

Desať rokov s empagliflozínom – zmena paradigmy v liečbe diabetes mellitus 2. typu

Ten years with empagliflozin – change of paradigm in the treatment of type 2 diabetes mellitus

Oľga Bobelová

DIOLI s.r.o., Košice

✉ **MUDr. Oľga Bobelová** | dr.bobelova.dia@gmail.com

Doručené do redakcie | Received 1. 9. 2025

Prijaté po recenzii | Accepted 22. 10. 2025

Abstrakt

Empagliflozín, inhibítor sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i), predstavuje zásadný míľnik v liečbe diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Počas 10 rokov klinickej praxe sa etabloval ako liečivo s preukázanými kardioprotektívnymi a nefroprotektívnymi účinkami, ktoré ďaleko presahujú rámec glykemickej kontroly. Robustné klinické dôkazy z randomizovaných štúdií EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, EMPA-KIDNEY a štúdií z reálnej praxe potvrdili jeho prínos v znižovaní kardiovaskulárnej a renálnej morbidity a mortality.

Kľúčové slová: empagliflozín – inhibítor sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i) – diabetes mellitus 2. typu (DM2T) – kardioprotektívne účinky – nefroprotektívne účinky

Abstract

Empagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, represents a major milestone in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2D). Over ten years of clinical practice, it has been established as a medication with proven cardioprotective and nephroprotective effects that go far beyond glycaemic control. Robust clinical evidence from randomized trials such as EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, and EMPA-KIDNEY, as well as real-world studies, has confirmed its benefit in reducing cardiovascular and renal morbidity and mortality.

Key words: empagliflozin – cardioprotective effects – nephroprotective effects – sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor – type 2 diabetes mellitus (T2D)

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) patrí medzi najvýznamnejšie civilizačné ochorenia so stúpajúcou prevalenciou a vysokou mortalitou. Kardiovaskulárne ochorenia (KVO) sú hlavnou príčinou úmrtí diabetikov a chronická choroba obličiek (Chronic Kidney Disease – CKD) je jednou z prvých komplikácií DM2T. Zatiaľ čo tradičný manažment diabetu bol dlhé desaťročia zameraný primárne na kontrolu glykémie, moderná diabetológia dnes zdôrazňuje nutnosť komplexnej intervencie so zohľadnením kardiovaskulárneho (KV) a renálneho rizika [1].

Empagliflozín, prvý SGLT2-inhibítor (SGLT2i) so silným dôkazom o kardioprotektívnom účinku, zásadne zmenil terapeutické algoritmy. Jeho príchod znamenal posun od „čisto antidiabetickej“ liečby k tzv. kardio-reno-me-

tabolickej medicíne, ktorá integruje prevenciu a liečbu KV-, renálnych a metabolických ochorení. Dôležité bolo aj zistenie, že účinok empagliflozínu na hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie sa prejavil už počas prvých dní liečby, čo naznačuje rýchly nástup účinku. Tieto dáta ďalej podporili jeho postavenie ako lieku, ktorý pôsobí nielen symptomaticky, ale aj patofyziologicky. Pri podrobnejšej analýze sa ukázalo, že prínos empagliflozínu bol konzistentný naprieč všetkými kategóriami ejekčnej frakcie, vrátane tzv. mierne redukovanou (41–49 %) a zachovanou (≥ 50 %), kde doteraz nebola k dispozícii žiadna účinná terapia. Osobitne významné bolo zistenie, že účinnosť bola zachovaná aj u starších pacientov (nad 75 rokov veku), čo je populácia obzvlášť ohrozená hospitalizáciami a komplikáciami srdcového zlyháva-

nia. Detailné výsledky ukázali, že účinok empaglifozínu bol prítomný vo všetkých podskupinách pacientov vrátane diabetikov aj nediabetikov [2–6].

