

# Kanagliflozin

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc. | Centrum diabetologie, IKEM  
a ÚLBDL 1. LF UK a VFN, Praha

## Souhrn

**Haluzík M.** Kanagliflozin. *Farmakoterapie* 2023; 19(2):203–210.

Kanagliflozin je perorální antidiabetikum z třídy inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru typu 2 (SGLT2), který prostřednictvím inhibice reabsorpce glukózy v ledvinách snižuje nejen glykemii, ale i krevní tlak a tělesnou hmotnost. Účinnost kanagliflozinu v monoterapii či v kombinaci s jinými antidiabetiky u pacientů s nekompenzovaným diabetem byla prokázána ve studiích CANTATA-M, CANTATA-D, CANTATA-MSU či CANTATA-D2, v nichž byl pozorován vyšší účinek kanagliflozinu v porovnání s placebem i sitagliptinem. Provedeny byly dále studie CANVAS a CREDENCE, které doložily příznivý vliv kanagliflozinu na výskyt závažných kardiovaskulárních příhod (MACE), četnost hospitalizací pro srdeční selhání a výskyt renálních příhod (jako zhoršení funkce ledvin nebo úmrtí z renálních příčin). Kanagliflozin byl dobře snášen a celkový výskyt nežádoucích účinků byl při léčbě kanagliflozinem podobný jako při podávání placeba.

## Klíčová slova

diabetes mellitus, kanagliflozin, glykemie, CANVAS, CREDENCE

## Summary

**Haluzík M.** Kanagliflozin. *Farmakoterapie* 2023; 19(2):203–210.

Kanagliflozin is an oral antidiabetic drug from the class of sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitors, which reduces not only blood glucose, but also blood pressure and body weight by inhibiting glucose reabsorption in the kidneys. The efficacy of canagliflozin in monotherapy or in combination with other antidiabetics in patients with uncontrolled diabetes has been demonstrated in the CANTATA-M, CANTATA-D, CANTATA-MSU and CANTATA-D2 trials, which demonstrated higher efficacy of canagliflozin compared to placebo and sitagliptin. Additionally, the CANVAS and CREDENCE trials showed a beneficial effect of canagliflozin on the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE), frequency of hospitalisation for heart failure and the incidence of renal events (such as worsening of renal function or death from renal causes). Canagliflozin was well tolerated and the overall incidence of adverse events with canagliflozin and placebo was similar.

## Key words

diabetes mellitus, canagliflozin, glycaemia, CANVAS, CREDENCE

## Úvod

Diabetes mellitus (DM) je metabolické onemocnění spojené s poruchou homeostázy glukózy, jehož prevalence celosvětově stále narůstá. V roce 2021 činila celosvětová odhadovaná prevalence DM u osob ve věku 20–79 let 10,5 % (536,6 mil. osob) a do roku 2045 se očekává její nárůst na 12,2 % (783,2 mil. osob).<sup>1</sup> V České republice bylo k 31. prosinci 2018 evidováno celkem 1 018 283 pacientů s DM, přičemž u 92 % se jednalo o DM 2. typu.<sup>2</sup> Příčiny nárůstu výskytu diabetu jsou komplexní, z velké míry k němu však přispívá stoupající výskyt obezity, nezdravá strava a nedostatek fyzické aktivity. Diabetes mellitus je spojen s rizikem mikrovaskulárních komplikací, postihujících zejména ledviny, periferní nervový systém či sítnici, a makrovaskulárních komplikací, postihujících kardiovaskulární systém. Kardiovaskulární komplikace jsou pak hlavní příčinou úmrtí nemocných s DM 2. typu a u pacientů s neuspokojivou kompenzací diabetu a dalších komorbidit vedou ke zkrácení života o 5–7 let.

Vedle zvyšující se prevalence diabetu se rozšiřují také možnosti jeho léčby. K terapii pacientů s DM 2. typu máme v současné době k dispozici celou řadu léků snižujících glykemii, které působí především prostřednictvím modulace sekrece inzulínu  $\beta$ -buňkami pankreatu, snížením sekrece hyperglykemizujícího glukagonu a snížením inzulínové rezistence. Poslední zavedenou třídou perorálních antidiabetik jsou inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru typu 2 (glifloziny), které působí prostřednictvím inhibice renální reabsorpce glukózy v ledvinách; jedním z představitelů této třídy je také kanagliflozin.

## Mechanismus účinku a farmakodynamika

U pacientů s diabetem byl zjištěn zvýšený renální práh pro glukózu (přibližně 13 mmol/l) a zvýšená renální reabsorpce glukózy. Zvýšený renální práh pro glukózu je zřejmě důsledkem zvýšené exprese sodíko-glukózového kotransportéru typu 2 (SGLT2) a je jedním z důležitých faktorů podílejících se na trvale zvýšených hodnotách glykemie.<sup>3</sup> Kanagliflozin je perorálně podávaný inhibitor transportéru SGLT2, který je selektivně exprimovaný v led-

vinách (především v S1 segmentu proximálního tubulu) a je zodpovědný za většinu reabsorpce filtrované glukózy z nitra tubulů do krevního oběhu (tímto mechanismem je denně reabsorbováno asi 180 g glukózy).<sup>4</sup> Inhibicí SGLT2 tak kanagliflozin snižuje reabsorpci filtrované glukózy a zvyšuje její exkreci močí, čímž (nezávisle na inzulínu) snižuje glykémii (nalačno i postprandiálně). Množství takto vyloučené glukózy závisí na výši glykémie a hodnotě glomerulární filtrace, obvykle se pohybuje v rozmezí 40–80 g glukózy denně, přičemž u diabetiků je významně vyšší než u nediatetiků.<sup>5</sup> Zvýšení exkrece glukózy močí způsobené inhibicí SGLT2 vede rovněž k osmotické diuréze s následným snížením systolického krevního tlaku, aniž by přitom docházelo k aktivaci systému renin-angiotenzin nebo sympatiku. Díky zvýšené exkreci glukózy dochází také ke ztrátě kalorií, a tím ke snížení tělesné hmotnosti spolu s klinicky významným snížením krevního tlaku.<sup>4,6</sup>

