

Dlhodobé protektívne účinky empagliflozínu v celom spektre pacientov s diabetes mellitus 2. typu už od skorých štádií ochorenia

Long term protective effects of empagliflozine in whole spectrum of patients with type 2 diabetes mellitus from early stages of disease

Peter Galajda, Matej Samoš, Tomáš Bolek, Marián Mokáň

I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

✉ **prof. MUDr. Peter Galajda, CSc.** | peter.galajda@uniba.sk | www.jfmed.uniba.sk

Doručené do redakcie 13. 1. 2024

Prijaté po recenzii 9. 2. 2024

Abstrakt

Empagliflozín patrí do skupiny inhibítorov sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2), modernej skupiny anti-diabetických liekov, ktorý sa používa na liečbu diabetes mellitus 2. typu (DM2T) na európskom trhu 10 rokov. Okrem dobrej glykemickej kontroly, nízkeho rizika hypoglykémie a poklesu telesnej hmotnosti vykazuje významný benefit na ďalšie zložky kardio-reno-metabolického syndrómu. Klinické randomizované štúdie potvrdili jeho vplyv na redukciu počtu hospitalizácií pre chronické srdcové zlyhávanie, priaznivo vplyva aj u pacientov s akútnym srdcovým zlyhávaním. Liečba sa spája so znížením progresie zlyhávania obličiek, vrátane predĺženia doby zaradenia do hemodialyzačného programu. Kardio-renálny benefit na srdcové zlyhávanie a prevenciu progresie chronickej obličkovej choroby sa potvrdil aj u nediabetických pacientov. Podľa medzinárodných štandardov sa gliflozíny odporúčajú ako lieky prvej voľby u pacientov s DM2T s vysokým kardiovaskulárnym rizikom, vrátane pacientov už s kardiovaskulárnym ochorením, srdcovým zlyhávaním alebo chronickou chorobou obličiek. Dlhodobé používanie gliflozínov od včasných štádií ochorenia sa však môže spájať aj so znížením rizika vzniku diabetickej obličkovej choroby.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu – kardio-reno-metabolický syndróm – inhibítory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) – empagliflozín – kardiovaskulárny a nefroprotektívny benefit

Abstract

Empagliflozine belongs to group of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, a modern class of diabetic medications which is used ten years on European market in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Apart from good glycemic control, low risk of hypoglycemia and weight loss, empagliflozine has been shown to provide significant benefit on other components of cardiovascular-kidney-metabolic syndrome. Reduction of hospitalizations due to chronic and acute heart failure was confirmed in clinical randomized studies. Treatment is associated with decreased progression of chronic kidney disease, including prolonged time to initiating of hemodialysis treatment. Cardio-renal benefit on heart failure and prevention of progression on chronic kidney disease was confirmed also in non-diabetic patients. According to international standards gliflozines are recommended as first choice in treatment of patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk including those with established cardiovascular disease, heart failure or chronic kidney disease. Long term usage of gliflozines from early stages of disease could be associated with reduced risk of diabetic kidney disease.

Key words: cardiovascular and nephroprotective benefit – cardiovascular-kidney-metabolic syndrome – empagliflozine – sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors – type 2 diabetes mellitus

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je ochorenie, ktoré spolu s ďalšími komponentmi metabolického syndrómu je rizikovým faktorom vzniku kardiovaskulárnych (KV) ochorení (KVO) a diabetickej obličkovej choroby. Pre ich vzájomné úzke prepojenie štandardy Americkej kardiologickej spoločnosti používajú nový termín kardio-renálo-metabolický (cardiovascular-kidney-metabolic – CRM) syndróm [1].

V liečbe pacientov s DM2T sú preferované hlavne lieky, ktoré svojim pleiotropným efektom dokážu priaznivo ovplyvniť všetky 3 zložky CRM-syndrómu, t.j. nielen v oblasti metabolickej kontroly, ale dosiahnuť aj kardioprotektívny a nefroprotektívny benefit. Medzi takéto lieky v súčasnosti patria gliflozíny, inhibítory sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2), ktoré svoj účinok na zníženie hyperglykémie dosahujú blokovaním spätnej reabsorpcie glukózy z primárneho moču v proximálnom tubule obličiek inhibíciou SGLT2-kotransportu. Z metabolického hľadiska gliflozíny spĺňajú kritériá na ideálne antidiabetikum. Sú dostatočne účinné v znižovaní hyperglykémie s nízkym rizikom hypoglykémie a priaznivým vplyvom na pokles telesnej hmotnosti a protizápalovú remodeláciu tukového tkaniva [2,3].

