

# Praktické skúsenosti s dapagliflozínom: kazuistiky

## Practical experience with dapagliflozin: case reports

Viliam Vaník<sup>1</sup>, Zbynek Schroner<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Diabetologická ambulancia, Nemocnica Svet zdravia, Svidník

<sup>2</sup>Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

### Súhrn

Hlavným cieľom komplexnej liečby diabetes mellitus 2. typu je okrem glykemickej kompenzácie aj zníženie celkového kardiovaskulárneho a renálneho rizika. Kardioprotektívny a renoprotektívny efekt inhibítorov SGLT2 (SGLT2i) bol v nedávno ukončených klinických štúdiách potvrdený dokonca aj u nediabetikov. Dve kazuistiky z bežnej klinickej praxe v Slovenskej republike sa venujú efektu jedného z SGLT2i – dapagliflozínu u pacienta s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) a súčasne prítomnou chronickou chorobou obličiek, a tiež u pacienta s DM2T ešte bez kardiovaskulárneho ochorenia, ale už s prítomnými kardiovaskulárnymi rizikovým faktormi. Obe kazuistiky preukazujú, že efekt liečby touto skupinou farmák je veľmi výrazný, a predovšetkým skorý.

**Kľúčové slová:** dapagliflozín – diabetes mellitus 2. typu – chronická choroba obličiek – inhibítor SGLT2

### Summary

In addition to glycemic control, the main goal of comprehensive treatment of type 2 diabetes mellitus is to reduce overall cardiovascular and renal risk. The cardioprotective and renoprotective effect of SGLT2 inhibitors (SGLT2i) has been confirmed in recently completed clinical trials even in non-diabetic patients. Two case reports from routine clinical practice in the Slovak Republic discuss the effect of one of the SGLT2i – dapagliflozin in a patient with type 2 diabetes mellitus (DM2T) and concomitant chronic kidney disease, and also in a patient with DM2T without cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors already present. Both case reports demonstrate that the effect of treatment with this group of pharmaceuticals is very pronounced and, above all, early.

**Key words:** chronic kidney disease – dapagliflozin – SGLT2 inhibitor – type 2 diabetes mellitus

✉ **doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.** | zbynek.schroner@gmail.com

Doručené do redakcie | Received 28. 2. 2023

Prijaté po recenzii | Accepted 22. 3. 2023

### Úvod

V súčasnosti hlavným cieľom komplexnej liečby diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je okrem glykemickej kompenzácie aj zníženie celkového kardiovaskulárneho (KV) a renálneho rizika. Kardioprotektívny a renoprotektívny efekt inhibítorov SGLT2 (SGLT2i) bol v nedávno ukončených klinických štúdiách potvrdený dokonca aj u nediabetikov [1–6]. Do klinickej praxe na Slovensku, ako prvý predstaviteľ tejto skupiny farmák, v júni 2014 prišiel dapagliflozín [7]. Dapagliflozín má silné medicínske dôkazy pre svoje v súčasnosti 3 možné indikácie liečby: 1. DM2T, 2. chronická choroba obličiek

(CKD – Chronic Kidney Disease), 3. symptomatické chronické srdcové zlyhávanie [8]. Na základe publikovaných nových kardiovaskulárnych a renálnych dát pre skupinu antidiabetík zo skupiny agonistov receptorov GLP1 (GLP1-RA) a SGLT2i, tieto dve skupiny sa dostávajú do popredia odporúčanej terapie medzinárodných guidelines pre pacientov s aterosklerózou podmienených kardiovaskulárnych ochorení (ASKVO), vysokým KV-rizikom, srdcovým zlyhávaním a CKD hneď v 1. línii (doteraz boli v 2. línii po metformíne) bez ohľadu na hladinu HbA<sub>1c</sub> [9].

Dve kazuistiky z bežnej klinickej praxe v Slovenskej republike od skúseného diabetológa sa venujú efektu jedného z SGLT2i – dapagliflozínu u pacienta s DM2T a súčasne prítomnou CKD, a tiež u pacienta s DM2T ešte bez KVO, ale už s prítomnými KV-rizikovými faktormi.

## Kazuistika 1

### Anamnéza pacienta, priebeh ochorenia diabetu a jeho doterajší manažment

Jedná sa o kazuistiku pacientky, pani Márie. Je to mladá, vitálna 42-ročná pacientka s DM2T v trvaní 8 rokov, ktorá je posledné 3 roky dispenzarizovaná na našej diabetologickej ambulancii. Pacientka s výškou 175 cm, hmotnosťou 93 kg a BMI 30,4.

