

Zaviralci SGLT-2: novost v zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2

SGLT-2 inhibitors: a novelty in the treatment of type 2 diabetes

Mojca Lunder,¹ Miodrag Janić,² Mišo Šabovič,² Andrej Janež¹

¹ Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca/ Correspondence:

Mojca Lunder, e: mojca.lunder@kclj.si

Ključne besede:

SGLT-2 zaviralci; urejenost glikemije; krvni tlak; srčno-žilne bolezni; neželeni učinki

Key words:

SGLT-2 inhibitors; glycaemia control; blood pressure; cardiovascular diseases; undesired side effects

Prispelo: 23. 1. 2018

Sprejeto: 10. 5. 2018

Izveček

Zaviralci natrij-glukoze prenašalnega sistema 2 (SGLT-2) so najnovejša skupina zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, ki so v klinični uporabi zadnjih nekaj let. V proksimalnih tubulih ledvic zmanjšajo reabsorpcijo glukoze, ki se zato izloči z urinom. Zato se zniža koncentracija glukoze v krvi in nastopi ugodni vpliv na urejenost glikemije, obenem pa s tem ne povečajo tveganja za hipoglikemijo. Zaviralci SGLT-2 imajo tudi ugodne presnovne učinke, in sicer znižajo telesno maso, krvni tlak in koncentracijo sečne kisline v serumu. Upočasnijo tudi napredovanje začetne diabetične ledvične bolezni. Za nekatere predstavnike so tudi pokazali, da pomembno zmanjšujejo pojavnost srčno-žilnih dogodkov in zapletov, vendar mehanizem še ni v celoti raziskan in je predmet intenzivnega preučevanja. Redko povzročijo resne neželene učinke. V prispevku je opisan mehanizem delovanja zaviralcev SGLT-2, njihov vpliv na urejenost glikemije in drugo: presnovni učinki, vpliv na pojavnost srčno-žilnih bolezni in najpogostejši neželeni učinki ter možnosti predpisovanja zaviralcev SGLT-2 v Sloveniji.

Abstract

Sodium glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors are the newest group of drugs for the treatment of diabetes mellitus type 2, which have been in clinical use for the last few years. They act in the proximal renal tubules by reducing the glucose reabsorption, the glucose then being excreted in the urine. Consequently, by decreasing blood glucose levels, they have a favourable effect on the glycaemia control and importantly do not increase the risk of hypoglycaemia. SGLT-2 inhibitors also possess favourable metabolic effects, especially on weight reduction, blood pressure reduction and serum uric acid level reduction. They also slow down the progression of the diabetic kidney disease. For some SGLT-2 inhibitors it was also shown that they exert beneficial effects on the cardiovascular system by reducing cardiovascular events and complications through yet unknown mechanisms, which are subject of intensive study. SGLT-2 inhibitors rarely cause serious side effects. The present manuscript describes the mechanism of action of SGLT-2 inhibitors, their effect on the glycaemia control, metabolic effects, effects on the incidence of cardiovascular disease, the most common side effects and prescribing restrictions for SGLT-2 inhibitors in Slovenia.

Citirajte kot/Cite as: Lunder M, Janić M, Šabovič M, Janež A. [SGLT-2 inhibitors: a novelty in the treatment of type 2 diabetes]. *Zdrav Vestn.* 2018;87(9–10):493–505.

DOI: 10.6016/ZdravVestn.2705

1 Uvod

Sladkorna bolezen je presnovna bolezen, za katero je značilna kronično povišana raven krvnega sladkorja. Njena pojavnost je v porastu in ima že pandemične razsežnosti. Ocenjujejo, da je imelo v letu 2017 sladkorno bolezen že 425 milijonov odraslih na svetu. Predvidevajo, da bo število bolnikov s sladkorno boleznijo do leta 2040 porastlo na okoli 642 milijonov. Do leta 2025 naj bi se tudi število smrti zaradi sladkorne bolezni in njenih zapletov povečalo za 50 % (1,2).

Z obstoječimi zdravili urejenost glikemije še zdaleč ni optimalna, kar zahteva razvoj novih antihyperglikemičnih zdravil. Zaviralci natrij-glukoznega prenašalnega sistema 2 (*angl.* sodium-glucose transport system 2, SGLT-2) so najnovejša skupina zdravil, katerih uporabo za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 sta Ameriška agencija za hrano in zdravila (*angl.* Food and Drug Administration, FDA) in Evropska agencija za zdravila (*angl.* European Medicines Agency, EMA) odobrila med letoma 2012 in 2014 (3).

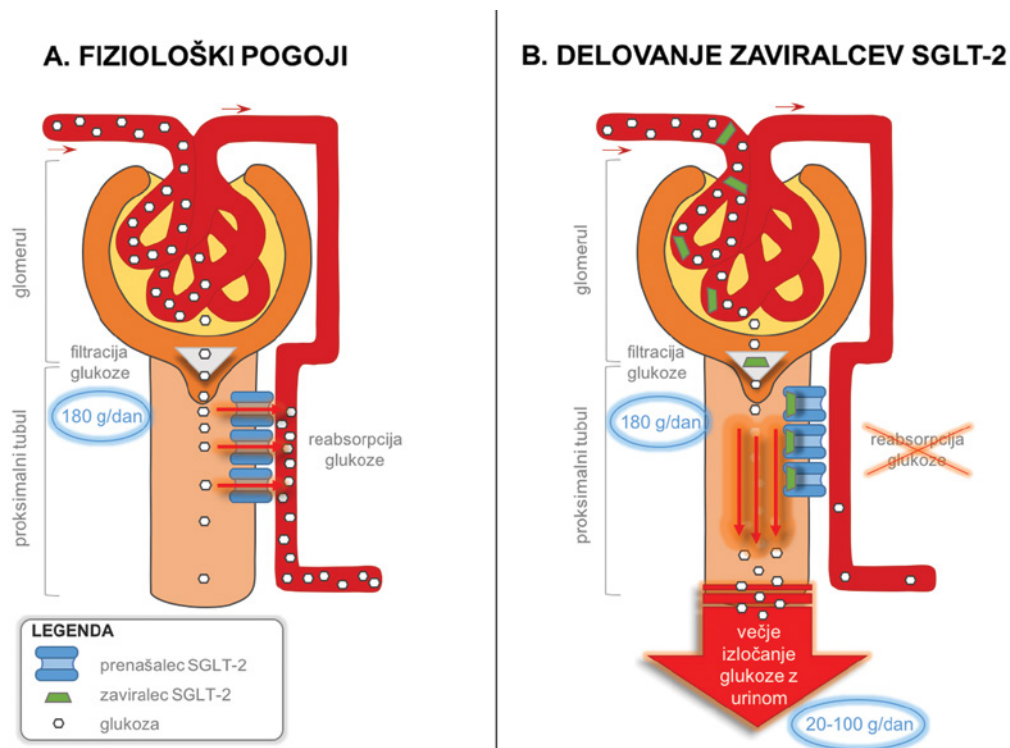
Prvi zaviralec SGLT-2 je bil florizin (*angl.* phlorisin), ki so ga osamili iz lubja jablan. Molekulo poznajo že več kot 200 let. Deluje neselektivno, saj zavira tako prenašalce SGLT-2 kot tudi SGLT-1. Pri živalih s sladkorno boleznijo je florizin uspešno normaliziral glikemijo in zmanjšal insulinsko rezistenco. Ni pa se izkazal kot ugoden za klinično zdravljenje, saj se slabo absorbira po peroralnem zaužitju, poleg tega pa zaradi zavore SGLT-1 povzroča driske in slabost, njegov presnovni produkt floretin pa zavira glukozni prenašalec 1 (*angl.* glucose transporter type 1, GLUT-1), ki se nahaja na eritrocitih in v krvno-možganski pregradi. Ne glede na to, pa je molekula florizina služila kot osnova za sintezo

več selektivnih zaviralcev SGLT-2, kot so npr. empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin in drugi (1).