Už v rámci klinického skúšania sa potvrdil priaznivý vplyv liečby gliflozínmi na viaceré ďalšie KV-rizikové faktory, vrátane poklesu tlaku krvi bez vzostupu frekvencie srdca, poklesu hladiny triacylglycerolov a vzostupu HDL-cholesterolu, ako aj poklesu hladiny kyseliny močovej. Vyžadované klinické štúdie, pôvodne koncipované na potvrdenie KV-bezpečnosti, však priniesli neočakávané výsledky, potvrdzujúce významný benefit liečby gliflozínmi aj na 2 ďalšie komponenty CRM-syndrómu. V našom článku sme sa z dostupných gliflozínov zamerali na rekapituláciu klinických štúdií s dokázaným kardioprotektívnym a nefroprotektívnym benefitom pri užívaní empaglifozínu, ktorý bol schválený v Európskej únii na liečbu pacientov s DM2T presne pred 10 rokmi v máji 2014.

Kardioprotektívny benefit gliflozínov

Neočakávane priaznivý KV-benefit liečby gliflozínmi prioritne priniesli výsledky prelomovej štúdie **EMPA-REG OUTCOME** (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) u pacientov s DM2T s vysokým KV-rizikom liečených empagliflozínom. V rámci preexistujúceho KVO mali plne vyťaženú liečbu rizikových KV-faktorov, pričom až 95 % užívalo antihypertenzívnu, 77 % hypolipidemicnú a 83 % antitrombotickú liečbu. Napriek tomu sa v prípade empagliflozínu v porovnaní s placebom dokázal priaznivý vplyv na ďalšiu 14 % redukciu incidencie primárneho kompozitného cieľa, t.j. KV-mortality, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej cievnnej mozgovej príhody. Z jednotlivých sledovaných cieľov sa na tom podieľala redukcia KV-mortality o 38 %. Zároveň došlo k redukcii celkovej mortality o 32 %. Tento benefit liečby nastupoval pomerne rýchlo po zahájení liečby a podľa sekundárnej analýzy

výsledkov najviac súvisel s významnou redukciou potreby hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie (SZ) o 35 %. Išlo tak o prvý dôkaz, že antidiabetický liek priaznivo pôsobí na srdcové zlyhávanie [4]. Tento benefit bol následne potvrdený ako skupinový účinok aj v prípade kanagliflozínu v štúdiu CANVAS [5] a pri dapagliflozín v štúdiu DECLARE-TIMI 58 v podskupine s vysokým KV-rizikom [6].

Priaznivý účinok gliflozínov na SZ u pacientov s DM2T sa potvrdil aj vo viacerých štúdiách z reálnej klinickej praxe, v ktorých bol zastúpený aj empagliflozín. V štúdiu **CVD REAL**, hodnotiacej viac ako 300 000 pacientov, sa liečba akýmkoľvek gliflozínom spájala s redukciami SZ o 28 % u diabetikov s KVO a o 39 % u diabetikov bez KVO [7]. Štúdia **OBSERVE-4D** retrospektívne hodnotila 4 veľké databázy z rôznych segmentov zdravotníckej starostlivosti v USA, ktoré zahŕňali viac ako 140 000 pacientov liečených kanagliflozínom, viac ako 110 000 pacientov liečených iným gliflozínom (dapagliflozín, empagliflozín) a viac ako 460 000 pacientov liečených inými antidiabetikami, ako inhibítory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP4) a agonisty receptorov pre peptid podobný glukagónu (GLP1-RA). Komparatívna analýza týchto skupín taktiež potvrdila znížené riziko SZ pri liečbe gliflozínmi, pričom tento priaznivý účinok bol štatisticky významne rozdielny v porovnaní s inkretínovou liečbou a bol potvrdený aj v skupinách s rozdielnym (vyšším aj nižším) KV-rizikom [8].

