

Nový SGLT2 inhibitor empagliflozin: moderní a bezpečná léčba diabetu

Zdeněk Rušavý

Diabetologické centrum I. interní kliniky LF UK a FN Plzeň, přednosta prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Souhrn

Empagliflozin je zástupcem nové skupiny antidiabetik, které způsobují glykosurii blokováním zpětné resorpce glukózy v proximálním tubulu ledviny. Ztráta 50–100 g glukózy/24 hod močí vede ke snížení glykemie na lačno, a především pak glykemie postprandiální, ztrátě energie 200–400 kcal/den a snížení krevního tlaku. Účinnost léčby neklesá v čase, protože není závislá na vlastní produkci inzulínu. Práce je zaměřena na hodnocení bezpečnosti moderní léčby empagliflozinem, který se v nejbližší době objeví v portfoliu antidiabetik v ČR. Rozborem studií, které byly provedeny za účelem hodnocení bezpečnosti a účinnosti léčby empagliflozinem se ukazuje, že se jedná o velmi účinný, ale zároveň bezpečný a dobře snášený lék. Při léčbě je popisován vyšší výskyt genitálních infekcí, zvláště u žen, které mají většinou lehký průběh. Lék nezpůsobuje hypoglykemie. V kombinaci se sulfonyleureou však může k hypoglykemiím docházet. Empagliflozin u osob okolo 60 let věku nevyvolává klinicky významnou dehydrataci ani hypotenzi, nicméně určité opatrnosti s léčbou empagliflozinem je třeba u velmi starých, křehkých pacientů. Velkou výhodou empagliflozinu jsou klinicky nevýznamné interakce s léky a velmi jednoduché dávkování 1 tableta/den per os. Závěrem lze konstatovat, že je empagliflozin velmi účinné perorální antidiabetikum s možností širokého použití prakticky ve všech stádiích diabetu 2. typu v monoterapii nebo kombinaci s jakoukoliv zavedenou medikací. Léčba je spojena s poklesem hmotnosti a poklesem krevního tlaku. Lék je účinný a bezpečný až do eGF 0,75 ml/s, při nižší hodnotě je třeba léčbu empagliflozinem ukončit. Výskyt vedlejších účinků je minimální s výjimkou zvýšeného výskytu genitálních infekcí především u žen a zvýšeného rizika hypoglykemie, pokud je empagliflozin kombinován se sulfonyleureou.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu – empagliflozin – HbA_{1c} – léčba diabetu – SGLT2

New SGLT2 inhibitor empagliflozin: modern and safe treatment of diabetes

Summary

Empagliflozin is agent of new antidiabetic drugs that cause glycosuria blocking the glucose reuptake in the proximal tubule. The loss of 50–100 g of glucose / 24 hours in the urine results in a reduction of fasting glucose, especially post-prandial glucose, the energy expenditure of 200–400 kcal / day and blood pressure lowering. Treatment efficacy does not decrease over time, as it is not dependent on its own insulin production. The work evaluates the safety of modern treatment with empagliflozin which will soon appear in the portfolio of antidiabetic agents in the Czech Republic. The conducted studies with a special focus on empagliflozin treatment have shown high efficacy, safety and good tolerability of drug. It has been described a higher incidence of genital infections with non-severe course, especially in women. The drug does not cause hypoglycaemia. In combination with sulfonylurea hypoglycaemia may occur. Empagliflozin does not cause clinically significant dehydration or hypotension in patients about 60 years of age, but some caution in empagliflozin treatment should be in elderly and fragile patients. The big convenience of empagliflozin is its clinically non-significant interactions with other drugs and simple dosage of 1 tablet / day orally. In conclusion, empagliflozin is highly effective oral antidiabetic agent with a potential of wide application in all stages of type 2 diabetes in monotherapy or combined with other medication. The treatment is associated with weight loss and blood pressure lowering. The drug is effective and safe until eGFR 45 ml / s, in lower values the treatment should be discontinued. The occurrence of side effects is rare, except increased incidence of genital infections especially in women and increased risk of hypoglycaemia when empagliflozin is combined with sulfonylurea.