2 Mehanizem delovanja

Glukoza se v glomerulu prosto filtrira. Dnevno se pri posameznikih brez sladkorne bolezni filtrira približno 180 g glukoze, ki se nato skoraj v celoti reabsorbira v proksimalnem tubulu. Na ta način ledvice preprečujejo izgubo glukoze (1,4). Ko je presežen prag reabsorpcijske sposobnosti ledvic za glukozo, se pri zdravih pozameznikih prične izločanje glukoze z urinom (glukozurija). To se običajno zgodi, ko koncentracija glukoze v plazmi poraste nad 11 mmol/l (5). Na ta način ledvice delujejo zaščitno, saj preprečijo nadaljnji porast plazemske koncentracije glukoze in njene škodljive učinke (6).

V proksimalnem tubulu se glukoza lahko reabsorbira pasivno preko prenašalcev GLUT in z aktivnim prenosom preko prenašalcev SGLT (4,6). Slednji opravijo privzem glukoze v celice, za kar uporabijo gradient natrija, ki se ustvari s pomočjo Na-K ATP-azne črpalke na bazolateralni strani celic (1). Poznamo dva tipa prenašalcev SGLT, in sicer SGLT-1 in SGLT-2. Prenašalci SGLT-1 se nahajajo predvsem v tankem črevesju, ledvicah, srcu in skeletnih mišicah, kjer skrbijo za aktivno absorpcijo glukoze v omenjena tkiva. SGLT-2 pa se nahajajo skoraj izključno v ledvicah, in sicer v proksimalnih tubulih. Tam omogočajo reabsorpcijo 80–90 % filtrirane glukoze, SGLT-1 pa je odgovoren za manj kot 10 % njene reabsorpcije (4-7). Pokazali so, da se število prenašalcev SGLT-2 pri bolnikih s sladkorno boleznijo presenetljivo poveča (1). Njihovo povečano izražanje ob porastu plazemske koncentracije gluko-



Slika 1: Shematski prikaz delovanja zaviralcev SGLT-2 v ledvicah na ravni glomerula in proksimalnega tubula. Povzeto po Kalra S et al (5).

ze omogoča zvišanje praga za glukozurijo, poveča se sposobnost reabsorpcije glukoze v proksimalnih tubulih, s čimer se koncentracija glukoze v plazmi še dodatno poviša (5).

Zaviralci SGLT-2 delujejo tako, da zavirajo delovanje prenašalcev SGLT-2 v proksimalnih tubulih in s tem preprečijo reabsorpcijo glukoze. Zato se poveča glukozurija, kar zniža plazemsko koncentracijo glukoze in privede do ureditve glikemije (8). Pod vplivom zaviralcev SGLT-2 se dnevno izloči 20–100 gramov glukoze, kar predstavlja izgubo od 90–450 kcal dnevno (4). Delovanje zaviralcev SGLT-2 je odvisno od koncentracije glukoze v plazmi, saj se njihov učinek zmanjša ob nižjih vrednostih glukoze. Pri osebi brez sladkorne bolezni tako zaviralci SGLT-2 ne povzročijo enakega znižanja glukoze kot pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Zaviralci SGLT-2 delujejo neodvisno od delovanja na iz-

ločanje insulina, zato ne povzročijo izčrpanja β -celic trebušne slinavke in ne povečajo tveganja za hipoglikemijo (6). Mehanizem delovanja zaviralcev SGLT-2 je prikazan na Sliki 1.

3 Osnovno antihyperglikemično delovanje

V številnih raziskavah so pokazali, da zdravljenje z zaviralci SGLT-2 zniža HbA_{1c}. Znižanje je bilo odvisno od izhodiščne vrednosti, in sicer je prišlo do znižanja HbA_{1c} za 0,51–1,45 % ob izhodiščnem HbA_{1c} med 7 in 9,1 % (1). V povprečju je ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2 prišlo do znižanja HbA_{1c} za 0,69 % v primerjavi s placebom (3). V raziskavi Empagliflozin Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes trial (EMPA-REG OUTCOME)

so ugotovili, da empagliflozin v odmerku 10 mg dnevno zniža HbA_{1c} za 0,54 %, v odmerku 25 mg dnevno pa za 0,6 % (9). Zdravljenje z zaviralci SGLT-2 zniža koncentracijo glukoze na tešče v povprečju za 0,9 mmol/l v primerjavi s placebom (3).

Pojavnost hipoglikemij ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2 ni bila večja v primerjavi s placebom. Najverjetneje je razlog je v tem, da delujejo popolnoma neodvisno od insulina. Poleg tega se učinek zaviralcev SGLT-2 ob znižanju koncentracije glukoze v plazmi zmanjša, zato se tudi na ta način prepreči nastanek hipoglikemije (5). Večjo pojavnost hipoglikemij so beležili le v primeru, ko so bolniki poleg zaviralca SGLT-2 prejeli druga antihyperglikemična zdravila, ki lahko povzročajo hipoglikemijo, kot so npr. sulfonilsečnine ali insulin (6). Zaviralci SGLT-2 so povzročili statistično značilno manj blagih hipoglikemij v primerjavi s sulfonilsečninami, pri katerih je bila pojavnost blagih hipoglikemij za približno 30 % večja kot pri placebu (10). Metaanaliza raziskav je pokazala, da je ob zdravljenju z dapagliflozinom in empagliflozinom verjetnost blage hipoglikemije nizka in primerljiva s placebom (3). Na Sliki 2 je prikazan povzetek osnovnih učinkov zaviralcev SGLT-2 ter njihovih ugodnih in neželenih učinkov (opisani v nadaljnjem besedilu).

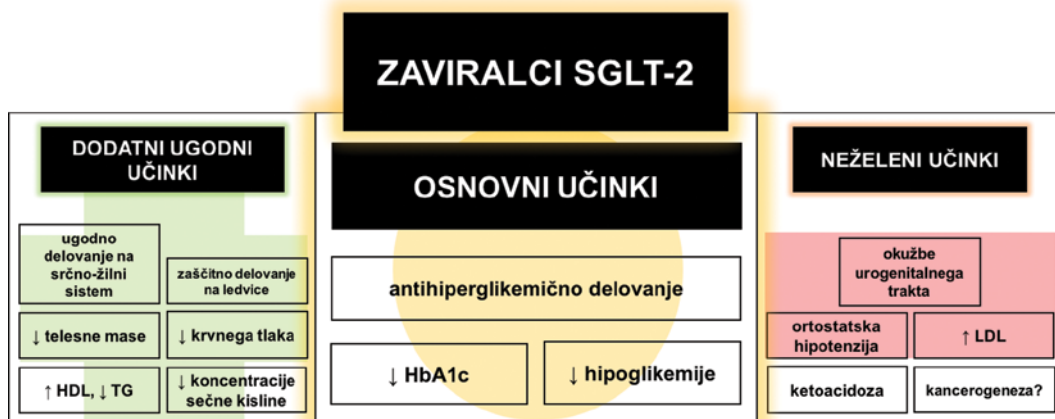
4 Ugodni presnovni učinki

4.1 Znižanje telesne mase

Ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2 pride do znižanja telesne mase za 1–5 kg, kar je običajno 2–5 % telesne mase. Večje znižanje so beležili pri bolnikih z dalj časa trajajočo sladkorno boleznijo in z višjo izhodiščno telesno maso (6). V raziskavi Lioudaki in sodelavcev so ugotovili, da je učinek zaviralcev SGLT-2 na zni-

žanje telesne mase odvisen od odmerka zdravila, in sicer so pri nižjih odmerkih zaviralcev SGLT-2 beležili upad telesne mase za 1,61 kg, pri višjih odmerkih pa do 2,66 kg; pomemben podatek je, da so ob tem beležili tudi zmanjšanje obsega pasu (7). V drugi metaanalizi raziskav so ugotovili, da zaviralci SGLT-2 povzročijo pomembno znižanje telesne mase, in sicer dapagliflozin za 1,3–2,24 kg in empagliflozin za 1,84–1,93 kg. Statistično značilno razliko v znižanju telesne mase ob višanju odmerka zaviralca SGLT-2 so ugotovili pri zdravljenju z dapagliflozinom, pri zdravljenju z empagliflozinom pa te povezave niso potrdili (11). V primeru, ko so zaviralce SGLT-2 dodatno uvedli ob zdravljenju z insulinom, so s tem preprečili porast telesne mase zaradi samega zdravljenja z insulinom (6).

