

SGLT-2 inhibítory ako druhá voľba po zlyhaní metformínu

Z. Schroner, V. Uličiansky

Súhrn

Inhibítory sodík-glukózového kotransportéra-2 (SGLT-2) predstavujú novú cestu v liečbe diabetes mellitus 2. typu. Táto skupina farmák ovplyvňuje jeden z etiopatogenetických mechanizmov vzniku a rozvoja diabetes mellitus 2. typu – a to zvýšenú reabsorpciu glukózy v proximálnom tubule obličky. Dapagliflozín, kanagliflozín, empagliflozín boli Európskou liekovou agentúrou (EMA) nedávno registrované na klinické použitie. Do klinickej praxe na Slovensku, ako prvý predstaviteľ tejto skupiny, prišiel v júni 2014 dapagliflozín. Od januára tohto roku môžeme používať aj kanagliflozín a od mája aj empagliflozín. Klinické štúdie ukázali, že SGLT-2 inhibítory, použité ako druhá voľba po zlyhaní metformínu, sú nielen účinné, ale aj dobre tolerované.

Kľúčové slová

diabetes mellitus 2. typu – liečba – inhibítory sodík-glukózového kotransportéra-2

Summary

SGLT-2 inhibitors as second choice after metformin therapy failure. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors are a possible new way in the treatment of type 2 diabetes mellitus. This class of drugs impacts one of the etiopathogenetic mechanisms of type 2 diabetes mellitus development – the increased reabsorption of glucose in proximal renal tubule. The European Medicines Agency (EMA) has recently registered dapagliflozin, canagliflozin and empagliflozin for clinical use. The first medicament from this group of drugs (dapagliflozin) was introduced in clinical practice in Slovakia in June 2014. Canagliflozin was introduced in January this year, empagliflozin will be used from May. Clinical studies showed that SGLT-2 inhibitors used as second line therapy after metformin failure are not only effective, but also well tolerated.

Keywords

type 2 diabetes mellitus – treatment – sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors

ÚVOD

Inhibítory sodík-glukózového kotransportéra-2 (SGLT-2) predstavujú novú cestu v liečbe diabetes mellitus 2. typu (DM2). Táto skupina farmák ovplyvňuje jeden z etiopatogenetických mechanizmov vzniku a rozvoja DM2 – a to zvýšenú reabsorpciu glukózy v proximálnom tubule obličky. Vo vývoji je viacero SGLT-2 inhibítorov, ktorým hovoríme aj gliflozíny (prvou látkou, u ktorej bola preukázaná inhibícia SGLT, ktorá však nebola selektívna, bol florizin, odtiaľ je aj názov gliflozíny) [1,2]. Dapagliflozín, kanagliflozín, empagliflozín boli Európskou liekovou agentúrou (EMA) nedávno registrované na klinické použitie. Do klinickej praxe na Slovensku, ako prvý predstaviteľ tejto skupiny, v júni 2014 prišiel dapagliflozín. Od januára tohto roku môžeme používať aj kanagliflozín a od mája aj empagliflozín [3–5].

ZÁKLADNÉ PRINCÍPY LIEČBY SGLT-2 INHIBÍTORMI

Obličky hrajú významnú úlohu v metabolizme glukózy. Zaisťujú asi 20 % glukoneogenézy a za deň prefiltrujú a reabsorbujú asi 180 g glukózy. Približne 90 % reabsorpcie priebeha v proximálnom tubule obličky – a to v segmentoch 1 a 2. Uskutočňuje sa to pomocou sodík-glukózového kotransportéra-2 (SGLT-2). Ostatných 10 % glukózy sa reabsorbuje v segmente 3 proximálneho tubulu pomocou sodík-glukózového kotransportéra-1 (SGLT-1) (obr. 1).