Klinické dáta v priebehu času

Nesporne najprelomovejšou štúdiou bola práve **štúdia EMPA-REG OUTCOME**, ktorá doteraz predstavuje historický míľnik vo výskume antidiabetickej liečby. Išlo o prvú veľkú randomizovanú klinickú štúdiu, ktorá nielenže potvrdila KV-bezpečnosť nového lieku podľa požiadaviek Amerického úradu pre kontrolu potravín a liečiv (U.S. Food and Drug Administration – FDA), ale navyše ukázala aj jednoznačný mortalitný benefit. Do štúdie bolo zaradených 7 020 pacientov s DM2T a etablovaným KVO. Randomizácia prebehla do 3 ramien – empaglifozín 10 mg, empaglifozín 25 mg alebo placebo – pričom všetci pacienti pokračovali v štandardnej terapii. Medián sledovania bol 3,1 roka. Primárnym sledovaným cieľom bol 3-bodový kompozitný endpoint: KV-mortalita, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna cievna mozgová príhoda (Major Adverse Cardiovascular Endpoint – MACE). Empaglifozín znížil riziko primárneho endpointu o 14 %. Najvýraznejší efekt sa prejavil v redukcii KV-mortality o 38 %, celkovej mortality o 32 % a hospitalizácií pre srdcové zlyhávajúce o 35 %. Výsledky boli konzistentné naprieč všetkými hodnotenými podskupinami. Renálne dáta ukázali redukciu progresie nefropatie o 39 % a pokles rizika potreby dialýzy alebo transplantácie o 55 %. Tieto výsledky naznačili, že účinok empaglifozínu presahuje čisto glykemickú kontrolu a zahŕňa komplexné KV- a renálne mechanizmy. Význam štúdie bol zásadný – prvýkrát sa ukázalo, že antidiabetikum môže redukovať mortalitu u vysoko rizikových pacientov [2–3]. Tieto výsledky zásadne ovplyvnili klinické odporúčania medzinárodných odborných spoločností, ako sú ADA, EASD, ESC, KDIGO, národných spoločností SDiA a SDS, či Štandardných terapeutických postupov, ktoré dnes odporúčajú použitie SGLT2i najmä u pacientov DM2T a vysokým KV-rizikom alebo už prítomným KVO, srdcovým zlyhaním alebo **chronickou chorobou obličiek**. Zároveň, SGLT2i sú odporúčané do včasnej kombinácie s metformínom u všetkých pacientov s DM2T, keďže všetci pacienti s DM2T majú prinajmenšom stredne vysoké KV-riziko [1,7–11].

Medzi zásadné klinické štúdie u DM2T v patrí aj štúdia **EMPA-KIDNEY**, ktorá bola navrhnutá s cieľom preskúmať účinnosť empaglifozínu u pacientov s CKD s alebo bez diabetu. Celkovo bolo zaradených viac ako 6 600 pacientov s eGF 20–45 ml/min/1,73 m² alebo eGF 45–90 ml/min/1,73 m² s albuminúriou. Randomizácia prebehla na empaglifozín 10 mg denne alebo placebo. Primárnym endpointom bola progresia CKD (≥ 40 % pokles eGF, terminálne štádium CKD alebo potreba dialýzy/transplantácie) alebo KV-mortalita. Po mediáne času sledovania 2 roky bola štúdia na základe preukázanej účinnosti empaglifozínu predčasne ukončená. Empaglifozín znížil riziko primárneho endpointu o 28 % (HR 0,72; 95% CI 0,64–0,82). Sekundárne výsledky ukázali

spomalenie poklesu eGF o 1,25 ml/min/1,73 m²/rok v porovnaní s placebom. Empaglifozín signifikantne znížil riziko hospitalizácie z akejkoľvek príčiny o 14 % (HR 0,86; 95% CI 0,78–0,95; p = 0,003), progresie CKD o 29 % (HR 0,71, 95% CI 0,62–0,81), kompozitu konečné štádium chronického ochorenia obličiek alebo smrti z KV-príčin o 27 % (HR 0,73, 95% CI 0,59–0,89) a pomeru albumínu ku kreatinínu v moči (Urine Albumin-Creatinine Ratio – UACR) o 19 %. Výsledky EMPA-KIDNEY zásadne rozšírili indikačné portfólio empaglifozínu – po prvýkrát bolo potvrdené, že tento liek je účinný pri CKD bez ohľadu na prítomnosť diabetu. Tento fakt sa okamžite premietol do odporúčaní KDIGO a ďalších odborných spoločností. Detailné výsledky ukázali, že účinok empaglifozínu bol prítomný vo všetkých podskupinách pacientov – u diabetikov aj nediabetikov, bez ohľadu na eGF, liečbu inhibítormi RAAS, príčinu CKD u pacientov s nízkou aj vysokou proteinúriou, ako aj u rôznych etnických skupín. Najväčší absolútny prínos bol pozorovaný u pacientov s rýchlejšie progresujúcou CKD, čo má zásadný klinický význam pri personalizácii liečby [6].