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci SGLT-2, so ugotovili hitro izgubo telesne mase v prvih 12–26 tednih zdravljenja, temu pa je sledilo obdobje, ko se je telesna masa v naslednjih 26 tednih ustalila ali le minimalno upadla. Izgubo telesne mase v začetnem obdobju povezujejo z izgubo tekočine zaradi osmotske diureze, kasnejšo pa z izgubo maščobnega tkiva. Glede na meritve z dvoenergijsko rentgensko absorpcijometrijo (*angl.* dual energy X-ray absorptiometry, DEXA) so ugotovili, da je 30 % izgubljene telesne mase na račun izgube telesne vode zaradi osmotske diureze, 70 % pa na račun izgube maščobnega tkiva (največ visceralnega, manj pa podkožnega maščevja) (1). Vzrok za izgubo maščobnega tkiva je najverjetneje v tem, da zdravljenje z zaviralci SGLT-2 preusmeri substrate za presnovo z ogljikovih hidratov na lipide, saj pride do povečanega izločanja glukoze iz telesa in s tem njenega sorazmernega pomanjkanja (1). Vsekakor pa vpliv zaviralcev SGLT-2 na znižanje telesne mase še ni popolnoma raziskan. Če upoštevamo, da se zaradi njihovega delova-



Slika 2: Pregledni prikaz osnovnih učinkov, dodatnih ugodnih učinkov in neželenih učinkov zaviralcev SGLT-2. HDL – lipoprotein z visoko gostoto (*angl.* high density lipoprotein), TG – trigliceridi, HbA1c – glikirani hemoglobin, LDL – lipoprotein z nizko gostoto (*angl.* low density lipoprotein).

nja dnevno z urinom izloči do 100 g glukoze, bi samo na tej osnovi pričakovali večjo izgubo telesne mase (11).

4.2 Znižanje koncentracije sečne kisline

Serumska vrednost sečne kisline oz. urata je pogosteje zvišana pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in je povezana z nastankom njenih kroničnih zapletov (6,12). Zaviralci SGLT-2 znižajo koncentracijo sečne kisline za 10–13 %; znižanje je večje pri posameznikih z višjimi izhodiščnimi vrednostmi (7). Pri zdravljenju s kanagliflozinom je prišlo do normalizacije vrednosti sečne kisline v serumu pri 20–30 % bolnikov s povišanimi vrednostmi. Dapagliflozin je tudi znižal koncentracijo sečne kisline. Učinek je izzvenel po ukinitvi zdravila. Empagliflozin je prav tako znižal koncentracijo sečne kisline (12). Najverjetnejši mehanizem je povečanje izločanja glukoze z urinom, saj ob tem pride do večje izmenjave sečne kisline na apikalni membrani tubulnih celic in povečanega izločanja sečne kisline iz krvi v urin. Slednje najverjetneje nastane zara-

di vpliva na transportni sistem za sečno kislino v ledvičnih tubulih, npr. GLUT-9 (12).

4.3 Učinki na presnovo maščob

Bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 imajo običajno profil krvnih maščob, za katerega so značilni hipertrigliceridemija, nizka koncentracija lipoproteinov z visoko gostoto (*angl.* high density lipoprotein, HDL) in presežek majhnih, gostih lipoproteinov nizke gostote (*angl.* low density lipoprotein, LDL). Zaviralci SGLT-2 nekoliko znižajo koncentracijo trigliceridov in povišajo koncentracijo HDL. Mehanizma teh učinkov sta verjetno preko znižanja telesne mase in znižanja glikemije, kar zmanjša tvorbo lipoproteinov z zelo nizko gostoto (*angl.* very low density lipoprotein, VLDL) v jetrih. Zato se zniža plazemska koncentracija trigliceridov (7). V primerjavi s placebom zaviralci SGLT-2 povišajo koncentracijo HDL za 0,05 mmol/l, medtem ko je pričakovani upad koncentracije trigliceridov 0,09 mmol/l (3). Zaviralci SGLT-2 sicer lahko povišajo tudi koncentracijo

LDL, kar zaradi možnega neugodnega delovanja na srčno-žilni sistem opisujemo med neželenimi učinki.

4.4 Učinek na delovanje jeter

Zaviralci SGLT-2 v primerjavi s placebom znižajo raven alanin-aminotransferaze (ALT) za 2,8 IU/l. Ta učinek je ugoden pri nealkoholni zamaščenosti jeter, vendar ni jasno, ali je znižanje ALT posledica znižanja telesne mase zaradi delovanja zaviralcev SGLT-2 ali pa posledica njihovega neposrednega delovanja na jetra (3).

5 Ugodni nepresnovni učinki

5.1 Znižanje krvnega tlaka

Ugodne učinke zaviralcev SGLT-2 na znižanje krvnega tlaka so dokazali v več manjših in večjih raziskavah, pri katerih so beležili statistično značilno znižanje tako sistolnega kot diastolnega krvnega tlaka. Trend znižanja je večji pri sistolnem tlaku, učinek je odvisen od učinkovine in odmerka zaviralca SGLT-2. Učinki na krvni tlak so bili neodvisni od urejenosti glikemije in stopnje znižanja telesne mase (učinki, vidni kmalu po začetku zdravljenja z zaviralci SGLT-2), do večjega znižanja krvnega tlaka je prišlo pri bolnikih, ki so imeli višji izhodiščni sistolni tlak (6,7). V metaanalizi Shyangdana in sodelavcev so pokazali, da zdravljenje z zaviralci SGLT-2 v monoterapiji ali v kombinaciji z metforminom vodi v znižanje krvnega tlaka v primerjavi s placebom, in sicer do -2,6 mmHg pri zdravljenju z empagliflozinom 10 mg dnevno, in do -6 mmHg pri zdravljenju s kanagliflozinom 300 mg dnevno. V isti raziskavi so pokazali, da je povprečno znižanje sistolnega tlaka pri zdravljenju z zaviralci SGLT-2 za -3,77 mmHg in diastolnega tlaka za -1,75 mmHg.

Pomembno je poudariti, da učinek zaviralcev SGLT-2 na znižanje krvnega tlaka ni bil povezan s porastom srčne frekvenca (13). Največje znižanje krvnega tlaka je bilo ugotovljeno pri bolnikih, zdravljenih s kanagliflozinom (3).

