

Dapagliflozin cílí na adaptaci – je čas adaptovat i poučky o glykosurii

J. Kulhavý

šéfredaktor Zdravotnických novin

„Právě jsem dokončil zevrubnou statistickou analýzu života prezidenta Bushe, který během 58 let a téměř 21 000 pozorování ani jednou nezemřel. S vysokým stupněm statistické spolehlivosti tedy mohu prohlásit, že je nesmrtelný,“ zahájil poněkud netradičně citátem z knihy Nikolase Taleba Zrádná nahodilost svou přednášku otevírající sympozium k uvedení nového perorálního antidiabetika dapagliflozinu (Forxiga, AstraZeneca) na český trh prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA.

Prezident Diabetické asociace ČR a přednosta Interní kliniky 2. LF UK a pražské FN v Motole vzápětí vysvětlil, proč použil právě tento citát: „Podle stejné logiky ‚neochvějných pravd‘ bych mohl konstatovat, že během své třicetileté lékařské praxe jsem pozoroval 1128krát, že glykosurie je u pacientů spojena se zvýšenou glykeemií a že tedy s vysokým stupněm statistické spolehlivosti mohu prohlásit, že glykosurie znamená dekompenzovaný diabetes.

Jenže jak nás už zmíněný N. Taleb učí, vývoj není lineární a to, že nějaký jev pozorujeme mnohokrát, ještě neznamená, že je neměnnou pravdou. Filozofující úvod nebyl v tomto případě samoučelným rétorickým cvičením – dapagliflozin totiž, jak v průběhu sympozia jasně vyplynulo, představuje v pravém slova smyslu novou filozofii v pohledu na diabetes mellitus 2. typu a na možnosti jeho léčby.

Přitom, jak připomněl prof. Kvapil, samotný objev molekuly florizinu, která je základem, od něhož se dapagliflozin odvíjí, není novinkou. „Francouzští chemici izolovali florizin z kůry jabloně již roku 1835. Protože měl hořkou chuť, domnívali se, že by mohl mít antipyretické a antiinfekční účinky, stejně jako je má hořký chinin. V tom se ovšem mýlili,“ připomněl prof. Kvapil.

„Zato v roce 1887 přišlo nové poznání – že podávání gramu florizinu denně vyvolává glykosurii. A protože glykosurie byla již předtím pozorována u pacientů s diabetem, usoudilo se, že diabetes je způsoben strukturální poruchou renálního parenchymu.“

Jak dále konstatoval prof. Kvapil, i to byl sice omyl, nicméně již roku 1899 získala léčba hyperglykemie podáváním florizinu vědecký základ publikací Charlese Acharda. To, co se jí tehdy postavilo do cesty, byly nejednoznačné, mnohdy nežádoucí účinky – ve své podstatě reakce v důsledku adaptace, procesu nezbytného k přizpůsobení organismu podmínkám a jeho přežití. Je to jev natolik zásadní, že je až s podivem, připomněl prof. Kvapil, že teprve v roce 1946 formuloval Hans Selye myšlenku, že nemoci se mohou vyvinout jako maladaptace na stresové podněty. Člověk je v důsledku svého vývoje adaptován na hlad, tedy na zcela jinou situaci, než je nadbytek, v němž se nachází celý tzv. vyspělý svět. Hlavním problémem v důsledku maladaptace našeho organismu je z pohledu diabetologie glukóza.

„Glukóza se do organismu dostává ze zevního prostředí v potravě a přefiltrovává se v ledvinách – přibližně 180 g denně, ale zároveň si ji tělo samo syntetizuje – dalších asi 70 g denně. Toto množství se v organismu denně také vstřebává – 125 g absorbuje mozek, 125 g zbytek těla. Celý tento mechanismus hospodaření s tak významným energetickým substrátem je výsledkem již zmíněné adaptace lidského organismu na hlad – glukóza se prostřednictvím sodíkglukózových kotransportérů SGLT-1 a SGLT-2 v tubulech zpětně vstřebává, a proto je zdravý organismus při normální glykemii aglykosurický,“ shrnul prof. Kvapil.