Ve studiích III. fáze vedlo podání kanagliflozinu v dávce 300 mg před jídlem k většímu snížení postprandiální glykémie, než bylo pozorováno u dávky 100 mg, přestože množství glukózy vyloučené močí bylo podobné. Ačkoli je kanagliflozin selektivním inhibitorem SGLT2, slabě inhibuje rovněž SGLT1, což je významný přenašeč glukózy v tenkém střevě (selektivita kanagliflozinu vůči SGLT2 je asi 250x vyšší v porovnání se SGLT1). Usuzuje se, že vyšší koncentrace kanagliflozinu ve střevním lumen po podání dávky (před systémovou absorpcí léčiva) přechodně inhibuje absorpci glukózy ve střevě zprostředkovanou SGLT1, čímž se zpomaluje rychlost vzestupu postprandiální glykémie.<sup>4,6,7</sup> Snížení střevní absorpce glukózy v důsledku inhibice SGLT1 je spojeno s trvalým zvýšením hladiny GLP-1, který může zprostředkovat další příznivé účinky inhibice SGLT1. Studie zároveň neprokázaly malabsorpci glukózy způsobenou kanagliflozinem.<sup>6</sup> Přenašeč SGLT1 je exprimován rovněž v ledvinách (v S3 segmentu proximálního tubulu), kde přispívá k reabsorpci glukózy.<sup>8</sup>

## Farmakokinetika a lékové interakce

Farmakokinetické vlastnosti kanagliflozinu u zdravých dobrovolníků a u pacientů s diabetem byly podobné. Po perorálním podání jedné dávky 100 mg a 300 mg u zdravých dobrovolníků byl kanagliflozin rychle absorbován, přičemž maximální plazmatické koncentrace bylo dosaženo za 1–2 hodiny po podání dávky. Průměrný plazmatický poločas byl  $10,6 \pm 2,13$  h pro dávku 100 mg, resp.  $13,1 \pm 3,28$  h pro dávku 300 mg. Rovnovážného stavu bylo dosaženo po 4–5 dnech podávání kanagliflozinu 1x denně v dávce 100 mg až 300 mg. Průměrná biologická dostupnost kanagliflozinu po perorálním podání byla 65 % a jeho průměrný distribuční objem v rovnovážném stavu po jednorázové intravenózní infuzi zdravým dobrovolníkům byl 83,5 l. Kanagliflozin se vysoce váže na bílkoviny plazmy (99 %), zejména na albumin. Metabolizován je především glukuronidací (pomocí UGT1A9 a UGT2B4), pouze asi 7 % kanagliflozinu je metabolizováno prostřednictvím cytochromu P450. Vylučován je zejména stolicí, z menší části močí.<sup>3,6</sup>

Farmakokinetika kanagliflozinu nebyla ovlivněna pohlavím, tělesnou hmotností, rasou ani věkem. Jaterní insuficience třídy A a B dle Childovy-Pughovy klasifikace farmakokinetiku kanagliflozinu neovlivňovaly, u pacientů s jaterní insuficiencí třídy C chybí klinické zkušenosti. U nemocných s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) 30 až < 60 ml/min se používá dávka 100 mg; v případě eGFR < 30 ml/min se u pacientů již léčených kanagliflozinem pokračuje dávkou 100 mg, zatímco u pacientů dosud neléčených kanagliflozinem se terapie již nezahajuje.<sup>6</sup>

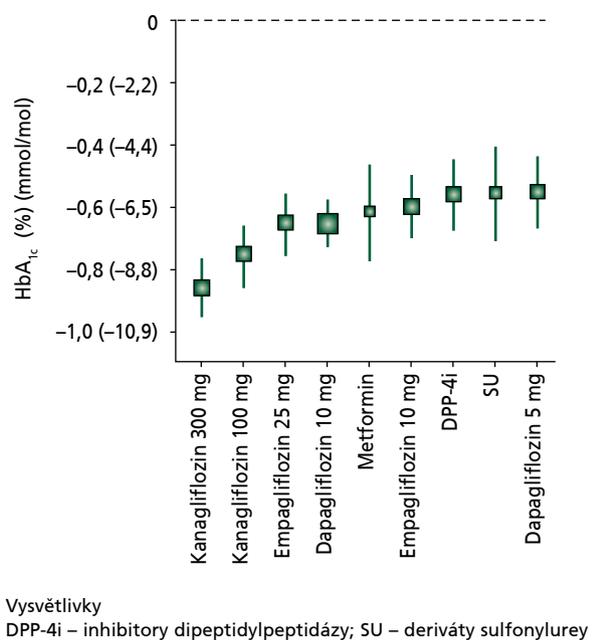
Užívání induktorů enzymů UGT (např. třebaalka tečkovaná, rifampicin, fenytoin či karbamazepin) a cholestyraminu může vést ke snížení expozice kanagliflozinu, a tím ke snížení jeho účinnosti. Ve studiích lékových interakcí nebyla farmakokinetika kanagliflozinu ovlivněna metforminem, hydrochlorothiazidem, perorální antikoncepcí, cyklosporinem ani probenecidem. Kanagliflozin může zvyšovat plazmatické koncentrace digoxinu či dabigatranu, pacienti léčené kanagliflozinem v kombinaci s těmito léky je proto nutné monitorovat.<sup>6</sup>

