Empagliflozin yüksek KV riske sahip tip 2 diyabeti bulunan olgularda, KV ölüm, KY hospitalizasyon ve tüm nedenli ölümleri azaltmaktadır..

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Doç. Dr. Hakan Altay

Tip II diabetes mellitus (DM) ve kardiyovasküler (KV) hastalık birlikteliğinin ölüm riskini artırdığı uzun zamandır bilinmesine rağmen bu çalışmaya kadar glukoz düşürücü ilaçlar ile hem KV olaylarda hem de ölümde kayda değer bir azalma sağlanamamış ve hatta KV istenmeyen olayların artışına neden olduklarına dair şüpheler oluşmuştur.

Empagliflozin, böbrek proksimal tübülde glükozun %90'ının geri emiliminden sorumlu olan enzim olan sodium gkukoz co transporter 2'yi selektif olarak inhibe ederek glukozun böbrekten atılmasına neden olan bir anti-diyabetik ilaçdır. Empagliflozin HbA1c'de düşüş sağlarken, kilo azalmasına da neden olmaktadır. Ayrıca natriuretik etki göstererek kan basıncında da azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. EMPAREG OUTCOME çalışması, empagliflozin 10 ve 25 mg dozlarının tip II DM ve KV hastalığı olan hastalarda standard tedaviye eklendiğinde KV ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü (MI) ve inmeye olan etkisini araştıran çok merkezli, randomize bir çalışmadır. Glomerular filtrasyon hızı (GFR) < 30 ml/dak olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Diğer sonlanım noktaları arasında kararsız anjina nedenli hospitalizasyon, kalp yetersizliği (KY) nedeni ile hospitalizasyon ve herhangi nedenli ölüm bulunmaktaydı. 3.1 yılın sonunda empagliflozin primer sonlanım noktasında %14'lük relative risk (RR) azalması sağlamıştır (non-inferiorite için p<0,001, superiorite için p=0,04). Primer sonlanım noktasının bileşenleri tek tek incelendiğinde esas azalmanın KV ölümlerdeki azalmaya bağlı olduğu görülmektedir (RR azalması %38, p<0,0001). Ölümcül olmayan MI ve inmede anlamlı bir azalma görülmemiştir. Diğer sonlanım noktalarına bakıldığında kararsız anjinaya bağlı hospitalizasyonda fark görülmezken, herhangi bir nedene bağlı ölümde empaglifozin lehine %32'lik RR azalması (p<0,0001) ve KY nedenli hospitalizasyonda da %35'lik azalma sağlamıştır (p=0,0017). Empaglifozin 10 ve 25 mg dozları arasında önemli bir fark gözlenmemiştir. Plasebodan farklı olarak empagliflozin ile tek öne çıkan yan etki genital enfeksiyon olmuştur. (%1.8 vs %6,4).
Bu çalışma bire bir KY hastalarında empaglifozinin etkilerinin araştırıldığı bir çalışma değildir. Bu çalışmada % 10 hastada bazalde KY mevcut idi. Bazalde KY olan bu hastalara empaglifozinin etkisinin bakıldığı subgroup analizlerde KV ölümde %29'luk RR azalması olduğu görülmektedir. Empaglifozinin KV ölümdeki ve KY hospitalizasyonu üzerindeki etkileri metabolik etkilerine bağlamak mümkün değildir. Çünkü empaglifozinden daha fazla HbA1c düşüşü yapan ilaçlarda bu etki görülmemiştir. Bu etkiler muhtemelen empagliflozinin sistolik kan basıncında ortalama 4 mmHg ve diyastolik kan basıncında 1.5 mmHg'lık azalma sağlamasına da bağlı değildir. Çünkü inmede bir azalma gösterilememiştir. Büyük bir olasılıkla KV ölümde ve KY nedenli hospitalizasyondaki azalma empagliflozinin sol ventrikül dolum basıncında yarattığı azalmaya bağlıdır.

Bu çalışmayı baz alarak FDA 2 Aralık 2016'da Empagliflozinin tip II DM ve KV hastalığı olan hastalarda KV ölüm riskini azaltmak için kullanımını onayladı. Ayrıca ESC 2016 KY kılavuzu, KY gelişmesini önlemek ve geciktirmek ve hayatı uzatmak için tip II DM hastalarında sınıf IIa olarak empagliflozini önermektedir.