

Empagliflozín – posúvame sa od sekundárnej prevencie ku skorej intervencii

Empagliflozin – moving from secondary prevention to early intervention

Peter Novodvorský^{1,2,3}

¹Metabolické Centrum s.r.o., Trenčín

²Centrum Diabetologie IKEM, Praha

³I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

✉ MUDr. Peter Novodvorský, PhD., MRCP | p.novodvorsky@sheffield.ac.uk | www.sheffield.ac.uk

Doručené do redakcie 30. 9. 2024

Prijaté po recenzii 13. 10. 2024

Abstrakt

Empagliflozín je inhibítor sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i – Sodium-GLucose co-Transporter 2 inhibitor) primárne vyvinutý ako perorálne antidiabetikum. Postupne pribudli dôkazy z veľkých randomizovaných klinických štúdií pre multiorgánové benefity empagliflozínu výrazne presahujúce jeho glykémiu znižujúci efekt. V súčasnosti tak máme okrem diabetologickej indikácie aj indikáciu na terapiu srdcového zlyhávania a chronickej obličkovej choroby bez ohľadu na prítomnosť diagnózy diabetu. Tieto skutočnosti zapadajú do konceptu novokoncipovaného kardio-reno-metabolického (CRM – Cardio-Renal-Metabolic) syndrómu, ktorého včasné terapeutické ovplyvnenie práve liekmi ako empagliflozín má významné pozitívne efekty na zdravie celej populácie. V článku sú diskutované relevantné klinické štúdie a dáta z reálnej praxe (RWE – Real World Evidence) pre multiorgánové efekty a indikácie empagliflozínu a ich význam pre klinickú prax.

Kľúčové slová: empagliflozín – inhibitory SGLT2 – kardio-reno-metabolický syndróm –včasná intervencia

Abstract

Empagliflozin is a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT2i) primarily developed as an oral antidiabetic drug. Later on, evidence from large randomized controlled trials showed that empagliflozin has multiorgan benefits far exceeding its glucose lowering effects. At present empagliflozin has antidiabetic, cardiac and renal indications whereby the last two mentioned are independent on the presence of the diagnosis of diabetes. These data thus fit into the newly formulated concept of cardio-renal-metabolic (CRM) syndrome (or CKM – cardiovascular-kidney-metabolic syndrome). Targeted and early therapeutic intervention against CRM syndrome, with medications like empagliflozin, has profound positive effects on the health outcomes of the whole population. This article reviews the relevant clinical studies and real world evidence (RWE) data and their impact on clinical practice.

Key words: cardio-reno-metabolic syndrome – early intervention – empagliflozin – SGLT2 inhibitors

Úvod

Empagliflozín je inhibítor sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i – Sodium-GLucose co-Transporter 2 inhibitor) primárne vyvinutý ako perorálne antidiabetikum znižujúce glykémiu pomocou mechanizmu blokácie spätného vychytávania glukózy z primárneho moču v proximálnom tubule obličkového nefrónu [1]. Neskôr sa ukázalo, že benefity empagliflozínu sú multiorgánové a multifaktoriálne a výrazne presahujú jeho glykémiu znižujúci efekt. Štúdia EMPA-REG OUTCOME pou-

kázala na kardiovaskulárny (KV) benefit empagliflozínu u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) a prítomným KV-ochorením (KVO) [2]. Pozitívny účinok empagliflozínu na KV-mortalitu a prognózu srdcového zlyhávania (SZ) u pacientov s redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory (EĽK) aj bez redukovanej EĽK bez ohľadu na prítomnosť diagnózy diabetu bol následne preukázaný v klinických štúdiách EMPEROR-Reduced [3] a EMPEROR-Preserved [4]. Už spomínaná štúdia EMPA-REG OUTCOME a hlavne štúdia EMPA-KIDNEY preukázali re-

nálne benefity empagliflozínu v širokom spektre závažnosti renálnej patológie (definovaná odhadovanou mierou glomerulárnej filtrácie – eGFR a stupňom albuminúrie) tiež bez ohľadu na prítomnosť alebo absenciu diagnózy diabetu (EMPA-KIDNEY) [5]. V dôsledku výsledkov týchto veľkých randomizovaných klinických štúdií sa zásadne rozšírili terapeutické indikácie empagliflozínu. Súčasne na Slovensku platné preskripčné obmedzenia pre empagliflozín v jednotlivých indikáciách sú uvedené na konci tohoto článku.