SGLT-2 sa nachádza iba v proximálnom obličkovom tubule. Ako klinicky bezpečná je len inhibícia tohto transportéra, pretože SGLT-1 sa nachádza vo viacerých tkanivách, napr. v myokarde, mozgu, v tenkom čreve, kde vykonáva viaceré funkcie (v tenkom čreve má význam pri vstrebávaní glukózy a galaktózy). Blokáda SGLT-1 nie je preto žiaduca.

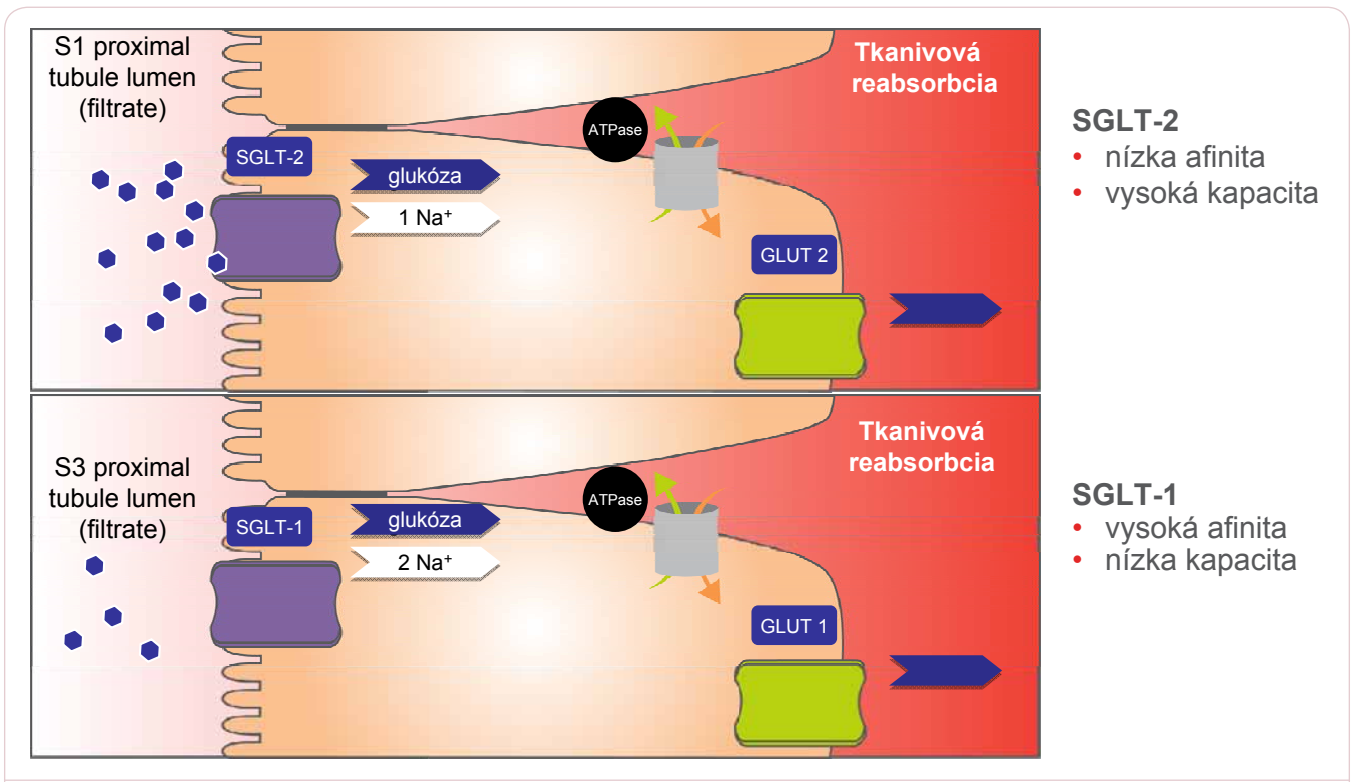
Pomocou GLUT transportérov sa dostáva glukóza z tubulárnych buniek do interstícia, odkiaľ následne vstupuje do krvných kapilár. V segmente S1 sa nachádza GLUT2 a v segmente S3 GLUT1 transportér (obr. 2).

