

# Empagliflozīna ietekme uz kardiovaskulārajiem notikumiem 2. tipa cukura diabēta pacientiem

**Daiņus Gilis,**

LU Medicīnas fakultāte, 5. studiju gads

**Kristīne Ducena,**

Dr. med., endokrinoloģe, LU Medicīniskās pēcdiploma izglītības institūts

## Īsumā

2. tipa cukura diabēta izplatība mūsdienās strauji pieaug – 2014. gadā pasaulē tas diagnosticēts vidēji 387 miljoniem cilvēku. [1] Savukārt 68% no 2. tipa cukura diabēta pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, nāves iemesls ir kardiovaskulārie notikumi. [2] Aprēķināts, ka 2035. gadā ar cukura diabētu pasaulē slimos aptuveni 592 miljoni cilvēku. [1]

2014. gadā Latvijā kopējais uzskaitē esošo diabēta pacientu skaits bija 84 683, no kuriem 79 986 slimo ar 2. tipa cukura diabētu. 2014. gadā Latvijā kopā reģistrēti 7133 jauni diabēta gadījumi. No minētajiem 84 683 cukura diabēta pacientiem 2014. gadā 7019 slimniekiem attīstījās stenokardija, 1705 gadījumos – miokarda infarkts, 1404 gadījumos – insults un 1724 pacientiem ir veikta koronāra šuntēšana vai angioplastika. [3] Pierādīts, ka 50 gadus vecs cilvēks ar cukura diabētu un bez kardiovaskulārām slimībām nodzīvo vidēji par 6 gadiem īsāku mūžu nekā persona, kas neslimo ar cukura diabētu. [4]

2013. gadā Latvijā reģistrēti 213 terminālas nieru mazspējas gadījumi, no kuriem 61 pacientam sāka dialīze, savukārt 26 gadījumos veikta nieru transplantācija. Vidēji 25–40% no pirmreizēji diagnosticētiem 2. tipa cukura diabēta pacientiem konstatē mikroalbuminūriju, savukārt aptuveni 25% pacientu ir hroniskas nieru mazspējas 3.-5. stadija (glomerulu filtrācijas ātrums < 60 ml/min). Visbiežākie hroniskas nieru slimības iemesli 2. tipa cukura diabēta pacientiem ir hroniska hiperglikēmija, glikēmijas svārstības, arteriālas hipertensijas inducēta nefroangioskleroze, urīnceļu infekcijas (bieži asimptomātiskas), nefrotoksiski medikamenti (nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi u.c.), kā arī fizioloģiska novecošanās (> 65 gadi). [20]

**SGLT2 inhibitori** (nātrija-glikozes kotransportvielas-2 inhibitori) ir samērā jauna orālo anti-diabētisko medikamentu grupa, kas efektīvi samazina glikēto hemoglobīnu HbA<sub>1c</sub> arī pacientiem ar samazinātu nieru funkciju (aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums eGFR < 60 ml/min, bet ne mazāks par 45 ml/min).

**Empagliflozīns** ir augsti selektīvs SGLT2 inhibitoris, kuru izmanto 2. tipa cukura dia-

bēta ārstēšanā. Monoterapijā vai kombinētā terapijā tas efektīvi samazina HbA<sub>1c</sub> 2. tipa cukura diabēta pacientiem [8–15]. Empagliflozīns pozitīvi ietekmē arī ķermeņa svaru, viscerālo adipozītāti un arteriālo asinsspiedienu [8–15]. Kā būtiski papildu ieguvumi mināmi arī albuminūrijas [15] un urīnskābes līmeņa samazināšanās [8–14]. Empagliflozīns samazina arī oksidatīvo stresu, simpātiskās nervu sistēmas aktivitāti [16] un asinsvadu sienas rigiditāti [16, 17]. Galvenās medikamenta blaknes ir urīnceļu un ģenitālā trakta infekcijas [18].

## SGLT2 inhibitoru darbības mehānisms

SGLT2 inhibitori (nātrija-glikozes kotransportvielas-2 inhibitori) piedalās glikēmijas kontrolē, bloķējot glikozes atpakaļuzsūkšanos nieru proksimālajos kanāļos, kā rezultātā samazinās filtrētās glikozes reabsorbcija no kanāliņa lūmena, respektīvi, notiek pastiprināta glikozes ekskrēcija ar urīnu. Tieši SGLT2 receptori ir atbildīgi par lielāko daļu no glikozes atpakaļuzsūkšanās nierēs, tiem ir zema afinitāte, augsta kapacitāte, un tie izdalās gandrīz tikai nieru proksimālajos kanāļos.