U diabetiků 2. typu je situace jiná – v důsledku hyperglykemie se přefiltrovává denně

podstatně více glukózy. Při koncentraci plazmatické glukózy kolem 10 mmol/l nastává glykosurie. I této situaci se však tělo umí přizpůsobit, jedná se ovšem o maladaptaci – aby organismus neztrácel cenný zdroj energie, posune si práh vstřebávání glukózy výše až někde ke 14 mmol/l a je opět aglykosurický.

Relativně nové poznání těchto mechanismů vrací, jak připomněl prof. Kvapil, do hry arteficiální glykosurii jako terapeutický mechanismus. Rozdíl oproti prvním pokusům s florizinem je ten, že dapagliflozin je selektivním inhibitorem SGLT-2, a reprezentuje

tak nový, na inzulinu nezávislý mechanismus snižování hyperglykemie u nemocných s diabetem 2. typu, protože právě u nich přenastaví práh pro vylučování glukózy na původní hodnotu před maladaptací. Zvýšené vylučování glukózy do moči – asi 70 g/den – odpovídá energetickému výdeji asi 280 kcal, a to je klíč k pochopení i dalších účinků dapagliflozinu, o kterých byla v průběhu sympozia řeč.

„Jsme adaptováni na jiné prostředí, než ve kterém žijeme, glifloziny vlastně pomáhají upravit tuto adaptaci ve vztahu k prostředí, ve kterém žijeme. Proti tomu, co jsme doposud považovali za základní poučku, glykosurie nemusí být pouze patologickým příznakem, ale i ekvivalentem kvalitní terapie,“ uzavřel prof. Kvapil.

K čemu je dobrý inhibitor SGLT-2

„Abychom mohli dostatečně ocenit výhody nových antidiabetik, měli bychom si uvědomit nevýhody těch starších, často stále ještě užívaných,“ zahájil své sdělení o klinickém benefitu dapagliflozinu prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc., z III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze.

Studie UKPDS a ADOPT beze zbytku prokázaly, že diabetes je navzdory léčbě nemocí

progresivní a postupně dochází ke zhoršování kompenzace, a to ať je léčba zahájena jakýmkoli lékem v monoterapii. Je tomu tak mj. proto, že starší léky mají řadu nevýhod a nežádoucích účinků, např. způsobují hypoglykemii či zvyšují hmotnost. „To vše jsou zároveň rizikové faktory kardiovaskulárních komplikací, proto je cílem nalezení takového antidiabetika, které by dokázalo KV riziko redukovat – a to jak snížením glykemie, tak ovlivněním rizikových faktorů, jako jsou obezita, arteriální hypertenze a řada dalších,“ uvedl prof. Haluzík.

Inhibitory SGLT-2, konkrétně dapagliflozin, tomuto požadavku přesně odpovídají. „Jak již bylo řečeno, inhibice sodíkglukózyvého kotransportéru 2 v tubulech vede k vyloučení nadbytečné glukózy v množství přibližně 70 g/den. Nad rámec toho jsou zde další účinky – dapagliflozin významně snižuje koncentraci glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} , snižuje tělesnou hmotnost i krevní tlak a má nízké riziko výskytu hypoglykemie. V konečném důsledku tak zlepšuje i funkci beta buněk díky snížení vlivu glukotoxicity,“ shrnul prof. Haluzík.

Dapagliflozin byl testován v rozsáhlém programu klinických studií – 21 z nich bylo fáze IIb a III a obsáhly celkem 5 936 pacientů aktivně léčených dapagliflozinem a 3 403 kontrol (srovnávacími látkami byly metformin, deriváty sulfonylurey nebo placebo).

Účinný hned po metforminu...

„Dvouletá studie, jejíž výsledky publikoval Bayley et al v roce 2011, porovnávala účinnost dapagliflozinu s metforminem oproti placebo. Na konci sledování přetrvávalo snížení koncentrace HbA_{1c} stále o 0,78 % oproti výchozí hodnotě. To je výsledek, který rozhodně u každého nového antidiabetika nevidáme,“ konstatoval prof. Haluzík a pokračoval: „Pokud jde o ovlivnění tělesné hmotnosti, po 102 týdnech sledování se jednalo o –1,7 kg s kombinací metformin + dapagliflozin oproti +1,4 kg s metforminem + placebem, čistý benefit dapagliflozinu tedy byl –3,1 kg. Zároveň bylo po stejných dvou letech prokázáno snížení krevního tlaku – systolického o 4,4 mm Hg, diastolického o 2,1 mm Hg. Zejména u pacientů se špatně kontrolovanou hypertenzí to může být účinek velmi výhodný,“ zdůraznil prof. Haluzík.

