

Dapagliflozin – nová možnost pro terapii diabetes mellitus 2. typu

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol

Dapagliflozin je vysoce selektivní inhibitor SGLT 2. Po jeho podání je snížena reabsorpce glukózy v proximálním tubulu. U osob s diabetem snižuje dapagliflozin glykovaný hemoglobin o 0,5–0,8 % ve srovnání s placebem, jeho účinek je nezávislý na přítomnosti inzulínu. Dapagliflozin snižuje tělesnou hmotnost, obvod pasu, objem viscerálního i podkožního tuku. Dapagliflozin snižuje mírně systolický krevní tlak. V listopadu 2012 byl dapagliflozin registrován pro terapii pacientů s diabetem 2. typu pod názvem Forxiga. Základní terapeutická dávka je 10 mg dapagliflozinu. Je indikován pro monoterapii nebo kombinovanou terapii včetně kombinace s inzulínem. Nejčastějším nežádoucím účinkem jsou mykotické infekce genitálu.

Klíčová slova: dapagliflozin, inhibitory SGLT2, diabetes mellitus 2. typu.

Dapagliflozin – a new option in treating type 2 diabetes mellitus

Dapagliflozin is a highly selective SGLT2 inhibitor. Following its administration, glucose reabsorption in the proximal tubule is decreased. In individuals with diabetes, dapagliflozin reduces glycated haemoglobin by 0.5–0.8% in comparison with placebo, with its effect being independent on the presence of insulin. Dapagliflozin reduces body weight, waist circumference, and the volume of both visceral and subcutaneous fat. Dapagliflozin slightly decreases systolic blood pressure. In November 2012, dapagliflozin was registered for the treatment of type 2 diabetes patients under the name Forxiga. The basic therapeutic dose is 10 mg of dapagliflozin. It is indicated as monotherapy or combination therapy, including a combination with insulin. Genital fungal infections are the most common adverse effect.

Key words: dapagliflozin, SGLT2 inhibitors, type 2 diabetes mellitus.

Interní Med. 2015; 17(1): 42–44

Úvod

Rozpor mezi cíli, které jsou stanoveny pro léčbu hyperglykémie, a reálnými počty pacientů, kteří tyto cíle splňují, je jedním z hlavních impulzů, které podnítily intenzivní vývoj nových skupin léčiv, určených pro terapii diabetu. Před krátkou dobou byly uvedeny na trh léky založené na inkretinech (inhibitory DPP 4/ gliptiny/a agonisté receptoru pro GLP 1), nyní se do praxe dostává další skupina léků – inhibitory SGLT 2 nazývané také glifloziny (1). Princip jejich působení je zcela neobvyklý, a dokonce na první pohled protiče cílům léčby hyperglykémie – jímž je jistě i snížení glykosurie. Prvním ze zřetelných skupin, který byl registrován v Evropě ke klinickému užití, je dapagliflozin.

Mechanismus účinku dapagliflozinu

Glukóza, jako malá molekula, prochází přes glomerulární membránu a dostává se do tubulů s ultrafiltrátem v koncentraci shodné s plazmou. V tubulech je vychytávána a transportována zpět do krve. Glifloziny inhibují zpětný transport glukózy v ledvinách tubulech, a to cestou inhibice glukózových transportérů SGLT 2 (sodíko-glukózový kotransportér typu 2). Tyto přenašeče mají typicky nízkou afinitu ke glukóze a vysokou kapacitu pro její přenos, čímž je dosahováno intenzivního

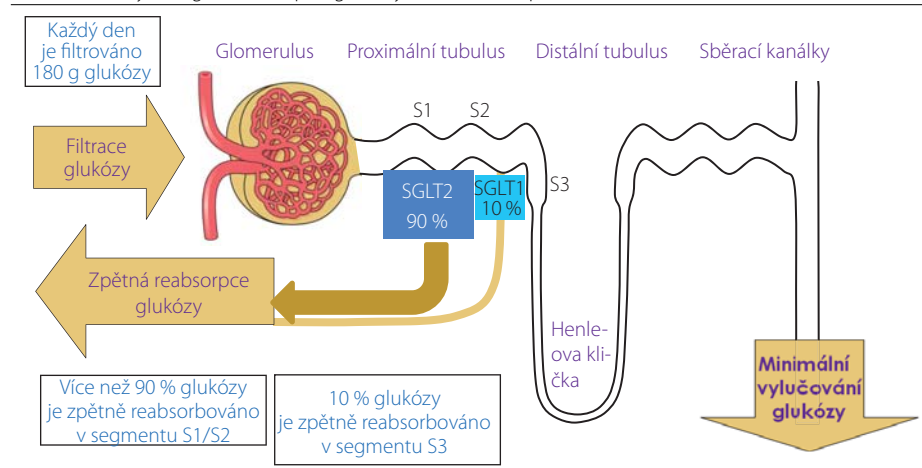
zpětného vstřebávání glukózy z ultrafiltrátu zpět do krevního oběhu. SGLT 2 mají definovanou (individuálně) maximální kapacitu, po jejím vysycení se nestačí veškerá glukóza vstřebat, vyvine se glykosurie, a to i přes přítomnost dalšího transportéru SGLT 1, který je uložen v tubulech distálního (7, 13). U pacientů s diabetem, v důsledku hyperglykémie a tedy většího přefiltrovaného množství glukózy, dochází ke zmnožení počtu SGLT 2 v epitelech tubulů. Je to adaptace na zvýšenou nabídku glukózy v primárním ultrafiltrátu (4).

