

Efekt přidání dapagliflozinu k inzulinu u pacienta s dlouholetým diabetem 2. typu

MUDr. Barbara Buzová

Diabetologická ambulance, DIKa centrum Havířov

Předložená kazuistika dokumentuje úspěch kombinační terapie premixovaným analogovým inzulinem podávaným v konvenčním režimu spolu s inhibitorem SGLT-2 receptorů dapagliflozinem u pacienta s mnohaletou anamnézou diabetu 2. typu. Léčba se ukázala být efektivní nejen co se týče zlepšení kompenzace diabetu, ale také redukce tělesné hmotnosti, snížení spotřeby inzulinu a normalizace krevního tlaku.

Klíčová slova: diabetes 2. typu, inzulinová léčba, dapagliflozin, redukce hmotnosti.

Effect of adding dapagliflozin to insulin in a patient with long-standing type 2 diabetes

The present case report demonstrates the success of combination therapy with a premixed insulin analogue administered in a conventional regimen along with the SGLT-2 receptor inhibitor dapagliflozin in a patient with a long-standing history of type 2 diabetes. The treatment has shown to be effective not only in terms of improving diabetes compensation, but also in reducing body weight, decreasing insulin consumption, and normalizing blood pressure.

Key words: type 2 diabetes, insulin therapy, dapagliflozin, weight reduction.

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu je chronické a v čase progredující onemocnění s multifaktoriální patofyziologií. Léčba by měla v ideálním případě ovlivnit komplexním způsobem patofyziologické poruchy a vést k dosažení individuálně stanovených terapeutických cílů. Progresivní charakter diabetu 2. typu nás nutí s časem certifikovat a kombinovat antidiabetickou léčbu. Spektrum antidiabetik se v posledních létech rozrostlo o řadu moderních terapeutických modalit. Posledním přírůstkem do diabetologického armatoria jsou inhibitory zpětného vstřebávání glukózy z proximálních renálních tubulů, tzv. glifloziny. Prvním zástupcem této třídy byl dapagliflozin, který podobně jako ostatní glifloziny selektivně blokuje SGLT-2 receptory v proximálních tubulech ledvin, což způsobuje snížení reabsorpce filtrované glukózy, zvýšení odpadu glukózy do moče a kalorickou ztrátu.

Glifloziny navozením glykosurie zlepšují kompenzaci diabetu, a to nezávisle na akci inzulinu. Množství glukózy odstraněné ledvinami po bloádě SGLT-2 receptorů závisí na glykemii a výši glomerulární filtrace. Při dávce 10 g dapagliflozinu lze očekávat glykosurii kolem 70 g/den, odpovídající úbytku 280 kcal/den.

Vedlejšími účinky glukuretické léčby jsou pokles tělesné hmotnosti, osmotickým mechanismem navýšená diuréza (10 mg dapagliflozinu zvýší denní produkci moče o cca 375 ml), a pokles systolického i diastolického krevního tlaku. Systolický tlak klesá při 10 mg dapagliflozinu průměrně o 3–5 mm Hg, diastolický tlak o 2 mm Hg. Nežádoucí účinky gliflozinů vyplývají z jejich mechanismu účinku. Jde především o hypoglykemie, které byly pozorovány při kombinaci gliflozinů s inzulinem nebo sulfonylureovými deriváty, nikoliv v monoterapii, dále zvýšený výskyt genitálních nebo močových infekcí indukovaných glykosurií

a hypovolemie s dehydratací či hypotenzí. Účinek gliflozinů je vázán na dostatečnou funkci ledvin, proto nemá smysl léky podávat osobám s renální nedostatečností. Kontraindikací k podávání dapagliflozinu je především porucha funkce ledvin s clearance kreatininu pod 60 ml/min, dále stavy spojené s rizikem objemové deplece, hypotenze a/nebo elektrolytové dysbalance, recidivující urolinfekty, věk nad 75 let, diabetes 1. typu a ketoacidóza.