Účinky dapagliflozinu vyniknou ještě více ve světle studií srovnávajících přidání dapagliflozinu k metforminu oproti přidání glipizidu. „Deriváty sulfonylurey obecně začínají působit rychle a nejintenzivnější efekt přichází hned

na počátku. Poté se ovšem kompenzace glipizidem postupně zase zhoršuje,“ připomněl prof. Haluzík. To se potvrdilo i ve zmíněném sledování – po dvou letech činila změna koncentrace HbA_{1c} po léčbě s glipizidem –0,14 %, ovšem s dapagliflozinem –0,32 %. „Mohlo by se to zdát málo, ale musíme si uvědomit, že do všech studií s dapagliflozinem vstupovali pacienti relativně dobře kompenzovaní, začínalo se na úrovni kolem 8 % HbA_{1c} . A víme dobře, že čím lepší je kompenzace na počátku, tím pozvolnější je pokles HbA_{1c} při jakékoli léčbě,“ zdůraznil prof. Haluzík. Podle něj jistě nepřekvapí minimální výskyt hypoglykemií při podávání dapagliflozinu ve srovnání s glipizidem (3,5 vs 40,8 %). S tím, jak připomněl, souvisí i vývoj tělesné hmotnosti – s glipizidem na konci dvouletého období +1,36 kg, s dapagliflozinem –3,70 kg, čistý prospěch tedy o 5,06 kg méně ve prospěch dapagliflozinu.

... I tehdy, když už ani inzulin nestačí

„Kombinace dapagliflozinu s metforminem je nepochybně velmi potřebná a odpovídá našemu přání podávat tento lék pacientům co nejčasněji. Na druhé straně máme všichni v ambulancích mnoho nemocných v pokročilých stadiích diabetu, kteří nejsou dobře kompenzováni, navzdory intenzifikovanému inzulinovému režimu. Přidání inhibitoru SGLT-2 je v tomto případě velmi zajímavou možností, jak ukázaly výsledky studie, v níž byl dapagliflozin přidán nemocným léčeným 30 jednotkami inzulinu a více,“ uvedl prof. Haluzík.

Průměrná změna koncentrace HbA_{1c} ve 104. týdnu činila –0,43 % po přidání placebo k inzulinové terapii (toto snížení šlo ovšem na vrub povolené titraci dávek inzulinu, takže nemocní v této skupině na konci sledování užívali v průměru o 18,3 IU inzulinu více) a –0,78 % s dapagliflozinem 10 mg. V těchto skupinách naopak nebylo prakticky nutné inzulin zvyšovat – s dapagliflozinem 10 mg bylo na konci sledování inzulinu potřeba dokonce v průměru o 0,8 IU méně.

Významný byl vliv na tělesnou hmotnost. Skupina nemocných s inzulinem a placebem podle očekávání přibírala, na konci dvouletého období v průměru o +1,83 kg, naopak všechny tři skupiny s přidáním různých dávek dapagliflozinu navzdory užívání inzulinu hmotnost ztrácely – průměrně o –1,5 kg s dávkou 10 mg. „V monoterapii i v kterékoli studované kombinaci – s metforminem, gliptiny, sulfonylureou nebo inzulinem – a také v jakékoli zkoušené

dávce vedlo podávání dapagliflozinu vždy k poklesu koncentrace HbA_{1c} i tělesné hmotnosti,“ zdůraznil prof. Haluzík a dodal: „Pokud by se někdo domníval, že vzhledem k mechanismu účinku jde u dapagliflozinu úbytek hmotnosti na vrub ztrátě tekutin při glykosurii, důkaz, že tomu tak není, mu poskytne jedna ze subanalýz zaměřená na tělesné složení. Celkové snížení tělesné hmotnosti bylo podle jejich zjištění dáno převážně snížením celkového množství tukové tkáně o 2,16 kg ve 24. týdnu, resp. o 2,8 kg po dvou letech, nikoli tukuprosté tkáně – jen o 1 kg, resp. o 1,3 kg.“