Key words: diabetes mellitus type 2 – diabetes treatment – empagliflozin – HbA_{1c} – SGLT2

Úvod

U zdravého člověka není přítomna glykosurie ani po jídle, protože není překročen plazmatický renální práh pro glukózu. U diabetiků představuje glykosurie určitou ochranu před významnou hyperglykemií, ale renální práh pro glukózu bývá vyšší. Po mnoho let sloužilo měření glykosurie ke kontrole kompenzace diabetu a před zavedením selfmonitoringu (1977) bylo léčebným cílem glykosurii snížit nebo odstranit.

Nyní se objevuje nová skupina antidiabetických léků s názvem glifloziny, která glykosurii způsobuje. Léky této skupiny blokuji sodíko-glukózový transportér 2 (sodium-glucose co-transporter 2 – SGLT2), který se ve významném počtu vyskytuje v proximálním tubulu ledvin a je zde zodpovědný za většinu reabsorbce filtrované glukózy [1]. Vzniká glykosurie, která vede ke snížení glykemie především postprandiální, ale i glykemie na lačno. V práci se zaměřím na empagliflozin, nový vysoce selektivní inhibitor SGLT2, který bude v nejbližší době u nás k dispozici. Jeho účinek nezávisí na produkci inzulínu (bude účinkovat dlouhodobě), v monoterapii a při kombinaci s většinou antidiabetik nezvyšuje výskyt hypoglykemií. Při léčbě dochází k poklesu hmotnosti a snížení krevního tlaku (pravděpodobně svým mírně diuretickým účinkem). Lék vykazuje minimum interakcí (empagliflozin lze kombinovat se všemi dostupnými léky včetně inzulínu) a jeho podání v jedné denní dávce ve formě tablety (10 nebo 25 mg) je předpokladem dobré adherence pacienta k léčbě. Pro pacienta bude atraktivní ztráta energie močí (snížení nebo stabilizace hmotnosti) [2].

Vliv empagliflozinu na metabolismus glukózy a energetický výdej

Fyziologickou odezvu organismu na akutní i chronickou glykosurii vyvolanou empagliflozinem u dobře kompenzovaných (HbA_{1c} 55 mmol/mol), obézních (BMI 31 kg/m^2) diabetiků ve věku okolo 60 let studoval Ferrannini pomocí dvojitého značené glukózy a nepřímé kalorimetrie. Při chronické léčbě stoupala oxidace lipidů na úkor oxidace glukózy, ale energetický výdej měřený nepřímou kalorimetrií se neměnil [3]. Práce je velmi zajímavá a ukazuje na vesměs pozitivní vliv glykosurie na metabolismus glukózy a využití energie u osob s diabetem. Ferrannini publikoval v roce 2014 na sjezdu ADA poster, který se zabýval ztrátou hmotnosti při léčbě empagliflozinem. Diabetici 2. typu sice při léčbě empagliflozinem hubnou, ale jejich ztráta hmotnosti je menší než předpokládaná ztráta na podkladě měření ztráty kalorií ve formě glukózy vyloučené močí. Autoři vypracovali matematický model, kterým sledovali pokles hmotnosti ve vztahu ke glykosurii. Zjistili, že léčba empagliflozinem neovlivňuje energetický výdej. Menší pokles hmotnosti, než je očekáván vzhledem ke ztrátě energie močí (glykosurií) je kompenzován zvýšeným energetickým příjmem formou potravy. V kombinaci s metforminem není tento kompenzatorní mechanismus plně vyjádřen (zhoršená chuť k jídlu při metfor-

minu), a proto je pokles hmotnosti u této kombinace vyšší [4].

