

Empagliflozin v praxi: konečně lepší zpráva

MUDr. Barbora Doležalová^{1,2}

¹Univerzita Pardubice, Fakulta zdravotnických studií, Katedra klinických oborů

²IDE CR s. r. o., Chrudim

Kazuistika popisuje zkušenost s léčbou empagliflozinem v kombinaci s inzulinem a metforminem u dlouhodobě špatně kompenzované pacientky s diabetem 2. typu. Sedmiměsíční léčba vedla k poklesu HbA_{1c} o 15 mmol/mol při současném hmotnostním úbytku o 3 kg. Léčba byla dobře tolerována a navzdory kombinaci s inzulinem nebyl pokles HbA_{1c} doprovázen hypoglykemií. Další léčebné úsilí musí směřovat k udržení, eventuálně dalšímu snížení HbA_{1c} tak, aby nedošlo k rozvoji komplikací diabetu.

Klíčová slova: empagliflozin, diabetes mellitus 2. typu, redukce hmotnosti.

Empagliflozin in clinical practice: Better news, at last

The case study presents the experience with empagliflozin therapy as add-on to insulin and metformin in a poorly controlled type 2 diabetes patient. 7 months of treatment led to HbA_{1c} decrease of 15 mmol/mol, together with a weight loss of 3 kg. The treatment was well tolerated, and despite the combination with insulin, hypoglycaemia did not occur. Next therapeutic efforts must be made to sustain the improvement, or eventually, to further improve HbA_{1c} level in order to prevent long-term complications of diabetes.

Key words: empagliflozin, case study, type 2 diabetes, weight loss.

Interní Med. 2015; 17(5): 252–255

Úvod

Léčba diabetu 2. typu se v posledních letech dramaticky proměňuje. Zatímco před 15 lety jsme měli k dispozici inzulin, deriváty sulfonylurey a metformin, dnes je to minimálně 8 různých tříd léků. Mění se nejen nabídka léků, ale i strategie jejich použití a jistý vývoj prodělává i pohled na cíle léčby diabetu. Nové léky a přístupy s sebou přinesly ambicióznější cíle, než prostě jen snížit výskyt komplikací snížením HbA_{1c}; dnes se ohlížíme nejen na účinnost léčby, ale zvažujeme bezpečnost, riziko hypoglykemií, vliv na tělesnou hmotnost a také psychosociální faktory spojené s komplexními léčebnými režimy (1).

Denní praxe však prokazuje, že stále existuje nezanedbatelný podíl pacientů, kteří dlouhodobě nedosahují cílové hodnoty HbA_{1c}. Neuspokojivě kompenzované pacienty nacházíme i mezi těmi, které léčíme komplexními režimy s využitím moderních inzulinových preparátů (2). Doporučené postupy nám v této situaci zpravidla nabízejí titraci dávky inzulinu, což je v praxi limitováno zejména výskytem hypoglykemie a hmotnostním přírůstkem. Jinou cestou je kombinace léčby inzulinem s novějšími antidiabetiky, které využívají reziduální sekreci vlastního inzulinu, snižují sekreci glukagonu nebo ovlivňují inzulinovou rezistenci.

V roce 2013 byl v USA pro léčbu diabetu 2. typu registrován první lék ze skupiny gliflozinů – kanagliflozin. O pouhé dva roky později se skupina reprezentovaná již třemi zástupci (dapa-, empa- a kanagliflozinem) dostala v doporučených postupech mezi léky druhé linie po metforminu (1) nebo na pomyslné

druhé místo ve výhodnosti v kombinaci s metforminem (3). Glifloziny nebo inhibitory SGLT-2 mají hned několik klinických výhod:

- jejich působení není závislé na vlastní sekreci inzulinu ani na míře inzulinové rezistence,
- při vyšší glykemii vedou k většímu odpadu glukózy do moči, a tím k výraznějšímu snížení glykemie,
- nepůsobí hypoglykemií,
- vedou k hmotnostnímu úbytku
- a v neposlední řadě snižují krevní tlak.