SGLT2 receptora blokādes dēļ glikoze izdalās ar urīnu un samazinās tās līmenis asinīs. Pārējā atlikusī glikoze tiek reabsorbēta caur SGLT1 receptoru, kas atšķirībā no SGLT2 ir atrodams arī zarnu traktā, sirdī, aknās un plaušās, taču tā svarīgākā funkcija ir glikozes un galaktozes absorbcija tievajās zarnās [5, 6]. Citi SGLT saimes pārstāvji ir mazāk izpētīti – zināms, ka SGLT3 izdalās tievo zarnu neironos un skeleta muskulatūrā, taču tas nav iesaistīts monosaharīdu transportēšanā; pārējie SGLT transportieri (SGLT4, SGLT5 un SGLT6) izdalās nierēs,

un pastāv hipotēze, ka tie piedalās monosaharīdu un/vai nātrija reabsorbcijā [7].

Empagliflozīns ir selektīvs nātrija-glikozes kotransportiera-2 inhibitors, kura potenciāls un selektivitāte, farmakoloģiskās īpašības *in vitro* un farmakokinētiskās īpašības *in vivo* ir plaši pētītas. Ir zināmas divas SGLT2 inhibitoru klases: C glikozīda SGLT inhibitori (empagliflozīns, dapagliflozīns, kanagliflozīns, ipragliflozīns un tofogliflozīns), kam ir nedaudz augstāks potenciāls inhibēt SGLT 2 nekā O glikozīdiem (sergliflozīnam, remogliflozīnam, florzīnam un T-1095A). Lai gan visi SGLT inhibitori ir strukturāli līdzīgi, tie atšķiras savā selektivitātē. Empagliflozīnam bija augstākā selektivitāte starp visiem pētītajiem inhibitoriem, pētot iedarbību varētu izraisīt diareju un izteiktu dehidratāciju, kā arī citus simptomus, kas ir arī novērojami personām ar iedzimtām SGLT-1 gēna mutācijām [21, 22]. SGLT1 ekspresija konstatēta arī sirdī, tātad neselektīvu inhibitoru iedarbība uz šo receptoru, var novājināt glikozes uzņemšanu kardiomiocītos [23].

EMPA-REG-OUTCOME pētījumā tika analizēta empagliflozīna ietekme uz kardiovaskulāro saslimstību un mirstību 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar augstu kardiovaskulāro notikumu risku, salīdzinot ar placebo. Atsevišķā apakšgrupu analizē tika novērtēta tā ietekme uz kardiovaskulāro saslimstību un mirstību gan pacientiem, kam ir normāla nieru funkcija, gan pacientiem ar 2. un 3. a klases hronisku nieru mazspēju.

**Pētījuma dizains.** EMPA-REG-OUTCOME® ir nejausināts, dubultakts, placebo kontrolēts pētījums, kurš norisinājās no 2010. gada 15. septembra līdz 2013. gada 13. aprīlim un kurā piedalījās 42 valstis un 590 pētījuma centri. Pētījumā iekļāva 7020 pacientu no Āzijas, Ziemeļamerikas, Austrālijas, Jaunzēlandes, Latīņamerikas, Eiropas un Āfrikas. [19]

Pētījuma pacienti saņēma empagliflozīnu (10 mg – 2345 pacienti vai 25 mg empagliflozīna – 2345 pacienti) vai 2333 pacienti placebo reizi dienā. Pētījuma medikamenti tika doti papildus standartterapijai (glikozi pazeminošā terapija netika mainīta pirmās pētījuma 12 nedēļas). [19]

Galvenie primārie notikumi, kas tika analizēti, bija kardiovaskulāru cēloņu izraisīta nāve, nefatāls miokarda infarkts, nefatāls insults, bet galvenais sekundārais notikums – jebkurš no primārajiem notikumiem kombinācijā ar hospitalizāciju nestabilas stenokardijas dēļ. Pētījums tika turpināts, kamēr vismaz 691 pacients piederēja kādu primāro gala notikumu. [19]

