Kanagliflozin – inhibitor SGLT2 v terapii diabetes mellitus

MUDr. Alena Adamíková, Ph.D.

Diabetologické centrum IK KNTB, a.s., Zlín

Kanagliflozin patří mezi selektivně účinkující inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu SGLT2. Snižuje glykemii bloádou reabsorpce glukózy v ledvinách a snížením renálního prahu. Zvýšená glykosurie je spojena s redukcí hmotnosti při energetické ztrátě a snížením krevního tlaku při osmotické diuréze. Předpokládá se i tranzientní inhibice střevního SGLT1 s ovlivněním střevní absorpce glukózy. Při inhibici SGLT2 je nižší riziko hypoglykemií, protože velikost exkrece glukózy močí se snižuje při poklesu glykemie. Snížení glykemie při inhibici SGLT2 je nezávislé na inzulinu, a poskytuje tak léčebné možnosti pro široké spektrum pacientů s diabetes mellitus.

Klíčová slova: kanagliflozin, SGLT2, reabsorpce glukózy, renální práh.

Canagliflozin-inhibitor SGLT2 in diabetes mellitus therapy

Canagliflozin-inhibitor SGLT2 ranks among the selectively acting inhibitors of the sodium-glucose co-transporter SGLT2. It reduces glycaemia by blocking reabsorption of glucose in the kidneys and by lowering the renal threshold. Increased glycosuria is linked to reduction of weight during energy losses and lowering of blood pressure at osmotic diuresis. Transient inhibition of SGLT1 with impact on enteric absorption of glucose is assumed. During inhibition of SGLT2 there exists a lower risk of hypoglycaemia as the extent of excretion of glucose in the urine diminishes on decrease of glycaemia. Reduction of glycaemia at SGLT2 inhibition is independent of insulin and thus provides therapeutic possibilities for a broad spectrum of diabetic patients.

Key words: canagliflozin, SGLT2, reabsorption of glucose, renal threshold.

Úvod

Inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu patří mezi perorální antidiabetika, která snižují glykemii cestou na inzulinu nezávislým mechanismem, inhibicí reabsorpce glukózy v ledvinách se zvýšením glykosurie u pacientů se zvýšenou glykemií. Při diabetu 2. typu ledviny filtrují kolem 180 g glukózy za den, většina je reabsorbována přes společné transportéry pro sodík a glukózu SGLT2 v proximální části ledvinového tubulu a jen malá část je reabsorbována přes SGLT1 v distálním segmentu proximálního tubulu a mukóze tenkého střeva. SGLT1 v tenkém střevu se podílí primárně na střevní glukózové reabsorpci. Inhibitory SGLT2 snižují renální práh pro glukózu snížením renální kapacity k reabsorpci glukózy. Výsledkem je

redukce koncentrace glukózy v krvi dle HbA_{1c} a glykemie nalačno. V některých studiích se zlepšovala při terapii inhibitory SGLT2 tkáňová senzitivita inzulinu, ale také docházelo ke zvýšení endogenní produkce glukózy cestou zvýšení poměru mezi cirkulujícím glukagonem a inzulinovými hladinami, v případě hypoglykemie by tento efekt mohl být pomocným ochranným zdrojem (1).

Farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti

Kanagliflozin inhibicí SGLT2 redukuje reabsorpci filtrované glukózy a snižuje renální práh pro glukózu (2). Zvýšená glykosurie snižuje zvýšené plazmatické hodnoty glukózy u diabetiků 2. typu, osmotická diuréza s diuretickým

efektem snižuje krevní tlak, dochází k energetické ztrátě s důsledkem poklesu tělesné hmotnosti. Kanagliflozin snižuje postprandiální glykemii jednak cestou inhibice SGLT2 a jednak i přechodnou inhibicí střevních SGLT1 bez systémového efektu. Selektivita kanagliflozinu pro SGLT2 je 150x větší než pro SGLT1 (3). 300 mg kanagliflozinu ve studii snižovalo u diabetiků 2. typu renální práh pro glukózu z 13 mmol/l na 4–5 mmol/l. Zvedl se po několik dnů objem moči o 400–500 ml/den. Farmakokinetické vlastnosti jsou podobné u zdravých i u pacientů s diabetem. Po jedné dávce 100 nebo 300 mg kanagliflozinu u zdravých jedinců došlo k rychlému vstřebávání s maximem plazmatické koncentrace (medián T_{max}) za 1–2 hodiny. Poločas byl $10,6 \pm 2,13$ hodin a $13,1 \pm 3,28$ pro