SGLT-2 inhibitory působí nezávisle na inzulinu a bez ohledu na funkční stav beta-buněk. Mohou být proto účinné i v léčbě pacientů s dlouhou historií diabetu 2. typu. Glifloziny dle aktuálních preskripčních omezení lze předepisovat v kombinaci s metforminem nebo inzulinem. Kombinace inhibitorů SGLT-2 s inzulinem je výhodná nejen pro možnost zlepšení kompenzace diabetu, ale též mnohdy potřebné redukce tělesné hmotnosti, snížení spotřeby inzulinu a korekce krevního tlaku.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Barbara Buzová, barbarabuzova@seznam.cz

Diabetologická ambulance, DIKa centrum Havířov, Karvinská 1 518/5, 736 01 Havířov

Cit. zkr: Interní Med. 2016; 18(4): 203–205

Článek přijat redakcí: 30. 8. 2016

Článek přijat k publikaci: 6. 9. 2016

Kazuistika

Pacientovi narozenému v roce 1952 byl diabetes mellitus 2. typu diagnostikován náhodně v rámci preventivní prohlídky v roce 1993. Rodinná anamnéza byla pozitivní – matka pacienta měla diabetes 2. typu diagnostikovaný ve vyšším věku.

V osobní anamnéze dominuje chronická ischemická choroba srdeční s prokázanou aterosklerózou věnčitých tepen, stav po náhradě aortální chlopně bioprotézou pro hemodynamicky závažnou aortální stenózu s hemoperikardem komplikujícím pooperační průběh, řadu let trvající arteriální hypertenze a dyslipidemie.

Do naší diabetologické ambulance byl pacient převzat v březnu 2011. Vstupně byl zjištěn fenotyp typický pro metabolický syndrom s obezitou centrálního typu s BMI 30,2 kg/m². Glykemie byla nalačno 8,7 mmol/l, postprandiálně 11,8 mmol/l, HbA1c 6,6%, funkce ledvin, močový nálezh včetně mikroalbuminurie a nález na očním pozadí v normě. Diabetes byl doposud léčen gliclazidem v dávce 30 mg/den a metforminem 1700 mg/den. Metformin však pacient pro dyspepsie netoleroval a užíval jen sporadicky. V úvodu jsme pacienta řádně reedukovali o zásadách diabetické diety a fyzické aktivity potřebné k redukci tělesné hmotnosti. Doporučení sice plně akceptoval, ale s délkou trvání choroby jeho adherence k dietním a režimovým opatřením slábala. Pacientovi jsme ponechali stávající dávku gliclazidu a nasadili metformin 500 mg v XR formě, avšak i tento vyvolával břišní dyskomfort a nakonec byl z léčby zcela vyřazen. Absence metforminu přispěla ke zhoršení kompenzace diabetu, což vedlo k nutnosti navýšení dávky gliclazidu na 90 mg/den a přidání sitagliptinu 100 mg/den. Ani tato kombinace však nezajistila optimální kompenzaci diabetu. Pacient neakceptoval terapii GLP-1 analogem v základní úhradě, proto jsme v březnu 2013 při HbA1c 85 mmol/mol, lačné glykemii 8,8 mmol/l a postprandiální glykemii až do 15,1 mmol/l přikročili k inzulinové terapii. Vzhledem k přítomnosti subjektivních stesků provázejících dekompenzaci diabetu (sucho v ústech, zvýšená únava, polydypsie, polyurie a nykturie) bylo nutné rychle zlepšit glykemie, a k tomu jsme místo kombinace PAD s bazálním inzulinem zvolili údernější přístup, a sice premixovaný analog aspart 30/70 v konvenčním režimu v úvodní dávce 20-0-14 U. Gliclazid a sitagliptin jsme vysadili. Dávka inzulinu byla na základě výsledků selfmonitoringu