## Účinnost kanagliflozinu v klinických studiích

### Ovlivnění kompenzace diabetu, tělesné hmotnosti a krevního tlaku

Účinnost kanagliflozinu u pacientů s neuspokojivě kompenzovaným diabetem byla hodnocena jednak v monoterapii (studie CANTATA-M) a jednak v kombinaci s metforminem (CANTATA-D) či metforminem a derivátem sulfonylurey (CANTATA-MSU). Ve všech těchto studiích bylo dokumentováno výraznější snížení glykovaného hemoglo-

obrázek 1 Vliv jednotlivých inhibitorů SGLT2 na změnu glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>) (Podle 14)



binu (HbA<sub>1c</sub>) a glykemie nalačno při léčbě kanagliflozinem v porovnání s placebem, v některých studiích bylo pozorováno rovněž snížení postprandiální glykemie a tělesné hmotnosti.<sup>9-11</sup> U pacientů s neuspokojivě kompenzovaným diabetem na terapii metforminem a derivátem sulfonylurey byl kanagliflozin v dávce 300 mg denně účinnější rovněž v porovnání se sitagliptinem (studie CANTATA-D2), a to jak z hlediska poklesu HbA<sub>1c</sub>, tak s ohledem na snížení glykemie nalačno, tělesné hmotnosti i systolického krevního tlaku (TK).<sup>12</sup> Podobně také u pacientů s neuspokojivě kompenzovaným diabetem na inzulinoterapii (v podstudii studie CANVAS, viz dále) vedlo přidání kanagliflozinu v porovnání s placebem k výraznějšímu poklesu HbA<sub>1c</sub>, glykemie nalačno, tělesné hmotnosti i systolického TK.<sup>13</sup> V síťové metaanalýze 38 randomizovaných kontrolovaných studií (s 23 997 pacienty s DM 2. typu), která porovnávala účinnost jednotlivých inhibitorů SGLT2 (dapagliflozin v dávce 5 a 10 mg, empagliflozin v dávce 10 a 25 mg, kanagliflozin v dávce 100 a 300 mg) oproti placebo či jiným antidiabetikům, byl při terapii kanagliflozinem v dávce 300 mg zaznamenán výraznější pokles hodnoty HbA<sub>1c</sub> (obrázek 1), glykemie nalačno a systolického TK (a nárůst LDL-cholesterolu) než při léčbě ostatními inhibitory SGLT2 v jakékoliv dávce; vliv všech inhibitorů SGLT2 ve vyšší dávce na změnu tělesné hmotnosti byl podobný.<sup>14</sup>

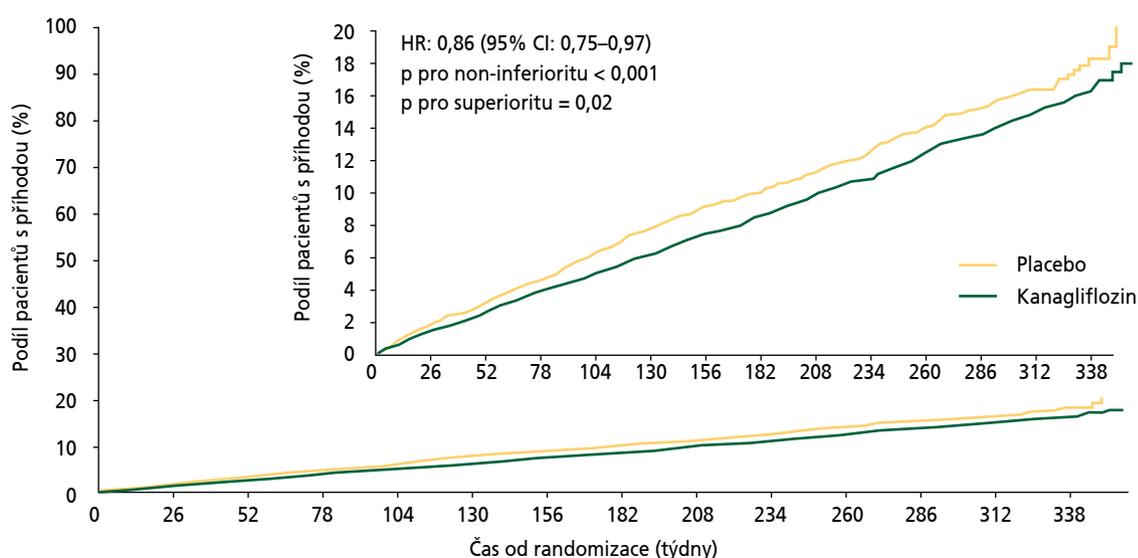
### Ovlivnění kardiovaskulárních a renálních komplikací

Program **CANVAS** (The Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) se skládal ze dvou podobně designovaných, dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných klinických studií (CANVAS a CANVAS-R [Renal]) a jeho primárním cílem bylo vyhodnotit kardiovaskulární (KV) bezpečnost a účinnost kanagliflozinu u pacientů s DM 2. typu. Celkem

bylo do obou studií zařazeno 10 142 pacientů (s výchozí průměrnou hodnotou HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7,0$  % a  $\leq 10,5$  %), přičemž se jednalo buď o nemocné ve věku  $\geq 30$  let se symptomatickým aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním (kohorta primární prevence, n = 3 486; 34 %), nebo o pacienty ve věku  $\geq 50$  let s nejméně dvěma z následujících KV rizikových faktorů: trvání diabetu  $\geq 10$  let, systolický TK  $> 140$  mm Hg (při užívání jednoho nebo více antihypertenziv), kouření, mikroalbuminurie či makroalbuminurie, hodnota HDL-cholesterolu  $< 1$  mmol/l (kohorta sekundární prevence, n = 6 656; 66 %). Podmínkou pro zařazení byla rovněž hodnota eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Po iniciální dvoutýdenní fázi s podáváním placebo byli pacienti ve studii CANVAS (n = 4 330) randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 k léčbě kanagliflozinem v dávce 100 mg či 300 mg, nebo k užívání placebo; ve studii CANVAS-R (n = 5 812) byli randomizováni v poměru 1 : 1 k terapii kanagliflozinem 100 mg (s možností zvýšení dávky na 300 mg po 13 týdnech), nebo k užívání placebo. Primárním sledovaným ukazatelem byl výskyt závažných nežádoucích KV příhod (MACE – major adverse cardiovascular events), tj. úmrtí z KV příčin, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody.<sup>3,15</sup>