U pacientov s DM2 je zvýšená reabsorpcia glukózy v proximálnom tubule obličky v dôsledku toho, že dochádza k zmnženiu počtu SGLT-2 v epiteloch tubulov. Je to adaptácia na zvýšenú ponuku glukózy v primárnom ultrafiltráte.

Všetky v súčasnosti registrované aj vyvíjané SGLT-2 inhibítory sú tzv. C-glucoside linkage gliflozíny, keďže C-väzbu neštiepi enzým β -glukosidáza, čo vedie k metabolickej stabilite molekuly. Výskum tzv. O-glucoside linkage SGLT-2 inhibítorov bol zastavený, pretože O-väzba je štiepená vyššie spomenutým enzýmom, čím sa zvyšuje náchylnosť k hydrolyze a tým sa obmedzuje aktivita týchto molekúl [1,2].



Obr. 1. Úloha obličiek v homeostáze glukózy.



Obr. 2. SGLT and GLUT transportéry. Upraveno dle [13–15].

POTENCIÁLNE MIESTO SGLT-2 INHIBÍTOROV V LIEČBE DIABETES MELLITUS 2. TYPU

Vzhľadom k tomu, že SGLT-2 inhibítory účinkujú inou cestou ako dopo-

siaľ používané antidiabetické preparáty, v súčasnosti sa hľadajú ich najvhodnejšie indikácie.

V tab. 1 sú indikácie SGLT-2 inhibítorov podľa EMA.

Dedičné ochorenie – familiárna renálna glykosúria – predstavuje prirodzene sa vyskytujúci model inhibície reabsorpcie glukózy. Príčinou je mutácia génu pre SGLT-2 (*SLC5A2*).

Tab. 1. SGLT-2 inhibítory – indikácie podľa EMA.

Dapagliflozín, kanagliflozín, empagliflozín sú indikované u dospelých pacientov vo veku 18 rokov a starších s DM2 na zlepšenie glykemicko-kompensácie v:

Monoterapii

Ak diétne a režimové opatrenia nezabezpečia dostatočnú glykemickú kompenzáciu a liečba metformínom nie je tolerovaná.

V kombinácii s inými antidiabetickými preparátmi vrátane inzulínu

Ak tieto spolu s diétnymi a režimovými opatreniami nezabezpečia dostatočnú glykemickú kompenzáciu.

Tab. 2. Potencionálne výhody liečby SGLT-2 inhibítormi v klinickej praxi.

účinnosť (celkové ovplyvnenie glukózovej triády)

vplyv na hmotnosť, krvný tlak

nízke riziko hypoglykémie

Tab. 3. Potencionálne problémy pri liečbe SGLT-2 inhibítormi v klinickej praxi.

zvýšený výskyt urogenitálnych infekcií

riziko volumovej deplécie

Tab. 4. Zatiaľ nezodpovedané otázky pri liečbe SGLT-2 inhibítormi v klinickej praxi.

kardiovaskulárna bezpečnosť (prebiehajúce štúdie DECLARE, CANVAS, EMPA-REG OUTCOME)

efekt na kostný metabolizmus

Tab. 5. Profil vhodného pacienta na liečbu SGLT-2 inhibítormi.

krátko ale aj dlhodobo trvajúci DM2 súčasne prítomná nadváha a obezita

súčasne prítomná artériová hypertenzia

súčasne prítomná systolická, ale aj diastolická dysfunkcia myokardu

Tab. 6. Nevhodný pacient na liečbu SGLT-2 inhibítormi.

pacient so zvýšeným rizikom urogenitálnych infekcií

pacient s renálnou insuficienciou (GF < 60 ml/min)

pacient s výrazne dekompenzovaným DM

pacient užívajúci kľúčkové diuretiká

pacient s volumovou depléciou

pacient s prítomnou autonómnou KV neuropatiou so sklonom k ortostatickej hypotenzii

Poznáme tri podtypy (A, B, 0) tohto ochorenia. Pacienti sú štíhli, histologický nález a funkčné renálne parametre v norme, bez zvýšenej incidencie uroinfekcie, chronickej renálnej insuficiencie a DM.

