznosio je 20 mjeseci (IQR = 12 do 37), dok je kod intervencijskih istraživanja medijan trajanja bio 18 mjeseci (IQR = 7 do 28).

Tablica 10. Ustroj kliničkih istraživanja inhibitora SGLT2 registriranih na *ClinicalTrials.gov*

Opažajna istraživanja		N	%
		109	9,9
Opažajni model	Kohortna istraživanja	81	74,3
	Istraživanja slučajeva i kontrola (eng. <i>Case-control</i>)	17	15,6
	Ostalo	9	8,3
	Samo slučajevi (eng. <i>Case only</i>)	2	1,8
Vremenska perspektiva	Prospektivno	55	50,5
	Retrospektivno	48	44,0
	Ostalo	4	3,7
	Presječno	2	1,8
Intervencijska istraživanja		No	%
		993	90,1
Razvrstavanje ispitanika (eng. <i>allocation</i>)	Randomizirana	841	84,7
	Nije primjenjivo	104	10,5
	Nerandomizirana	48	4,8
Intervencijski model	Istraživanje paralelnih skupina	626	63
	Ukriženi pokus	222	22,4
	Pokus s jednom skupinom (eng. <i>Single group assignment</i>)	132	13,3
	Uzastopno uključivanje ispitanika (eng. <i>Sequential assignment</i>)	8	0,8
	Faktorijska istraživanja	5	0,5
Zasljepljivanje	Nema	444	44,7
	Dvostruko	215	21,7
	Četverostruko	196	19,7
	Trostruko	103	10,4
	Jednostruko	35	3,5
Zasljepljivanje prema skupinama	Bez zasljepljivanja	444	44,7
	Ispitanik + Zdravstveni djelatnik + Istraživač+ Istraživač ishoda	196	19,7
	Ispitanik + Istraživač	192	19,3
	Participant + Zdravstveni djelatnik + Istraživač	77	7,8
	Ispitanik + Istraživač + Istraživač ishoda	21	2,1
	Ispitanik	20	2
	Ispitanik + Zdravstveni djelatnik	13	1,3
	Istraživač ishoda	8	0,8
	Participant + Istraživač ishoda	7	0,7
	Istraživač	6	0,6
	Ispitanik + Zdravstveni djelatnik + Istraživač ishoda	5	0,5
	Istraživač + Istraživač ishoda	3	0,3
Primarni cilj istraživanja	Liječenje	805	81,1
	Temeljna znanost	72	7,3
	Prevenција	39	3,9
	Nije definirano	34	3,4
	Ostalo	31	3,1
	Dijagnostički	6	0,6
	Istraživanje zdravstvenih usluga (eng. <i>Health service research</i>)	4	0,4
	Probir	2	0,2

4.1.6. Medicinske indikacije

Većina istraživanja istraživala je jednu kliničku indikaciju (N=839; 76,1%) (Tablica 11). Provedeno je 145 istraživanja na zdravim ispitanicima (13,2%), a više od 60% istraživanja uključivalo je ispitanike sa šećernom bolesti, dok su ispitanici s bolestima srca obuhvaćeni u 12% svih istraživanja (HF – N=83; 7,5%) (Tablica 11). Od 2005. do 2015. godine najviše je istraživana šećerna bolest, a nakon 2015. dolazi do povećanja broja istraživanja u kardiovaskularnim i bubrežnim bolestima, dok 2022. godine broj istraživanja kardiovaskularnih i bubrežnih bolesti doseže broj istraživanja šećerne bolesti (Slika 1, Slika 3).



Slika 3. Broj registriranih istraživanja inhibitora SGLT2 prema indikaciji od 2005. do 2022. godine

Tablica 11. Pregled indikacija u istraživanjima inhibitora SGLT2 registriranih na *ClinicalTrials.gov*

Ispitivana klinička stanja		No	%
Broj istraživanih kliničkih stanja po registraciji	0	2	0,2
	1	839	76,1
	2	197	17,9
	3	43	3,9
	4	14	1,3
	5	5	0,5
	6	1	0,1
	7	1	0,1
Primarna istraživana indikacija	Šećerna bolest tip 2	586	53,2
	Zdravi ispitanici	145	13,2
	Zatajivanje srca	83	7,5
	Bubrežne bolesti	61	5,5
	Ostale srčane bolesti	47	4,3
	Šećerna bolest tip 1	45	4,1
	Dijabetičke komplikacije, poremećaji metabolizma glukoze	34	3,1
	Bolesti jetre	28	2,5
	Ostalo	24	2,2
	Pretilost	18	1,6
	Metaboličke bolesti	12	1,1
	Bolesti endokrinološkog sustava	9	0,8
	Karcinom/onkologija	7	0,6
	Kardiomiopatije	3	0,3
	Ukupno	1102	100
Sekundarna istraživana indikacija	Šećerna bolest tip 2	46	17,6
	Ostale srčane bolesti	45	17,2
	Bubrežne bolesti	39	14,9
	Zatajivanje srca	31	11,9
	Dijabetičke komplikacije, poremećaji metabolizma glukoze	30	11,5
	Ostalo	19	7,3
	Bolesti jetre	16	6,1
	Pretilost	11	4,2
	Zdravi ispitanici	9	3,4
	Karcinom/onkologija	6	2,3
	Metaboličke bolesti	6	2,3
	Kardiomiopatije	2	0,8
	Bolesti endokrinološkog sustava	1	0,4
	Ukupno	261	100

4.1.7. Inhibitori SGLT2 i komparatori

Najčešće ispitivani lijekovi bili su dapagliflozin (N=383; 34,8%), empagliflozin (N=316; 28,7%) i canagliflozin (N=127; 11,5%), koji su činili 75% svih istraživanja. Ipragliflozin (4,8%), sotagliflozin (4,4%) i ertugliflozin (3,1%) istraživani su u ukupno 13% registracija. U 20 istraživanja (1,9%) nije definiran specifični inhibitor SGLT2 – registracije istraživanja jednostavno su navodile „inhibitor SGLT2“. U 29 istraživanja (2,5%) ispitivani su višestruki, različiti inhibitori SGLT2 (Tablica 12).

Tablica 12. Učestalost istraživanja inhibitora SGLT2 registriranih na *ClinicalTrials.gov*

Istraživani lijek	No	%
Dapagliflozin	383	34,8
Empagliflozin	316	28,7
Canagliflozin	127	11,5
Ipragliflozin	53	4,8
Sotagliflozin	49	4,4
Ertugliflozin	34	3,1
Bilo koji inhibitor SGLT2 inhibitor	20	1,8
Bexagliflozin	19	1,7
Enavogliflozin	18	1,6
Empagliflozin/dapagliflozin/canagliflozin	17	1,5
Remogliflozin	17	1,5
Henagliflozin	15	1,4
Licogliflozin	12	1,1
Tofogliflozin	6	0,5
Empagliflozin/dapagliflozin	5	0,5
Empagliflozin/dapagliflozin/canagliflozin/ertugliflozin	4	0,4
YG1699	2	0,2
Sergliflozin	1	0,1
Empagliflozin/dapagliflozin/canagliflozin/ ipragliflozin/tofogliflozin/luseogliflozin	1	0,1
Empagliflozin/dapagliflozin/canagliflozin/ licogliflozin/tofogliflozin/ipragliflozin	1	0,1
Luseogliflozin	1	0,1
Sergliflozin/remogliflozin	1	0,1
Ukupno	1102	100

Većina opažajnih istraživanja o inhibitorima SGLT2 nije koristila komparatore (N=62; 56,9%), dok su u 30 istraživanja korišteni drugi lijekovi iz skupine hipoglikemika (27,5%). Kod intervencijskih istraživanja, placebo je bio najčešći komparator (N=299; 30,1%), dok su hipoglikemijska sredstva korištena u 142 istraživanja (14,3%) (Tablica 13). Ukupno, od 171 intervencijskog istraživanja u kojima nije korišten komparator, 49% je bilo u fazi 1 ili fazi 2, dok je 38% bilo u fazi 3 ili fazi 4.

Tablica 13. Pregled komparatora u opažajnim i intervencijskim istraživanjima inhibitora SGLT2 registriranih na *ClinicalTrials.gov*

Opažajna istraživanja	Broj 109	% 9,9
Bez komparatora	62	56,9
Hipoglikemijska terapija	30	27,5
SGLT2 + hipoglikemijska terapija	9	8,3
SGLT2	4	3,7
Hipoglikemijska terapija + drugi komparator	1	0,9
Drugi komparator	1	0,9
SGLT2 + Hipoglikemijska terapija + drugi komparator	1	0,9
SGLT2 + drugi komparator	1	0,9
Intervencijska istraživanja	Broj 993	% 90,1
Placebo	299	30,1
Bez komparatora	171	17,2
Hipoglikemijska terapija	142	14,3
Drugi komparator	86	8,7
SGLT2 + hipoglikemijska terapija	84	8,5
Placebo + hipoglikemijska terapija	62	6,2
SGLT2	40	4
SGLT2 + placebo	40	4
SGLT2 + placebo + hipoglikemijska terapija	21	2,1
Placebo + drugi komparator	17	1,7
SGLT2 + drugi komparator	15	1,5
SGLT2 + placebo + drugi komparator	9	0,9
Hipoglikemijska terapija + drugi komparator	3	0,3
SGLT2 + hipoglikemijska terapija + drugi komparator	3	0,3
Placebo + hipoglikemijska terapija + drugi komparator	1	0,1

Popis kratica: SGLT2 – natrij-glukoza kotransporter 2 (eng. *sodium-glucose cotransporter 2*)

4.1.8. Veličina uzorka u istraživanjima

Veličina uzorka varirala je ovisno o vrsti istraživanja. U 109 opažajnih istraživanja bilo je više od 9,5 milijuna ispitanika (medijan = 1.424, IQR = 367 do 27.897). Dovršena opažajna istraživanja obuhvaćala su 5,5 milijuna ispitanika (medijan = 3.061,5, IQR = 465,25 do 29.139,5). Prospektivna opažajna istraživanja (N=55) uključivala su 446.503 ispitanika, dok su retrospektivna istraživanja uključivala više od devet milijuna ispitanika.

U 972 intervencijska istraživanja uključeno je 312.124 ispitanika (medijan = 63, IQR = 30 do 196,5). Broj istraživanja s manjim brojem ispitanika bio je velik, pri čemu je 95. percentila uključenih sudionika bila 1182,1, a nekoliko velikih istraživanja uključivala su i po nekoliko tisuća ispitanika. Najveća intervencijska istraživanja o inhibitorima SGLT2 prikazana su u Tablici 14.

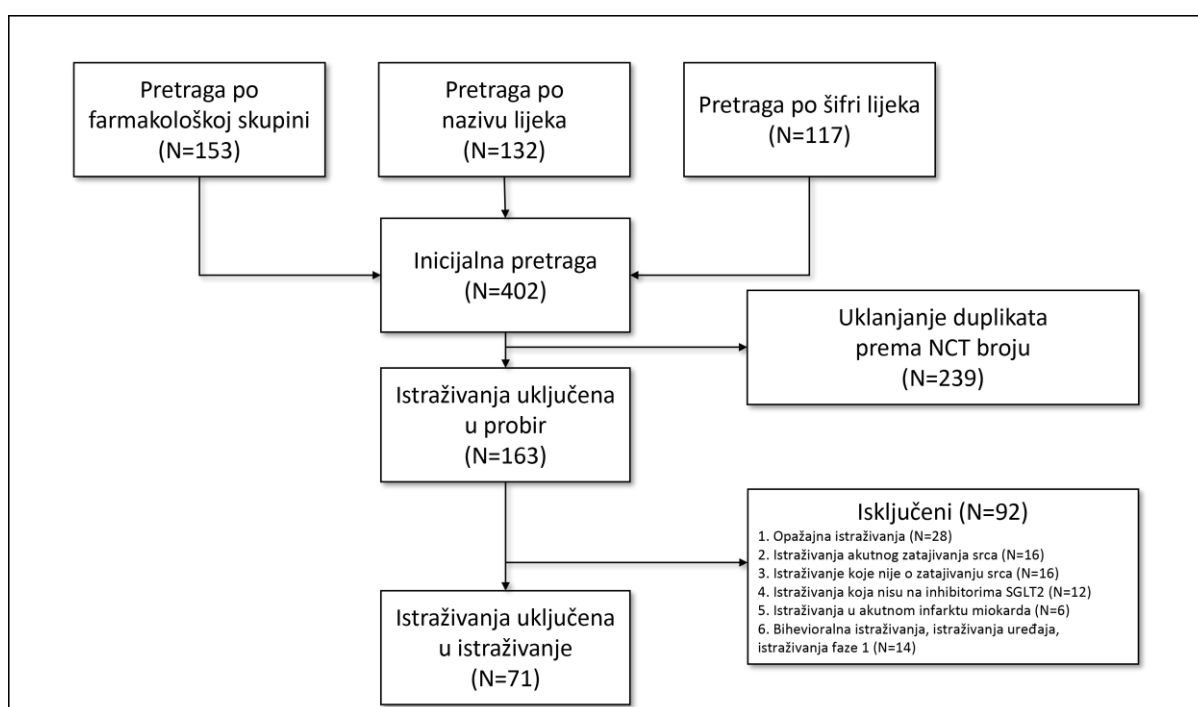
Tablica 14. Popis 20 najvećih intervencijskih istraživanja inhibitora SGLT2 registriranih na *ClinicalTrials.gov*

	Naziv istraživanja	Akronim	Broj ispitanika	Istraživani lijek
1	<i>Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes</i>	DECLARE-TIMI58	17.190	dapagliflozin
2	<i>Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease</i>	SCORED	10.584	sotagliflozin
3	<i>Prevention of Cardiovascular and Diabetic kidney disease in Type 2 Diabetes</i>	PRECIDENTD	9.000	empagliflozin ili dapagliflozin ili canagliflozin
4	<i>Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes</i>	VERTIS CV	8.246	Ertugliflozin
5	<i>Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes</i>	EMPA-REG OUTCOME	7.064	empagliflozin
6	<i>The Study of Heart and Kidney Protection with Empagliflozin</i>	EMPA-KDINEY	6.609	empagliflozin
7	<i>Empagliflozin in patients post myocardial infarction rationale and design of the EMPACT-MI trial</i>	EMPACT-MI	6.500	empagliflozin
8	<i>Dapagliflozin Effects on Cardiovascular 57vent sin Patients with an Acute Heart Attack</i>	DAPA-MI	6.400	dapagliflozin
9	<i>Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction</i>	DELIVER	6.263	dapagliflozin
10	<i>Empagliflozin outcome trial in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction</i>	EMPEROR-Preserved	5.988	empagliflozin
11	<i>Canagliflozin and Cardiovascular and Renal 57vent sin Type 2 Diabetes</i>	CANVAS-R	5.813	canagliflozin
12	<i>The Effect of Dapagliflozin on the Short-term Prognosis of Patients with Acute Myocardial Infarction</i>		5.211	dapagliflozin
13	<i>Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction</i>	DAPA-HF	4.744	dapagliflozin
14	<i>Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy</i>	CREDENCE	4.401	canagliflozin
15	<i>Canagliflozin cardiovascular Assessment Study</i>	CANVAS	4.330	canagliflozin
16	<i>Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease</i>	Dapa-CKD	4.304	dapagliflozin
17	<i>SGLT2 Inhibitor or Metformin as Standard Treatment of Early-Stage Type 2 Diabetes</i>	SMARTTEST	4.300	dapagliflozin
18	<i>Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy</i>	RECOVERY	4.150	empagliflozin
19	<i>Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure</i>	EMPEROR-Reduced	3.730	empagliflozin
20	<i>Prevention With SGLT-2 Inhibition of Acute Kidney Injury in Intensive Care</i>	PREVENTS-AKI	3.000	dapagliflozin

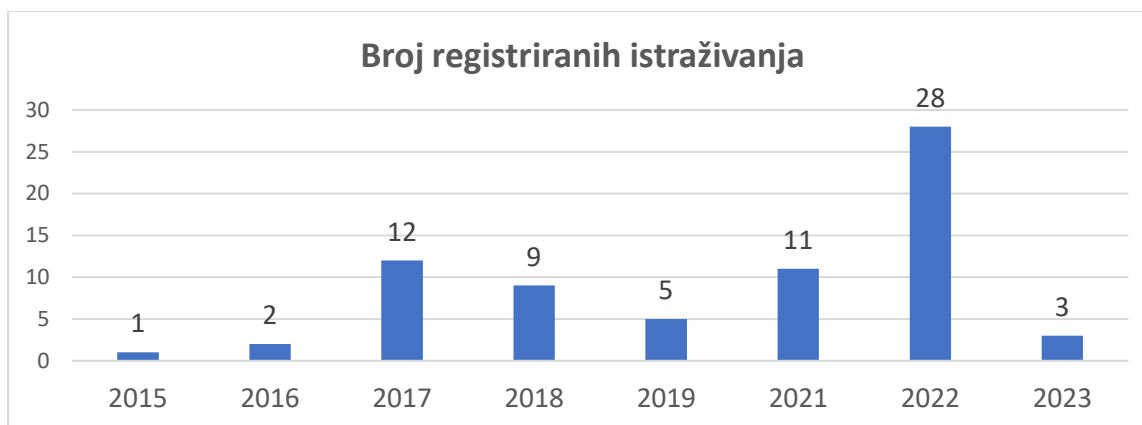
4.2. Obilježja kliničkih ishoda u istraživanjima inhibitora SGLT2 za kronično zatajivanje srca

4.2.1 Opća obilježja

Početnim pretraživanjem registra *ClinicalTrials.gov* dobivena su 402 registrirana istraživanja. Nakon uklanjanja duplikata i probira u analizu je uključeno 71 istraživanje (Slika 4). Istraživanja su registrirana u razdoblju od 2015. do 2023. godine (Slika 5). Razlozi za isključenje prikazani su u Tablici 15).



Slika 4. Dijagram pretraživanja *ClinicalTrials.gov* i uključivanja registracija o inhibitorima SGLT2 u kroničnom zatajivanju srca



Slika 5. Broj registriranih istraživanja inhibitora SGLT2 u kroničnom zatajivanju srca od 2015. do 2023. na *ClinicalTrials.gov*

Tablica 15. Razlozi za isključivanje registracija iz istraživanja inhibitora SGLT2 u kroničnom zatajivanju srca

Razlozi za isključivanje	N	%
Opažajno istraživanje	28	30,43
Istraživanja akutnog zatajivanja srca	16	17,39
Istraživanje koje nije o zatajivanju srca	16	17,39
Istraživanja koja nisu na inhibitorima SGLT2	12	13,04
Istraživanja u akutnom infarktu miokarda	6	6,52
Bihevioralna istraživanja	5	5,43
Istraživanja medicinskih uređaja	5	5,43
Istraživanja faze 1	4	4,35

Popis kratica: SGLT2 -natrij-glukoza kotransporter 2 (eng. *sodium-glucose cotransporter 2*)

Većina uključenih istraživanja u vrijeme analize bila su dovršena (N=29; 40%). Prema ustroju, 62 (87%) istraživanja su bila randomizirana kontrolirana istraživanja, većinom ustrojena kao paralelni pokus (76%). Dvostruko slijepa istraživanja bila su najčešća (N=21; 29%). Primarni cilj 62 (87%) istraživanja bio je liječenje (Tablica 16).

Tablica 16. Obilježja kliničkih istraživanja inhibitora SGLT2 registriranih na *ClinicalTrials.gov*

	Sva istraživanja (N=71)		Faza 2 (N=16)		Faza 2/3 (N=2)		Faza 3 (N=20)		Faza 4 (N=33)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Status istraživanja										
Aktivna, uključivanje nije počelo	3	4,23	0	0	0	0	2	10	1	3
Dovršeno	29	40,85	4	25	0	0	11	55	14	42,4
Uključivanje po pozivu	2	2,82	0	0	0	0	0	0	2	6,1
Uključivanje nije počelo	4	5,63	2	12,5	1	50	0	0	1	3
Uključivanje	20	28,17	5	31,3	1	50	4	20	10	30,3
Prekinuto	1	1,41	1	6,3	0	0	0	0	0	0
Prekinuto (poslovnom odlukom)	1	1,41	0	0	0	0	1	5	0	0
Nepoznato	7	9,59	2	12,5	0	0	2	10	3	9,1
Povučeno	4	5,63	2	12,5	0	0	0	0	2	6,1
Financiranje										
Farmaceutska industrija	13	18,31	1	6,3	0	0	12	60	0	0
Nacionalni zdravstveni instituti	1	1,41	1	6,3	0	0	0	0	0	0
Ostalo	57	80,28	14	87,5	2	100	8	40	33	100
Randomizacija										
Nerandomizirana	1	1,41	1	6,3	0	0	0	0	0	0
Nije primjenjivo	8	11,27	2	12,5	0	0	2	10	4	12,1
Randomizirana	62	87,32	13	81,3	2	100	18	90	29	87,9
Intervencijski model										
Ukriženi pokus	8	11,27	4	25	1	50	0	0	3	9,1
Paralelni pokus	54	76,06	10	62,5	1	50	18	90	25	75,8
Uzastopno uključivanje ispitanika	1	1,41	0	0	0	0	0	0	1	3
Pokus s jednom skupinom	8	11,27	2	12,5	0	0	2	10	4	12,1
Zasljepljivanje										
Dvostruko	21	29,58	5	31,3	0	0	6	30	10	30,3
Nema	19	26,76	4	25	1	50	4	20	10	30,3
Četverostruko	19	26,76	4	25	0	0	6	30	9	27,3
Jednostruko	4	5,63	0	0	1	50	2	10	1	3
Trostruko	8	11,27	3	18,8	0	0	2	10	3	9,1
Svrha istraživanja										
Temeljna znanost	4	5,63	2	12,5	0	0	0	0	2	6,1
Istraživanje zdravstvenih usluga	1	1,41	0	0	0	0	1	5	0	0
Ostalo	3	4,23	2	12,5	0	0	1	5	0	0
Prevenција	1	1,41	0	0	0	0	0	0	1	3
Liječenje	62	87,32	12	75	2	100	18	90	30	90,9

Istraživanje zatajivanja srca s reduciranom ejekcijskom frakcijom (HFrEF) analizirano je u 33 istraživanja (46%), a zatajivanje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom (HFpEF) istraživano je u 25% istraživanja, dok su preostala istraživanja analizirala određene kombinacije iz spektra zatajivanja srca (npr. HFrEF + HFpEF 5%; bilo koji oblik zatajenja srca 13%) (Tablica 17).