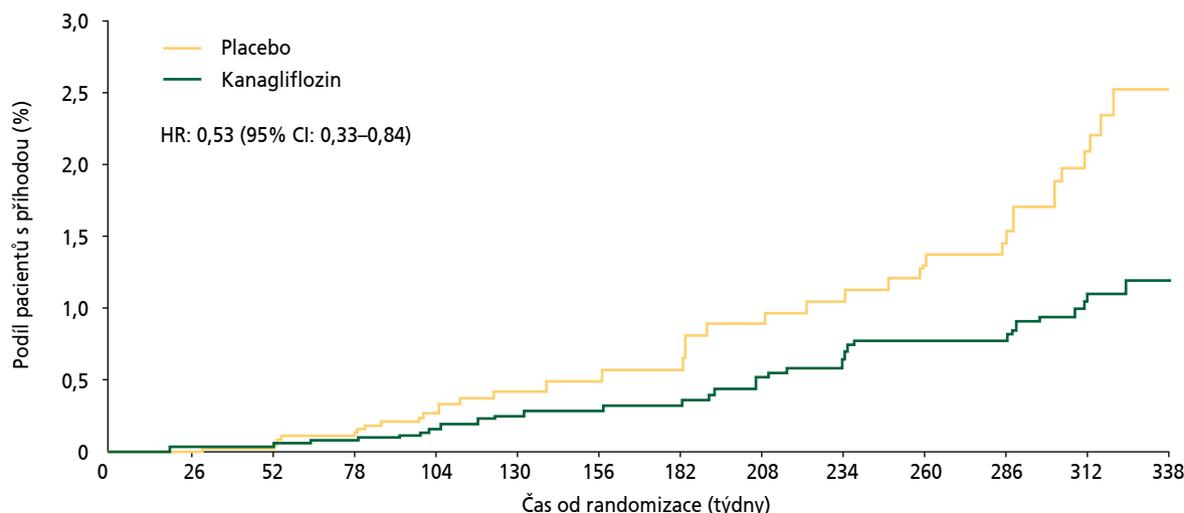
Výchozí charakteristiky pacientů v obou ramenech v obou studiích byly srovnatelné. Průměrný věk pacientů byl 63,3 let, v souboru převažovali muži (64,2 %). Průměrné trvání diabetu bylo 13,5 roku, průměrná hodnota HbA<sub>1c</sub> byla 8,2 %, průměrná hodnota systolického TK byla 136,6 mm Hg, průměrný index tělesné hmotnosti (BMI) byl 32,0 kg/m<sup>2</sup> a průměrná hodnota eGFR byla 76,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. 22,6 % pacientů mělo mikroalbuminurii, 7,6 % makroalbuminurii a 65,6 % mělo anamnézu KV onemocnění. U celkem 71,4 % nemocných byla ve studii CANVAS-R dávka kanagliflozinu v průběhu studie zvýšena na 300 mg.

obrázek 2 Studie CANVAS – vliv léčby kanagliflozinem v porovnání s placebem na výskyt závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) (Podle 15)



Vysvětlivky  
MACE – úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální CMP

obrázek 3 Studie CANVAS-R – vliv léčby kanagliflozinem v porovnání s placebem na výskyt kompozitního renálního parametru zahrnujícího zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu, selhání ledvin a úmrtí z renálních příčin (Podle 17)



Průměrná délka sledování byla 188,2 týdně a medián délky sledování byl 126,1 týdně.<sup>15</sup>

V ramenech s kanagliflozinem bylo v porovnání s placebem zjištěno snížení hodnoty HbA<sub>1c</sub> v průměru o 0,58 %, tělesné hmotnosti o 1,60 kg, systolického TK o 3,93 mm Hg a diastolického TK o 1,39 mm Hg.<sup>15</sup>

Výskyt MACE byl dokumentován signifikantně méně často u pacientů léčených kanagliflozinem v porovnání s placebem, a to u 26,9 pacientů na 1 000 pacientoroků (PY) vs. u 31,5 nemocných na 1 000 PY (HR: 0,86; 95% CI: 0,75–0,97;  $p < 0,001$  pro non-inferioritu;  $p = 0,02$  pro superioritu) (obrázek 2), snížení rizika MACE při terapii kanagliflozinem přitom bylo zaznamenáno ve všech předem definovaných podskupinách s výjimkou nemocných neléčených diuretiky.<sup>15</sup> V ramenech s kanagliflozinem bylo pozorováno také nesignifikantní snížení mortality z jakýchkoliv příčin (HR: 0,87; 95% CI: 0,74–1,01) i z KV příčin (HR: 0,87; 95% CI: 0,72–1,06) a signifikantní snížení četnosti úmrtí z KV příčin a hospitalizací pro srdeční selhání (kompozitní parametr) (výskyt u 16,3 vs. 20,8 pacientů na 1 000 PY; HR: 0,78; 95% CI: 0,67–0,91) i samotné četnosti hospitalizací pro srdeční selhání (výskyt u 5,5 vs. 8,7 nemocných na 1 000 PY; HR: 0,67; 95% CI: 0,52–0,87).<sup>15,16</sup> Výraznější snížení četnosti úmrtí z KV příčin i hospitalizací pro srdeční selhání při léčbě kanagliflozinem bylo naznačeno u pacientů s anamnézou srdečního selhání, u pacientů s BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> či s hodnotou HbA<sub>1c</sub>  $\geq 8$  %, u pacientů užívajících vstupně diuretika a naopak u nemocných neužívajících vstupně metformin.<sup>16</sup>

