

Kliinilise uuringu EMPA-REG OUTCOME® tulemuste värske analüüsi kohaselt vähendab empaglifloosiin 2. tüüpi diabeedi ja diagnoositud kardiovaskulaarse haigusega täiskasvanutel esmase ja korduva kardiovaskulaarse sündmuse esinemise riski

- Ajakirjas Lancet Diabetes & Endocrinology avaldatud uute andmete kohaselt vähendas empaglifloosiin 2. tüüpi diabeedi ja diagnoositud kardiovaskulaarse haigusega täiskasvanutel platseebokontrollrühmaga võrreldes kõikide kardiovaskulaarsete sündmuste (esmaste ja korduvate sündmuste summa) esinemise riski. Kardiovaskulaarsete sündmuste hulka arvasi 3P-MACE-sündmuse (surмага mittelõppenud müokardiinfarkt, surмага mittelõppenud insult või kardiovaskulaarne surm) esinemine, südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimine ja mis tahes põhjusel hospitaliseerimine.
- Korduvate kardiovaskulaarsete sündmuste esinemine 2. tüüpi diabeediga täiskasvanutel põhjustab märkimisväärset kliinilist ja sotsiaal-majanduslikku koormust¹. Esmaste ja korduvate sündmuste hindamine võimaldab teha kindlaks kardiovaskulaarsete sündmuste üldkoormuse.

Ingelheim (Saksamaa) ja Indianapolis (USA), 18. november 2020 – Empaglifloosiin vähendas võrdluses platseeboga 2. tüüpi diabeedi ja diagnoositud kardiovaskulaarse haigusega täiskasvanutel kõikide kardiovaskulaarsete sündmuste (esmaste ja korduvate sündmuste summa) esinemise riski, kusjuures mõlema uuringurühma patsientidele rakendati kõrgemaid ravistandardeid. Empaglifloosiini toime tehti kindlaks kliinilise uuringu EMPA-REG OUTCOME® kolme aasta tulemuste värske *post-hoc*-analüüsiga. Firmade Boehringer Ingelheim ja Eli Lilly and Company esitatud info avaldati ajakirjas Lancet Diabetes & Endocrinology².

Analüüsi juhtiva autori, Texase ülikooli Southwesterni meditsiinikeskuse professori Darren McGuire sõnul esineb 2. tüüpi diabeedi ja diagnoositud aterosklerootilise kardiovaskulaarse haigusega inimestel suurenenud risk kardiovaskulaarsete komplikatsioonide tekkeks, mille tõttu tuleb korduvalt haiglasse pöörduda ning mis kujutavad endast olulist koormust patsientide elukvaliteedile ja tervishoiusüsteemidele. Kuigi sagedamini analüüsitakse kliinilistes uuringutes esmaseid sündmusi, peegeldab kasu toovate ravimeetodite kogumõju paremini see, kui võtta arvesse kõik hospitaliseerimised. Kõnealused uued leiud aitavad paremini mõista empaglifloosiini pikaajase kasutamise mõju täiskasvanutele, kellel võivad tekkida korduvad kardiovaskulaarsed sündmused.

Varem oli teedrajavast kliinilisest uuringust EMPA-REG OUTCOME® ilmnenu, et empaglifloosiin vähendas 2. tüüpi diabeedi ja diagnoositud kardiovaskulaarse haigusega täiskasvanutel 3P-MACE-sündmuste esinemise suhtelist riski 14% ja kardiovaskulaarse surma suhtelist riski 38%³.

Uuringu tulemuste uus analüüs näitas, et standardravile lisatuna vähendas empaglifloosiin platseeboga võrreldes järgmiste nii esmaste kui ka korduvate sündmuste esinemise suhtelist riski²:

- 3P-MACE-sündmuste risk vähenes 22%;
- südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimine 42%;

- mis tahes põhjusel hospitaliseerimine 17%;
- surmaga lõppenud või mittelõppenud müokardiinfarkti risk kahanes 21%;
- koronaarhaiguse juhtumite (müokardiinfarkt ja koronaararterite revaskulariseerimine) risk vähenes 20%.

