

Empagliflozin – nový zástupce inhibitorů transportéru SGLT2 pro léčbu pacientů s diabetem 2. typu

Martin Prázný¹, Jiří Slíva²

¹ III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, CSc.

² Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha, prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

Souhrn

Empagliflozin je nový lék používaný ke snížení hyperglykemie u pacientů s diabetem 2. typu. Patří do nejnovější třídy antidiabetik, tzv. gliflozinů, které zabraňují zpětnému vstřebávání glukózy prostřednictvím inhibice sodíko-glukózového transportéru SGLT2. Způsobují tak terapeutickou glykosurii, díky níž dojde ke ztrátě přibližně 70 g glukózy denně. Tím dochází nejen k poklesu glykemie, ale i k poklesu tělesné hmotnosti, protože tato vyložená glukóza nemůže být použita jako energetický substrát. Ve studiích fáze 3 byla prokázána terapeutická účinnost empagliflozinu v monoterapii, kombinaci s ostatními perorálními antidiabetiky i inzulinem. Dalším příznivým účinkem empagliflozinu je mírný pokles krevního tlaku. Empagliflozin byl v Evropské unii schválen k léčbě pacientů s diabetem 2. typu v květnu 2014, v ČR je dostupný od října 2014 a od 1. února 2015 je empagliflozin (pod obchodním názvem Jardiance[®]) částečně hrazen ze zdravotního pojištění pro léčbu pacientů s diabetem 2. typu buď v kombinaci s metforminem, nebo v kombinaci s inzulinem (s nebo bez metforminu).

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu – DM2T – empagliflozin – SGLT2 – hyperglykemie – glykosurie

Empagliflozin – the new representative of SGLT2 transporter inhibitors for the treatment of patients with diabetes 2 type

Summary

Empagliflozin is a new medicine used to reduce hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. It belongs to the most advanced class of antidiabetic drugs, known as gliflozins, which prevent reabsorption of glucose through inhibiting SGLT2 sodium-glucose cotransporter. Thereby they cause therapeutic glycosuria, thanks to which a loss of approximately 70 g of glucose per day occurs. This not only effects the decrease in glycemia, but also the loss of body mass, since this excreted glucose cannot be used as an energetic substrate. The studies within phase 3 have proven the therapeutic efficacy of empagliflozin in monotherapy, in combination with the other oral antidiabetic drugs and insulin. Another favourable effect of empagliflozin is a slight decrease in blood pressure. In May 2014, empagliflozin was approved for the treatment of patients with type 2 diabetes within the European Union 2014, since October 2014 it has been available in the Czech Republic and since 1 February 2015 empagliflozin (under the trade name Jardiance[®]) has been partially covered by the health insurance for the treatment of patients with type 2 diabetes either in combination with metformin or in combination with insulin (with or without metformin).

Key words: empagliflozin – glycosuria – hyperglycemia – T2DM – type 2 diabetes mellitus

Mechanismus účinku empagliflozinu a jeho farmakodynamické vlastnosti

Mechanismus působení empagliflozinu je založen na inhibici sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) v ledvinách, v důsledku čehož dochází ke glykosurii a poklesu glykemie. Kotransportér SGLT slouží k aktivnímu transportu glukózy ve střevě a v ledvinách. Zatímco SGLT2 má vysokou kapacitu (zodpovídá za 90 % reab-

sorpce) a primárně se nachází především v proximálních tubulech, SGLT1 má nízkou kapacitu, zodpovídá za zbývajících 10 % reabsorpce glukózy v ledvinách, ale jeho hlavní lokalizace je především v enterocytech tenkého střeva, ve kterých je jeho rolí absorpce glukózy. Myšlenka na využití inhibice SGLT2 se vztahuje k objevu florzinu v kůře jabloní v roce 1835 – ten však působí jako neselektivní inhibitor uvedeného kotransportéru [1].