Co se týká renálních ukazatelů, četnost kompozitního parametru zahrnujícího zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu oproti výchozí hodnotě, selhání ledvin (ESKD) a úmrtí z renálních příčin byla signifikantně nižší v ramenech s kanagliflozinem v porovnání s placebem (1,5 vs. 2,8 na 1 000 PY; HR: 0,53; 95% CI: 0,33–0,84) (obrázek 3), podobně jako četnost kompozitního parametru zahrnující

ho trvalé snížení eGFR o 40 %, ESKD nebo úmrtí z renálních příčin (5,5 vs. 9,0 na 1 000 PY; HR: 0,60; 95% CI: 0,47–0,77). Rovněž progrese albuminurie byla doložena statisticky významně méně často při léčbě kanagliflozinem v porovnání s placebem (89,4 vs. 128,7 na 1 000 PY; HR: 0,73; 95% CI: 0,67–0,79), a naopak regrese albuminurie byla prokázána statisticky významně častěji při terapii kanagliflozinem v porovnání s placebem (293,4 vs. 187,5 na 1 000 PY; OR: 1,70; 95% CI: 1,51–1,91). Také nový výskyt albuminurie (HR: 0,80; 95% CI: 0,73–0,88), mikroalbuminurie (HR: 0,80; 95% CI: 0,73–0,87) a makroalbuminurie (HR: 0,58; 95% CI: 0,50–0,68) byly méně často zjištěny v ramenech s kanagliflozinem v porovnání s placebem. Při léčbě kanagliflozinem byl pozorován rovněž pomalejší pokles hodnoty eGFR (o 2,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a nižší hodnota poměru albuminu a kreatininu v moči (UACR) (o 18 %) v porovnání s placebem.<sup>15,17</sup>

Vliv kanagliflozinu na renální a KV ukazatele byl hodnocen též v multicentrické randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studii **CREDENCE** (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation), do které bylo zařazeno 4 401 pacientů s DM 2. typu a chronickým onemocněním ledvin (CKD). Studie se mohli zúčastnit pacienti ve věku  $\geq 30$  let s DM 2. typu (výchozí hodnota HbA<sub>1c</sub> 6,5–12,0 %), s hodnotou eGFR 30–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a albuminurií (UACR 300–5 000), kteří byli léčeni inhibitory systému renin-angiotenzin. Pacienti byli v poměru 1 : 1 randomizováni k léčbě kanagliflozinem v dávce 100 mg, nebo k užívání placeba. Primárním sledovaným ukazatelem byl kompozitní parametr zahrnující ESKD, zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu oproti výchozí hodnotě a úmrtí z renálních nebo KV příčin.<sup>18</sup>

Výchozí charakteristiky pacientů v obou ramenech byly podobné. Průměrný věk nemocných byl 63,0 let, v souboru opět převažovali muži (66,1 %). Průměrné trvání diabetu bylo 15,8 let, průměrná hodnota HbA<sub>1c</sub> byla 8,3 %, průměrná

měrná hodnota systolického TK byla 140,0 mm Hg, průměrný BMI byl 31,3 kg/m<sup>2</sup> a průměrná hodnota eGFR byla 56,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Medián délky sledování činil 2,62 let.<sup>18</sup>

Výskyt kompozitního parametru zahrnujícího ESKD, zdvojnásobení koncentrace kreatininu a úmrtí z renálních nebo KV příčin byl vysoce statisticky významně nižší při léčbě kanagliflozinem v porovnání s placebem (43,2 vs. 61,2 na 1 000 PY; HR: 0,70; 95% CI: 0,59–0,82; p = 0,00001), podobně jako četnost kompozitního parametru zahrnujícího ESKD, zdvojnásobení koncentrace kreatininu a úmrtí z renálních příčin (HR: 0,66; 95% CI: 0,53–0,81; p < 0,001) nebo četnost jednotlivých komponent kompozitního parametru, tj. ESKD (HR: 0,68; 95% CI: 0,54–0,86; p = 0,002) či zdvojnásobení koncentrace kreatininu (HR: 0,60; 95% CI: 0,48–0,76; p < 0,001). U pacientů léčených kanagliflozinem byl dokumentován rovněž nižší výskyt sekundárních sledovaných ukazatelů, jako například kompozitního parametru zahrnujícího úmrtí z KV příčin, infarkt myokardu a cévní mozkovou příhodu (HR: 0,80; 95% CI: 0,67–0,95; p = 0,01) nebo hospitalizace pro srdeční selhání (HR: 0,61; 95% CI: 0,47–0,80; p < 0,001). Při léčbě kanagliflozinem byl opět zjištěn pomalejší pokles hodnoty eGFR a nižší hodnota UACR (o 31 %) v porovnání s placebem. Na základě výsledků studie bylo odhadnuto, že u 1 000 pacientů léčených po dobu 2,5 let by terapie kanagliflozinem v porovnání s placebem zabránila výskytu primárního ukazatele u 47 pacientů (NNT [number needed to treat] = 22), výskytu hospitalizací pro srdeční selhání u 22 pacientů (NNT = 46) a kompozitního parametru zahrnujícího úmrtí z KV příčin, infarkt myokardu a cévní mozkovou příhodu u 25 pacientů (NNT = 40).<sup>18</sup> Analýza studie