V tab. 2 a 3 sú potenciálne výhody, ale aj problémy liečby SGLT-2 inhibítormi v klinickej praxi.

V tab. 4 sú uvedené zatiaľ nezodpovedané otázky pri liečbe SGLT-2 inhibítormi v klinickej praxi.

V tab. 5 a 6 je profil vhodného, ale aj nevhodného pacienta na liečbu SGLT-2 inhibítormi.

SGLT-2 INHIBÍTORY AKO DRUHÁ VOĽBA PO ZLYHANÍ METFORMÍNU: KLINICKÉ ŠTÚDIE

Vo viacerých klinických štúdiách boli SGLT-2 inhibítory použité ako prídavná liečba u diabetikov 2. typu nedostatočne kompenzovaných monoterapiou metformínom. Ako komparátor v týchto štúdiách bolo použité buď placebo, alebo nejaký iný antidiabetický preparát.

Cieľom štúdie Baileyho et al bolo zistiť účinnosť a bezpečnosť troch dávok dapagliflozínu (2,5; 5 a 10 mg) pridaných k liečbe metformínom, užívajúceho v dávke $\geq 1\,500$ mg denne v skupine 546 pacientov s DM2 nedostatočne kompenzovaných monoterapiou metformínom. Po 24 týždňoch liečby troch

dávok dapagliflozínu pridaných k metformínu došlo k štatisticky signifikantnému zníženiu HbA_{1c} v porovnaní s bazálnou hodnotou (-0,67 % pri dávke dapagliflozínu 2,5 mg, -0,7 % pri dávke 5 mg a -0,84 % pri dávke 10 mg). Výskyt hypoglykémii bol porovnateľný medzi pacientami, ktorí dostávali dapagliflozín v porovnaní s tými, ktorí dostávali placebo. Pacienti, ktorí dostávali všetky tri sledované dávky dapagliflozínu, mali častejší výskyt urogenitálnych infekcií v porovnaní s placebovým ramenom (8 %, 13 %, 9 % vs. 5 %) [6].

Bolinder et al v 24-týždňovej štúdií s 182 diabetikmi 2. typu zistili, že dapagliflozín v dávke 10 mg pridaný k liečbe metformínom viedol k redukcii telesnej hmotnosti, obvodu pásu, objemu viscerálneho aj podkožného tuku [7].

V 52-týždňovej štúdií Naucka et al sa porovnávala účinnosť dapagliflozínu v dávke 10 mg denne s SU derivátom – glipizidom titrovaným do dávky 20 mg denne u 814 pacientov s DM2, ktorí boli nedostatočne kompenzovaní monoterapiou metformínom. V oboch skupinách pacientov došlo k poklesu HbA_{1c} o 0,52 % po 52 týždňoch liečby v porovnaní s východiskovou hodnotou. Táto noninferiorna štúdia potvrdila klinicky dobrú účinnosť dapagliflozínu porovnateľnú s účinkom glipizidu s výhodou minimálneho rizika hypoglykémii (3,5 vs.

40,8 %) a pozitívneho vplyvu na zníženie telesnej hmotnosti. (-3,2 kg vs. +1,2 kg). Urogenitálne infekcie sa častejšie vyskytovali v dapagliflozínovom ramene [8].

V štúdií CANTATA-D bolo randomizovaných 1 284 diabetikov 2. typu. Pacienti dostávali buď kanagliflozín 100 mg, resp. 300 mg alebo placebo. V 26. týždni tí, ktorí dostávali placebo, boli prevedení na liečbu sitagliptínom. V 52. týždni kanagliflozín 100 mg preukázal noninferioritu a kanagliflozín 300 mg superioritu v porovnaní so sitagliptínom z hľadiska poklesu HbA_{1c} (-0,73 %, -0,88 %, -0,73 %). Obe dve dávky kanagliflozínu viedli k signifikantnému poklesu

GNL, telesnej hmotnosti, systolického krvného tlaku vs. placebo (26. týždeň) aj vs. sitagliptín (52. týždeň). Genitálne mykotické infekcie, vedľajšie účinky spojené s osmotickou diurézou, hypoglykémia sa častejšie vyskytovali pri liečbe kanagliflozínom v porovnaní s placebom aj so sitagliptínom [9].