Ključna mehanizma, preko katerih zaviralci SGLT-2 povzročijo znižanje krvnega tlaka, sta najverjetneje osmorna diureza in povečano izločanje natrija z urinom (zmanjšanje količine natrija v telesu). Povečanje dotoka natrija v *maculo densa* ledvic, ob zavori SGLT-2, zmanjša izločanje renina in dolgoročno zavira sistem renin-angiotenzin-aldosteron, kar ugodno vpliva na krvni tlak. V prid tej teoriji govori tudi odsotnost porasta srčne frekvenca (7). Dodatno lahko na znižanje krvnega tlaka vpliva tudi zmanjšanje arterijske togosti, kar so pokazali pri mladih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 (14).

5.2 Zaščitno delovanje na ledvice

Zaviralci SGLT-2 delujejo zaščitno na ledvice, in sicer preko izboljšanja urejenosti glikemije, preko znižanja krvnega tlaka in verjetno tudi preko neposrednega učinka na ledvice (zmanjšanja glomerulne hiperfiltracije, vnetja in fibroze). Z napredovanjem diabetične ledvične bolezni sčasoma prihaja do upada hitrosti glomerulne filtracije, s čimer se zmanjšuje tudi učinkovitost zaviralcev SGLT-2, saj se jih manj filtrira na mesto delovanja. Pri $\text{oGF} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ izzveni njihov učinek na HbA_{1c}, ne pa tudi ostali nepresnovni učinki (15).

Diabetična ledvična bolezen nastane kot posledica več dejavnikov. Dva pomembna mehanizma vodita v glomerulno hiperfiltracijo, in sicer gre za okvarjeno nevrohumoralno aktivacijo (hemodinamski učinek) in tubulne dejavnike. Pri prvem gre za zmanjšanje

tonusa aferentne arteriole v primerjavi z eferentno in porast znotrajglomerulnega tlaka, ki vodi v glomerulno hiperfiltracijo. Opisano je posledica povečane aktivnosti angiotenzina II, ki ima afiniteto za konstrikcijo eferentne arteriole. Drugi mehanizem se nanaša na povečano glukozno breme v proksimalnem tubulu in s tem čezmerno aktivnost SGLT-2 in SGLT-1 ter povečano tubulno reabsorpcijo glukoze in natrija v proksimalnih tubulih ter posledično aktiviranje tubulno-glomerulne povratne zanke, saj se zmanjša dotok natrija v *maculo densa* v distalnem delu nefrona. Slednje povzroči vazodilatacijo aferentne arteriole in povečano glomerulno filtracijo oz. hiperfiltracijo. Hiperfiltraciji sledi progresivno zmanjšanje hitrosti glomerulne filtracije, saj hiperfiltracija v zgodnjem obdobju povzroča sklerozo glomerulov, kompenzacijsko povečanje filtracije v preostalih zdravih glomerulih pa vodi v nadaljnjo sklerozo tudi teh (1,6,15).

Zaviralci SGLT-2 povečajo dotok filtriranega bremena v distalni del nefrona, predvsem natrija, ki preko *macule dense* spodbudi lokalno izločanje adenoizina in s tem vazokonstrikcijo aferentne arteriole. Zato se zmanjša znotrajglomerulni tlak in hitrost glomerulne filtracije, kar deluje zaščitno na glomerul (15,16). Za empagliflozin so pokazali, da zmanjša vnetje in stopnjo fibroze v ledvicah, ki nastajajo pod vplivom hiperglikemije, in tako omeji z glukozo povzročeno okvaro proksimalnih tubulov. Dodatno so pokazali, da je po 24 tednih zdravljenja nižal razmerje albumin:kreatinin v primerjavi s placebom pri bolnikih s sladkorno boleznijo in albuminurijo (za 41 %) (7). Glede na opisane mehanizme se za preprečevanje napredovanja diabetične nefropatije kaže kot najboljše zdravljenje kombinacija zaviralcev SGLT-2 in zaviralcev angiotenzinske konvertaze, saj je

bolj učinkovita od posameznih zdravil (1).

5.3 Ugodno delovanje na srčno-žilni sistem

Od leta 2008 FDA zahteva raziskave srčno-žilne varnosti pri zdravilih za zdravljenje sladkorne bolezni. Za zaviralce SGLT-2 imamo do izdaje tega članka na voljo rezultate dveh tovrstnih raziskav, in sicer že omenjeno EMPAREG OUTCOME, ki je preučevala srčno-žilno varnost empagliflozina, ter Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS), ki je preučevala varnost kanagliflozina; obe pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Raziskavi sta bili različno zasnovani, saj je EMPAREG vključevala 99,5 % bolnikov, ki so predhodno že imeli srčno-žilni dogodek, medtem ko so v CANVAS vključili 67 % takih bolnikov. Primarni cilj obeh raziskav je bil ugotoviti učinek posameznih zaviralcev SGLT-2 na tri velike srčno-žilne dogodke (*angl.* major adverse cardiovascular events, MACE), ki so zajemali srčno-žilno smrt, neusodni miokardni infarkt in neusodno možgansko kap. V obeh raziskavah so pokazali znižanje MACE za 14 % glede na placebo in s tem večji pomen teh zdravil. Po drugi strani pa se je med posameznimi elementi MACE pokazala razlika med preučevanima zdraviloma. V EMPAREG so pokazali zmanjšanje umrljivosti zaradi srčno-žilnih dogodkov v obdobju spremljanja (3,1 leto) za 38 %, medtem ko je bil v raziskavi CANVAS upad umrljivosti zaradi srčno-žilnih dogodkov v opazovalnem obdobju (6,0 let) le 13 %. Vzrokov za ugotovljene razlike je verjetno več, in sicer: različne značilnosti vključenih bolnikov (delež bolnikov z znano srčno-žilno boleznijo je bil različen), učinek drugih predpisanih zdravil z ugodnim delovanjem na srčno-žilni sis-

tem, selektivnosti zaviralcev SGLT-2 za SGLT-2/SGLT-1 (> 2500-krat za empagliflozin, > 250-krat kanagliflozin) in statistične analize. Tudi čas do razklenitve preživetvenih krivulj v obeh raziskavah je bil različen. V EMPA-REG so omenjeni učinek opazili zgodaj, in sicer že po treh mesecih, kar pripisujejo hemodinamskim učinkom, hipotezi spremembe goriv za delovanje srčne mišice, izboljšanja učinka na presnovo maščob in izboljšanju delovanja endotela. Po drugi strani so v raziskavi CANVAS ta učinek zabeležili šele po enem letu, kar pripisujejo ugodnemu učinku kanagliflozina na zaviranje ateroskleroze (1,7,17-19).

Pomembno je poudariti, da so v obeh opisanih raziskavah v skupinah zdravljenih z zaviralcem SGLT-2 beležili tudi pomembno manj hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, in sicer v raziskavi EMPA-REG za 35 % in v raziskavi CANVAS za 33 % v primerjavi s placebom (17-19). Opisane ugodne učinke se ne da pojasniti le s stopnjo vpliva na glikemijo, zato se sklepa, da gre za od glikemije neodvisen učinek, ki pa do sedaj še ni bil dokončno raziskan. V dosedanjih raziskavah so ugotovili, da zaviralci SGLT-2 zmanjšajo prostornino plazme in izboljšajo natriurezo ter odgovor na diuretično zdravljenje. Poleg tega tudi usmerijo miokard v energetske bolj ugodno stanje (poraba ketonskih teles je v primerjavi s porabo glukoze namreč povezana z manjšo porabo kisika v miokardu za doseganje enakega dela). Zanimiv in verjetno pomemben mehanizem varovalnih učinkov na srčno-žilni sistem je tudi porast koncentracije serumskega magnezija. Znano je namreč, da magnezij varuje miokard pred pomembnimi motnjami srčnega ritma (20). Zaradi ugodnih učinkov na ledvice zaviralci SGLT-2 zmanjšujejo stopnjo ledvične okvare tudi pri bolnikih s srčnim popuščanjem. K vsemu naštetemu pri-

speva tudi ugoden učinek na endotelno funkcijo. Vse opisano kaže tudi na morebitno učinkovitost pri bolnikih s srčnim popuščanjem z ohranjenim iztisnim deležem, pri katerih do sedaj ni bilo na voljo zadovoljivih terapevtskih možnosti (8,21).