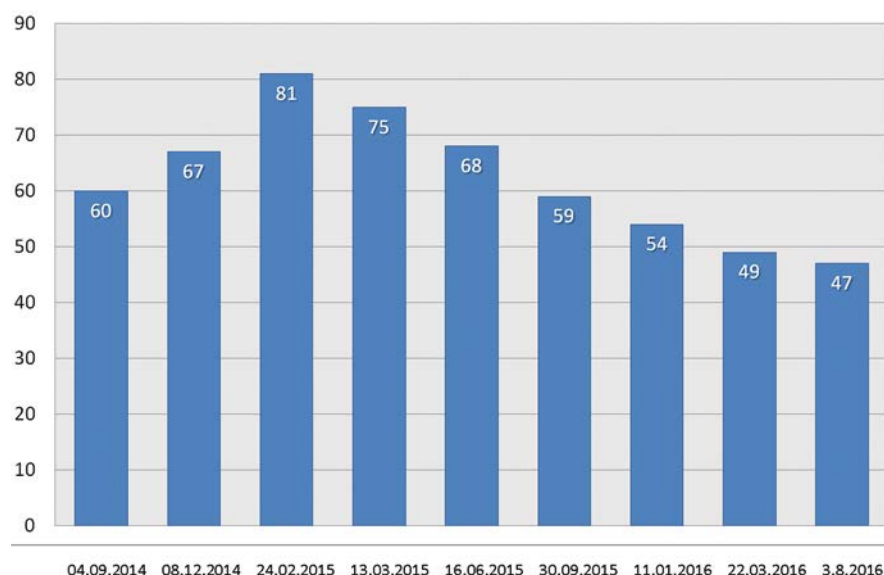
glykemií postupně vytitrována na 28-0-18 U, což vedlo ke zlepšení kompenzace diabetu s poklesem HbA1c na 62 mmol/mol a snížením hladin glykemií na 6,2 až 9 mmol/l. Hypoglykemie se neobjevily.

Po nasazení inzulinu subjektivní potíže provázející dekompenzaci diabetu vymizely, ale pacient postupně přibíral v dalších 3 letech na váze 7 kg. Od února 2014 se navíc začala zhoršovat kompenzace diabetu (HbA1c 60. . 67. . 81. . 75 mmol/mol), a bylo nutné navýšovat dávky inzulinu. V červnu 2015 měl pacient hmotnost 100 kg, BMI 32,28 kg/m², glykemii 8,3 až 12,2 mmol/l a HbA1c 68 mmol/mol, při dávce premixovaného aspartu 38-8-32U.

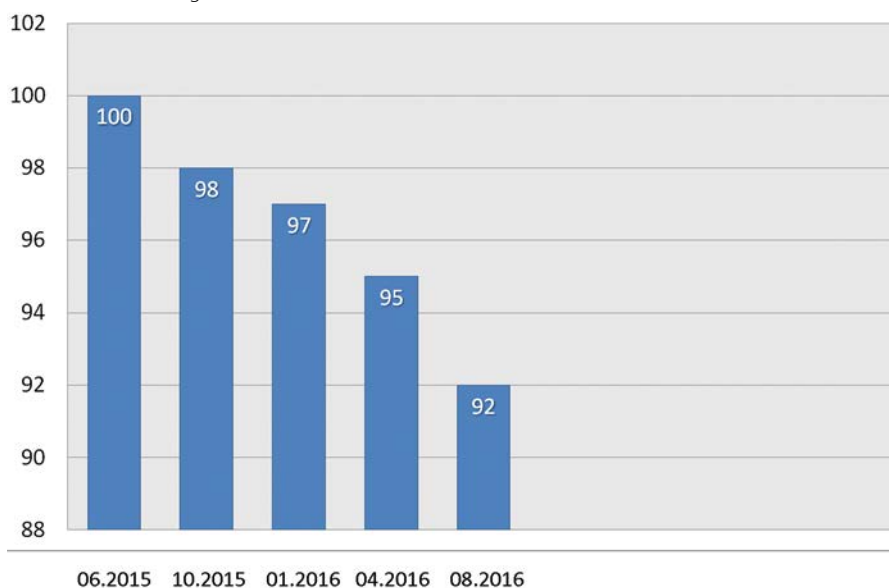
Do léčby byl zařazen dapagliflozin, s cílem přetnout bludný kruh navýšování tělesné hmot-

