

УДК 616.613-003.7: 615.038:615.035.1

П. БАЛАСУБРАМАНЯН<sup>1</sup>, К. ВАННЕР<sup>2</sup>, Ж. П. ФЕРРЕЙРА<sup>3,4</sup>, А. П. ОФСТАД<sup>5</sup>, А. ЕЛЗАЕССЕР<sup>6</sup>, Б. ЗІНМАН<sup>7</sup>, С. Е. ІНЗУЧЧІ<sup>8</sup><sup>1</sup>Ельський медичний коледж, Нью-Хейвен, США<sup>2</sup>Університетська клініка Вюрцбурга, Вюрцбург, Німеччина<sup>3</sup>Університет Лотарингії, Нансі, Франція;<sup>4</sup>Університет Порту, Порту, Португалія<sup>5</sup>Берінгер Інгельхайм Норвегія КС, Аскер, Норвегія<sup>6</sup>Берінгер Інгельхайм Фарма GmbH & Co KG, Інгельхайм, Німеччина<sup>7</sup>Дослідницький інститут Луненфельда-Таненбаума, лікарня Маунт-Сінай, Університет Торонто, Торонто, Канада<sup>8</sup>Ельський медичний коледж, Нью-Хейвен, США/

## Емпагліфлозин і зниження ризику нефролітазу: потенційно нова роль для інгібітора НЗКТГ-2?

### Резюме

Цукровий діабет є фактором ризику нефролітазу. Недавнє обсерваційне дослідження показало, що у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу використання інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2) було пов'язано з нижчим (на 49 %) ризиком нефролітазу порівняно з агоністами рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1).

**Мета:** ми вивчили зв'язок між нефролітазом та застосуванням інгібітора НЗКТГ-2 емпагліфлозину, використовуючи наявні дані рандомізованих клінічних досліджень.

**Методи:** ми об'єднали дані щодо 15 081 пацієнта із ЦД 2-го типу, рандомізованого до групи емпагліфлозину (n = 10 177) або плацебо (n = 4904) під час 20 випробувань фази I-IV, включаючи велике дослідження результатів для серцево-судинної системи EMPA-REG OUTCOME. Випадки утворення каменів у сечовивідних шляхах були зареєстровані за допомогою попередньо визначених термінів MedRA. Також було проведено аналіз чутливості з використанням вужчого визначення. Коефіцієнти частоти (КЧ) та 95 % ДІ були розраховані з використанням оцінки відносного ризику, стратифікованої за дослідженням.

**Результати:** середня експозиція до досліджуваного препарату становила 543 дні (плацебо) та 549 днів (емпагліфлозин); у 183 пацієнтів виникали випадки уролітазу під час подальшого спостереження (плацебо, 79; емпагліфлозин, 104), що відповідає річній частоті 1,01 проти 0,63 події/100 пацієнто-років у 2 відповідних групах. КЧ становив 0,64 (95 % ДІ, 0,48–0,86) на користь емпагліфлозину. Під час аналізу чутливості результати були подібними (КЧ, 0,62 (95 % ДІ, 0,45–0,85)).

**Висновок:** у порівнянні з плацебо терапія емпагліфлозином у пацієнтів із ЦД 2-го типу була пов'язана зі зниженням ризику утворення каменів у сечовивідних шляхах приблизно на 40 %. Базові механізми цього не встановлені, але можуть включати зміни літогенного профілю сечі. Спеціальні рандомізовані проспективні клінічні випробування є виправданими для підтвердження цих початкових спостережень у пацієнтів із ЦД 2-го типу та без нього.

**Ключові слова:** нефролітаз, інгібітори НЗКТГ-2, емпагліфлозин, діабет 2-го типу

Нефролітаз є значною проблемою, глобальна поширеність якої становить до 15 % [1]. Протягом останніх кількох десятиліть показники зростали, ймовірно, внаслідок змін у харчуванні та способі життя. Після виникнення нефролітазу частота рецидивів є високою: до 50 % пацієнтів відзначають другий епізод у майбутньому. Каміні в сечовивідних шляхах можуть негативно впливати на функцію нирок і пов'язані з підвищеним ризиком хронічного захворювання нирок. У Сполученому Королівстві розрахункові щорічні витрати можуть досягати 324 млн фунтів стерлінгів [2], а в Сполучених Штатах цей показник наближається до 10 млрд доларів США [3]. Як наслідок, зростає потреба в ефективних профілактичних стратегіях. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу є відомим фактором ризику нефролітазу. Хоча зв'язок між цими двома станами до кінця не пояснений, гіперурикемія та гіперурикозурія в інсулінорезистентних пацієнтів з метаболічним синдромом можуть відігравати ключову роль.