Kardio-reno-metabolický syndróm

Excesívne a metabolicky dysfunkčné adipózne tkanivo, obzvlášť viscerálna adipozita, majú za následok aktiváciu zápalovej reakcie, inzulínovú rezistenciu a rozvoj diabetu. Okrem toho vedú k rozvoju mnohých negatívnych systémových efektov vrátane zvýšeného rizika rozvoja KVO. Nenáhodná spoločná prítomnosť týchto klinických jednotiek a patologických procesov je obsiahnutá v termíne **metabolický syndróm**, resp. **kardiometabolické ochorenie** [6]. Obojstranné negatívne ovplyvnenie KV- a renálnej patológie, známe aj ako **kardio-renálny syndróm**, v ktorom sa uplatňujú hemodynamické, neurohumorálne a zápalové reakcie, je taktiež už dlhšiu dobu známym pojmom [7]. Od existencie týchto dvoch syndrémov bol už len krok k definovaniu **kardio-reno-metabolického syndrómu** (Cardio-Renal-Metabolic-syndrome – CRM-syndrom), ktorý sa v poslednom období začal používať hlavne zásluhou American Heart Association (AHA), ktorá tento pojem v roku 2023 zaviedla [8]. V dokumente AHA Presidential advisory je CRM-syndróm definovaný prítomnosťou patofyziologických interakcií medzi metabolickými rizikovými faktormi, chronickou chorobou obličiek (CKD – Chronic Kidney Disease) a KV-systémom, ktorý vedie k multiorgánovej dysfunkcii a vysokej miere prítomnosti KV-patológie. CRM-syndróm zahŕňa jednak pacientov s prítomnými rizikovými faktormi KVO (v dôsledku prítomnosti metabolických rizikových faktorov, CKD, alebo oboch) ako aj pacientov s už klinicky prítomným KVO (vrátane SZ, fibrilácie predsiení, ischemickej choroby srdca, cievej mozgovej príhody a periférneho artériového ochorenia dolných končatín). Jednoduchšou a pre pacienta zrozumiteľnejšou definíciou CRM-syndrómu je potom „stav v dôsledku negatívneho prepojenia medzi srdcovocievnyimi ochoreniami, ochorením obličiek, diabetom a obezitou, ktorý vedie k závažným poruchám zdravia“ [8].

AHA definuje jednotlivé štádiá CRM-syndrómu nasledovne:

- **štádium 0:** bez rizikových faktorov CRM-syndrómu
- **štádium 1:** excesívna alebo dysfunkčná adipozita
- **štádium 2:** metabolické rizikové faktory a/alebo CKD
- **štádium 3:** subklinické KVO pri CRM
- **štádium 4:** klinické KVO pri CRM

Presná definícia jednotlivých štádií CRM-syndrómu je nad rámec tohoto článku a autor v tomto smere odká-

zuje na už spomínanú publikáciu od AHA [8]. Jasným odkazom tohto dokumentu je aj výzva ku skorej redukcii KV-rizika a výberu kardioprotektívnej antidiabetickej medicíny. SGLT2i by mali byť uprednostňované pri pacientoch s CKD, SZ alebo vysokým rizikom pre vznik SZ a agonisti GLP1-receptorov (GLP1-RA) zasa uprednostňovaní u pacientov s vysokou hyperglykémiou ($HbA_{1c} \geq 9\%$), s vysokými dávkami inzulínu alebo so závažnou obezitou ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$). Nachádzame tu aj výzvu na kombinovanú terapiu SGLT2i a GLP1-RA u pacientov s prítomnými viacerými rizikovými faktormi CRM-syndrómu v teréne KVO alebo vysokého KV-rizika [8].

