Deintenzifikácia inzulínovej liečby – správna voľba?

MUDr. Radoslav Dobránsky
Diabetologická ambulancia, Procare Prešov

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu ako progresívne sa zhoršujúca choroba má svoj prirodzený priebeh. Do tohto priebehu sa snažíme vstupovať farmakologickými a režimovými opatreniami s úmyslom spomaliť ho. U pacientov začíname liečbu väčšinou perorálnou monoterapiou (prípadne dvojkombináciou), následne sa cez použitie kombinácií viacerých molekúl po rokoch liečby dostávame k inzulínovej terapii, veľmi často v jej intenzifikovanej forme. V každom okamihu priebehu diabetu je z pohľadu dlhodobej prognózy veľmi dôležitá spolupráca pacienta – dodržiavanie diéty, pohybového režimu, liečebného režimu, selfmonitoring glykémií a krvného tlaku. Hlavne pri intenzívnych inzulínových režimoch je táto spolupráca kľúčová, avšak existuje množstvo pacientov, ktorí z rôznych dôvodov nie sú schopní spolupracovať na požadovanej úrovni, či už je to ich nedostatočná motivovanosť, mnestické poruchy, vek, sociálna izolácia, komorbidity a ďalšie príčiny. Vývoj a dostupnosť nových liekov a ich kombinácií nám dnes umožňuje prehodnotiť vhodnosť intenzifikovanej inzulínovej liečby a zlepšiť stav pacienta zjednodušením liečby.



V nasledujúcich riadkoch je opísaná kazuistika pacientky, akých liečime v ambulanciách mnoho – dlhoročnej diabetičky, ktorá pravidelne absolvuje ambulantné kontroly, pravidelne užíva liečbu, teda je podľa svojho náhľadu „pod kontrolou“, avšak niekoľko rokov „odoláva“ inzulínovej liečbe a ani nerobí systematický selfmonitoring glykémií. K inzulínovej liečbe je donútená až život ohrozujúcou komplikáciou.

Kazuistika

V súčasnosti 76-ročná pacientka bola diagnostikovaná ako diabetes mellitus 2. typu v roku 1998, teda ako 53-ročná. Už vtedy bola liečená na artériovú hypertenziu a hyperlipidémiu. Od roku 1998 do roku 2007 bol diabetes kompenzovaný len diétou. Od roku 2007 do roku 2015 bola liečená orálnymi antidiabetikami (metformín, sitagliptín, gliklazid, glimepirid) v rôznych kombináciách v čase a postupne v maximálnych dávkach.

Kritickou udalosťou bola revaskularizácia srdca v roku 2008 – 3 x CABG LIMA to RIA, VSM to RCx a VSM to ACD – vtedy bola prechodne indikovaná intenzifikovaná inzulínová liečba. V prvých asi 15 rokoch trvania ochorenia sa HbA_{1c} pohyboval medzi 6,3 % a 8,4 % DDCT. V roku 2013 dochádza k progresii ochorenia, zhoršeniu metabolickej kompenzácie, HbA_{1c} je 10,4 a 10,2 %, avšak pre indikovanú inzulínovú liečbu sa nám pacientku nepodarilo získať.

Ďalšou kritickou udalosťou bola hospitalizácia na internej klinike pre diabetickú ketoacidózu, ktorú vyvolala kortikoterapia indikovaná pre parézu nervus facialis. Pacientka bola nastavená na intenzívny inzulínový režim (3 x glulizín + 1x NPH inzulín + metformín). Táto liečba bola zo strany pacientky akceptovaná, ale viac-menej trpená. Inzulín si síce aplikovala, avšak systematický monitoring glykémií nevykonávala, čiže používala inzulín vo fixných dávkach. Glykemická kompenzácia bola (hodnotené glykémiami a HbA_{1c} z ambulantných meraní) rôzna, obdobia dobrej a uspokojivej kompenzácie s HbA_{1c} 6,3 % až 7,3 % striedali obdobia zhoršenia s HbA_{1c} 7,7 % až 10,3 % DCCT. V roku 2019 mala pacientka ťažkú hypoglykémiu s poruchou vedomia, ošetrená RLP, následne sme redukovali dávky inzulínu. V tom istom roku podstúpila cholecystektómiu pre cholecystolitiázu.