Z hlediska ovlivnění glykemie je žádoucí primární omezení reabsorpce glukózy v ledvinách, tedy selektivní inhibice SGLT2, neboť výraznější inhibice SGLT1 zvyšuje riziko osmotických průjmů. Empagliflozin má nejvyšší selektivitu pro SGLT2 vs SGLT1 (> 2 500 vyšší) v porovnání s ostatními v ČR dostupnými SGLT2 inhibitory (pro srovnání, SGLT2 selektivita pro kanagliflozin je více než 260násobně a dapagliflozinu více než 1 100násobně vyšší než pro SGLT1) [2].

Ve vztahu k činnosti B-buněk je významná práce, ve které vedlo podávání empagliflozinu diabetikům 2. typu k výraznému zlepšení jejich činnosti společně se zlepšením inzulinové senzitivity. Autoři navíc poukazují na fakt preference utilizace lipidů místo sacharidů při jeho dlouhodobějším užívání [3].

Farmakokinetické vlastnosti

Látka je metabolizována v játrech, ledvinách i tkáních, ovšem bez tvorby farmakologicky účinných metabolitů [4]. Sledováním farmakokinetiky empagliflozinu bylo zjištěno, že zvýšení koncentrací u pacientů s mírným, středním i těžkým postižením jater není klinicky významné, a není u nich proto třeba dávkování empagliflozinu upravovat [5]. Zkušenosti u pacientů se selhávajícími ledvinami jsou omezené, avšak při použití u pacientů s vyšším stupněm postižení ledvin nelze vzhledem k poklesu filtrace primární moči a redukce hmoty renální parenchymu očekávat klinicky relevantní účinnost [4].

Účinnost léčby hyperglykemie – snížení glykovaného hemoglobinu HbA_{1c}

Riziko rozvoje mikrovaskulárních i makrovaskulárních komplikací roste u pacientů diabetiků s mírou jejich hyperglykemie a hodnotou glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}). Přestože je k dispozici celá řada antidiabetik, kompenzace diabetu zůstává u velké části diabetiků 2. typu neuspokojivá. To je důvodem pro hledání nových léků k účinnému snížení hyperglykemie, mezi které patří i empagliflozin. Empagliflozin byl klinicky testován v monoterapii a v kombinacích s běžně používanými antidiabetiky včetně inzulinu.

Ve studii fáze 3 byl po 24 týdnech léčby empagliflozinem v monoterapii pozorován pokles HbA_{1c} o 0,74 % (při dávce 10 mg, 224 pacientů) a 0,85 % (při dávce 25 mg, 224 pacientů) ve srovnání s placebem (pokles HbA_{1c} po podání 100 mg sitagliptinu ve srovnávací větvi byl 0,73%) [6].

Účinnost empagliflozinu v kombinaci s metforminem na pokles glykemie a glykovaného hemoglobinu byla ověřena po 24 týdnech. Při kombinované léčbě empagliflozinem s metforminem došlo k poklesu HbA_{1c} o 6,2 mmol/M (10 mg) a 7,0 mmol/M (25 mg) ve srovnání s placebem [7]. Po 76 týdnech léčby poklesl HbA_{1c} u pacientů léčených 10 mg empagliflozinu v kombinaci s metforminem z výchozích hodnot o 0,61 % a při dávce 25 mg o 0,73 % po korekci na placebo [10].

Účinnost empagliflozinu byla testována i v kombinaci s dalšími antidiabetiky. V kombinaci se sulfonylu-

reou a metforminem byl po 24 týdnech léčby empagliflozinem pozorován pokles HbA_{1c} o 0,82% (při dávce 10 mg) a 0,77% (při dávce 25 mg) po korekci na placebo (0,17 %, $p < 0,001$) [8] a klinicky relevantní pokles HbA_{1c} z výchozích hodnot o 0,72 % při dávce 10 mg a o 0,69 % při dávce 25 mg ve srovnání s placebem byl pozorován i po 76 týdnech léčby [11]. V kombinaci s metforminem a pioglitazonem klesl HbA_{1c} po 24 týdnech o 0,6 % (při dávce 10 mg) a 0,7% (při dávce 25 mg) ve srovnání s placebem (-0,1 %, $p < 0,001$) [9] a po 76 týdnech léčby poklesl HbA_{1c} o 0,59 % při dávce 10 mg a o 0,69 % při dávce 25 mg ve srovnání s placebem [12]. Empagliflozin byl testován i v kombinaci s bazálním inzulinem, po 78 týdnech léčby byl pozorován pokles HbA_{1c} o 0,5 % (při dávce 10 mg) a 0,6 % (při dávce 25 mg) vůči placebu ($p < 0,001$) [13].