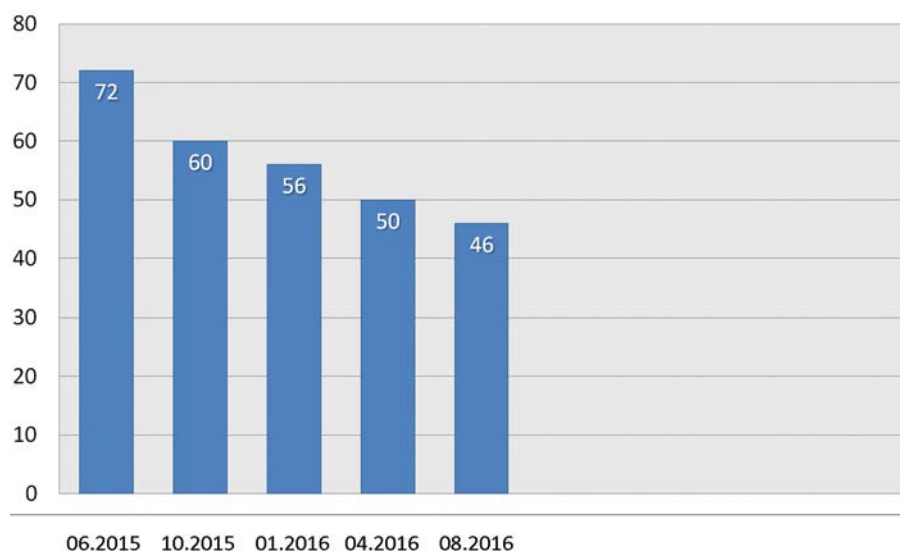
ností a dávek inzulinu při stále nedostačující kompenzaci diabetu. Pacient byl poučen o mechanismu účinku nového léku a potřebě zvýšeného pitného a hygienického režimu. Dávka inzulinu byla preventivně snížena na 70 U/den a pacient byl instruován o možnosti další redukce dávek inzulinu dle vývoje glykemií. Při krevním tlaku 160/90 byly dávky hypotenziv (perindopril 4 mg/den a beta-xolol 20 mg/den) ponechány beze změn. Již časně po nasazení dapagliflozinu došlo ke zlepšení glykemií, což umožnilo redukovat dávku inzulinu na 60 U/den. Kontrola v říjnu 2015 prokázala výborný vliv přidaného dapagliflozinu jak na kompenzaci diabetu (HbA1c 58 mmol/mol, vyrovnaný glykemický profil: 7,2-8,7-5,3-8,5-5,8 mmol/l), tak na tělesnou hmotnost, která klesla o 2 kg, a na krevní tlak (dle tlakového holtra byl pacient normotenzní).

Graf 1. Vývoj HbA1C (mmol/mol)



Graf 2. Hmotnost (kg)



Graf 3. Spotřeba inzulinu (U/den)

Po dobu dalších 10 měsíců pacient dále redukoval tělesnou hmotnost, dávky inzulinu klesaly, kompenzace diabetu se zlepšovala. Při kontrole v srpnu 2016 jsme konstatovali kumulativní váhový úbytek 8 kg, redukcí dávek inzulinu na 46 U/den, zlepšení kompenzace diabetu s poklesem HbA1c na 47 mmol/mol a glykemiemi oscilujícími mezi 4,5–9,3 mmol/l, bez hypoglykemií. Funkce ledvin, nález na očním pozadí i mikroalbuminurie jsou v normě.

Diskuze

Na předložené kazuistice demonstrujeme, že i pacienti s dlouholetou anamnézou diabetu 2. typu, kterému nebylo možné z důvodu

intolerance podávat metformin a u kterého došlo k sekundárnímu selhání účinku dalších perorálních antidiabetik, lze zlepšit kompenzaci diabetu doplněním stávající inzulinoterapie o nové léky – inhibitory SGLT-2 receptorů. Zde konkrétně dapagliflozin přidaný k inzulinové léčbě nejenže zlepšil kompenzaci diabetu, ale umožnil redukcí tělesné hmotnosti, která při léčbě samotným inzulinem nezadržitelně stoupala. Kromě toho pomohl zkorrigovat dosud neuspokojivě kompenzovanou arteriální hypertenzi. Komplexním příznivým vlivem na tyto rizikové faktory KV chorob nepochybně ovlivnil dlouhodobou prognózu pacienta s již prokázanou ischemickou chorobou sr-

deční. Navíc se dapagliflozin ukázal být lékem bezpečným. V průběhu dosavadní 14měsíční terapie jsme nezaznamenali ani hypoglykemie, ani jiné nežádoucí účinky, jako jsou hypovolemie, ortostatická hypotenze či tolik obávané urogenitální infekty.

