

# Dapagliflozin u pacientů s chronickou renální insuficiencí na podkladě Fabryho choroby

Battaglia Y, Vitturi N, Marchi G, et al. Dapagliflozin in patients with CKD with Fabry disease.

*KIReports 2026;11:103742.*

**KLÍČOVÁ SLOVA:** Fabryho choroba - renální funkce - progrese - dapagliflozin

Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru typu 2 (SGLT2) zpomalují progresi chronického onemocnění ledvin (CKD) u pacientů s diabetes mellitus 2. typu, CKD či srdečním selháním. Proto je užívání inhibitorů SGLT2 u těchto skupin pacientů součástí doporučených léčebných postupů. Pacienti s Fabryho chorobou však ve studiích s glifloziny zahrnuti nebyli. Jednalo se o prospektivní multicentrickou studii, kdy byl analyzován vliv dapagliflozinu na albuminurii, proteinurii a renální funkci u pacientů s Fabryho chorobou, chronickou renální insuficiencí a albuminurií nebo proteinurií.

Studie se zúčastnilo sedm nefrologických center v Itálii, do studie byli zařazeni pacienti (muži i ženy) s geneticky potvrzenou Fabryho chorobou s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) > 25 ml/min, s poměrem albumin/kreatinin v moči (UACR) > 30 mg/g a/nebo s proteinurií > 150 mg/24 h, kteří již byli minimálně šest měsíců léčeni enzymatickou léčbou nebo migalastatem a maximální tolerovanou dávkou inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátoru receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II (sartanu). Z 51 vyšetřovaných pacientů splnilo vstupní (inclusion) kritéria 16 pacientů (9 mužů, 7 žen, průměrný věk 54,8 ± 10,5 roku). Dvanáct pacientů mělo klasickou formu Fabryho choroby, čtyři pacienti měli formu s pozdním nástupem onemocnění. Celkem 18,7 % pacientů bylo léčeno agalsidázou alfa, 75,1 % agalsidázou beta a 6,2 % pacientů migalastatem. Medián léčby byl šest let. Celkem 44,4 % pacientů užívalo inhi-

bitory ACE, 55,6 % pacientů sartan. Proteinurie, UACR, eGFR a hodnota krevního tlaku byly stanoveny 12 měsíců před nasazením dapagliflozinu (T<sub>0</sub>), v době zahájení léčby (T<sub>1</sub>) a po 12 měsících léčby dapagliflozinem (T<sub>2</sub>). Dvanáct měsíců před zahájením léčby dapagliflozinem (T<sub>0</sub>) byla průměrná eGFR 69,43 ± 24,57 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a vstupní proteinurie 0,32–1,40 g/den.

Po 12 měsících léčby dapagliflozinem významně klesl UACR – o 47 % (v T<sub>1</sub> 300,1 mg/g vs. v T<sub>2</sub> 142,5 mg/g;  $p = 0,01$ ), proteinurie klesla o 22,2 % (v T<sub>1</sub> 0,45 g/24 h vs. v T<sub>2</sub> 0,35 g/24 h;  $p < 0,001$ ). Pokles eGFR před zahájením podávání dapagliflozinu byl –5,63 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, po roce podávání dapagliflozinu zůstala eGFR stabilní (63,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> v T<sub>1</sub> vs. 64,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> v T<sub>2</sub>). Systolický krevní tlak (průměr 129,68 mm Hg v T<sub>1</sub> vs. 127,81 mm Hg v T<sub>2</sub>) i diastolický krevní tlak (průměr 78,12 mm Hg v T<sub>1</sub> vs. 76,87 mm Hg v T<sub>2</sub>) byly po celou dobu studie stabilní.

Během 12 měsíců se u pacientů nevyskytly žádné významné nežádoucí události, které by vedly k vysazení dapagliflozinu. Pouze jeden pacient prodělal nekomplikovanou infekci močových cest, která byla залечена antibiotiky.

Závěrem této prospektivní studie bylo, že již po roce podávání dapagliflozinu u pacientů s Fabryho chorobou s renální insuficiencí a mikroalbuminurií/proteinurií léčených enzymatickou léčbou nebo migalastatem došlo k významnému poklesu albuminurie/proteinurie a ke stabilizaci glomerulární filtrace.