Důsledkem inhibice SGLT 2 je glykosurie. To znamená, že významná část glukózy, která

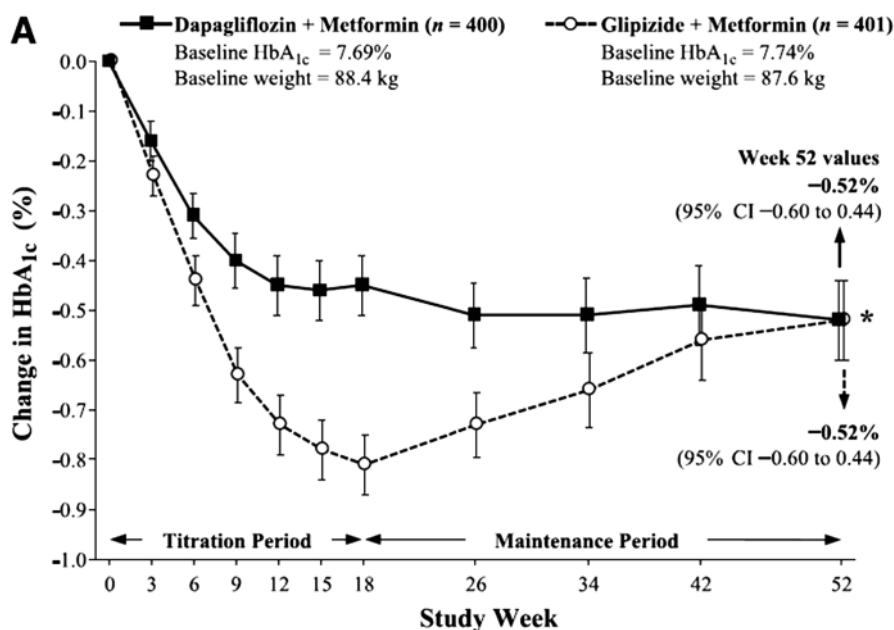
se přefiltruje v glomerulech, se ztrácí močí. Výsledkem je pak snížení glykémie a ztráta energie (ztráta 100 g glukózy denně se promítne do energetické bilance jako úbytek 400 kcal).

První látkou, u které byla prokázána inhibice SGLT, která však nebyla selektivní, byl florizin (odtud gli-floziny). Základní podmínkou pro bezpečnou terapii je však dostatečně vysoká selektivita ke SGLT 2, protože významné ovlivnění SGLT 1 není žádoucí (vyskytují se i ve střevních epitelech, jejich inhibice vede k profúznímu průjmu) (5).

Obrázek 1. Fyziologie reabsorpce glukózy v ledvinách (podle 8)



Obrázek 2. Vliv terapie dapagliflozinem na glykovaný hemoglobin v porovnání s léčbou glipizidem (podle 11)



Farmakologické vlastnosti dapagliflozinu

Dapagliflozin je vysoce selektivní inhibitor SGLT 2 (6, 7, 8). Po jeho podání je snížena reabsorpce glukózy v proximálním tubulu, denní ztráty glukózy jsou přímo úměrné dávce dapagliflozinu. Při plné dávce je zpětná reabsorpce glukózy inhibována až ze 40 %, denní ztráty glukózy močí jsou do 70 g. Po požití je rychle absorbován ze zažívacího traktu. Farmakokinetika umožňuje podání jednou denně. Nejčastější nežádoucí účinky jsou dyspepsie, průjem, nauzea, výjimečně mykotické infekce genitálu u žen. Běžným nálezem je zvýšení objemu moči (do 400 ml/24 hodin), v souvislosti se zvýšením diurézy jsou obvyklé mírné známky hemokoncentrace (2, 8).

Klinické výsledky terapie dapagliflozinem

Byl publikován ucelený soubor klinických studií fáze II, a III., které byly podkladem pro registraci (3, 8), taktéž první analýzy bezpečnosti i z hlediska ovlivnění rizika kardiovaskulárních příhod (10).