V rodinnej anamnéze pani Márie sú prítomné KVO v oboch líniiach, konkrétne infarkt myokardu (IM) u otca a IM + chronické srdcové zlyhávanie s redukovanou ejekčnou frakciou u matky. Dlhodobo sa lieči na artériovú hypertenziu, dyslipoproteinémiu a hyperurikémiu. Medzi chronické komplikácie diabetes mellitus (DM), ktoré sa postupne pridružili, patrí diabetická senzitivno-motorická neuropatia (v roku 2021), incipientná diabetická retinopatia na ľavom oku (v roku 2021), ako aj diabetická nefropatia v kombinácii s vaskulárnou nefrosklerózou (v roku 2019). Doteraz nemala diagnostikované žiadne KVO, avšak je vo vysokom KV-riziku pre pozitívnu rodinnú anamnézu KVO, artériovú hypertenziu, dyslipidémiu a anamnézu exnikotinizmu.

Pacientka chronicky užíva irbesartan/hydrochlorotiazid 300 mg/12,5 mg, nitrendipín v dávke 20 mg večer, ASA 100 mg, kyselinu tioktovú 300 mg, gabapentín 300 mg, alopurinol 150 mg a rosuvastatín v dávke 20 mg.

Medzi ďalšie medikácie patrí cholekalciferol, aminokyseliny (oxokyseliny), vazodilatanciá a vitamíny.

Pacientka bola iníciaľne po potvrdení DM v roku 2015 liečená diétnymi a režimovými opatreniami, následne po roku metformínom s postupnou up-titráciou dávky. Od roku 2016 je liečená kombinovanou perorálnou terapiou zahrňujúcou DPP4i a deriváty sulfonylurey (schéma).

Pacientka bola dlhodobo glykemicky kompenzovaná (graf 1), so zhoršujúcimi sa parametrami glykemickej kompenzácie v poslednom roku. Postupne od roku 2019 dochádza k redukcii eGFR a k postupnej retencii dusíkatých látok a k progresii mikroalbuminúrie.

Koncom októbra 2022 sa pacientka dostavila na pravidelnú kontrolu. Pacientka je normotenzná (TK 127/77 Torr, SF 63/min), KP kompenzovaná. Od poslednej kontroly došlo k nárastu telesnej hmotnosti (+3 kg). Laboratórne je prítomná hyperazotémia (urea 10,1 mmol/l, kreatinín 112 µmol/l), ionogram bez významnej patológie. Kalkulovaná eGFR 54 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (CKD-EPI 2021) s UACR 862 mg/g zodpovedajúce CKD G3aA1. Hodnota FPG 7,1 mmol/l, HbA<sub>1c</sub> 6,93 % DCCT. Selfmonitoringom namerané ranné a postprandiálne glykémie v pásme 5,7–8,5 mmol/l.

### Zmena liečby

U pacientky bolo potrebné nielen zlepšiť glykemickú kompenzáciu. Vyššia dávka gliquidonu v kombinácii s DPP4i bola asociovaná so sklonom k hypoglykémii, preto bol vyradený z terapie. Metformín tolerovala pacientka len v nízkej dávke, ktorá bola redukovaná až vysadená a inzulínoterapiu pacientka nepreferovala. Linagliptín je považovaný za bezpečný, kardioreálne neutrálny. Ideálnou voľbou by bola kombinácia s SGLT2i

#### Schéma | Schematické znázornenie priebehu terapie diabetu

2022–2023	linagliptín 5 mg + dapagliflozín 10 mg
2021–2022	linagliptín 5 mg + gliquidon 60–90 mg
2020–2021	linagliptín 5 mg + metformín 850 mg +/- gliquidon
2019–2020	metformín 500 mg + linagliptín 5 mg + gliklazid MR 30 mg
2018–2019	metformín 1 000 mg + sitagliptín 100 mg
2016–2018	metformín 850–1 000 mg
2015	dietetické a režimové opatrenia

napr. s dapagliflozínom, ktorý nebol doposiaľ do liečby zaradený vzhľadom na indikačné obmedzenia a parametre glykemickej kompenzácie. Do chronickej terapie bol v októbri 2022 zaradený dapagliflozín v dávke 10 mg denne na liečbu CKD, teda bez ohľadu na hodnotu  $HbA_{1c}$ . Zaradenie dapagliflozínu na liečbu CKD spolu s linagliptínom na liečbu diabetu predstavuje u pacientky nielen potenciál zlepšenia kompenzácie diabetu, ale aj aditívny benefit v zmysle kardio – a renoprotektivity.