## KOMENTÁŘ

*Prof. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.*

*Inhibitory SGLT2 vykazují řadu renoprotektivních účinků u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Snížení re-*

*sorpce sodíku a glukózy v proximálním tubulu ledvin vede ke zvýšenému přísunu sodíku k macula densa, což vede k va-*

zokonstrikci vas afferens, a tím ke snížení intraglomerulárního tlaku. Dochází k poklesu albuminurie. Maladaptivní hyperfiltrace je i jedním z mechanismů, které vedou k zániku dalších glomerulů u pacientů s jakoukoli renální insuficiencí. Snížením resorpce sodíku a glukózy se šetří i buňky proximálního tubulu, snižuje se spotřeba kyslíku v těchto buňkách, snižuje se oxidační stres a zvyšuje se funkce mitochondrií. Dále inhibitory SGLT2 snižují produkci prozánětlivých cytokinů, jako jsou interleukin 6 a tumor nekrotizující faktor alfa, které přispívají k fibrotizaci intersticia ledvin a k poklesu renální funkce. Inhibitory SGLT2 ve velkých studiích DAPA-CKD a EMPA-KIDNEY jednoznačně vedly u pacientů s renální insuficiencí a proteinurií ke zpomalení poklesu eGFR, k poklesu proteinurie a ke snížení kardiovaskulárního rizika těchto pacientů. Pacienti s Fabryho chorobou však v těchto velkých studiích zařazení nebyli. Užití inhibitorů SGLT2 je v převážné většině současných doporučených postupů pro praxi navrženo pro pacienty s CKD s eGFR  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, kteří mají současně diabetes mellitus 2. typu, srdeční selhání či UACR  $> 200$  mg/g.

Mutace genu GLA u Fabryho choroby způsobuje absolutní nebo relativní nedostatek enzymu a jeho důsledkem je hromadění globotriaosylceramidu (Gb3) v lysozomech buněk různých tkání a jejich poškození. Ke stárání dochází již intrauterinně. Akumulace Gb3 vede postupně k poškození tkání a následně k orgánovému selhání. Ve druhém a třetím decenniu dochází k poškození ledvin, které se projevuje u těžších forem mikroalbuminurií již v dětství, postupně narůstá proteinurie a k renálnímu selhání bez léčby dochází většinou ve čtvrté dekádě života. Pacienti jsou již 25 let léčeni enzymatickou léčbou, v posledních letech je u některých pacientů s některými záměnnými mutacemi podáván chaperon (migalastat). Přesto u řady pacientů přetrvává proteinurie, která dlouhodobě zhoršuje jejich renální prognózu.

V této prospektivní italské multicentrické studii byl u 16 pacientů s Fabryho chorobou léčených enzymatickou léčbou nebo migalastatem při současném podávání inhibitoru ACE v maximálně tolerované dávce potvrzen signifikantní pokles albuminurie/proteinurie a stabilizace renální funkce po ročním podávání 10 mg dapagliflozinu. Po 12 měsících podávání dapagliflozinu došlo k poklesu albuminurie o 47,6 %, poklesu proteinurie o 22,2 % nezávisle na eGFR těchto pacientů. Redukce albuminurie/proteinurie byla nezávislá na krevním tlaku, který byl během studie bez změny. Tyto změny byly obdobné jako ve velké studii DAPA-CKD u diabetické i nediabetické populace s chronickou renální insuficiencí.<sup>1</sup> Třicetiprocentní redukce UACR je jedním z cílů při podávání léků pacientům s postižením ledvin a dlouhodobě je podle amerického Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) spojena s pozitivním vlivem na funkci ledvin.<sup>2</sup>

Dalším významným pozorováním byla stabilizace poklesu eGFR. Obdobné výsledky byly pozorovány v malé retrospektivní studii s deseti pacienty s Fabryho chorobou, kde také došlo ke vzestupu eGFR o 1,25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok.<sup>3</sup> Typický vstupní pokles eGFR po zahájení podávání dapagliflozinu u pacientů s chronickou renální insuficiencí nebyl u pacientů s Fabryho chorobou pozorován. V této studii však byla eGFR stanovena až po 12 měsících léčby.

Limitací této studie je jistě sledování pouze 16 pacientů s Fabryho chorobou a pouze 12měsíční doba sledování. Dále UACR/proteinurie a eGFR byly hodnoceny až po roce léčby. Dále budou analyzována i kardiovaskulární data (elektrokardiografie, echokardiografie) a v závěru je konstatováno, že pacienti budou sledováni minimálně dalších 24 měsíců.

Dapagliflozin podle výsledků této menší prospektivní studie poskytuje aditivní antiproteinurický vliv u pacientů s Fabryho chorobou léčených enzymatickou léčbou nebo migalastatem a inhibitory systému renin–angiotenzin–aldosteron.

### LITERATURA

1. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–1444.
2. Heerspink HJL, Inker LA, Tighiouart H, et al. Change in albuminuria and GFR slope as joint surrogate end points for kidney failure:

implications for Phase 2 clinical trials in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2023;34:955–968.

3. Okamoto H, Goto S, Fujita M, Fujii H. Renoprotective effects of SGLT2 inhibitors in patients with Fabry disease. *Mol Genet Metab Rep* 2025;45:101271.