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2) — це новий клас глюкозознижувальних засобів, що продемонстрував значну користь для серцево-судинної системи та нирок у великих клінічних випробуваннях за участю пацієнтів із

ЦД 2-го типу, а також серцевою недостатністю та хронічним захворюванням нирок, незалежно від статусу діабету. Нещодавно в обсерваційному дослідженні за участю 24 290 осіб з ЦД 2-го типу, які отримували інгібітори НЗКТГ-2, Kristensen та співавт. повідомили про вражаюче відношення ризиків 0,51 (95 % ДІ, 0,37–0,71) для випадків нефролітазу, а також 0,68 (95 % ДІ, 0,48–0,97) для рецидивуючого нефролітазу в порівнянні з особами, які отримували агоністи рецепторів (АР) глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) [4]. Ці дані, хоча й несподівані, були повністю ретроспективними, а отже, ймовірно, були схильні до упередженості. Тому ми намагалися вивчити зв'язок між нирковокам'яною хворобою та застосуванням інгібіторів НЗКТГ-2, використовуючи наявні дані рандомізованих контрольованих клінічних випробувань з використанням одного з представників цього класу — емпагліфлозину.

### Методи

Загалом 15 081 пацієнт із 20 рандомізованих плацебо-контрольованих випробувань фаз I-IV, включаючи велике дослідження

наслідків для серцево-судинної системи EMPA-REG OUTCOME, було включено до цього аналізу. Об'єднані дані включали пацієнтів з ЦД 2-го типу, які отримували емплагліфлозину (у дозі 10 мг або

25 мг) (n = 10 177), або плацебо (n = 4904). Деталі та ідентифікатори ClinicalTrials.gov всіх включених досліджень були опубліковані раніше (див. Таблицю 1 у публікації Kinduryte Schorling та співавт.

**Таблиця 1.** Вихідні характеристики пацієнтів у групах лікування плацебо та емплагліфлозином за виникненням літіазу сечовивідних шляхів під час спостереження

Параметр	Виникнення літіазу сечовивідних шляхів		Відсутність літіазу сечовивідних шляхів	
	плацебо (n = 79)	об'єднані дози емплагліфлозину (n = 104)	плацебо (n = 4825)	об'єднані дози емплагліфлозину (n = 10 073)
Вік, роки, середнє значення (СВ)	59,5 (10,2)	59,6 (9,1)	60,6 (9,8)	60,3 (9,7)
<b>Вікова група, роки, n (%)</b>				
	57 (72,2)	75 (72,1)	3140 (65,1)	6564 (65,2)
65 до < 75	18 (22,8)	24 (23,1)	1359 (28,2)	2863 (28,4)
75 до < 85	4 (5,1)	5 (4,8)	314 (6,5)	625 (6,2)
≥85	0	0	12 (0,2)	21 (0,2)
Жіноча стать, n (%)	24 (30,4)	25 (24,0)	1761 (36,5)	3623 (36,0)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> , середнє значення (СВ)	31,54 (5,21)	30,97 (5,72)	30,36 (5,53)	30,47 (5,60)
<b>Вихідний ІМТ, кг/м<sup>2</sup>, n (%)</b>				
<25	8 (10,1)	19 (18,3)	799 (16,6)	1615 (16,0)
25 до < 30	24 (30,4)	26 (25,0)	1643 (34,1)	3370 (33,5)
30 до < 35	27 (34,2)	33 (31,7)	1398 (29,0)	2985 (29,6)
≥35	20 (25,3)	26 (25,0)	964 (20,0)	2064 (20,5)
Дані відсутні	0	0	21 (0,4)	39 (0,4)
<b>Раса, n (%)</b>				
Європеїдна	47 (59,5)	71 (68,3)	2997 (62,1)	6531 (64,8)
Монголоїдна	29 (36,7)	28 (26,9)	1318 (27,3)	2573 (25,5)
Негроїдна	3 (3,8)	5 (4,8)	276 (5,7)	507 (5,0)
Інша	0	0	51 (1,1)	101 (1,0)
Дані відсутні	0	0	183 (3,8)	361 (3,6)
<b>Регіон, n (%)</b>				
Європа	18 (22,8)	26 (25,0)	1803 (37,4)	3926 (39,0)
Азія	28 (35,4)	27 (26,0)	1392 (28,8)	2701 (26,8)
Північна Америка	25 (31,6)	32 (30,8)	1032 (21,4)	2187 (21,7)
Латинська Америка	6 (7,6)	16 (15,4)	468 (9,7)	992 (9,8)
Африка/Близький Схід	2 (2,5)	3 (2,9)	130 (2,7)	267 (2,7)
<b>Час з моменту встановлення діагнозу ЦД 2-го типу, n (%)</b>				
≤1 рік	5 (6,3)	7 (6,7)	254 (5,3)	609 (6,0)
1–5 років	16 (20,3)	22 (21,2)	1061 (22,0)	2194 (21,8)
Більше 5 років	58 (73,4)	75 (72,1)	3495 (72,4)	7239 (71,9)
Дані відсутні	0	0	15 (0,3)	31 (0,3)

