proLékaře.cz | 11.7.2025

https://doi.org/10.36290/csf.2024.013

Daprodustat: nový prístup k liečbe anémie pri chronickej chorobe obličiek

Viktória Paulusová, Pavel Ryšánek, Martin Šíma, Ondřej Slanař
Farmakologický ústav, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Daprodustat, známy aj pod obchodným názvom DUVROQ, je malá molekula vyvinutá spoločnosťou GlaxoSmithKline, ktorá sa stala nádejným liečivom v oblasti liečby anémie u pacientov s chronickým ochorením obličiek. Daprodustat patrí do skupiny liečiv nazývaných inhibítory prolylhydroxylázy hypoxiou-indukovateľného faktora. Tieto liečivá zasahujú do regulácie erytropoetínu, ktorý je kľúčovým faktorom pri tvorbe červených krviniek. Liečivo bolo schválený v Japonsku v júni 2020 a klinické štúdie s ním prebiehajú vo viacerých krajinách po celom svete, kde sa zameriavajú na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti v rôznych populáciách pacientov s chronickým ochorením obličiek.

Kľúčové slová: daprodustat, inhibítory prolylhydroxylázy hypoxiou-indukovateľného faktora, chronické ochorenie obličiek.

Daprodustat: a new approach to the treatment of anemia in chronic kidney disease

Daprodustat, also known under the trade name DUVROQ, is a small molecule developed by GlaxoSmithKline, which has become a promising drug in the field of anemia treatment in patients with chronic kidney disease. Daprodustat belongs to a group of drugs called hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors. These drugs interfere with the regulation of erythropoietin, which is a key factor in the production of red blood cells. This drug was approved in Japan in June 2020 and clinical studies with it are ongoing in several countries around the world, where they focus on evaluating the effectiveness and safety in various populations of patients with chronic kidney disease.

Key words: daprodustat, hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors, chronic kidney disease.

Úvod

Chronická choroba obličiek (CKD) je progresívne ochorenie, ktoré sa často spája s mnohými závažnými komplikáciami. K týmto komplikáciám patrí anémia, zvýšený výskyt kardiovaskulárnych ochorení, hyperlipidémia a metabolické kostné ochorenia. Anémia, ktorá je často spojená s CKD, je väčšinou dôsledkom neschopnosti chorých obličiek adekvátne reagovať na hypoxiu a/alebo anémiu prostredníctvom produkcie erytropoetínu (EPO). K ďalším faktorom, ktoré prispievajú k vzniku anémie, patrí nedostatok železa a vitamínov, infekcie a zápaly (1).

Je tiež známe, že incidencia anémie narastá so stupňom závažnosti CKD (2).

Hypoxiou-indukovateľný faktor (HIF) 1α a HIF2α sú heterodimérne transkripčné faktory, ktoré riadia bunkovú odpoveď na hypoxiu prostredníctvom modifikácie génovej expresie v niektorých typoch buniek. Tento proces vedie k zvýšenej produkcii EPO v obličkách a pečeni, čo následne podporuje erytropoetickú odpoveď a zvyšuje transport železa (1).

Hladiny HIFα sú regulované prostredníctvom pôsobenia skupiny HIF-prolylhydroxyláz (PHD), ktoré sú kľúčové pre udržanie rovnováhy medzi dostupnosťou kyslíka a aktivitou HIF. PHD označujú HIFα na proteazomálnu degradáciu a inhibícia týchto hydroxyláz napodobňuje podmienky miernych hypoxií, čo vedie k erytropoetickej odpovedi. Vzhľadom na centrálnu úlohu PHD ako enzýmových strážcov adaptívnej odpovede na hypoxiu sú považované za atraktívne terapeutické ciele pre liečbu anémie (1).

Liečba mnohých pacientov s CKD zahŕňa peritoneálnu dialýzu (PD), ktorá však vyžaduje zo strany pacienta časté návštevy kliník a nemocníc. Podobne, návštevy špecializovaných centier sú nevyhnutné aj pri parenterálnom podávaní látok stimulujúcich erytropoézu (ESAs), ktoré sa považujú za štandard starostlivosti pri liečbe anémie CKD, ako aj pri

Mgr. Viktória Paulusová
Farmakologický ústav, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
viktoria.paulusova@lf1.cuni.cz

Cit. zkr: Čes. slov. Farm. 2024;73(2):110-112
Článek přijat redakcí: 22. 3. 2024
Článek přijat po recenzích: 6. 5. 2024

proLékaře.cz | 11.7.2025

iných formách liečby (napr. pri doplnkovej intravenóznej terapii železom a transfúziách krvi), čo môže byť spojené s nepohodlím a miestnym podráždením miesta vpichu. Dostupnosť efektívneho perorálneho liečiva na liečbu anémie CKD u pacientov s PD by preto ponúkala výhody súvisiace s pohodlnejším dávkovaním a zníženou potrebou cestovať do liečebných centier na parenterálnu liečbu (2).