Mehanizmi ugodnih učinkov zaviralcev SGLT-2 na srčno-žilni sistem še niso povsem raziskani. Verjetno gre za posredovanje preko znižanja arterijskega tlaka in znižanja togosti arterij, oba pa povzročata znižanje poobremenitve srca, kar povzroča zmanjšanje energetske porabe kiska v miokardu in povzroči izboljšanje srčne funkcije. Dodatno verjetno delujejo tudi preko znižanja telesne mase, nimajo spodbujevalnega učinka na simpatično živčevje, povečajo izločanje natrija iz telesa, zmanjšajo oksidativni stres, povečajo izločanje glukagona in verjetno ugodno delujejo tudi preko drugih, še nepoznatih mehanizmov (1,7,17). Trenutno poteka sicer intenzivno preučevanje vseh mehanizmov. Predvidevamo, da bodo rezultati teh raziskav pomembno prispevali k izboljšanju preprečevanja srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih s sladkorno boleznijo.

6 Neželeni učinki

V velikih raziskavah je bila pojavnost neželenih učinkov zaviralcev SGLT-2 podobna kot pri drugih skupinah antihiperglikemičnih zdravil. Ocenjujejo, da je bilo resnih neželenih učinkov med 1,0 in 12,6 % (6). Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja z zaviralci SGLT-2 so okužbe sečil (vulvitis, vulvovaginitis, balanitis in balanopostitis). Okužbe spolovil je možno preprečevati z dobro higieno. Po drugi strani pa povečanega števila okužb sečil niso beležili (6). Povečano pojavnost genitalnih okužb pripisujejo povečanju količine glukoze v urinu, kar spodbuja

razrast gliv in omogoča lažje množenje bakterij (1). Zaviralci SGLT-2 povzročajo tudi osmozno diurezo in zato relativno hipovolemijo, kar lahko vodi v ortostatisko hipotenzijo, ki se je v raziskavah pojavljala v manj kot 3 %. Možnost se poveča, če zaviralce SGLT-2 predpišemo ob že obstoječem diuretičnem zdravljenju (1,6). V izogib dehidraciji se zato priporoča dodatno zaužiti še vsaj 500 ml nesladkane tekočine dnevno (3). Zaviralci SGLT-2 tudi povečajo koncentracijo LDL, in sicer do 10 %, kar so beležili pri vseh predstavnikih skupine (povprečno zvišanje za 0,09 mmol/l) (3). Opisali so tudi minimalno zmanjšanje nastajanja kostnine in porast označevalcev kostne resorpcije, vendar ob tem ni bilo pomembnih sprememb v mineralni kostni gostoti (6). Ne glede na to, so v raziskavi CANVAS beležili do 23 % povečano pojavnost nizkoenergetskih zlomov, predvsem nadlakti in reber (17). Omenjeni pojav so pripisali manjšemu porastu serumskega fosfata. Izkazalo se je namreč, da zmanjšana reabsorpcija natrija v proksimalnem tubulu vodi v povečanje reabsorpcije natrija skupaj s fosfatom preko drugega prenašalca, ki se prav tako nahaja v proksimalnem tubulu. Neto učinek porasta serumskega fosfata je povečana aktivnost parathormona in povečana resorpcija kostnine, po drugi strani pa se iz enakega razloga zmanjša tvorba vitamina D ter absorpcija kalcija. Oboje vodi v zmanjšanje kostne gostote (20). Dodatno so za kanagliflozin pokazali, da povzroča minimalni porast serumske koncentracije kalija, predvsem pri bolnikih z okrnjenim ledvičnim delovanjem oz. pri tistih, ki so že prejeli zdravila z vplivom na koncentracijo kalija: običajno gre za zaviralce sistema renin-angiotenzin. Opisane pojave pri empagliflozinu ali dapagliflozinu niso beležili. Neto porast serumske koncentracije kalija je posledica nasprotujočih

si mehanizmov, pri katerih prevlada učinek tistih, ki kalij zadržujejo (20).

V raziskavi CANVAS so v skupini, ki je prejela kanagliflozin, beležili dvakrat večje tveganje za amputacijo spodnjih udov v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Večjo pogostost amputacij so beležili pri moških in pri tistih, ki so že imeli amputacijo, nevropatijo ali periferno arterijsko bolezen. Stopnja tveganja za amputacijo ni bila odvisna od odmerka zdravila. Natančen vzrok ni poznan, domneva pa se, da bi bil razlog lahko povečana hemokonzentracija ob izraziti osmozni diurezi in hipovolemiji (17,19).

Pri zdravljenju z zaviralci SGLT-2 so opisali tudi primere diabetične ketoacidoze. V veliki večini primerov je šlo za bolnike s sladkorno boleznijo tipa 1, ki so zaviralce SGLT-2 prejeli mimo odobrene indikacije, t. i. "off-label" indikacija. Opisani pa so tudi primeri pojava ketoacidoze pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki se je pri večini pojavila ob sprožilnih dejavnikih, kot so akutna bolezen, okužbe, zmanjšan vnos hrane in tekočin, izpuščen odmerek insulina, kirurški posegi ali uživanje alkohola. Pri nekaterih so opažali nižje vrednosti glukoze, kot jih običajno zaznamo pri diabetični ketoacidozi, v nekaterih primerih pa je bila vrednost glukoze celo v evglukemičnem območju. Potencialni mehanizmi, preko katerih pride do nastanka ketoacidoze ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2, so: povečanje razmerja glukagon-insulin, povečano nastajanje prostih maščobnih kislin, prehod iz oksidativne presnove ogljikovih hidratov na oksidativno presnovo prostih maščobnih kislin, zmanjšanje izločanja ketonskih teles (1,22). Za preprečevanje nastanka diabetične ketoacidoze je potrebno zaviralet SGLT-2 ukiniti pred velikim načrtovanim kirurškim ali drugim invazivnim posegom, to je predvsem pred posegi, pri

katerih se pričakuje velika izguba krvi, dehidracija oz. priprava na poseg lahko vodi v dehidracijo (npr. kolonoskopija). Iz enakih razlogov je potrebna opustitev zaviralca SGLT-2 pred večjo telesno dejavnostjo (npr. tek maratona). Priporoča se opustitev zadnjega odmerka vsaj 3 dni pred opisano dejavnostjo oz. vsaj 5 razpolovnih dob zdravila (23). V primeru, da gre za akutno bolezensko stanje (bruhanje, urgentna operacija, šokovno stanje, itd.), je potrebno zaviralce SGLT-2 takoj ukiniti (24). Po drugi strani pa jasnih priporočil za manjše, predvsem kontrastne preiskave, ni. Zdi pa se smiselno ukiniti zdravila pri kontrastnih preiskavah, pri katerih bi lahko pričakovali akutno ledvično okvaro, ki bi pripomogla k razvoju acidoze. V dosedanjih raziskavah zaključujejo, da gre pri ketoacidozi ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2 za predvidljivo in zaznavno stanje, ki ga je mogoče preprečiti, pri čemer pa ne priporočajo rutinskega merjenja ketonov v urinu (1,22,24).