Параметр	Виникнення літіазу сечовивідних шляхів		Відсутність літіазу сечовивідних шляхів	
	плацебо (n = 79)	об'єднані дози емплагліфлозину (n = 104)	плацебо (n = 4825)	об'єднані дози емплагліфлозину (n = 10 073)
рШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> , середнє значення (СВ)	74,6(19,6)	78,6 (20,6)	81,0(21,0)	82,4(20,2)
<b>Вихідна група рШКФ, мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, n (%)</b>				
≥90	22 (27,8)	34 (32,7)	1911 (39,6)	4143 (41,1)
60 до < 90	37 (46,8)	51 (49,0)	2086 (43,2)	4426 (43,9)
45 до < 60	13 (16,5)	11 (10,6)	506 (10,5)	992 (9,8)
30 до < 45	7 (8,9)	7 (6,7)	270 (5,6)	438 (4,3)
	0	1 (1,0)	52 (1,1)	70 (0,7)
Дані відсутні	0	0	0	4 (<0,1)
<b>Категорії співвідношення альбумін/креатинін, n (%)</b>				
Норма	49 (62,0)	58 (55,8)	3112 (64,5)	6693 (66,4)
Мікроальбумінурія	22 (27,8)	37 (35,6)	1234 (25,6)	2485 (24,7)
Макроальбумінурія	7 (8,9)	7 (6,7)	428 (8,9)	778 (7,7)
Дані відсутні	1 (1,3)	2 (1,9)	51 (1,1)	117 (1,2)
Артеріальна гіпертензія в анамнезі, n (%)	67 (84,8)	93 (89,4)	3887 (80,6)	7920 (78,6)
Літіаз сечовивідних шляхів в анамнезі, n (%)	0	1 (1,0)	3 (0,1)	5 (<0,1)
Вихідне застосування будь-яких діуретиків, n (%)	19 (24,1)	38 (36,5)	1641 (34,0)	3311 (32,9)
Вихідне застосування петльового діуретика, n (%)	3 (3,8)	9 (8,7)	485 (10,1)	900 (8,9)
Вихідне застосування протиподагричних засобів, n (%)	8 (10,1)	13 (12,5)	247 (5,1)	444 (4,4)
Вихідне застосування інсуліну, n (%)	31 (39,2)	48 (46,2)	1801 (37,3)	3462 (34,4)
Вихідне застосування сульфонілсечовини, n (%)	38 (48,1)	43 (41,3)	1478 (30,6)	2940 (29,2)

Примітки: ІМТ — індекс маси тіла; рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ЦД — цукровий діабет.