Pokles krevního tlaku při léčbě glifloziny je způsoben osmotickou diurézou, zvýšenou exkrecí natria a redukcí tělesné hmotnosti. U našeho pacienta nebylo před nasazením SGLT-2 inhibitoru dosaženo cílových hodnot krevního tlaku, a dapagliflozin v kombinaci se stávající antihypertenzní léčbou normotenzi navodil. Pacientům se sklonem k hypotenzii a normotenzním pacientům je vhodné při nasazení gliflozinů antihypertenzní léčbu redukovat. Jako první se nabízí snížení dávky nebo úplné vysazení thiazidových diuretik (spoléháme zde na diuretický účinek samotných gliflozinů). Kombinace SGLT-2 inhibitorů s kličkovými diuretiky se nedoporučuje.

Závěr

Prezentovaná poměrně dlouhá klinická zkušenost s dapagliflozinem přidaným k inzulinu u dlouholetého diabetika 2. typu potvrzuje deklarované příznivé účinky léku na kompenzaci diabetu, redukcí tělesné hmotnosti i krevního tlaku. Dapagliflozin může být u vybraných pacientů efektivní a bezpečnou součástí kombinační léčby diabetu i v pokročilých stádiích choroby, kde ostatní léčebné modality selhaly.

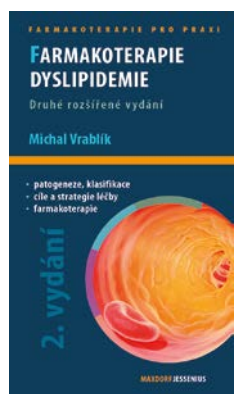
LITERATURA:

1. Kvapil M. Dapagliflozin: klinické aspekty použití, Farmakoterapie 2014; 10(1).

2. Adamíková A. Fixní kombinace dapagliflozin/metformin, Remedica 2015; 25: 247–250.

3. Olšovský J. Fixní kombinace dapagliflozin/metformin v léčbě diabetes mellitus 2. typu. Farmakoterapie 2015; 11(1): 22–25.

KNIŽNÍ NOVINKA



MICHAL VRABLÍK

FARMAKOTERAPIE DYSLIPIDEMIE, 2. VYDÁNÍ Průvodce ošetřujícího lékaře

Prevalence dyslipidemie v rozvinutých zemích dosáhla v průběhu posledního desetiletí rozměrů epidemie. Spolu s tím se použití hypolipidemik dostalo do nejširší medicínské praxe mnoha odborností od praktických lékařů až po specialisty – kardiologů, diabetologů a všeobecně zaměřené internisty.

První vydání knihy Farmakoterapie dyslipidemie získalo mezi lékaři zaslouženou oblibu a přispělo k zavedení nových látek do terapeutické praxe. Autor knihy, náš přední expert v oblasti poruch metabolismu lipidů a aterosklerózy, doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., v druhém, aktualizovaném vydání reaguje na rychlý vývoj v této oblasti. Kromě aktuálního stavu kniha obsahuje také výhled do budoucnosti hypolipidemické farmakoterapie

Maxdorf 2016, 123 str., edice Farmakoterapie pro praxi / Sv. 73, ISBN: 978-80-7345-503-3, Cena: 195 Kč, Formát: 110 × 190 mm, vazba měkká (V2)

Maxdorf, s. r. o., Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4, tel.: 241 011 681–9, fax: 241 710 245, www.maxdorf.cz, e-mail: info@maxdorf.cz