

Empagliflozin snižuje kardiovaskulární mortalitu i u pacientů s diabetem 2. typu s chronickým onemocněním ledvin

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. *Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1504720, publikováno online 17. 9. 2015.

Kardiovaskulární riziko je u pacientů s diabetem 2. typu (zejména pokud je současně přítomno chronické onemocnění ledvin) významně zvýšené a pacienti s diabetem a kardiovaskulárním onemocněním mají zvýšenou mortalitu. Příznivý vliv léčiv zlepšujících metabolickou kompenzaci diabetu na kardiovaskulární prognózu nebyl v krátkodobých studiích přesvědčivě prokázán, i když mírné snížení kardiovaskulárního rizika nelze při dlouhodobém sledování vyloučit („legacy effect“ – tzv. metabolická paměť; Holman et al., 2008). Intenzivní kompenzace diabetu může ale také zvyšovat riziko hypoglykémii s eventuálními nežádoucími kardiovaskulárními účinky.

Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 v proximálních tubulech ledvin (sodium glucose-linked transporter 2, SGLT-2) snižují zpětnou reabsorpci glukózy, zvyšují glykosurii, a tím snižují u pacientů s diabetem 2. typu zvýšenou glykémii a koncentraci glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), a to i u pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 2–3a (Haring et al., 2013). Empagliflozin navíc snižuje krevní tlak, aniž by současně zvyšoval srdeční frekvenci (Tikkanen et al., 2015), a příznivě ovlivňuje arteriální elasticitu, vaskulární rezistenci, viscerální adipozitu, urikémii a albuminurii (Barnett et al., 2014). Empagliflozin zvyšuje sérové koncentrace LDL i HDL cholesterolu a jeho nej-

častějším nežádoucím účinkem jsou infekce močových cest a pohlavního systému.

V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii EMPA-REG OUTCOME byl sledován účinek empagliflozinu na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu ve srovnání s běžnou léčbou u pacientů s diabetem 2. typu a vysokým kardiovaskulárním rizikem.

Do studie byli zařazeni dospělí pacienti (starší 18 let) s diabetem 2. typu, indexem tělesné hmotnosti (BMI) 45 a odhadovanou glomerulární filtrací (estimated glomerular filtration, eGF) > 30 ml/min/1,73 m² (dle MDRD – Modification of Diet in Renal Disease). Všichni pacienti již měli kardiovaskulární onemocnění a koncentraci HbA_{1c} 7–9 % (dle DCCT – Diabetes Control and Complications Trial). Po dvoutýdenní úvodní („run-in“) fázi s placebem, během které již nebylo možno měnit antidiabetickou léčbu, byli pacienti randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 k užívání empagliflozinu v dávce 10 mg nebo 25 mg nebo placebo jednou denně. Při randomizaci byli pacienti stratifikováni podle hodnot HbA_{1c}, BMI, eGF (30–59 ml/min/1,73 m², 60–89 ml/min/1,73 m² a > 90 ml/min/1,73 m²) a podle zeměpisné oblasti, z níž pocházeli. Antidiabetická léčba se v následujících 12 týdnech neměla měnit, byla ale povolena její intenzifikace, pokud hodnota glykémie nalačno přesáhla 13,3 mmol/l. Po 12. týdnu bylo povoleno modifikovat antidiabetickou léčbu podle místních zvyklostí s cílem dosáhnout co nejlepší kontroly glykémie. Řešitelům studie byla rovněž doporučena optimální léčba k odstranění dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů (včetně hypertenze a dyslipidémie).

Primárním kombinovaným sledovaným parametrem byly úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda. Hlavním sekundárním kombinovaným sledovaným parametrem byla kromě úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris. Studie pokračovala, dokud se nevyskytlo 691 (ověřených) kardiovaskulárních příhod.

Do studie bylo v období od září 2010 do dubna 2013 randomizováno 7 028 pacientů (z nichž 7 020 bylo zařazeno do primární analýzy studie). Studii dokončilo 97 % pacientů, ale 25,4 % nemocných předčasně přestalo užívat hodnocenou medikaci. Průměrná doba léčby ve studii byla 2,6 roku a průměrná doba sledování 3,1 roku.