U osob s diabetem snižuje dapagliflozin glykovaný hemoglobin o 0,5–0,8 % ve srovnání s placebem po 12týdenní terapii. Pokles tělesné hmotnosti činil ve studiích od 2,4 do 3,5 kg/12 týdnů terapie, přibližně dvojnásobek poklesu hmotnosti po placebu. V přímém srovnání terapie glipizidem a dapagliflozinem je rozdíl hmotnosti po 52 týdnech 4,7 kg, což je klinicky významné (11). Dapagliflozin snižuje ob-

vod pasu, objem viscerálního i podkožního tuku. Dapagliflozin snižuje urikemii, mírně zvyšuje HDL cholesterol a snižuje triacylglyceroly, snižuje mírně systolický krevní tlak. V době registrace byly publikovány výsledky 104 týdnů sledování při terapii dapagliflozinem, která prokazuje přetrvávání účinku na kompenzaci diabetu (8).

V listopadu 2012 byl dapagliflozin registrován pro terapii pacientů s diabetem 2. typu pod názvem Forxiga (8). Základní terapeutická dávka je 10 mg dapagliflozinu. Je indikován pro monoterapii nebo kombinovanou terapii včetně kombinace s inzulínem.

Bezpečnost a snášenlivost dapagliflozinu

Nejčastějším referovaným nežádoucím účinkem je infekce urogenitálního traktu. Průměrná incidence uroinfekcí je (celkem 4,3 % vs. 3,7 % po 24 týdnech, u žen po 24 týdnech 7,7 % vs. 6,6 %). Pro infekce genitálu, často mykotické, s vyšší incidencí u žen, je RR 3,42, incidence u léčené skupiny byla celkem 4,8 % vs. 0,9 % po 24 týdnech, u žen 6,9 % vs. 1,5 (2, 8).

Riziko hypoglykemie je při léčbě dapagliflozinem zvýšeno pouze velmi mírně.

Speciální pozornost byla věnována riziku vzniku nádorů při terapii dapagliflozinem. V některých studiích byl zachycen numericky větší počet případů karcinomu. Podrobný rozbor v rámci registračního řízení nenašel prokazatelný vztah k terapii.

Analýza výskytu kardiovaskulárních komplikací ve studiích II. a III. fáze neprokázala zvý-

šené riziko ve vztahu k terapii dapagliflozinem. V obecné rovině by měly glifloziny spíše kardiovaskulární riziko snižovat (snížení glykemie, snížení hmotnosti, pozitivní vliv na diabetickou dyslipidemii a krevní tlak) (10).

Praktické aspekty terapie dapagliflozinem

Je zřejmé, že u nové skupiny antidiabetik, která navíc účinkuje cestou v klinice doposud neužívanou, budou hledány optimální indikace nejen na základě výsledků klinických studií, ale i cestou zpětné vazby z běžné klinické praxe (12). V současnosti jsou k dispozici údaje o klinickém efektu u neselektované populace pacientů s diabetem 2. typu, ze kterých lze odvodit některé aspekty důležité pro klinické užití (2).

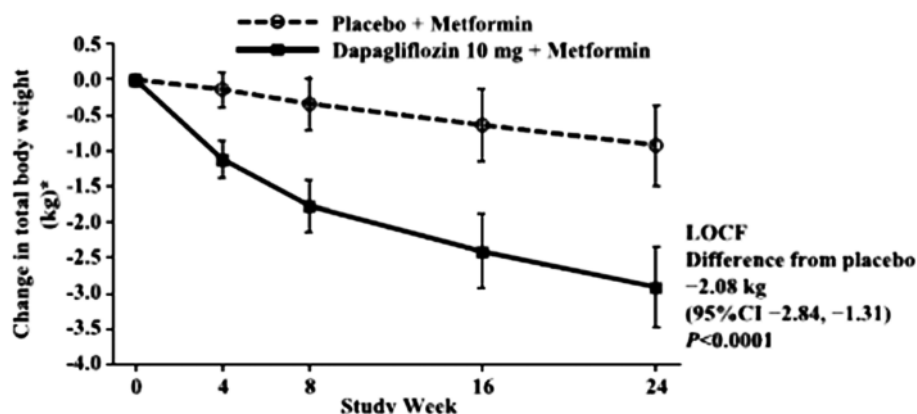
Účinek dapagliflozinu je nezávislý na sekreci inzulínu, proto bude efektivní i po delším průběhu diabetu 2. typu, na rozdíl od přímých sekretagog. Z tohoto důvodu bude také dapagliflozin velmi pravděpodobně účinkovat u všech pacientů, zejména u obézních, kteří nedodržují, a to ani v nejmenším, životosprávu, u nichž tedy obvyklý příjem sacharidů překračuje výrazně doporučené množství v diabetické dietě.