V metaanalýze 4 studií fáze 3 byl prokázán pozitivní vliv empagliflozinu na kompenzaci diabetu u podskupiny mladších pacientů (do 65 let věku), kteří měli zároveň horší kompenzaci diabetu (HbA_{1c} > 8 %). Po podání empagliflozinu v dávce 10 mg poklesl glykovaný hemoglobin z 8,72 % o 0,89 % a po podání 25 mg z hodnoty 8,73 % o 0,99 % ve srovnání s placebem [14].

Z hlediska udržení uspokojivé kompenzace diabetu je důležité, aby pokles HbA_{1c} při léčbě přetrvával dlouhodobě, což bylo u empagliflozinu na provedených studiích demonstrováno.

Pokles tělesné hmotnosti

Tělesná hmotnost je jedním z parametrů, který při léčbě diabetu 2. typu také pečlivě sledujeme. Léčba diabetika, který má stabilizovanou tělesnou hmotnost, je snazší, pacient je spokojenější a lépe k léčbě diabetu adheruje. Navíc se snižují rizika komplikací vyplývající ze zvýšené tělesné hmotnosti. V minulosti nebylo k dispozici mnoho antidiabetik, která by nevedla k nárůstu hmotnosti, spíše naopak. Až s příchodem moderních antidiabetik bylo možné pacientům nabídnout léky, které nevedly k nárůstu hmotnosti (inhibitory DPP4), nebo dokonce vedly k poklesu hmotnosti (agonisté GLP1). Glifloziny jsou dalšími ze skupiny moderních antidiabetik, která mimo zlepšení kompenzace nabízí i benefit poklesu hmotnosti, nadto při perorálním užívání. Pokles tělesné hmotnosti byl pozorován u pacientů léčených empagliflozinem jak v monoterapii, tak i v kombinaci s běžně užívanými antidiabetiky včetně inzulinu. Pozitivní efekt na tělesnou hmotnost je při léčbě empagliflozinem dlouhodobý – např. po 76 týdnech klesla hmotnost po podání 10 a 25 mg empagliflozinu pacientům užívajících metformin ve srovnání s placebem o 1,9, resp. o 2,2 kg [10], pacienti užívající kombinaci metforminu se sulfonylureou zhubli za stejnou dobu v průměru o 1,8, resp. 1,6 kg [11] a pacienti, kteří užívali pioglitazon (bez metforminu nebo s metforminem), měli po 76 týdnech léčby 10 a 25 mg empagliflozinu hmotnost nižší o 2,0, resp. 1,7 kg ve srovnání s placebem [12]. K poklesu hmotnosti došlo i při kombinaci s inzulinem po 78 týdnech léčby, a to o 2,2 kg při dávce 10 mg a o 2,0 kg při dávce 25 mg

empagliflozinu [13]. Pokles hmotnosti nebyl úměrný podávané dávce empagliflozinu.

Pokles krevního tlaku

Prakticky ve všech uvedených studiích byl pozorován pokles krevního tlaku. Po 76 týdnech léčby klesl po přidání empagliflozinu pacientům léčených metforminem systolický TK ve srovnání s placebem o 4,4, resp. 3,7 mm Hg (při dávce 10 a 25 mg empagliflozinu) a poklesl i tlak diastolický o 2,0, resp. 1,4 mm Hg [10]. Za stejnou dobu byl pozorován pokles krevního tlaku i u pacientů léčených metforminem a sulfonylureou (TK systolický: -2,2, resp. -2,1 mm Hg; TK diastolický: -1,1, resp. -0,9 mm Hg) při dávce 10 a 25 mg ve srovnání s placebem [11]. Obdobný pokles jak systolického, tak diastolického TK byl pozorován i v kombinaci s pioglitazonem a metforminem [12] nebo v kombinaci s inzulínem [13]. Pokles TK byl tedy pozorován konzistentně a souvisel patrně s volumovým poklesem při osmotické diuréze. Nelze ale vyloučit ani možný podíl vlivu snížení tělesné hmotnosti. Ani v případě snížení krevního tlaku nebyla pozorována přímá úměra dávce podávaného empagliflozinu.