Mezi sledovanými skupinami nebyly v době randomizace významné rozdíly. Průměrný věk pacientů byl 63 let, 72 % z nich byli muži, 72 % účastníků bylo bělošské rasy a 21 % mongoloidní rasy, průměrná hodnota BMI byla 30, 75 % nemocných trpělo ischemickou chorobou srdeční, 46 % mělo v anamnéze infarkt myokardu, 24 % prodělalo aortokoronární bypass, 22 % mělo v anamnéze cévní mozkovou příhodu a 10 % pacientů mělo srdeční selhání. Průměrná hodnota HbA_{1c} činila 8,1 %, 74 % pacientů bylo léčeno metforminem, 42 % přípravky se sulfonylureou, 11 % gliptiny a 48 % inzulinem. Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II (tzv. sartany) užívalo 80 % pacientů, beta-blokátory 64 %, diuretika 43 %, statiny 76 %, kyselinu acetylsalicylovou 83 % a clopidogrel 11 % nemocných.

Průměrná hodnota eGF byla 74 ml/min/1,73 m²; hodnota eGF > 90 ml/min/1,73 m² byla u 21 % pacientů, 60–90 ml/min/1,73 m² u 53 % a 30–59 ml/min/1,73 m² u 26 %; normoalbuminurii mělo 59 %, mikroalbuminurii 29 % a proteinurii 11 % jedinců.

Primární kombinovaný sledovaný parametr se vyskytl u 10,5 % pacientů užívajících empagliflozin a u 12,1 % pacientů v placebové větvi (relativní riziko [RR] = 0,86; p = 0,04). Rozdíl v hlavním sekundárním kombinovaném sledovaném parametru (12,8 % vs. 14,3 %; RR = 0,89; p = 0,08) nebyl statisticky významný.

Podávání empagliflozinu ve srovnání s placebem významně (o 38 %) snížilo kardiovaskulární mortalitu (RR = 0,62; p < 0,001), celkovou mortalitu (RR = 0,68; p < 0,001) a počet hospitalizací pro srdeční selhání (RR = 0,65; p = 0,002). U pacientů léčených empagliflozinem a u jedinců užívajících placebo nebyl rozdíl ve výskytu infarktu myokardu (4,8 % vs. 5,4 %) a cévních mozkových příhod (3,5 % vs. 3,0 %). Pokles rizika byl u osob užívajících empagliflozin v dávce 10 mg i 25 mg prakticky identický. Například pro primární kombinovaný sledovaný parametr bylo relativní riziko pro užívání empagliflozinu v dávce 10 mg 0,85 (p = 0,07) a pro užívání téhož léčiva v dávce 25 mg 0,86 (p = 0,09) vzhledem k menšímu počtu pacientů než při analýze sloučených údajů, při níž byly obě skupiny léčené empagliflozinem hodnoceny společně, ale pokles nedosáhl statistické významnosti.

V průběhu sledování měli pacienti léčení empagliflozinem v dávce 10 mg i 25 mg ve srovnání s jedinci užívajícími placebo lepší kontrolu glykémie (hodnota HbA_{1c} byla o 0,2–0,5 % nižší); tento rozdíl se během sledování mírně snižoval. Pacienti léčení empagliflozinem měli ve srovnání s jedinci užívajícími placebo mírně nižší hodnoty tělesné hmotnosti, obvodu pasu, urikémie a systolického i diastolického krevního tlaku bez zvýšení srdeční frekvence a mírný vzestup koncentrace LDL i HDL cholesterolu. Více pacientů v placebové větvi mělo v průběhu studie akcentovanou antidiabetickou i antihypertenzní medikaci; v léčbě statiny nebyly mezi oběma skupinami významné rozdíly.

Ve výskytu nežádoucích účinků (včetně hypoglykémii, diabetické ketoacidózy, tromboembolických příhod, zlomenin a močových infekcí) nebyly mezi pacienty léčenými empagliflozinem a jedinci užívajícími placebo významné rozdíly, jen genitální infekce se vyskytly častěji ve sloučené skupině nemocných léčených empagliflozinem. Pacienti léčení empagliflozinem měli mírně, ale statisticky významně vyšší hodnotu hematokritu (asi o 4 %).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

U pacientů s diabetem 2. typu a vysokým kardiovaskulárním rizikem (v sekundární prevenci) snížilo tedy podávání empagliflozinu o 14 % výskyt primárního kombinovaného kardiovaskulárního parametru zahrnujícího kardiovaskulární mortalitu i morbiditu, ale ještě významněji – o 38 % – snížilo kardiovaskulární mortalitu, o 32 % celkovou mortalitu a o 35 % počet hospitalizací pro srdeční selhání. Účinek nižší a vyšší dávky empagliflozinu (10 mg a 25 mg) na kardiovaskulární systém byl srovnatelný, a dávku empagliflozinu bude tedy třeba v klinické praxi volit podle glykémie a hodnoty HbA_{1c} (metabolické účinky empagliflozinu jsou při vyšší dávce léčiva vyšší).