Ďalší dôkaz o benefite liečby gliflozínmi v prevencii SZ priniesla štúdia **EMPRISE** (EMPagliflozin comparative effectiveness and SafEty), ktorá metódou PSM zohľadnila viac ako 140 premenných. V štúdiu sa analyzovali údaje z rokov 2014–2017 z 3 zdravotníckych databáz v USA, 2 databáz komerčných poisťovní (MarketScan a Optum) a databázy Medicare free-for-service. Prvé publikované výsledky interim analýzy zhodnotili okolo 35 000 spárovaných skupín pacientov s DM2T, u ktorých sa potvrdilo, že liečba empagliflozínom sa v porovnaní so sitagliptínom spájala s 50 % redukciami relatívneho rizika SZ ako hlavnej diagnózy a porovnateľnou 49 % redukciami aj v prípade diagnózy SZ v ktoromkoľvek poradí. Tento benefit sa prejavil už počas 5,3-mesačného sledovania v súlade s predchádzajúcimi informáciami o rýchlom nástupe kardiálneho benefitu gliflozínov. Priaznivý účinok empagliflozínu na SZ sa prejavil u pacientov s prítomným, alebo neprítomným KVO alebo SZ v predchorobí, bol prítomný pri dávkovaní empagliflozínu 10 mg aj 25 mg denne, ako aj pri použití akéhokoľvek gliptínu, nielen sitagliptínu ako komparátora [9].

Z týchto randomizovaných klinických štúdií, ako aj zo štúdií z bežnej klinickej praxe, vyplynul neočakávaný záver o rýchlo nastupujúcom kardioprotektívnom účinku gliflozínov, ktorý sa prejavil v prvom rade v redukcii hospitalizácií pre SZ. To viedlo nielen k preferovanejšiemu postaveniu gliflozínov v algoritmoch liečby DM2T, ale vyvolalo záujem kardiológov o možnosť liečby aj nediabetických pacientov so SZ s redukovanou ejekč-

nou frakciou (EF \leq 40 %) a u pacientov so zachovanou ejekčnou frakciou (EF $>$ 40 %) s empagliflozínom. Boli tak realizované 2 ďalšie kľúčové klinické štúdie.

Štúdia **EMPEROR-Reduced** zahŕňala viac ako 3 700 pacientov liečených empagliflozínom 10 mg denne s, ale aj bez DM2T s prejavmi chronického SZ so zníženou EF (\leq 40 %). V tejto štúdií sa potvrdilo, že liečba empagliflozínom sa spája s 25 % redukciami primárneho kompozitu, zloženého s KV-úmrťou alebo hospitalizácií pre SZ, ktorých počet sa v porovnaní s placebom znížil o 30 %. Tento priaznivý účinok bol dosiahnutý nielen u chorých s DM2T, ale aj u nediabetických pacientov. Tieto výsledky boli podkladom pre novú indikáciu empagliflozínu v liečbe chronického SZ so zníženou EF aj u nediabetických pacientov, uvedenej v aktualizovanom Súhrne charakteristických vlastností lieku Jardiance z júna 2021 [10].

V štúdií **EMPEROR-Preserved** u 5 988 pacientov v štádiu II–IV SZ so zachovanou EF ($>$ 40 %) podávanie empagliflozínu 10 mg/deň v porovnaní s placebom redukovalo primárny kompozitný ukazovateľ (KV-úmrť alebo hospitalizácie pre SZ) o 21 %, ako aj hospitalizácie pre SZ o 27 %, a to nezávisle od prítomnosti DM2T. Išlo tak o historicky prvé klinické štúdiu, ktorá preukázala benefit farmakologickej liečby u pacientov so SZ so zachovanou EF. Empagliflozín bol v tejto indikácii schválený Európskou liekovou agentúrou (EMA) v marci 2022 a liek sa veľmi rýchlo dostal do štandardov medzinárodných kardiologických spoločností so silou dôkazu IA [11]. Aktuálne sa vyhodnocujú viaceré sekundárne (post hoc) analýzy štúdie **EMPEROR Preserved** s doplnujúcimi výsledkami v liečbe pacientov s chronickým SZ so zachovanou EF. Liečba empagliflozínom redukuje KV-mortalitu a počet hospitalizácií pre SZ aj u pacientov s fibriláciou predsiení, rovnako ako u pacientov bez tejto dysrytmie [12]. Benefit liečby empagliflozínom sa dosahuje rovnako u pacientov, či užívajú, alebo neužívajú diuretiká a podávanie empagliflozínu umožňuje redukovat dávku diuretík, pričom pri ich kombináciách sa zvyšuje riziko objemovej deplécie [13].