**Pētījuma pacienti.** Pētījumā iekļāva 2. tipa cukura diabēta pacientus ( $\geq 18$  gadus vecus) ar ķermeņa masas indeksu (KMI) 45 vai zemāku un ar aprēķināto glomerulu filtrācijas ātrumu (eGF<sub>A</sub>) vismaz 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (kuru noteica pēc MDRD formulas – *Modification of Diet in Renal Disease criteria*). Visiem pacientiem bija pierādīta kardiovaskulāra slimība. Daļa pētījuma pacientu nebija saņēmuši nekādus hipoglikēmizējošus medikamentus vismaz 12 nedēļas pirms nejausinātas atlases, un pieļaujama glikētāis hemoglobīns HbA<sub>1c</sub> viņiem bija 7,0%–9,0%, savukārt otra pacientu daļa bija saņēmuši stabilu un nemainīgu hipoglikēmizējošu terapiju vismaz 12 nedēļas pirms nejausinātas atlases, un pieļaujama HbA<sub>1c</sub> līmenis šajā grupā bija no 7,0% līdz 10,0%.

**Pētījuma process.** Pētījumā pacienti tika nejausināti sadalīti trīs vienlīdzīgās grupās. Viņi saņēma 10 mg vai 25 mg empagliflozīna devu vai placebo reizi dienā. Nejausināta atlase tika veikta ar speciālas datorprogrammas palīdzību, kur pētāmie pacienti tika sa-

dalīti savā starpā atbilstoši glikētā hemoglobīna līmenim skrīnēšanas laikā (< 8,5% vai  $\geq 8,5\%$ ), KMI atlases laikā (< 30 vai  $\geq 30$ ), nieru funkcijai skrīnēšanas laikā (eGF<sub>A</sub> – no 30 ml līdz 59 ml, 60–89 ml vai 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) un ģeogrāfiskajam reģionam (Ziemeļamerika (+ Austrālija un Jaunzēlande), Latīņamerika, Eiropa, Āfrika, Āzija).

Iepriekšējā glikozes līmeni pazeminošā terapija netika mainīta pirmās 12 nedēļas pēc nejausinātas atlases, tās intensificēšana bija atļauta tikai tad, ja pacientam konstatēja tukšās dūšas glikozes līmeni virs 240 mg/dl (> 13,3 mmol/L). Pēc 12. nedēļas nepieciešamības gadījumā terapiju varēja koriģēt ar mērķi sasniegt optimālu glikēmijas kontroli atbilstoši vietējām vadlīnijām. Pētījuma laikā pacienti saņēma arī terapiju, kas koriģēja un kontrolēja citus kardiovaskulāros riska faktoros, tostarp dislipidēmiju un hipertensiju. Pēdējā pētījuma vizīte tika organizēta 30 dienas pēc pētījuma beigām.

**Pētījuma iznākumi (gala notikumi).** Galvenie pētāmie primārie gala notikumi bija kardiovaskulāru cēloņu izraisīta nāve, nefatāls miokarda infarkts (neieskaitot kļūdo miokarda infarktu) vai nefatāls insults.

Galvenais sekundārais iznākums bija jebkurš primārais iznākums kombinācijā ar hospitalizāciju nestabilas stenokardijas dēļ.

Drošuma analīzi veica, balstoties uz nelabvēlīgiem notikumiem, kas notika terapijas laikā vai vēl 7 dienas pēc pēdējās pētījuma medikamenta devas un tika kodēta atbilstoši *Medical Dictionary for Regulatory Activities* 18.0 versijai.

Īpašu uzmanību pievērsa tādiem nelabvēlīgiem notikumiem kā apstiprināta hipoglikēmija (plazmas glikozes līmenis  $\leq 70$  mg/dl (3,9 mmol/L), urīnceļu un ģenitālā

trakta infekcijas, hipovolēmija, akūta nieru mazspēja, kaulu lūzumi, diabētiskā ketoacidoze un trombemboliski notikumi.

## Rezultāti

**Pētījuma pacienti.** Pētījumam nejausināti atlasīja 7028 pacientus laika periodā no 2010. gada septembra līdz 2013. gada aprīlim. Kopumā pētījumu pabeidza 97,0% pacientu, 25,4% priekšlaikus pārtrauca pētāmā medikamenta lietošanu. Gala vitālie rādītāji bija pieejami 99,2% pacientu.