[5]). Ми фіксували випадки виникнення каменів у сечовивідних шляхах (уретролітаз) як небажані явища, використовуючи попередньо визначені терміни MedDRA: нефролітаз, ниркова колька, уретролітаз, конкремент у сечовому міхурі, конкремент у сечовивідних шляхах, конкремент в уретрі та нефрокальциноз (MedDRA версії M212). В рамках аналізу чутливості ми оцінили вужче визначення, виключаючи терміни ниркова колька та нефрокальциноз.

Для коригування відмінностей в експозиції до препарату фіксувалась частота та 95 % ДІ на 100 пацієнто-років за методом Клоппера-Пірсона. Для порівняння між емпагліфлозином і плацебо коефіцієнти частоти (КЧ) і 95 % ДІ були розраховані за методом Кохрана-Мантеля-Хензеля з використанням оцінки відносного ризику, стратифікованої за дослідженнями. КЧ та ДІ графічно представлено на діаграмі щодо загальної досліджуваної популяції.

Описова статистика (безперервні змінні як середнє значення та стандартне відхилення (СВ); категоріальні змінні як абсолютна та відносна частоти) вихідних даних пацієнтів із вперше діагностованою нирковокам'яною хворобою та без неї під час подальшого спостереження надається для кожної схеми лікування (плацебо або емпагліфлозин 10/25 мг).

## Результати

Медіана експозиції до досліджуваного препарату становила 543 дні (плацебо) та 549 днів (емпагліфлозин 10/25 мг); 46,5 % пацієнтів (n = 7020) брали участь у дослідженні EMPA-REG OUTCOME, де середня тривалість лікування становила 2,6 року. Вихідні характеристики учасників дослідження та клінічні особли-

вості пацієнтів із випадками нефролітазу/без них під час дослідження наведені в таблиці 1. Серед пацієнтів було більше осіб азіатського походження з діагностованою гіпертонією, які отримували протиподагричні препарати, тоді як застосування діуретиків було порівнянним. Загалом у 9 пацієнтів (3 у групі плацебо, 6 у групі емпагліфлозину 10/25 мг) були зареєстровані випадки ниркових каменів під час вихідного візиту, і лише у 1 з них спостерігався рецидив під час спостереження. Загалом у 183 пацієнтів під час подальшого спостереження (79 у групі плацебо, 104 в об'єднаній групі емпагліфлозину) спостерігалася частота випадків 1,01 проти 0,63 на 100 пацієнто-років у групах плацебо та емпагліфлозину відповідно (рис. 1). КЧ становив 0,64 (95 % ДІ, 0,48–0,86) на користь емпагліфлозину. Під час аналізу чутливості, після обмеження повідомлень про небажані явища згідно 5 характеристиками (нефролітаз, уретролітаз, конкремент у сечовому міхурі, конкремент у сечовивідних шляхах та конкремент в уретрі), результати були подібними (КЧ, емпагліфлозин проти плацебо 0,62 % ДІ, 0,45–0,85)].

## Висновок

Нещодавно опубліковані дані вказують на те, що терапія інгібіторами НЗКТГ-2 пов'язана зі зниженим ризиком нефролітазу, принаймні в порівнянні з терапією АР ГПП-1. Ми підтверджуємо ці результати у великому наборі даних, що охоплює понад 15 000 пацієнтів з ЦД 2-го типу, рандомізованих до групи емпагліфлозину або плацебо, як правило, на фоні різноманітних схем глюкозознижувальної терапії.