Skupinový benefit gliflozínov v liečbe pacientov s chronickým SZ bol potvrdený aj v štúdiách s ďalším inhibítorom SGLT2 - dapagliflozínom, jednak u pacientov s redukovanou ejekčnou frakciou v štúdií **DAPA-HF** [14], ako aj u pacientov so zachovanou ejekčnou frakciou v štúdií **DELIVER** [15].

Po dôkaze priaznivého účinku gliflozínov na chronické SZ vstala otázka jeho účinku u chorých s akútnym SZ. Podľa štúdie **EMPULSE** empagliflozín preukázal klinický benefit aj u pacientov hospitalizovaných pre akútne SZ, a to bez ohľadu na EF a prítomnosť, alebo neprítomnosť DM2T. Klinický benefit bol definovaný ako priaznivý vplyv empagliflozínu na úmrť a počet udalostí SZ, vrátane hospitalizácií pre SZ, urgentných návštev lekára kvôli SZ a neplánovaných návštev v ambulancii), ako aj času do výskytu prvej udalosti SZ a aspoň 5-bodovej zmeny od vstupných hodnôt v dotazníku KCCQ-CSS po 90 dňoch liečby [16]. V súčasnosti sa finalizujú

výsledky štúdie **EMPACT MI**, ktorá zhodnotí bezpečnosť a účinnosť liečby empagliflozínom v dávke 10 mg s posúdením počtu hospitalizácií pre SZ a celkovej mortality u pacientov po infarkte myokardu.

Aktuálne sa diskutuje aj o možnom priaznivom vplyve liečby gliflozínmi na proces aterosklerózy, hoci tento benefit sa zatiaľ potvrdil v experimentálnych štúdiách a v subanalýzach štúdií z bežnej klinickej praxe. V sekundárnej analýze štúdie **EMPA-REG OUTCOME** sa vyhodnocoval vplyv empagliflozínu nielen na výskyt prvej epizódy sledovaných KV-ukazovateľov, ale aj na všetky epizódy u pacientov s DM2T, čím sa dôsledkom 2-násobne vyššieho počtu hodnotených udalostí zlepšila presnosť odhadu celkovej efektivity a dlhodobého benefitu liečby. Liečba empagliflozínom v porovnaní s placebom mala výraznejší vplyv na opakované príhody a spájala sa s redukciami primárneho KV-kompozitu o 14 % pri prvej príhode a o 22 % pri všetkých príhodách. Liečba mala priaznivý vplyv nielen na celkovú a KV-mortalitu a SZ, ale aj spájala sa aj so štatisticky významnou redukciami incidencie infarktu myokardu o 21 %, hlavných koronárnych príhod (infarkt myokardu, alebo koronárna revaskularizácia) o 20 % a rozšírených koronárnych príhod (infarkt myokardu, koronárna revaskularizácia, alebo nestabilná angina pectoris) o 17 %. Analýza tak naznačila potenciál možného dlhodobého vplyvu liečby gliflozínmi aj na zníženie výskytu aterosklerotických KVO [17].

Renálny benefit

Ďalším prekvapivým benefitom liečby gliflozínmi bol dôkaz ich nefroprotektívneho účinku, pretože spočiatku boli skôr obavy z ich možného nepriaznivého vplyvu na obličky dôsledkom navodenia osmotickej diurézy a volumdeplecie. Prvé sledovania skutočne zaznamenávali iniciálny pokles efektívnej glomerulovej filtrácie (eGFR) pri zahájení liečby niektorými gliflozínmi a v roku 2016 Americká lieková agentúra (FDA) dokonca vydala varovanie ohľadom zvýšeného rizika akútneho poškodenia obličiek (Acute Kidney Injury – AKI) pri liečbe kanagliflozínom alebo dapagliflozínom, väčšinou vo forme prechodného zvýšenia hladiny kreatinínu. Preto sa odporúčalo vykonať sekundárne analýzy vplyvu liečby gliflozínmi na obličkové funkcie v prebiehajúcich štúdiách, zameraných na posúdenie KV-bezpečnosti a vyhodnotiť ich vplyv na spomalenie progresie diabetickej obličkovej choroby v zmysle redukcii kompozitného cieľa (progresia pomeru albumín/kreatinín $>$ 30 mg/mmol; zdvojnásobenie sérovej koncentrácie kreatinínu, progresia do konečného štádia choroby obličiek (End-Stage Renal Disease – ESRD), resp. mortalita dôsledkom ESRD).