Studie sledující účinnost a bezpečnost empagliflozinu v monoterapii a v kombinacích s PAD

Účinnost a bezpečnost empagliflozinu byla hodnocena v klinických studiích. Do 10 nadnárodních randomizovaných, placebem kontrolovaných studií bylo zařazeno více než 14 500 osob. První randomizovaná studie hodnotila účinnost a bezpečnost empagliflozinu v monoterapii. Prokázala srovnatelnou efektivitu léčby ve srovnání se sitagliptinem 100 mg [5]. Druhá studie se zabývala kombinací metforminu a empagliflozinu [6]. Třetí studie se zabývala účinností a bezpečností trojkombinace: metformin, sulfonyleurea a empagliflozin [7]. Dle mého názoru je nejzajímavější studie hodnotící trojkombinaci metformin, pioglitazon a empagliflozin, u které byla prokázána vysoká účinnost a bezpečnost této kombinace [8]. Na sjezdu Americké Diabetické Asociace (ADA) v roce 2014 byly prezentovány uvedené studie prodloužené na 76 týdnů léčby. Léčba byla účinná po celou dobu sledování a výskyt komplikací byl velmi nízký [9–11]. Průměrné zlepšení HbA_{1c} bylo v prezentovaných studiích o 0,6–0,8 % dle DCCT, zlepšení bylo pozorováno větší u hůře kompenzovaných osob.

Empagliflozin v kombinaci s inzulínem

Kombinace gliflozinu s bazálním inzulínem je velmi výhodná. Ukazuje se, že gliflozin brání nárůstu hmotnosti a snižuje glykémii. V průběhu léčby není nutné zvyšovat dávku bazálního inzulínu na rozdíl od léčby kombinací bazálního inzulínu s placebem, při níž je potřeba dávku bazálního inzulínu v čase zvyšovat [12]. V rámci programu EMPA-REG se v červnu roku 2014 objevila práce, která hodnotí přidání empagliflozinu k léčbě kombinací metformin a intenzifikovaná inzulínová léčba u obézních diabetiků 2. typu s nedostatečnou kontrolou glykemie (HbA_{1c} $67 \pm 7,7$ mmol/mol). Takových pacientů máme poměrně velké množství a můžeme je definovat jako obtížně léčitelné pacienty. Do studie bylo zařazeno 563 osob, které byly randomizovány do 3 skupin (empagliflozin 10 mg/den, empagliflozin 20 mg/den a placebo). Pacienti byli sledováni 52 týdnů a studii dokončilo 84 % osob. Na počátku studie si aplikovali pacienti inzulín v dávce 92 ± 44 j/24 hod ve všech skupinách podobně. V 18. týdnu studie došlo k poklesu HbA_{1c} o placebo = 0,55, empagliflozin 10 mg = 10,3, empagliflozin 25 mg = 11,1 mmol/mol. Na konci studie došlo k dalšímu poklesu HbA_{1c} proti bazálním hodnotám o placebo = 0,89, empagliflozin 10 mg = 12,9, empagliflozin 25 mg = 13,9 mmol/mol. Přes toto významné zlepšení kompenzace došlo ke snížení dávky inzulínu v průběhu studie u osob léčených empagliflozinem o 9–11 j/den a ke snížení hmotnosti o 2,5 kg oproti placebové skupině, v níž dávka inzulínu v průběhu studie stoupala a hmotnost se neměnila. Výskyt hypoglykemických příhod byl stejný ve všech skupinách. Studie je velice

zajímavá, ukazuje totiž, že efekt empagliflozinu nekončí po 6 měsících léčby, ale přetrvává i po 1 roce. Ve studiích byly rovněž podrobně sledovány nežádoucí účinky. Nejčastější komplikací léčby byla hypoglykemie, ale frekvence i závažnost hypoglykemií se nelišily ve srovnání s placebem. Proti placebo se nelišil výskyt močových infekcí, nazofaringitid. Byl pozorován vyšší výskyt závratí a genitálních infekcí především u žen a infekcí nosohltanu při léčbě empagliflozinem [13].

Bezpečnost

U každého nového léku s prokázanou účinností nás vždy zajímá v první řadě bezpečnost, vedlejší účinky vyvolané léčbou (diareja, nauzea atd), množství interakcí s jinými léky a jednoduchost aplikace. Empagliflozin nemá žádné dosud zjištěné interakce a jeho dávkování je velice jednoduché s minimem vedlejších účinků.