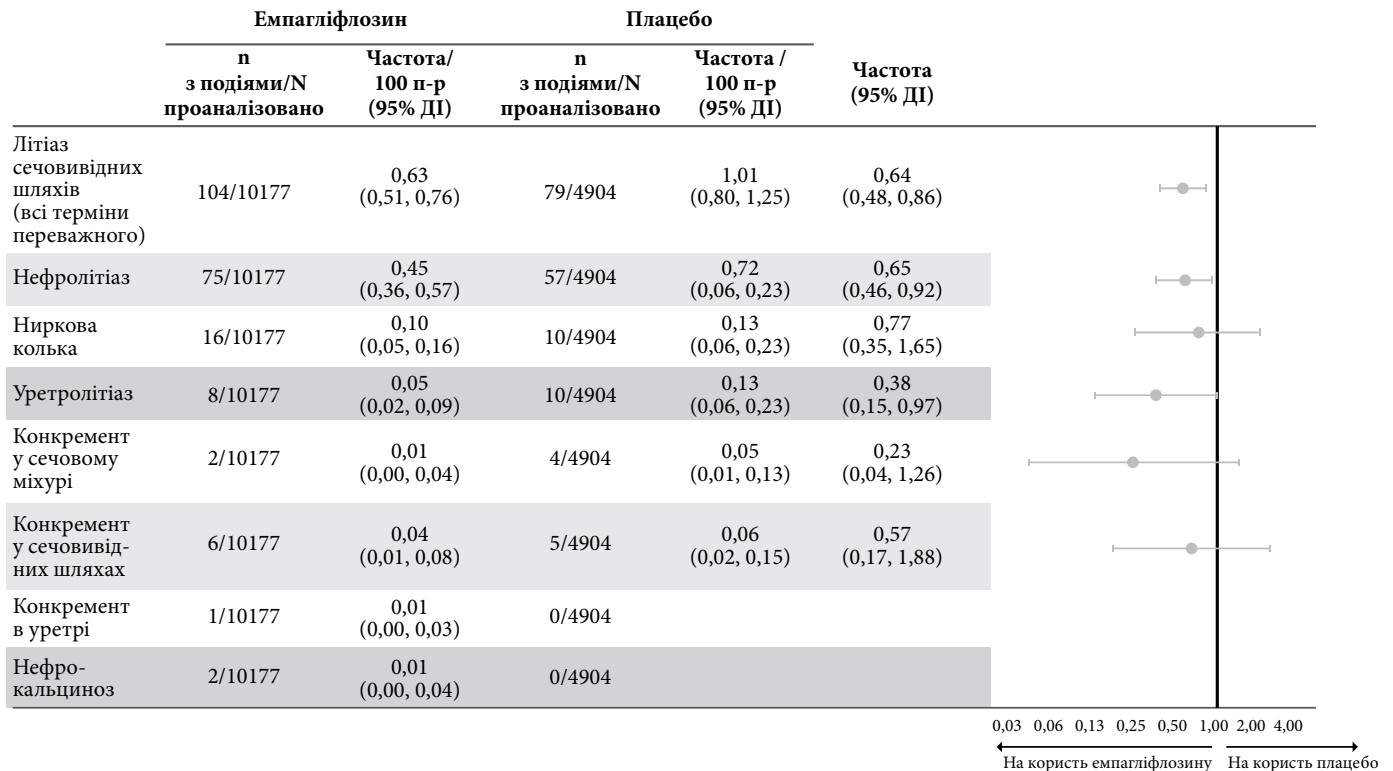


Рис. 1. Коефіцієнти частоти літазу сечовивідних шляхів при застосуванні емпагліфлозину порівняно з плацебо у 15 081 пацієнта з цукровим діабетом 2-го типу

Приблизно від 75 % до 80 % всіх ниркових каменів складаються з солей кальцію, зазвичай оксалату кальцію і рідше фосфату кальцію, а решта 20–25 % — з сечової кислоти, струвиту або цистину. Аномальні концентрації літогенних речовин у сечі разом зі зниженням сечовиділення сприяють кристалізації каменеутворювальних солей. Одним із запропонованих механізмів зниження ризику утворення каменів при застосуванні інгібіторів НЗКТГ-2 є збільшення швидкості сечовиділення внаслідок осмотичного діурезу від глюкозурії та натрійурезу та подальших змін у концентрації літогенних речовин у сечі. Об'єм сечі збільшується на 200–400 мл/д на початку лікування інгібіторами НЗКТГ-2 [6] і, швидше за все, супроводжується пропорційним збільшенням перорального споживання рідини. Хоча натрійурез є тимчасовим і швидко скасовується під дією компенсаторних механізмів, глюкозурія і, відповідно, осмотичний діурез, зберігаються під час лікування, навіть якщо концентрація глюкози в крові є в межах норми.