Štúdia CANTATA-SU trvala 52 týždňov a porovnávala účinnosť kanagliflozínu v dávkach 100 a 300 mg denne s SU derivátom – glimepiridom titrovaným do dávky 6 alebo 8 mg denne u 1 450 pacientov s DM2, ktorí boli nedostatočne kompenzovaní monoterapiou metformínom. V 52. týždni kanagliflozín 100 mg bol noninferiorný v porovnaní s glimepiridom, dávka 300 mg kanagliflozínu demonštrovala superioritu vs. glimepirid. Genitálne mykotické infekcie, močové infekcie, vedľajšie účinky spojené s osmotickou diurézou sa častejšie vyskytovali pri liečbe kanagliflozínom v porovnaní s glimepiridom [7]. Dvojročné predĺženie tejto štúdie zistilo, že kanagliflozín viedol k pretrvávajúcemu glykemickému zlepšeniu v porovnaní s glimepiridom (pokles HbA_{1c} -0,65 % pri dávke 100 mg kanagliflozín, -0,74 % pri dávke 300 mg kanagliflozín a -0,55 % pri liečbe glimepiridom). V 104. týždni zostal tiež pozitívny vplyv kanagliflozínu na pokles telesnej hmotnosti, systolického krvného tlaku. Hypoglykémia sa častejšie vyskytovali pri liečbe glimepiridom [10].

V štúdiu EMPA-REG MET bola zisťovaná účinnosť a znášanlivosť empagliflozínu v dávkach 10, resp. 25 mg jedenkrát denne podávaného ako prídavná liečba u pacientov s DM2 nedostatočne kompenzovaných monoterapiou metformínom. Štúdia trvala 24 týždňov a randomizovaných bolo 637 pacientov. Ako komparátor k empagliflozínu v tejto štúdiu bolo použité placebo. Po 24 týždňoch liečby empagliflozínom došlo k štatisticky významnému poklesu HbA_{1c} v porovnaní s východiskovou hodnotou (-0,7 % pri dávke empagliflozín 10 mg a -0,77 % pri dávke em-

pagliflozín 25 mg). Došlo tiež k poklesu telesnej hmotnosti a krvného tlaku pri oboch dávkach empagliflozínu (-2,08 kg pri 10 mg empagliflozínu a - 2,46 kg pri 25 mg empagliflozínu). V empagliflozínových skupinách bol častejší výskyt genitálnych infekcií vs. placebo (0 % vs. 3,7 %, resp. 4,7 %) [11].

V štúdiu EMPA-REG H2H-SU, u 1 549 diabetikov 2. typu nedostatočne kompenzovaných metformínom, ako komparátor k empagliflozínu v dávke 25 mg bol použitý SU derivát-glimepirid (titrovaný do dávky 4 mg). Po 104 týždňoch liečby došlo k superiornému poklesu HbA_{1c} pri liečbe empagliflozínom vs. glimepirid v porovnaní s bazálnou hodnotou (-0,66 vs. -0,55 %, rozdiel 0,11 %, 95% CI -0,19 - 0,02, p = 0,0153 pre superioritu). Empagliflozín viedol tiež k poklesu telesnej hmotnosti vs. glimepirid (-3,12 kg vs. +1,34 kg) a k zníženiu systolického aj diastolického krvného tlaku (rozdiel 5,6 mm Hg v porovnaní s glimepiridom). Výskyt hypoglykémii bol signifikantne vyšší v glimepiridovej skupine v porovnaní s empagliflozínovou skupinou (20,4 % pri glimepiride, 1,6 % pri empagliflozine, p < 0,0001) [12].