Závěrem tedy prof. Haluzík mohl konstatovat, že:

- účinnost dapagliflozinu je srovnatelná nebo lepší než u jiných perorálních antidiabetik (PAD) druhé volby k metforminu,
- studie prokazují velmi dobrou účinnost také u pacientů neuspokojivě kompenzovaných kombinací inzulinu a PAD,
- kromě dobré účinnosti zahrnují výhody léčby dapagliflozinem i pokles hmotnosti a krevního tlaku, minimální výskyt hypoglykemie a dobré dlouhodobé přetrvávání účinnosti,
- další výhodou je možnost použití dapagliflozinu v kombinaci s většinou ostatních antidiabetik (v ČR registrována kombinace s metforminem a inzulinem, pozn. red.).

Zaostřeno na bezpečnost, především na...

Protože u každého léku podávaného v indikaci chronického onemocnění, jakým DM2 bezesporu je, mimořádně záleží nejen na účinnosti, ale také bezpečnosti, ocenil další z přednášejících, MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D., z II. interní kliniky LF MU a FN u sv. Anny v Brně skutečnost, že pro dapagliflozin se podařilo shromáždit velké množství bezpečnostních dat. Jak těch vztahujících se k mechanismu účinku (o hypoglykemiích, močových a genitálních infekcích, krevním tlaku a hypovolemii, ledvinových funkcích i laboratorních hodnotách elektrolytů, kyseliny močové či hematokritu), tak o dalších faktorech (frakturách, nádorech, jaterní bezpečnosti či vlivu na lipidový metabolismus) a pochopitelně též o kardiovaskulární bezpečnosti. Byla získána z již zmíněných celkových 21 studií s více než 9 300 pacienty, pro pochopení bezpečnosti a tolerance v porovnání s placebem posloužil robustní soubor více než 4 600 pacientů z 13 placebem kontrolovaných studií a konečně 9 navazujících studií přineslo informace o dlouhodobé bez-

pečnosti. Navíc dnes již jsou, jak připomněl MUDr. Olšovský, k dispozici i farmakovigilanční data, která nenaznačují, že by se v klinické praxi měla vyskytovat jakákoli jiná rizika než ta popsána ve studiích.

... hypoglykemie

Jak zdůraznil MUDr. Olšovský, každá aktivní anti-diabetická léčba způsobí v porovnání s placebem výskyt hypoglykemií. V poolované analýze studií kontrolovaných placebem šlo v případě krátkodobých sledování do 30 týdnů o 13,1 % hypoglykemických příhod s dapagliflozinem vs 10,5 % s placebem a ve všech studiích včetně dlouhodobých o 18,7 vs 14,8 %. Podstatné podle MUDr. Olšovského je, že jen zanedbatelný byl podíl těžkých hypoglykemických příhod – 0,1 vs < 0,1 %, resp. 0,2 vs 0,1 %, tzn. že v míře výskytu nebyl žádný rozdíl mezi aktivní léčbou a placebem. Navíc subanalýza prokázala, že výskyt všech hypoglykemií oproti placebu byl ovlivněn tím, v jaké kombinaci byl dapagliflozin zkoušen. Více hypoglykemických příhod bylo pozorováno při užívání s inzulinem či sulfonylureou, tedy léky, které jsou vyšším rizikem hypoglykemií zatíženy samy o sobě.

...volumovou depleci

Tuto možnou komplikaci je třeba podle MUDr. Olšovského mít u léku, který působí na principu glykosurie (provázené určitou ztrátou tekutin), vždy na zřeteli. Příhody volumové deplece (hypotenze, hypovolemie, dehydratace) však ve studiích s dapagliflozinem nebyly četné, většina z nich navíc byla jen mírné až střední intenzity.