V nasledujúcom roku 2020 bola pacientka dvakrát hospitalizovaná:

1. hospitalizácia – pre nestabilnú angínu pectoris (reSKG: LIMA to RIA funkčný, VSM to ACD a RCX – uzavreté, PCI + DES na RM 1 a perzistujúcu fibriláciu predsiení, konvertovanú na sínusový rytmus amiodaronom,
2. hospitalizácia: pre akútnu dekompenzáciu chronického srdcového zlyhania NYHA III v teréne závažnej hypochrómnej anémie v kombinácii s deficitom vitamínu B_{12}, kyseliny listovej, ďalej zistená dysfunkcia sinoatriálneho uzla, pasívny junkčný rytmus, presynkopy – sekundárne medikamentózne podmienené (pri užívaní amiodaronu v teréne hyperkaliémie pri renálnej nedostatočnosti z prerenálnych príčin). Stav sa zlepšil po komplexnej liečbe vrátane podania 4 transfúzií erytromasy.

Počas poslednej hospitalizácie mala pacientka výrazne redukované dávky inzulínu – celková denná dávka 28 jednotiek. Pri kontrole po hospitalizácii sme sa pre zlú kompenzáciu (glykémia nalačno 11,19 mmol/l a HbA_{1c} 10,3 %) vrátili k pôvodným dávkam inzulínu – celková denná dávka 48 jednotiek a pridali aj metformín 1 000 mg denne. Výsledkom bol pokles HbA_{1c} na 8,9 %, glykémia nalačno 11 mmol/l. Vzhľadom na postoj pacientky k selfmonitoringu, ťažkým komorbiditám a históriu ťažkej hypoglykémie sme ďalej inzulín nezvyšovali, ale zvolili deintenzifikáciu liečby *fixnou kombináciou iGlarLixi (glargín/lixisenatid)* + ponechali sme metformín v dávke 1 000 mg denne. Po úvodnej dávke 20 j. a postupnej titrácii na 38 j. došlo k subjektívnemu aj objektívnemu zlepšeniu. HbA_{1c} sa pri titrácii úvodne zvýšil na 9,2 % a po 6 mesiacoch deintenzifikácie poklesol na 7,6 %. V duchu obchodu „*niečo za niečo*“ bola pacientka povzbudená úspechom ochotná v spolupráci s vnučkou urobiť aj niekoľko glykemických profilov (napr. *7,8/8,6 – 7,1/6,5 – 8,7/9,3... 6,5/9,1 – 8,3,/11,5 – 7,7/10,3 mmol/l*), čo je možné považovať za úspech, aj keď po takom dlhom čase trvania choroby. Nespĺňa síce kritériá optimálnej kompenzácie, ale vzhľadom na trvanie diabetu a komorbidity možno túto kompenzáciu považovať za akceptovateľnú; hypoglykémie sa nevyskytli. A veľmi významným benefitom k tomu je zvýšenie kvality života – pacientka už nemusí „*každú chvíľu myslieť na inzulín*“.

Výber dopĺňajúcich vyšetrení

Echokardiogarfia: ľahko dilatované obe predsiene, komory bez dilatácie, LV nedilatovaná, remodelovaná, bez LVH, porucha kinetiky apikálnej časti septa, anteroseptálnej oblasti, ľahká hypokinéza aj inferoseptálnej oblasti, redukovaná globálna systolická funkcia – LV EF 40 %, diastolická dysfunkcia – pseudonormalizácia. Aortoskleróza. AoV v. s. trojcípa, fibrosklerotické zmeny cípov, chlopňa suficientná s hraničným systolickým gradientom. MAF, MI ľ. st, nezávažná, TVI str. st., 2 +, známky ľahkej pľúcnej hypertenzie v pokoji, sPAP do 50 mmHg, VCI nedilat., kolabuje > 50 %, perikard bez výpotku.

EKG: SR, SF – 79/min, EOS + 53°, R/S vo V3 – V4, PQ – 150ms, QRS – 86ms, QTc – 432 ms, naznačené kles. STD v II, III, aVF, V5 – V6, bez ektópie.

Holter EKG: Základný rytmus sínusový, priemerná fr. – 72/min, min. fr – 59/min pri sín. rytme počas spánku a max. fr. – 110/min – počas fyzickej záťaže.