Předpokladem nasazení gliflozinů je relativně dobrá funkce ledvin. Nejčastějším nežádoucím účinkem bývají mykotické infekce zevního genitálu, zatímco infekce močových cest se vyskytují spíše zřídka a nebývají důvodem k přerušení léčby.

Glifloziny mají efekt nezávislý na inzulinu, proto je možné kombinovat je s ostatními třídami antidiabetik včetně inzulinu (4).

Kazuistika

Pacientce narozené v roce 1951 byl diabetes mellitus 2. typu diagnostikován v roce 1999 na základě hyperglykemie při preventivní prohlídce a následně provedeného oGTT. Při diagnóze měla pacientka typický fenotyp metabolického syndromu a C-peptid na lačno 5,4 ng/ml, který svědčil pro hyperinzulinemii. V souladu s tehdejšími postupy byla v prvních letech po diagnóze vedena zejména k dietní léčbě a snížení hmotnosti. V prvním roce po diagnóze zhubla pacientka z 98 kg na 83 kg (při výšce 166 cm tak dosáhla poklesu BMI z 35,6 na 30,1 kg/

m²). Do roku 2002 se dařilo udržet hmotnost kolem 85 kg, potom došlo k rozvoji depresivního syndromu a postupný nárůst hmotnosti opět na 98 kg byl v roce 2005 následován zvýšením HbA_{1c} na 73 mmol/mol.

Jako první antidiabetikum byl v únoru 2006 nasazen metformin v dávce 500 mg dvakrát denně. Současně byla při subklinické hypothyreóze (TSH 4,7 mIU/l) nasazena i thyreoidální substituce (levothyroxin 50 µg denně). HbA_{1c} se při léčbě snížil na 59 mmol/l.

V průběhu roku 2007 se kompenzace opět zhoršovala. Metformin byl navýšen na 2000 mg denně a terapie byla posílena glimepiridem 2 mg denně. Pacientka byla reedukována o podstatě diabetu, komplikacích a cílech léčby.

Při kontrole v březnu 2008 byl HbA_{1c} 84 mmol/mol. Pacientka byla léčena jedním antidiabetikem, ale její psychický stav nebyl dobrý. Hmotnost stagnovala na 96 kg. Hypothyreóza byla kompenzována adekvátně. Navýšili jsme dávku glimepiridu na 4 mg denně a pokračovali v léčbě metforminem 2000 mg denně.

Na další kontrole v červnu 2008 byl HbA_{1c} 86 mmol/mol. Nabízenou léčbu inzulinem pacientka odmítla s poukazem na to, že pečuje o těžce nemocnou matku. Léčba byla proto doplněna o rosiglitazon, ale pro marnost byla tato léčebná kombinace ukončena po 9 měsících léčby. Stejný osud měla i kombinace glimepiridu, metforminu a sitagliptinu.

V červenci 2010 jsme při HbA_{1c} 72 mmol/mol konstatovali vyčerpání možností perorální léčby a pacientka souhlasila s nasazením inzulinu. Ponechali jsme léčbu glimepiridem 6 mg denně,

metforminem 3 000 mg denně a přidali jsme inzulin detemir 24 jednotek. Pacientka nebyla schopna dávku titrovat samostatně, ale úpravami při kontrolách jsme dosáhli postupného navýšení na 36 jednotek na noc a HbA_{1c} se pomalu zlepšil na 63 mmol/mol v září 2011. Hmotnost byla stabilní kolem 86 kg. Navrhovanou možnost kontinuální monitorace glykemií pacientka nevyužila.