Ako prvé boli získané výsledky zo sekundárnej analýzy štúdie **EMPA-REG OUTCOME**, v ktorej pridanie empagliflozínu k štandardnej liečbe pacientov s DM2T s vysokým KV-rizikom spomaľovalo progresiu obličkovej choroby, redukovalo vznik novej nefropatie alebo zhoršenie existujúcej nefropatie o 39 %, progresie do makroalbuminúrie o 38 %, progresie do zdvojnásobenia hodnoty kreatinínu v sére o 44 % a začiatok potreby dialýzy

alebo transplantácie o 55 %. Renálny benefit bol zodpovedajúci u pacientov s predošlou nefropatiou aj bez nej a dostavil sa ako efekt „navyššie“ k liečbe inhibítorom renín-angiotenzínového systému (RAS) [4]. Následne publikované sekundárne analýzy potvrdili štatisticky významnú redukciu obličkového kompozitu o 40 % aj pri liečbe kanaglifozínom v štúdiu CANVAS [5] a o 24 % pri liečbe dapaglifozínom v štúdiu DECLARE TIMI-58 [6]. Aj pri týchto gliflozínach sa potvrdil priaznivý vplyv liečby na všetky sledované renálne komponenty v zmysle redukcie rozvoja makroalbuminúrie, zdvojnásobenia hladiny kreatinínu, začiatku potreby dialýzy alebo transplantácie a úmrtia pre renálnu príčinu. Čiže po možnom iniciálnom poklese eGFR po nasadení gliflozínmi dochádza naopak k významnému protektívnemu dlhodobému vplyvu liečby na progresiu poklesu funkcie obličiek.

K definitívnemu dôkazu nefroprotektívneho účinku gliflozínov sa odporúčalo pripraviť ďalšie štúdie u pacientov v rôznych štádiách diabetickej obličkovej choroby sledujúce vplyv liečby gliflozínmi na renálne ciele ukazovatele ako primárny kompozit, ktorý zahŕňal zdvojnásobenie hladiny kreatinínu, resp. pokles eGFR o viac ako 50 %, progresiu do terminálneho štádia chronickej choroby obličiek (hemodialýza, transplantácia) a úmrtia z renálnych, alebo KV-príčin. V tomto prípade boli ako prvé zverejnené výsledky štúdie **CREDESCENCE** (Canagliflozin in Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy) u pacientov s diabeticou obličkovou chorobou v štádiu 2–3b liečených kanagliflozínom. Výsledky štúdie potvrdili, že liečba kanagliflozínom sa spája s 30 % redukciami primárneho renálneho kompozitu, pričom z jednotlivých sledovaných parametrov došlo k redukcii zdvojnásobenia hladiny kreatinínu o 40 %, redukcii progresie do terminálneho štádia ochorenia o 32 % a zníženiu rizika úmrtia z renálnych príčin o 32 % [18].

Následne bol priaznivý nefroprotektívny benefit liečby gliflozínmi u pacientov s chronickou obličkovou chorobou potvrdený aj v ďalšej štúdiu **DAPA-CKD** (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease) s dapagliflozínom, do ktorej boli zaradení aj pacienti bez DM2T. Liečba dapagliflozínom sa v porovnaní s placebo spájala s redukciami primárneho renálneho kompozitu o 39 %, definovaného poklesu eGFR o 47 %, rozvoja terminálneho štádia zlyhania obličiek o 36 %, ako aj KV-mortality o 19 % a celkovej mortality o 31 %. Tieto výsledky boli porovnateľné u pacientov s diabeticou obličkovou chorobou a nediabetických pacientov s inými chronickými ochoreniami obličiek [19].