Інгібування НЗКТГ-2 також може здійснювати непрямий вплив на кістковий і мінеральний метаболізм, і деякі з них інтуїтивно не пов'язані зі зниженням ризику уролітіазу. Наприклад, підвищена наявність натрію в ниркових каналцях модулює реабсорбцію нефронами як кальцію, так і фосфату. Знижене поглинання кальцію та підвищене поглинання фосфату нирками призводить до збільшення екскреції кальцію з сечею [7] і низької концентрації фосфату в сечі [7]. Високий вміст кальцію в сечі на фоні гіпоцитратурії та малого об'єму сечі сприяє перенасиченню та кристалізації оксалату кальцію та рідше фосфату кальцію, що призводить до утворення каменів у нирках. Інгібітори НЗКТГ-2 також пов'язані зі зниженням рівня сечової кислоти в сироватці крові внаслідок збільшення екскреції уратів [8]. Однак гіперурикозурія сама по собі не пов'язана з підвищеним ризиком нефролітіазу. Основною детермінантою кристалізації та преципітації сечової кислоти (що також може служити причиною утворення каменів оксалату кальцію) є низький рН сечі. Кристали сечової кислоти краще розчиняються в лужному середовищі, таким чином запобігаючи утворенню каменів навіть у пацієнтів з високим вмістом уратів в сечі [9]. Насправді, експерименти на тваринах продемонстрували збільшення екскреції бікарбонатів із сечею та підвищення рН сечі після інгібування НЗКТГ-2 [10]. Насамкінець, гіпоцитратурія є ще одним поширеним порушенням метаболізму, яке спостерігається у 20–60 % пацієнтів з нефролітіазом. Цитрат сечі інгібує перенасичення та кристалізацію солей кальцію. Крім того, цитрат підвищує рН сечі і знижує концентрацію кальцію в сечі, утворюючи комплекси з іонами кальцію в сечі, що робить її в цілому менш літогенною. Нещодавні дослідження також показали, що терапія дапагліфлозином, ще одним інгібітором НЗКТГ-2, призводить до значного збільшення виведення цитрату з сечі [11].

Таким чином, вплив інгібіторів НЗКТГ-2 на схильність до утворення каменів у сечовивідних шляхах виглядає комплексним. Хоча будь-яке збільшення сечовиділення через осмотичний діурез може запобігти уролітіазу, це може врівноважуватись впливом на реабсорбцію кальцію та уратів в сечі, що може сприяти утворенню каменів. Необхідно також розглянути можливі переваги, опосередковані змінами в реабсорбції цитратів та бікарбонатів у сечі.

Хоча це дослідження включало велику кількість пацієнтів із відносно тривалим спостереженням, наш аналіз має деякі обмеження. Він був апостеріорним, і визначення уролітіазу ґрунтувалося на небажаних явищах, повідомлених дослідниками та не підтверджених переглядом медичних карт пацієнтів.

Крім того, оскільки лише у 1 пацієнта спостерігався рецидив уролітіазу, ми не можемо зробити будь-який висновок щодо запобігання подіям у пацієнтів із попереднім анамнезом. Нарешті, зразки сечі не були доступні в жодному з досліджень, тому метаболічний аналіз щодо змін у профілі ризику утворення каменів не міг бути виконаний.

На закінчення, ми продемонстрували, що застосування емплагліфлозину було пов'язано зі зниженням ризику розвитку нирковокам'яної хвороби приблизно на 40 %, порівняно з плацебо. Навіть при використанні більш суворого визначення, виключаючи ниркову кольку (що є суб'єктивним станом) та нефрокальциноз (що є тубулоінтерстиціальним захворюванням з іншою патофізіологією), результати залишалися незмінними. Ці дані розширюють попередні спостереження Kristensen et al. [4]. Ця потенційна додаткова користь інгібування НЗКТГ-2 визначається в порівнянні з плацебо в широкому спектрі схем глюкознижувальної терапії, що використовувались у випробуваннях, включених у цю статтю, а не лише в порівнянні з терапією АР ГПП-1, як описано Kristensen et al [4]. Тепер потрібні спеціальні рандомізовані проспективні клінічні випробування, щоб підтвердити ці початкові спостереження у пацієнтів як з ЦД 2-го типу, так і без нього. Крім того, необхідно провести подальші дослідження літогенного профілю сечі в каменеутворювачах після інгібування НЗКТГ-2, щоб отримати уявлення про точні базові механізми.

