

# Čo nám pomáha pri rozhodovaní o antidiabetickej liečbe pacienta – kazuistiky z bežnej klinickej praxe

## What helps us in deciding on antidiabetic treatment for individual patients – case reports from routine clinical practice

Zuzana Ondreičková<sup>1</sup>, Martina Gubíková<sup>2</sup>, Zbynek Schroner<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Diamel s.r.o., Trenčín

<sup>2</sup>Dia vitae s.r.o., Košice

<sup>3</sup>SchronerMED, s.r.o., Košice

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

Doručené do redakcie | Received 17. 3. 2021

Prijaté po recenzii | Accepted 30. 4. 2021

### Úvod

Diabetici sú výrazne ohrozená skupina čo sa týka výskytu kardiovaskulárnych (KV) ochorení (KVO). Diabetes mellitus (DM) 1. typu (DM1T), a predovšetkým 2. typu (DM2T) typu sú spojené s vysokou morbiditou a mortalitou na KVO. Celkovo približne 2/3 pacientov s DM2T zomiera práve na KVO [1,2]. V súčasnosti hlavným cieľom komplexnej liečby pacientov s DM2T je okrem glykemickej kompenzácie aj zníženie ich celkového KV-rizika. Podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC/EASD) pre diabetes, prediabetes a KVO z roku 2019 sú pre pacientov s DM stanovené nasledovné kategórie KV-rizika [1,2]:

- **veľmi vysoké riziko** – pacienti s DM a s preukázaným KVO alebo iným orgánovým postihnutím alebo s 3 alebo viacerými rizikovými faktormi alebo so včasným začiatkom DM1 s dĺžkou trvania > 20 rokov
- **vysoké riziko** – pacienti s dĺžkou trvania DM ≥ 10 rokov bez orgánového postihnutia s iným pridruženým rizikovým faktorom
- **stredné riziko** – mladí pacienti (DM1T < 35 rokov alebo DM2T < 50 rokov) s dĺžkou trvania DM < 10 rokov bez ďalších rizikových faktorov. Pod orgánovým postihnutím sa myslí: retinopatia, proteinúria, hypertrofia LK, nefropatia a rizikovými faktormi sú: obezita, hypertenzia, dyslipidémia, vek, fajčenie [3]

**Pri rozhodovaní sa o antidiabetickej liečbe pacienta nám pomáhajú:**

- najnovšie odporúčania pre manažment hyperglykémie pri DM2T

- EBM – výsledky klinických randomizovaných štúdií (výsledky observačných „real world“ štúdií v kontexte klinických randomizovaných štúdií)
- vlastné skúsenosti lekára aj pacienta s danou antidiabetickou liečbou
  - **skúsenosti lekára:** účinnosť a bezpečnosť liečby
  - **skúsenosti pacienta:** subjektívna zmena stavu po nasadení antidiabetickej liečby, vplyv na glykémie a telesnú hmotnosť

A práve dve kazuistiky z bežnej klinickej praxe na Slovensku od dvoch erudovaných diabetologičiek sa venujú ich vlastným skúsenostiam s liečbou jedným z inhibítorov SGLT2 – (empagliflozínom) u pacienta s prekonaným infarktom myokardu s následným chronickým srdcovým zlyhávaním, resp. u pacienta ešte bez prítomného KVO, ale už s prítomnými rizikovými KV-faktormi.

### Kazuistika 1

#### Pacient s DM2T bez prítomného KVO, ale s prítomnými rizikovými KV-faktormi

#### Demografické údaje pacienta

Vek: 51 rokov, pohlavie: muž.

#### Sociálny a pracovný status pacienta

Pacient pracuje ako stavebný robotník, ženatý (terapeutická kompliance dostatočná).

## Osobná anamnéza ochorenia pacienta

Pacient je viac ako 5 rokov liečený na arteriálnu hypertenziu, hyperlipoproteinémiu s dominantnou hypertriglyceridémiou – v liečbe statínom aj fibrátom, cervikokraniálnysyndróm s vertiginóznymi stavmi, Dupuytrenova kontraktúra na oboch rukách (8/2019 operácia na pravej ruke, 11/2019 operácia na ľavej ruke), od 6/2018 diagnostikovaný DM2T, pacient je obézny zatiaľ bez komplikácií. Abúzy: exfajčiar, alkohol pije len príležitostne.

## Priebeh ochorenia (diabetu) a jeho doterajší manažment

DM2T diagnostikovaný 6/2018, s úvodnou glykémiou 17,2 mmol/l nalačno, v čase zistenia diabetu telesná hmotnosť 86 kg, výška 176 cm, BMI 27,76 kg/m<sup>2</sup>. Bola zahájená liečba metformínom, s postupnou titráciou na dávku 850 mg, 1-1-1 tbl po jedle.