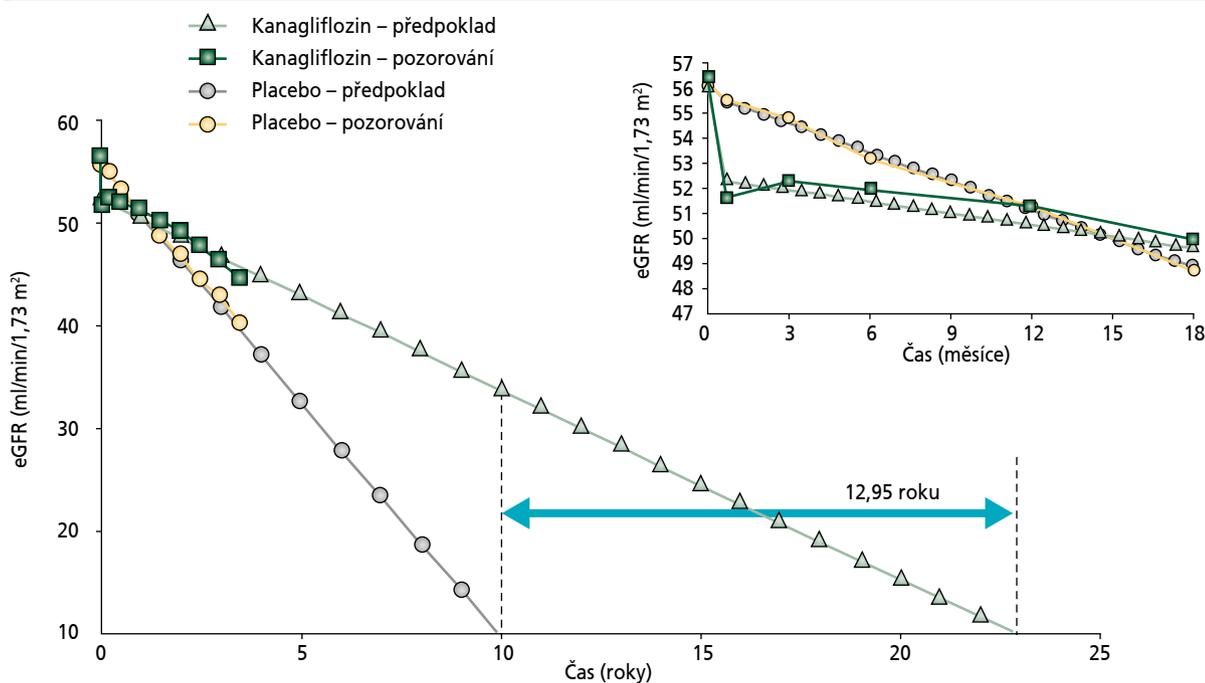
CREDESCENCE, která využila lineární projekci vývoje eGFR u pacientů léčených kanagliflozinem vs. placebem k odhadu oddálení potřeby dialýzy, dále ukázala, že při dlouhodobé léčbě kanagliflozinem by se dalo očekávat prodloužení doby do nutnosti dialýzy o 22,85 let, zatímco při podávání placeba o 9,90 let. Léčba populace podobné souboru studie CREDESCENCE kanagliflozinem by tedy oddálila zahájení dialýzy o 12,95 let oproti placebu (obrázek 4), přičemž toto oddálení potřeby dialýzy by bylo zároveň spojeno s výrazným snížením nákladů na dialýzu.<sup>19</sup>

Mechanismus příznivých účinků kanagliflozinu na KV systém není (podobně jako u jiných glyflozinů) do detailů objasněn, jejich podkladem však je zřejmě snížení krevního tlaku a objemového přetížení myokardu. K pozorovaným KV přínosům mohou přispívat také přímé příznivé účinky kanagliflozinu na metabolismus myokardu. Soudí se přitom, že příznivé působení kanagliflozinu v prevenci KV příhod není přímo závislé na snížení hodnoty HbA<sub>1c</sub>, ačkoliv zlepšení kompenzace diabetu může k některým příznivým dlouhodobým účinkům také přispívat.<sup>3</sup> Renoprotektivita inhibitorů SGLT2 je pak zřejmě výsledkem snížení glykemie, aktivace tubuloglomerulární zpětné vazby, případně i snížení tělesné hmotnosti, a to prostřednictvím normalizace cirkulujícího objemu, snížení intraglomerulárního tlaku a zlepšení kontroly krevního tlaku.<sup>19</sup>

## Bezpečnost a snášenlivost kanagliflozinu

Primární hodnocení bezpečnosti a snášenlivosti kanagliflozinu v dávkách 100 a 300 mg (v monoterapii či v kombi-

obrázek 4 Odhadovaný vývoj hodnot eGFR na základě hodnot eGFR pozorovaných ve studii CREDESCENCE a zpoždění doby do dialýzy při léčbě kanagliflozinem v porovnání s placebem (Podle 19)



naci s dalšími antidiabetiky) bylo provedeno v poolované analýze čtyř 26týdenních placebem kontrolovaných klinických studií s 2 313 pacienty. Celkový výskyt nežádoucích účinků (NÚ) byl při léčbě kanagliflozinem i při podávání placeba podobný; výskyt závažných NÚ a nežádoucích účinků vedoucích k přerušení léčby byl obecně nízký. Nejčastěji hlášenými NÚ byly hypoglykemie – pokud byl kanagliflozin podáván v kombinaci s inzulinem či deriváty sulfonylurey (u inhibitorů SGLT2 v monoterapii se obecně předpokládá nízké riziko hypoglykemie, neboť množství glukózy vyloučené močí se snižuje s poklesem glykemie; studie s kanagliflozinem mimoto ukázaly, že renální práh pro glukózu se v důsledku léčby snižuje nad úroveň, při které dochází k hypoglykémii).<sup>3,6</sup> Dalšími častými NÚ byly vulvovaginální kandidóza, infekce močových cest a polyurie nebo polakisurie. Mezi NÚ vedoucí k ukončení léčby kanagliflozinem u  $\geq 0,5$  % pacientů patřily vulvovaginální kandidóza (0,7 % pacientek) a balanitida či balanopostitida (0,5 % pacientů).<sup>6,20</sup>