## Список використаної літератури

1. Khan SR, Pearle MS, Robertson WG, et al. Kidney stones. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16008.
2. Geraghty RM, Cook P, Walker V, Somani BK. Evaluation of the economic burden of kidney stone disease in the UK: a retrospective cohort study with a mean follow-up of 19 years. *BJU Int*. 2020;125[4]:586-594.
3. Antonelli JA, Maalouf NM, Pearle MS, Lotan Y. Use of the National Health and Nutrition Examination Survey to calculate the impact of obesity and diabetes on cost and prevalence of urolithiasis in 2030. *Eur Urol*. 2014;66[4]:724-729.
4. Kristensen KB, Henriksen DP, Hallas J, Pottegard A, Lund LC. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of nephrolithiasis. *Diabetologia*. 2021;64[7]:1563-1571.
5. Kinduryte Schorling O, Clark D, Zwiener I, Kaspers S, Lee J, Iliev H. Pooled Safety and Tolerability Analysis of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Ther*. 2020;37[8]:3463-3484.
6. Ferrannini E. Sodium-glucose transporter-2 inhibition as an antidiabetic therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25[7]:2041-2043.
7. Ye Y, Zhao C, Liang J, Yang Y, Yu M, Qu X. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on bone metabolism and fracture risk. *Front Pharmacol*. 2018;9:1517.
8. Novikov A, Fu Y, Huang W, et al. H3KTF-2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019;316[1]:F173-F185.
9. Wiederkehr MR, Moe OW. Uric acid nephrolithiasis: a systemic metabolic disorder. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2011;9[3-4]:207-217.
10. Onishi A, Fu Y, Patel R, et al. A role for tubular Na(+)/H(+) exchanger NHE3 in the natriuretic effect of the H3KTF-2 inhibitor empagliflozin. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020;319[4]:F712-F728.
11. Bletsas E, Filippas-Dekouan S, Kostara C, et al. Effect of dapagliflozin on urine metabolome in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106[5]:1269-1283.

## Резюме

### Эмпаглифлозин и снижение риска нефролитиаза: потенциально новая роль для ингибитора НЗКТГ-2?

П. Баласубраманиан<sup>1</sup>, К. Ваннер<sup>2</sup>, Ж. П. Феррейра<sup>3,4</sup>, А. П. Офстад<sup>5</sup>, А. Элзаэссер<sup>6</sup>, Б. Зинман<sup>7</sup>, С. Э. Инзуччи<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Ельский медицинский колледж, Нью-Хейвен, США

<sup>2</sup>Университетская клиника Вюрцбурга, Вюрцбург, Германия

<sup>3</sup>Университет Лотарингии, Нанси, Франция;

<sup>4</sup>Университет Порту, Порту, Португалия

<sup>5</sup>Берингер Ингельхайм Норвегия КС, Аскер, Норвегия

<sup>6</sup>Берингер Ингельхайм Фарма GmbH & Co KG, Ингельхайм, Германия

<sup>7</sup>Исследовательский институт Луненфельда-Таненбаума, больница Маунт-Синай, Университет Торонто, Торонто, Канада

<sup>8</sup>Ельский медицинский колледж, Нью-Хейвен, США

Сахарный диабет является фактором риска нефролитиаза. Недавнее наблюдательное исследование показало, что у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа использование ингибиторов натрийзависимого котранспортера глюкозы 2 типа (НЗКТГ-2) было связано с более низким (на 49%) риском нефролитиаза, по сравнению с агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1).

**Цель:** мы изучили связь между нефролитиазом и применением ингибитора НЗКТГ-2 эмпаглифлозина, используя имеющиеся данные рандомизированных клинических исследований.

**Методы:** мы объединили данные относительно 15 081 пациента с СД 2-го типа, рандомизированного в группу эмпаглифлозина (n=10 177) или плацебо (n=4904) во время 20 испытаний фазы I-IV, включая обширное исследование результатов для сердечно-сосудистой системы EMPA-REG OUTCOME. Случаи образования камней в мочевыводящих путях были зарегистрированы с помощью определенных терминов MedRA. Также был проведен анализ чувствительности с использованием более узкого определения. Коэффициенты частоты (КЧ) и 95% ДИ были рассчитаны с использованием оценки относительного риска, стратифицированной по исследованию.