Možno je, da je zdravljenje z zaviralci SGLT-2 povezano tudi s povečanjem tveganja za razvoj raka dojke in sečnega mehurja, vendar zaenkrat še ni jasnih zaključkov, predvsem glede na majhno število primerov in nejasnost, ali je bila maligna bolezen prisotna že pred pričetkom zdravljenja. Kljub temu priporočajo, da zdravljenja z zaviralci SGLT-2 ne uvajamo pri bolnikih, ki imajo znani rak mehurja (trenutno ali so ga preboleli v preteklosti) (1).

7 Dostopnost v Sloveniji

Zaviralci SGLT-2 so na mestu pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2. V Sloveniji imamo trenutno na voljo dve zdravili iz te skupine, in sicer empagliflozin ter dapagliflozin.

Empagliflozin je selektivni zaviralec SGLT-2. Se hitro absorbira, saj najvišjo

plazemsko koncentracijo doseže 1–2 uri po zaužitju (25). Razpolovni čas v plazmi je 10,3–18,8 h. Priporočeni dnevni odmerek je 10–25 mg enkrat dnevno. Glede na trenutne smernice je potrebno pri okrnjenem delovanju ledvic odmerke zdravila prilagoditi, in sicer ko ocenjena glomerulna filtracija (oGF) upade pod 60 ml/min, je največji dovoljeni odmerek 10 mg dnevno. Ob oGF pod 45 ml/min je potrebno empagliflozin ukiniti oziroma je kontraindiciran. Pri oGF pod 60 ml/min empagliflozina ne smemo na novo uvajati. Pri jetrni okvari odmerka zdravila ni potrebno prilagajati, so pa klinične izkušnje na tem področju omejene (6,25). V Sloveniji je empagliflozin dostopen pod komercialnim imenom Jardiance in v fiksni kombinaciji z metforminom pod imenom Synjardy.

Dapagliflozin je bolj selektiven za SGLT-2 kot SGLT-1. Po zaužitju se hitro absorbira, najvišjo plazemsko koncentracijo doseže 1–2 uri po zaužitju. Biološka uporabnost je 78 %. Presnova dapagliflozina poteka predvsem v jetrih in ledvicah z uridin difosfat-glukuroniltransferazo (UGT1A9). Priporočeni dnevni odmerek zdravila je 5–10 mg enkrat dnevno. Odmerek dapagliflozina je potrebno prilagoditi pri jetrni okvari, ko se priporoča znižanje odmreka z 10 mg na 5 mg dnevno. Glede na trenutne smernice je dapagliflozin kontraindiciran pri oGF pod 60 ml/min (6,25). V Sloveniji je dapagliflozin dostopen pod komercialnim imenom Forxiga, v fiksni kombinaciji z metforminom pa pod imenom Xigduo.

7.1 Omejitve predpisovanja v Sloveniji

Glede na podatke iz svetovne literature lahko zaviralce SGLT-2 predpisujemo v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi antihiperглиkemičnimi zdravili, kot so metformin, sulfonilsečnine, zaviralci

dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4) ali insulin (3).

V Sloveniji je Zavod za zavarovanje Republike Slovenije (ZZZS) izdal pravila za predpisovanje zaviralcev SGLT-2 pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2. Zaviralci SGLT-2 se glede na pravila ZZZS za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 lahko predpišejo le v naslednjih primerih:

1. v kombinaciji z metforminom ali pripravki sulfonilsečnine/repaglinidom pri kontraindikacijah za sulfonilsečnino/repaglinid oziroma metformin ali neželenih učinkih;
2. v tritirnem zdravljenju z optimalnimi odmerki metformina in sulfonil/sečnine/repaglinida, kadar imata bolnik ali zdravnik zadržek za zdravljenje z insulinom ali
3. v kombinaciji z insulinom in metforminom (ali brez metformina v primeru kontraindikacij za metformin ali neželenih učinkov).

Zdravilo je možno predpisati le na osnovi izvida iz specialistične diabetološke ambulante s priporočilom za predpis zdravila (26).

Glede na trenutna priporočila je uvedba SGLT-2 zaviralcev kontraindicirana pri oGF pod 60 ml/min. Empagliflozin lahko bolniki prejemajo v prilagojenem odmerku do oGF nad 45 ml/min. Glede na izsledke najnovejših raziskav pa izgleda, da se bo omejitev predpisovanja glede na oGF znižala ali je celo ne bo več.

8 Potencial uporabe v prihodnosti

Dosedanji ugodni učinki zaviralcev SGLT-2, ki segajo močno prek njihovega osnovnega delovanja na izboljšanje urejenosti glikemije, odpirajo velik spekter možnosti za njihovo širšo uporabo. Sladkorna bolezen že sama po sebi nosi

veliko breme srčno-žilne ogroženosti. Zato je pri bolnikih s sladkorno boleznijo poleg dobro urejene glikemije še posebej pomembno, da jih tudi čim bolj zaščitimo pred srčno-žilnimi dogodki. Skupina SGLT-2 zaviralcev nam omogoča oboje. Prednost se kaže tudi pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so srčno-žilni dogodek že utrpeli. Zaviralci SGLT-2 tudi ugodno vplivajo na ledvično delovanje, kar je še posebno dobrodošlo v začetnih stopnjah diabetične ledvične bolezni. Nenazadnje pa je pomemben tudi njihov vpliv na znižanje telesne mase, ki je pri večini bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 nad normalno. Idealni kandidati za zdravljenje s zaviralci SGLT-2 bi bili torej bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 z visoko srčno-žilno ogroženostjo, ki so čezmerno prehranjeni in imajo vsaj začetno diabetično ledvično bolezen. Glede na dosedanje rezultate bi lahko pričakovali, da se bo mesto predpisovanja zaviralcev SGLT-2 zaradi vseh ugodnih učinkov povzpelo takoj za metformin; vendar je verjetno velika omejitev cena zdravila. Po drugi strani so potrebne tudi raziskave učinkov dolgotrajenga zdravljenja s zaviralci SGLT-2, ki do sedaj še niso bile opravljene, saj je ta skupina zdravil v klinični uporabi šele zadnjih nekaj let.

9 Zaključek

Zaviralci SGLT-2 so najnovejša skupina antihiperglikemičnih zdravil, ki so v dosedanjih raziskavah pokazali učinkovitost pri ureditvi glikemije, poleg tega imajo tudi druge ugodne presnovne učinke, predvsem znižanje telesne mase. Njihova prednost je tudi v tem, da delujejo po mehanizmu, ki je neodvisen od trebušne slinavke oz. insulina, zato ne povečajo tveganja za hipoglikemijo. Za empagliflozin in kanagliflozin so tudi pokazali, da ščitita pred nastankom srčno-žilnih dogodkov in njihovih zapletov.

Zaviralci SGLT-2 so se že po nekaj letih klinične uporabe pokazali kot zelo obetavna skupina zdravil, potrebne pa so še nadaljnje raziskave za preučevanje predvsem dodatnih presnovnih in neželenih učinkov v sklopu dolgotrajnega zdravljenja.