Pētījuma demogrāfiskie un klīniskie dati tika līdzvērtīgi sabalansēti starp empagliflozīna pacientu grupu un placebo pacientu grupām. Balstoties uz iekļaušanas kritērijiem, vairāk nekā 99% pacientu bija apstiprināta kardiovaskulāra slimība, viņi saņēma arī hipolipidēmizējošu un antihipertensīvu terapiju. Gan empagliflozīna, gan placebo grupā vidējais terapijas ilgums bija 2,6 gadi, savukārt vidējais novērošanas laiks bija 3,1 gads.

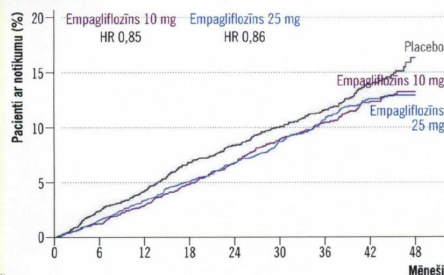
## Kardiovaskulārie iznākumi

**Primārais gala notikums** tika konstatēts statistiski ticami mazākam pacientu skaitam empagliflozīna terapijas grupā (490 no 4687 pacientiem jeb 10,5%), salīdzinot ar placebo grupu (282 no 2333 pacientiem jeb 12,1%); izredžu attiecība empagliflozīna grupā 0,86; 95% ticamības intervāls (TI) 0,74–0,99;  $P < 0,001$  līdzvērtīgai efektivitātei un  $P = 0,04$  pārākumam) (skat 1. attēlu).

**Sekundāro gala notikumu** konstatēja 599 no 4687 pacientiem jeb 12,8% empagliflozīna grupā un 333 no 2333 pacientiem jeb 14,3% placebo grupā (izredžu attiecība 0,89; 95% TI 0,78–1,01;  $P < 0,001$  līdzvērtīgai efektivitātei un  $P = 0,08$  pārākumam).

1. attēls | Primāra notikuma kumulatīva incidence

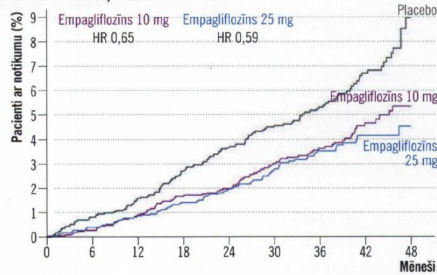
### PRIMĀRAIS NOTIKUMS



Pacientu skaits	2345	2292	2233	2167	1918	1415	1177	753	178
Empagliflozīns 10 mg	2345	2292	2233	2167	1918	1415	1177	753	178
Empagliflozīns 25 mg	2342	2288	2222	2161	1933	1406	1182	781	192
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

2. attēls | Kardiovaskulāru cēloņu izraisītas nāves kumulatīva incidence

### KARDIOVASKULĀRU CĒLOŅU IZRAISĪTA NĀVE

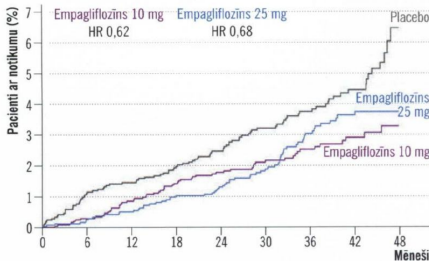


Pacientu skaits	2345	2327	2305	2274	2055	1542	1303	847	201
Empagliflozīns 10 mg	2345	2327	2305	2274	2055	1542	1303	847	201
Empagliflozīns 25 mg	2342	2324	2303	2282	2073	1537	1314	875	213
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177



### 3. attēls | Hospitalizācijas sirds mazspējas dēļ kumulatīva incidence

#### HOSPITALIZĀCIJA SIRDIS MAZSPĒJAS DĒĻ



Pacientu skaits	2345	2306	2256	2204	1981	1473	1240	804	188
Empagliflozīns 10 mg	2342	2308	2267	2223	2007	1477	1247	830	207
Empagliflozīns 25 mg	2333	2271	2276	2173	1932	1424	1202	775	168

Salīdzinot ar placebo grupu, empagliflozīna grupas pacienti bija izteikti zemāks kardiovaskulāro cēloņu izraisītais nāves risks (izredžu attiecība 0,62; 95% TI 0,49–0,77;  $P < 0,001$ ) (skat 2. attēlu).