Tablica 17. Obilježja istraživanja inhibitora SGLT2 u kroničnom zatajivanju srca registriranih na *ClinicalTrials.gov*

	Sva istraživanja (N=71)		Faza 2 (N=16)		Faza 2/3 (N=2)		Faza 3 (N=20)		Faza 4 (N=33)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Dostupni rezultati										
Da	19	26,8	1	6,3	0	0	11	55	7	21,2
Ne	52	73,2	15	93,8	2	100	9	45	26	78,8
Dodatna dokumentacija										
Plan statističke analize + Protokol istraživanja	17	23,9	1	6,3	0	0	9	45	7	21,2
Informirani pristanak + Plan statističke analize + Protokol istraživanja	2	2,8	1	6,3	0	0	0	0	1	3
Nije dostupno	52	73,2	14	87,5	2	100	11	55	25	75,8
Istraživani lijek										
Dapagliflozin	35	49,3	9	56,3	1	50	9	45	16	48,3
Empagliflozin	20	28,2	3	18,8	0	0	6	30	10	30,3
Ertugliflozin	6	8,4	2	12,5	1	50	2	10	2	6,1
Canagliflozin	4	5,6	1	6,3	0	0	1	5	2	6,1
Sotagliflozin	2	2,8	0	0	0	0	1	5	1	3
Empagliflozin/Dapagliflozin	1	1,4	0	0	0	0	0	0	1	3
Empagliflozin/Licogliflozin	1	1,4	1	6,3	0	0	0	0	0	0
Henagliflozin	1	1,4	0	0	0	0	1	5	0	0
SGLT2	1	1,4	0	0	0	0	0	0	1	3
Fenotip srčanog zatajivanja										
HFrEF	33	46,4	5	31,3	1	50	9	45	18	54,5
HFpEF	18	25,4	4	25	1	50	5	25	8	24,2
HF	6	8,4	0	0	0	0	1	5	0	0
HFrEF, HFpEF	5	7	0	0	0	0	4	20	1	3
HFrEF, HFmrEF	4	5,6	2	12,5	0	0	0	0	2	6,1
HFrEF, HFmrEF, HFpEF	4	5,6	1	6,3	0	0	1	5	2	6,1
HFmrEF, HFpEF	1	1,4	0	0	0	0	0	0	1	3

Popis kratica: HFmrEF – zatajivanje srca s blago reduciranom istisnom frakcijom (eng. *heart failure with mildly reduced ejection fraction*); HFpEF – zatajivanje srca s očuvanom istisnom frakcijom (eng. *heart failure with preserved ejection fraction*); HF – zatajivanje srca (eng. *heart failure*); HFrEF – zatajivanje srca s reduciranom istisnom frakcijom (eng. *heart failure with reduced ejection fraction*)

Najčešće istraživani inhibitor SGLT2 bio je dapagliflozin (N=34; 48%), zatim empagliflozin (N=19; 27%). Rezultati su bili javno dostupni i objavljeni na *ClinicalTrials.gov* za 19 (26%) istraživanja (Tablica 17). Uključena istraživanja bila su u fazi 2 (N=16; 23%), fazi 2/3 (N=2; 3%), fazi 3 (N=20; 28%) i fazi 4 (N=33; 46%). Detalji o fazama istraživanja navedeni su u Tablicama 16 i 17. U uzorku je bilo pet pivotalnih istraživanja. Dodatna dokumentacija (plan statističke analize, protokol istraživanja) nije bila dostupna za 52 (73%) istraživanja.

Sveukupno, 71 uključeno istraživanje obuhvatilo je 32.695 ispitanika. Detaljni podatci o uključivanju ispitanika prikazani su u Tablici 18. U istraživanjima u fazi 2 bilo je 807 ispitanika, u istraživanjima u fazi 3 ukupno 27.057 ispitanika, a u istraživanjima faze 4 bilo je 4.563 ispitanika. Dva istraživanja definirana su kao istraživanja faze 2/faze 3, a uključila su 268 ispitanika.

Tablica 18. Broj uključenih ispitanika u kliničkim istraživanjima inhibitora SGLT2 u kroničnom zatajivanju srca registriranih na *ClinicalTrials.gov*

	Sva istraživanja (N=71)	Faza 2 (N=16)	Faza 2/3 (N=2)	Faza 3 (N=20)	Faza 4 (N=33)
Medijan	78	36	134	314	70
IQR	120	46	26	1.330	60
Minimum	0	0	108	8	0
Maksimum	6.263	190	160	6.263	1.990
Ukupno	32.695	807	268	27.057	4.563

Popis kratica: IQR – interkvartilni raspon

Više od dvije trećine istraživanja koristilo je samo jedan primarni ishod, a 12 (17%) istraživanja koristilo je dva primarna ishoda, dok su tri ili više primarnih ishoda koristili u 14% istraživanja (N=9). Češće je korištenje više sekundarnih ishoda, pri čemu 25 (35%) istraživanja koristi jedan do pet ishoda, 19 (27%) istraživanja koristilo je šest do deset ishoda, dok je više od 19 (32%) istraživanja koristilo više od 10 sekundarnih ishoda.

Uključena istraživanja koristila su 170 različitih kliničkih ishoda (Tablica 19), a ishodi su podijeljeni u 11 skupina: deset domena kliničkih ishoda i domenu ESC COE (Tablica 20). Sve skupine kliničkih ishoda te učestalost njihove uporabe prikazane su u Tablici 21. Iz domene

ESC COE, najčešće korišteni primarni ishodi bili su hospitalizacija zbog zatajivanja srca (HHF) i kardiovaskularna smrtnost, bilo zasebno bilo kao kompozitni ishod (Tablica 22). HHF, kardiovaskularna smrtnost i promjene u procijenjenoj glomerularnoj filtraciji (eGFR) često su korišteni kao sekundarni ishodi (Tablica 23).

Tablica 19. Popis svih zabilježenih mjera ishoda u istraživanju inhibitora SGLT2 u kroničnom zatajivanju srca registriranih na *ClinicalTrials.gov*

Ishodi iz domene mjera kliničkih ishoda Europskog kardiološkog društva (ESC COE)
Hospitalizacija zbog zatajivanja srca; Kardiovaskularna smrt; Hitni posjet zbog zatajenja srca; Ukupna smrtnost; Kompozitni bubrežni ishod; Promjena nagiba eGFR-a; Nefatalni infarkt miokarda; Nefatalni moždani udar; Hospitalizacija iz bilo kojeg razloga; Vrijeme do nastanka šećerne bolesti; Trajanje hospitalizacije; Hospitalna smrtnost
Elektrokardiografski ishodi
Promjena broja supraventrikularnih tahikardija i ventrikularnih fibrilacija; Broj nepostojanih i postojanih ventrikularnih tahikardija; Broj primjerenih terapija ugradbenog kardioverter defibrilatora; Novonastala fibrilacija atrijske; Postotak ventrikularnih ekstrasistola (%); Trajanje QRS kompleksa; Varijabilnost QT i QTc intervala; Razlika QT intervala; Interval od vrha do kraja T-vala
Ishodi funkcionalnog kapaciteta
Udaljenost u testu hoda 6 minuta (6MWT); Skor tjelesne aktivnosti od niskog do visokog intenziteta (LVPA); Maksimalna potrošnja kisika (<i>Peak</i> VO ₂); Ventilacijska učinkovitost (VE/CO ₂); Promjena u ukupnom broju dnevnih koraka; Prosječan intenzitet kretanja (akcelerometar); Promjena vektorske magnitude (akcelerometar); Kardiopulmonalni test opterećenja (CPET – vrijeme do iscrpljenja pri 75% opterećenja)
Ishodi koje navodi bolesnik
NYHA (klasifikacija Njujorškog udruženja za srce); KCCQ-CSS (rezultat kliničkog sažetka Kanzaškog upitnika za kardiomiopatiju); KCCQ-TSS (rezultat ukupnog simptomatskog skora Kanzaškog upitnika za kardiomiopatiju); KCCQ-PLS (rezultat skora tjelesnih ograničenja Kanzaškog upitnika za kardiomiopatiju); KCCQ-QoL (rezultat kvalitete života iz Kanzaškog upitnika za kardiomiopatiju); KCCQ-OSS (rezultat ukupnog sažetka Kanzaškog upitnika za kardiomiopatiju); KCCQ-12 (skraćena verzija Kanzaškog upitnika za kardiomiopatiju s 12 pitanja: tjelesna ograničenja, ukupni simptomatski skor, kvaliteta života, socijalna ograničenja); CHQ-SAS (samoadministrirani standardizirani upitnik za kronično zatajivanje srca); Skor kliničke kongestije; PGI-S (pacijentova globalna procjena težine simptoma zatajenja srca); PGI-S (pacijentova globalna procjena težine zaduhe); PGI-C (pacijentova globalna procjena promjene simptoma zatajivanja srca); PGI-C (pacijentova globalna procjena promjene zaduhe); Zaduha (7-stupanjska Likertova skala); Pacijentova globalna procjena (7-stupanjska Likertova skala); MLHFQ (Minnesota upitnik o kvaliteti života sa zatajenjem srca); EQ-5D-5L (EuroQol upitnik s 5 dimenzija i 5 razina odgovora); EQ-VAS (EuroQol vizualna analogna skala); Prilagodba doziranja diuretika i ukupna doza diuretika; Opterećenje lijekovima i pridržavanje terapije; PSQI (Pitsburški indeks kvalitete sna)
Ishodi fizičkih ili fizioloških mjerenja
Diuretski učinak; ADVOR klinički skor hipervolemije; Promjena tjelesne mase; Ukupni neto gubitak tekućine; Indeks tjelesne mase (BMI); Volumen urina; Srčana frekvencija; 24h-Holter RR; Opseg struka
Ishodi laboratorijskih parametara ili biomarkera
NT-proBNP (promjena); BNP (promjena); Visokoosjetljivi troponin; HbA1c (promjena); Masa hemoglobina (promjena); Broj leukocita; Volumen plazme; Ukupni volumen krvi (promjena); Volumen eritrocita; C-peptid prokolagena tipa I (PICP); N-terminalni peptid prokolagena tipa III (PIIINP); C-karboksiterminalni telopeptid kolagena tipa I (CITP); Ciklični guanozin monofosfat (cGMP); Endotelin-1 (ET-1); Solubilni ST2 (sST2); Pentraxin-3 (PTX3); Galektin-3; Mijeloperoksidaza (MPO); CRP visoke osjetljivosti; Interleukin-6 (IL-6); Interleukin-1β (IL-1β); Faktor rasta i diferencijacije 15 (GDF-15); Mikroalbuminurija; Natrij u urinu / natriureza; Koncentracija uree u urinu; Omjer proteina i kreatinina u urinu; Omjer albumina i kreatinina u urinu; Izlučivanje glukoze urinom; Izlučivanje kalcija urinom; Izlučivanje fosfata urinom; Kalij u serumu; Natrij u serumu; Magnezij u serumu; Kreatinin u serumu; Urea u serumu; Mokraćna kiselina u serumu; Glukoza u serumu; Oralni test tolerancije glukoze; Razina kateholamina; Aldosteron; Plazemska reninska aktivnost; Hormoni sustava renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS); Adenozin u urinu; Marker simpatičkog živčanog sustava; Proteinski veznik inzulinskom faktoru rasta 7

(IGFBP7); Raznolikost crijevne makrobiote; Kratkolančane masne kiseline (SCFAs); Ketonska tijela u serumu; Copeptin u serumu; Sadržaj natrija u koži i mišićima; Sadržaj vode u koži i mišićima; Sadržaj glikogena i masti u mišićima i jetri; Testovi funkcije jetre; Cistatin C; Solubilni receptor urokinaznog aktivatora plazminogena (suPAR); Lipidni profil; Glukagon; Glicerol; Napredni krajnji produkti glikacije (AGE); Molekularna dijagnostika; Imunološki profili; MR-proADM (srednje-regionalni pro-adrenomedulin) – srčani marker; Bubrežna funkcija (klirens inulina ili 51Cr)
Ishodi magnetne rezonance srca
Magnetska rezonanca srca – spektroskopija; Odnos fosfokreatin/ATP (PCr/ATP); Ehokardiografski skor plućne kongestije; Parametri magnetske rezonance srca; PET-CT (pozitronska emisijska tomografija – računalna tomografija); Magnetska rezonanca (perfuzija skeletnih mišića, oksidativni kapacitet skeletnih mišića)
Ishodi invazivnih hemodinamskih mjerenja
Sistolički/dijastolički arterijski tlak; Plućni kapilarni zaglavljeni tlak (PCWP); Srčani minutni volumen; Udarni volumen (SV); Tlak u desnom atriju (RAP); Krutost lijeve klijetke; Sistolički tlak u plućnoj arteriji (PASP); Dijastolički tlak u plućnoj arteriji (PADP); Srednji tlak u plućnoj arteriji (mPAP); Invazivna hemodinamska mjerenja
Ehokardiografski ishodi
Indeksirani završni dijastolički volumen lijeve klijetke (LVEDVi); Indeksirani završni sistolički volumen lijeve klijetke (LVESVi); Indeksirana ejskijska frakcija lijeve klijetke (EFLVi); Završni dijastolički unutarnji promjer lijeve klijetke (LVEDd); Indeksirana masa lijeve klijetke (LVMi); Sistolički tlak u plućnoj arteriji (PASP); Dijastolički tlak u plućnoj arteriji (PADP); Srednji tlak u plućnoj arteriji (mPAP); Donja šuplja vena– znak venske kongestije (VCI); Volumen lijevog atrija (LA volume); Promjena indeksiranog volumena lijevog atrija (Δ LAVI); Promjena minimalnog indeksiranog volumena lijevog atrija (Δ LAVI-min); Krutost lijevog atrija (omjer E/e' / deformacija atrija); Promjena istisne frakcije lijevog atrija (Δ LAEF); Promjena indeksa funkcije lijevog atrija (Δ LAFI); Promjena rezervoarske deformacije lijevog atrija; Promjena kontraktilne deformacije lijevog atrija; Promjena provodne deformacije lijevog atrija; Promjena indeksiranog završnog sistoličkog volumena lijeve klijetke (Δ LVESVi); Promjena indeksiranog završnog dijastoličkog volumena lijeve klijetke (Δ LVEDVi); Promjena indeksa mase lijeve klijetke (Δ LVMi); Promjena globalne longitudinalne deformacije (Δ GLS); Promjena pomaka prstena trikuspisne valvule (Δ TAPSE); Dijastolički parametri; Lateralni omjer E/e'
Sigurnosni ishodi
Ozbiljni štetni događaji / štetni događaji od posebnog interesa; Infekcija mokraćnog sustava; Hipoglikemija; Ishodi štetnih događaja (posebne kategorije); Bilo koji štetni događaji
Ostali specifični ishodi
DNA i epigenetika; Bioelektrična impedancija; Tjelesna kompozicija; Broj okretaja LVAD pumpe; Tjelesna voda (ekstracelularna, intracelularna, ukupna) – BioImpedancija; Venska kongestija (ultrazvuk); Dilatacija retinalnih arterija inducirana bljeskalicom (FID); Brzina pulsog vala (PWV); Parametar vaskularne krutosti; Dilatacija posredovana protokom; Hladni presorni test (MSNA); Osjetljivost na inzulin; Stopa lučenja inzulina; Funkcija beta-stanica; Indeks apneja-hipopneja; Kategorizacija po Berlin upitniku; Epworthova ljestvica pospanosti; Mineralna gustoća kostiju; Srčani minutni volumen; Sistemski vaskularni otpor; Proksimalna reapsorpcija natrija (FENa, uz FELi); Koncentracija venskih supstrata; Respirometrija mišićnog tkiva; Mišićni proteom; Mišićni metabolom; Izvedivost uključivanja ispitanika i pridržavanje protokolu istraživanja

Tablica 20. Učestalost korištenja domena ishoda kao primarnog ishoda, prema fazi istraživanja inhibitora SGLT2 u kroničnom zatajivanju srca

Domena ishoda	Faza 2		Faza 3		Faza 4		Pivotalna istraživanja	
	(N=16)		(N=20)		(N=33)		(N=5)	
Mjere kliničkih ishoda Europskog kardiološkog društva (ESC COE)	0	0%	6	30%	3	9%	5	100%
EKG	0	0%	1	5%	3	9%	0	0%
Mjere funkcionalnog statusa	2	13%	6	30%	4	12%	0	0%
Ishodi koje navodi bolesnik	0	0%	5	25%	3	9%	0	0%
Fizičke/fiziološke mjere	0	0%	1	5%	2	6%	0	0%
Biomarkeri/laboratorijski parametri	6	38%	0	0%	7	21%	0	0%
Slikovne metode	2	13%	3	15%	4	12%	0	0%
Invazivna hemodinamska mjerenja	1	6%	1	5%	2	6%	0	0%
Ehokardiografska mjerenja	3	19%	1	5%	3	9%	0	0%
Štetni događaji	1	6%	0	0%	1	3%	0	0%
Ostali specifični ishodi	3	19%	0	0%	1	3%	0	0%

Popis kratica: EKG – elektrokardiogram;

Tablica 21. Broj registriranih kliničkih istraživanja u svih 11 domena ishoda

Domene ishoda	Sva istraživanja (N=71)		Faza 2 (N=16)	Faza 2/3 (N=2)	Faza 3 (N=20)	Faza 4 (N=33)
	N	%	N	N	N	N
Mjere kliničkih ishoda Europskog kardiološkog društva (ESC COE)	21	29	1	1	10	9
EKG	5	7	0	0	1	4
Mjere funkcionalnog statusa	29	41	5	1	7	16
Ishodi koje navodi bolesnik	38	53	6	2	13	17
Fizičke/fiziološke mjere	15	21	3	0	3	9
Biomarkeri/laboratorijski parametri	45	63	10	2	10	23
Slikovne metode	15	21	4	1	4	6
Invazivna hemodinamska mjerenja	18	25	4	1	3	10
Ehokardiografska mjerenja	25	35	7	2	4	12
Štetni događaji	4	5	1	0	0	3
Ostali specifični ishodi	15	21	8	0	0	7

Popis kratica: EKG – elektrokardiogram;

Tablica 22. Popis učestalosti korištenja ishoda iz domene kliničkih mjera ishoda Europskog kardiološkog društva kao primarni ishod (10 od 71 istraživanje)

Ishod	Broj istraživanja	%	Istraživanja faze 3 (N=20)	Istraživanja faze 4 (N=33)
Hospitalizacija zbog zatajivanja srca	8	11	6	2
Kompozitni primarni ishod (da/ne)*	8	11	5	3
Kardiovaskularna smrt	7	10	5	2
Hitni pregled zbog zatajivanja srca	4	6	3	1
Ukupni broj događaja (kao ishod)	4	6	3	1
Vrijeme do prvog događaja (kao ishod)	3	4	3	0
Sveukupni mortalitet	2	3	0	2
*Kompozitni ishodi				
KV smrt + HHF	2	3	2	0
KV smrt + HHF + uHFv	3	4	3	0
KV smrt + HHF + uHFv + Bolnička smrt zbog HF	1	1	0	1
HHF + ACM	1	1	0	1
KCCQ-OSS ili povećanje NT-proBNP 2%	1	1	0	1

Popis kratica: KV smrt – kardiovaskularna smrt; HHF – hospitalizacija zbog zatajivanja srca; uHFv - hitni pregled zbog zatajivanja srca (*eng. urgent heart failure visit*); ACM – sveukupna smrtnost (*eng. all-cause mortality*); HF – zatajivanje srca (*eng. heart failure*) KCCQ-OSS – Rezultat ukupnog sažetka Kanzaškog upitnika za kardiomiopatiju (*eng. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall summary score*)

Tablica 23. Domena mjere kliničkih ishoda Europskog kardiološkog društva (ESC COE): popis i učestalost korištenja kao sekundarni ishod (ukupno: 21 od 71 istraživanja)

Ishod	Broj istraživanja (N=71)	% (N=71)	Istraživanja faze 3 (N=20)	% (N= 20)	Istraživanja faze 4 (N=33)	% (N=33)
Hospitalizacija zbog zatajivanja srca	12	16,9	9	45	3	9,1
Promjena nagiba eGFR	12	16,9	5	25	5	15,2
Kardiovaskularna smrtnost	11	15,5	9	45	2	6,1
Sveukupna smrtnost	7	9,9	6	30	1	3,0
Ukupni broj događaja ishoda	7	9,9	5	25	2	6,1
Kompozitni sekundarni ishod (da/ne*)	7	9,9	5	25	2	6,1
Hitni pregled zbog zatajivanja srca	5	7	3	15	2	6,1
Renalni kompozitni ishod	5	7	4	20	1	3,0
Nefatalni infarkt miokarda	4	5,6	2	10	2	6,1
Nefatalni moždani udar	4	5,6	2	10	2	6,1
Vrijeme do prvog događaja	4	5,6	3	15	1	3,0
Potvrđivanje za HHF ili KV smrt	4	5,6	2	10	2	6,1
Svi uzroci hospitalizacija?	2	2,8	2	10	0	0
Vrijeme do nastanka dijabetesa?	2	2,8	2	10	0	0
Trajanje hospitalizacije	2	2,8	2	10	0	0
Hospitalna smrtnost	1	1,4	1	5	0	0
*Kompozitni ishod						
KV smrt + HHF	2	2,8	2	10	0	0
KV smrt + HHF + uHFv	1	1,4	1	5	0	0
KV smrt + HHF + uHFv + nefatalni IM + nefatalni CVI	1	1,4	0	0	1	3
HHF + uHFv	1	1,4	0	0	1	3
KV smrt + HHF, KV smrt + HHF + uHFv, KV smrt + HHF + uHFv + nefatalni IM + nefatalni CVI	1	1,4	1	5	0	0
HHF + uHFv + ACM	1	1,4	0	0	1	3
ACM, nefatalni IM, nefatalni CVI	1	1,4	1	5	0	0

KV smrt – kardiovaskularna smrt; HHF – hospitalizacija zbog zatajivanja srca; uHFv - hitni pregled zbog zatajivanja srca (eng. *urgent heart failure visit*); IM – infarkt miokarda; ACM – sveukupna smrtnost (eng. *all-cause mortality*); CVI – cerebrovaskularni inzult; HF – zatajivanje srca (eng. *heart failure*)

4.2.2. Primarni ishodi

Istraživanja faze 2 nisu koristila ishode iz domene ESC COE kao primarne ishode, kao ni ishode iz EKG domene, ishode koje navodi bolesnik ni fiziološka/fizička mjerenja. Većina istraživanja faze 2 koristila je laboratorijske markere kao primarne ishode. U šest istraživanja korišteni su ehokardiografski parametri ili drugi specifični primarni ishodi. U dva istraživanja korišten je kardiopulmonalni test opterećenja (eng. *cardiopulmonary exercise testing*, CPET) kao primarni ishod. U jednom je istraživanju korištena magnetna rezonanca srca (eng. *cardiac magnetic resonance*, CMR), u jednom istraživanju pozitronska emisijska tomografija s CT-om (eng. *positron emission tomography with computerized tomography*, PET-CT), a invazivna hemodinamska mjerenja također samo u jednom istraživanju. Broj štetnih događaja bio je primarni ishod u samo jednom istraživanju. Kao što je prikazano u Tablici 20 i Tablici 22, primarni ishodi korišteni u istraživanjima faze 2 bili su izrazito heterogeni.