Literatura

- Vallianou NG, Geladari E, Kazazis CE. SGLT-2 inhibitors: their pleiotropic properties. *Diabetes Metab Syndr*. 2017 Oct - Dec;11(4):311–5.
- Diabetes Atlas ID. - 8th Edition 2017 [Available from: <http://www.diabetesatlas.org/#>]
- Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, Grøndahl MF, Christensen MB, Knop FK, et al. Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Nov;11(11):e0166125.
- Ivo-Dos-Santos J, Campos DL, Galvão-Castro B. Patterns of serologic response to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in Brazilians with different clinical forms of HIV infection. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1989 Jan-Mar;84(1):9–11.
- Kalra S, Singh V, Nagrale D. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition and the Glomerulus: A Review. *Adv Ther*. 2016 Sep;33(9):1502–18.
- Kalra S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes Ther*. 2014 Dec;5(2):355–66.
- Lioudaki E, Androulakis ES, Whyte M, Stylianou KG, Daphnis EK, Ganotakis ES. The Effect of Sodium-Glucose Co-transporter-2 (SGLT-2) Inhibitors on Cardiometabolic Profile; Beyond the Hypoglycaemic Action. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017 Apr;31(2):215–25.
- Martens P, Mathieu C, Verbrugge FH. Promise of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure: diabetes and Beyond. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017 Mar;19(3):23.
- Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Mar;374(11):1094.
- Farahani P. Non-severe Hypoglycemia Risk Difference between Sulfonylurea and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors (SGLT-2) as an Add-On to Metformin in Randomized Controlled Trials. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2017 May;24(2):e32–40.
- Cai X, Yang W, Gao X, Chen Y, Zhou L, Zhang S, et al. The Association Between the Dosage of SGLT2 Inhibitor and Weight Reduction in Type 2 Diabetes Patients: A Meta-Analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2018 Jan;26(1):70–80.
- Ahmadi H, Azar S. Effects of Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Serum Uric Acid in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2017 Sep;19(9):507–12.
- Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2016 Feb;6(2):e009417.
- Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Har R, Fagan N, Johansen OE, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2014 Jan;13(1):28.
- Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. SGLT2 Inhibitors and the Diabetic Kidney. *Diabetes Care*. 2016 Aug;39 Suppl 2:S165–71.
- Perrone-Filardi P, Avogaro A, Bonora E, Colivicchi F, Fioretto P, Maggioni AP, et al. Mechanisms linking empagliflozin to cardiovascular and renal protection. *Int J Cardiol*. 2017 Aug;241:450–6.
- Rastogi A, Bhansali A. SGLT2 Inhibitors Through the Windows of EMPA-REG and CANVAS Trials: A Review. *Diabetes Ther*. 2017 Dec;8(6):1245–51.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov;373(22):2117–28.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug;377(7):644–57.
- Filippatos TD, Tsimihodimos V, Liamis G, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors-induced electrolyte abnormalities: an analysis of the associated mechanisms. *Diabetes Metab Syndr*. 2018 Jan - Mar;12(1):59–63.
- Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZ. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation*. 2017 Oct;136(17):1643–58.
- Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care*. 2015 Sep;38(9):1638–42.
- Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AY, Gilbert JD, Verma S, Woo VC, et al. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clin Ther*. 2016;38(12):2654–64 e1.

24. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the Association of Sglit-2 Inhibitors and Diabetic Ketoacidosis. *Endocr Pract.* 2016 Jun;22(6):753–62.
25. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2015 Jan;75(1):33–59.
26. Zaletel J, Ravnik Oblak M, editors. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2. 3 ed. Ljubljana: Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika UKC Ljubljana in Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrična klinika Ljubljana; 2016.



ZANJO IMA LAHKO VSAK PADEC RESNE POSLEDICE

Bolniki z osteoporozo so izpostavljeni njenim nevarnim posledicam. Z zdravilom Prolia® lahko skozi 3 leta značilno zmanjšamo tveganje za zlome kolka ali drugih ključnih kosti v primerjavi s placebom ($P < 0,05$).¹ In ker bolniki dobro prenašajo subkutano injekcijo² vsakih 6 mesecev,¹ lahko pomagata zaščititi njihove kosti.

Prolia® 60 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injektjski brizgi (denosumab) – SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA
 Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem si preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

SESTAVA ZDRAVILA: Ena napolnjena injektjska brizga vsebuje 60 mg denosumaba v 1 ml raztopine (60 mg/ml). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Zdravljenje osteoporoze pri ženskah po menopavzi in pri moških z večjim tveganjem zlomov. Pri ženskah po menopavzi zdravilo Prolia® znatno zmanjša tveganje zlomov vretenc, nevencnih zlomov in zlomov kolka. Zdravljenje izgubljanja kostne mase, povezanega z ablacijo hormonov pri moških z rakom na prostati, ki imajo večje tveganje zlomov. Pri moških z rakom na prostati, ki prejemajo zdravljenje z ablacijo hormonov, zdravilo Prolia® znatno zmanjša tveganje zlomov vretenc. Zdravljenje izgubljanja kostne mase, povezanega z dolgotrajnim sistemskim glukokortikoidnim zdravljenjem pri odraslih bolnikih, ki imajo večje tveganje zlomov. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Priporočeni odmerek zdravila Prolia® je 60 mg enkrat na 6 mesecev v enkratni subkutani injekciji v stegno, trebuh ali zgornji del roke. Bolniki morajo dobiti zadostne dodatke kalcija in vitamina D. Bolniki, zdravljeni z zdravilom Prolia®, morajo dobiti navodilo za uporabo in opozorilno kartico za bolnika. Optimalno trajanje antiresorpcijskega zdravljenja osteoporoze (vključno z denosumabom in bisfosfonati) še ni bilo potrjeno. Priporočljivo je, da se potreba po nadaljevalnem zdravljenju občasno ponovno oceni na podlagi koristi in možnih tveganj denosumaba pri individualnem bolniku, posebno po 5 ali več letih uporabe. **OKVARA LEDVIC:** Prilagoditev odmerka ni potrebna. Za bolnike, ki zahtevajo dolgotrajno sistemsko glukokortikoidno zdravljenje in imajo hudo okvaro ledvic (GFR < 30 ml/min), podatki niso na voljo. **OKVARA JETER:** Varnost in učinkovitost denosumaba pri bolnikih z okvaro jeter nista raziskani. **Starejši (starost > 65 let):** Prilagoditev odmerka ni potrebna. **Pediatrični bolniki:** Uporaba zdravila Prolia® ni priporočljiva za pediatrične bolnike (starost < 18 let), ker njegovi učinkovitost in varnost pri teh bolnikih nista dokazani. Za subkutano uporabo. Zdravilo mora aplikirati oseba, ki se je za injiciranje ustrezno usposobila. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Hipokalciemija. POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Dodajanje kalcija in vitamina D. Za vse bolnike je pomembno, da uživajo dovolj kalcija in vitamina D. **Previdnostni ukrepi:** **Hipokalciemija:** Pomembno je, da identificirate bolnike s tveganjem za hipokalciemijo. Hipokalciemijo je treba se pred začetkom zdravljenja odpraviti z zadostnim uživanjem kalcija in vitamina D. Priporočljivo je klinično spremljanje koncentracije kalcija pred vsakim odmerkom, in pri bolnikih, ki so nagnjeni k hipokalciemiji, v dveh tednih po prvem odmerku. Če se med zdravljenjem kateremu koli bolniku pojavijo simptomi, ki so surmiljni za hipokalciemijo, je treba izmeriti koncentracijo kalcija. Bolnikom je treba naročiti, naj zdravnika obvestijo o simptomih, ki kažejo na hipokalciemijo. Sočasno glukokortikoidno zdravljenje je dodaten dejavnik tveganja za hipokalciemijo. **Okvara ledvic:** Bolniki s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali bolniki na dializi imajo večje tveganje za nastanek hipokalciemije. Tveganje za pojav hipokalciemije in za sproti nastajajoča zvižanja občutljivega hormona se povečuje s povečano stopnjo okvare ledvic. Pri takšnih bolnikih so posebno pomembni ustrezno uživanje kalcija in vitamina D ter redne kontrole kalcija. **Okužbe kože:** Pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Prolia®, se lahko pojavijo okužbe kože (predvsem celulitisi), ki zahtevajo bolnišnično zdravljenje. Ob pojavu znakov ali simptomov celulitisa naj bolniki takoj poiščejo zdravniško pomoč. **Osteonekroza čeljustnice:** Pri bolnikih, ki imajo odprte lezije mehkih tkiv v ustih, je treba začeti zdravljenja/nov cikel zdravljenja odločiti. Za bolnike s sočasnimi dejavniki tveganja je pred zdravljenjem z denosumabom priporočljivo zobozdravstveni pregled, vključno s preventivno zobozdravstveno oskrbo ter individualno oceno koristi in tveganja. Pri ocenjevanju bolnikovega tveganja za nastanek osteonekroze čeljustnice je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja: Moč zdravila, ki zavira resorpcijo kosti (tveganje je večje z zelo močnimi spojalnimi, pot uporabe [tveganje je večje v primeru parenteralne uporabe] in kumulativni odmerek zdravila, uporabljanega za zdravljenje resorpcije kosti, raka, sočasne bolezni (npr. anemijo, koagulopatije, okužbo), kajenje, sočasna zdravljenja (kortikosteroidi, kemoterapija, zaviralec angiotenzije, radioterapija glave in vratu), slaba ustna higiena, periodontalno bolezen, slabo prilagojene se zobne proteze, že obstoječo zobno bolezen, invazivne zobozdravstvene posege, npr. ekstrakcijo zob. Vsem bolnikom je treba naročiti, da morajo vzdrževati dobro ustno higieno, redno opravljati zobozdravniške preglede in med zdravljenjem z denosumabom nemudoma obvestiti zdravnika. Če se pojavi kakršen koli simptom v ustih, npr. majhane zob, bolečina ali oteklina, rana, ki se ne celi, ali izcedek. Med zdravljenjem je izvajanje invazivnih zobozdravniških posegov dovoljeno le po skrbnem razmisleku in se jim je treba izogniti v bližini termina za odmerjanje zdravila Prolia®. Načrti vodenja bolnikov, ki se jim pojavi osteonekroza čeljustnice, je treba oblikovati na podlagi tesnega sodelovanja med lečilcem