### Hlavné odkazy a výstupy prínosné pre klinickú prax

Na kontrolnom vyšetrení po 3 mesiacoch liečby dapagliflozínom v januári 2023 je pacientka euforická, subjektívne sa cíti dobre. Pacientka je tlakovo (TK 123/75 Torr, SF 64/min) a KP kompenzovaná. Dochádza k redukcii telesnej hmotnosti (-4 kg). Laboratórne registrujeme pokles FPG (6,3 mmol/l), PPG (6,7 mmol/l) a zlepšenie glykemickej kompenzácie ( $HbA_{1c}$  6,33 % DCCT). Kalkulovaná eGFR na úrovni 52 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, moč chemicky pozitívny na glukózu a bielkoviny, v Addisonovom sedimente bez prítomnosti elementov. Pacientka pokračuje v liečbe linagliptínom a dapagliflozínom.

Vo februári 2023 pacientka absolvovala kontrolné vyšetrenie na nefrologickej ambulancii, pri ktorom vyšetrením zbieraného 24-hodinového moču bola eGFR stanovená na 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Po 5 mesiacoch liečby dapagliflozínom došlo k zlepšeniu GF (aj keď porovnávame kalkulovalú a meranú GF) a pacientka benefituje

je nielen zlepšením kompenzácie diabetu, ale najmä nefroprotektivitou dapagliflozínu pri prognóze CKD. Plánovaná je kontrola po pol roku liečby dapagliflozínom. Medzitým pacientka telefonicky oznamuje dobrú kompenzáciu diabetu a dobrú toleranciu ordinovanej terapie.

## Kazuistika 2

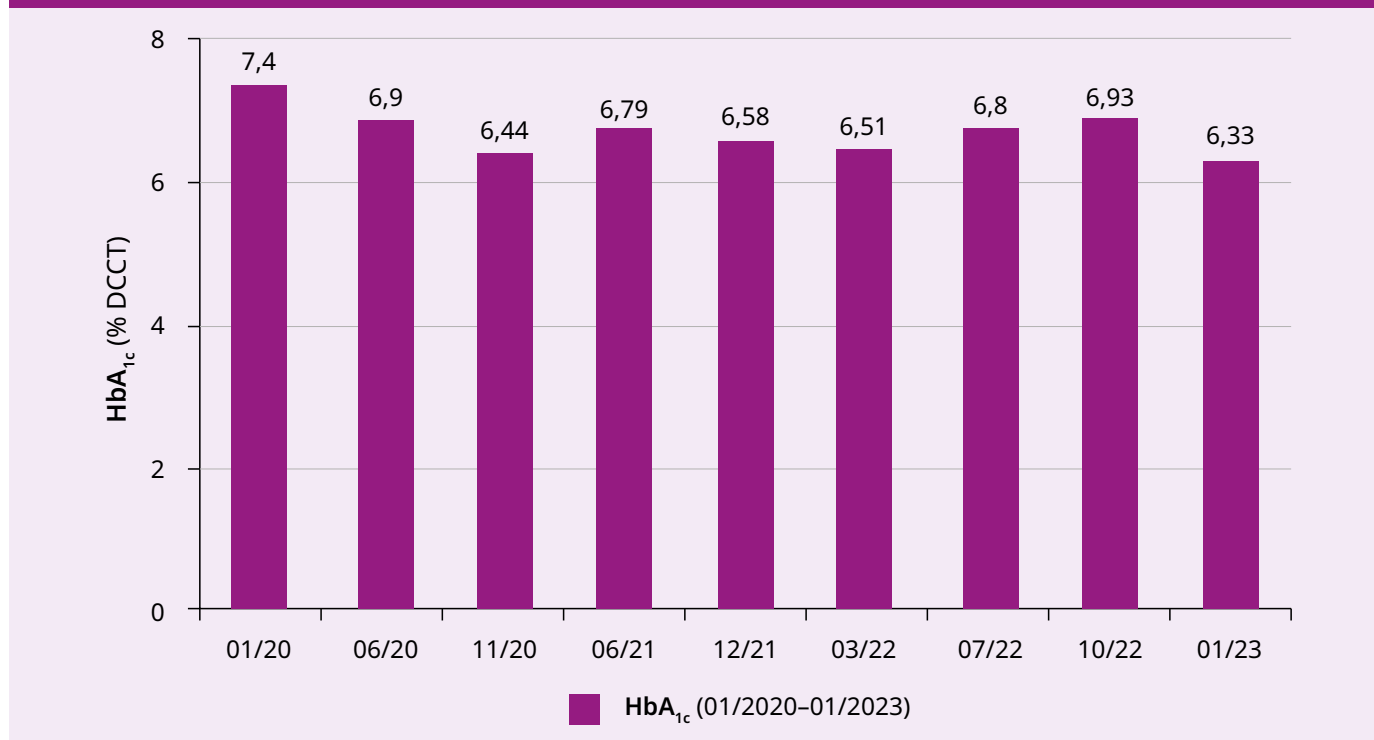
### Anamnéza pacienta, priebeh ochorenia diabetu a jeho doterajší manažment