Bezpečnost – hypoglykemie

Z hlediska bezpečnosti je nutno u každého nového antidiabetika pečlivě sledovat výskyt hypoglykemií. Hypoglykemie se při léčbě empagliflozinem vyskytují s podobnou frekvencí jako u placeba a jejich výskyt roste, je-li empagliflozin kombinován s jinými antidiabetiky s vyšším potenciálem k hypoglykemizaci. Po korekci na placebo je jejich výskyt i v kombinacích velmi nízký a závažné hypoglykemie se prakticky nevyskytují. Nejčastěji se hypoglykemie vyskytly v kombinaci se sulfonylureou a metforminem při dávce 10 mg (16,1 %) a 25 mg (11,5 %) empagliflozinu ve srovnání s placebem (8,4 %), žádná hypoglykemie však nebyla závažná [8]. V kombinaci s bazálním inzulínem byla v prvních 18 týdnech potvrzená hypoglykemie u 33 pacientů (20 %) při dávce 10 mg, 44 pacientů (28 %) při 25 mg empagliflozinu a u 35 pacientů (21 %), kteří dostávali placebo, a tento poměr se nezměnil ani po 78 týdnech. Pouze 2 pacienti z větve léčené 25 mg empagliflozinu měli hypoglykemií vyžadující asistenci další osoby [13]. I v dalších studiích trvajících nejméně 76 týdnů se hypoglykemie při léčbě empagliflozinem vyskytovaly zřídka a jejich výskyt byl s placebem srovnatelný, pokud byl podáván v kombinaci s metforminem [10], nižší než u placeba byl u pacientů užívajících pioglitazon [12] a pouze u pacientů, kteří měli jako přídatnou léčbu sulfonylureu, byl pozorován častější výskyt hypoglykemie při podávání aktivní látky [11].

Nežádoucí účinky a tolerabilita

Výskyt ostatních nežádoucích účinků byl ve většině případů srovnatelný s komparátory nebo placebem a jejich intenzita byla nejčastěji mírná. Empagliflozin byl pacienty dobře tolerován. Ve zvýšené míře byla pacienty popisována polyurie a polydipsie. Za zmínku

stojí zvýšený výskyt urogenitálních infekcí, které jsou o něco častější u žen (zejména u těch, co již podobnou infekci prodělaly). Většinou jsou mírné až střední intenzity a ve studiích zpravidla nevedly k nutnosti přerušování léčby. Častěji než infekce močových cest se vyskytují infekce zevního genitálu (vulvovaginitidy, vulvitidy a balanitidy), které jsou však opět nejčastěji mírné nebo střední intenzity a opět k jejich zvládnutí nebylo zpravidla nutné vysazení léčby. Ve většině studií, které dosud byly s empagliflozinem provedeny, se celkový výskyt nežádoucích účinků nelišil od placeba.