U istraživanjima faze 3 primarni ishodi uglavnom su se oslanjali na ishode iz domene ESC COE (6/20 istraživanja, 30%). Istraživanja su većinom koristila kompozitne ishode (5/6 istraživanja, 83%). Kardiovaskularna smrtnost bila je primarni ishod u pet istraživanja (25%), HHF u šest istraživanja (30%), a hitni posjeti zbog zatajivanja srca (eng. *urgent heart failure visit*, uHFv) u tri istraživanja (15%). Heterogenost primarnih ishoda korištenih u istraživanjima faze 3 prikazana je u Tablici 20 i Tablici 24.

Mjerenja funkcionalnog statusa korištena su kao primarni ishod u šest istraživanja (30%), dok su ishodi koje navodi bolesnik korišteni kao primarni ishod u pet istraživanja (25%). Parametri CMR-a korišteni su kao primarni ishod u tri istraživanja, dok su ishodi iz EKG domene, ishodi fizioloških/fizičkih mjerenja, invazivna hemodinamska mjerenja (plućni kapilarni zaglavljeni tlak, PCWP) te ehokardiografski parametri korišteni kao primarni ishodi po u jednom istraživanju. Nijedno istraživanje faze 3 nije koristilo laboratorijske markere, ishode sigurnosti ili druge specifične ishode kao primarne ishode.

Tablica 24. Učestalost korištenja primarnih ishoda u različitim fazama istraživanja inhibitora SGLT2 u kroničnom zatajivanju srca

Ishodi	Faza 2	Faza 3	Faza 4	Pivotalna istraživanja
Domena Europskog kardiološkog društva za kliničke mjere ishoda (ESC COE)	0	6	3	5
Elektrokardiografski ishodi	0	1	3	0
Promjena broja supraventrikularnih tahikardija i ventrikularnih fibrilacija		1		
Broj nepostojanih i postojanih ventrikularnih tahikardija			1	
Broj primjerenih terapija ICD-a			1	
Postotak ventrikularnih ekstrasistola (%)			1	
Ishodi funkcionalnog kapaciteta	2	6	4	0
Udaljenost u testu hoda 6 minuta (6MWT)		5	2	
Maksimalna potrošnja kisika (Peak VO ₂)		1	2	
Kardiopulmonalni test opterećenja	2			
Ventilacijska učinkovitost (VE/CO ₂)			1	
Ishodi koje navodi bolesnik	0	5	3	0
KCCQ-OSS		1	1	
KCCQ-TSS		2		
KCCQ-CSS		2	1	
NYHA ljestvica				
KCCQ-PLS		2		
KCCQ-QoL		1	1	
Ishodi fizičkih ili fizioloških mjerenja	0	1	2	0
Promjena tjelesne mase		1	1	
Volumen urina			1	
Ishodi laboratorijskih parametara ili biomarkera	6	0	7	0
NT-proBNP (promjena)	2		4	
Natrij u urinu / natriureza	1		1	
Volumen plazme			1	
Sadržaj natrija u koži i mišićima	1			
PICP, PIIINP, C1P			1	
IL-6	1			
Koncentracija ureje u serumu			1	
suPAR	1			
Ishodi magnetne rezonance srca	2	3	4	0
Parametri magnetske rezonancije srca	1	2	4	
MR srca - spektroskopija, fosfokreatin/ATP omjer		1		
PET-CT	1			
Ishodi invazivnih hemodinamskih mjerenja	1	1	2	0
Plućni kapilarni zaglavljeni tlak (PCWP)	1	1	1	
PASP/PADP/mPAP			1	
Ehokardiografski ishodi	3	1	3	0
EFLV/LVEDV/LVESV (i)	1			
Dijastolički parametri	2			
Promjene u GLS			1	
Promjena rezervoarske deformacije LA, kontraktilne deformacije LA, provodne deformacije LA			1	
Promjena indeksiranog volumena lijevog atrijsa		1		
Promjena pomaka prstena trikuspidne valvule			1	

Sigurnosni ishodi	1	0	1	0
Ozbiljni štetni događaji / štetni događaji od posebnog interesa			1	
Infekcija mokraćnog sustava	1			
Hipoglikemija	1			
Ostali specifični ishodi	3	0	1	0
Tjelesna voda (ekstracelularna, intracelularna, ukupna) – BioImpedancija	1			
Broj okretaja LVAD pumpe			1	
Indeks apneja-hipopneja; Kategorizacija po Berlinskom upitniku; Epworthova ljestvica pospanosti	1			
Proksimalna reapsorpcija natrija (FENa, uz FELi)	1			

Popis kratica: ICD – implantabilni kardioverter-defibrilator (eng. *implantable cardioverter defibrillator*); KCCQ-OSS – Rezultat ukupnog sažetka Kanzaškog upitnika za kardiomiopatiju (eng. *overall summary score*); KCCQ-TSS – Rezultat ukupnog simptomatskog skora Kanzaškog upitnika za kardiomiopatiju (eng. *total symptom score*); KCCQ-CSS – Rezultat kliničkog sažetka Kanzaškog upitnika za kardiomiopatiju (eng. *clinical summary score*); NYHA – Klasifikacija Njujorškog udruženja za srce; KCCQ-PLS – Rezultat skora tjelesnih ograničenja Kanzaškog upitnika za kardiomiopatiju (eng. *physical limitation score*); KCCQ-QoL – Rezultat kvalitete života iz Kanzaškog upitnika za kardiomiopatiju (eng. *quality of life score*); PICO – C-peptid prokolagena tipa I; PIIINP – N-terminalni peptid prokolagena tipa III; IL-6 – Interleukin-6; suPAR – Solubilni receptor urokinaznog aktivatora plazminogena; MR – magnetna rezonanca; PET-CT – Pozitronska emisijska tomografija – kompjutorizirana tomografija; PASP – Sistolički tlak u plućnoj arteriji; PADP – Dijastolički tlak u plućnoj arteriji; mPAP – Srednji tlak u plućnoj arteriji; EFLV – Ejekcijska frakcija lijeve klijetke; LVEDV – Završni dijastolički volumen lijeve klijetke; LVESV – Završni sistolički volumen lijeve klijetke; GLS – Globalna longitudinalna deformacija; LA – lijevi atrij;

Kod istraživanja faze 4, primarni ishodi iz domene ESC COE korišteni su rijetko (3/33 istraživanja, 9%). Primarni ishodi korišteni u istraživanjima faze 4 bili su izrazito heterogeni (Tablica 20, Tablica 24). Dva istraživanja mjerila su kardiovaskularnu smrtnost, smrtnost bilo kojeg uzroka te hospitalizaciju zbog zatajivanja srca (HHF) kao kompozitni ishod. Laboratorijski parametri najčešće su korišteni primarni ishodi – u ukupno sedam istraživanja (21%) (od toga NT-proBNP u četiri istraživanja). Funkcionalni kapacitet kao primarni ishod korišten je u četiri istraživanja (udaljenost u testu hodanja u šest minuta, maksimalni VO₂; ventilatorna učinkovitost), dok su ishodi koje navodi bolesnik korišteni kao primarni ishod u tri istraživanja (*Kansas City cardiomyopathy questionnaire* – klinički sažeti rezultat (KCCQ-CSS), KCCQ – kvaliteta života (KCCQ-QoL), KCCQ – ukupni rezultat simptoma (KCCQ-OSS)]. Ishodi iz EKG domene korišteni su kao primarni ishod u tri zasebna istraživanja. Četiri istraživanja koristila su ehokardiografske ishode, specifična mjerenja MR-a srca te invazivna hemodinamska mjerenja kao svoje primarne ishode. Ozbiljni neželjeni događaji i promjena tjelesne težine bili su primarni ishodi samo u jednom istraživanju faze 4.

4.2.3. Pivotalna istraživanja

Detaljnije je analizirano pet pivotalnih istraživanja faze 3 (EMPEROR-Reduced, NCT03057977, EMPEROR-Preserved, NCT03057951, DAPA-HF, NCT03036124, DELIVER, NCT03619213, SOLOIST-WHF, NCT03521934) (126–129,157). Primarni ishodi u pivotalnim istraživanjima bili su isključivo ishodi iz domene ESC COE. Svih pet istraživanja imala su kardiovaskularnu smrtnost i HHF kao primarni ishod, a analizirani su kao kompozitni ishod. DAPA-HF i DELIVER su u primarni kompozitni ishod uključili su i uHFv. Obilježja i upotreba domene ESC COE u pivotalnim istraživanjima prikazane su u Tablici 25.

Tablica 25. Ishodi iz ESC COE domene i njihova upotreba u pivotalnim istraživanjima inhibitora SGLT2

Domena mjere kliničkih ishoda Europskog kardiološkog društva (ESC COE)		Pivotalno istraživanje				
		EMPEROR -Preserved	EMPEROR -Reduced	SOLOIST- WHF	DELIVER	DAPA-HF
	Broj primarnih ishoda	1	1	1	1	1
	Broj sekundarnih ishoda	7	7	7	4	5
Primarni ishod	KV smrtnost	Primarni ishod	Primarni ishod	Primarni ishod	Primarni ishod	Primarni ishod
	HHF	Primarni ishod	Primarni ishod	Primarni ishod	Primarni ishod	Primarni ishod
	uHFv			Primarni ishod	Primarni ishod	Primarni ishod
	ACM					
	Kompozitni primarni ishod	Da	Da	Da	Da	Da
	Kompozit od:	KV-smrt i HHF	KV-smrt i HHF	KV-smrt i HHF i uHFv	KV-smrt i HHF i uHFv	KV-smrt i HHF i uHFv
	Vrijem do prvog događaja	Da	Da			
	Ukupni broj događaja:			Da	Da	Da
Sekundarni i ishod	KV smrtnost	Sekundarni ishod	Sekundarni ishod	Sekundarni ishod	Sekundarni ishod	Sekundarni ishod
	HHF	Sekundarni ishod	Sekundarni ishod	Sekundarni ishod	Sekundarni ishod	Sekundarni ishod
	uHFv			Sekundarni ishod	Sekundarni ishod	
	Sveukupni razlozi za hospitalizaciju	Sekundarni ishod	Sekundarni ishod			
	ACM	Sekundarni ishod	Sekundarni ishod	Sekundarni ishod	Sekundarni ishod	Sekundarni ishod
	Renalni kompozitni ishod	Sekundarni ishod	Sekundarni ishod			Sekundarni ishod
	Promjena nagiba eGFR	Sekundarni ishod	Sekundarni ishod	Sekundarni ishod		Sekundarni ishod
	Nefatalni infarkt miokarda			Sekundarni ishod		
	Nefatalni moždani udar			Sekundarni ishod		
	Vrijeme do početna DM	Sekundarni ishod	Sekundarni ishod			
	Kompozitni sekundarni ishod?			Da	Da	Da
	Vrijem do prvog događaja	Da	Da			
	Ukupni broj događaja:	Da	Da	Da	Da	Da
	Potvrđivanje za HHF ili KV smrt	Da	Da			

Popis kratica: KV smrt – kardiovaskularna smrt; HHF – hospitalizacija zbog zatajivanja srca; uHFv – hitni pregled zbog zatajivanja srca (eng. *urgent heart failure visit*); ACM – sveukupna smrtnost (eng. *all-cause mortality*); IM – infarkt miokarda;; CVI – cerebrovaskularni inzult; HF – zatajivanje srca (eng. *heart failure*); eGFR – procijenjena glomerularna filtracija; DM – šećerna bolest.

Izvještavanje o ishodima smrtnosti (ukupna i kardiovaskularna smrtnost) bilo je umjereno dobro (73,3%); međutim, samo su u EMPEROR-Preserved objavljeni podaci o uzrocima smrti. Implementacija ishoda hospitalizacija zbog zatajivanja srca (HHF) bila je izvrsna (97,5%), osim u SOLOIST WHF istraživanju, gdje je potvrđivanje provedeno samo djelomično zbog nedostatka financijskih sredstava (77,3% HHF slučajeva je potvrđeno).

Kompozitni ishodi u velikoj mjeri bili su usklađeni s preporukama ESC COE, koristeći prikladne komponente kompozitnih ishoda, a komponente su opisane i zasebno, dok nijedno istraživanje nije implementiralo nekonvencionalne kompozitne ishode. Budući da je smrtnost bila jedan od glavnih mjera ishoda, jedina preostala primjenjiva mjera sigurnosnih ishoda bila je mjerenje bubrežne funkcije, koja je ispitivana u svim pivotalnim istraživanjima. Najniži stupanj dosljednosti preporukama ESC-a zabilježen je u simptomima i ishodima koje navodi bolesnik (38/60, 63%) – nijedno od pet istraživanje nije izvijestilo o simptomima zaduhe (niti je provelo ponovljene procjene zaduhe). Nijedno pivotalno istraživanje nije izvijestilo o drugim HF događajima (poput eskalacije terapije ili neplaniranih posjeta zbog štetnog događaja) niti je provedeno potvrđivanje za druge HF događaje (0%). Samo su DELIVER i DAPA-HF koristili preporučenu statističku metodu omjera uspjeha (eng. *win ratio*) za procjenu ponavljajućih neželjenih događaja povezanih s bolešću.

Sva pivotalna istraživanja započeta su sa statističkom metodom analize „vrijeme do prvog događaja“ (eng. *time to first event*). Međutim, SOLOIST WHF, DAPA-HF i DELIVER promijenili su model analize u metodu „ponovljenih događaja“ (ukupan broj događaja). Početno planirano trajanje i broj uključenih ispitanika također su promijenjeni u svim istraživanjima nakon registracije. EMPEROR-Reduced i DAPA-HF provedeni su unutar planiranog vremenskog okvira, dok su EMPEROR-Preserved i DELIVER produljeni za osam odnosno devet mjeseci. Osim u pokusu SOLOIST WHF, koji je prekinut ranije zbog poslovne odluke, broj uključenih ispitanika bio je veći od početno planiranog u sva četiri istraživanja: DAPA-HF (4744 umjesto planiranih 4500, povećanje od 5,4%), EMPEROR-Reduced (3730 umjesto planiranih 2850, povećanje od 30,9%), DELIVER (6263 umjesto planiranih 4700, povećanje od 33,3%), EMPEROR-Preserved (5988 umjesto planiranih 4126, povećanje od 45,1%).

Pivotalna istraživanja empagliflozina (EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved) koristila su KCCQ-CSS domenu, a SOLOIST WHF KCCQ-12 upitnik za ishode koje navodi bolesnik. Pregledom povijesti zapisa na *ClinicalTrials.gov* za pivotalna istraživanja, najznačajnije promjene u sekundarnim ishodima zabilježene su za DAPA-HF i DELIVER istraživanja. U originalnoj registraciji istraživanja DELIVER, NYHA klasifikacija korištena je za ishode koje navodi bolesnik, ali je ishod zamijenjen u KCCQ-TSS 2023. godine, pet godina nakon prve registracije. U DAPA-HF istraživanju, KCCQ-CSS je promijenjen u KCCQ-TSS 2020. godine, tri godine nakon registracije.

Pet pivotalnih istraživanja razlikovala su se u svojoj usklađenosti s ESC COE kontrolnom listom (Tablica 26). Tri istraživanja (EMPEROR-Preserved, DELIVER i DAPA-HF) postigla su 32 boda (stopa usklađenosti s ESC COE od 80%), EMPEROR-Reduced postigao je 30 bodova (75% usklađenosti), dok je SOLOIST-WHF postigao 27 bodova (67,5% usklađenosti) (Tablica 26). Osim u istraživanju SOLOIST-WHF, koje je prekinuto prije dovršetka zbog poslovne odluke, broj uključenih ispitanika bio je veći od planiranog u sva četiri istraživanja (Tablica 27).

Istraživanja EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved promijenila su standardiziranu definiciju hospitalizacije zbog zatajivanja srca (HHF) – navodeći da „*trajanje boravka pacijenata u bolnici iznosi najmanje 12 sati...*“ umjesto standardnih 24 sata (155). Istraživanja DELIVER, DAPA-HF i SOLOIST-WHF imala su promjene u primarnim ishodima, zamijenivši model „*vrijeme do prvog događaja*“ s „*ukupnim brojem događaja*“ tijekom istraživanja. Promjene u korištenju KCCQ kao sekundarnog ishoda zabilježene su u više istraživanja.

Tablica 26. Kontrolna lista za autore pivotalnih istraživanja prema domenama skupa ključnih ishoda Europskog kardiološkog društva ESC COE

Domena	Kontrolna lista	EMPEROR Preserved	EMPEROR Reduced	SOLOIST WHF	DELIVER	DAPA HF	Ukupno
Ishodi smrtnosti	Opisan sveukupni mortalitet?	2	2	2	2	2	22/30 (73.3%)
	Opisani specifični uzroci smrti?	2	0	0	0	0	
	Opisan kardiovaskularni mortalitet?	2	2	2	2	2	
	Dodatne analize? U slučaju smanjenja kardiovaskularnog, ali ne i ukupnog mortaliteta. *	NA	NA	NA	NA	NA	
Hospitalizacije zbog zatajivanja srca	Korištenje hospitalizacije zbog zatajivanja srca kao surogat za mortalitet?	2	2	2	2	2	39/40 (97.5%)
	Definirana hospitalizacije zbog zatajivanja srca?	2	2	2	2	2	
	Potvrđivanje za hospitalizaciju zbog zatajivanja srca?	2	2	1	2	2	
	BNP korišten kao jedini kriterij za hospitalizaciju za zatajivanje srca?	2	2	2	2	2	
Ponavljajući događaji bolesti	Mjerenje ponavljajućih hospitalizacija?	2	2	2	2	2	14/20 (70%)
	Upotreba „omjera uspjeha“?	0	0	0	2	2	
Ishodi osim hospitalizacije	Opisivanje drugih događaja povezanih sa zatajivanjem srca? (eskalacija terapije, posjet zbog štetnih događaja?)	0	0	0	0	0	0/10 (0%)
	Potvrđivanje za druge događaje povezane sa zatajivanjem srca? *	NA	NA	NA	NA	NA	
Simptomi i ishodi koje navodi bolesnik	Opisivanje podataka o zadusi?	0	0	0	0	0	38/60 (63.3%)
	Opisana definicija zaduhe?	2	2	2	2	2	
	Ponavljane procjene zaduhe?	0	0	0	0	0	
	Ishodi koje navodi bolesnik opisani kao samostalni ishodi?	2	2	0	2	2	
	Mjerenje čvrstih ishoda?	2	2	2	2	2	
	Mjerenje drugih ishoda prijavljenih od pacijenata kod akutnog zatajivanja srca?*	NA	NA	NA	NA	NA	
	Korištenje alata za samoprocjenu ishoda koje navodi bolesnik?	2	2	2	2	2	
Klinički kompozitni ishodi	Ispravna upotreba kompozitnih ishoda? Nekorištenje komponenti ishoda osim velikih štetnih kardiovaskularnih događaja, zatajivanja srca ili mortaliteta?	2	2	2	2	2	30/30 (100%)
	Zaseban opis pojedinačnih komponenti kompozitnih ishoda?	2	2	2	2	2	
	Nekonvencionalni kompozitni ishodi?	2	2	2	2	2	
Sigurnosni ishodi	Provođenje analize snage ako mortalitet nije ishod? *	NA	NA	NA	NA	NA	10/10 (100%)
	Korištenje bubrežne funkcije kao ishoda sigurnosti?	2	2	2	2	2	
Ukupna vrijednosti bodova adherencije		32/40	30/40	27/40	32/40	32/40	153/200
		80%	75%	67.5%	80%	80%	76.5%

* - preporuke koje nisu primjenjive te su isključene iz analize

Tablica 27. Broj uključenih ispitanika u pivotalnim istraživanjima inhibitora SGLT2 – planirano uključivanje i stvarno uključivanje

	Planirani broj uključenih naveden na <i>ClinicalTrials.gov</i>	Stvarno uključeni	Razlika (N)	Razlika (%)
EMPEROR-Preserved	4126	5988	1862	+45,1
EMPEROR-Reduced	2850	3730	880	+30,9
SOLOIST WHF	4000	1222	-2778	-69,5
DAPA-HF	4500	4744	244	+5,4
DELIVER	4700	6263	1563	+33,3

4.2.4. Sekundarni ishodi

U analiziranim istraživanjima korišteno je 148 različitih sekundarnih ishoda, uz izrazitu heterogenost (Tablica 28). Ishodi iz domene ESC COE češće su korišteni kao sekundarni nego kao primarni ishodi (Tablica 23).

Često su korišteni ishodi koje navodi bolesnik, u obliku standardiziranih upitnika, no upotreba se razlikovala među istraživanjima (Tablica 28). Ukupno je korišteno 17 različitih upitnika i drugih ishoda prijavljenih od bolesnika. Kategorija s najvećom heterogenosti ishoda bili su laboratorijski biomarkeri, pri čemu je korišteno 59 različitih biomarkera, od čega je 46 biomarkera korišteno u dva ili jednom istraživanju (Tablica 28). Samo je šest istraživanja koristilo štetne događaje ili događaje od posebnog interesa kao ishod, od kojih su u tri bili primarni ishodi (hipoglikemija, infekcija mokraćnog sustava), a u tri su bili sekundarni (Tablica 21, Tablica 28).