V programu klinických studií CANVAS byl výskyt závažných NÚ nižší v ramenech s kanagliflozinem v porovnání s placebem, výskyt NÚ vedoucích k ukončení léčby byl při léčbě kanagliflozinem a při podávání placeba podobný. V ramenech s kanagliflozinem v porovnání s placebem byly signifikantně častěji hlášeny NÚ související s objemovou deplecí a osmotickou diurézou, infekce genitálu (nikoliv však infekce močových cest) a fraktury (riziko zlomenin je však obecně vyšší u pacientů s diabetem, u starších nemocných, u pacientů s anamnézou KV onemocnění či se sníženou eGFR a u nemocných léčených diuretiky).<sup>3</sup> Naproti tomu výskyt jiných závažných i nezávažných NÚ zvláštního zájmu včetně hypoglykemie, hyperkalemie, akutního poškození ledvin, pankreatitidy, malignit i žilního tromboembolismu byl při terapii kanagliflozinem a při podávání placeba srovnatelný.<sup>15</sup>

Ve studii CANVAS bylo při léčbě kanagliflozinem dokumentováno vyšší riziko amputací v oblasti dolních končetin v porovnání s placebem (výskyt u 6,3 vs. 3,4 nemocných na 1 000 PY; HR: 1,97; 95% CI: 1,41–2,75), přičemž u 71 % pacientů se jednalo o amputaci nejvýše na úrovni prstu nebo metatarzu. Nejvyšší absolutní riziko amputace měli pacienti s anamnézou amputace nebo onemocnění periferních tepen, a to bez rozdílu v obou léčebných ramenech;<sup>15</sup> riziko amputace nebylo ovlivněno hodnotou eGFR.<sup>15,17</sup> Ve farmakovigilanční studii vycházející z databáze amerického Úřadu pro potraviny a léčiva (FDA) bylo rovněž pozorováno signifikantně vyšší riziko amputací při léčbě kanagliflozinem v porovnání s jinými antidiabetiky,<sup>21</sup> ve farmakovigilanční studii vycházející z databáze WHO pak bylo zaznamenáno vyšší riziko amputací při léčbě kanagliflozinem, empagliflozinem i dapagliflozinem. Výskyt amputací však byl obecně velmi nízký – v 8 293 886 záznamů bylo zjištěno pouze 79 případů (!).<sup>22</sup> Naproti tomu ve dvou retrospektivních observačních studiích provedených v podmínkách běžné klinické praxe u téměř 180 tisíc pacientů s DM 2. typu bez vysokého KV rizika nebylo prokázáno statisticky významně vyšší riziko amputací při léčbě kanagli-

flozinem v porovnání s jinými antidiabetiky<sup>23,24</sup> a rovněž v rozsáhlé metaanalýze čtyř observačních studií z reálné praxe bylo riziko amputací při terapii kanagliflozinem podobné jako při léčbě jinými antidiabetiky.<sup>25</sup>

Na základě výsledků studií CANVAS provedl Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC) Evropské lékové agentury (EMA) přehodnocení zvýšeného rizika amputací u inhibitorů SGLT2. Mechanismus, kterým může kanagliflozin zvyšovat riziko amputace, není známý, a kromě obecných rizikových faktorů amputace nebyly identifikovány žádné rizikové faktory. Pacienti léčení inhibitorem SGLT2 by měli být poučeni o důležitosti běžné preventivní péče o nohy, v případě kanagliflozinu je vhodné pečlivé sledování nemocných s vyšším rizikem amputace. U pacientů, u nichž se objeví příhody předcházející amputaci (kožní vřed, infekce, osteomyelitida nebo gangréna), by měl lékař zvážit ukončení léčby kanagliflozinem. Evropské přehodnocení dospělo rovněž k závěru, že zvýšené riziko amputací v oblasti dolních končetin u pacientů s DM 2. typu se může vztahovat na všechny glifloziny.<sup>26,27</sup>

Ve studii CREDESCENCE pak byl výskyt jakýchkoliv NÚ i závažných NÚ v rameni s kanagliflozinem mírně nižší než v placebovém rameni. Riziko amputace v oblasti dolních končetin (HR: 1,11; 95% CI: 0,79–1,56) i četnost výskytu fraktur (HR: 0,98; 95% CI: 0,70–1,37) byly, na rozdíl od studie CANVAS, v obou ramenech srovnatelné, naproti tomu výskyt diabetické ketoacidózy byl vyšší v rameni s kanagliflozinem.<sup>18</sup>

## Indikace a dávkování

Kanagliflozin je indikován k léčbě dospělých pacientů s nedostatečně kontrolovaným DM 2. typu jako přídatná léčba k dietě a cvičení v monoterapii (je-li metformin nevhodný vzhledem k jeho nesnášenlivosti nebo kontraindikacím) nebo v kombinaci s dalšími antidiabetiky. Doporučená úvodní dávka kanagliflozinu je 100 mg 1x denně; u pacientů s eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo s clearance kreatininu  $\geq 60$  ml/min, u nichž je nutná přísnější kontrola glykemie, lze dávku kanagliflozinu zvýšit na 300 mg 1x denně. Lék je vhodné užívat nejlépe před prvním denním jídlem.<sup>6</sup>

## Klinické poznámky

Kanagliflozin je zajímavou a účinnou možností léčby DM 2. typu, která má kromě významného zlepšení kompenzace diabetu také prokázané nefroprotektivní a kardioprotektivní účinky, navíc se v určitých ohledech mírně liší od dalších dostupných gliflozinů. Mírně nižší afinita kanagliflozinu k transportéru SGLT2 umožňuje také stimulaci transportéru SGLT1 v tenkém střevě. Ta je podle provedených studií spojena se zvýšením hladin GLP-1, což může přispívat ke zlepšení sekrece inzulínu i vyššímu efektu na kompenzaci diabetu. Další zajímavou odlišností kanagliflozinu je jeho dostupnost

ve dvou silách – 100 mg a 300 mg denně. V časných klinických studiích sledujících účinnost při léčbě DM 2. typu bylo prokázáno, že kanagliflozin v dávce 300 mg denně vede k signifikantně vyššímu poklesu HbA<sub>1c</sub> než sitagliptin či glimepirid. Nabízí se tedy možnost použití zvýšené dávky u nemocných s diabetem, u nichž nebylo při podávání dávky 100 mg denně dosaženo dostatečného zlepšení kompenzace či poklesu krevního tlaku.