Kardiovaskulární komplikace

Kardiovaskulární (KV) bezpečnost každého léku je velmi důležitá, protože výskyt KV komplikací je u diabetiků 2. typu 4krát vyšší než u běžné populace. Proto musí v současnosti každá společnost, která uvádí na trh nový lék, doložit kvalitní KV studii. Studie s empagliflozinem s názvem EMPA-REG OUTCOMETM již probíhá a bude pravděpodobně dokončena v roce 2015. Je do ní zařazeno 7 034 osob s vysokým KV rizikem. Podrobný popis uspořádání studie byl již publikován [14]. Dosud provedená pozorování u všech léků skupiny gliflozinů nevedou k podezření, že KV riziko bude vyšší, spíše naopak. Empagliflozin vede k významnému snížení krevního tlaku a k redukci hmotnosti. Pravděpodobně klinicky nevýznamně zvyšuje celkový cholesterol a LDL-cholesterol a vede ke snížení mikroalbuminurie u diabetiků 2. typu [15].

Hypoglykemie

Empagliflozin nezvyšuje riziko vzniku hypoglykemie. Riziko vzniku hypoglykemií roste v kombinaci se sulfonylureou, podobně jako je tomu u ostatních „nehypoglykemizujících“ léků (metforminu, gliptinů, inkretinů) [7]. Při kombinaci s inzulinem a metforminem však byl výskyt hypoglykemií srovnatelný s placebem [13].

Močové infekce

Ve studiích bylo pozorováno minimální zvýšení výskytu močových infekcí, které bylo nevýznamné proti placebo. I když je známo, že pacienti s vrozenou poruchou, renální glykosurií, nemají zvýšené riziko uroinfekce.

Genitální infekce

Výskyt genitálních infekcí je při léčbě empagliflozinem, stejně jako při léčbě jiným gliflozinem, zvýšen. Zvýšený výskyt je pozorován zvláště u žen. Jedná se většinou o „lehké“ infekce, které ve studiích nevedly k přerušení léčby. Uvidíme, jak se bude manifestovat tato komplikace v postmarketingových studiích v různých věkových kategoriích pacientů. Studie, které byly doposud

uskutečněny, byly provedeny u osob ve věku okolo 55 let s nadváhou, přičemž převažovali asiati. I když se jedná o nezávažnou komplikaci, může vést ke ztrátě motivace pacienta. Proto musíme v anamnéze zhodnotit výskyt genitálních komplikací a na tuto komplikaci myslet při každé kontrole pacienta.

Hypotenze

Empagliflozin je relativně účinným antihypertenzivem. Při léčbě klesá tlak systolický o 4 mm Hg proti placebo a tlak diastolický o 1,5 mm Hg ve srovnání s placebem, pravděpodobně díky diuretickému účinku empagliflozinu (osmotická diuréza při glykosurii). Z provedených studií se zdá, že účinek empagliflozinu na krevní tlak při normalizaci tlaku klesá [16]. V průběhu studií nebyl zaznamenán vyšší výskyt hypotenzí při léčbě empagliflozinem [9–11].

Dehydratace

Glykosurie při léčbě empagliflozinem (50–100 g/24 hod) způsobuje osmotickým působením zvýšení diurézy přibližně o 300 ml. V provedených studiích nebyla zjištěna dehydratace při léčbě empagliflozinem [16]. V kombinaci s pioglitazonem je mírný diuretický účinek empagliflozinu dokonce výhodný. Ve studii, která hodnotila kombinaci inzulínu a empagliflozinu, byl popisován vyšší výskyt závratí při léčbě 25 mg empagliflozinu [13].