Jedná sa o pacienta pána Milana. Ide o 37-ročného pacienta s DM2T s trvaním 4 roky. Milan je profesionálny vodič kamiónu pracujúci na Slovensku aj v rámci celej EÚ.

V rodine pacienta sa doteraz nevyskytli žiadne kardiovaskulárne alebo onkologické ochorenia. Doposiaľ sa lieči na artériovú hypertenziu, užíva fixný preparát perindopril/amlodipín 3,5 mg/2,5 mg. Chodí na pravidelné preventívne prehliadky. Vzhľadom na skorú diagnózu a dlhodobu optimálnu kompenzáciu DM nemá doteraz potvrdené žiadne chronické komplikácie diabetu. Závažným rizikovým faktorom okrem hypertenzie je u pacienta nikotinizmus (1–1,5 krabičky denne) a nadhmotnosť pri sedavom zamestnaní (BMI 30,6).

Fyzické kontroly na ambulancii boli s ohľadom na pracovnú zaneprázdnenosť pána Milana nepravidelné a sporadické, ale pacient realizoval častý denný selfmonitoring glykémií, ako aj preventívne prehliadky u svojho zamestnávateľa v Nemecku, dokonca vrátane vyšetrenia  $HbA_{1c}$ .

Graf 1 | Hodnoty  $HbA_{1c}$  v priebehu terapie v rokoch 2000–2023



Spolupráca s pacientom bola často realizovaná pomocou telemedicíny (telefón a email).

Od stanovenia diagnózy diabetu v decembri 2019 bol liečený klasickým, následne XR metformínom v maximálne tolerovanej dávke 1 000 mg denne. Hodnota HbA<sub>1c</sub> v čase diagnózy bola 8,4 % DCCT, FPG 9,1 mmol/l, všetky ostatné biochemické a močové parametre boli v rámci fyziologických referenčných noriem.

### Zmena liečby

V júli 2020 sa pacient dostavil na kontrolu, pri ktorej sme zaregistrovali výrazné zlepšenie parametrov metabolickej kompenzácie. Vzhľadom na krátke trvanie diabetu a absenciu závažnejších komorbidít pacient nedosahoval cieľové hodnoty glykemickej kompenzácie. Hodnoty FPG 7,8 mmol/l, PPG získané SMBG od 6,3–8,6 mmol/l, HbA<sub>1c</sub> 7,3 % DCCT). Vzhľadom na potrebu zlepšenia metabolickej kompenzácie, súbežne s potrebou minimalizácie rizika hypoglykémie bol k metformínu XR pridaný dapagliflozín.

Pacient absolvoval počas sledovaného obdobia niekoľko kontrol na diabetologickej ambulancii a niekoľko prehliadok u zamestnávateľa. Parametre metabolickej kompenzácie znázorňuje graf 2.

### Hlavné odkazy a výstupy prínosné pre klinickú prax

Včasná kombinácia dapagliflozínu s metformínom predstavuje u pána Milana záruku dlhodobej optimálnej kompenzácie diabetu bez prírastku na telesnej hmotnosti. Pozitívom tejto liečby je bezpečnosť, účinnosť

spolu s kardioprotektivitou a nefroprotektivitou, ktorú poskytuje dapagliflozín.