„Případy volumové deplece jako závažného nežádoucího účinku byly pozorovány jen u šesti pacientů léčených dapagliflozinem, tzn. v 0,1 % případů. To je méně, než v kontrolní skupině – osm pacientů, tzn. 0,2 %. Tím, že si budeme rizika vědomi a budeme je brát v úvahu při výběru vhodných pacientů pro léčbu dapagliflozinem, budeme v klinické praxi jistě schopni počet nežádoucích událostí ještě dále snižovat,“ je přesvědčen MUDr. Olšovský.

... urogenitální infekce

„Logická úvaha provázející podávání dapagliflozinu zní: dochází-li ke glykosurii, bude pravděpodobně vyšší výskyt močových a genitálních infekcí,“ pokračoval MUDr. Olšovský. „To však není tak jednoznačné – z praxe známe nemocné s tzv. tubulární glykosurií, kterým geneticky chybějí receptory SGLT-2 v tubulech,

a kteří přesto zvýšeným množstvím zmíněných infekcí netrpí. Jestliže je tedy u diabetiků takto vyvolaných zánětů více, je to pravděpodobně proto, že jsou vedle glykosurie navíc špatně kompenzováni, a tím mají určitým způsobem tangovaný imunitní systém.“

Ve studiích byl podle sdělení MUDr. Olšovského pozorován jen mírně vyšší výskyt infekcí močových cest při léčbě dapagliflozinem oproti placebu (4,7 vs 3,5 % v krátkodobých a 8,6 vs 6,2 % ve všech studiích). Častější byl výskyt u žen, přičemž většina příhod byla mírné až střední intenzity, bylo je možné léčit běžným způsobem a nedocházelo k jejich recidivám. „Pyelonefritida byla velmi vzácná a její výskyt byl vyvážený mezi oběma skupinami – 0,1 % s dapagliflozinem vs 0,2 % v kontrolních skupinách,“ uvedl MUDr. Olšovský. Genitální infekce byly rovněž hlášeny častěji u dapagliflozinu oproti placebu – 5,5 vs 0,6 % v krátkodobých a 7,7 vs 1,0 % ve všech studiích, opět více u žen. Nejčastěji hlášenými infekcemi byly vulvovaginální mykózy, balanitidy a vaginální infekce, obvykle mírné až středně závažné, běžně zvladatelné, vícekrát se neopakovaly a nebyly obecně důvodem k ukončení léčby.

...renální riziko

Ať už se jednalo o postižení ledvin, zvýšenou koncentraci kreatininu v séru, snížení rychlosti glomerulární filtrace či akutní renální selhání, vždy šlo o sporadické příhody rovnoměrně rozložené mezi léčenou a placebovou skupinu. Jistý rozdíl byl podle sdělení MUDr. Olšovského pozorován pouze v ovlivnění clearance kreatininu (1,1 vs 0,7 %), ani to však nebylo nijak znepokojující. „Jednak proto, že bylo jen mírné, a pak především proto, že k němu dochází pouze iniciálně a krátkodobě, během další léčby dapagliflozinem se clearance kreatininu normalizuje,“ dodal MUDr. Olšovský.

...elektrolyty

Dapagliflozin nezpůsobil ve studiích ani v praxi klinicky významné změny jejich koncentrací. Podle MUDr. Olšovského byly pozorovány jen malé, klinicky nevýznamné změny u sérového fosforu a magnezia. S dapagliflozinem nebyl pozorován ani vzestup rizika hyperkalemie – na rozdíl od jiných glykoflozinů ve fázi vývoje a klinického zkoušení.

...fraktury a malignity

Výskyt fraktur byl v celém souboru sporadický a vyvážený mezi skupinami s dapagliflozinem a placebem. „Rovněž sporadický byl výskyt ma-

lignit, jistá nerovnováha vzhledem k vyššímu výskytu Ca prsu, prostaty a močového měchýře s dapagliflozinem nedosáhla statistické významnosti a s tím, jak přibývá léčených pacientů, se dále stírá,“ uvedl MUDr. Olšovský.