zdravnikom in zobozdravnikom ali ustrnim kirurgom, ki ima izkušnje z osteonekrozo čeljustnice. Razmisliti je treba o začasnem prenehanju zdravljenja, dokler se stanje ne razreši in se sovpelneti dejavniki tveganja ublažijo, če je mogoče. **Osteonekroza zunanjega slušnega kanala:** Med možne dejavnike tveganja za osteonekrozo zunanjega slušnega kanala spadajo uporaba steroidov in kemoterapija in/ali lokalni dejavniki tveganja, kot sta okužba ali poškodba. Na možnost osteonekroze zunanjega slušnega kanala je potrebno pomisliti pri bolnikih, ki prejemajo denosumab in pri katerih se pojavijo simptomi bolečine v ušes, vključno s kroničnimi vnetji ušes. **Atipični zlomi stegenice:** Pojavijo se lahko že ob majhni poškodbi ali celo brez poškodbe, in sicer v subtrohanterem in diafiznem predelu stegenice. Za te dogodke so značilni specifični radiografski izvidi. Podobni zlomi, opazni v zvezi z bisfosfonati, so pogosto obojestranski, zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z denosumabom in so imeli zlom srednjega dela stegenice, opraviti tudi pregled druge stegenice. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prenehanju uporabe zdravila Prolia® ob vrednotenju bolnika glede na individualno oceno koristi in tveganja. Bolnikom je treba naročiti, da morajo med zdravljenjem z denosumabom zdravniku poročati o novi ali nenavadni bolečini v stegnu, kolku ali dimljah. Bolnike s takšnimi simptomi je treba preiskati glede nezapovelnega zloma stegenice. **Dolgoročno antiresorpcijsko zdravljenje:** Dolgoročno antiresorpcijsko zdravljenje (vključno z denosumabom in bisfosfonati) lahko prispeva v povečanemu tveganju za neželeno izide, kot na primer osteonekroza čeljustnice in atipični zlomi stegenice kot posledica signifikantnega zmanjševanja remodeliranja kosti. **Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili:** ki vsebujejo denosumab. Bolnikom, zdravljenim z zdravilom Prolia®, sočasno ne smete zdraviti z drugimi zdravili, ki vsebujejo denosumab (za preprečevanje skeletnih dogodkov pri odraslih s kostnimi metastazami solidnih tumorjev). **Suha naravna guma:** Pokrovec igle na napolnjeni injektjski brizgi vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije. **Opozorila glede pomožnih snovi:** To zdravilo vsebuje 47 mg sorbitola v vsakem ml raztopine. Upoštevati je treba dodatni učinek sočasne dajanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktulozo), in prehranske vnosa sorbitola (ali fruktuloze). To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 60 mg, kar pomeni, da je praktično „brez natrija“. **MESEBNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBILICE INTERAKCIJ:** V študiji o mesebnem delovanju zdravila Prolia® ni pivilo na farmakokinetiko midazolama, ki se presnavlja s citokromom P450 3A4 (CYP3A4). To kaže, da zdravilo Prolia® ne bi spremenilo farmakokinetike zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4. Kliničnih podatkov o sočasni uporabi denosumaba in hormonskega nadomestnega zdravljenja (estrogena) ni, vendar je možnost farmakodinamičnih mesebnih delovanj predvidoma majhna. Po izsledkih študije, opravljene pri prehodu z alendronatom na denosumab, predhodno zdravljenje z alendronatom pri ženskah po menopavzi z osteoporozo ni spremenilo farmakokinetike in farmakodinamike denosumaba. **NEŽELENI UČINKI:** Neželeni učinki, poročani pri bolnikih z osteoporozo ter bolnicah z rakom na dojki ali bolnikih z rakom na prostati, ki so se zdravili z ablacijo hormonov: **Zelo pogosti** (> 1/10): bolečina v okončin, mišično-skeletna bolečina. **Pogosti** (> 1/100 do < 1/10): okužba kože, okužba zgornjih dihal, isias, zaprtost, nelagodje v trebuhu, izpuščaji, ekcem. **Občasni** (> 1/1.000 do < 1/100): divertikulitis, celulitisi, okužba ušesa. **Redki** (> 1/10.000 do < 1/1.000): preobčutljivost na zdravilo, anafilaktična reakcija, hipokalciemija, osteonekroza čeljustnice, atipični zlomi stegenice. **Pogostost neznanja:** osteonekroza zunanjega slušnega kanala. **FARMACEVTSKI PODATKI:** Shranjujte v hladnilniku (2°C - 8°C). Ne zamrzujte. Ko vzamete zdravilo Prolia® iz hladnilnika, ga lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25°C) do 30 dni v originalnem vsebniku. Uporabiti ga morate v 30 dneh. Raztopine ne smete injicirati, če vsebuje delce, če je motna ali obarvana. Za preprečitev nelagodja na mestu dajanja je treba zagotoviti, da napolnjena injektjska brizga pred injiciranjem doseže sobno temperaturo (do 25°C), zdravilo pa je treba injicirati počasi. Injicirajte celotno vsebino napolnjene injektjske brizge. **NAČIN IN REŽIM PREDPISOVANJA TER IZDAJE ZDRAVILA:** Predpisovanje in izdaja zdravila je na recept. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** Amgen Europe B.V., Minderweg 7061, NL-4817 ZK Breda, Nizozemska. **Dodatna pojasnila lahko dobite v lokalni pisarni:** Amgen zdravila d.o.o., Šmartinska 140, SI-1000 Ljubljana. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** Junij 2018. **DATUM PRIPRAVE INFORMACIJE:** Oktober 2018. Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>. **LITERATURA:** 1. Cummings SR et al. N Engl J Med 2009; 361: 756-765. 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Prolia®, Amgen, 2015.

AMGEN®

UKREP PRED POSLEDICAMI

prolia®
denosumab