Elektrokardiografski ishodi, poput broja opravdanih isporuka šoka implantabilnih-defibrilatora ili broja nepostojanih ili postojanih ventrikularnih tahikardija, korišteni su kao sekundarni ishodi u četiri različita istraživanja. Mjerenja funkcionalnog statusa bili su jedan od najčešće korištenih sekundarnih ishoda. Ukupno je 14 istraživanja koristilo udaljenost u šestominutnom testu hoda (eng. *six-minute walk test distance*, 6MWT), a pet istraživanja koristilo je maksimalni vršni volumen potrošnje kisika (VO₂-max), dok su dva istraživanja koristila kardiopulmonalni test opterećenja kao sekundarni ishod. KCCQ-OSS korišten je u 12 istraživanja, a KCCQ-TSS i KCCQ-CSS u pet istraživanja. Korištena su različita fizikalna ili fiziološka mjerenja, poput promjene tjelesne težine (13 istraživanja), diuretskog učinka (dva istraživanja), ukupnog neto gubitka tekućine (jedno istraživanje), indeks tjelesne mase (jedno istraživanje) ili opsega struka (jedno istraživanje). Invazivno mjerenje sistoličkog i/ili

dijastoličkog arterijskog tlaka korišteno je kao mjera ishoda u deset istraživanja, plućni kapilarni zaglavljeni tlak (PCWP) u pet istraživanja (u tri kao primarni ishod). Razna (nespecificirana) hemodinamska mjerenja korištena su u četiri istraživanja.

Slikovne metode, poput magnetske rezonance srca s različitim parametrima, korištene su kao sekundarni ishodi u tri istraživanja; PET-CT, magnetska rezonanca skeletnih mišića te spektroskopija srca magnetskom rezonancom korišteni su u po jednom istraživanju.

Ehokardiografska mjerenja, poput istisne frakcije lijeve klijetke (EFLV), korištena su u 11 istraživanja, razni parametri dijastoličke funkcije u devet istraživanja, dok je volumen lijeve klijetke na kraju sistole (LVEDV) i globalni longitudinalni deformacijski indeks (GLS) u šest istraživanja. Dodatnih 16 različitih ehokardiografskih mjerenja korišteno je u pet ili manje istraživanja.

U posljednjoj domeni ishoda, objedinjeni su razni nekonvencionalni ishodi, poput mjerenja sastava tijela (šest istraživanja), bioelektrične impedance (pet istraživanja) i bioimpedanca tjelesne vode (pet istraživanja). Ostali specifični ishodi navedeni su detaljno u Tablici 28.

Tablica 28. Najčešće korišteni sekundarni ishodi (>1 istraživanja)

	Ukupno	Faza 2	Faza 3	Faza 4
Elektrokardiografski ishodi				
Broj nepostojanih i postojanih ventrikularnih tahikardija	2	0	1	1
Broj primjerenih terapija ICD-a	2	0	1	1
Ishodi funkcionalnog kapaciteta				
Udaljenost u testu hoda 6 minuta (6MWT)	13	1	1	11
Maksimalna potrošnja kisika (Peak VO ₂)	5	2	0	3
Kardiopulmonalni test opterećenja	2	0	0	2
Promjena u dnevnom broju koraka	2	1	1	0
Vrijednost od niske do intenzivne fizičke aktivnosti (LVPA)	2	0	2	0
Srednja vrijednosti intenziteta kretanja (akcelerometar)	2	1	1	0
Ishodi koje navodi bolesnik				
KCCQ-OSS	12	4	1	7
KCCQ-TSS	7	0	6	1
Prilagodba doze diuretika/Ukupna potreba za diureticima	6	0	0	6
NYHA ljestvica	3	1	0	2
Zaduha – Likertova skala od 5 i 7 bodova	3	1	1	1
KCCQ-12	3	0	1	2
CHQ-SAS	3	0	2	1
KCCQ-CSS	2	0	2	0
Klinički skor kongestije	2	0	2	0
PGI-S HF simptomi	2	0	2	0
PGI-S zaduha	2	0	2	0
PGI-C HF simptomi	2	0	2	0
PGI-C zaduha	2	0	2	0
MLHFQ	2	0	0	2
EuroQoL - EQ-5D-5L	2	1	0	1
Opterećenje lijekovima / suradljivost	2	0	0	2
Ishodi fizičkih ili fizioloških mjerenja				
Promjena tjelesne težine	11	2	2	7
Diuretski učinak	2	0	1	1
Srčana frekvencija	2	1	1	0
Ishodi laboratorijskih parametara ili biomarkera				
NT-proBNP (promjena)	23	4	9	10
HbA1c (promjena)	12	3	3	6
Kreatinin u serumu	7	1	1	5
BNP (promjena)	6	0	1	5
Vrijednost hemoglobina (promjena)	6	1	1	4
Volumen plazme	4	2	1	1
Glukoza u serumu	4	2	2	0
Natriureza, natrij u urinu	4	1	1	2
Visoko osjetljivi troponin	3	1	1	1
Omjer albumin/kreatinin u urinu	3	1	1	1
Urati u serumu	3	1	1	1
Ketonska tijela u serumu	3	2	0	1
Profil lipida	3	2	1	0
Sadržaj natrija u koži/mišiću	2	0	0	2
Ukupni volumen krvi (ili promjena)	2	0	1	1

(s)ST2	2	0	0	2
Visoko osjetljivi C-reaktivni protein (CRP)	2	1	0	1
Kalij u serumu	2	0	0	2
Sadržaj vode u koži/mišiću	2	1	0	1
Bubrežna funkcija (mjereno inulinom ili Cr-51)	2	2	0	0
Ishodi slikovnih metoda				
Ultrazvučni skor plućne kongestije	4	0	1	2
Parametri srčane magnetne rezonancije	3	1	1	1
Ishodi invazivnih hemodinamskih mjerenja				
Sistolički/dijastolički tlak	10	1	2	6
Invazivna hemodinamska mjerenja	3	2	0	1
Plućni kapilarni zaglavljeni tlak (PCWP)	2	2	0	0
Sistolički tlak u plućnoj arteriji (PASP)	2	1	0	1
Srednji tlak u plućnoj arteriji (mPAP)	2	1	0	1
Minutni srčani volumen (CO)	2	1	1	0
Tlak u desnom atriju (RAP)	2	1	1	0
Dijastolički tlak u plućnoj arteriji (PADP)	2	0	0	2
Ehokardiografski ishodi				
Indeksirana ejskijska frakcija lijeve klijetke (EFLVi)	9	3	1	5
Dijastolički parametri	8	3	1	4
Promjena globalne longitudinalne deformacije (GLS)	6	1	2	2
Lateralni E/e'	5	0	1	3
Promjena indeksiranog volumena lijevog atrija (LAVI)	5	0	1	3
Indeksirana masa lijeve klijetke (LVMi)	4	0	1	2
Završni dijastolički unutarnji promjer lijeve klijetke (LVEDd)	3	2	0	1
Indeksirani završni sistolički volumen lijeve klijetke (LVESVi)	3	1	2	0
Sistolički tlak u plućnoj arteriji (PASP)	3	0	0	2
Volumen lijevog atrija	3	3	0	0
Promjena rezervoarske, kontraktilne i provodne deformacije lijevog atrija	2	1	1	0
Promjena indeksiranog završnog dijastoličkog volumena lijeve klijetke (Δ LVEDVi)	2	0	2	0
Promjena indeksa funkcije lijevog atrija (LAFI)	2	1	1	0
Sigurnosni ishodi				
Ozbiljni štetni događaji / štetni događaji od posebnog interesa	3	1	0	2
Ostali specifični ishodi				
Tjelesna kompozicija	6	4	0	2
Bioelektrična impedancija	5	1	0	4
Tjelesna voda (ekstracelularna, intracelularna, ukupna) – BioImpedancija	4	2	0	2
Brzina pulsnog vala (PWV)	2	1	0	1
Parametar vaskularne krutosti	2	2	0	0
Dilatacija posredovana protokom	2	1	0	1
Srčani minutni volumen; Sistemske vaskularni otpor	2	2	0	0

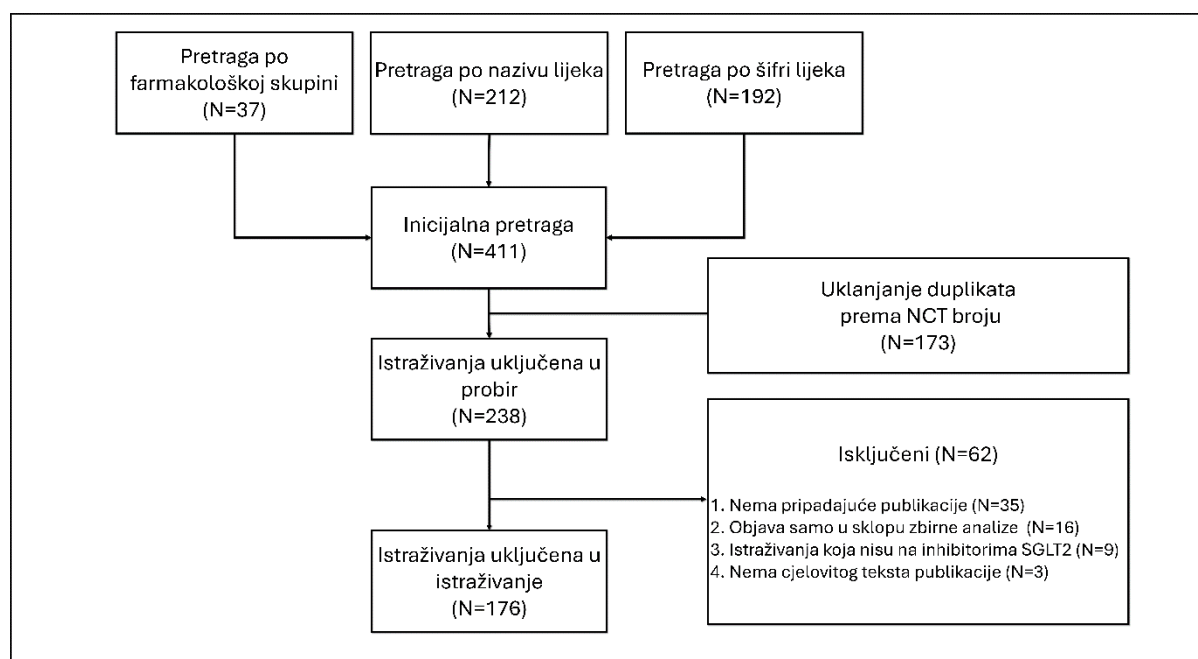
Popis kratica: ICD – implantabilni kardioverter-defibrilator (eng. *implantable cardioverter defibrillator*); KCCQ-OSS – Rezultat ukupnog sažetka Kanzaškog upitnika za kardiomiopatiju (eng. *overall summary score*); KCCQ-TSS – Rezultat ukupnog simptomatskog skora Kanzaškog upitnika za kardiomiopatiju (eng. *total symptom score*); NYHA – Klasifikacija Njujorškog udruženja za srce; KCCQ-12 – Skraćena verzija Kanzaškog upitnika za kardiomiopatiju s 12 pitanja (eng. *Kansas City*

Cardiomyopathy Questionnaire – 12); CHQ-SAS – Samoadministrirani standardizirani upitnik za kronično zatajivanje srca (eng. *Chronic Heart Questionnaire – Self-Administered Standardized*); KCCQ-CSS – Rezultat kliničkog sažetka Kanzaškog upitnika za kardiomiopatiju (eng. *clinical summary score*); PGI-C – Pacijentova globalna procjena promjene simptoma zatajenja srca / dispneje (eng. *Patient Global Impression of Change*); PGI-S – Pacijentova globalna procjena težine simptoma zatajenja srca / dispneje (eng. *Patient Global Impression of Severity*); MLHFQ – Minesota upitnik o kvaliteti života sa zatajenjem srca (eng. *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*); HbA1c – Glikirani hemoglobin (eng. *glycated hemoglobin*); BNP – moždani natriuretski peptid (eng. *Brain natriuretic peptide*); sST2 – Solubilni ST2 (eng. *soluble suppression of tumorigenicity 2*);

4.3. Izvještavanje o štetnim događajima u kliničkim istraživanjima inhibitora SGLT2

4.3.1. Opća obilježja registriranih istraživanja

Pretragom registra dobiveno je 411 potencijalnih istraživanja. Nakon uklanjanja duplikata, pregledano je 238 istraživanja, a u analizu je uključeno 176 (74%) registracija (Slika 6). Uključena istraživanja registrirana su u razdoblju od siječnja 2007. do veljače 2021. Većina istraživanja bila su faze 3 (N = 106, 60%) ili faze 2 (N = 37, 21%). Sva istraživanja bila su intervencijska, a većina je bila randomizirana (N = 163, 93%). Prema ustroju, većina istraživanja bila je dvostruko slijepa (N = 68, 39%), četverostruko slijepa (N = 44, 25%) ili trostruko slijepa (N = 38, 22%), s paralelnim ustrojem (N = 157, 89%). Primarna svrha u 165 (94%) istraživanja bila je liječenje, a većinu istraživanja financirala je farmaceutska industrija (N = 149, 85%).



Slika 6. Dijagram pretraživanja *ClinicalTrials.gov* i uključivanja registracija za istraživanje štetnih učinaka inhibitora SGLT2

Dodatna dokumentacija o registracijama rijetko je bila dostupna na *ClinicalTrials.gov*. Protokol istraživanja bio je javno dostupan za 81 (46%) istraživanje, statistički plan analize za 80 (45%) istraživanja, dok je obrazac za informirani pristanak bio dostupan za pet (2,8%) istraživanja. Dapagliflozin je istraživao u 73 (41%) registracije, empagliflozin u 43 (24%), a canagliflozin u 27 (15%) registracija. Tri su istraživanja (1,7%) uključivala samo žene. Medijan broja ispitanika po istraživanju iznosio je 339,5 (IQR 97,78 do 822,75; raspon: od 10 do 17.190 ispitanika). Ukupno je u svim analiziranim istraživanjima sudjelovalo 154.215 ispitanika. Šećerna bolest bila je najčešće istraživana indikacija (N = 146, 83%), a slijedi zatajivanje srca (N = 15, 9%) i kronična bubrežna bolest (N = 11, 6%), dok su pretilost i mršavljenje ispitivani u sedam (3,9%) istraživanja. Rezultati istraživanja objavljeni su u 39 različitih znanstvenih, recenziranih časopisa, a detalji o uključenim istraživanjima prikazani su u Tablici 29.

Tablica 29. Obilježja registracija uključenih u istraživanje štetnih učinaka inhibitora SGLT2

Indikacija*	Šećerna bolest tip 2	112	(63,6)
	Šećerna bolest tip 1	15	(8,5)
	Zatajivanje srca	14	(8,0)
	Šećerna bolest tip 2; kronična bubrežna bolest	6	(3,4)
	Kronična bubrežna bolest	5	(2,8)
	Pretilost	3	(1,7)
	Šećerna bolest tip 2; arterijska hipertenzija	2	(1,1)
Lijek	Dapagliflozin	73	(41,5)
	Empagliflozin	43	(24,4)
	Canagliflozin	27	(15,3)
	Ertugliflozin	9	(5,1)
	Sotagliflozin	9	(5,1)
	Licogliflozin	5	(2,8)
	Bexagliflozin	4	(2,3)
	Ipragliflozin	3	(1,7)
	Remogliflozin	3	(1,7)
Faza	Faza 3	106	(60,2)
	Faza 2	37	-21
	Faza 4	29	(16,5)
	Faza 2, Faza 3	3	(1,7)
	Faza 1, Faza 2	1	(0,6)
Randomizacija	Randomizirana	163	(92,6)
	Nerandomizirana	13	(7,4)

Zasljepljivanje	Dvostruko	68	(38,6)
	Četverostruko	44	-25
	Trostruko	38	(21,6)
	Bez zasljepljivanja	22	(12,5)
	Jednostruko	4	(2,3)
Intervencijski model	Paralelni pokus	157	(89,2)
	Pokus s jednom skupinom	10	(5,7)
	Ukriženi pokus	9	(5,1)
Primarna svrha	Liječenje	165	(93,8)
	Temeljna znanost	8	(4,5)
	Prevenција	2	(1,1)
	Probir	1	(0,6)
Izvor financiranja	Farmaceutska industrija	149	(84,7)
	Drugo	27	(15,3)
Znanstveni časopis*	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i>	46	(26,1)
	<i>Diabetes Care</i>	37	(21,0)
	<i>The New England Journal of Medicine</i>	12	(6,8)
	<i>The Lancet, Diabetes and Endocrinology</i>	11	(6,3)
	<i>Circulation</i>	10	(5,7)
	<i>Diabetes Therapy</i>	5	(2,8)
	<i>The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i>	5	(2,8)
	<i>Nature Medicine</i>	4	(2,3)
	<i>Diabetes</i>	3	(1,7)
	<i>Diabetes Technology and Therapeutics</i>	3	(1,7)
	<i>Journal of Diabetes Investigation</i>	3	(1,7)
	<i>The Lancet</i>	3	(1,7)
	<i>Advances in Therapy</i>	2	(1,1)
	<i>BMC Cardiovascular Diabetology</i>	2	(1,1)
	<i>Clinical Therapeutics</i>	2	(1,1)
	<i>Diabetologia</i>	2	(1,1)
	<i>Journal of Diabetes</i>	2	(1,1)
	<i>Obesity</i>	2	(1,1)
	<i>The International Journal of Clinical Practice</i>	2	(1,1)

*za broj stavki većih od 1

4.3.2. Izvještavanje o ozbiljnim štetnim događajima

Svih 176 istraživanja objavila su podatke o ukupnom broju SAE i ukupnom broju pacijenata sa SAE na *ClinicalTrials.gov*. U 26 (15%) istraživanja, broj opisanih SAE iznosio je nula. U pripadajućim publikacijama, 22 (13%) istraživanja nisu izvijestila o SAE, a 15 (9%) istraživanja prijavila su nula SAE. U 106 (60%) istraživanja nije bilo nepodudarnosti između podataka s *ClinicalTrials.gov* i pripadajućih publikacija, dok je u 70 (40%) istraživanja zabilježena nepodudarnost u broju pacijenata sa SAE ($\chi^2 = 7,364, p = 0,007$). Od navedenih 70 istraživanja, u 54 (31%) opisan je manji broj ispitanika sa SAE u publikacijama, dok je u 16 (9,1%) istraživanja opisan veći broj ispitanika sa SAE u publikacijama.

Razlike u podacima između registracija i publikacija u časopisima još su bile izraženije za ukupan broj opisanih SAE. Naime, u 84 (48%) istraživanja opisan je isti broj SAE u registru i u publikaciji, dok je u 77 (44%) istraživanja opisan manji ukupan broj SAE u publikacijama. U svim uključenim istraživanjima zabilježeno je 33.303 ispitanika sa SAE prema podacima s *ClinicalTrials.gov*, u usporedbi s 28.118 ispitanika u pripadajućim publikacijama (razlika od 5,185, $\chi^2 = 228,08, p < 0,001$).

Glede ukupnog broja SAE, na *ClinicalTrials.gov* opisano je 44.163 SAE, dok je u publikacijama opisano 28.151 SAE (razlika od 16.012, $\chi^2 = 1968,97, p < 0,001$). Stopa SAE iznosila je 285,57 na 1000 ispitanika prema podacima s *ClinicalTrials.gov*, u usporedbi s 181,92 na 1000 ispitanika u publikacijama. Nije zabilježena značajna razlika između istraživanja financiranih od farmaceutske industrije u odnosu na druge izvore financiranja u pogledu dosljednosti objavljivanja podataka o SAE ($\chi^2 = 7,766, p = 0,0053$). Istraživanja na dapagliflozinu u publikacijama su učestalije imala nepodudarnosti u podacima o SAE (48% publikacija s nepodudarnostima za broj ispitanika sa SAE i 71% publikacija s nepodudarnosti u ukupnom broju SAE) u usporedbi s istraživanjima drugih lijekova (Tablica 30).

4.3.3. Izvještavanje o smrtnosti

Ukupno 51% (89/176) istraživanja registriranih na *ClinicalTrials.gov* prijavilo je sveukupnu smrtnost (ACM), dok je 72% (126/176) pripadajućih publikacija objavilo podatke o ACM. Od 96 (55%) istraživanja koja ne podliježu Konačnom pravilu FDA, 12 (13%) registriranih istraživanja je dobrovoljno prijavilo podatke o ACM na *ClinicalTrials.gov*, a 22 (23%) istraživanja prijavilo je isti broj ACM u pripadajućim publikacijama. U tim ranijim

istraživanjima, 52 (54%) istraživanja broj smrti u *ClinicalTrials.gov* i publikacija bio je jednak, dok je 22 (23%) istraživanja prijavilo manji broj smrti (ukupno 287 manje), a deset (10%) istraživanja prijavilo je 23 smrti više u publikaciji nego što je navedeno u registru *ClinicalTrials.gov*.

Od 80 (46%) istraživanja koja podliježu Konačnom pravilu FDA, dva (3,8%) nisu prijavila podatke o ACM na *ClinicalTrials.gov*. U pripadajućim publikacijama, 51 (64%) istraživanje prijavilo je ACM u skladu s podacima s *ClinicalTrials.gov*, dok 27 (34%) istraživanja nisu objavila podatke o ACM u publikaciji. U 34 (43%) istraživanja broj smrtnih ishoda bio je identičan u registru i publikaciji. Međutim, u usporedbi s registracijom, 17 (21%) istraživanja prijavilo je manje smrtnih ishoda (ukupno 4.106 manje), a osam (10%) istraživanja u publikacijama prijavilo više smrtnih ishoda (43 više). U usporedbi s istraživanjima koja ne podliježu Konačnom pravilu FDA, 51 (64%) istraživanje prijavilo je jednak ukupan broj smrtnih ishoda u registru i publikaciji ($\chi^2 = 23,833$, $p < 0,001$).

Ukupni broj smrtnih ishoda imao je veliku pozitivnu korelaciju s brojem uključenih ispitanika u istraživanjima, s koeficijentom korelacije $r = 0,8913$ za podatke s *ClinicalTrials.gov* i $r = 0,8803$ za podatke iz objavljenih znanstvenih članaka. Konačno, istraživanja koja je financirala farmaceutska industrija imala su značajno veću vjerojatnost opisivanja jednakog broja ACM u registru i publikacijama nego istraživanja koja nije financirala industrija ($\chi^2 = 22,72$, $p < 0,001$). Istraživanja na dapagliflozinu imala su najvišu stopu nepodudarnosti u publikacijama, s 25 (60%) istraživanja koja su prijavila različite podatke između registracije i publikacije, u usporedbi s istraživanjima drugih lijekova (Tablica 30).

