

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 erythropoetínu, ktorý je kľúčovým faktorom pri tvorbe červených krviniek. Liečivo bolo schválené 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 erythropoetínu (EPO). K ďalším faktorom, ktoré prispievajú k vzniku anémie, patrí nedostatok železa a vitamínov, infekcie a zápal (1).

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

Hypoxiou-indukovateľný faktor (HIF) 1 α a HIF2 α 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 erythropoetickú odpoveď a zvyšuje transport železa (1).

Hladiny HIF α sú regulované prostredníctvom pôsobenia skupiny HIF-prolylhydroxyláz (PHD), ktoré sú kľúčové pre udržanie rovnováhy medzi dostupnosťou kyslíka a aktivitou HIF. PHD označujú HIF α na proteazomálnu degradáciu a inhibícia týchto hydroxyláz napodobňuje podmienky miernych hypoxií, čo vedie k erythropoetickej 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