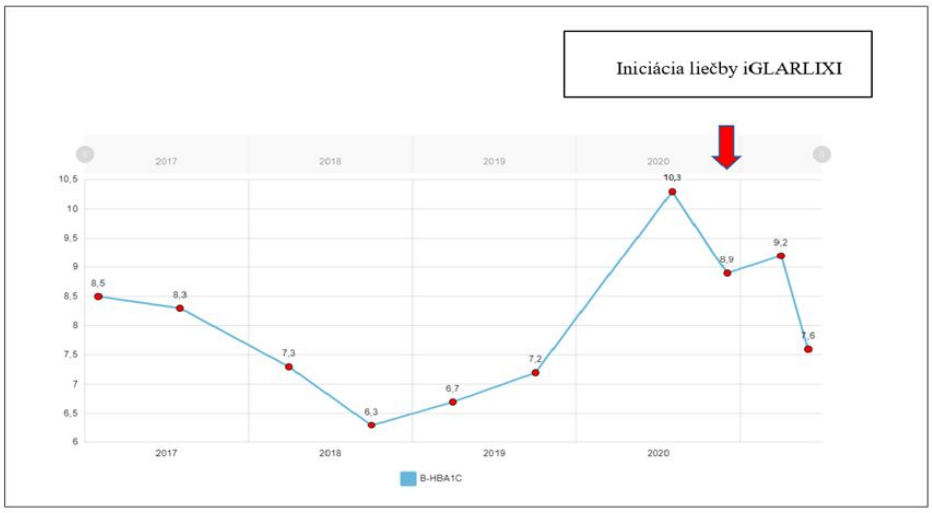
KES: nezaznamenané.

SVES: celkovo 36/24hod., izolované, bez paroxyzmov SVT/Afib/Aflu.

Signif. STD nezaznamenané, PQ inter. v norme, resp. hraničný pri bradykardii, bez SAB a AVB, bez významných RR pauz. Pacientka asymptomatická, bez ťažkostí počas celej doby monitoringu.

Očné vyšetrenie: Cataracta senilis corticonuclearis intumescens o. u. Bez známok diabetickej retinopatie.

Graf. č. 1: *Vývoj HbA_{1c} pred a po iniciácii liečby iGlarLixi*



Tab. č. 1: *Laboratórne vyšetrenia po 6. mesiacoch liečby iGlarLixi*

B-HbA$_{1c}$ (IFCC)	**59.6**	| |+|	**20.0-42.0**	**mmol/mol**
B-HbA$_{1c}$	7.60	| |+|	4.0-6.0	%
S-Vitamín D	44.92	| | |	-	nmol/l
S-Apolipoprotein A1	1.36	| *| |	0.76-2.14	g/l
S-NT-proBNP	294.00	| *| |	0.00-450.00	pg/ml
S-Apolipoprotein B	0.54	| *| |	0.46-1.42	g/l *2
S-TSH	0.507	| *| |	0.35-5.10	mIU/l
S-Glukóza	10.78	| |+|	3.30-5.59	mmol/l
S-Troponín I	56.4	| *| |	0.0-70.0	ng/l
VLDL cholesterol	0.77	| *| |	0.47-0.87	mmol/l
Index CHOL/HDL	2.75	| *| |	0.00-4.85	
Aterogénny index plazmy	0.11	| | |	-	*3
Index LDL/HDL	1.18	| *| |	0.00-3.30	
S-CRP	1.67	| *| |	0.00-5.00	mg/l
S-Močovina	6.95	| *| |	2.5-10.9	mmol/l
S-Kreatinín	67.92	| *| |	42.00-100.0	µmol/l
S-Kyselina močová	273.25	| *| |	135.0-370.0	µmol/l
S-Bilirubín celkový	6.56	| *| |	4.00-22.00	µmol/l
S-AST	0.29	| *| |	0.22-0.59	µkat/l
S-ALT	0.53	| *| |	0.13-0.72	µkat/l
S-GGT	0.41	| *| |	0.00-0.66	µkat/l
S-ALP	1.17	| *| |	0.68-2.15	µkat/l
S-Cholesterol	3.60	| *| |	3.20-5.00	mmol/l
S-HDL cholesterol	1.31	| *| |	1.20-2.20	mmol/l
S-LDL cholesterol	1.54	| *| |	1.00-3.00	mmol/l
S-Triacylglyceroly	1.70	| *| |	0.40-1.82	mmol/l
S-CK	1.14	| *| |	0.40-2.40	µkat/l
S-Sodík	142.00	| *| |	132.00-146.00	mmol/l
S-Draslík	4.20	| *| |	3.70-5.40	mmol/l
S-Chloridy	106.00	| *| |	97.00-111.00	mmol/l
S-Vápnik	2.33	| *| |	2.09-2.51	mmol/l
S-Fosfor	0.90	| *| |	0.65-1.61	mmol/l
S-Horčík	0.68	| *| |	0.63-1.07	mmol/l
Leukocyty [WBC]	7.83	| *| |	3.80-10.70	10^9/l
Erytrocyty [RBC]	4.18	| *| |	3.83-5.22	10^12/l
Hemoglobín [HGB]	123.00	| *| |	120.00-155.00	g/l
Hematokrit [HCT]	0.39	| *| |	0.36-0.46	pomer
Stred.obj.RBC [MCV]	92.60	| *| |	82.00-98.00	fL
Stred.hmot.HGB v RBC [MCH]	29.40	| *| |	27.00-33.00	pg
Stred.farebná konc. HGBv RBC [MCHC]	318.0	| -| |	320.0-370.0	g/l
Šírka distr. RBC [RDW]	13.40	| *| |	11.60-15.10	%
Trombocyty [PLT]	250.0	| *| |	140.0-420.0	10^9/l
Stredný objem PLT [MPV]	11.80	| |+|	7.10-11.50	fL
Šírka distr. PLT [PDW]	16.30	| *| |	9.0-17.0	fL
Neutrofily [NE]	52.50	| *| |	35.0-74.0	%
Lymfocyty [LY]	36.30	| *| |	15.5-50.0	%
Eozinofily [EO]	3.40	| *| |	0.00-5.00	%
Monocyty [MO]	7.70	| *| |	2.0-11.0	%
Bazofily [BA]	0.10	| *| |	0.00-1.50	%
Neutrofily abs.počet	4.11	| *| |	1.70-6.90	10^9/l
Lymfocyty abs.počet	2.84	| *| |	1.00-3.60	10^9/l
Eozinofily abs.počet	0.27	| *| |	0.0-0.43	10^9/l
Monocyty abs.počet	0.60	| *| |	0.10-0.80	10^9/l
Bazofily abs.počet	0.01	| *| |	0.00-0.10	10^9/l