ZÁVER

Klinické štúdie ukázali, že SGLT-2 inhibítory použité ako druhá voľba po zlyhaní metformínu sú nielen účinné, ale aj dobre tolerované. Vzhľadom k tomu, že efekt tejto skupiny farmák je nezávislý na sekrécii inzulínu a citlivosti tkanív na inzulín, sú tieto preparáty účinné aj v neskorších fázach DM2.

Literatúra

- Schroner Z. SGLT-2 inhibítory a iné nové trendy liečby diabetes mellitus 2. typu. In: Uličiansky V, Schroner Z, Galajda P et al. Diabetes mellitus v zrelom veku, Martin 2013: 171.
- Schroner Z. Nové trendy v liečbe diabetes mellitus 2. typu – SGLT2 inhibítoria. Súč Klin Pr 2014; 1: 15–19.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku dapagliflozín (forxiga[®]), 2012.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku kanagliflozín (invokana[®]), 2013.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku empagliflozín (jardiance[®]), 2014.

6. Bailey C, Gross JJ, Pieters A et al. Effect of dapagliflozin with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2010; 375(9733): 2223–2233.

7. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg 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 glycaemic control on metformin. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(3): 1020–1031.

8. Nauck MA, Del Prato S, Meir JJ et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate control with metformin. Diabetes Care 2011; 34(9): 2015–2022.

9. Lavalley-Gonzalez FJ, Januszewicz A, Davidson J et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomized trial. Diabetologia 2013; 56(12): 2582–2592. doi: 10.1007/s00125-013-3039-1.

10. Leiter LA, Yoon KH, Arias P et al. Canagliflozin provides durable glycaemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepirid in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study. Diabetes Care 2015; 38(3): 355–364. doi: 10.2337/dc13-2762.

11. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Care 2014; 37(6): 1650–1659. doi: 10.2337/dc13-2105.

12. Ridderstrale M, Andersen KR, Yeller C et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week, randomized, double-blind, active-controlled phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2(9): 691–700. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70120-2.

13. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. J Intern Med 2007; 261(1): 32–43.

14. Isaji M. Sodium-glucose cotransporter inhibitors for diabetes. Curr Opin Investig Drugs 2007; 8(4): 285–289.

15. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM et al. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. Diabetes 2005; 54(12): 3427–3434.

doc. MUDr. Zbyněk Schroner, PhD.¹
MUDr. Vladimír Uličiansky²

¹ SchronerMED s.r.o., interná a diabetologická ambulancia, Moldava n. Bodvou

² Via medica, s.r.o., Košice

zbynek.schroner@gmail.com

AKO SI ZARIADIŤ KAŽDÝ DEŇ

BezBolestiChrbta.sk

Zbavte sa akútnej bolesti

Okamžitá úľava

Prvou pomocou pre trpiaci chrbát je poloha, pri ktorej si ľahnete na chrbát a vyložíte si nohy napríklad na stoličku. Chrbát je tak zaťažovaný len na 20% oproti polohe v stoji.

Vaxicum®



Relaxačná masť zahreje, uvoľní a ošetrí svalové partie chrbta. Ideálna pre uvoľnenie po ťažkej telesnej námahe.

Analgetiká

Analgetiká síce prinášajú okamžitú úľavu, no len na chvíľu. Neriešia totiž príčinu vzniku bolesti. Dôležitá je trvalá zmena životného štýlu.

Posilnite nervy chrbta

Dlhodobý útlak nervov spôsobený preťažovaním chrbta vedie k opakovaným bolestiam chrbta. Poškodené nervy je preto potrebné dlhodobo regenerovať a liečiť tak samotnú príčinu bolesti chrbta. Vyživované nervové bunky sa lepšie hoja, silnejú a sú schopné dlhšie odolávať poškodeniu a vzniku bolesti.