Kontrola 9/2018 – doplnené laboratórne vyšetrenie C-peptidu nalačno (0,47 nmol/l), antiGAD protilátky – v norme, glykémia nalačno bola 9,94 mmol/l, glykémia 2 hod po jedle bola 12,2 mmol/l, HbA<sub>1c</sub> 10,2 % (DCCT), k metformínu 3-krát 850 mg po jedle pridaný gliklazid s pozvoľným uvoľňovaním 60 mg 1-krát denne ráno pred jedlom, s úpravou glykémii.

Pri nasledujúcich kontrolách 12/2018 až 12/2019 uspokojivé výsledky, zaznamenaný pokles HbA<sub>1c</sub> na 7,0–6,9 % (DCCT), telesná hmotnosť s postupným nárastom na 90 kg (!).

Kontrola 4/2020 zhoršenie výsledkov – glykémia nalačno: 10,06 mmol/l (ven.), glykémia po jedle: 6,8 mmol/l, HbA<sub>1c</sub>: 8,50 % (DCCT), TSH: 3,40 mIU/l (v norme), ALT: 0,84 µkat/l, GMT: 0,53 µkat/l, kreatinín: 72,8 µmol/l, GF-MDRD: 1,74 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>, mikroalbuminúria: negatívna, očné pozadie: bez diabetických zmien, telesná hmotnosť: 92 kg, BMI: 30 kg/m<sup>2</sup>. Pacient pripisuje zhoršenie výsledkov zníženej pohybovej aktivite (bol dlho v pracovnej neschopnosti po operácii Dupuytrenovej kontraktúry), prekonanej infekcii dýchacích ciest, sporadickým diétnym chybám, inak bez výraznejšej zmeny diétného režimu. Liečba upravená: metformín 3-krát 850 mg bol vysadený, gliklazid 60 mg s pozvoľným uvoľňovaním 1-0-0 tbl ponechaný, **doplnená fixná kombinácia empagliflozín/metformín 5/1 000 mg 1-0-1 tbl**, pacient bol poučený o dôležitosti dodržania pitného režimu v prevencii možných nežiaducich účinkov v oblasti urogenitálneho traktu.

Kontrola 10/2020 – glykémia nalačno: 6,66 mmol/l (ven.), glykémia po jedle: 8,6 mmol/l (kap.), HbA<sub>1c</sub> 7,1 % (DCCT), kreatinín 62 µmol/l, ALT 0,43 µkat/l, telesná hmotnosť: 87 kg, pacient liečbu toleruje dobre, spokojný s poklesom hmotnosti a hlavne s úpravou glykémii, ako aj s menším počtom tabletiiek.

## Stratifikácia KV-rizika u daného pacienta

Pacient má už 3 závažné rizikové KV-faktory, hypertenziu, dyslipidémiu a obezitu, preto je vo veľmi vysokom KV-riziku.

## Odôvodnenie zmeny liečby

Pridanie empagliflozínu do liečby bolo indikované pri zhoršených glykemických výsledkoch, overených progresiou glykovaného hemoglobínu (zo 6,9 % na 8,5 %) a náraste hmotnosti z pásma nadváhy do obezity 1. stupňa – u pacienta 51-ročného s viacročnou anamnézou hypertenzie, hyperlipoproteinémie, teda s vysokým KV-rizikom s cieľom zlepšiť glykémie, minimalizovať pritom riziko nárastu hmotnosti a zároveň z dlhodobého hľadiska zabezpečiť kardioprotekciu pri zvýšenom KV-riziku u daného pacienta.

## Aktuálna liečba (všetky lieky vrátane denných dávok)

Fixná kombinácia empagliflozín/metformín 5/1 000 mg, 1-0-1 tbl, gliklazid s pozvoľným uvoľňovaním 60 mg, 1-0-0 tbl, atorvastatín 20 mg, 0-0-1 tbl, fenofibrát NT 145 mg, losartan 50 mg, 1-0-0 tbl, indapamid 2,5 mg, 1-0-0 tbl, magnézium 1 tbl denne.