Empagliflozīna terapijas grupā konstatēja arī statistiski ticami zemāku jebkura cēloņa izraisītu nāves risku (izredžu attiecība 0,68, 95% TI 0,57–0,82,  $P < 0,001$ ) (skat. 3. attēlu) un izteikti zemāku hospitalizācijas risku sirds mazspējas dēļ (izredžu attiecība 0,65, 95% TI 0,50–0,85;  $P = 0,002$ ).

Netika konstatētas statistiski ticamas starpgrupu atšķirības miokarda infarkta un insultra notikumos. Miokarda infarktu konstatēja 4,8% pacientu empagliflozīna grupā un 5,4% placebo grupā, savukārt insultu – 3,5% pacientu empagliflozīna un 3,0% pacientu placebo grupās.

Analizējot primāros un sekundāros gala notikumus, izredžu attiecības, salīdzinot 10 mg empagliflozīna terapijas grupu ar placebo un 25 mg empagliflozīna terapijas grupu ar placebo, bija identiskas kopējā analizē, respektīvi – primārajam notikumam 0,85 (95% TI 0,72 – 1,01;  $P = 0,07$ ) 10 mg empagliflozīna devas grupā attiecībā pret placebo un 0,86 (95% TI 0,73 – 1,02;  $P = 0,09$ ) 25 mg empagliflozīna devas gadījumā attiecībā pret placebo.

### Glikēmijas kontrole

Pēc 12 pētījuma nedēļām, kuru laikā hipoglikēmizējošā terapija netika mainīta, pielāgotā vidējā glikētā hemoglobīna atšķirība starp pacientiem, kas saņēma 10 mg empagliflozīnu, un tiem, kas saņēma placebo, bija -0,54 procentpunktu (95% ticamības intervāls -0,58 līdz -0,49) un -0,60 procentpunktu (95% ticamības intervāls

-0,64 līdz -0,55) ar 25 mg empagliflozīna devu. 94. nedēļā pielāgotā vidējā glikētā hemoglobīna atšķirība starp pacientiem, kas saņēma 10 mg empagliflozīnu, un tiem, kas saņēma placebo, bija -0,42 procentpunktu (95% ticamības intervāls -0,48 līdz -0,36), savukārt -0,47 procentpunktu (95% ticamības intervāls -0,54 līdz -0,41) ar 25 mg empagliflozīna devu.

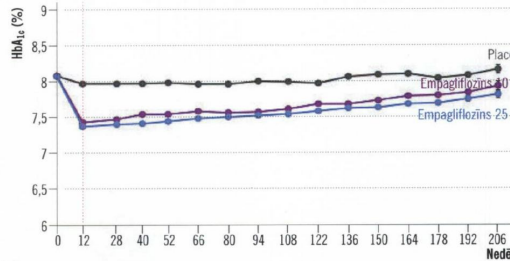
206. nedēļā atšķirība starp pacientiem, kas saņēma 10 mg empagliflozīna, un placebo grupas pacientiem bija -0,24 procentpunktu (95% ticamības intervāls -0,40 līdz -0,08) un -0,36 procentpunktu (95% ticamības intervāls -0,51 līdz -0,20) starp placebo un 25 mg empagliflozīna grupu (skat. 4. tēlu).

### Kardiovaskulārie notikumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (apakšgrupas analīze pacientiem ar izmainītu nieru funkciju)

EMPA-REG-OUTCOME pētījumā tika analizēta arī kardiovaskulāro notikumu sa-

### 4. attēls | Vidējais glikētā hemoglobīna līmenis trijās pētījuma grupās atkārtotos mērījumos

#### HbA<sub>1c</sub>



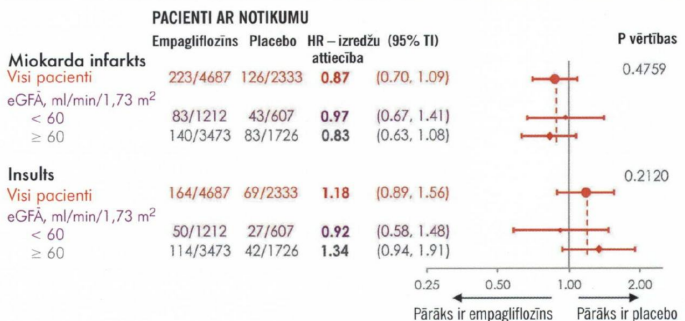
Pacientu skaits	2294	2272	2188	2133	2113	2063	2008	1967	1741	1456	1241	1109	962	705	420	151
Placebo	2296	2272	2218	2150	2155	2108	2072	2058	1805	1520	1297	1164	1006	749	488	170
Empagliflozīns 10 mg	2296	2280	2212	2152	2150	2115	2080	2044	1842	1540	1327	1190	1043	795	498	195