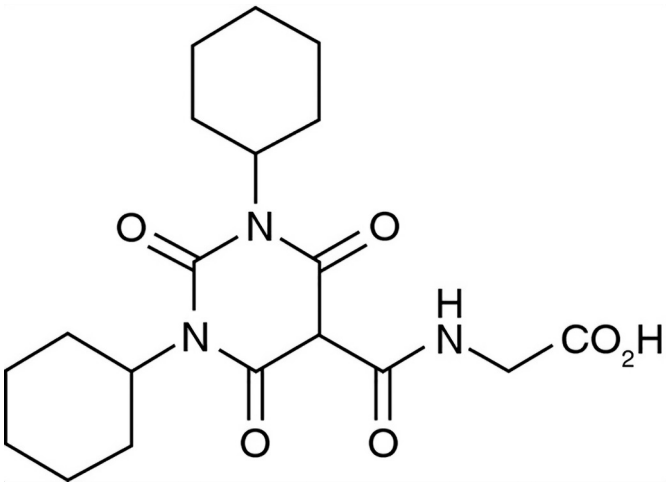
Všeobecná charakteristika

Daprodustat (DUVROQ), po chemickej stránke N-[(1,3-dicyklohexylhexahydro-2,4,6-trioxopyrimidín-5-yl)karbonyl] glycín, známy aj pod názvom GSK1278863, je malomolekulový inhibítor PHD, ktorý vyvinula spoločnosť GlaxoSmithKline na liečbu anémie u pacientov s CKD. Dňa 29. júna 2020 získal svoje prvé schválenie v Japonsku na liečbu renálnej anémie. Avšak vývoj daprodustatu pre liečbu diabetického vredu, perioperačnú ischémiu, periférne arteriálne poruchy a poranenia šliach bol ukončený (3).

Farmakokinetika

Absolútna orálna biologická dostupnosť je 65 %. Po orálnom podaní sa maximálna koncentrácia daprodustatu v plazme dosiahne za 1 až 2 hodiny (4). Maximálna koncentrácia šiestich hlavných metabolitov je dosiahnutá za 2 – 8 hodín. Zaujímavé je, že podanie daprodustatu s jedlom s vysokým obsahom tuku alebo kalórií neovplyvnilo jeho expozíciu v porovnaní s podaním nalačno. Biologický polčas daprodustatu u zdravých je približne 1 – 4 hodiny, u pacientov s CKD sa predlžuje na 7 hodín. Daprodustat je vo veľkej miere (približne 99 %) viazaný na proteíny v ľudskej plazme, najmä na albumín (1), po intravenóznom podaní u zdravých dospelých je objem distribúcie 14,3 l. Po orálnom podaní rádioaktívne značeného daprodustatu bolo 74 % rádioaktivity zachytených v stolici a 21 % v moči. Daprodustat je metabolizovaný hlavne prostredníctvom enzýmu CYP2C8, pričom približne 99,5 % dávky sa vylúčilo ako oxidačné metabolity, zvyšok predstavoval daprodustat. Steady-state expozícia daprodustatu je podobná u pacientov s normálnou renálnou funkciou, ako i u tých s rôznym stupňom renálnej insuficiencie. Systémová expozícia metabolitov daprodustatu bola vyššia u pacientov so štádiom 3 až 5 CKD v porovnaní s pacientami s normálnou renálnou funkciou. C_{max} a AUC daprodustatu sa zvýšili 2-násobne u účastníkov so stredným (Child-Pugh class B) poškodením pečene oproti zdravým kontrolám; u účastníkov s miernym poškodením pečene bol C_{max} porovnateľný s kontrolami a AUC sa zvýšilo 1,5-násobne (5).