Nakoniec bol tento priaznivý nefroprotektívny účinok gliflozínov potvrdený aj pri podávaní empaglifozínu v štúdiu **EMPA-KIDNEY**, v ktorej boli zahrnutí pacienti s DM2T v rôznych štádiách diabetickej obličkovej choroby, ale aj nediabetickí pacienti s chronickou obličkovou chorobou (Chronic Kidney Disease – CKD). Táto štúdia dopĺňala výsledky predchádzajúcich 2 štúdií zahrnutím populácie, podobnej v bežnej praxi, s najširším spektrom štádií CKD (eGFR ≥ 20 až < 45 ml/min/1,73 m²

alebo eGFR ≥ 45 až < 90 ml/min/1,73 m²), s alebo bez albuminúrie (A1–A3), a to u pacientov s, alebo bez DM2T. Podávanie empaglifozínu sa spájalo s redukciami primárneho kompozitu (progresia ochorenia obličiek, KV-úmrť) o 28 %, a to konzistentne u pacientov s a bez DM2T, v celom spektre zníženej eGFR a nezávisle od etiológie CKD. Liečbou sa spomalila rýchlosť poklesu eGFR u pacientov v celom spektre albuminúrie (UACR), vrátane pacientov s normálnou až stredne zvýšenou albuminúriou (A1 a A2), hoci v iniciálnej fáze mal najväčší účinok u pacientov s makroalbuminúriou (A3). Relatívne riziko progresie do terminálneho štádia CKD (zahájenie hemodialýzy, alebo transplantácia obličiek) sa znížilo o 33 % [20]. Liečbou sa predlžuje doba pred zaradením do hemodialyzačného programu, a to pri eGFR 20 ml/min/1,73 m² o 2 roky, ale pri včasnom nasadení s eGFR 60 ml/s/1,73 m² až o 18 rokov a pri zahájení liečby pri eGFR 85 ml/min/1,73 m² sa kalkulovaná doba predlží na 27 rokov, resp. pacient možno už hemodialýzu nebude vôbec potrebovať [21].

Podľa štúdie **EMPA-KIDNEY** liečba empagliflozínom preukázala významný nefroprotektívny benefit aj u pacientov s normoalbuminúriou. Skoré použitie gliflozínov už vo včasných štádiách ochorenia podporili aj výsledky štúdie z reálnej praxe z izraelského registra MacCabi, ktorá zhodnotila aj podskupinu s viac ako 10 000 pacientmi s nízkym kardiorenálnym rizikom, t. j. u pacientov s nediagnostikovaným KVO, bez CKD (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² alebo UACR ≥ 30 mg/g). Liečba inhibítormi SGLT2 (v prevažnej miere v 79 % empagliflozínom) s mediánom 38 mesiacov znižovala riziko zloženého renálneho výsledku alebo úmrtia u pacientov aj bez CKD a bez KVO o 23 %, čím významne oddaľovala vznik CKD a úmrtie pacienta. Z toho sa dá predpokladať, že empagliflozín by mohol chrániť obličky okrem potvrdenej sekundárnej aj v primárnej prevencii [22].

Gliflozíny svojim mechanizmom účinku dopĺňajú nefroprotektívny účinok liekov ovplyvňujúcich RAS. Skúma sa ich účinok aj v kombinácii s inými nefroprotektívnymi liekmi. Aktuálne prebieha štúdia **CONFIDENCE** (Combination effect of Flnerenone and Empagliflozin in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using a UACR Endpoint), ktorej cieľom je zhodnotiť účinnosť a bezpečnosť podávania kombinácie SGLT2-inhibítora s finerenonom, selektívnym nesteroidným antagonistom mineralokortikoidných receptorov u pacientov s DM2T a CKD [23].

Perspektívy liečby s gliflozínmi

Gliflozíny patria k príjímavým prekvapeniami vo farmakoterapii pacientov s DM2T. Pri ich zavádzaní na trh sa od nich očakávalo skôr postavenie liekov do kombinovanej liečby niekde v 3. slede a vzhľadom na ich mechanizmus pôsobenia boli skôr obavy z nežiaducich účinkov, ako napr. zvýšené riziko infekcií močových ciest dôsledkom glykozúrie. Klinické štúdie so silnými dôkazmi nás presvedčili, že sú dôležitými liekmi, ovplyvňujúce nielen glykemickú kontrolu, ale svojim kardioprotektív-

ným a nefroprotektívnym účinkom priaznivo ovplyvňujú celý CRM-syndróm. A to dokonca tak, že sú indikovaným liekom na chronické srdcové zlyhávanie, alebo CKD aj u nediabetických pacientov. Vzhľadom na tieto benefity ich medzinárodné diabetologické štandardy posúvajú spolu s GLP1-RA do skupiny liekov prvej voľby u pacientov s DM2T a vysokým KV-rizikom, vrátane pacientov už s KVO, SZ alebo CKD [24].