stopamība pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, respektīvi, ar GFā < 60 ml/min. Rezultāti apstiprināja, ka empagliflozīns efektīvi samazina kardiovaskulāro nāvi, visu iemeslu nāvi un hospitalizāciju sirds mazspējas dēļ – arī pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

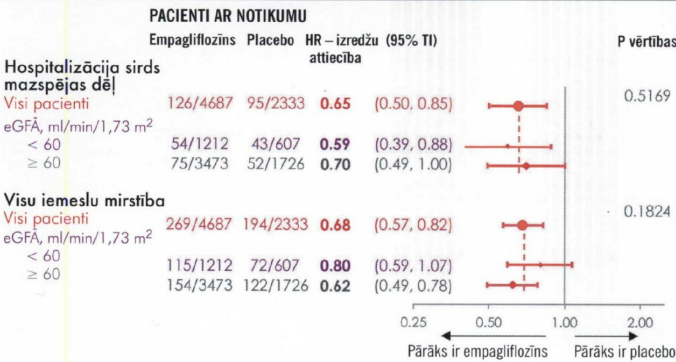
### Kardiovaskulārā riska faktori

Pētījuma laikā empagliflozīna terapijas grupā salīdzinājumā ar placebo konstatēja nelielu svāra, jostas daļas apkārtmēra, urīnskābes līmeņa samazinājumu, kā arī sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena samazinājumu bez sirds darbības frekvences palielināšanās un arī nelielu ZBL un ABL holesterīna līmeņu pieaugumu. Lielākā daļa placebo grupas pacientu pētījuma laikā saņēma papildus hipoglikēmizējošu terapiju (tostarp sulfonilurīnvielas grupas preparātus un insulīnu), antihipertensīvos medikamentus (ieskaitot diurētiskus līdzekļus) un antikoagulantus, savukārt pēta mo grupu starpā nebija atšķirības lipīdus pazeminošajā terapijā.

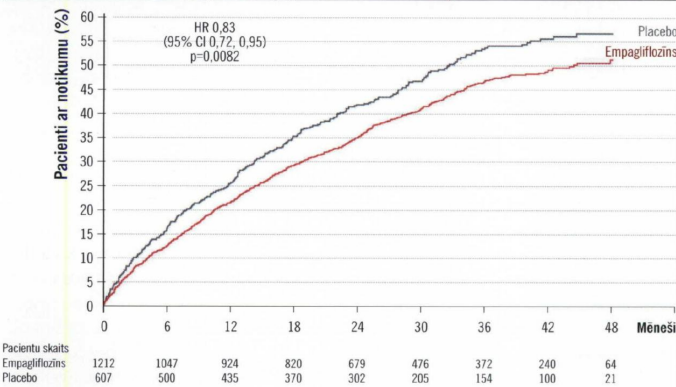
### 5. attēls | Miokarda infarkts un insults



6. attēls | Hospitalizācija sirds mazspējas dēļ un visu iemeslu mirstība



7. attēls | Visu iemeslu hospitalizācija pacientiem ar sākotnējo GFā < 60 ml/min



Drošums un nelabvēlīgi notikumi

Nelabvēlīgu notikumu, nopietnu nelabvēlīgu notikumu un notikumu, kuru dēļ bija jāpārtrauc pētījumā medikamenta lietoša-

na, sastopamība bija līdzīga gan empagliflozīna grupā, gan placebo grupā. Empagliflozīna terapijas grupā vairāk konstatēja ģenitālās infekcijas. Dokumentētas hipoglikē-