Empagliflozín v primárnej prevencii kardio-renálnej patológie

Dôkazom pre efekt SGLT2i, špecificky empagliflozínu, v primárnej prevencii kardio-renálnej patológie u ľudí s DM2T je štúdia z reálnej klinickej praxe (RWE – Real World Evidence) MACCABI od izraelských autorov [9]. Štúdia využila veľkú databázu Maccabi Health Care system (> 2 milióny pacientov) na porovnanie efektu iniciácie terapie SGLT2i alebo inhibítormi dipeptidylpeptidázy 4 (DPP4i), tj. skupiny liekov so všeobecne akceptovaným neutrálnym kardiovaskulárnym a renálnym efektom na kompozitný kardio-renálny endpoint ($\geq 40\%$ redukcia eGFR, renálne zlyhanie alebo smrť z akýchkoľvek príčin). Do analýzy bolo zahrnutých 19 648 pacientov vybraných pomocou tzv. propensity score matching, teda tak, aby sa porovnávali pacienti čo najviac zhodovali v ostatných relevantných charakteristikách okrem tej, ktorá sa porovnáva. Viac ako polovica z týchto pacientov (10 467, t. j. 53 %) mala nízke kardio-renálne riziko, ktoré bolo definované absenciou nasledujúcich charakteristík: prítomné KVO, eGFR < 60 ml/min/1,73 m² alebo uACR $\geq 30 \text{ mg/g}$. Mediánový (IQR) čas sledovania bol 38 (22–55) mesiacov. V skupine pacientov s nízkym kardio-renálnym rizikom bolo nasadenie SGLT2i (empagliflozínu) v 79 % prípadov v porovnaní s nasadením DPP4i spojené s 23 % redukciou rizika kardio-renálneho endpointu (pomer rizik/Hazard Ratio 0,77; 95% CI 0,61–0,97). Použitie SGLT2i u týchto pacientov bolo tiež asociované s nižšou mierou poklesu eGFR (priemerný rozdiel medzi skupinami 0,48; 95% CI 0,32–0,64 ml/min/1,73 m² za rok) [9].

Efekt empagliflozínu na urolitiázu a malignity

Ukazuje sa, že inhibícia receptorov SGLT2 má veľmi široké a nie kompletne preskúmané efekty na ľudský organizmus a zdravie. Ako príklad uvediem efekt inhibície SGLT2 – špecificky empagliflozínom – na urolitiázu. Balasubramanian P et al 2022 [10] analyzovali dáta z 20 randomizovaných klinických štúdií fázy I–IV s empagliflozínom, spolu na viac ako 15 tisíc pacientoch s DM2T. Výskyt litiázy močového traktu bol u pacientov randomizovaných pre podávanie empagliflozínu ($n = 10\,107$) v porovnaní s pacientami na placebe ($n = 4\,904$) o približne 35 % nižší (Incidence Rate ratio 0,64; 95% CI 0,48–0,86) [10].

Mechanizmy účinku empagliflozínu pre tento efekt nie sú plne objasnené. Veľmi pravdepodobne zahŕňajú zvýšenie objemu moču v dôsledku glykozúrie a natriurézy a zmenu litogénneho profilu moču (zvýšenie exkrécie bikarbonátu s následnou alkalizáciou moču) [10]. Potenciálne zaujímavejším zistením s významnejším klinickým významom je protinádorový efekt empagliflozínu. Ten bol pozorovaný na viacerých malígnych bunkových líniách vrátane indukcie apoptózy, inhibície proliferácie, migrácie a invázie nádorových buniek [11,12]. SGLT2-receptory sa nachádzajú v membránach nádorových buniek a spolu s GLUT-receptormi regulujú vstup glukózy a teda energetického zdroja do týchto buniek. Ďalšie potenciálne mechanizmy protinádorového efektu empagliflozínu zahŕňajú napr. aktiváciu AMPK signálnej kaskády, zvýšenie expresie génu *p21* a indukciu apoptózy, alebo inhibíciu expresie mTOR [11]. Tieto iniciálne pozorovania budú v budúcnosti vyžadovať dedikované mechanistické a klinické štúdie na ich potvrdenie. Na tomto mieste je potrebné uviesť, že empagliflozín v súčasnosti nemá indikácie na liečbu urolitiázy ani malígnych ochorení.