Dapagliflozin tak patrně zabráni vzestupu hmotnosti, pokud bude přidán do kombinace při intenzifikaci terapie (například inzulínem), byť jen na krátkou dobu (11, 13).

Řada důkazů klade do souvislosti kolísání glykemie s časným rozvojem mikrovaskulárních komplikací. Dapagliflozin by svým účinkem mohl „oploštit“ glykemický profil, tedy snížit absolutní exkurze glykemie, snížit maxima postprandiální glykemie. Teoreticky by pak mohl snižovat riziko mikrovaskulárních komplikací více, než by odpovídalo jeho účinku vyjádřeném snížením glykovaného hemoglobinu.

Dapagliflozin vede ke zvýšení diurézy, což by mohlo napomáhat snadnější terapii pacientů s kardiální nedostatečností. Naopak, nebude vhodné podávat dapagliflozin u starších jedinců, kteří mají snížený pocit žízně. I mírná hypovolemie může (zejména, je-li pacient léčen některými antihypertenzivy) zvýšit nebezpečí ortostatické hypotenze se všemi neblahými důsledky. I proto dapagliflozin není registrován pro terapii osob starších 75 let.

Je-li redukována glomerulární filtrace, nemůže se plně rozvinout účinek dapagliflozinu, nemůže způsobit dostatečně významnou glykosurii. Dapagliflozin by neměl být používán u pacientů s glomerulární filtrací nižší než 60 ml/min.

Obrázek 3. Vliv terapie dapagliflozinem na tělesnou hmotnost v porovnání s placebem (podle 14)

Závěr

Inhibitory SGLT 2, glifloziny, jsou novou třídou antidiabetických léků, z nichž první dapagliflozin je již registrován ke klinickému užití. Jejich mechanismus účinku je předurčuje k pozici kombinované léčby u pacientů s diabetem 2. typu (6). Výhodnými vlastnostmi jsou dobrá účinnost, zatím malý počet nežádoucích účinků, malé riziko hypoglykemie, redukce tělesné hmotnosti, pozitivní vliv na krevní tlak. Prokázány je i dobrý účinek na postprandiální glykémii.

Velmi pozitivní vlastností je vliv na energetickou bilanci. Zvýšené ztráty glukózy (desítky gramů denně) „vylepšují“ energetickou bilanci – nebylo prokázáno, že by měli nemocní tendenci dojídat tuto ztrátu energie, takže výsledkem je konstantní snížení tělesné hmotnosti o několik kilogramů během 3 měsíců v porovnání s place-

bem. Tento efekt přetrvává i po dvou letech terapie dapagliflozinem.

Dapagliflozin je registrován pro použití u pacientů s diabetem 2. typu, současně jej od roku 2014 hraří zdravotní pojišťovny u pacientů s nedostatečným efektem terapie metforminem (do dvojkombinace) nebo terapií inzulinem. Preskripcí je vázána na diabetologa nebo internistu.

Literatura

1. Musso G, et al. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Med.* 2012; 44(4): 375–393.
2. Kvapil M. Glifloziny: Inhibitory SGLT 2. In Kvapil M (eds) *Diabetologie* 2013. Triton, Praha 2013.
3. Wright EM. Renal Na⁺-glucose cotransporters. *Am J Physiol* 2001; 280: F10–F18.
4. Marks J, et al. Diabetes increases facilitative glucose uptake and GLUT2 expression at the rat proximal tubule brush border membrane. *J Physiol* 2003; 553: 137–145.

5. Asano T, Anai M, Sakoda H. SGLT as a therapeutic target. *Drugs Fut* 2004; 29: 461–466.
6. Anderson SL, Marrs JC. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother.* 2012; 46(4): 590–598.
7. Meng W et al. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem* 2008; 51: 1145–1149.
8. SPC – souhrn údajů o přípravku – Forxiga.
9. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep.* 2012; 12(3): 230–238.
10. Foote C, Perkovic V, Neal B. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes. *Diab Vasc Dis Res.* 2012; 9(2): 117–123.
11. Nauck MA, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care.* 2011; 34(9): 2015–2022.
12. Chao EC. A paradigm shift in diabetes therapy--dapagliflozin and other SGLT2 inhibitors. *Discov Med.* 2011; 11(58): 255–263.
13. Rosenstock J, et al. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA_{1c}, body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care.* 2012; 35(7): 1473–1478.
14. Bolinder J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(3): 1020–1031.

Článek přijat redakcí: 25. 8. 2013
 Článek přijat k publikaci: 2. 10. 2013

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
 Interní klinika 2. LF UK a FN Motol
 V Úvalu 84, 152 00 Praha 5
 milan.kvapil@fnmotol.cuni.cz