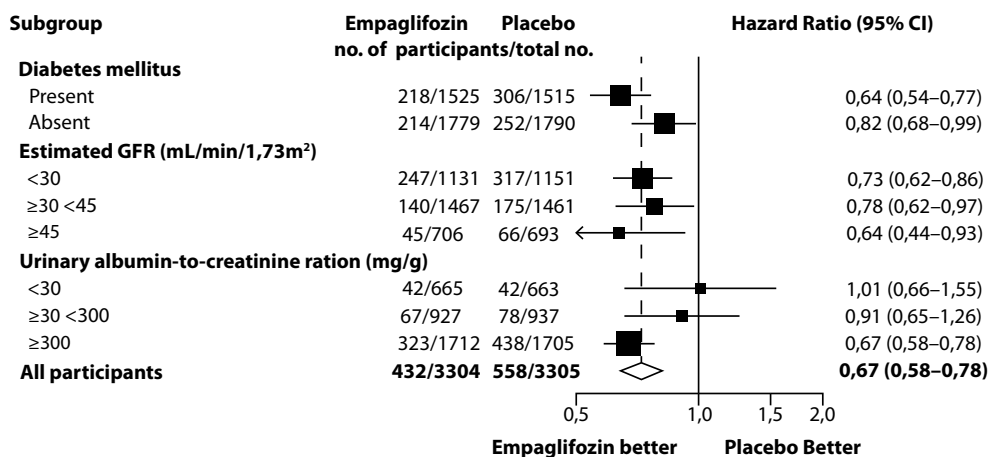


Obr. 2. Studie EMPA-KIDNEY. Převzato z Herrington WG. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023 Jan 12;388(2):117-127



skupiny nemocných, například pouze pacienti s diabetem nebo pacienti s vysokou proteinurií. EMPA-KIDNEY zahrnuje velmi heterogenní soubor osob s CKD tak, jak ho známe z běžné klinické praxe, a doplnila tím mezery v dostupných důkazech (4). Data pro použití gliflozinů v indikaci chronického onemocnění ledvin (CKD) byla dosud k dispozici jenom pro dapagliflozin ze studie DAPA-CKD a kanagliflozin ze studie CREDENCE.

Studie EMPA-KIDNEY, zahrnovala osoby s DM či bez něj a s CKD v riziku progresu. Vstupní kritéria zahrnovala eGFR v rozmezí 20–45 ml/min/1,73 m², resp. eGFR v rozmezí 45–90 ml/min/1,73 m², se současným ACR nad 200 mg/g. Randomizováno bylo celkem 6609 nemocných v průměrném věku 63,8 roku, 33,2 procenta tvořily ženy a diabetes nemělo 54,0 procenta. Průměrná výchozí eGFR byla 37,3 ml/min/1,73 m² a eGFR pod 30 ml/min/1,73 m² se týkala 34,5 procenta souboru. Medián ACR dosáhl 329 mg/g a ACR 300 mg/g nebo méně mělo 48,3 procenta osob. Primárním sledovaným parametrem byl kompozitní úmrtí z kardiovaskulárních příčin a progresu renálního onemocnění (progrese do konečného stadia onemocnění, setrvalý pokles eGFR o více než 10 ml/min/1,73 m² nebo alespoň 40% snížení oproti výchozí hodnotě a úmrtí z renálních příčin). Studie byla předčasně ukončena pro jasné dosažení superiority empagliflozinu oproti placebu, celkem do té doby proběhlo 624 událostí primárního sledovaného parametru. Medián sledování přesto dosáhl 2,0 roku, během kterých došlo k událostem primárního sledovaného parametru u 13,1 vs. 16,9 procenta pacientů (hazard ratio [HR] 0,72; 95% CI 0,64–0,82; p < 0,001). Výsledky byly konzistentní bez ohledu na přítomnost diabetu a napříč všemi podskupinami rozdělenými dle výchozí eGFR (Obr. 2).