V danom kontexte musíme spomenúť aj štúdie **EMPEROR-Reduced** a **EMPEROR-Preserved**. Tie preukázali, že empaglifozín prináša významný klinický benefit u pacientov so srdcovým zlyhaním bez ohľadu na ejekčnú frakciu a prítomnosť diabetu. V štúdii **EMPEROR-Reduced** (HF_rEF, EF ≤ 40 %) empaglifozín znížil riziko KV-smrti alebo hospitalizácie pre srdcové zlyhanie o 25 %, pričom najväčší efekt bol v redukcii hospitalizácií. Zároveň spomalil pokles renálnej funkcie. V štúdii **EMPEROR-Preserved** (HF_pEF, EF > 40 %) empaglifozín znížil kombinovaný endpoint o 21 %, opäť najmä vďaka redukcii hospitalizácií pre srdcové zlyhanie. Obe štúdie potvrdili konzistentný účinok u pacientov s aj bez diabetu, priaznivý vplyv na renálne parametre a dobrý bezpečnostný profil. Empaglifozín sa preto stal základnou súčasťou liečby pacientov so srdcovým zlyhaním naprieč celým spektrom ejekčnej frakcie [4–5].

Klinické dáta v reálnej praxi – čo očakávať od liečby empaglifozínom

Empaglifozín v ambulantnej praxi diabetológa je dobre etablovaný. Hlavnou dôvodom je to, že vedie k významnému a skorému zlepšeniu metabolických parametrov. Spôsobuje signifikantný pokles HbA_{1c}, telesnej hmotnosti aj systolického krvného tlaku, a to bez rizika hypotenzie, bez zvýšenia srdcovej frekvencie a s minimálnym rizikom hypoglykémie. Liečba empaglifozínom priaznivo ovplyvňuje funkciu B-buniek a citlivosť tkanív na inzulín, rýchlo odstraňuje efekt glukotoxicity a zvyšuje senzitivitu B-buniek na glukózu. Klinické štúdie ukázali, že znižuje výskyt KV-príhod vrátane infarktu myokardu a redukuje hospitalizácie pre srdcové zlyhanie – dokonca aj u pacientov, ktorí srdcové zlyhanie na začiatku liečby nemali. Empaglifozín má priaznivý vplyv aj na celkovú morbiditu. Znižuje riziko hospitalizácie z akejkoľvek príčiny, a skracuje dĺžku hospitalizácií, redukuje počet návštev pohotovosti o tretinu a znižuje aj počet

ambulantných návštev [12–14]. Významným efektom je, že empagliflozín odkladá potrebu dialýzy približne o 2 roky, pri eGF 60 ml/min/1,73 m² až o 18 rokov a u pacientov s normálnou eGF sa riziko dialýzy oddiali o takmer 3 desaťročia, čo v praxi znamená, že väčšina pacientov sa dialýzy nedožije [15]! Empagliflozín dokáže predĺžiť aj zlepšiť kvalitu života. U pacienta s DM2T vo veku 45 rokov s nedostatočne kompenzovaným diabetom a prítomným KVO možno očakávať predĺženie života o 4,5 roka, u 60-ročného pacienta minimálne o 2 roky [16]. Z pohľadu kvality života hodnotenej dotazníkom KCCQ bolo zaznamenané zlepšenie o 30 % a podobné zlepšenie sa prejavilo aj v klasifikácii NYHA už po 4 týždňoch liečby [4]. Významné benefity empagliflozínu sú prítomné vo všetkých vekových skupinách, preto vyšší vek pacienta nemá byť prekážkou iniciácie liečby [17]. Súčasné odporúčania medzinárodných odborných spoločností jednoznačne radia empagliflozín medzi základné lieky v liečbe DM2T, ktoré by mali byť nasadzované hneď po metformíne, najmä u pacientov s vysokým KV-rizikom, srdcovým zlyhaním alebo chronickým ochorením obličiek.