### Záver

V prvej kazuistike u pacientky ešte bez prítomného KVO, ale s prítomnými 4 KV-rizikovými faktormi a CKD v štádiu KDIGO G3aA1, a teda už veľmi vysokým kardiovaskulárnym a renálnym rizikom, SGLT2i dapagliflozín bol nasadený nielen s cieľom zlepšenia metabolickej kompenzácie DM2T, ale aj s predpokladom KV- a renálnej protekcie u relatívne mladej pacientky s DM2T.

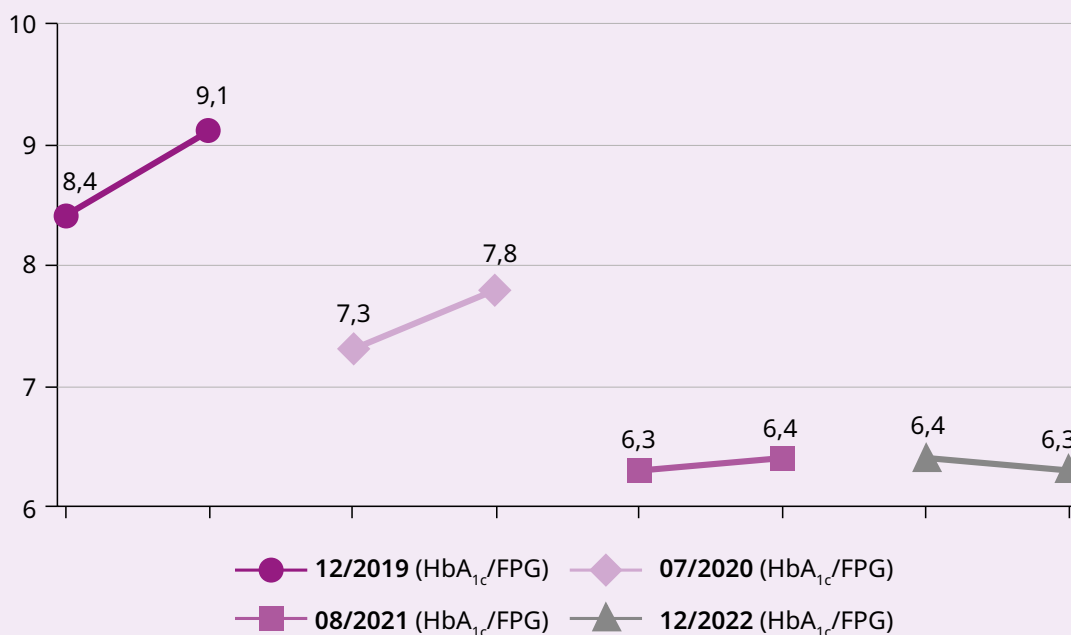
V druhej kazuistike, v ktorej bol použitý SGLT2i dapagliflozín u pacienta s DM2T ešte bez KVO, ale už s prítomnými KV-rizikovým faktormi, došlo po pridaní tohto preparátu k rýchlemu zlepšeniu metabolického statusu, bez zvýšeného rizika hypoglykémie a bez prírastku telesnej hmotnosti.

Z kazuistík je vidieť, že bežná prax potvrdzuje výsledky klinických randomizovaných štúdií. Okrem kardiovaskulárnej a renálnej protekcie je treba zdôrazniť aj to, čo ukázali obe kazuistiky, že efekt liečby touto skupinou farmák je veľmi skorý.

### Literatúra

1. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med 2019; 381(21): 1995–2008. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>>.
2. Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2020; 383(15): 1436–1446. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>>.

Graf 2 | Parametre metabolickej kompenzácie – hodnoty HbA<sub>1c</sub> a FPG



3. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D et al. Eur J Heart Fail 2021; 23(7): 1217-1225. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.2249>>.
4. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2021; 385(16): 1451-1461. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>>.
5. Herrington WG, Natalie Staplin N, Wanner C et al. [EMPA-KIDNEY Collaborative Group]. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2023; 388(2): 117-127. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>>.
6. Packer M, Anker AD, Butler J et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med 2020; 383(15): 1413-1424. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>>.
7. Forxiga. Súhrn charakteristických vlastností lieku. Dostupné z WWW: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_sk.pdf)>.
8. Schroner Z, Uličiansky V. SGLT2 inhibítory ako druhá voľba po zlyhaní metformínu. Súč Klin Prax 2015; 1: 24-27.
9. 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(11): 2753-2786. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dci22-0034>>.