## Aktuálne laboratórne výsledky 6 mesiacov po nasadení empagliflozínu

Venózna glykémia: 6,66 mmol/l nalačno, kapilárna glykémia: 8,9 mmol/l po jedle, HbA<sub>1c</sub>: 7,10 % (DCCT), bilirubín celkový: 12,6 µmol/l, ALT: 0,43 µkat/l, kreatinín: 62 µmol/l, cholesterol: 4,8 mmol/l, LDL-cholesterol: 3,00 mmol/l, HDL-cholesterol: 0,97 mmol/l, TAG: 3,83 mmol/l (pozn. v pláne aj kontroly C-peptidu – sledovanie dynamiky koncentrácií)

## Úspešnosť liečby, hlavné odkazy kazuistiky a výstupy prínosné pre klinickú prax

Okrem dosiahnutia poklesu glykémii a glykovaného hemoglobínu (o 1,4 %), príjemne prekvapil aj pokles telesnej hmotnosti (zníženie o 5 kg), bez zvýšeného diétného úsilia pacienta, resp. bez zásadnejších zmien v jeho diétnom režime, dá sa predpokladať, že pri zapojení prísnejších diétnych opatrení by boli výsledky ešte priaznivejšie. Popri dostatočnom hypoglykemizujúcom efekte empagliflozínu, bez ďalšieho hmotnostného prírastku (naopak, u daného pacienta s poklesom hmotnosti) predpokladáme aj kardiovaskulárnu a renálnu protekciu u relatívne mladého pacienta s už veľmi vysokým KV-rizikom.

## Kazuistika 2

### Pacient s DM2T s prítomným KVO

#### Demografické údaje pacienta

Vek: 62 rokov, pohlavie: muž

#### Sociálny a pracovný status pacienta

Pacient je na invalidnom dôchodku, pracuje na čiastočný úväzok v strážnej službe v predajni odevov.

#### Osobná anamnéza ochorenia pacienta

U pacienta je ochorenie DM2T diagnostikované od roku 2015. Zatiaľ je bez mikrovaskulárnych komplikácií. Okrem tohto ochorenia sa lieči na arteriálnu hypertenziu, dyslipidémiu a je uňho rozvinutý kompletný metabolický syndróm s obezitou. Je sledovaný v spánkovom laboratóriu pre syndróm spánkového apnoe a používa BiPAP (Biphasic Positive Airway Pressure/bifázická ventilácia s pretlakom) tvárovú masku na spanie. V septembri 2019 prekonal apikálny STEMI s 3-cievny koronárnym postihnutím a mal realizovaný trojnásobný CABG. V roku 2017 mu bolo diagnostikované ochorenie periférnych artérií DKK Fontain I. št. a chronická venózna insuficiencia CEAP C3. Je po klasickej cholecystektómii v roku 2013.

#### Priebeh ochorenia (diabetu) a jeho doterajší manažment

DM2T mu bol diagnostikovaný v roku 2015. Spočiatku bol liečený len metformínom v dávke 2 500 mg denne. Pre zhoršenie metabolickej kompenzácie mu bol v marci 2018 pridaný do liečby sitagliptín v dennej dávke 100 mg. Pri tejto liečbe sa hladina jeho HbA<sub>1c</sub> držala v rozmedzí 6,8–7,4 % DCCT.

Pri kontrole 2 mesiace po prekonaní akútneho STEMI v novembri 2019 došlo k zhoršeniu metabolickej kompenzácie (HbA<sub>1c</sub> 9,4 %) pravdepodobne aj pre zníženie fyzickej aktivity po príhode, pacient bol práceneschopný a pribral. Do liečby mu bol pridaný gliklazid MR v dávke 60 mg denne s perspektívou zmeny liečby SGLT2-inhibítorom. Žiaľ ani táto liečba nevedla k uspokojivej metabolickej kompenzácii – HbA<sub>1c</sub>: 8,6 %, telesná hmotnosť: 106 kg, BMI: 38,9 kg/m<sup>2</sup>, a preto bola pacientovi po splnení indikačných obmedzení vo februári 2020 indikovaná kombinovaná liečba empagliflozín + metformín + gliklazid MR.

#### Stratifikácia KV-rizika u daného pacienta

Keďže má pacient už KVO, navyše aj srdcové zlyhávanie je vo veľmi vysokom KV-riziku.

#### Odôvodnenie zmeny liečby

Dôvodom k pridaniu empagliflozínu do liečby bola jednak nedostatočná metabolická kompenzácia pacienta, ale aj prekonaný akútny koronárny syndróm s následným chronickým srdcovým zlyhávaním, a u takýchto pacientov je SGLT2-inhibítor preferenčne odporúčaný.

#### Aktuálna liečba (všetky lieky vrátane denných dávok)

Aktuálna liečba zahŕňa empagliflozín 10 mg, metformín 2 500 mg, gliklazid MR 60 mg, kyselinu acetylsalicylovú 100 mg, kandesartan 16 mg + hydrochlorotiazid 12,5 mg, nebivolol 5 mg, trimetazidin 2-krát 35 mg, izosorbidmononitrát SR 100 mg, atorvastatín 80 mg a ezetimib 10 mg.