Tablica 30. Nepodudarnosti u opisivanju sveukupne smrtnosti i teških štetnih događaja za istraživanja inhibitora SGLT2 koja podliježu Konačnom pravilu FDA

Opisivanje istraživanja inhibitora SGLT2 – sveukupna smrtnost (broj istraživanja koja podliježu Konačnom pravilu)				
Lijek	Ispravno opisano		Neispravno opisano	
	N	(%)	N	(%)
Sotagliflozin (N=3)	1	(33)	2	(66,7)
Ipragliflozin (N=1)	1	(100,0)	0	(0)
Canagliflozin (N=5)	2	(40,0)	3	(60)
Ertugliflozin (N=4)	1	(25,0)	3	(75,)
Empagliflozin (N=17)	13	(76,5)	4	(23,5)
Bexagliflozin (N=3)	3	(100,0)	0	(0)
Licogliflozin (N=5)	3	(60,0)	2	(40)
Dapagliflozin (N=42)	17	(40,4)	25	(59,6)
Opisivanje istraživanja inhibitora SGLT2 – ukupan broj ispitanika s ozbiljnim štetnim događajima (broj istraživanja koja podliježu Konačnom pravilu)				
Sotagliflozin (N=3)	3	(100)	0	(0)
Ipragliflozin (N=1)	1	(100)	0	(0)
Canagliflozin (N=5)	3	(60)	2	(40)
Ertugliflozin (N=4)	2	(50)	2	(50)
Empagliflozin (N=17)	11	(64,7)	6	(35,3)
Bexagliflozin (N=3)	2	(66,7)	1	(33,3)
Licogliflozin (N=5)	3	(60)	2	(40)
Dapagliflozin (N=42)	22	(52,4)	20	(47,6)
Opisivanje istraživanja inhibitora SGLT2 – ukupan broj teških štetnih događaja (broj istraživanja koja podliježu Konačnom pravilu)				
Sotagliflozin (N=3)	2	(66,7)	1	(33,3)
Ipragliflozin (N=1)	1	(100)	0	(0)
Canagliflozin (N=5)	3	(60)	2	(40)
Ertugliflozin (N=4)	1	(25)	3	(75,0)
Empagliflozin (N=17)	9	(52,9)	8	(47,1)
Bexagliflozin (N=3)	1	(33,3)	2	(66,7)
Licogliflozin (N=5)	3	(60)	2	(40)
Dapagliflozin (N=42)	12	(28,6)	30	(71,4)

5. RASPRAVA

5.1. Obilježja istraživanja na inhibitorima SGLT2

U prvom istraživanju provedenom u okviru ovog doktorskog rada uključeno je 1102 istraživanja na 14 različitih inhibitora SGLT2, registriranih od 2005. do studenog 2022. na *ClinicalTrials.gov*. Prvo istraživanje inhibitora SGLT2 registrirano je na *ClinicalTrials.gov* u rujnu 2005., od kada se broj registracija progresivno povećava, uz nekoliko vršnih razdoblja. Potvrđena je hipoteza da je više od 50% istraživanja istraživalo empagliflozin i dapagliflozin, da su istraživanja dominantno intervencijska, da je najviše istraživanja kod bolesnika sa šećernom bolesti te da su istraživanja češće financirana sredstvima farmaceutske industrije. Hipotezu o dostupnosti rezultata istraživanja moguće je tek djelomično odbaciti. Naime, iako je samo 35% istraživanja javno objavilo rezultate, u skupini istraživanja koja podliježu FDAAA 801 regulativi, ukupno 88% je javno objavilo rezultate.

Većina registriranih istraživanja bila su intervencijska. Međutim, unatoč manjem broju, opazajna istraživanja uključivala su više od devet milijuna ispitanika, u usporedbi s oko 300.000 ispitanika u intervencijskim istraživanjima. Većina istraživanja je dovršena (62%), dok je otprilike 25% istraživanja u ranim fazama (uključivanje ispitanika još nije započelo ili je u tijeku). Istraživanja inhibitora SGLT2 za indikaciju šećerne bolesti činila su više od 60% svih istraživanja, a slijedila su istraživanja kardiovaskularnih bolesti (12%). Dapagliflozin, empagliflozin i canagliflozin istraživani su u 75% registracija.

Gotovo 65% svih istraživanja financirano je sredstvima farmaceutske industrije, a takva istraživanja češće su imala javno objavljene rezultate što je u skladu s prethodno objavljenim istraživanjem Zwierzyna i sur., koji su analizirali 45.620 kliničkih istraživanja dovršenih prije srpnja 2015. godine (158). Iako se radi o poboljšanju, potrebna je stroža regulatorna kontrola (159) jer su istraživanja koja financira industrija sklonija pristranom ustroju (npr. neprikladni komparatori) ili tumačenju (pozitivna prezentacija rezultata), fenomenu poklonjenog autorstva (eng. *ghost authorship*) i pristranoj statističkoj analizi (160). U konačnici, iako financiranje može utjecati na dostupnost rezultata, potrebno je pažljivo tumačiti ove nalaze s obzirom na promjene u pravilima obveznog objavljivanja rezultata.

Prayle i sur. 2012. godine objavili su analizu usklađenosti s obveznim objavljivanjem rezultata kliničkih istraživanja na *ClinicalTrials.gov*; u njihovom analizi samo je 22% istraživanja objavilo rezultate sukladno propisima, dok je 10% istraživanja rezultate objavilo dobrovoljno (161). U sličnom istraživanju objavljenom 2020. godine, 40% istraživanja s obvezom objavljivanja rezultata učinilo je isto unutar roka od godine dana, dok je 64%

registracija objavilo rezultate, ali nakon zadanog roka (162). U istraživanju u okviru ovog doktorskog rada, 88% registracija koja podliježu obveznom izvještavanju objavilo je rezultate, dok je 18% istraživanja koja su rezultate objavila dobrovoljno. Obvezno izvještavanje regulirano je člankom FDAAA 801 CFR 42, koji zahtijeva registraciju i izvještavanje rezultata kliničkih istraživanja u registru *ClinicalTrials.gov* (163). Cilj te regulative je povećanje transparentnosti i odgovornosti osiguravanjem da su informacije o istraživanjima javno dostupne te da se rezultati pravovremeno objavljuju. Provedba CFR 42 utječe na različite aspekte izvještavanja kliničkih istraživanja, uključujući cjelovitost i pravovremenost objavljivanja podataka, što može dovesti do potencijalne pristranosti i utjecati na cjelokupni integritet baza podataka kliničkih istraživanja (163). Stoga, usklađenost s CFR 42 predstavlja značajan čimbenik koji treba uzeti u obzir prilikom analize obilježja istraživanja i tumačenja rezultata u kontekstu kliničkih istraživanja.

Istraživanje učinjeno u okviru ovog doktorskog rada ukazuje na značajan napredak u praksi obveznog objavljivanja rezultata. Objavljivanje rezultata u istraživanjima koja nemaju zakonsku obvezu objaviti rezultate i dalje je rijetko, no uočava se postupni napredak. Zamijećeno je i povećanje broja dobrovoljnih objava dopunske dokumentacije o pokusu. Iako je svaki korak prema povećanju transparentnosti koristan, i dalje postoji potreba za intenzivnijim regulatornim mjerama za postizanje bolje transparentnosti te se postavlja pitanje postoji li dodatna korist za proširenje kriterija za obvezno objavljivanje rezultata. Velika opazajna istraživanja mogu imati prikladnu vanjsku valjanost i često istražuju bolesnike u uvjetima svakodnevne prakse, što je od izuzetne važnosti za stvaranje smjernica kliničke prakse te izravno utječe na donošenje odluka, čime se dodatno naglašava važnost ovog pitanja (164). U travnju 2023. je u *ClinicalTrials.gov* bilo više od 445.000 registriranih istraživanja, a opazajna istraživanja činila su 22% (165). Za usporedbu, u istraživanju iz ove disertacije, 10% istraživanja označeno je kao opazajno, što ukazuje na snažnu registracijsku pristranost.

Iako je prvi prirodni spoj koji inducira glukozuriju bio florizin, izoliran 1835. godine, nije bio pogodan za kliničku upotrebu zbog svoje neselektivnosti te niske oralne bioraspoloživosti, zbog čega uzrokuje ozbiljne nuspojave (166). Prvi razvijeni inhibitor SGLT2 bio je dapagliflozin (167), nakon čega su uslijedili empagliflozin i canagliflozin. Ovi lijekovi razvijeni su za liječenje šećerne bolesti tipa 2 što je i dalje najčešća indikacija u kojoj se istražuju u *ClinicalTrials.gov*.

FDA je 2009. preporučio provođenje istraživanja kardiovaskularnih ishoda, tzv. CVOT istraživanja, radi potvrde sigurnosti novih hipoglikemijskih lijekova (168–170). Četiri velika CVOT istraživanja provedena su na inhibitorima SGLT2: EMPA-REG, koje je istraživalo empagliflozin (2010.), DECLARE–TIMI 58, koje je istraživalo dapagliflozin (2012.), CANVAS-R, koje je istraživalo canagliflozin (2013.) te VERTIS-CV koje je istraživalo ertugliflozin (110,111,124,171).

Pozitivni rezultati u pogledu smanjenja kardiovaskularnih i renalnih događaja potaknuli su daljnja istraživanja. Nakon 2013. godine svjedočimo povećanju broja istraživanja u području bolesti srca i bubrežnih bolesti, i to ne samo na inhibitorima SGLT2. Primjerice, agonisti receptora za peptid sličan glukagonu (eng. *glucagone like peptide* - GLP-1) predstavljaju skup lijekova razvijenih za liječenje dijabetesa tipa 2 (172). Iako su prvotno korišteni u liječenju šećerne bolesti tipa 2, njihov razvojni put sličan je inhibitorima SGLT2. Glavna CVOT istraživanja sugeriraju da agonisti receptora GLP-1 smanjuju rizik od velikih štetnih kardiovaskularnih događaja te se sada koriste u liječenju pretilosti, uz niz pozitivnih bioloških učinaka (172). Trenutačno se provode istraživanja koja istražuju učinke agonista GLP-1 receptora u apneji u snu, Alzheimerovoj bolesti, bubrežnim bolestima te poremećajima povezanim sa zlouporabom supstanci (173). U budućnosti se očekuju dodatna otkrića i pozitivni učinci u kardiovaskularnim bolestima za lijekova razvijene za druge indikacije, a robusno i transparentno izvještavanje o ishodima bit će ključni za olakšavanje tog procesa.

Inhibitori SGLT2 preporučeni su u smjernicama kliničke prakse za bolesnike sa zatajivanjem srca s reduciranom istisnom frakcijom (174) (klasa preporuke I, razina dokaza A). Europsko kardiološko društvo definiralo je glavne ishode liječenja zatajivanja srca, koji uključuju smrtnost (kardiovaskularnu te ukupnu), učestalost hospitalizacije, poboljšanje kliničkog statusa, funkcionalni kapacitet te kvalitetu života (174). Trenutačni dokazi podržavaju njihovu uporabu u zatajivanju srca sa očuvanom istisnom frakcijom (klasa preporuke I, razina dokaza A), međutim s umjerenom koristi, obzirom da je smanjenje primarnog ishoda (kompozit kardiovaskularne smrti i hospitalizacije zbog zatajivanja srca) najviše uslijed smanjenje hospitalizacije. Za daljnju potvrdu uporabe inhibitora SGLT2 u kardiovaskularnim bolestima potrebna su dodatna istraživanja koja ocjenjuju navedene ishode.

Ograničenje ovog istraživanja je analiza samo jednog registra kliničkih istraživanja (*ClinicalTrials.gov*). Međutim, riječ je o najvećem registru kliničkih istraživanja na svijetu. Lijekovi uključeni u istraživanje definirani su prije oblikovanja strategije pretraživanja, a

tijekom šifriranja podataka dobivenih iz *ClinicalTrials.gov* pronađena su dva dodatna inhibitora SGLT2, zbog čega je početni protokol pretraživanja izmijenjen kako bi ih uključio.

Unatoč opsežnoj strategiji pretraživanja, postoji mogućnost slučajnog izostavljanja nekih istraživanja. Također, FDA ne zahtijeva registraciju opažajnih istraživanja, stoga vjerojatno postoji mnogo opažajnih istraživanja o inhibitorima SGLT2 koja nisu registrirana u *ClinicalTrials.gov*, a koja zbog toga nisu uključena u istraživanje. Iako je registar *ClinicalTrials.gov* omogućio registraciju opažajnih istraživanja od samog početka (veljača 2000.) te je nadograđen za unos podataka specifičnih za opažajna istraživanja (listopad 2007.), broj registriranih opažajnih istraživanja ostaje nizak (175).

S obzirom na to da su analizirana opažajna istraživanja obuhvaćala više od devet milijuna ispitanika, razumno je očekivati da postoji značajan broj ispitanika u neregistriranim opažajnim istraživanjima. Iako bi to moglo biti važno za procjenu ukupne veličine učinka inhibitora SGLT2, ovo istraživanje detaljnije je ispitalo ustroj istraživanja koja su bila obvezna za registraciju radi dobivanja odobrenja za upotrebu.

Registracija istraživanja nije bila obvezna prema FDAAA 801 prije 27. rujna 2007., što je moglo dovesti do pogrešnog tumačenja vremenskih okvira istraživanja, kao i do isključenja istraživanja provedenih prije tog datuma, osobito onih koje je sponzorirala industrija. Netočni podaci izvezeni iz *ClinicalTrials.gov* ručno su ispravljeni; međutim, postoji mogućnost da neki propusti nisu prepoznati. Radi transparentnosti, cjelokupna baza podataka korištena u ovom istraživanju javno je objavljena na OSF-u (57).

S obzirom na to da slična istraživanja nisu pronađena u objavljenoj literaturi, ovo istraživanje predstavlja jedino sveobuhvatno istraživanje registriranih istraživanja na inhibitorima SGLT2. Maksimalno proširenim kriterijima uključivanja stječe se sveobuhvatan uvid u registracije ove relativno nove skupine lijekova. Ovaj doktorski rad nudi detaljan uvid u detalje razvijenih lijekova, metodologije i obilježja istraživanja o inhibitorima SGLT2. Promjene u medicinskim stanjima u kojima su inhibitori SGLT2 istraživani tijekom godina ukazuju na važnost provođenja velikih istraživanja kardiovaskularnih ishoda (CVOT), ne samo radi sprječavanja ozbiljnih štetnih kardiovaskularnih događaja nego i za prepoznavanje potencijalnih novih primjena postojećih lijekova.

5.2. Obilježja ishoda u srčanom zatajivanju u istraživanjima SGLT2

Drugo istraživanje provedeno u okviru ovog doktorskog rada pokazalo je visoku heterogenost ishoda u istraživanjima inhibitorima SGLT2 za kronično zatajivanje srca (CHF). Visoka heterogenost ishoda mjerenih za istu indikaciju značajno otežava uspoređivanje rezultata istraživanja i prikladnu kliničku procjenu terapijskih mogućnosti (176,177). Rezultati takvih istraživanja ne mogu se kombinirati ili uspoređivati u sintezama dokaza kao što su sustavni pregledi literature (176). Pivotalna istraživanja o inhibitorima SGLT2 imala su umjerenu usklađenost s ključnim ishodima koje preporučuje ESC COE. Pretragom dostupne literature nisu pronađena slična istraživanja te je ovo prvo istraživanje koje je analiziralo usklađenost pivotalnih istraživanja inhibitora SGLT2 za kronično zatajivanje srca s preporukama ESC COE.

Ranije je dokazano da istraživači koji provode klinička istraživanja nedovoljno poznaju i koriste skupove ključnih ishoda (engl. *core outcome set*, COS) (178). Jedino slično istraživanje koje se odnosilo se na drugi klinički entitet, objavili su Duncan i sur. 2024. godine, kada su ispitivali dosljednost istraživanja s preporukama ESC COS za istraživanja perkutanih koronarnih intervencija iz 2018. godine. Duncan i sur. su utvrdili da je uporaba COS u istraživanjima PCI bila niska (179).

Među važnim ishodima koji nisu bili mjereni u pivotalnim istraživanjima inhibitora SGLT2 za kronično zatajivanje srca bili su zaduha (uključujući višestruka mjerenja zaduhe) te drugi događaji vezani uz zatajivanje srca (npr. eskalacija terapije, posjet hitnoj službi zbog štetnih događaja). Zaduha je najčešći simptom kod bolesnika s pogoršanjem kroničnog zatajivanja srca. Međutim, objektivno mjerenje zaduhe je teško, budući da ovisi o početnoj kliničkoj slici, komorbiditetima i različitim patofiziološkim mehanizmima zatajivanja srca. Iako postoji nekoliko ljestvica za mjerenje zaduhe kod bolesnika sa zatajivanjem srca, u ovom istraživanju nije zabilježena njihova upotreba u pivotalnim istraživanjima (180).

Mjerenje zaduhe i niska uključenost bolesnika u razvoju COE-a 2013. godine (144) mogli bi u određenoj mjeri objasniti slabiju primjenu COE-a. Eskalacija terapije kao mjera ishoda u pivotalnim istraživanjima (npr. povećanje uporabe diuretika izvan posjeta hitnoj službi ili hospitalizacije) nije zabilježena ni u registru *ClinicalTrials.gov* ni u znanstvenim člancima koji su opisivali te pokuse, iako je eskalacija oralne diuretske terapije ponekad obrađena u sekundarnoj analizi (181). Intenziviranje oralne diuretske terapije trebalo bi se smatrati važnim

kliničkim ishodom u cijelom spektru zatajivanja srca, osobito kod bolesnika s HFrEF-om (182).

Samo je šest uključenih istraživanja analiziralo neželjene događaje kao ishod. Već ranije je opisana i definirana nedosljednost i nedovoljna uporaba podataka o sigurnosti u kliničkim istraživanjima (183). Više od tri četvrtine uključenih istraživanja nema objavljen plan statističke analize ili protokol istraživanja, a više od trećine dovršenih istraživanja registriranih na *ClinicalTrials.gov* nema objavljene rezultate. Iako se javno dostupni protokoli istraživanja smatraju dobrom istraživačkom praksom, to često nije bio slučaj (184,185).

Svih pet pivotalnih istraživanja javno su objavila svoje protokole. Zabilježeno je nekoliko neslaganja i promjena između registracija u *ClinicalTrials.gov* i pripadajuće publikacije. Sva su pivotalna istraživanja inicijalno mjerila kompozitne ishode metodom „vrijeme do prvog događaja“, a koja je kasnije promijenjena u metodu mjerenja „ponovljenih događaja“. Te promjene odražavaju pomak paradigme u izboru metode analize kompozitnih ishoda u kardiovaskularnim istraživanjima, a prema preporukama Europskog kardiološkog društva (186). Metode ponovljenih događaja pružaju veću statističku snagu, osobito ako odabrana populacija ima različit stupnja rizika za kardiovaskularne događaje, s obzirom na to da bolesnici visokog rizika ostaju uključeni u istraživanje i nastavljaju davati podatke o dodatnim događajima (187). Dosadašnja praksa objavljivanja kompozitnih ishoda naglašava prvi zabilježeni događaj, pri čemu često zanemaruje njegovu kliničku težinu, zbog čega ESC COE preporučuje uporabu omjera uspjeha (eng. *win ratio*) kao nove statističke metode (144). Samo dva od pet pivotalnih istraživanja inhibitora SGLT2 koristila su omjer uspjeha kao metodu u procjeni kompozitnih ishoda, koja u obzir uzima ne samo kliničku važnost događaja već i vremenski aspekt ishoda (188).

Heterogenost u uporabi različitih varijanti i izvedenica upitnika -a zabilježena je u više istraživanja, uključujući i pivotalna istraživanja. Unatoč tome što je KCCQ upitnik validiran u nekoliko istraživanja, uporaba cjelovitog upitnika od 23 stavke ili pojednostavljenog upitnika od 12 stavki nije bila učestala u istraživanjima na inhibitorima SGLT2 (189). Od pet pivotalnih istraživanja, samo je SOLOIST-WHF koristio standardizirani KCCQ-12 upitnik, dok su druga istraživanja koristila kombinacije određenih domena iz upitnika cjelovitog upitnika. Osim KCCQ-a, dostupni su i drugi precizni i reproducibilni alati, poput šestominutnog testa hoda (6MWT) ili VO₂-max, međutim korišteni su u tek nekoliko istraživanja. Važno je napomenuti

da još uvijek ne postoji suglasje o stupnju promjene u vrijednosti KCCQ koji bi se smatrao klinički relevantnim poboljšanjem (190).

Hospitalizacija zbog zatajivanja srca, kao jedan od najvažnijih ishoda u kroničnom zatajivanju srca, nedvosmisleno je definirana u više dokumenata (154,155). Duljina hospitalizacije zbog zatajivanja srca definirana je kao „noćenje u bolnici ili boravak od najmanje 24 sata (odnosno promjena datuma od trenutka prijema)“ (144,154). Istraživanja EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved koristila su 12-satno razdoblje kako bi definirali HHF, za razliku od istraživanja DAPA-HF, DELIVER i SOLOIST-WHF, koji su koristili standardno 24-satno trajanje boravka. Izvještavanje o ukupnom trajanju hospitalizacije nije preporučeno ni obvezno. Međutim, velika istraživanja ukazuju na povezanost između trajanja hospitalizacije i veće smrtnosti od bilo kojeg uzroka. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdilo treba li ukupno trajanje hospitalizacije biti uključeno kao ishod u kliničkim istraživanjima.

Ovaj doktorski rad ukazuje na višestruke nedostatke u metodologiji istraživanja inhibitora SGLT2 u kroničnom zatajivanju srca, uključujući visoku heterogenost korištenih ishoda i nedovoljnu primjenu COS-a za zatajivanje srca. Nadalje, važni ishodi, poput zaduhe i događaja povezanih sa zatajivanjem srca, kao što je intenziviranje diuretske terapije, nisu bili mjereni u brojnim istraživanjima. Istraživači bi trebali provoditi uniformnija istraživanja kako bi osigurali njihovu usporedivost i kliničku relevantnost. Također, kao što je primijećeno kod drugih lijekova korištenih u zatajivanju srca, nedostaju istraživanja u području HFmrEF i HFimpEF.