Renální insuficience

Účinnost a bezpečnost empagliflozinu byla zkoumána v randomizované studii EMPA-REG RENAL [17]. Do studie, která trvala 52 týdnů, byli vybráni pacienti s renální insuficiencí s $GF > 1 \text{ ml/s}$, $GF < 1 \text{ ml/s}$, $GF < 0,5 \text{ ml/s}$, u kterých byl k zavedení léčby diabetu 2. typu přidán do kombinace empagliflozin nebo placebo. V 2., 3. i 4. stadiu renální insuficience byla léčba empagliflozinem účinná. Účinnost však klesala s poklesem GF. Empagliflozin byl dobře tolerován. Výskyt nežádoucích účinků se nelišil ve srovnání s pacienty bez renální insuficience. Výsledky studie, která se zabývala renální hemodynamikou při léčbě empagliflozinem ukázaly, že hyperfiltrace daná zvýšenou perfúzí glomerulů v časných stádiích diabetu 1. typu, je způsobena vazodilatací aferentní arterioly. Léčba empagliflozinem dilataci snižuje, a tím snižuje zvýšený intraglomerulární tlak [18]. Tím je vysvětlován mírný pokles glomerulární filtrace (po ukončení léčby se vrací k původním hodnotám) a prokázaný pokles mikroalbuminurie u diabetiků 2. typu [15].

Závěr

Empagliflozin je velmi účinné perorální antidiabetikum s možností použití prakticky ve všech stádiích diabetu 2. typu v monoterapii nebo kombinaci s jakoukoliv zavedenou léčbou. Léčba je spojena s poklesem hmotnosti a poklesem krevního tlaku. Lék je účinný a bezpečný až do $eGF 0,75 \text{ ml/s}$, při nižší hodnotě je třeba léčbu empagliflozinem ukončit. Výskyt vedlejších účinků je minimální s výjimkou zvýšeného výskytu genitálních in-

fekcí především u žen a zvýšeného rizika hypoglykemie, pokud je empagliflozin kombinován se sulfonylureou.

Podporováno Programem rozvoje vědních oborů Karlovy Univerzity (projekt P36).

Literatura

1. Hummel CS, Lu C, Loo DD et al. Glucose transport by human renal Na⁺/D-glucose cotransporters SGLT1 SGLT2. *Am J Physiol* 2011; 300(1): C14–C21.
2. McGill JB. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: a Bench to Bedside Review. *Diabetes Ther* 2014; 5(1): 43–63.
3. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S et al. Metabolic response to sodium- glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014; 124(2): 499–508.
4. Ferrannini E, Hach T, Crowe S et al. Energy balance following sodium- glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibition. *Diabetes* 2014; 63(Suppl 1A): LB32.
5. Roden M, Weng J, Elbracht J et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as a active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1(3): 208–219.
6. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2014; 37(6): 1650–1659.

7. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonyleurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2013; 36(11): 3396–3404.
8. Kovacs CS, Seshias V, Swallow et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(2): 147–158.
9. Merker L, Häring HU et al. Empagliflozin (EMPA) for ≥76 weeks as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes* 2014; 63(Suppl 1): A278. 1074-P.
10. Häring HU, Merker L et al. Empagliflozin (EMPA) for ≥76 Weeks as Add-on to Metformin Plus Sulfonyleurea (SU) in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM). *Diabetes* 2014; 63(Suppl 1): A280. 1077-P.
11. Kovacs CS, Veeraswamy S et al. Empagliflozin (EMPA) for ≥76 Weeks as Add-on to Pioglitazone With or Without Metformin in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM). *Diabetes* 2014; 63(Suppl 1): A273. 1055-P.
12. Rosenstock J, Jelaska A, Wang F et al. EMPA-REG BASAL Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to basal insulin for 78 weeks improves glycaemic control with weight loss in insulin-treated type 2 diabetes (T2DM) (Abstract). *Diabetes* 2013; 62(Suppl 1): A285.

prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, CSc.

✉ RUSAVY@fnplzen.cz

I. interní klinika LF UK a FN, Plzeň

www.fnplzen.cz

Doručeno do redakce 1. 9. 2014

Přijato po recenzi 18. 11. 2014