**Результаты:** средняя экспозиция к исследуемому препарату составила 543 дня (плацебо) и 549 дней (эмпаглифлозин); у 183 пациентов возникли случаи уролитиаза во время дальнейшего наблюдения (плацебо, 79; эмпаглифлозин, 104), что соответствует годовой частоте 1,01 против 0,63 события / 100 пациенто-лет в 2 соответствующих группах. КЧ составил 0,64 (95% ДИ, 0,48–0,86) в пользу эмпаглифлозина. При анализе чувствительности результаты были похожими (КЧ, 0,62 (95% ДИ, 0,45–0,85)).

**Вывод:** по сравнению с плацебо терапия эмпаглифлозином у пациентов с СД 2-го типа была связана со снижением риска образования камней в мочевыводящих путях примерно на 40%. Базовые механизмы не установлены, но могут включать изменения литогенного профиля мочи. Специальные рандомизированные проспективные клинические испытания оправданы для подтверждения этих начальных наблюдений у пациентов с СД 2-го типа и без него.

**Ключевые слова:** нефролитиаз, ингибиторы НЗКТГ-2, эмпаглифлозин, диабет 2-го типа

## Summary

### Empagliflozin and Decreased Risk of Nephrolithiasis: A Potential New Role for SGLT2 Inhibition?

P. Balasubramanian<sup>1</sup>, C. Wanner<sup>2</sup>, J. P. Ferreira<sup>3,4</sup>, A. P. Ofstad<sup>5</sup>, A. Elsaesser<sup>6</sup>, B. Zinman<sup>7</sup>, S. E. Inzucchi<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Yale School of Medicine, New Haven, USA

<sup>2</sup>Würzburg University Clinic, Würzburg, Germany

<sup>3</sup>Université de Lorraine, Nancy, France

<sup>4</sup>University of Porto, Porto, Portugal

<sup>5</sup>Boehringer Ingelheim Norway KS, Asker, Norway

<sup>6</sup>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG, Ingelheim, Germany

<sup>7</sup>Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, Canada

<sup>8</sup>Yale School of Medicine, New Haven, USA

Diabetes mellitus is a risk factor for nephrolithiasis. A recent observational study found that in patients with type 2 diabetes (T2D), SGLT2 inhibitor use was associated with a 49% lower risk of nephrolithiasis compared with GLP-1 receptor agonists.

**Aim:** we examined the association between nephrolithiasis and the SGLT2 inhibitor empagliflozin, using existing data from randomized clinical trials.

**Methods:** we pooled data from 15 081 T2D patients randomized to empagliflozin (n = 10 177) or placebo (n = 4904) from 20 phase I-IV trials, including the large cardiovascular outcome trial, EMPA-REG OUTCOME. Incident urinary tract stone events were captured using a predefined collection of MedRA terms. A sensitivity analysis using a narrower definition was also performed. Incidence rate ratios (IRR) and 95% CIs were calculated using the relative risk estimate, stratified by study.

**Results:** the median exposures to study drug were 543 days (placebo) and 549 days (empagliflozin); 183 patients experienced an incident urolithiasis during follow-up (placebo, 79; empagliflozin, 104), yielding annual incidence rates of 1.01 vs 0.63 events/100 patient-years in the 2 respective groups. The IRR was 0.64 (95% CI, 0.48-0.86), in favor of empagliflozin. In the sensitivity analysis, the results were similar (IRR, 0.62 (95% CI, 0.45-0.85)).

**Conclusion:** compared with placebo, empagliflozin therapy was associated with an approximate 40% reduced risk of urinary tract stone events in T2D patients. The underlying mechanisms are unknown but may involve altered lithogenic profile of the urine. Dedicated randomized prospective clinical trials are warranted to confirm these initial observations in patients with and without T2D.

**Key words:** nephrolithiasis, SGLT2 inhibitors, empagliflozin, type 2 diabetes mellitus