5.3. Izvještavanje štetnih događaja u kliničkim istraživanjima inhibitora SGLT2

Treće istraživanje provedeno u okviru ovog dokorskog rada ispitalo je opisivanje štetnih događaja u kliničkim istraživanjima inhibitora SGLT2. Rezultati istraživanja pokazali su brojne nepodudarnosti između registra *ClinicalTrials.gov* i pripadajućih znanstvenih članaka vezano za najvažnije podatke o sigurnosti lijekova – ozbiljne štetne događaje (SAE) i sveukupnu smrtnost (ACM). Nepodudarnosti u izvještavanju o SAE i ACM ukazuju na izazove u postizanju transparentnosti i dosljednosti u opisivanju rezultata kliničkih pokusa. Analiza nepodudarnosti u opisivanju podataka iz kliničkih istraživanja ključna je za razumijevanje pouzdanosti podataka koji se objavljuju u kliničkim izvorima. Ovo je prvo istraživanje koje analizira nepodudarnosti i izvještavanje podataka o SAE i ACM u istraživanjima SGLT2

inhibitora. Usporedbom podataka iz registra *ClinicalTrials.gov* i pripadajućih znanstvenih članaka utvrđeno je da 40% istraživanja ima nepodudarnosti u opisivanju ukupnog broja ispitanika sa SAE, dok je 44% istraživanja pokazalo nepodudarnosti u opisivanju ukupnog broja SAE između ta dva izvora. Takve su razlike zabrinjavajuće jer dovode u pitanje pouzdanost podataka kliničkih istraživanja, bez kojih se ne može pouzdano govoriti o sigurnosti lijekova u procesu donošenja kliničkih odluka.

Problem razlika između podataka objavljenih u registru i znanstvenom članku opisan je u više istraživanja čiji su autori analizirali opisivanje podataka o sigurnosti intervencija u drugim kliničkim indikacijama i koji su dobili slične rezultate (191–193). Istraživanja koja su proveli Serpas i sur. te Hartung i sur. naglašavaju da razlike u podacima opisanim u više izvora često proizlaze iz neprikladnih protokola i nedovoljne provedbe usklađenosti između planiranih i objavljenih ishoda (194,195).

Istraživanja su također otkrila da se razine nepodudarnosti u ishodima vezanim uz SAE mogu kretati i do 49% (196,197). Hughes i sur. utvrdili su da izvještavanje o nuspojavama u istraživanjima koja je financirala farmaceutska industrija često znatno varira između registracija i objavljenih članaka u znanstvenim časopisima, što negativno utječe na cjelovito razumijevanje ishoda i njihovih implikacija na sigurnost pacijenata (197). Ta su saznanja u skladu s rezultatima sustavnog pregleda koji je pokazao da pristranost selektivnog izvještavanja značajno doprinosi nepodudarnostima uočenih u opisivanju istraživanja, čime je narušena kvaliteta dokaza za koji se koriste u kliničkom prosuđivanju (198). Boyne i sur. 2025. su godine objavili rezultate o značajnim razlikama u opisivanju štetnih učinaka u istraživanjima kronične lumbalne boli te su predložili pridržavanje standardiziranim smjernicama za izvještavanje (CONSORT Harms) kako bi se poboljšala točnost podataka o sigurnosti intervencija (192,199).

Istraživanje provedeno u okviru ovog doktorskog rada otkriva zabrinjavajuće podatke o izvještavanju o sveukupnoj smrtnosti (ACM), s obzirom na to da 37% istraživanja ne navodi podatke o ACM-u u publikacijama. Nakon početka primjene Konačnog pravila FDA-a, izvještavanje o ACM u publikacijama značajno se popravilo, uz povećanje s 22% na 64%. No iako značajno, ni to poboljšanje i dalje nije zadovoljavajuće. Iako je trend usvajanja standarda za izvještavanje pozitivan, također se opravdano postavlja pitanje jesu li takva nedostatna poboljšanja dovoljna za potpun i točan prikaz rezultata kliničkih istraživanja (195).

Istraživanja koja je financirala farmaceutska industrija bila su preciznija u opisivanju ACM-u, što je u skladu s prethodnim istraživanjima koja su ispitivala povezanost izvora

financiranja s razlikama u opisivanju ishoda; pokazalo se da korporativni sponzori češće poštuju obvezne prakse točnog i potpunog opisivanja podataka (200). Takva se praksa može objasniti većim uložnim sredstvima u istraživanjima koja je financirala farmaceutska industrija, gdje je precizno izvještavanje ključno za regulatorno odobrenje i tržišni uspjeh novih terapija (201,202).

U usporedbi s drugim lijekovima iz skupine inhibitora SGLT2, istraživanja na dapagliflozinu češće su pokazivala nepodudarnosti u opisivanju SAE i ACM između registracije i publikacije, što odražava specifične izazove u praksi opisivanja povezanih s novim lijekovima u područjima koja su pod strogim nadzorom, gdje rani rezultati mogu značajno utjecati na kliničke smjernice i pristupu na tržište (203). Nepodudarnost u opisivanju podataka može biti povezana s povećanim pritiskom za postizanje pozitivnih ishoda u konkurentskom farmaceutskom okruženju, što može dovesti do nenamjernih propusta ili pristranosti u izvještavanju podataka (204).

Kako se pitanje selektivnog izvještavanja ishoda sve više ističe u raznim medicinskim područjima, postaje izuzetno važno pristupiti ovom problemu na regulatornoj i institucionalnoj razini. Cilj inicijative Sveobuhvatno izvještavanje o ishodima u randomiziranim kliničkim pokusima (eng. *Comprehensive Outcomes Reporting in Randomized Evidence*, CORRE), koju su predložili Raghav i sur., predstavlja poboljšanje u opisivanju ishoda, povezivanjem ciljeva istraživanja izravno sa statističkom analizom (205).

Takve inicijative ključne su za poticanje okruženja veće transparentnosti i preciznosti u kliničkim podacima, što dovodi do boljih zdravstvenih ishoda. Ovaj doktorski rad bio je usmjeren na istraživanja registrirana na *ClinicalTrials.gov*. Različiti problemi integriteta podataka opisani su i u drugim registrima kliničkih istraživanja, primjerice podatci koji izgledaju nevažeci, nejasne informacije te nepodudarnosti ili nedosljednosti u izvještavanju (206). Posljedično, ti faktori dodatno kompliciraju područje kliničkih istraživanja i otežavaju informirano donošenje odluka zdravstvenih djelatnika, s obzirom na to da pogrešno tumačenje podataka može negativno utjecati na skrb o pacijentima i raspodjelu zdravstvenih resursa.

Ovo istraživanje ima nekoliko ograničenja. Istraživanja su prikupljena iz samo jednog registra, *ClinicalTrials.gov*, što ograničava opću primjenjivost nalaza, iako je to najveći registar kliničkih istraživanja na svijetu (207). Nadalje, ovo istraživanje usmjereno je na jednu skupinu lijekova, pa nije nužno reprezentativno za sva klinička istraživanja registrirana na *ClinicalTrials.gov*. Uočene nepodudarnosti sugeriraju nedosljednosti u kvaliteti i opisivanju

podataka, što također može utjecati na pouzdanost rezultata. Pristranost uzorka smanjena je opsežnom strategijom pretraživanja s više ključnih riječi.

Buduća istraživanja trebala bi se usmjeriti na uzroke nepodudarnosti između izvještavanja rezultata na *ClinicalTrials.gov* i u znanstvenim člancima te provesti komparativnu analizu između *ClinicalTrials.gov* i drugih međunarodnih registara kliničkih istraživanja (npr. EudraCT) kako bi se uočila područja za moguće unaprjeđenje. Također, bilo bi korisno istražiti utječe li neprecizno opisivanje rezultata istraživanja na kliničko odlučivanje i ishode bolesnika. Potrebne su intervencije za smanjenje nepodudarnosti u objavljivanju podataka iz kliničkih pokusa, osobito podataka o sigurnosti ispitivanih intervencija.

6. ZAKLJUČAK

Rezultati ovog doktorskog rada pokazali su da je većina istraživanja na inhibitorima SGLT2 provedena na empagliflozinu i dapagliflozinu. Više od 90% registriranih pokusa su intervencijska istraživanja, dominantno financirana sredstvima farmaceutske industrije. Rezultati i dodatna dokumentacija (protokol istraživanja, plan statističke analize, informirani pristanak) nije dostupna za većinu registriranih istraživanja.

Heterogenost ishoda korištenih u istraživanjima kroničnog zatajivanja srca je visoka, ali većina istraživanja ima jedno ili dva primarna ishoda, dok je broj sekundarnih ishoda veći. Iako Europsko kardiološko društvo jasno definira skup mjera kliničkih ishoda za istraživanja zatajivanja srca, te ishode koristi tek manji broj istraživanja. Jedino pivotalna istraživanja inhibitora SGLT2 učestalo koriste ishode iz domene Europskog kardiološkog društva, s umjerenim stupnjem dosljednosti. Kompozitni primarni ishodi nisu korišteni u većini istraživanja, odnosno tek 10% istraživanja koristi kompozitne ishode, s izuzetkom pivotalnih istraživanja, gdje je svih pet istraživanja koristilo primarne kompozitne ishode.

Postoje značajne nepodudarnosti u izvještavanju o ozbiljnim štetnim učincima (SAE) i sveukupnoj smrtnosti (ACM) u istraživanjima SGLT2 inhibitora između podataka objavljenih u registru kliničkih istraživanja i znanstvenih članaka, pri čemu su podaci objavljeni u *ClinicalTrials.gov* opširniji i točniji.

Analizom kliničkih istraživanja inhibitora SGLT2 registriranih u *ClinicalTrials.gov* uočljivo je kako se broj tih istraživanja progresivno povećava, a indikacije za primjenu postaju sve šire, preusmjeravajući se sa šećerne bolesti na kardiovaskularne i bubrežne bolesti. Izvještavanje o rezultatima pokazuje umjereno poboljšanje u promatranom razdoblju.

Zbog izrazite heterogenosti ishoda u istraživanjima kroničnog zatajivanja srca te nedovoljne upotrebe ishoda iz domene ESC COE, potrebna je standardizacija ishoda u području kroničnog zatajivanja srca kako bi se omogućile usporedbe između istraživanja i sinteza dokaza.

Nepodudarnost podataka o sigurnosnim ishodima u *ClinicalTrials.gov* i pripadajućih publikacija ukazuje da se radi o području u kojem su potrebna kontinuirana poboljšanja. Uspostava strožih standarda izvještavanja i provedbe protokola ključni su za unaprjeđenje integriteta rezultata kliničkih istraživanja te povjerenja u medicinsku literaturu, s obzirom na to da nedovoljno izvještavanje o SAE i smrtnosti može negativno utjecati na skrb o pacijentima te na raspodjelu zdravstvenih resursa. Potrebne su intervencije za smanjenje uočenih nepodudarnosti i nedostatno objavljivanje podataka o sigurnosti lijekova.

7. SAŽETAK

Analiza metodologije, ishoda i štetnih učinaka u kliničkim istraživanjima inhibitora natrij-glukoza kotransportera 2 (SGLT2).

Ciljevi:

Glavni cilj ovog doktorskog rada bio je dati uvid u metodologiju, istražiti prikladnost korištenih ishoda u indikaciji kroničnog zatajivanja srca te ispitati točnost objavljivanja ishoda o sigurnosti u istraživanjima inhibitora SGLT2.

Materijali i metode:

U sklopu ove disertacije provedena su tri opažajna, presječna istraživanja, a primarni izvor podataka bile su registracije istraživanja u *ClinicalTrials.gov*. U prvom istraživanju ekstrahirane su sve dostupne registracije na *ClinicalTrials.gov* te je analizirana metodologija. U drugom istraživanju, ekstrahirane su registracije intervencijskih istraživanja inhibitora SGLT2 u kroničnom zatajivanju srca, uz dodatnu analizu ishoda u pivotalnim istraživanjima, odnosno dosljednost preporukama Europskog kardiološkog društva za ishode u istraživanjima zatajivanja srca. U trećem istraživanju, istraživane su nepodudarnosti u objavljenim sigurnosnim ishodima dovršenih, intervencijskih kliničkih istraživanja faze 2 i 3, registriranih na *ClinicalTrials.gov* i pridruženih publikacija.

Rezultati:

Prvo istraživanje analiziralo je 1102 registracije na *ClinicalTrials.gov* za 14 različitih inhibitora SGLT2, u razdoblju od 2005. do studenog 2022. Više od 75% istraživanja ispitalo je empagliflozin, dapagliflozin i canagliflozin. Istraživanja su dominantno bila intervencijska, a indikacije šećerna bolest (60%) i kardiovaskularne bolesti (12%). Istraživanja su financirana najčešće sredstvima farmaceutske industrije. Opažajna istraživanja uključivala su više od devet milijuna, a intervencijska oko 300.000 ispitanika. Drugo istraživanje uključilo je 71 registraciju te je pokazalo visoku heterogenost ishoda u istraživanjima inhibitorima SGLT2 za kronično zatajivanje srca, s ukupno 170 zabilježenih različitih ishoda. Pivotalna istraživanja o inhibitorima SGLT2 imala su umjerenu usklađenost s preporukama Europskog kardiološkog društva. Ishodi poput zaduhe i drugih događaja povezanih sa zatajivanjem srca (intenziviranje diuretske terapije), nisu bili mjereni u brojnim istraživanjima.

Uočene su značajne nepodudarnosti između podataka objavljenih u registru *ClinicalTrials.gov* i pripadajućim znanstvenim člancima glede izvještavanja o ozbiljnim štetnim događajima i sveukupnoj smrtnosti. Analizirano je 176 registracija, a podatci o

ozbiljnim štetnim događajima (ukupan broj ispitanika i ukupan broj događaja) objavljeni su za sve registracije na *ClinicalTrials.gov*. U 40% istraživanja zabilježena je nepodudarnost u broju ispitanika s ozbiljnim štetnim događajima ($\chi^2 = 7,364$, $p = 0,007$), a 21% istraživanja prijavilo je manje smrtnih ishoda u publikacijama. Uspoređujući podatke s *ClinicalTrials.gov*, zabilježeno je 5285 ispitanika s ozbiljnim štetnim događajima manje ($\chi^2 = 228,08$, $p < 0,001$) i 16.012 manje ozbiljnih štetnih događaja ($\chi^2 = 1968,97$, $p < 0,001$) u pripadajućim znanstvenim člancima .

Zaključci:

Broj kliničkih istraživanja inhibitora SGLT2 progresivno raste, a indikacije se preusmjeravaju sa šećerne bolesti na kardiovaskularne i bubrežne bolesti. Većina registriranih kliničkih istraživanja bila su intervencijska, a broj opažajnih istraživanja se povećava. Većinu istraživanja sponzorirala je farmaceutska industrija, a opisivanje rezultata pokazuje umjereno poboljšanje. Ishodi korišteni u istraživanjima inhibitora SGLT2 za kronično zatajivanje srca izrazito su heterogeni, a preporučene mjere ishoda ne koriste se u prikladnoj mjeri. Značajne nepodudarnosti u opisivanju ozbiljnih štetnih događaja te sveukupnoj smrtnosti između *ClinicalTrials.gov* i publikacija zahtijevaju intervencije koje će poboljšati pouzdanost i transparentnost objave podataka o rezultatima kliničkih pokusa.

8. LAIČKI SAŽETAK

Analiza metodologije, ishoda i štetnih učinaka u kliničkim istraživanjima inhibitora natrij-glukoza kotransportera 2 (SGLT2).

Ovaj doktorski rad istražio je način provođenja kliničkih istraživanja nove skupine lijekova za šećernu bolest (tzv. inhibitori SGLT2), koji se danas sve više ispituju i za liječenje zatajivanja srca, te koliko se točno i dosljedno u tim ispitivanjima opisuju podatci o nuspojavama.

Prikupljena su sva istraživanja na ljudima registrirana na mrežnoj stranici *ClinicalTrials.gov* od 2005. godine koja su uključivale inhibitore SGLT2. Ispitano je kako su ta istraživanja ispitala djelotvornost i sigurnost lijekova, i jesu li mjerenja učinjena prema preporukama stručnjaka. Uspoređen je broj ozbiljnih nuspojava upisanih u registar *ClinicalTrials.gov* s podacima koji su objavljeni u znanstvenim časopisima.

Više od 1100 istraživanja za 14 različitih inhibitora SGLT2 registrirano je od 2005. godine. Većina je ispitala djelovanje tih lijekova na šećernu bolest, ali sve više ih proučava njihov učinak na bolesti srca i bubrega. U istraživanjima zatajivanja srca korišteno je više od 170 različitih načina ispitivanja pojedinih rezultata. Mnoga istraživanja nisu mjerila važne simptome, poput zaduhe. Analiza 176 završenih istraživanja pokazala je da se za 40% istraživanja podatci objavljeni u časopisima ne podudaraju s podacima objavljenima u registru za broj ispitanika s ozbiljnim nuspojavama, a 21% istraživanja u časopisima prijavilo je manje smrtnih slučajeva nego što je zabilježeno u registru.

Iako lijekovi inhibitori SGLT2 pokazuju korisne učinke ne samo u liječenju šećerne bolesti, već i u liječenju srčanih i bubrežnih bolest, nužno je poboljšati metode istraživanja i opisivanje podataka o njihovoj sigurnosti variraju. Buduća istraživanja trebaju koristiti standardno mjerenje rezultata i dosljedno opisivati rezultate o štetnim učincima.

9. SUMMARY

Title: Analysis of methodology, outcomes, and adverse effects in clinical trials of sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors.

Objective:

The primary aim of this doctoral thesis was to elucidate the methodology, examine the outcomes employed in trials on chronic heart failure, and examine the accuracy of safety–outcome reporting in studies of SGLT2 inhibitors.

Materials and methods:

Three observational, cross-sectional studies were conducted with ClinicalTrials.gov registrations serving as the primary data source. In the first study, all available SGLT2 inhibitor registrations were extracted from ClinicalTrials.gov, and their methodology was investigated. The second study focused on interventional trials of SGLT2 inhibitors in chronic heart failure; pivotal-trial outcomes were specifically compared against the European Society of Cardiology’s recommendations for clinical outcome endpoints in heart failure. The third study assessed discrepancies in the reporting of safety outcomes between completed phase 2 and phase 3 interventional trials registered on ClinicalTrials.gov and their matching publications.

Results:

In the first study, a total of 1102 registrations for 14 distinct SGLT2 inhibitors (2005–November 2022) were analyzed. Over 75% of trials involved empagliflozin, dapagliflozin, or canagliflozin. Most studies were interventional ($\approx 300,000$ participants) and studied diabetes (60%) or cardiovascular diseases (12 %), with the pharmaceutical industry as the predominant funder. Observational studies encompassed more than nine million participants. The second study analyzed 71 registrations, where 170 unique outcomes were identified, demonstrating high heterogeneity in heart-failure trials of SGLT2 inhibitors. Pivotal trials exhibited only moderate adherence to the European Society of Cardiology’s recommended clinical outcome endpoints. Important measures such as dyspnea or intensification of diuretic therapy were frequently omitted. The third study analyzed 176 trials with matching publication. All trials fully reported serious adverse events (SAE) (total number of events, total number of participants with events) in ClinicalTrials.gov. However, 40% of publications showed discrepancies in the number of participants with SAEs ($\chi^2 = 7.364$, $p = 0.007$), and 21% of trials underreported deaths. Relative to registry data, publications omitted 5285 participants with SAEs ($\chi^2 = 228.08$, $p < 0.001$) and 16,012 SAE events ($\chi^2 = 1968.97$, $p < 0.001$).

Conclusions:

Clinical research on SGLT2 inhibitors commenced in 2005 and has since investigated 14 different medications. The number of studies has risen steadily, with indications expanding from diabetes to cardiovascular and renal diseases. While interventional trials remain predominant, observational research is also increasing. Industry funding is still predominant, and reporting practices have moderately improved. Outcome measures in chronic heart failure trials remain highly heterogeneous and often fail to align with guideline recommendations. Significant discrepancies in the reporting of serious adverse events and overall mortality have been documented between ClinicalTrials.gov and journal publications.

10. LAY SUMMARY

Analysis of methodology, outcomes, and adverse effects in clinical trials of sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors.

This doctoral thesis looked at how trials of a new class of diabetes drugs (called SGLT2 inhibitors) are set up, what outcomes they measure when these drugs are tested for treating heart failure and how well they report the side effects.

Researchers gathered every clinical trial in humans registered on the online registry ClinicalTrials.gov since 2005 that involved SGLT2 inhibitors and checked which goal-posts (outcomes) heart-failure studies used and compared these to expert guidelines, and compared serious side-effect numbers listed in the trial registry with what eventually got published in medical journals.

Over 1100 trials of 14 SGLT2 drugs were registered; most focused on diabetes, but many now study heart and kidney disease. Heart-failure trials used more than 170 different measurements. Many trials did not include important symptoms like shortness of breath. When looking at 176 completed trials, 40% of publications had different counts of people with serious side effects than the registry, and 21% underreported deaths compared to the online registry.

While SGLT2 inhibitors show promise beyond diabetes—helping patients with heart failure and kidney disease—research methods and safety reporting vary a lot. To make results clearer and more trustworthy, future studies should agree on standard outcomes and report side effects consistently.

11. POPIS LITERATURE

1. Clinical trials [Internet]. [cited 2025 Mar 30]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/clinical-trials>
2. Zabor EC, Kaizer AM, Hobbs BP. Randomized Controlled Trials. *CHEST*. 2020 Jul 1;158(1):S79–87.
3. Nair B. Clinical Trial Designs. *Indian Dermatol Online J*. 2019;10(2):193–201.
4. Cipriani A, Barbui C. What is a factorial trial? *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2013 May 16;22(3):213–5.
5. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, Altman DG, Tunis S, Haynes B, et al. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *The BMJ*. 2008 Nov 11;337:a2390.
6. HeMED - Učinkovitost i sigurnost lijeka [Internet]. [cited 2025 May 11]. Available from: <https://hemed.hr/Default.aspx?sid=12073>
7. Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, Treweek S, Furberg CD, Altman DG, et al. A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers. *J Clin Epidemiol*. 2009 May;62(5):464–75.
8. Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, Evans SJW, Altman DG, CONSORT Group for the. Reporting of Noninferiority and Equivalence Randomized Trials: Extension of the CONSORT 2010 Statement. *JAMA*. 2012 Dec 26;308(24):2594–604.
9. Gamad N, Shafiq N, Malhotra S. Meta-analysis of cardiovascular superiority trials published in the New England Journal of Medicine to elucidate the concept of superiority margin. *Postgrad Med J*. 2021 Apr 1;97(1146):227–33.
10. Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, Evans SJW, Altman DG, CONSORT Group for the. Reporting of Noninferiority and Equivalence Randomized Trials: Extension of the CONSORT 2010 Statement. *JAMA*. 2012 Dec 26;308(24):2594–604.
11. Kishore K, Mahajan R. Understanding Superiority, Noninferiority, and Equivalence for Clinical Trials. *Indian Dermatol Online J*. 2020 Sep 19;11(6):890–4.
12. Odgaard-Jensen J, Vist GE, Timmer A, Kunz R, Akl EA, Schünemann H, et al. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Apr 13;2011(4):MR000012.
13. Baer BR, Fremes SE, Gaudino M, Charlson M, Wells MT. On clinical trial fragility due to patients lost to follow up. *BMC Med Res Methodol*. 2021 Nov 20;21(1):254.
14. Outcome reporting bias | Catalog of Bias [Internet]. [cited 2025 May 11]. Available from: <https://catalogofbias.org/biases/outcome-reporting-bias/>
15. Biases | Catalog of Bias [Internet]. [cited 2025 May 11]. Available from: <https://catalogofbias.org/biases/>
16. Iwashyna TJ, McPeake J. Choosing outcomes for clinical trials: a pragmatic perspective. *Curr Opin Crit Care*. 2018 Oct;24(5):428–33.