V květnu 2012 došlo opět ke zhoršení na HbA_{1c} 85 mmol/mol. Zvažovali jsme posílení léčby přidáním agonisty GLP-1 receptoru. Při BMI 31,2 kg/m² by se jednalo o indikaci léčby v základní úhradě, což bylo pro pacientku neakceptovatelné. Po dohodě jsme proto přešli na konvenční inzulinový režim s využitím inzulinu lispro mix50 v dávce 24-0-24 jednotek před ranním a večerním jídlem. Metformin jsme ponechali na 3 000 mg denně, léčba glimepiridem byla ukončena. Následně jsme postupně titrovali inzulin na dávku 36-0-30 jednotek, ale pacientka udávala občasné lehké hypoglykemie. HbA_{1c} se udržoval kolem 70 mmol/mol a byla patrna hyperglykemie na lačno i po jídlech, proto jsme léčbu na 6 měsíců opět doplnili sitagliptinem, ale kombinace neměla žádnou odezvu v hodnotě HbA_{1c}. Intenzifikaci inzulinové terapie pacientka odmítla, protože se obávala častějších hypoglykemií. V dubnu 2014 jsme provedli ambulantní monitoraci krevního tlaku s nálezem arteriální hypertenze s non-dipping fenoménem a do léčby byla přidána fixní kombinace sartanu s thiazidovým diuretikem.

V březnu 2015 se kompenzace opět zhoršila na HbA_{1c} 80 mmol/mol. Léčba premixovaným inzulinem a metforminem byla doplněna o empagliflozin 10 mg 1x denně. Pacientka byla poučena o mechanismu účinku nového léku, o nutnosti dodržovat dostatečný příjem tekutin a o riziku močové nebo genitální infekce. Při tlaku krevním 150/85 byla ponechána terapie fixní kombinací sartanu a hydrochlorothiazidu v nezměněné dávce.

Během prvních třech měsíců byla léčba dobře tolerována. HbA_{1c} se v červnu 2015 snížil na 65 mmol/mol, došlo k průběžnému poklesu lačné i postprandiální glykemie v selfmonitoringu i laboratorně. Vyšetření ranní moči prokázalo glykosurii 46 g/l, nebyly známky močové infekce a nedošlo ke snížení clearance kreatininu. Pacientka snížila hmotnost o 1 kg. Krevní tlak byl při kontrole 140/80, ortostatické problémy pacientka neudávala.

Na další kontrole po 7 měsících léčby se HbA_{1c} udržuje na hodnotě 65 mmol/mol. Pacientka od minulé kontroly nepozorovala žádné známky močové nebo genitální infekce, nemá ortostatické potíže, léčba nebyla

doprovázena ani lehkou hypoglykemií. Tlak krevní je uspokojivě kompenzován a došlo k dalšímu snížení hmotnosti o 2 kg na 85 kg (BMI 30,8 kg/m²). Vyšetření ranní moči prokazuje glykosurii 13,6 g/l při ranní glykemii 7,6 mmol/l – hodnota je nižší než při minulém vyšetření, ale spolu s průběžným poklesem hmotnosti a udržením HbA_{1c} svědčí pro dobrou adherenci pacientky k léčbě. Při kontrole byly k dispozici i nové výsledky vyšetření očního pozadí a mikroalbuminurie, obojí svědčí pro diabetes bez mikrovaskulárních komplikací.

Diskuze

Na cestě k uspokojivé kompenzaci diabetu stojí u řady pacientů překážky, které dosud nedokážeme překonat.