Zdá sa, že prekvapenia ešte nekončia a objavujú sa aj ďalšie priaznivé účinky gliflozínov. Diabetes mellitus je rizikovým faktorom vzniku urolitiázy, najskôr dôsledkom hyperurikémie a hyperurikozúrie. Podľa nedávno publikovanej metaanalýzy sa liečba empagliflozínom spájala s 40 % redukciami rizika vzniku močových kameňov. Mechanizmus tohto priaznivého účinku nie je celkom jasný, pravdepodobne súvisí s priaznivým komplexným ovplyvnením litogenicity moču [25].

Klinické observačné štúdie prinášajú priaznivé výsledky liečby gliflozínmi aj pri hyponatriemii v súvislosti s neprimeranou sekréciou antidiuretického hormónu (SIAD) ako ich potenciálne novú indikáciu. 4-týždňová liečba empagliflozínom v dávke 25 mg/d sa spájala so vzostupom hladiny nátría a zlepšením hypoosmolality krvi, pričom sa počas liečby nepozorovali prípady hypoglykémie a hypotenzie [26].

V súčasnosti prebieha aj intenzívny výskum možných protinádorových účinkov gliflozínov, ktoré v experimente vykazujú inhibičné účinky na proliferáciu a migráciu nádorových buniek, vrátane indukcie ich apoptózy v kultúrach in vitro [27].

Záver

Uvedené dôkazy kardioprotektívneho a nefroprotektívneho účinku gliflozínov ich posunuli na úroveň ideálnej voľby antidiabetika. Podľa aktuálnych celoslovenských odporúčaní liečby pacientov s DM2T sú gliflozíny spolu s GLP1-RA preferovanou terapeutickou voľbou, pokiaľ nie sú kontraindikované alebo netolerované. Spolu s GLP1-RA sú jedinými antidiabetikami s potvrdeným kardioprotektívnym a nefroprotektívnym účinkom. V odporúčanej hierarchii zastávajú spolu s GLP1-RA prvú pozíciu k výberu k metformínu a sú tiež alternatívou iniciálnej liečby pri intolerancii, alebo kontraindikácii metformínu. U pacientov so SZ, alebo vysokým rizikom takéhoto ochorenia, rizikom opakovanej aterosklerotickej KV-príhody, alebo CKD sú gliflozíny preferované a s dôrazom odporúčanou liečbou, a to nezávisle od hladiny HbA_{1c} na akomkoľvek stupni liečby, s cieľom redukcii rizika KV- aj celkovej mortality, hospitalizácie pre SZ, opakovaných KV-príhod a redukcii novej alebo progresie existujúcej CKD (redukcia albuminúrie a progresie poklesu eGFR). Pri niektorých inhibítoroch SGLT2 (empagliflozín, dapagliflozín) sa diabetologická indikácia rozšírila o kardiologickú (SZ) a nefrologickú (CKD) indikáciu, čo sa zohľadnilo aj v Súhrne charakteristických vlastností týchto liekov [1,2]. Relevantné medzinárodné štandardy ich spolu s GLP1-RA zaradili do skupiny liekov prvej voľby u pa-

cientov s DM2T s vysokým KV-rizikom, vrátane pacientov už s KVO, SZ alebo CKD [24].

Výsledky doterajších klinických štúdií, vedúce k preferenčnému užívaniu gliflozínov a GLP1-RA v medzinárodných aj slovenských štandardoch liečby pacientov s DM2T, vedú v odborných diskusiách k rozšíreniu pôvodnej otázky, prečo by mal byť pacient liečený gliflozínmi alebo GLP1-RA, na novú: „Prečo pacient v liečbe ešte nemá relevantné liečivo z uvedených skupín?“, najmä ak ide o pacienta s aterosklerotickým KVO, SZ, alebo CKD [2]. Navyše sa získava čoraz viac dôkazov o tom, že liečba gliflozínmi už vo včasných štádiách u chorých bez KVO a CKD nám odďaluje ich vznik u pacientov s DM2T. Práve k takejto zmene pohľadu prispel aj 10-ročný úspešný príbeh empagliflozínu na európskom trhu.