17. Shreffler J, Huecker MR. Type I and Type II Errors and Statistical Power. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 May 11]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557530/>
18. Patino CM, Ferreira JC. Internal and external validity: can you apply research study results to your patients? *J Bras Pneumol*. 2018;44(3):183.
19. Steeger CM, Buckley PR, Pampel FC, Gust CJ, Hill KG. Common Methodological Problems in Randomized Controlled Trials of Preventive Interventions. *Prev Sci Off J Soc Prev Res*. 2021 Nov;22(8):1159–72.
20. Vinkers CH, Lamberink HJ, Tjeldink JK, Heus P, Bouter L, Glasziou P, et al. The methodological quality of 176,620 randomized controlled trials published between 1966 and 2018 reveals a positive trend but also an urgent need for improvement. *PLoS Biol*. 2021 Apr 19;19(4):e3001162.
21. Lexchin J, Graham J, Herder M, Jefferson T, Lemmens T. Regulators, Pivotal Clinical Trials, and Drug Regulation in the Age of COVID-19. *Int J Health Serv*. 2021 Jan;51(1):5–13.
22. Health C for D and R. Investigational Device Exemptions (IDEs) for Early Feasibility Medical Device Clinical Studies, Including Certain First in Human (FIH) Studies [Internet]. FDA; 2020 [cited 2025 May 11]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigational-device-exemptions-ides-early-feasibility-medical-device-clinical-studies-including>
23. Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products.
24. Good clinical practice | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2009 [cited 2025 May 11]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/compliance-research-development/good-clinical-practice>
25. Single-arm trials as pivotal evidence for the authorisation of medicines in the EU | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2023 [cited 2025 May 11]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/single-arm-trials-pivotal-evidence-authorisation-medicines-eu>
26. Commissioner O of the. Step 3: Clinical Research. FDA [Internet]. 2019 Apr 18 [cited 2025 May 11]; Available from: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>
27. Tafuri G, Stolk P, Trotta F, Putzeist M, Leufkens HG, Laing RO, et al. How do the EMA and FDA decide which anticancer drugs make it to the market? A comparative qualitative study on decision makers' views. *Ann Oncol*. 2014 Jan 1;25(1):265–9.
28. ich-e6-r3-guideline-good-clinical-practice-gcp-step-5_en.pdf [Internet]. [cited 2025 Apr 5]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r3-guideline-good-clinical-practice-gcp-step-5_en.pdf

29. Vijayananthan A, Nawawi O. The importance of Good Clinical Practice guidelines and its role in clinical trials. *Biomed Imaging Interv J*. 2008 Jan 1;4(1):e5.
30. WMA - The World Medical Association-Declaration of Helsinki [Internet]. [cited 2025 Apr 13]. Available from: <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>
31. Helsinška deklaracija o istraživanjima na ljudima [Internet]. [cited 2025 Apr 13]. Available from: <http://www.hlk.hr/helsinska-deklaracija-o-istrazivanjima-na-ljudima.aspx>
32. Hardwicke TE, Wagenmakers EJ. Reducing bias, increasing transparency and calibrating confidence with preregistration. *Nat Hum Behav*. 2023 Jan;7(1):15–26.
33. About us | EQUATOR Network [Internet]. [cited 2025 Apr 13]. Available from: <https://www.equator-network.org/about-us/>
34. Butcher NJ, Monsour A, Mew EJ, Chan AW, Moher D, Mayo-Wilson E, et al. Guidelines for Reporting Outcomes in Trial Protocols: The SPIRIT-Outcomes 2022 Extension. *JAMA*. 2022 Dec 20;328(23):2345–56.
35. SPIRIT 2013 Statement: Defining standard protocol items for clinical trials | EQUATOR Network [Internet]. [cited 2025 Apr 13]. Available from: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/spirit-2013-statement-defining-standard-protocol-items-for-clinical-trials/>
36. Why SPIRIT? – GUIDANCE FOR CLINICAL TRIAL PROTOCOLS [Internet]. [cited 2025 Apr 13]. Available from: <https://spirit-statement.org/about-spirit/>
37. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals.
38. ICMJE | Home [Internet]. [cited 2025 Apr 13]. Available from: <https://www.icmje.org/>
39. Reyes HB. [The relevance of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) for medical publishing and research]. *Rev Med Chil*. 2014 Jan;142(1):79–83.
40. Ministerial Summit on Helath Research, Fifty-eight World Health Assembly [Internet]. [cited 2025 Apr 13]. Available from: https://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA58/A58_22-en.pdf?ua=1
41. About ICTRP [Internet]. [cited 2025 Apr 13]. Available from: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/about>
42. Strengthening clinical trials to provide high-quality evidence on health interventions and to improve research quality and coordination.
43. About ICTRP [Internet]. [cited 2025 May 11]. Available from: <https://www.who.int/tools/clinical-trials-registry-platform/about>
44. Schulz KF, Altman DG, Moher D, the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med*. 2010 Mar 24;8(1):18.

45. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the Quality of Reporting of Randomized Controlled Trials: The CONSORT Statement. *JAMA*. 1996 Aug 28;276(8):637–9.
46. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *The Lancet*. 2001 Apr 14;357(9263):1191–4.
47. Chan AW, Altman DG. Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals. *The Lancet*. 2005 Mar 26;365(9465):1159–62.
48. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials | EQUATOR Network [Internet]. [cited 2025 Apr 13]. Available from: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort/>
49. Hopewell S, Chan AW, Collins GS, Hróbjartsson A, Moher D, Schulz KF, et al. CONSORT 2025 Statement: Updated Guideline for Reporting Randomized Trials. *JAMA* [Internet]. 2025 Apr 14 [cited 2025 May 11]; Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2025.4347>
50. CONSORT 2025 Statement: updated guideline for reporting randomised trials | EQUATOR Network [Internet]. [cited 2025 May 12]. Available from: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort/>
51. About ClinicalTrials.gov | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Apr 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/about-site/about-ctg>
52. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2025 [cited 2025 Apr 13]. Food and Drug Administration Modernization Act (FDAMA) of 1997. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/food-and-drug-administration-modernization-act-fdama-1997>
53. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2025 [cited 2025 Apr 13]. Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/food-and-drug-administration-amendments-act-fdaaa-2007>
54. FDAAA 801 and the Final Rule | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Apr 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/policy/fdaaa-801-final-rule#trials-registered>
55. Clinical Trial Reporting Requirements | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 May 11]. Available from: https://clinicaltrials.gov/policy/reporting-requirements?utm_source=chatgpt.com
56. Federal Register [Internet]. 2009 [cited 2025 Apr 13]. Final Guidance for Sponsors, Industry, Researchers, Investigators, and Food and Drug Administration Staff: Certifications To Accompany Drug, Biological Product, and Device Applications/Submissions: Compliance with Section 402(j) of The Public Health Service Act, Added By Title VIII of The Food and Drug Administration Amendments Act of 2007; Availability. Available from: <https://www.federalregister.gov/documents/2009/01/21/E9-1183/final-guidance-for-sponsors-industry-researchers-investigators-and-food-and-drug-administration>

57. Šaler F, Viđak M, Puljak L. Methodology of clinical trials on sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors registered on ClinicalTrials.gov: a cross-sectional study. *BMC Med Res Methodol*. 2024 Jul 30;24(1):164.
58. Skelly CL, Cassagnol M, Munakomi S. Adverse Events. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Apr 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558963/>
59. Kuriakose R, Aggarwal A, Sohi RK, Goel R, Rashmi N, Gambhir RS. Patient safety in primary and outpatient health care. *J Fam Med Prim Care*. 2020 Jan 28;9(1):7–11.
60. Anderson JG, Abrahamson K. Your Health Care May Kill You: Medical Errors. *Stud Health Technol Inform*. 2017;234:13–7.
61. Stewart K, Choudry MI, Buckingham R. Learning from hospital mortality. *Clin Med*. 2016 Dec;16(6):530–4.
62. Schwendimann R, Blatter C, Dhaini S, Simon M, Ausserhofer D. The occurrence, types, consequences and preventability of in-hospital adverse events – a scoping review. *BMC Health Serv Res*. 2018 Jul 4;18:521.
63. Rafter N, Hickey A, Condell S, Conroy R, O'Connor P, Vaughan D, et al. Adverse events in healthcare: learning from mistakes. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2015 Apr;108(4):273–7.
64. Schwendimann R, Blatter C, Dhaini S, Simon M, Ausserhofer D. The occurrence, types, consequences and preventability of in-hospital adverse events - a scoping review. *BMC Health Serv Res*. 2018 Jul 4;18(1):521.
65. Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB. Adverse Event Detection, Processing, and Reporting. In: Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [Internet] 3rd edition [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 [cited 2025 Apr 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK208615/>
66. Abraham J. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: Tietje C, Brouder A, editors. *Handbook of Transnational Economic Governance Regimes* [Internet]. Brill | Nijhoff; 2010 [cited 2025 Apr 19]. p. 1041–53. Available from: https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081_085.xml
67. HALMED. .: HALMED. [cited 2025 May 11]. Postupak ocjene prijave sumnji na nuspojave - Kako prijaviti nuspojavu | Farmakovigilancija .: HALMED. Available from: <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Kako-prijaviti-nuspojavu/Postupak-ocjene-nuspojave/>
68. Junqueira DR, Zorzela L, Golder S, Loke Y, Gagnier JJ, Julious SA, et al. CONSORT Harms 2022 statement, explanation, and elaboration: updated guideline for the reporting of harms in randomised trials. *BMJ*. 2023 Apr 24;381:e073725.
69. Hughes S, Cohen D, Jaggi R. Differences in reporting serious adverse events in industry sponsored clinical trial registries and journal articles on antidepressant and antipsychotic drugs: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2014 Jul 1;4(7):e005535.

70. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(4):744–7.
71. Beninger P. Pharmacovigilance: An Overview. *Clin Ther*. 2018 Dec;40(12):1991–2004.
72. REPORT OF THE LANCET COMMISSION APPOINTED TO INVESTIGATE THE SUBJECT OF THE ADMINISTRATION OF CHLOROFORM AND OTHER ANESTHETICS FROM A CLINICAL STANDPOINT. *The Lancet*. 1893 Mar 18;141(3629):629–38.
73. Research C for DE and. FDA's Role in Managing Medication Risks. FDA [Internet]. 2018 Nov 3 [cited 2025 Apr 19]; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/risk-evaluation-and-mitigation-strategies-remis/fdas-role-managing-medication-risks>
74. Vlahović-Palčevski V, Mentzer D. Postmarketing surveillance. *Handb Exp Pharmacol*. 2011;205:339–51.
75. Contribution of industry funded post-marketing studies to drug safety: survey of notifications submitted to regulatory agencies | *The BMJ* [Internet]. [cited 2025 Apr 19]. Available from: <https://www.bmj.com/content/356/bmj.j337.long>
76. Alomar M, Tawfiq AM, Hassan N, Palaian S. Post marketing surveillance of suspected adverse drug reactions through spontaneous reporting: current status, challenges and the future. *Ther Adv Drug Saf*. 2020 Aug 10;11:2042098620938595.
77. Pierce CE, Bouri K, Pamer C, Proestel S, Rodriguez HW, Van Le H, et al. Evaluation of Facebook and Twitter Monitoring to Detect Safety Signals for Medical Products: An Analysis of Recent FDA Safety Alerts. *Drug Saf*. 2017 Apr;40(4):317–31.
78. Zhang X, Zhang Y, Ye X, Guo X, Zhang T, He J. Overview of phase IV clinical trials for postmarket drug safety surveillance: a status report from the ClinicalTrials.gov registry. *BMJ Open*. 2016 Nov 23;6(11):e010643.
79. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019 Dec 20;127:S1–7.
80. Röder PV, Wu B, Liu Y, Han W. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Exp Mol Med*. 2016 Mar 11;48(3):e219.
81. Sano R, Shinozaki Y, Ohta T. Sodium–glucose cotransporters: Functional properties and pharmaceutical potential. *J Diabetes Investig*. 2020 Jul;11(4):770–82.
82. Mueckler M. Facilitative glucose transporters. *Eur J Biochem*. 1994 Feb 1;219(3):713–25.
83. Scheepers A, Joost HG, Schürmann A. The glucose transporter families SGLT and GLUT: molecular basis of normal and aberrant function. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2004;28(5):364–71.
84. Wright EM. Renal Na⁺-glucose cotransporters. *Am J Physiol-Ren Physiol*. 2001 Jan;280(1):F10–8.

85. Hirayama BA, Wong HC, Smith CD, Hagenbuch BA, Hediger MA, Wright EM. Intestinal and renal Na⁺/glucose cotransporters share common structures. *Am J Physiol.* 1991 Aug;261(2 Pt 1):C296-304.
86. Shannon JA, Fisher S. The renal tubular reabsorption of glucose in the normal dog. *Am J Physiol-Leg Content.* 1938 May 31;122(3):765–74.
87. METABOLISM SOMTA. Prague, 1960. Membrane Transport and Metabolism. Proceedings of a Symposium Held in Prague, August 22-27, 1960. Edited by A. Kleinzeller and A. Kotyk. Academic Press; Publishing House of the Czechoslovak Academy of Sciences: Praha; printed in Czechoslovakia; 1961. 608 p.
88. Hediger MA, Coady MJ, Ikeda TS, Wright EM. Expression cloning and cDNA sequencing of the Na⁺/glucose co-transporter. *Nature.* 1987 Dec 26;330(6146):379–81.
89. Kanai Y, Lee WS, You G, Brown D, Hediger MA. The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest.* 1994 Jan;93(1):397–404.
90. Hiraizumi M, Akashi T, Murasaki K, Kishida H, Kumanomidou T, Torimoto N, et al. Transport and inhibition mechanism of the human SGLT2–MAP17 glucose transporter. *Nat Struct Mol Biol.* 2024 Jan;31(1):159–69.
91. Turk E, Wright EM. Membrane topology motifs in the SGLT cotransporter family. *J Membr Biol.* 1997 Sep 1;159(1):1–20.
92. Wright EM, Loo DDF, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev.* 2011 Apr;91(2):733–94.
93. Chen J, Williams S, Ho S, Loraine H, Hagan D, Whaley JM, et al. Quantitative PCR tissue expression profiling of the human SGLT2 gene and related family members. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord.* 2010 Dec;1(2):57–92.
94. Wright EM, Loo DDF, Hirayama BA, Turk E. Surprising versatility of Na⁺-glucose cotransporters: SLC5. *Physiol Bethesda Md.* 2004 Dec;19:370–6.
95. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA, Norton L. Novel hypothesis to explain why SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of filtered glucose load in humans. *Diabetes.* 2013 Oct;62(10):3324–8.
96. Song P, Onishi A, Koepsell H, Vallon V. Sodium glucose cotransporter SGLT1 as a therapeutic target in diabetes mellitus. *Expert Opin Ther Targets.* 2016 Sep;20(9):1109–25.
97. Choi CI. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors from Natural Products: Discovery of Next-Generation Antihyperglycemic Agents. *Molecules.* 2016 Aug 27;21(9):1136.
98. Sodium Glucose Cotransporter 1 - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cited 2024 Sep 8]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/sodium-glucose-cotransporter->

1?__cf_chl_tk=DGI0vHQP2.g_0MKsG7vN.bRwbb2BzbDwvj2Ls5WHQwQ-1725790854-0.0.1.1-9364

99. SGLT2 inhibitors: molecular design and potential differences in effect. *Kidney Int.* 2011 Mar 1;79:S14–9.
100. Katsuno K, Fujimori Y, Takemura Y, Hiratochi M, Itoh F, Komatsu Y, et al. Sertgliflozin, a Novel Selective Inhibitor of Low-Affinity Sodium Glucose Cotransporter (SGLT2), Validates the Critical Role of SGLT2 in Renal Glucose Reabsorption and Modulates Plasma Glucose Level. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007 Jan 1;320(1):323–30.
101. Remogliflozin Etabonate, in a Novel Category of Selective Low-Affinity Sodium Glucose Cotransporter (SGLT2) Inhibitors, Exhibits Antidiabetic Efficacy in Rodent Models | *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* [Internet]. [cited 2024 Sep 8]. Available from: <https://jpet.aspetjournals.org/content/327/1/268.short>
102. Meng W, Ellsworth BA, Nirschl AA, McCann PJ, Patel M, Girotra RN, et al. Discovery of Dapagliflozin: A Potent, Selective Renal Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes. *J Med Chem.* 2008 Mar 13;51(5):1145–9.
103. Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, Himmelsbach F, Sauer A, Sharp DE, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Jan;14(1):83–90.
104. Nomura S, Sakamaki S, Hongu M, Kawanishi E, Koga Y, Sakamoto T, et al. Discovery of canagliflozin, a novel C-glucoside with thiophene ring, as sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *J Med Chem.* 2010 Sep 9;53(17):6355–60.
105. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes | *Diabetes Care* | American Diabetes Association [Internet]. [cited 2024 Sep 8]. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/38/Supplement_1/S8/37298/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes
106. Schmidt AM. Highlighting Diabetes – the Epidemic Continues. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018 Jan;38(1):e1–8.
107. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol.* 2011 Nov 8;8(4):228–36.
108. Cheng A, Braunstein JB, Dennison C, Nass C, Blumenthal RS. Reducing global risk for cardiovascular disease: Using lifestyle changes and pharmacotherapy. *Clin Cardiol.* 2002;25(5):205–12.
109. Fonseca-Correa JI, Correa-Rotter R. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Mechanisms of Action: A Review. *Front Med.* 2021 Dec 20;8:777861.
110. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117–28.

111. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644–57.
112. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data - PubMed [Internet]. [cited 2024 Sep 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25735400/>
113. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Jan;13(1):11–26.
114. Forxiga | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2012 [cited 2024 Sep 8]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga>
115. Fala L. Jardiance (Empagliflozin), an SGLT2 Inhibitor, Receives FDA Approval for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes. *Am Health Drug Benefits*. 2015 Mar;8(Spec Feature):92–5.
116. Maffei P, Bettini S, Busetto L, Dassi F. SGLT2 Inhibitors in the Management of Type 1 Diabetes (T1D): An Update on Current Evidence and Recommendations. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023 Nov 9;16:3579–98.
117. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*. 2021 Mar;23(3):352–80.
118. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599–726.
119. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K, et al. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primer*. 2020 Mar 5;6(1):1–15.
120. Jones NR, Hobbs FR, Taylor CJ. Prognosis following a diagnosis of heart failure and the role of primary care: a review of the literature. *BJGP Open*. 1(3):bjgpopen17X101013.
121. Kaul S, Diamond GA. Rosiglitazone and cardiovascular risk. *Curr Atheroscler Rep*. 2008 Oct;10(5):398–404.
122. Sharma A, Pagidipati NJ, Califf RM, McGuire DK, Green JB, Demets D, et al. Impact of Regulatory Guidance on Evaluating Cardiovascular Risk of New Glucose-Lowering Therapies to Treat Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2020 Mar 10;141(10):843–62.

123. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes | New England Journal of Medicine [Internet]. [cited 2025 Mar 30]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1812389>
124. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020 Oct 7;383(15):1425–35.
125. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure | New England Journal of Medicine [Internet]. [cited 2025 Mar 30]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2022190>
126. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995–2008.
127. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021 Jan 13;384(2):117–28.
128. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1451–61.
129. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction | New England Journal of Medicine [Internet]. [cited 2025 Mar 9]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2206286>
130. American College of Cardiology [Internet]. [cited 2025 Mar 30]. SGLT2 Inhibitors in Patients With HFrEF. Available from: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Journal-Scans/2020/09/29/19/41/http%3a%2f%2fwww.acc.org%2fLatest-in-Cardiology%2fJournal-Scans%2f2020%2f09%2f29%2f19%2f41%2fSGLT2-Inhibitors-in-Patients-With-HFrEF>
131. Jaiswal VIKASH, Ang SONGP, Hameed MAHA, Chia JIAEE, Kalra KRITI, Attia AA, et al. SGLT2 inhibitors among patients with heart failure with preserved ejection fraction: a meta analysis of randomised controlled trials. *Eur Heart J*. 2023 Feb 1;44(Supplement_1):ehac779.041.
132. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3627–39.
133. Vaidya SR, Aeddula NR. Chronic Kidney Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Mar 30]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/>
134. Romagnani P, Agarwal R, Chan JCN, Levin A, Kalyesubula R, Karam S, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primer*. 2025 Jan 30;11(1):1–23.