obě dávky. Vyrovnané hladiny léku bylo dosaženo po 4–5 dnech podávání. Kanagliflozin se váže na plazmatické bílkoviny, hlavně na albumin v 99%. Kanagliflozin je metabolizován cestou O-glukuronidace. Ze 30,5 % se vylučuje močí jako O-glukuronidový metabolit. U pacientů s glomerulární filtrací eGFR 60–90 ml/min/1,73 m² se dávka neupravuje, vysazuje se při poklesu pod 45 ml/min/1,73 m². Při mírném nebo středním postižení jater se dávka rovněž neupravuje.

Kanagliflozin – klinická účinnost

V doporučeních České diabetologické společnosti (4) jsou glifloziny určeny především ke kombinaci terapií dvoj- i trojkombinací s jinými perorálními antidiabetiky (metforminem, inkretiny a inzulinem). Vzhledem k tomu, že inhibitory SGLT2 snižují glykémii na inzulinu nezávislým mechanismem, mohou mít efekt u širokého spektra pacientů – od nově diagnostikovaných až po pacienty s dlouhotrvajícím diabetem a již závažnou poruchou funkce beta buněk.

Klinická účinnost kanagliflozinu byla hodnocena programem klinických studií fáze 3 s názvem CANTATA (CANagliflozin Teratment And Trial Analysis). Byla hodnocena monoterapie, duální terapie, trojkombinace a u další studie kardiovaskulární bezpečnosti a starších pacientů a pacientů s poškozením funkce ledvin, a to pro dávkování 100 mg a 300 mg (v ČR je hrazen ZP 100 mg preparát).

Studie DIA3005 (5) se zabývala monoterapií kanagliflozinem po dobu 26 týdnů a byla kontrolována placebem. Studie prokázala pokles HbA_{1c} oproti placebu při 100 mg preparátu o 0,91 % a při 300 mg pokles oproti placebu o 1,16% (p < 0,001), také signifikantně vyšší počet pacientů s kanagliflozinem oproti placebu vedl k dosažení HbA_{1c} < 7%. Oproti placebu se prokázal i signifikantní pokles postprandiální glykémie, hmotnosti a diastolického krevního tlaku. Efekt monoterapie kanagliflozinem byl dokumentován v oblasti lipidů, významně se zvýšil HDL-C cholesterol, mírně v závislosti na dávce se zvýšil LDL-C cholesterol, beze změny poměru LDL-C/HDL-C, mírně se snížily triglyceridy – nevýznamně oproti placebu. Zlepšovaly se i indexy funkce beta buněk.

Další studie hodnotily duální kombinaci s jinými perorálními antidiabetiky. V randomizované, dvojité slepé, 52týdenní studii DIA3009 (6)

byl kanagliflozin v obou dávkováních přidáván k metforminu a zkoušen oproti přidání glimepiridu. Glimepirid byl titrován během studie na 6 nebo 8 mg/den, průměrně 5,6 mg/den). V 52. týdnu dle změny HbA_{1c} se prokázala non-inferiorita 100 mg kanagliflozinu oproti glimepiridu (pokles HbA_{1c} o 0,81 % s glimepiridem, o 0,82 % se 100 mg kanagliflozinu) a superiorita 300 mg kanagliflozinu (snížení HbA_{1c} o 0,93 %). Při terapii kanagliflozinem se vyskytlo významně méně hypoglykemických příhod s glykemií ≤ 3,9 mmol/l (6 % u 100 mg, 5 % u 300 mg) oproti glimepiridu (34 %, p < 0,0001). Pacienti s glimepiridem měli větší přírůstky hmotnosti o 0,7 kg, s kanagliflozinem v obou dávkách se hmotnost snižovala (o 3,7 a 4,0 kg). Také byl s kanagliflozinem zaznamenán pokles systolického krevního tlaku o 3,3 a 4,6 mm Hg. S kanagliflozinem se vyskytlo více genitálních mykotických infekcí a infekcí močového traktu. Další randomizovaná, dvojité slepá a placebem kontrolovaná studie se rovněž zabývala sulfonylureou. Ve studii DIA3002 (7) se kanagliflozin přidával oproti placebu ke kombinaci metforminu + sulfonylurea, což je poměrně stále častá kombinace perorálních antidiabetik v běžné praxi. Obě dávky kanagliflozinu vedly k signifikantnímu poklesu HbA_{1c} (p < 0,001), glykémie nalačno i tělesné hmotnosti (p < 0,001). Studie DIA3015 (8) pak porovnávala rovněž u pacientů na kombinaci metformin + sulfonylurea přidání buď kanagliflozinu 300 mg nebo sitagliptinu 100 mg. Kanagliflozin 300 mg byl superiorní oproti 100 mg sitagliptinu dle změny HbA_{1c} v 52. týdnu a více snižoval hladinu HbA_{1c} u pacientů s vyšší vstupní hodnotou HbA_{1c} (ve skupině pod 8 % (64 mmol/mol) HbA_{1c} pokles o 0,57 % oproti 0,31 %, ve skupině ≥ 8 % a < 9 % (75 mmol/mol) o 1,15 % oproti 0,73 %, ve skupině ≥ 9 % o 1,99 % oproti 1,44 %). Incidence hypoglykemií byla podobná s 300 mg kanagliflozinem (43,2 %) a sitagliptinem (40,7 %).