...lipidy

„Mliv na management lipidů je u léků určených pro diabetiky vždy v centru pozornosti,“ zdůraznil MUDr. Olšovský. S dapagliflozinem byl podle něj ve studiích pozorován trend ke zvýšení celkového cholesterolu (o 2,5 % oproti výchozí hodnotě, na čemž se z větší míry podílel vzestup HDL cholesterolu než LDL cholesterolu) a k malému poklesu triglyceridů (o 2,7 %). „Nejedná se ovšem o tak významný účinek, aby bylo možno hovořit o dapagliflozinu i jako o hypolipidemiku,“ konstatoval MUDr. Olšovský.

...kardiovaskulární riziko

Úmrtí z kardiovaskulárních (KV) příčin je u diabetiků nejčastější příčinou mortality. Ačkoli dlouhodobé mortalitně morbiditní studie s novými antidiabetiky včetně dapagliflozinu teprve probíhají, výsledky metaanalýz provedených studií žádné vyšší KV riziko u dapagliflozinu neidentifikovaly. „Naopak míra celkového rizika pro všechny studované příhody se pohybuje pod hodnotou 1,00. Konkrétně pro události primárních studovaných cílů, jimiž byly KV smrt, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris, činí HR 0,787, pro události sekundárních studovaných cílů, jimiž jsou všechny jmenované spolu s neplánovanými koronárními revaskularizacemi a hospitalizacemi pro srdeční selhání, je HR 0,758 a pro výskyt závažných komplikací tzv. MACE, tedy KV smrti, infarktu myokardu a CMP, činí HR 0,772. To by mohlo naznačovat i jistý příznivý účinek dapagliflozinu na ovlivnění těchto událostí, ale na takové závěry je pochopitelně ještě brzy,“ konstatoval MUDr. Olšovský.

Bezpečnostní doporučení pro praxi

- Standardně se podává perorálně jedna tableta dapagliflozinu 10 mg kdykoli během dne nezávisle na jídle. U pacientů se závažným jaterním poškozením je doporučena počáteční dávka 5 mg. V případě dobré tolerance je možné ji zvýšit na standardních 10 mg.
- Účinnost dapagliflozinu závisí na renální funkci. Dapagliflozin se nedopo-

ručuje podávat pacientům se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$. nebo $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$). Vyšetření renálních funkcí je doporučeno před zahájením podávání dapagliflozinu a poté alespoň jednou ročně, dále před zahájením souběžného podávání léčivých přípravků, které mohou snížit renální funkce, a poté v pravidelných intervalech, u poruchy funkce ledvin, která se blíží středně závažnému poškození, alespoň 2–4× ročně. Léčba dapagliflozinem by měla být přerušena, pokud renální funkce klesne pod $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ nebo $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$.

- S ohledem na možnou ztrátu tekutin se dapagliflozin nedoporučuje podávat pacientům ve věku ≥ 75 let (s rizikem sníženého

vnímání pocitu žízně) nebo < 18 let, pacientům léčeným souběžně pioglitazonem či užívajícím kličková diuretika. Dapagliflozin se také nedoporučuje jako zahajovací léčba u pacientů s objemovou deplecí. U nemocných, u nichž se rozvinula objemová deplece, je doporučeno léčbu dapagliflozinem přerušit do doby, dokud se deplece neupraví.

- Opatrnosti je třeba u pacientů, u nichž dapagliflozin vyvolává pokles krevního tlaku, který může být rizikový.
- Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovými sekretagogy, je třeba dávky těchto léků snížit, aby kleslo riziko vzniku hypoglykemie.
- Z vlastní praxe pak MUDr. Olšovský nabídl ještě další doporučení nad rámec SPC pro

vyločení dalších možných rizik a pro maximální využití terapeutického potenciálu dapagliflozinu. Např. kontroly krevního tlaku po nasazení léčby u hypertoniků léčených antihypertenzivy, zejména jejich kombinací. K minimalizaci výskytu močových a genitálních infekcí radí cílenou anamnézu na předchozí výskyt těchto potíží, popř. edukaci zaměřenou na zvýšená hygienická opatření, a také pravidelnou kontrolu efektu léčby – u pacientů, u nichž nedojde k úpravě kompenzace diabetu, bude riziko těchto infekcí vyšší.

Jan Kulhavý

šéfredaktor Zdravotnických novin

jan.kulhavy@ambitmedia.cz