Boehringer Ingelheimi asepresident ja kardiometaboolse meditsiini suuna juht Waheed Jamal märkis, et senisele tõendusele, mis on näidanud empaglifloosiini kardiovaskulaarset ja mis tahes põhjusel suremust vähendavat mõju, on lisandunud uus info, et ravim vähendab ka hospitaliseerimiste arvu ja ateroskleroosiga seotud tüsistusi 2. tüüpi diabeedi ja diagnoositud kardiovaskulaarse haigusega täiskasvanud patsientidel.

Lilly asepresidendi Jeff Emmicki sõnul jätkavad Boehringer Ingelheim ja Lilly uuringuid, et selgitada, kuidas empaglifloosiin saaks parandada 2. tüüpi diabeedi ja südamehaigusega patsientide tervisetulemeid ja täita lünkasid nende ravis. Peatselt ollakse avaldamas uusi tulemusi ühisesse EMPOWER-programmi kuuluvate uuringute kohta. EMPOWER on üks suurematest SGLT2 inhibiitorite kardiovaskulaarsete uuringute kliinilistest programmidest, millesse kaasatakse üleilmselt rohkem kui 377 000 täiskasvanud uuritavat.

Kliiniline uuring EMPA-REG OUTCOME® (NCT01131676)

EMPA-REG OUTCOME® oli topeltpime, platseebokontrollrühmaga ja pika kestusega mitmekeskuseline juhuslikustatud kliiniline uuring, milles osales 42 riigist üle 7000 patsiendi, kellel esines 2. tüüpi diabeet ja oli diagnoositud südamehaigus³.

Uuringus hinnati empaglifloosiini (10 mg või 25 mg üks kord päevas) toimet võrdluses platseeboga, kusjuures mõlemad olid lisatud uuritavate standardravile. Standardravi hulka kuulusid glükoosisaldust vähendavad ravimid ning kardiovaskulaarsed ravimid, sh hüpertensiooni ja hüperkolesteroleemia vastased preparaadid. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli aeg kardiovaskulaarse surma, surmaga mittelõppenud müokardiinfarkti või surmaga mittelõppenud insuldi tekkimiseni. Empaglifloosiini ohutusprofiil sarnanes varasemates uuringutes esinenuga.

Uuringute programm EMPOWER

Boehringer Ingelheim ja Lilly arendavad programmi EMPOWER, mille raames uuritakse empaglifloosiini mõju olulistele kardiovaskulaarsetele ja renaalsetele tulemitele südame-neeru-ainevahetushäiretega seisundite korral. Südame-neeru-ainevahetushäiretega seisundid on üleilmne juhtiv surmapõhjus ja nende tõttu sureb igal aastal kuni 20 miljonit inimest⁴.

Boehringer Ingelheim ja Lilly viivad ellu programmi EMPOWER, et saada uusi teadmisi kõnealuste omavahel seotud füsioloogiliste süsteemide kohta ning luua ravimeetodeid, mis ühendatult parandaks korruga mitme elundi seisundit. Programmi kuulub üheksa kliinilist uuringut ja kaks tegelikust kliinilisest praktikast lähtuva tõenduse uuringut, millesse kokkuvõttes kaasatakse üle maailma enam kui 377 000 täiskasvanud uuritavat. Tegu on ühega kõige suurematest ja mitmekülgsematest SGLT2 inhibiitorite kliinilise uurimise programmidest.

Programmi kuuluvad järgmised uuringud:

- EMPEROR-reduced – langenud väljutusfraktsiooniga kroonilist südamepuudulikkust põdevate täiskasvanute uuring, et kahandada kardiovaskulaarse surma või südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimise riski⁵;
- EMPEROR-preserved – säilinud normaalse väljutusfraktsiooniga kroonilist südamepuudulikkust põdevate täiskasvanute uuring, et kahandada kardiovaskulaarse surma või südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimise riski⁶;
- EMPULSE – ägeda südamepuudulikkusega hospitaliseeritud ja stabiilsesse seisundisse viidud täiskasvanute uuring, et parandada kliiniliselt hinnatud ja patsiendi esitatud tervisetulemit⁷;
- EMPACT-MI – mis tahes põhjusel suremuse ja südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiste hindamise uuring 2. tüüpi diabeedi või ilma selle haiguseta täiskasvanutel, kellel on olnud müokardiinfarkt, et ennetada südamepuudulikkuse tekkimist ja parandada tervisetulemit⁸;
- EMPA-KIDNEY – diagnoositud kroonilise neeruhaigusega täiskasvanud patsientide uuring, et vähendada neeruhaiguse progresseerumist ja kardiovaskulaarse surma esinemist⁹;
- EMPERIAL-reduced – vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilist südamepuudulikkust põdevate täiskasvanute uuring, et hinnata nende funktsionaalset võimekust ja patsiendi esitatud tervisetulemit¹⁰;
- EMPERIAL-preserved – säilinud väljutusfraktsiooniga kroonilist südamepuudulikkust põdevate täiskasvanute uuring, et hinnata nende funktsionaalset võimekust ja patsiendi esitatud tervisetulemit¹¹;
- EMPA-REG OUTCOME® – 2. tüüpi diabeedi ja diagnoositud kardiovaskulaarse haigusega täiskasvanute uuring, et vähendada oluliste kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude (sh kardiovaskulaarse surma) esinemise riski³;
- EMPRISE – kaks sekkumiseta uuringut (USA ning Euroopa Liit ja Aasia) empaglifloosiini tõhususe, ohutuse, tervishoiu kasutamise ja ravi maksumuse kohta kliinilises tavapraktikas 2. tüüpi diabeediga täiskasvanutel, kellel esineb mis tahes kardiovaskulaarse tüsistuse risk^{12, 13}.

2. tüüpi diabeet ja kardiovaskulaarsed haigused

Diabeet on krooniline seisund, mille korral organismis ei toodeta või ei kasutata insuliini õigel viisil ¹⁴. Diabeet esineb maailmas rohkem kui 463 miljonil inimesel, kusjuures hinnanguliselt on neist 232 miljonil haigus diagnoosimata¹⁴. Prognooside kohaselt suureneb 2045. aastaks diabeediga inimeste arv kogu maailmas 700 miljonini¹⁴.

Levinuim diabeedi vorm on 2. tüüpi diabeet¹⁴. Niisugused diabeediga seotud komplikatsioonid nagu suurenenud veresuhkru sisaldus, kõrge vererõhk ja rasvumine toovad diabeedi ühe peakomplikatsioonina kaasa kardiovaskulaarse

haiguse, mis on juhtiv diabeediga seotud surma põhjus¹⁵. Maailmas sureb iga teine 2. tüüpi diabeedi haige kardiovaskulaarse sündmuse tõttu¹⁶.

Südame-neeru-ainevahetushäiretega seisundid

Boehringer Ingelheimi ja Lilly tegevus liigub südame-neeru-ainevahetushäiretega seisundite ravi muutmise poole. Südame-neeru-ainevahetushäiretega seisundid on omavahel seotud haiguste rühm, mis mõjutab maailmas rohkem kui üht miljardit inimest ja on juhtiv surmapõhjus^{17, 18}.

Kardiovaskulaarse süsteemi ja neerude talitlus ning ainevahetus on omavahel seotud ning nendega seotud haigustel on hulk ühiseid riskitegureid ja patoloogilisi protsesse. Ühe süsteemi düsfunktsioon võib käivitada häire teises ja seeläbi tuua kaasa üksteisega seotud haiguste progresseerumise. Nii toimub see 2. tüüpi diabeedi, kardiovaskulaarse haiguse, südamepuudulikkuse ja neeruhaiguse puhul, mis omakorda suurendab kardiovaskulaarse surma riski. Samas võib ühe süsteemi paranemine kaasa tuua positiivse mõju teistele süsteemidele^{19, 20}.

Boehringer Ingelheimi ja Lilly tegevuse eesmärk on teadusuuringute ja ravimeetodite arendamise kaudu toetada inimeste tervist, taastades kardiovaskulaarse süsteemi, neerude ja ainevahetuse omavahel seotud talitluse tasakaalu ning vähendades raskete komplikatsioonide tekkimise riski. Oma tegevuses pühendutakse neile, kelle tervis on südame-neeru-ainevahetushäirete tõttu kahjustunud. Boehringer Ingelheim ja Lilly jätkavad ressursse koondades multidistsiplinaarselt ravimeetodite arendamist, et täita lünki praegustes raviviisides.

Empaglifloosiin

Empaglifloosiin (tootenimi Jardiance®) on suu kaudu üks kord päevas manustatav väga selektiivne naatriumi-glükoosi kotransportija 2 (SGLT2) inhibiitor. See on esimene müügiloa saanud ravim, mis vähendab 2. tüüpi diabeedi ja diagnoositud südamehaigusega täiskasvanutel oluliselt kardiovaskulaarse surma riski ning mille vastavad andmed on ravimiinfos esitatud^{18, 19, 21}.