135. Goyal A, Daneshpajouhnejad P, Hashmi MF, Bashir K. Acute Kidney Injury. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 May 11]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441896/>
136. Baigent C, Emberson J, Haynes R, Herrington WG, Judge P, Landray MJ, et al. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *The Lancet*. 2022 Nov 19;400(10365):1788–801.
137. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024 Apr 1;105(4):S117–314.
138. Group BMJP. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ*. 2007 Nov 1;335(7626):0-a.
139. Chao EC. SGLT-2 Inhibitors: A New Mechanism for Glycemic Control. *Clin Diabetes Publ Am Diabetes Assoc*. 2014 Jan;32(1):4–11.
140. Wang-Lakshman L, Mendonza AE, Huber R, Walles M, He Y, Jarugula V. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of licogliflozin, a dual inhibitor of SGLT1/2, in rats, dogs, and humans. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst*. 2021 Apr;51(4):413–26.
141. Dash RP, Babu RJ, Srinivas NR. Comparative pharmacokinetics of three SGLT-2 inhibitors sergliflozin, remogliflozin and ertugliflozin: an overview. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst*. 2017 Nov;47(11):1015–26.
142. Kwak SH, Han KA, Kim KS, Yu JM, Kim E, Won JC, et al. Efficacy and safety of enavogliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, in Korean people with type 2 diabetes: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Mar 5;
143. Chen Z, Li L, Zhan Y, Zhang Y, Liu H, Zou J, et al. Characterization and quantitative determination of henagliflozin metabolites in humans. *J Pharm Biomed Anal*. 2021 Jan 5;192:113632.
144. Zannad F, Garcia AA, Anker SD, Armstrong PW, Calvo G, Cleland JGF, et al. Clinical outcome endpoints in heart failure trials: a European Society of Cardiology Heart Failure Association consensus document. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(10):1082–94.
145. Dodd S, Clarke M, Becker L, Mavergames C, Fish R, Williamson PR. A taxonomy has been developed for outcomes in medical research to help improve knowledge discovery. *J Clin Epidemiol*. 2018 Apr;96:84–92.
146. Lexchin J, Graham J, Herder M, Jefferson T, Lemmens T. Regulators, Pivotal Clinical Trials, and Drug Regulation in the Age of COVID-19. *Int J Health Serv Plan Adm Eval*. 2021 Jan;51(1):5–13.
147. American College of Cardiology [Internet]. [cited 2025 Mar 9]. FDA Approves Empagliflozin For Adults With HFrEF. Available from: <https://www.acc.org/Latest-in->

- Cardiology/Articles/2021/08/23/11/39/http%3a%2f%2fwww.acc.org%2fLatest-in-Cardiology%2fArticles%2f2021%2f08%2f23%2f11%2f39%2fFDA-Approves-Empagliflozin-For-Adults-With-HFrEF
148. FDA approves empagliflozin for heart failure regardless of ejection fraction. *Cardiovasc J Afr.* 2022;33(5):286.
 149. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2020 [cited 2025 Mar 9]. FDA approves new treatment for a type of heart failure. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-type-heart-failure>
 150. FDA Expands Dapagliflozin Label to Include Reducing Risk of CV Death in Heart Failure [Internet]. [cited 2025 Mar 9]. Available from: <https://www.ajmc.com/view/fda-expands-dapagliflozin-label-to-include-reducing-risk-of-cv-death-in-heart-failure>
 151. American College of Cardiology [Internet]. [cited 2025 Mar 9]. FDA Update: Sotagliflozin Approved For Broad HF Treatment. Available from: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2023/06/05/18/34/http%3a%2f%2fwww.acc.org%2fLatest-in-Cardiology%2fArticles%2f2023%2f06%2f05%2f18%2f34%2fFDA-Update-Sotagliflozin-Approved-For-Broad>
 152. Greene SJ, Butler J, Kosiborod MN. Chapter 3: Clinical Trials of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors for Treatment of Heart Failure. *Am J Med.* 2024 Feb;137(2S):S25–34.
 153. Jia P, Wang L, Yang X, Pei W, Xu C, Feng J, et al. The quality of reporting in case reports of permanent neonatal diabetes mellitus: a cross-sectional study. *BMC Med Res Methodol.* 2024 May 20;24(1):117.
 154. Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, Nissen SE, Wiviott SD, Dunn B, et al. 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. *Circulation.* 2018 Feb 27;137(9):961–72.
 155. Abraham WT, Psotka MA, Fiuzat M, Filippatos G, Lindenfeld J, Mehran R, et al. Standardized Definitions for Evaluation of Heart Failure Therapies: Scientific Expert Panel From the Heart Failure Collaboratory and Academic Research Consortium. *JACC Heart Fail.* 2020 Dec;8(12):961–72.
 156. Commissioner O of the. Step 3: Clinical Research. FDA [Internet]. 2019 Apr 18 [cited 2025 Mar 9]; Available from: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>
 157. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1413–24.
 158. Zwierzyna M, Davies M, Hingorani AD, Hunter J. Clinical trial design and dissemination: comprehensive analysis of clinicaltrials.gov and PubMed data since 2005. *BMJ.* 2018 Jun 6;361:k2130.

159. Siena LM, Papamanolis L, Siebert MJ, Bellomo RK, Ioannidis JPA. Industry Involvement and Transparency in the Most Cited Clinical Trials, 2019-2022. *JAMA Netw Open*. 2023 Nov 14;6(11):e2343425.
160. Undue industry influences that distort healthcare research, strategy, expenditure and practice: a review - Stamatakis - 2013 - *European Journal of Clinical Investigation* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2024 Jun 27]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/eci.12074>
161. Prayle AP, Hurley MN, Smyth AR. Compliance with mandatory reporting of clinical trial results on ClinicalTrials.gov: cross sectional study. *BMJ*. 2012 Jan 3;344:d7373.
162. DeVito NJ, Bacon S, Goldacre B. Compliance with legal requirement to report clinical trial results on ClinicalTrials.gov: a cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2020 Feb 1;395(10221):361–9.
163. FDAAA 801 and the Final Rule - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2023 Apr 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/fdaaa>
164. Gershon AS, Lindenauer PK, Wilson KC, Rose L, Walkey AJ, Sadatsafavi M, et al. Informing Healthcare Decisions with Observational Research Assessing Causal Effect. An Official American Thoracic Society Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jan 1;203(1):14–23.
165. Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2023 Apr 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
166. Ehrenkranz JRL, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005;21(1):31–8.
167. Meng W, Ellsworth BA, Nirschl AA, McCann PJ, Patel M, Girotra RN, et al. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem*. 2008 Mar 13;51(5):1145–9.
168. Federal Register [Internet]. 2008 [cited 2023 Mar 13]. Guidance for Industry on Diabetes Mellitus-Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes; Availability. Available from: <https://www.federalregister.gov/documents/2008/12/19/E8-30086/guidance-for-industry-on-diabetes-mellitus-evaluating-cardiovascular-risk-in-new-antidiabetic>
169. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, Holman RR, Zinman B, Skyler JS, et al. Cardiovascular Outcomes Trials in Type 2 Diabetes: Where Do We Go From Here? Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2017 Dec 11;41(1):14–31.
170. John M, Gopalakrishnan Unnikrishnan A, Kalra S, Nair T. Cardiovascular outcome trials for anti-diabetes medication: A holy grail of drug development? *Indian Heart J*. 2016 Jul 1;68(4):564–71.

171. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347–57.
172. Zhao X, Wang M, Wen Z, Lu Z, Cui L, Fu C, et al. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. *Front Endocrinol*. 2021;12:721135.
173. Onoviran OF, Li D, Toombs Smith S, Raji MA. Effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on comorbidities in older patients with diabetes mellitus. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019;10:2040622319862691.
174. Authors/Task Force Members:, McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022 Jan;24(1):4–131.
175. Williams RJ, Tse T, Harlan WR, Zarin DA. Registration of observational studies: Is it time? *CMAJ Can Med Assoc J*. 2010 Oct 19;182(15):1638–42.
176. Vardić A, Puljak L, Galić T, Viskić J, Kuliš E, Poklepović Peričić T. Heterogeneity of outcomes in randomized controlled trials on implant prosthodontic therapy is hindering comparative effectiveness research: meta-research study. *BMC Oral Health*. 2023 Nov 22;23(1):908.
177. Macefield RC, Jacobs M, Korfage IJ, Nicklin J, Whistance RN, Brookes ST, et al. Developing core outcomes sets: methods for identifying and including patient-reported outcomes (PROs). *Trials*. 2014 Feb 5;15(1):49.
178. Bellucci C, Hughes K, Toomey E, Williamson PR, Matvienko-Sikar K. A survey of knowledge, perceptions and use of core outcome sets among clinical trialists. *Trials*. 2021 Dec 19;22(1):937.
179. Duncan A, Shiely F. Analysis of core outcome set reporting in coronary intervention trials. *Open Heart*. 2024 Apr 30;11(1):e002581.
180. Weber CK, Miglioranza MH, Moraes MAP de, Sant’anna RT, Rover MM, Kalil RAK, et al. The five-point Likert scale for dyspnea can properly assess the degree of pulmonary congestion and predict adverse events in heart failure outpatients. *Clin Sao Paulo Braz*. 2014;69(5):341–6.
181. Chatur S, Vaduganathan M, Claggett BL, Cunningham JW, Docherty KF, Desai AS, et al. Outpatient Worsening Among Patients With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction Heart Failure in the DELIVER Trial. *Circulation*. 2023 Nov 28;148(22):1735–45.
182. Expanding the Definition of Worsening Heart Failure and Recognizing the Importance of Outpatient Escalation of Oral Diuretics | *Circulation* [Internet]. [cited 2025 Mar 9]. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066915>

183. Phillips R, Hazell L, Sauzet O, Cornelius V. Analysis and reporting of adverse events in randomised controlled trials: a review. *BMJ Open*. 2019 Mar 1;9(2):e024537.
184. Li T, Boutron I, Al-Shahi Salman R, Cobo E, Flemyng E, Grimshaw JM, et al. Review and publication of protocol submissions to Trials - what have we learned in 10 years? *Trials*. 2016 Dec 16;18(1):34.
185. Schönenberger CM, Griessbach A, Taji Heravi A, Gryaznov D, Gloy VL, Lohner S, et al. A meta-research study of randomized controlled trials found infrequent and delayed availability of protocols. *J Clin Epidemiol*. 2022 Sep;149:45–52.
186. Anker SD, Schroeder S, Atar D, Bax JJ, Ceconi C, Cowie MR, et al. Traditional and new composite endpoints in heart failure clinical trials: facilitating comprehensive efficacy assessments and improving trial efficiency. *Eur J Heart Fail*. 2016 May;18(5):482–9.
187. Comparison of Time-to-First Event and Recurrent-Event Methods in Randomized Clinical Trials | *Circulation* [Internet]. [cited 2025 Mar 9]. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033065>
188. Ferreira JP, Jhund PS, Duarte K, Claggett BL, Solomon SD, Pocock S, et al. Use of the Win Ratio in Cardiovascular Trials. *JACC Heart Fail*. 2020 Jun;8(6):441–50.
189. Spertus JA, Jones PG. Development and Validation of a Short Version of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015 Sep;8(5):469–76.
190. Stogios N, Fezza G, Wong JV, Ross HJ, Farkouh ME, Nolan RP. Current challenges for using the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire to obtain a standardized patient-reported health status outcome. *Eur J Heart Fail*. 2021 Feb;23(2):205–7.
191. Paladin I, Pranić SM. Reporting of the safety from allergic rhinitis trials registered on ClinicalTrials.gov and in publications: An observational study. *BMC Med Res Methodol*. 2022 Oct 5;22(1):262.
192. Boyne N, Duke A, Rea J, Khan A, Young A, Van Vleet J, et al. Discrepancies in safety reporting for chronic back pain clinical trials: an observational study from ClinicalTrials.gov and publications. *BMC Med Res Methodol*. 2025 Feb 6;25(1):33.
193. Krešo A, Grahovac M, Znaor L, Marušić A. Safety reporting in trials on glaucoma interventions registered in ClinicalTrials.gov and corresponding publications. *Sci Rep*. 2024 Nov 12;14(1):27762.
194. Serpas VJ, Raghav KP, Halperin DM, Yao J, Overman MJ. Discrepancies in endpoints between clinical trial protocols and clinical trial registration in randomized trials in oncology. *BMC Med Res Methodol*. 2018 Dec 12;18(1):169.
195. Hartung D, Zarin DA, Guise JM, McDonagh M, Paynter R, Helfand M. Reporting Discrepancies between the ClinicalTrials.gov Results Database and Peer Reviewed Publications. *Ann Intern Med*. 2014 Apr 1;160(7):477–83.

196. Jones CW, Keil LG, Holland WC, Caughey MC, Platts-Mills TF. Comparison of registered and published outcomes in randomized controlled trials: a systematic review. *BMC Med*. 2015 Nov 18;13(1):282.
197. Hughes S, Cohen D, Jaggi R. Differences in reporting serious adverse events in industry sponsored clinical trial registries and journal articles on antidepressant and antipsychotic drugs: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2014 Jul 9;4(7):e005535.
198. Dwan K, Altman DG, Clarke M, Gamble C, Higgins JPT, Sterne JAC, et al. Evidence for the Selective Reporting of Analyses and Discrepancies in Clinical Trials: A Systematic Review of Cohort Studies of Clinical Trials. *PLoS Med*. 2014 Jun 24;11(6):e1001666.
199. Junqueira DR, Zorzela L, Golder S, Loke Y, Gagnier JJ, Julious SA, et al. CONSORT Harms 2022 statement, explanation, and elaboration: updated guideline for the reporting of harms in randomised trials. *BMJ*. 2023 Apr 24;381:e073725.
200. Toomey D, Adams-Phipps J, Wilkinson J, Pietro J, Littman J, Kamenicek S, et al. An analysis of controlled human infection studies registered on ClinicalTrials.gov. *BMJ Open*. 2025 Feb 7;15(2):e085250.
201. Rawal B, Deane BR. Clinical trial transparency: an assessment of the disclosure of results of company-sponsored trials associated with new medicines approved recently in Europe. *Curr Med Res Opin*. 2014 Mar;30(3):395–405.
202. Miller JE, Korn D, Ross JS. Clinical trial registration, reporting, publication and FDAAA compliance: a cross-sectional analysis and ranking of new drugs approved by the FDA in 2012. *BMJ Open*. 2015 Nov 12;5(11):e009758.
203. Silverii GA, Monami M, Mannucci E. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and all-cause mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Apr;23(4):1052–6.
204. Golder S, Loke YK. Is there evidence for biased reporting of published adverse effects data in pharmaceutical industry-funded studies? *Br J Clin Pharmacol*. 2008 Dec;66(6):767–73.
205. Raghav KPS, Mahajan S, Yao JC, Hobbs BP, Berry DA, Pentz RD, et al. From Protocols to Publications: A Study in Selective Reporting of Outcomes in Randomized Trials in Oncology. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Nov 1;33(31):3583–90.
206. Pillamarapu M, Mohan A, Saberwal G. An analysis of deficiencies in the data of interventional drug trials registered with Clinical Trials Registry - India. *Trials*. 2019 Aug 28;20(1):535.
207. Gresham G, Meinert JL, Gresham AG, Piantadosi S, Meinert CL. Update on the clinical trial landscape: analysis of ClinicalTrials.gov registration data, 2000–2020. *Trials*. 2022 Oct 6;23(1):858.

12. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: Fran Šaler

Datum rođenja: 18. listopada 1991.

Mjesto rođenja: Zagreb, Hrvatska

Kontakt: fran.saler@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1428-3940>

Obrazovanje

2022. – 2025. Doktorski studij Translacijska istraživanja u biomedicini (TRIBE), Medicinski fakultet u Splitu

2023. – 2024. Poslijediplomski stručni studij Kardiologija, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

2024., lipanj, Specijalistički ispit iz kardiologije

2019. – 2024. Specijalizacija iz kardiologije, Klinička bolnica Dubrava

2010. – 2016. Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Radno iskustvo

2024., lipanj, Specijalist kardiologije, Odjel za intenzivno liječenje akutnog srčanog zatajivanja, Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Klinička bolnica Dubrava

2024., ožujak, Stručno usavršavanje u području naprednog zatajivanja srca, Klinika za Kardiologiju, Rigshospitalet, Kopenhagen, Danska

2019. – 2024. Specijalizacija iz kardiologije, Klinička bolnica Dubrava

2018. – 2019. Liječnik na OHBP-u, Opća bolnica Zabok

2017. – 2019. Liječnik, Županijski zavod Sisačko-moslavačke županije

2016. – 2017. Pripravnički staž, Dom zdravlja Zagreb Centar

Nagrade

2015. Dekanova nagrada za akademski uspjeh

Dodatno obrazovanje i tečajevi

- 2024., veljača, Advanced heart failure course, ESC HFA, Beč.
- 2023., lipanj, 3. kongres Radne skupine mladih kardiologa Hrvatskog kardiološkog društva, Makarska, CardioSTart 2023.; Predavanje „Modaliteti respiratorne potpore u akutnog kardiološkog bolesnika“
- 2023., listopad, XXI. Postgraduate course of mechanical respiratory support, Dubrovnik
- 2023., kolovoz, Essential GCP for Investigators (ICH GCP E6(R2))
- 2022., travanj, Overcoming Challenges in ICD Follow – up, Zagreb
- 2022., ožujak, Overcoming Challenges in Pacemaker Follow- up, Zagreb
- 2021., studeni, ICD Principles in Clinical practice, Zagreb
- 2021., listopad, Pacemaker Principles in Clinical Practice, Zagreb
- 2018., listopad, Održavanja dišnog puta i mehanička ventilacija u hitnoj medicini, Donja Stubica

Izvorni znanstveni članci u časopisima

- Lišnić V, **Šaler F**, Viđak M, Marušić A. Safety Reporting in Trials on Atrial Fibrillation: An Observational Study of ClinicalTrials.gov Registry and Corresponding Publications. J Cardiovasc Electrophysiol [Internet]. [cited 2025]; n/a(n/a). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jce.16682>
- **Šaler F**, Viđak M, Tokalić R, Puljak L. Heterogeneity across outcomes in clinical trials on sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in chronic heart failure: a cross-sectional study. J Clin Epidemiol. 2025;180:111685.
- **Šaler F**, Viđak M, Puljak L. Methodology of clinical trials on sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors registered on ClinicalTrials.gov: a cross-sectional study. BMC Med Res Methodol. 2024;24(1):164.
- Kos N, Zeljković I, Krčmar T, Golubić K, **Šaler F**, Erceg M, et al. Acute Occlusion of the Infarct-Related Artery as a Predictor of Very Long-Term Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction. Cardiol Res Pract. 2021;2021:6647626.

Kongresna priopćenja

- Antolkovic L, Cikara T, Jurisic A, Blivajs A, Bodrozic T, **Saler F**, et al. Extended administration of levosimendan in the cardiac intensive care unit: a single-center experience. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2025 Apr 1;14(Supplement_1):zuaf044.045.

- **Šaler F**, Bodrožić Džakić Poljak T, Manola Š, Jurin I. Efficacy and safety of early initiation of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors following acute myocardial infarction – a single-center prospective observational study. *Cardiol Croat.* 2024 19(11–12):528–528.
- Bodrožić Džakić Poljak T, **Šaler F**, Pavlov M, Blivajs A, Manola Š, Jurin I. Pulmonary embolism severity index (PESI) beyond pulmonary embolism - does PESI have a role in acute myocardial infarction: a retrospective observational study. *Cardiol Croat.* 2024 19(11–12):366–366.
- Pospiš K, Zeljković I, **Šaler F**, Pavlov M, Čatić J, Manola Š, et al. Triglyceride-glucose index as a prognostic factor in acute myocardial infarction. *Cardiol Croat.* 2024;19(11–12):380–380.
- Pospiš K, **Šaler F**, Zeljković I, Pavlov M, Čatić J, Manola Š, et al. Patterns of dual antiplatelet therapy in patients after myocardial infarction who underwent coronary artery bypass grafting. *Cardiol Croat.* 2024;19(11–12):381–381.
- Ljušaj M, Zeljković I, Jordan A, Čatić J, Vitlov P, **Šaler F**, et al. Establishment and validation of a prediction model for non-recovery of left ventricular ejection fraction in acute myocardial infarction. *Cardiol Croat.* 2024;19(11–12):374–374.
- Ljušaj M, Pavlov M, Jordan A, Čatić J, Vitlov P, **Šaler F**, et al. Comparison of the ratio of red blood cell distribution width to albumin concentration and Pulmonary Embolism Severity Index as prognostic factors for 30-day mortality in pulmonary embolism. *Cardiol Croat.* 2024;19(11–12):548–548.
- Varga S, Jurin I, Lisičić A, Novak A, **Šaler F**, Bešić D, et al. C-reactive protein in patients with heart failure treated with sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors. *Cardiol Croat.* 2024;19(11–12):445–445.
- Vidak M, **Šaler F**, Čatić J, Kursar J, Vitlov P, Šerman A, et al. The role of C-reactive protein-albumin and red blood cell distribution width to albumin level ratio change in patients with heart failure in the sodium-glucose cotransporter-2 era. *Cardiol Croat.* 2024;19(11–12):446–7.
- Varga S, Jurin I, **Šaler F**, Ivanović Mihajlović V, Jordan A, Jurišić A, et al. Can estimated plasma volume status predict outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve intervention? A single-centre registry-based study. *Cardiol Croat.* 2024;19(11–12):469–469.
- Bistrovic P, Čikara T, Bešić D, Vidak M, Radić M, Rode F, God M, Galić M, Pospiš K, Varga S, Ljušaj M, Buljan D, **Šaler F** et al. Back to basics: lipoprotein(a) patterns in patients undergoing coronary angiography, a tertiary center study. *Cardiol Croat.* 2024;19(11–12):472–472.

- Bešić D, Bistrović P, Čikara T, Pospiš K, Varga S, Buljan D, Rode F, **Šaler F** et al. Lipoprotein(a) as a predictor of chronic coronary syndrome and low-density lipoprotein cholesterol as a predictor of acute coronary syndrome. *Cardiol Croat.* 2024;19(11–12):519–519.
- **Šaler F**, Bodrožić-Džakić Poljak T, Blažeković R, Čatić J, Manola Š. Asymptomatic patient with giant right atrial myxoma. *Cardiol Croat.* 2022, 17(9–10):296–296.
- Krčmar T, **Šaler F**, Boris C, Mislav V, Krpan T, Tomulić V. “Isolated stenosis of infrarenal aorta presented as blue toe syndrome successfully treated with kissing-dilatation with DEB “. 2019; Available from: <https://www.bib.irb.hr/1118764>

Ostalo

2023. – 2025. Istraživač na kliničkom ispitivanju ZEUS - *A Research Study to Look at How Ziltivekimab Works Compared to Placebo in People With Cardiovascular Disease, Chronic Kidney Disease and Inflammation*. Randomizirano, četverostruko slijepo, multicentrično istraživanje učinka lijeka ziltivekimab na redukciju kardiovaskularnih događaja kod bolesnika s kardiovaskularnim bolestima, kroničnom bubrežnom bolesti i upalom pod pokroviteljstvom tvrtke Novo Nordisk.

Članstvo u stručnim društvima

- Hrvatska liječnička komora
- Hrvatsko kardiološko društvo
- Europsko kardiološko društvo