Další možností kombinované antidiabetické terapie u pacientů, kterým nestačí léčba metforminem, je přidání DPP-4 inhibitorů. Ve studii DIA3006 (9) se přidával kanagliflozin k metforminu a studoval oproti placebu nebo sitagliptinu. Ve srovnání s placebem kanagliflozin v 26. týdnu významně snížil hodnotu HbA_{1c} v obou dávkováních, v 52. týdnu vykazoval 100mg kanagliflozin non-inferioritu při srovnání s přidáním sitagliptinu 100 mg a 300mg kanagliflozin superioritu

a také signifikantní snížení hmotnosti u obou dávkování, glykémie nalačno a systolického krevního tlaku. Zvýšení triglyceridů při kanagliflozinu ve srovnání se sitagliptinem nedosáhlo statistické významnosti.

Potvrdila se také účinnost kanagliflozinu při přidání k metforminu + pioglitazonu ve studii DIA30012 (10). Také proběhlo sledování u starších pacientů (55–80 let) ve studii DIA3010 (11), kde se nezjistily žádné významné změny kostní denzity a u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (DIA3004, eGFR ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m²), kde účinnost byla mírně menší, avšak zachována (12). U těchto pacientů je třeba častěji kontrolovat ledvinné funkce a hladinu kalia, i když ve studiích fáze 3 napříč různými stupni ledvinových funkcí se kalium zvyšovalo jen nepatrně (0,6–2,8 %). Výskyt volumové deplece a osmotické diurézy byl vyšší s kanagliflozinem než s placebem a např. sitagliptinem, ale nevedl k vysazení terapie.

Podstudie studie kardiovaskulární bezpečnosti CANVAS (DIA3008) se zabývala přidáním kanagliflozinu k inzulinu samotnému nebo v kombinaci s dalšími perorálními antidiabetiky. Průměrná dávka inzulinu byla 60 IU/den, převážně režim bazál/bolus. Během 52 týdnů se při kanagliflozinu 100 mg snížil HbA_{1c} o 0,58 %, při 300 mg o 0,73 %. Opět docházelo při kanagliflozinu ke snížení hmotnosti, glykémie nalačno a krevního tlaku (13, 14).

V září 2015 FDA (The US Food and Drug Administration) informovala o možném riziku pro kostní fraktury a snížení kostní denzity při terapii kanagliflozinem, tato rizika zatím sleduje FDA u celé skupiny gliflozinů. (15) Ve studiích s kanagliflozinem dle SPC (2) v přibližném počtu 5 800 diabetiků 2. typu nebyl zjištěn rozdíl v riziku fraktur ve srovnání s kontrolami. Po 104 týdnech podávání kanagliflozin neměl nežádoucí vliv na minerální hustotu kostí. SGLT2 inhibitory obecně snad mohou zvyšovat koncentraci fosfátů v séru zvýšením tubulární reabsorpce. U diabetiků 2. typu, kde se objeví při terapii glifloziny nauzea a zvracení, je třeba vyšetřit ketolátky v krvi a moči k vyloučení ketoacidózy i při euglykémii (16).