Literatúra

1. Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR et al. [American Heart Association]. A synopsis of the evidence for the science and clinical management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2023; 148(20): 1636–1664. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001186>>.
2. Martinka E, Mokáč M, Rašlová K, Tkáč I, Schroner Z, Galajda P et al. Interdisciplinárne štandardy diagnostiky a liečby diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení – 2021. *Forum Diab* 2021; 10 (52): 4–279.
3. Martinka E, Tkáč I, Mokáč M, Fábryová L, Galajda P et al. Odporúčané postupy pre liečbu diabetes mellitus 2. typu – 2023. *Forum Diab* 2023; 12(2): 93–133.
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. [EMPAREG-OUTCOME Investigators]. Empagliflozine, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.
5. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. [CANVAS Program Collaborative Group]. Canagliflozine and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–657. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1056/NEJMc1712572>>.
6. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–357. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa181238>>.
7. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL study. *Circulation* 2017; 136(3): 249–259. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190>>.
8. Ryan P, Buse JB, Schuemie MJ et al. Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: A real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSERVE-4D). *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(11): 2585–2597. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/dom.13424>>.
9. Paterno E, Pawar A, Franklin JM et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care: a first analysis from the empagliflozin comparative effectiveness and safety (EMPRISE) Study. *Circulation* 2019; 139(25): 2822–2830. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039177>>.
10. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021; 143(4): 326–336. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783>>.
11. Packer M, Butler J, Zannad F et al. Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation* 2021; 144(16):

1284–1294. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824>>.

12. Filippatos G, Farmakis D, Butler J et al. [EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators]. Empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction with and without atrial fibrillation. *Eur J Heart Fail* 2023; 25(7): 970–977. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/ehfj.2861>>.

13. Butler J, Usman MS, Filippatos G et al. Safety and efficacy of empagliflozin and diuretic use in patients with heart failure and preserved ejection fraction: A post hoc analysis of the EMPEROR-Preserved Trial. *JAMA Cardiol* 2023; 8(7): 640–649. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.1090>>.

14. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995–2008. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>>.

15. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL et al. Dapagliflozin in patients recently hospitalized with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80(14): 1302–1310. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.021>>.

16. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* 2022; 28(3): 568–574. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1>>.

17. McGuire DK, Zinman B, Inzucchi SE et al. Effects of empagliflozin on first and recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a secondary analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 949–959. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30344-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30344-2)>.

18. Perkovic EV, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380 (24): 2295–2306. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>>.

19. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and

non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9(1): 22–31. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30369-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30369-7)>.

20. Herrington WG, Staplin N, Wanner et al. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2022; 388(2): 117–127. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>>.

21. Fernández-Fernández B, Sarafidis P, Soler MJ, Ortiz A. EMPA-KIDNEY: expanding the range of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *Clin Kidney J* 2023; 16(8): 1187–1198. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/ckj/sfad082>>.

22. Malzer-Cohen C, Schechter M, Rozenberg A et al. Long-term, Real-World kidney outcomes with SGLT2i versus DPP4i in type 2 diabetes without cardiovascular or kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023; 18(9): 1153–1162. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2215/CJN.0000000000000218>>.

23. Green JB, Mottl AK, Bakris G et al. Design of the COMBination Effect of FInerenone and EmpaglifloziN in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using a UACR Endpoint study (CONFIDENCE). *Nephrol Dial Transplant* 2023; 38(4): 894–903. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/ndt/gfac198>>.

24. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: *Standards of care in diabetes—2024. Diabetes Care* 2024; 47(Supl 1): S158–S178. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dc24-S009>>.

25. Balasubramanian P, Wanner C, Ferreira JP et al. Empagliflozin and decreased risk of nephrolithiasis: A potential new role for SGLT2 inhibition? *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107(7): e3003–e3007. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1210/clinem/dgac154>>.

26. Refardt J, Imber C, Nobbenhuis R et al. Treatment effect of the SGLT2 inhibitor empagliflozin on chronic syndrome of inappropriate antidiuresis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover Trial. *J Am Soc Nephrol* 2023; 34(2): 322–332. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1681/ASN.2022050623>>.

27. Wu W, Wang Y, Xie J, Fan S. Empagliflozin: a potential anticancer drug. *Discov Oncol* 2023; 14(1): 127. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s12672-023-00719-x>>.