Literatūra

1. IDF Diabetes Atlas 6th Edition 2014 <http://www.idf.org/diabetesatlas>
2. Centers for Disease Control and Prevention 2011.
3. Slimību profilakses un kontroles centrs, veselības aprūpes statistika, statistikas diensts par 2014. gadu: <http://www.spkc.gov.lv/veselibas-grupes-statistika/>
4. Seshasai et al. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *N Engl J Med* 2011;364: 829-41.
5. Wright EM, Loo DD, Panayotova-Heiermann M et al. 'Active' sugar transport in eukaryotes. *J Exp Biol* 1994; 196: 197-212.
6. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med* 2007; 261: 32-43.
7. Bianchi L, Diez-Sampedro A. A single amino acid change converts the sugar sensor SGLT3 into a sugar transporter. *PLoS One* 2010; 5: e10241.
8. Häring 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: 3396-404.
9. 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: 1650-9.
10. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled

- trial. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 147-58.
11. Roden M, Weng J, Eilbracht J, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 208-19.
12. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 1815-23.
13. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015 June 4 (Epub ahead of print).
14. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015; 38: 420-8.
15. Barnett AH, Mittal A, Marassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetic treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 36984.
16. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 28.
17. Cardoso CR, Ferreira MT, Leite NC, Salles GF. Prognostic

mijas, akūta nieru mazspēja, diabētiskā ketoacidoze, tromboembolijas, kaulu lūzumi un hipovolemijas sastopamība statistiski ticami neatšķīrās abās pētījuma grupās. Urosepse tika konstatēta 0,4% empagliflozīna grupas pacientu un 0,1% placebo grupas pacientu, nekonektēja ticamu atšķirību kopējā urīnceļu infekciju, komplikētu urīntrakta infekciju un pielonefrīta sastopamības gadījumu skaitā. Netika konstatētas nekādas elektrolītu izmaiņas abās pētījuma grupās. Empagliflozīna grupā konstatēja lielāku hematokrīta līmeni, salīdzinot ar placebo grupu (vidējās izmaiņas no pamatlīmeņa 4,8 ± 5,5% 10 mg empagliflozīna grupā, 5,0 ± 5,3% 25 mg empagliflozīna grupā un 0,9 ± 4,7% placebo grupā).

Secinājumi

2. tipa cukura diabēta pacientiem ar augstu kardiovaskulāru risku, empagliflozīna terapijas grupā bija izteikti mazāks primāro kardiovaskulāru gala notikumu, kā arī jebkura cēloņa izraisītas nāves risks salīdzinājumā ar placebo grupas pacientiem, ordinējot medikamentu papildus standarterapijai.

Empagliflozīns samazināja kopējo primāro gala notikumu risku (kardiovaskulāra nāve, nefatāls miokarda infarkts un nefatāls insults) par 14%, kardiovaskulāras nāves risku par 38%, hospitalizāciju sirds mazspējas dēļ par 35% un visu iemeslu mirstības risku par 32%.

EMPA-REG-OUTCOME pētījums apstiprina empagliflozīna ilgtermiņa efektivitāti un drošumu un sniedz stingrus pierādījumus par kardiovaskulārā riska mazināšanu 2. tipa cukura diabēta pacientiem.

18. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. Jardiance (empagliflozin) tablets; prescribing information (<http://biddocs.boehringer-ingelheim.com/BWebAccess/ViewServlet.do?docId=renetnl&folderPath=/Prescribing-Information/Pls/Jardiance/Jardiance.pdf>)
19. Zimman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 102.
20. Koro CE et al. Antidiabetic medication use and prevalence of chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes mellitus in the US. *Clin Ther* 2009;53:S11-21
21. Meeuwisse GW. Glucose-galactose malabsorption. *Studies on renal glucosuria. Helv Paediatr Acta* 1970; 25: 13-24.
22. Turk E, Zabel B, Mundlos S, Dyer J, Wright EM. Glucose/galactose malabsorption caused by a defect in the Na+/glucose cotransporter. *Nature* 1991; 350: 354-356.
23. Zhou L, Cryan EV, D'Andrea MR, Belkouski S, Conway BR, Demarest KT. Human cardiomyocytes express high level of Na+/glucose cotransporter 1 (SGLT1). *J Cell Biochem* 2003; 90: 339-346.
24. R. Gempeler L, Thomas et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose transporter-2 inhibitor: characterisation and comparison with others SGLT2 inhibitors. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012; 14: 83-90.