Kanagliflozin – kardiovaskulární bezpečnost

Program studií fáze 3 zahrnuje i studii kardiovaskulární bezpečnosti CANVAS

(CANagliflozin CardioVascular Assessment Study, DIA3008) u 4 330 pacientů s kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze nebo s vysokým rizikem. Celkové výsledky budou k dispozici v roce 2017. Byla však již provedena metaanalýza hodnotící závažné kardiovaskulární příhody z klinických studií fáze 2 a 3. Poměr rizika pro kanagliflozin oproti kombinaci aktivního a placebového komparátoru pro úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální cévní mozkové příhody, nefatální infarkty myokardu a hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris byl 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22), zvýšení kardiovaskulárního rizika se neprokázalo (17). V rámci studie CANVAS byly prováděny další substudie. Kanagliflozin v obou dávkováních byl přidán k monoterapii sulfonyleureou (18), kde zlepšoval HbA_{1c} , glykemii nalačno i hmotnost, při terapii dávkou 300 mg se vyskytlo více hypoglykemií než při terapii 100 mg nebo placebem, vedlejší účinky – mykotické infekce, polakiurie a žízeň – byly častější s kanagliflozinem než s placebem. V další práci v rámci studie CANVAS byli porovnáváni pacienti, kteří byli původně léčeni inkretiny: DPP-4 inhibitory nebo GLP-1 RA (agonisté receptoru pro GLP-1). Při terapii DPP-4 inhibitory 100 mg kanagliflozin významně zlepšil HbA_{1c} o 0,56 %, 300 mg o 0,75 % a při terapii GLP-1 RA 100 mg kanagliflozin snížil HbA_{1c} o 1 % a 300 mg o 1,06 % (19).

V jiné studii (20) byla hodnocena účinnost a bezpečnost kanagliflozinu, který byl přidán k nejméně roční terapii GLP-1 RA. HbA_{1c} poklesl o 0,39 % a hmotnost se snížila o 4,6 kg. Percentuální změna hladiny triglyceridů a hladiny HDL-C byla hodnocena jako hlavní sekundární výstup v řadě studií fáze 3. V placebem kontrolovaných studiích bylo pozorováno na dávce závislé snížení hladiny triglyceridů a zvýšení hladiny HDL-C ne vždy závislé na dávce (21).

LITERATURA

- Valentine V, Hinnen D. Clinicial implications of canagliflozin tretment in patients with type 2 diabetes. Clinical. diabetesjournals.org. 2015; 33(1): 5–13.
- SPC Invokana. http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf
- Liang Y, Arakawa K, Ueta K, et al. Effect of kanagliflozin on renal threshold for glucose, glycemia, and body weight in normal and diabetic animal models. PLoS One 2012;7: e30555.
- Česká diabetologická společnost. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. www.diab.cz.

Tab. 1. Indikace kanagliflozinu při terapii diabetes mellitus 2. typu dle SPC přípravku (2)

Monoterapie
Pokud dieta a cvičení neposkytují adekvátní kontrolu glykemie u pacientů, pro které užívání metforminu není možné pro nesnášenlivost nebo kontraindikaci
Dvojkombinace
S metforminem, pokud maximální dávkování metforminu nevede ke kontrole glykemie (hrazeno ze ZP)
S inzulinovými sekretagogy, je třeba zvážit snížení dávky sekretagoga v prevenci hypoglykemie
S inkretiny
S glitazony
S inzulinem, je třeba zvážit snížení dávky inzulinu v prevenci hypoglykemie (hrazeno ze ZP)
Trojkombinace
S metforminem+inzulinovým sekretagodem, je třeba zvážit snížení dávky sekretagoga v prevenci hypoglykemie
S metforminem+inkretinem
S metforminem+glitazonem
S metforminem+inzulinem, je třeba zvážit snížení dávky inzulinu v prevenci hypoglykemie (hrazeno ze ZP)