Výsledný účinek je velmi cenný nejen vzhledem k tomu, že ho bylo dosaženo u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem, ale i proto, že pacienti užívali léčbu, která zajistila dobrou kontrolu i jiných kardiovaskulárních rizikových faktorů (hypertenze, dyslipidémie, rizika trombózy). K zabránění jednomu úmrtí bylo třeba ve sledované populaci léčit empagliflozinem 39 pacientů po dobu tří let.

Přestože byli řešitelé stimulováni k optimální kontrole glykémie, výsledek nebyl zcela uspokojivý (koncentrace HbA_{1c} na konci sledování dosahovala u pacientů léčených empagliflozinem 7,9 % a u je-

dinců užívajících placebo 8,1 %). Nežádoucí účinky se při léčbě empagliflozinem nevyskytovaly významně častěji než v placebové větvi, s výjimkou genitálních infekcí (6,4 % u pacientů léčených empagliflozinem vs. 2,8 % u jedinců užívajících placebo), které by ale neměly znamenat zásadní omezení pro jeho používání.

Pro nefrologii je důležité, že sledovaná populace pacientů s diabetem 2. typu zahrnovala i nemocné s mikroalbuminurií a proteinurií a/nebo se sníženou renální funkcí (včetně pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 3a–3b). Přínos empagliflozinu byl nesporný a nelišil se významně mezi skupinami pacientů s různou úrovní albuminurie a s různou hodnotou eGF.

Mechanismus kardioprotektivního účinku empagliflozinu není zcela jasný a je zřejmě multifaktoriální – ovlivnění arteriální elasticity, přímý účinek na srdeční funkci, spotřebu kyslíku v myokardu, pokles urikémie i albuminurie, lepší kontrola glykémie, hmotnosti, viscerální adipozity i krevního tlaku (Inzucchi et al., 2015).

Empagliflozin je jedním ze tří gliflozinů v současné době registrovaných v USA (spolu s dapagliflozinem a canagliflozinem) s nejvyšší selektivitou k SGLT-2 a s biologickým poločasem 10–19 hodin, umožňujícím podávání v jedné denní dávce. Kromě komentované studie EMPA-REG OUTCOME probíhá v současné době s glifloziny pět dalších randomizovaných kontrolovaných studií III. fáze s kardiovaskulárními nebo renálními sledovanými parametry: CANVAS, CANVAS-R a CREDENCE s canagliflozinem, DECLARE-TIMI 58 s dapagliflozinem a Ertugliflozin CVOT s ertugliflozinem. Renální sledované parametry zahrnují studie CANVAS-R (albuminurie) a CREDENCE (zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu, terminální selhání ledvin). S glifloziny jsou tedy spojena velká očekávání ohledně možného zlepšení velmi špatné kardiovaskulární a renální prognózy pacientů s diabetem 2. typu.

Velká očekávání lze ilustrovat odhady dvacetileté prognózy pacientů léčených glifloziny na podkladě průběžných analýz studií s dapagliflozinem, kdy se předpokládá 18% snížení výskytu terminálního selhání ledvin (Dziuba et al., 2014).

Studie EMPA-REG OUTCOME vyniká ve srovnání s podobnými studiemi se saxagliptinem (SAVOR-TIMI 53, Scirica et al., 2013) a sitagliptinem (TECOS, Green et al., 2015), které neprokázaly žádný (ani pozitivní, ani negativní) vliv gliptinů na kardiovaskulární sledované parametry.

Výsledky komentované publikované studie EMPA-REG OUTCOME jsou velmi nadějně. Léčba empagliflozinem by mohla významně zlepšit prognózu pacientů s diabetem 2. typu, chronickým onemocněním ledvin a kardiovaskulárním onemocněním.

Literatura

- Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:369–384.
- Dziuba J, Alperin P, Racketa J, et al. Modeling effects of SGLT-2 inhibitor dapagliflozin treatment vs. standard diabetes therapy on cardiovascular and microvascular outcomes. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:628–635.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232–242.
- Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2013;36:3396–3404.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–1589.
- Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of on-going outcome trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:90–100.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317–1326.
- Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015;38:420–428.