#### Aktuálne výsledky po 8 mesiacoch od nasadenia empagliflozínu

Glykémia nalačno: 7,1 mmol/l; glykémia po jedle: 8,3 mmol/l; HbA<sub>1c</sub>: 7,2 % DCCT, AST: 0,51  $\mu$ kat/l; ALT: 0,84  $\mu$ kat/l; GMT: 0,94  $\mu$ kat/l; kreatinín: 90  $\mu$ mol/l; cholesterol: 4,92 mmol/l; HDL-cholesterol: 0,97 mmol/l; LDL-cholesterol: 2,99 mmol/l; TGL: 4,26 mmol/l; telesná hmotnosť: 102 kg.

#### Úspešnosť liečby, hlavné odkazy kazuistiky a výstupy prínosné pre klinickú prax

Po 8 mesiacoch liečby došlo u pacienta k zlepšeniu metabolickej kompenzácie, pokles HbA<sub>1c</sub> o 1,5 %, k úbytku telesnej hmotnosti 4 kg -podiel má aj návrat do práce a vyššia fyzická aktivita po stabilizácii kardiálneho stavu. Pacient liečbu toleruje dobre, je úplne bez vedľajších účinkov. Kardiálny stav je stabilný, umožňuje mu vykonávať bežnú fyzickú aktivitu a od prekonania infarktu myokardu (IM) nebol hospitalizovaný. Chodí na pravidelné ambulantné kontroly ku kardiológovi. Jeho dosiahnuté metabolické parametre nie sú ešte optimálne, ale v porovnaní s minulosťou sa zlepšili. Vzhľadom na metabolický syndróm a rodinnú anamnézu KVO u viacerých členov rodiny je pravdepodobnosť rozvoja ďalších KV-komplikácií u tohto pacienta veľmi vysoká. Liečba empagliflozínom môže prispieť k zmierneniu tohto rizika a lepšej celkovej prognóze pacienta. Kombinovaná liečba s použitím empagliflozínu rieši aj nedostatočnú metabolickú kompenzáciu a znižuje aj kardiovaskulárne riziko u pacientov po prekonaní akútneho koronárneho syndrómu, znižuje tak riziko hospitalizácii z kardiálnych aj metabolických príčin. Liečba je bezpečná a väčšinou dobre tolerovaná. Empagliflozín nezvyšuje riziko hypoglykémie, a teda ani výskytu malígnych arytmií u pacientov po IM oproti predchádzajúcej liečbe zlepšením celkovej prognózy u pacienta

s veľmi vysokým KV-rizikom prispieva k zlepšeniu kvality života pacienta.

## Záver

V prvej kazuistike u pacienta ešte bez prítomného KVO, ale s prítomnými 3 rizikovými KV-faktormi, a teda už veľmi vysokým KV-rizikom viedla liečba inhibítorom SGLT2 empagliflozínom nielen k zlepšeniu metabolickej kompenzácie DM2T, ale aj k miernemu poklesu telesnej hmotnosti. Je tu určite predpoklad kardiovaskulárnej a renálnej protekcie u relatívne mladého pacienta s DM2T.

V druhej kazuistike, v ktorej bol použitý inhibítor SGLT2 empagliflozín u pacienta už s prítomným KVO (prekonaným IM a následným chronickým srdcovým zlyhávaním) došlo po pridaní tohto preparátu nielen k zlepšeniu metabolického statusu, ale aj kardiálneho nálezu pacienta.

Z kazuistík je vidieť, že bežná prax potvrdzuje výsledky klinických randomizovaných štúdií [4–6]. Je potrebné myslieť na zvýšené KV-riziko aj u diabetikov ešte bez prítomného KVO, ale s prítomnými rizikovými KV-faktormi. U pacientov už s prítomným srdcovým zlyhávaním alebo v zvýšenom riziku jeho vzniku sú preferenčne odporúčané práve inhibítory SGLT2 [1,2]. Okrem kardiovasku-

lárnej a renálnej protekcie je treba zdôrazniť aj to, čo ukázali obe kazuistiky, že efekt liečby touto skupinou farmák je veľmi skorý.

## Literatúra

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41(12): 2669–2701. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dci18-0033>>
2. 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31857443>"-*Diabetes Care* 2020; 43(2): 487–493. Dostupné z DOI: < HYPERLINK "<https://doi.org/10.2337/dci18-0033>" <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>>
3. 2019 ESC Guidelines on diabetes pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255–323. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1093/eurheartj/ehz486>>
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1056/NEJMoa1504720>>
5. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644–657. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1056/NEJMoa1611925>>
6. Wiviott SD, Raz I, Bonaca P et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Eng J Med* 2019; 380(4): 347–357. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1056/NEJMoa1812389>>