Postavení kanagliflozinu v terapii diabetu 2. typu

Metformin stále patří do úvodní terapie při zjištění diabetu 2. typu. Kanagliflozin ve studiích prokázal účinnost v kombinační léčbě, a to jak v duální terapii, tak v trojkombinaci (Tab. 1). Jako přídatné perorální antidiabetikum k metforminu vedl k signifikantnímu zlepšení kompenzace, non inferiorita se prokázala pro 100mg kanagliflozin i oproti sitagliptinu a glimepiridu, pro 300mg kanagliflozin se zjistila superiorita. Větší pokles hmotnosti byl prokázán s kanagliflozinem v obou dávkách než s glimepiridem nebo sitagliptinem a placebem. Významný pokles hmotnosti byl zaznamenán i při kombinaci s inzulinem. Výhoda kombinační léčby vedla k vývoji fixního preparátu s metforminem (v ČR je dostupná kombinace 50 mg kanagliflozinu s 850 mg metforminu nebo 1 000 mg metforminu, v zahraničí i 150 mg kanagliflozinu s 850 mg nebo 1 000 mg metforminu). Fixní preparáty zlepšují adherenci pacienta k léčbě. Kombinace kanagliflozinu s metforminem je tedy výhodná u pacientů, kteří potřebují snížit hmotnost při nízkém riziku hypoglykemických příhod a jedná se o perorální aplikaci místo injekční, jako je tomu u GLP1-RA. Mírné vedlejší účinky, vyskyt

genitálních mykóz a infekcí močových cest, nevedly k nutnosti léčbu ukončit a nálezy reagovaly dobře na standardní léčbu. Výhodné snížení krevního tlaku může v praxi vést k potřebě snížit dávky antihypertenziv u některých pacientů. Zatím dosažené výstupy ze studií fáze 2 a 3 prokazují kardiovaskulární bezpečnost. Trojkombinace kanagliflozinu: přidání k metforminu + pioglitazonu, přidání k metforminu + sulfonyleurea, k inkretinům i přidání k inzulinu + jiným perorálním antidiabetikům oproti placebu vedlo ke zlepšení kompenzace, glykemie nalačno, hmotnosti i krevního tlaku. Umožňuje pacientům jak s krátce trvajícím, tak i s již déle trvajícím onemocněním a kombinovanou antidiabetickou léčbou dosáhnout požadovaných cílů kompenzace.

Závěr

Kanagliflozin, inhibitor SGLT2, má v klinické praxi řadu možností pro uplatnění v léčbě diabetu 2. typu. Ze zdravotního pojištění je hrazena dávka 100 mg. Kanagliflozin snižuje hodnotu HbA_{1c} , glykemii nalačno, hmotnosti i systolického krevního tlaku s dobrou tolerancí preparátu. Je vhodný k použití do kombinační terapie k optimalizaci kontroly diabetu s různými typy antidiabetické léčby včetně inzulinu.

- Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the 52-week CANTATA-M study. Curr Med Res Opin 2014; 30: 163–175.
- Cefalu WT, Leiter LA, Yoon K-H, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013; 382: 941–950.
- Wilding JP, Charpentier G, Hollander P, et al. Efficacy and

- safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. Int J Clin Pract 2013; 67: 1267–1282.
- Scherthaner G, Gross JL, Rosenstock J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulphonylurea: a 52-week, randomized trial. Diabetes Care 2013; 36: 2508–2515.
- Lavalle-Gonzales F, 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 randomised trial. *Diabetologia* 2013; 56: 2582–2592.

10. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 467–477.

11. Bode B, Stenlöf K, Sullivan D, et al. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Hosp Pract* 2013; 41: 72–84.

12. Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 463–473.

13. Matthews D, Fulcher G, Perkovic V, et al. Efficacy and safety of canagliflozin (CANAG), an inhibitor of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2), addend-on to insulin therapy +/- oral agents in type 2 diabetes (T2D) (Abstract). *Diabetologia* 2012; 55: A764.

14. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(3): 403–411.

15. Invokana and invokamet (canagliflozin): drug safety communication-new information on bone fracture risk and decreased bone mineral density. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm461876.htm>.

16. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015; 38: 1687–1693.

17. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)-a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013; 166(2): 217–233.

18. Fulcher G, Matthews DR, Perkovic V, et al. Efficacy and safety of canagliflozin used in conjunction with sulfonylurea in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. *Diabetes Ther* 2015; 6(3): 289–302.

19. Fulcher G, Matthews DR, Perkovic V, et al. Efficacy and safety of canagliflozin when used in conjunction with incretin-mimetic therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; doi: 10.1111/dom.12589. [Epub ahead of print].

20. Saroka RM, Kane MP, Busch RS, et al. SGLT-2 inhibitor therapy added to GLP-1 agonist therapy in the management of T2DM. *Endocr Pract* 2015; 21(12): 13–15–22. Doi: 10.4158/EP15877.OR. Epub 2015 Aug 26.

21. Blonde L, Woo V, Mathieu C, et al. Achievement of treatment goals with canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2015; 31(11): 1993–2000. Doi: 10.1185/03007995.2015.1082991. Epub 2015 Sep 28.