2. tüüpi diabeedi ja veresuhkru kõrge tasemega inimestel takistab empaglifloosiiniga SGLT2 pärssimine suhkru tagasiimendumist neerudes ning see toob kaasa suhkru suurenenud eritumise uriiniga. Lisaks takistab empaglifloosiin soola tagasiimendumist, mis suurendab soola eritumist organismist ja vähendab vedeliku mahtu veresoontes. Empaglifloosiin kutsus organismi suhkru, soola ja vee ainevahetuses esile muutused, mis võivad kaasa aidata kliinilises uuringus EMPA-REG OUTCOME® tuvastatud kardiovaskulaarsete surmade vähenemisele²⁰.

Kirjandus

1. Giorda C, Avogaro A, Maggini M, *et al.* Recurrence of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2008;31(11):2154–9.
2. McGuire DK, Zinman B, Inzucchi SE, *et al.* Effects of empagliflozin on first plus recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: Results from the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; [8(12):949-59].

3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, *et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28.
4. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* 2016;388(10053):1459–544.
5. Packer M, Anker SD, Butler J, *et al.* Cardiac and Renal Outcomes With Empagliflozin in Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020;383:1413–24.
6. ClinicalTrials.gov. EMPagliflozin outcome tRial in Patients With chrOnic hearT Failure With Preserved Ejection Fraction (EMPEROR-Preserved). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057951>. Accessed November 2020.
7. ClinicalTrials.gov. EMPagliflozin initiated in patients hospitalised for acUte heart faiLure (de novo or decompensated chronic HF) who have been StabilisEd (EMPULSE). Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04157751>. Accessed November 2020.
8. ClinicalTrials.gov. EMPACT-MI: A Study to Test Whether Empagliflozin Can Lower the Risk of Heart Failure and Death in People Who Had a Heart Attack (Myocardial Infarction). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04509674>. Accessed November 2020.
9. ClinicalTrials.gov. EMPA-KIDNEY (The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03594110>. Accessed November 2020.
10. ClinicalTrials.gov. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate the effect of 12 weeks treatment of once daily EMPagliflozin 10 mg compared with placebo on ExeRcise ability and heart failure symptoms, In patients with chronic HeArt FaiLure with reduced Ejection Fraction (HFReEF) (EMPERIAL – reduced). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03448419>. Accessed November 2020.
11. ClinicalTrials.gov. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate the effect of 12 weeks treatment of once daily EMPagliflozin 10 mg compared with placebo on ExeRcise ability and heart failure symptoms, in patients with chronic HeArt FaiLure with preserved Ejection Fraction (HFpEF) (EMPERIAL – preserved). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03448406>. Accessed November 2020.
12. Kim DJ, Sheu WH-H, Seino Y, *et al.* Cardiovascular Effectiveness and Safety of Empagliflozin in Routine Care in East Asia: Results from the EMPRISE study. Presented at IDF Congress 2019. 2-6 December 2019, Busan, Korea.
13. Paterno E, Pawar A, Franklin J, *et al.* Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care: a first analysis from the EMPagliflozin compaRative effectlveness and SafEty (EMPRISE) Trial. *Circulation* 2019;139:2822–30.
14. IDF Diabetes Atlas 9th Edition 2019. Available at: <https://diabetesatlas.org/en/>. Accessed November 2020
15. Raghavan S, Vassy JL, Ho YL, *et al.* Diabetes Mellitus–Related All-Cause and Cardiovascular Mortality in a National Cohort of Adults. *J Am Heart Assoc*

2019;8(4):e011295.

16. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, *et al.* Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17(83):1–19.

17. European Summary of Product Characteristics Jardiance®, approved May 2018. Data on file.

18. Jardiance® (empagliflozin) tablets U.S. Prescribing Information. Available at: <https://docs.boehringer-ingenelheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Jardiance/jardiance.pdf>. Accessed November 2020.

19. Jardiance® (empagliflozin) tablets Mexican Full Prescribing Information; approved August 2017.

20. Vallon V, Thompson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* 2017;60(2):215–25.

21. Jardiance® (empagliflozin) tablets. European Product Information; approved April 2020. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_en.pdf. Accessed November 2020.