Obr. 1. *Chemická štruktúra daprodustatu*



Farmakodynamika

Daprodustat je perorálny inhibítor HIF-PHD, ktorý má aktivitu proti prolylhydroxylázam PH1, PH2 a PH3. Prolylhydroxylázy slúžia ako kyslíkové senzory a regulujú aktivitu HIF prostredníctvom proteasomálnej degradácie závislej od kyslíka. Keď sa spozoruje hypoxia, transkripčný faktor HIF, stimuluje endogénnu produkciu erytropoetínu pečeňou a obličkami, čo vedie k erytropoéze (6). Daprodustat stabilizuje intracelulárne HIF1α a HIF2α a predpokladá sa, že indukuje prechodný pseudo-hypoxický stav, ktorý stimuluje erytropoézu u pacientov s CKD s anémiou. Okrem toho môže daprodustat ovplyvniť hemostázu železa prostredníctvom účinkov na hladiny ferritínu, sýtenie transferrínu, expresiu receptora transferrínu, koncentrácie hepcidínu a ďalšie proteíny súvisiace s železom (7). Mechanizmus účinku daprodustatu sa líši od predtým používaných ESAs, ako sú napríklad epoetín alfa, epoetín beta, rh-epoetín a darbepoetín alfa. Zdá sa, že daprodustat má 1000-násobnú alebo vyššiu selektivitu pre 3 domény PHD1, PHD2, PHD3, s preferenciou pre PHD1 a PHD3. Vo vývoji existujú i ďalšie inhibítory HIF-PHD napríklad desidustat, enarodustat, molidustat, roxadustat a vadadustat. Vplyv daprodustatu na koncentráciu hemoglobínu v plazme, celkovú kapacitu viazania železa v sére a koncentrácie ferritínu je dávkovo závislý, pričom vyššie dávky sú spojené s vyšším vplyvom na tieto výsledky – zvýšenie endogénneho erytropoetínu sa vyskytlo do 6 až 8 hodín po podaní. Pri kontinuálnom podávaní dochádza k slabému zvýšeniu počtu retikulocytov medzi 7. a 15. dňom, s následným zvýšením produkcie červených krviniek. Nové rovnovážne hladiny hemoglobínu sa dosiahnu za niekoľko týždňov po prvom podaní (približne 4 týždne pri použití ESAs a 16 – 20 týždňov u tých, ktorí nepoužívajú ESAs). Zlepšenia v sérovom transferríne a celkovej kapacite viazania železa, ako aj poklesy v sérovom ferritíne, sýtení transferrínu a hepcidíne boli pozorované počas 52 týždňov liečby dospelých na dialýze s anémiou spôsobenou CKD. Jednorazové dávky daprodustatu 75 a 500 mg nevyvolali klinicky významné zmeny v intervale QT/QTc (5).

Dávkovanie

Anémia spojená s CKD bola doposiaľ liečená ESAs, vrátane darbepoetínu alfa, epoetínu alfa, epoetínu beta, epoetínu omega, epoetínu delta a metoxy-polyetylén glykol-epoetínu beta, ktoré sú podávané injekčne. Daprodustat a ďalšie inhibítory HIF-PHD čakajúce na schválenie (napríklad roxadustat, vadadustat) sa podávajú perorálne a môžu byť vhodnou alternatívou k ESAs (5). Daprodustat je k dispozícii vo formách tabliet v dávkach 1, 2, 4, 6 a 8 mg, ktoré sa užívajú perorálne raz denne, s jedlom alebo bez jedla (3). U dospelých, ktorí nepodstupujú dialýzu a neboli liečení ESAs sa odporúča počiatočná dávka daprodustatu 2 mg (pre hladiny Hb ≥ 90,0 g/l) alebo 4 mg (pre hladiny Hb < 90,0 g/l) p. o. raz denne, u pacientov, ktorí prechádzajú z ESAs 4 mg p. o. raz denne. U pacientov závislých od dialýzy sa odporúča počiatočná dávka daprodustatu 4 mg podávaných perorálne raz denne bez ohľadu na to, či pacienti dostávajú ESAs alebo prechádzajú z ESAs. Následne sa môže dávka daprodustatu upraviť (maximálne 24 mg raz denne) podľa závažnosti anémie (1).

proLékaře.cz | 11.7.2025

Kontraindikácie a nežiadúce účinky

Daprodustat je kontraindikovaný u pacientov, ktorí vyžadujú liečbu silnými inhibítormi CYP2C8 (napr. gemfibrozil) a u pacientov s nekontrolovanou hypertenziou. Hoci to nie je explicitne uvedené v označení produktu, potenciálnou kontraindikáciou použitia môže byť hypersenzitívna reakcia na daprodustat alebo na akúkoľvek zložku produktu. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky spojené s užívaním daprodustatu (s výskytom aspoň 10 %) patrí hypertenzia, trombotické vaskulárne udalosti a bolesti brucha (5).