Závěr

Empagliflozin je zástupcem nové třídy perorálních antidiabetik, která funguje nezávisle na inzulínu. Pomocí inhibice kotransportéru SGLT2 v ledvinách navozuje terapeutickou glykosurii a vede k poklesu glykémie, ale i k poklesu tělesné hmotnosti a krevního tlaku. V klinickém programu vedlo podávání empagliflozinu k poklesu glykovaného hemoglobinu jak v monoterapii, tak v kombinaci s metforminem, sulfonylureou, pioglitazonem i inzulínem. Zároveň byl v proběhlých studiích pozorován konzistentní pokles tělesné hmotnosti o 1,5–4 kg podle délky sledování a typu kombinační léčby. Vliv na pokles HbA_{1c} a tělesné hmotnosti je při léčbě empagliflozinem dlouhodobý. Dalším konzistentně popisovaným účinkem empagliflozinu je pokles krevního tlaku, opět je efekt dlouhodobý, a navíc není provázen zvýšením tepové frekvence. Může souviset jak s osmotickou diúrezou, tak s poklesem hmotnosti. Empagliflozin se tak jeví jako vhodný lék do kombinační terapie diabetu 2. typu. Empagliflozin je bezpečný po stránce rizika hypoglykemie, výskyt nežádoucích účinků je srovnatelný s aktivními komparátory nebo s placebem a nežádoucí účinky v naprosté většině případů nevedly k přerušování léčby. Častěji je popisován výskyt infekcí urogenitálního traktu, a to zejména zevního genitálu u žen, nicméně i v těchto případech šlo o komplikace mírné nebo střední intenzity, kvůli kterým nebylo nutné přerušování léčby. V současnosti dostupná a souhrnně zpracovaná data svědčí pro to, že léčba empagliflozinem u pacientů s diabetem nezvyšuje kardiovaskulární riziko. Kardiovaskulární bezpečnost empagliflozinu (ev. možný vliv na redukci kardiovaskulárního rizika) je však nutno potvrdit v delších studiích s větším počtem pacientů, jakou je například aktuálně probíhající studie EMPA-REG OUTCOME, v níž je randomizováno přes 7 000 pacientů. Její výsledky by měly být zveřejněny již v roce 2015.

Literatura

1. Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR et al. Phlorizin: a review. Diabetes Metab Res Rev 2005; 21: 31–38. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1002/dmrr.532>>.
2. Scheen AJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. Clin Pharmacokinet 2014; 53(3): 213–225.
3. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. J Clin Invest 2014; 124(2): 499–508.

4. Arnouts P, Bolignano D, Nistor I et al. Glucose-lowering drugs in patients with chronic kidney disease: a narrative review on pharmacokinetic properties. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(7):1284–1300.
5. Macha S, Rose P, Mattheus M et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in patients with hepatic impairment. *Diabetes Obes. Metab* 2014; 16(2): 118–123.
6. Roden M, Weng J, Eilbracht J et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1(3): 208–219.
7. Häring 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.
8. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2013; 36(11): 3396–3404.
9. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*, 2014; 16(2): 147–158.
10. Merker L, Häring HU et al. Empagliflozin (EMPA) for ≥ 76 weeks as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes* 2014; 63(Suppl 1): A278. 1074-P. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.2337/db14-833-1316>>.
11. Häring HU, Merker L et al. Empagliflozin (EMPA) for ≥ 76 Weeks as Add-on to Metformin Plus Sulfonylurea (SU) in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM). *Diabetes* 2014; 63(Suppl 1): A280. 1077-P. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.2337/db14-833-1316>>.
12. Kovacs CS, Veeraswamy S et al. Empagliflozin (EMPA) for ≥ 76 Weeks as Add-on to Pioglitazone With or Without Metformin in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM). *Diabetes* 2014; 63(Suppl 1): A273. 1055-P. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.2337/db14-833-1316>>.
13. Rosenstock J et al. Empagliflozin as add-on to basal insulin for 78 weeks improves glycaemic control with weight loss in insulin-treated type 2 diabetes (T2DM). Poster: 931, 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, 23–27 September 2013, Barcelona, Spain. Dostupné z WWW: <<http://www.abstractsonline.com/Plan>>.
14. Merker L et al. Efficacy and Safety of Empagliflozin (EMPA) in Younger, Overweight/Obese Patients with Type 2 Diabetes (T2D) with $HbA_{1c} \geq 8\%$. *Diabetes* 2014; 63(Suppl 1): A280. 1079-P. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.2337/db14-833-1316>>.

doc. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D.

✉ mpira@lf1.cuni.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

<http://int3.lf1.cuni.cz>

Doručeno do redakce 19. 2. 2015