Na rozdíl od dalších dvou dostupných gliflozinů – tedy dapagliflozinu a empagliflozinu – nebylo podávání kanagliflozinu testováno ve studii specificky zaměřené na léčbu srdečního selhání. Data o jeho příznivém působení jsou tak čerpána primárně z kardiovaskulárních studií CANVAS a renální studie CREDENCE. Nejsou také k dispozici údaje sledující účinek kanagliflozinu u nemocných se srdečním selháním či chronickým onemocněním ledvin u pacientů bez diabetu. Ve studii CANVAS bylo při podávání kanagliflozinu zaznamenáno zvýšení rizika amputace dolních končetin, nicméně v následující studii CREDENCE bylo riziko amputací dolních končetin při podávání kanagliflozinu srovnatelné s placebem. Možné zvýšené riziko amputací dolních končetin je uvedeno v SPC všech gliflozinů spolu s informací, že je důležité poučit pacienty o důležitosti pravidelné preventivní péče o nohy.

## Závěr

Kanagliflozin je jedním z představitelů třídy inhibitorů SGLT2, který se vyznačuje vysokou účinností a zároveň nízkým rizikem hypoglykemie. Jeho podávání vede k významnému snížení glykemie a glykovaného hemoglobinu, ale i tělesné hmotnosti a (systolického) krevního tlaku. Kanagliflozin v dávce 300 mg denně je jediným inhibitorem SGLT2 s prokázanou významně vyšší účinností z hlediska poklesu HbA<sub>1c</sub> než sitagliptin a glimepirid. V klinických studiích u pacientů s KV onemocněním nebo s KV rizikovými faktory bylo při terapii kanagliflozinem prokázáno snížení výskytu nežádoucích kardiovaskulárních příhod (o 14 %, resp. 20 % v porovnání s placebem) a rovněž snížení rizika poškození ledvin a zpomalení poklesu glomerulární filtrace. Výskyt nežádoucích účinků při léčbě kanagliflozinem byl obecně podobný jako při podávání placeba, nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky kanagliflozinu byly genitální infekce, které byly většinou zvládnutelné lokální léčbou a nevyžadovaly přerušování terapie kanagliflozinem. Kanagliflozin tak představuje významnou součást armamentária léčby pacientů s DM 2. typu, a to především u nemocných s KV onemocněním (včetně srdečního selhání) nebo chronickým onemocněním ledvin, u nichž jsou inhibitory SGLT2 dle aktuálních doporučení léky volby.<sup>28</sup>

## Literatura

- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;183:109119.
- Česká diabetologická společnost. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. Dostupné z: [https://www.diab.cz/dokumenty/Standardy\\_DM.pdf](https://www.diab.cz/dokumenty/Standardy_DM.pdf).
- Carbone S, Dixon DL. The CANVAS program: implications of canagliflozin on reducing cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:64.
- Valentine V, Hinnen D. Clinical implications of canagliflozin treatment in patients with type 2 diabetes. *Clin Diabetes* 2015;33:5–13.
- Haluzik M. Canagliflozin. *Farmakoterapie* 2014;10(Suppl2):13–8.
- Invokana – Souhrn údajů o přípravku, 2022.
- Stein P, Berg JK, Morrow L, et al. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, reduces post-meal glucose excursion in patients with type 2 diabetes by a non-renal mechanism: results of a randomized trial. *Metabolism* 2014;63:1296–303.
- Pitt B, Bhatt DL. Does SGLT1 inhibition add benefit to SGLT2 inhibition in type 2 diabetes? *Circulation* 2021;144:4–6.
- Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:372–82.
- Lavalle-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 randomised trial. *Diabetologia* 2013;56:2582–92.
- 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;67:1267–82.
- Scherthner 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;36:2508–15.
- Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al.; CANVAS trial collaborative group. 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;38:403–11.
- Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, et. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:783–94.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS program collaborative group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–57.
- Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus: results from the CANVAS program. *Circulation* 2018;138:458–68.
- Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:691–704.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.; CREDENCE trial investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–306.
- Durkin M, Blais J. Linear projection of estimated glomerular filtration rate decline with canagliflozin and implications for dialysis utilization and cost in diabetic nephropathy. *Diabetes Ther* 2021;12:499–508.
- Usiskin K, Kline I, Fung A, et al. Safety and tolerability of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of phase 3 study results. *Postgrad Med* 2014;126:16–34.
- Fadini GP, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and amputations in the US FDA Adverse Event Reporting System. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:680–1.
- Khouri C, Cracowski JL, Roustit M. SGLT-2 inhibitors and the risk of lower-limb amputation: is this a class effect? *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1531–4.
- Yuan Z, Defalco FJ, Ryan PB, et al. Risk of lower extremity amputations in patients with type 2 diabetes mellitus treated with SGLT2 inhibitors in the United States: a retrospective cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:582–9.
- Ryan PB, Buse JB, Schuemie MJ, et al. Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: a real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSERVE-4D). *Diabetes Obes Metab* 2018;20:2585–97.
- Adimadhyam S, Lee TA, Calip GS, et al. Risk of amputations associated with SGLT2 inhibitors compared to DPP-4 inhibitors: a propensity-matched cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:2792–9.
- Farmakovigilanční výbor EMA. Glifloziny (inhibitory SGLT2) – nelze vyloučit zvýšené riziko amputací. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/glifloziny-inhibitory-sgl2-nelze-vyloucit-zvysene-riziko>.
- EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. SGLT2 inhibitors (previously canagliflozin). Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/sgl2-inhibitors-previously-canagliflozin>.
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022;45:2753–86.