Súčasná preskripčné obmedzenia pre empagliflozín

V súčasnosti máme na Slovensku v rámci platných preskripčných obmedzení veľmi dobré možnosti pre včasné nasadenie empagliflozínu do terapie našich pacientov. Pre prehľad uvádzam tieto samostatne pre diabetologickú, kardiologickú a renálnu indikáciu spolu so špecializáciami, ktoré liek v danej indikácii môžu preskribovať.

Diabetologická indikácia

Hradená liečba empagliflozínom sa môže indikovať u dospelých pacientov s DM2T a nedostatočnou glykemickou kompenzáciou ($HbA_{1c} \geq 7\%$ podľa štandardu DCCT):

- a) v kombinácii s metformínom (t. j. dvojkombinačná liečba) alebo v kombinácii s metformínom a sulfonylureou (t. j. trojkombinačná liečba), ako doplnok k diéte a cvičeniu u pacientov nedostatočne kontrolovaných maximálnou tolerovanou dávkou metformínu alebo metformínu a sulfonylurey
- b) v kombinácii s inzulínom (t. j. dvojkombinačná liečba) alebo v kombinácii s inzulínom a metformínom (t. j. trojkombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov, u ktorých samotná stabilná dávka inzulínu alebo inzulínu a metformínu nezabezpečí dostatočnú kontrolu glykémie
- c) pri kontraindikácii alebo intolerancii metformínu v monoterapii alebo v kombinácii so sulfonylureou (t. j. dvojkombinačná liečba) u pacientov s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou.

Preskripčné obmedzenie v tejto indikácii je **len pre diabetológa** a zahŕňa terapiu **empagliflozínom v dávke 10 mg** ako aj **25 mg/deň**. Terapia empagliflozínom

v kardiologickej a nefrologickej indikácii je len s dávkou 10 mg/deň.

Kardiologická indikácia

Hradená liečba empagliflozínom sa môže indikovať

- u dospelých pacientov so symptomatickým chronickým SZ pri splnení nasledujúcich kritérií:
 - a) ejekčná frakcia ľavej komory (EFLK) $\leq 40\%$ a zároveň
 - b) napriek liečbe pretrvávajú symptomatické SZ funkčnej triedy II-IV podľa NYHA,
- u dospelých pacientov so symptomatickým chronickým SZ funkčnej triedy II-IV podľa NYHA a s EFLK $> 40\%$ (SZ so stredne zníženou funkciou ĽK a zachovanou funkciou ĽK diagnostikované podľa platných odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti).

Preskripčné obmedzenie v kardiologickej indikácii zahŕňa okrem **kardiológa** aj **internistu** a **geriatra** (CAVE! nie diabetológa).

Nefrologická indikácia

Na základe výsledkov štúdie EMPA-KIDNEY získal empagliflozín indikáciu aj na liečbu CKD a s ňou aj možnosť iniciácie liečby u pacientov s $eGFR \geq 20$ ml/min/1,73 m², bez ohľadu na prítomnosť DM2T a/alebo srdcového zlyhávania. Od 1. septembra 2024 je na Slovensku empagliflozín u dospelých pacientov s CKD terapiou hradenou zdravotnými poisťovňami za nasledujúcich podmienok:

- a) $eGFR \geq 20$ až < 45 ml/min/1,73 m² (0,33–0,75 ml/s) alebo s
- b) $eGFR \geq 45$ až < 90 ml/min/1,73 m² (0,75–1,5 ml/s) a zároveň albuminúriou $uACR \geq 200$ mg/g ($uACR \geq 20$ mg/mmol),

ak sú zároveň liečení primeranou dávkou renín-angiotenzín-aldosterónového (RAAS) inhibítora, alebo majú kontraindikovanú liečbu RAAS inhibítormi, či liečbu RAAS inhibítormi netolerujú. Liečba nie je hradená pre pacientov s geneticky podmienenou polycystickou chorobou obličiek alebo s diabetes mellitus 1. typu.