Nežiaduce účinky a bezpečnostný profil

Empagliflozín je všeobecne dobre tolerovaný liek s priaznivým bezpečnostným profilom, ktorý bol potvrdený v klinických štúdiách aj v reálnej praxi. Najčastejšie nežiaduce účinky súvisia s jeho mechanizmom účinku – zvýšeným vylučovaním glukózy močom. Medzi najčastejšie pozorované patria genitálne mykotické infekcie, ktoré sú obvykle ľahkého priebehu a dobre reagujú na lokálnu antifungálnu liečbu. Polyúria a mierna dehydratácia sa vyskytujú predovšetkým u starších pacientov alebo pri súbežnej liečbe diuretikami. Z klinického hľadiska je dôležité pacientov edukovať o potrebe adekvátnej hydratácie. Menej často sa môže vyskytnúť euglykemická diabetická ketoacidóza, najmä v kontexte akútneho ochorenia, hladovania alebo vysadenia inzulínu. Preto sa odporúča poučiť pacientov o príznakoch ketoacidózy a o potrebe dočasne prerušiť liečbu v rizikových situáciách. Ďalším známym fenoménom je prechodný pokles eGF po nasadení liečby, ktorý však obvykle odoznie v priebehu niekoľkých týždňov a nepredstavuje dôvod na ukončenie terapie.

Celkovo možno konštatovať, že prínosy empagliflozínu výrazne prevažujú riziká a v porovnaní s inými triedami antidiabetík je jeho bezpečnostný profil veľmi priaznivý [18].

Praktické skúsenosti z klinickej praxe

Po 10 rokoch používania empagliflozínu v klinickej praxi sa zhromaždilo množstvo reálnych skúseností, ktoré dopĺňajú výsledky randomizovaných klinických štúdií. Tieto dáta z každodennej praxe potvrdzujú, že účinky pozorované v štúdiách sa prenášajú aj do reálnej populácie pacientov, často s ešte väčším klinickým dopadom.

Pacienti s diabetom a diabetológovia často oceňujú zlepšenie metabolickej kompenzácie, redukciu dávok

inzulínu pri kombinácií s empagliflozínom, ale aj redukciu telesnej hmotnosti a zlepšenie celkovej vitality. U pacientov so srdcovým zlyhávaním sa často pozoruje rýchle zlepšenie symptómov – redukcia dyspnoe, menšia potreba diuretik a zlepšenie funkčnej kapacity už v priebehu niekoľkých týždňov od začiatku liečby. Nefrológovia poukazujú na to, že empagliflozín prispieva k stabilizácii renálnych funkcií, čo umožňuje pacientom oddialiť nástup dialyzačnej liečby.

Dôležitým aspektom je aj adherencia pacientov. Vďaka jednoduchému dávkovaniu (jedna tableta denne) a priaznivému profilu účinkov je empagliflozín liekom, ktorý pacienti užívajú pravidelne a s minimálnymi problémami. V praxi sa osvedčila aj kombinácia empagliflozínu s metformínom alebo GLP1-RA, kde sa účinky dopĺňajú – pacienti profitujú z komplexnej kontroly glykémie, KV-aj renálnej ochrany a zároveň z podpory redukcie hmotnosti.

V rámci platných indikačných obmedzení v liečbe DM2T je empagliflozín hradený u dospelých pacientov s nedostatočne kontrolovaným ochorením ($HbA_{1c} \geq 7\%$) ako doplnok k metformínu, prípadne ku kombinácii metformínu so sulfonylureou, alebo k inzulínovej liečbe s metformínom či bez neho. U pacientov, ktorí netolerujú metformín, je možné podávať empagliflozín ako monoterapiu alebo v kombinácii so sulfonylureou.