Interakcie liečiv

Daprodustat je substrátom CYP2C8, preto inhibítory (napr. klopidogrel, trimetoprim) alebo induktory (napr. rifampicín) tohto enzýmu môžu meniť jeho plazmatickú koncentráciu (8). Súčasné podávanie miernych inhibítorov CYP2C8 (napr. klopidogrel) zvyšuje expozíciu daprodustatu. V takýchto prípadoch by sa mala začiatočná dávka daprodustatu znížiť na polovicu, okrem pacientov, ktorých začiatočná dávka je už 1 mg. Pri začiatku alebo ukončení liečby klopidogrelom alebo iným miernym inhibítorom CYP2C8 počas liečby daprodustatom je dôležité monitorovať hladinu hemoglobínu a upraviť dávku daprodustatu. Na druhej strane, súčasné použitie induktora CYP2C8 (napr. rifampicín), môže znížiť expozíciu daprodustatu. V takýchto prípadoch je takisto potrebné monitorovať hladiny hemoglobínu a upraviť dávku daprodustatu pri začiatku alebo ukončení liečby induktormi CYP2C8 (5).

Záver

Daprodustat, perorálny HIF-PHD, predstavuje významný pokrok v terapii anémie spojenej s chronickým ochorením obličiek u dospelých pacientov. Jeho mechanizmus účinku sa odlišuje od ESAs, vďaka čomu je lepšou alternatívou u pacientov, ktorí nedokážu tolerovať ESAs alebo majú nedostatočnú odpoveď na ESAs v kombinácii s adekvátnym doplnením železa.

V rámci klinických štúdií daprodustat preukázal, že je schopný zlepšovať a udržiavať koncentrácie hemoglobínu a ďalšie hematopoetické ukazovatele u pacientov závislých aj nezávislých od dialýzy. Napriek tomu je schválenie FDA obmedzené iba na použitie pri liečbe anémie spôsobenej CKD u dospelých, ktorí podstupujú dialýzu.

LITERATÚRA

1. Dhillon S. Daprodustat: First Approval. Drugs. 2020;80(14):1491-7.
2. Kanai H, Nangaku M, Nagai R, Okuda N, Kurata K, Nagakubo T, et al. Efficacy and safety of daprodustat in Japanese peritoneal dialysis patients. Ther Apher Dial. 2021;25(6):979-87.
3. Beninger P. Daprodustat. Clin Ther. 2023;45(5):480-1.
4. Caltabiano S, Cizman B, Burns O, Mahar KM, Johnson BM, Ramanjineyulu B, et al. Effect of renal function and dialysis modality on daprodustat and predominant metabolite exposure. Clin Kidney J. 2019;12(5):693-701.
5. Baker DE. Daprodustat. Hospital Pharmacy. 2023;58(6):530-43.
6. Singh AK, Carroll K, McMurray JJV, Solomon S, Jha V, Johansen KL, et al. Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Not Undergoing Dialysis. N Engl J Med. 2021;385(25):2313-24.
7. Sanghani NS, Haase VH. Hypoxia-Inducible Factor Activators in Renal Anemia: Current Clinical Experience. Adv Chronic Kidney Dis. 2019;26(4):253-66.
8. Ishii T, Tanaka T, Nangaku M. Profile of Daprodustat in the Treatment of Renal Anemia Due to Chronic Kidney Disease. Ther Clin Risk Manag. 2021;17:155-63.

FACEBOOK
https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/
@SolenMedicalEducation

X
https://twitter.com/MedicalSolen
@MedicalSolen

LINKEDIN
https://www.linkedin.com/company/solen-medical-education/
#solenmedicaleducation

» ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**
» **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH
» UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**
» **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY
» INFORMACE O **ON-LINE** KURZECH
» NOVINKY V **E-SHOP**U
… a mnoho dalšího

…**nenechte si ujít aktuální informace**
o možnostech medicínského vzdělávání