Empagliflozin byl účinný i u pacientů s velmi nízkou mírou glomerulární filtrace, zahrnujících nemocné s eGFR až k 20 ml/min/1,73 m². Skupina s vyšším ACR ale zaznamenala určitý trend vyšší účinnosti oproti pacientům s nižším ACR. Pacienti léčení empagliflozinem byli méně často hospitalizováni z jakékoli příčiny (HR 0,86; 95% CI 0,78–0,95; p = 0,003) a statisticky významné bylo snížení rizika progresu onemocnění ledvin (HR 0,71; 95% CI 0,62–0,81) a kompozitního cíle konečného stadia selhání ledvin a úmrtí z kardiovaskulárních příčin (HR 0,73; 95% CI 0,59–0,89). Kardiovaskulární a celková mortalita statisticky rozdílná nebyla, stejně jako kompozitní cíl hospitalizace pro srdeční selhání a úmrtí z kardiovaskulárních příčin.

Limitací předchozí studie DAPA-CKD bylo, že přinesla jen omezená data o působení dapagliflozinu při eGFR pod 30 ml/min/1,73 m². Důležitou

předností studie EMPA-KIDNEY naopak je, že byla naplánována tak, aby zahrnuje široce definovanou kohortu pacientů s CKD různých etiologií, a to včetně dostatečného počtu nemocných s pokročilým onemocněním, pacientů bez diabetu a pacientů s různou mírou albuminurie. Zpomalení progresu CKD do dialýzy nebo transplantace ledvin je klinicky velmi významné. Glifloziny přispívají k prodloužení období, kdy pacienti ještě fungují vlastní ledviny.

Diabetes mellitus a nová inkretinová léčba: duální receptorový agonista GLP-1 a GIP

Jednou z nejočekávanějších událostí v rámci kongresu ADA v roce 2022 byla prezentace výsledků studie SURMOUNT 1, první ukončené studie obezitologického programu tirzepatidu (5). Tirzepatid je duální GLP1/GIP-receptorový agonista, který kombinuje efekty GLP1- i GIP-stimulace. Zvyšuje sekreci inzulínu, snižuje sekreci glukagonu, rovněž výrazně tlumí příjem potravy a snižuje hmotnost. Za zmínku stojí i zvýšení inzulínové senzitivity adipocytů a stimulace jejich kapacity k ukládání triglyceridů.

Jeho efektivita již byla dříve prokázána ve studiích SURPASS u pacientů s diabetes mellitus 2. typu, v nichž výrazně zlepšoval kompenzaci (s dosud největší účinností z dostupných neinzulinových antidiabetik). V tomto programu klinických studií SURPASS 1–5 byl podáván v dávkách 5–15 mg/týden u pacientů s DM 2. typu a vedl k poklesu HbA1c o 1,24–2,58 % dle DCCT a tělesné hmotnosti o 5,4–11,7 kg. Hodnoty HbA1c < 39 mmol/mol dosáhlo při jeho podávání 23–62 % pacientů s DM 2. typu, přičemž u 21–68 % došlo k poklesu tělesné hmotnosti nejméně o 10 %. Metaanalýza studií programu SURPASS potvrdila také pozitivní změny v hodnotách krevních lipidů, zejména signifikantně snížil koncentrace triglyceridů, LDL cholesterolu a VLDL cholesterolu.

Studie SURMOUNT-1 srovnávala tirzepatid a placebo u osob s nadváhou či obezitou. Do studie bylo zařazeno více než 2500 pacientů bez diabetu či s prediabetem, kteří byli randomizováni k podávání 5–10 a 15 mg 1x týdně po dobu 72 týdnů. V této studii byl průměrný BMI 38 kg/m², asi 3 % pacientů mělo anamnézu kardiovaskulárních komplikací, hmotnost pacientů po ukončení studie klesla v placebové skupině o cca 3 %, ale ve skupině léčené tirzepatidem došlo k poklesu o 15–21 % dle dávky. Ve skupině s léčbou tirzepatidem dosáhlo minimálně 5% hmotnostního úbytku 85–91 % osob, zatímco ve skupině s placebem 35 % osob. Snížení