Dôležitou indikáciou je aj **chronické srdcové zlyhávanie**. Empagliflozín je hradený u dospelých so symptomatickým chronickým srdcovým zlyhávaním s ejekčnou frakciou ľavej komory $\leq 40\%$ (NYHA II–IV), u ktorých pretrvávajú symptómy napriek štandardnej liečbe. Indikácia sa rozširuje aj na pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhávaním so stredne zníženou alebo zachovanou ejekčnou frakciou ($> 40\%$), ak spĺňajú kritériá podľa aktuálnych odporúčaní.

Významná je aj **CKD**. Empagliflozín je hradený u pacientov s eGF v rozmedzí ≥ 20 až < 45 ml/min/1,73 m² alebo pri eGF ≥ 45 až < 90 ml/min/1,73 m², ak je prítomná albuminúria (UACR ≥ 200 mg/g). Podmienkou je súbežná liečba inhibítorom RAAS, alebo dokumentovaná kontraindikácia či netolerancia tejto terapie [19].

Diskusia a záver

Dostupné dôkazy potvrdzujú, že empagliflozín mení prognózu pacientov s DM2T, srdcovým zlyhávaním a CKD. Včasná iniciácia liečby je kľúčová, pretože oneskorenie znamená zbytočné riziko komplikácií. Výzvou v praxi zostáva prekonanie terapeutической zotrvačnosti a zabezpečenie, aby každý pacient, ktorý spĺňa indikačné kritériá, mal prístup k tejto liečbe.

Po 10 rokoch klinickej praxe je empagliflozín etablovaný ako liečivo s preukázaným prínosom pre KV- a renálne zdravie pacientov. Jeho účinok ďaleko presahuje rámec glykemickej kontroly a predstavuje paradigmatickú zmenu v prístupe k liečbe DM2T. Súčasné odporúčania jasne zdôrazňujú význam včasnej iniciácie empagliflozínu, ktorý je považovaný za základný pilier moderného manažmentu pacientov s vysokým KV- a renálnym rizikom.

Literatúra

1. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the ADA and the EASD. *Diabetes Care* 2022; 45(11): 2753–2786. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci22-0034>>.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <<https://doi/10.1056/NEJMoa1504720>>.
3. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 323–334. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>>.
4. Packer M, Anker SD, Butler J et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1413–1424. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>>.
5. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16): 1451–1461. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>>.
6. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023; 388(2): 117–127. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>>.
7. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Standards of Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care* 2023; 47(Suppl 1). Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dc24-SREV>>.
8. McDonagh TA, 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; 44(37): 3627–3639. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>>.
9. KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4, Suppl): S117–S314.
10. Lacka J, Martinka E, Uličiansky V et al. Štandardné postupy: Komplexný manažment diabetikov 2. typu – 2024. *Diab Obez* 2024; 24(Supplement): 1–58.
11. Martinka E, Mokáň M, Rašlová K et al. Interdisciplinárne štandardy diagnostiky a liečby diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení – 2021. *Forum Diab* 2021; 10(Suppl 2): S4–S279.
12. Patorno 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: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039177>>.
13. 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(12): 949–959. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30344-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30344-2)>.
14. Melzer-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: <<http://dx.doi.org/10.2215/CJN.000000000000218>>.
15. Fernández-Fernández B, Sarafidis P, Soler MJ et al. EMPA-KIDNEY: expanding the range of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *Clin Kidney J* 2023; 16(8): 1187–1198. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfad082>>.
16. Claggett B, Lachin JM, Hantel S et al. Long-Term Benefit of Empagliflozin on Life Expectancy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Cardiovascular Disease. *Circulation* 2018; 138(15): 1599–1601. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033810>>.
17. Monteiro P, Bergenstal RM, Toural E et al. Efficacy and safety of empagliflozin in older patients in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Age Ageing* 2019; 48(6): 859–866. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afz096>>.
18. Jardiance. Súhrn údajov o prípravku. Informácie dostupné z WWW: <<https://www.sukl.csk>>.
19. Zoznam Indikačných obmedzení. MZ SR. Dostupné z WWW: <<https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202503>>.