Preskripčné obmedzenie v tejto indikácii zahŕňa okrem **nefrológa** aj **diabetológa**, **kardiológa**, **internistu** a **geriatra**. Diabetológ tak dostáva k dispozícii indikovať empagliflozín s jeho multiorgánovými benefitmi pomerne veľkej škále pacientov s DM2T, ktorá v danej chvíli nespĺňa „diabetologické“ preskripčné obmedzenie definované hodnotou $HbA_{1c} (\geq 7\%)$ a/alebo aktuálnou kombináciou ostatných anti-diabetík.

Záver

Množstvo dát potvrdzujúcich multiorgánové benefity empagliflozínu v rôznych stupňoch a štádiách kardio-reno-metabolickej patológie, častokrát aj nezávisle od samotnej diagnózy diabetu, sa logicky prejavilo aj na poprednom mieste, ktoré SGLT2i zaujímajú v terapeutických odporúčaní diabetologických, kardiologických a nefrologických odborných spoločností. V pohľadu diabetológa uvediem len tie najvýznamnejšie, teda spo-

ločné terapeutické odporúčania pre manažment hyperglykémie pri DM2T ADA a EASD [13], národné terapeutické odporúčania pre manažment DM2T od SDiA a SDS [14] a Štandardné diagnostické a terapeutické postupy pre komplexný manažment diabetikov 2. typu [15]. Tieto, ako aj iné, apelujú na čo najskoršiu intervenciu liekmi s multiorgánovými benefitmi, akým je empagliflozín. Dôsledná implementácia týchto odporúčaní povedie k zlepšeniu zdravia a kvality života našich pacientov.

Vyhlasenie o konflikte záujmov autora

Participácia na klinických sledovaniach a firemnom grante: NovoNordisk United Kingdom, Sanofi/Covance. Nepeňažné plnenie v zmysle zákona: Sanofi, NovoNordisk, Eli Lilly, Berlin Chemie. Prednášajúci: Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly, Mundipharma, Krka, Novartis, Boehringer-Ingelheim, Astra Zeneca, Abbott, Medtronic, Berlin-Chemie, Viatrix, Dôvera zdravotná poisťovňa a.s. Konzultant a/alebo odborný poradca: Sanofi, Eli Lilly, NovoNordisk, Merck, Novartis, Abbott.

Literatúra

- Luippold G, Klein T, Mark M et al. Empagliflozin, a novel potent and selective SGLT-2 inhibitor, improves glycaemic control alone and in combination with insulin in streptozotocin-induced diabetic rats, a model of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(7): 601–607. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01569.x>>.
- 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: <<http://doi:10.1056/NEJMoa1504720>>.
- Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1413–1424. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1056/NEJMoa2022190>>.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16): 1451–1461. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1056/NEJMoa2107038>>.
- 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://doi:10.1056/NEJMoa1515920>>.
- Koenen M, Hill MA, Cohen P et al. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. *Circ Res* 2021; 128(7): 951–968. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318093>>.
- Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139(16): e840–e878. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1161/CIR.0000000000000664>>.
- Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2023; 148(20): 1606–1635. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1161/CIR.0000000000001184>>.
- 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://doi:10.2215/CJN.0000000000000218>>.
- 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: <<http://doi:10.1210/clinem/dgac154>>.
- Dutka M, Bobinski R, Francuz T et al. SGLT-2 Inhibitors in Cancer Treatment-Mechanisms of Action and Emerging New Perspectives. *Cancers (Basel)* 2022; 14(23): 5811. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.3390/cancers14235811>>.
- Wu W, Wang Y, Xie J et al. Empagliflozin: a potential anticancer drug. *Discov Oncol* 2023; 14(1): 127. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1007/s12672-023-00719-x>>.
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022; 45(11): 2753–2786. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.2337/dci22-0034>>.
- Martinka E, Mokáň M, Rašlová K (eds) et al. Interdisciplinárne odporúčania pre diagnostiku a liečbu diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení – 2021. *Forum Diab* 2021; 10(Suppl 2).
- Lacka J, Martinka E, Uličiansky V (eds) et al. Štandardné postupy. Komplexný manažment diabetikov 2. typu – 2024. Dostupné z WWW: <<https://www.standardnepostupy.sk/standardy-diabetologia>>.