Voľnopredajný liek Milgamma® N obsahuje vysoké dávky vitamínov B₁, B₆ a B₁₂, ktoré majú priamy protibolestivý účinok a zlepšujú výživu nervov a svalov, čím regenerujú poškodené nervy a riešia príčinu bolesti chrbta.

Neurón

Poškodené nervy môžu byť jednou z príčin opakovaných bolestí chrbta. Ich regenerácii môžu pomôcť vitamíny skupiny B – B₁, B₆ a B₁₂.

NAJVIŠIE ZAŤAŽENIE
CHRBTA
20%



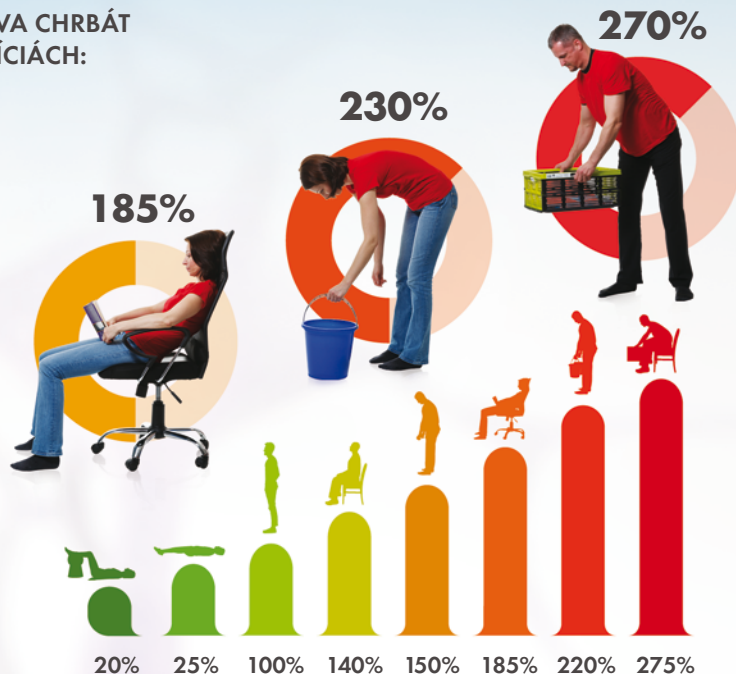
Šetrite si chrbát a dbajte na zdravý životný štýl

VŠIMNITE SI, AKO DOSTÁVA CHRBTÁ ZABRAŤ V RÔZNYCH POZÍCIÁCH:

Dlhodobé zaťažovanie chrbta, nedostatok pohybu, dlhodobý stres či nadváha postupne vedú k poruche opornej funkcie chrbta, strnulosti svalov a útlaku nervov chrbta.

To je následne sprevádzané opakovanou bolesťou.

Aby ste predišli opakovaným bolestiam chrbta, je potrebné robiť aj tie najbežnejšie činnosti správne v každej situácii.



Jednou z hlavných príčin bolesti chrbta je aj sedavý spôsob života. Hýbte sa a pravidelne cvičte. Pokúste sa znížiť svoju hmotnosť, prestaňte fajčiť a nestresujte sa.

Naučte sa, ako správne žehliť, variť alebo upratovať na www.bezbolestichrbta.sk.



Zelené tričko – správna pozícia
Červené tričko – nesprávna pozícia

ODBORNÍ GARANTI:
 MUDr. IVAN BURAN, PhD.; PharmDr. SILVIA FIALOVÁ PhD.

MILBROZ0315

* Pri opakujúcich sa bolestiach chrbta je milgamma® N cps (obsahuje vitamíny B₁, B₆ a B₁₂) odporúčaná lekármi do kombinácie s liekmi proti zápalu a bolesti. Milgamma® N cps je dostupná v lekární aj bez lekárskeho predpisu. Pred použitím lieku sa poraďte so svojím lekárom alebo lekárnikom a pozorne si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov dostupnú na adrese www.sukl.sk, prosím!

milgamma® N cps

LEK NA CHRONICKÉ BOLESTI CHRBTÁ *