1. **Složitá patofyziologie rozvoje hyperglykemie.** K rozvoji hyperglykemie u T2DM přispívá celá řada jednotlivých poruch, které bývají shrnovány pod koncept tzv. „osudného oktetu“. Zapojení jednotlivých mechanismů se u konkrétních pacientů může dost zásadně odlišovat. Proto se může stát, že zvolená terapeutická kombinace nebude mít očekávaný efekt. Předmětem diskuze zůstává, zda máme jednotlivé léky přidávat postupně nebo od začátku léčit kombinací léků (5).
2. **Potřeba dietních a režimových opatření.** Pomocí edukace se snažíme nejen pacienta informovat o správné stravě a potřebě přiměřené fyzické aktivity, ale především jej motivovat k dlouhodobému provádění těchto opatření. Rozvoj depresivní poruchy zpravidla spoluprací pacienta značně komplikuje a může vést k dlouhodobému zhoršení kompenzace.
3. **Samotná adherence k léčbě.** Opakované selhání různých léčebných kombinací může naznačovat, že pacient léky neužívá podle doporučení, v krajním případě vůbec. Sledování počtu předepsaných balení vyřeší jen malou část problému. Rutinně nelze stanovit plazmatické hladiny antidiabetických léků. Výjimkou jsou glifloziny: nepřítomnost glukózy v moči je jasnou známkou vynechávání léčby (4).
4. **Potenciál jednotlivých léků na snížení HbA_{1c}.** Většina lékových skupin stanovuje svůj „léčebný potenciál“ na základě výsledků registračních studií. Výsledné snížení HbA_{1c} je vždy ovlivněno výchozí hodnotou, důležitou roli však hraje i délka trvání diabetu. Před uvedením na trh byla s empagliflozinem provedena řada registračních studií, které prokázaly jeho účinnost zejména u velmi neuspokojivě

kompenzovaných diabetiků. Vyšší účinnost souvisí s přímou vazbou mezi úrovní hyperglykemie a vyšším obsahem glukózy v primární moči. Při léčbě empagliflozinem u pacientů s výraznou hyperglykemií dojde k vyšší glykosurii, a tím k většímu snížení HbA_{1c} i tělesné hmotnosti. Průběh léčby pacientky v kazuistice je možné porovnat například s průběhem léčby pacientů ve studii EMPA-REG BASAL™: po přidání k bazálnímu inzulinu (event. v kombinaci s metforminem nebo sulfonylureou) došlo u pacientů k průměrné změně HbA_{1c} o 6 mmol/mol (z 67 na 61 mmol/mol) a k průměrnému hmotnostnímu úbytku o 1,7 kg (6).

Závěr

Léčba empagliflozinem v kombinaci s metforminem a premixovaným inzulinem vedla v předkládané kazuistice k poklesu HbA_{1c} po třech měsících o 15 mmol/mol a k následnému udržení této kompenzace další 4 měsíce. Během léčby se snížila tělesná hmotnost o 3 kg. Léčba byla dobře tolerovaná, a přestože byla ponechána dávka inzulinu stejná jako před nasazením inzulinu, pacientka nemívá hypoglykemie, ke kterým dříve občas docházelo.

Další klinická zkušenost ukáže, jak dlouho se podaří kompenzaci diabetu udržet, eventuálně zda bude možná další bezpečná intenzifikace léčby, abychom zabránili rozvoji zejména mikrovaskulárních komplikací diabetu.

Literatura

1. Inzucchi SE, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient – Centered Approach. *Diabetes Care* 2015; 38: 140–149. DOI: 10.2337/dc14-2441.
2. de Pablos-Velasco P. et al. Data From the PANORAMA Study. *Clin Endocrinol.* 2014; 80(1): 47–56.
3. Garber A, et al. AACE/ACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2015. *Endocr Pract* 2015; 21: 438–447.
4. Škrha J. Empagliflozin a současné postavení inhibitorů SGLT2 v terapii diabetu 2. typu. *Farmakoterapie* 2015; 11(1): 98–103.
5. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* 2009; 58(4): 773–795. DOI: 10.2337/db09-9028.
6. Rosenstock J, et al. Impact of empagliflozin added-on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2015; 17: 936–948. DOI: 10.1111/dom.12503.

Článek přijat redakcí: 30. 10. 2015

Článek přijat k publikaci: 10. 11. 2015

MUDr. Barbora Doležalová
Univerzita Pardubice,
Fakulta zdravotnických studií
Studentská 95, 532 10 Pardubice 2
barbora.dolezalova@email.cz