Aktuálna terapia

IGlarLixi 36 j s. c. ráno, metformín 850 mg 1 – 0 – 1, nebivolol 5 mg ½ – 0 – 0, clopidogrel 75 mg 0 – 1 – 0, furosemid 40 mg ½ – 0 – 0, spironolaktón 25 mg 1 – 0 – 0, amlodipín 10 mg 1 – 0 – 0, atorvastatín 80 mg 0 – 0 – 1, urapidil 60 mg 1 – 0 – 0, D-vitamín 2 000 IU denne.

Diskusia

V súlade s aktuálnymi odporúčaniami pre liečbu diabetes mellitus 2. typu [1] by mal pacient s diagnostikovaným kardiovaskulárnym ochorením mať v liečbe jednu z dvoch nasledujúcich molekúl: SGLT2 inhibítor alebo agonistu GLP-1 receptorov. Pacientka by pravdepodobne profitovala z pridania molekuly z oboch skupín. Evidencia je pre použitie agonistov GLP-1 receptorov u pacientov s aterosklerotickým cievnym postihnutím (popisovaná pacientka je po CABG) a dôkazy sú aj pre použitie SGLT2 inhibície u pacientov s chronickým zlyhaním srdca (pacientka po akútnom srdcovom zlyhaní a s redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory 40 %). V tomto konkrétnom prípade sme sa rozhodli pre fixnú kombináciu iGlarLixi z dvoch dôvodov. Prvým bola snaha zjednodušiť pacientke liečbu – redukovať počet denných

injekcií a znížiť riziko hypoglykémie.[2,3] Druhým bola skutočnosť, že pacientka mala v čase úpravy liečby BMI 24,5 kg/m² a vtedy platné indikačné obmedzenie pre použitie SGLT2 inhibítorov na Slovensku malo dolnú hranicu BMI 28,0 kg/m². Perspektívou je u tohto typu pacientov kombinácia agonistov GLP-1 receptorov a SGLT2 inhibítorov, avšak široké využitie tejto liečby bude vyžadovať dôkazy z ďalších klinických štúdií, ako aj ich implementáciu do národných terapeutických protokolov (aj s prihliadnutím na farmakoekonomický aspekt).

Záver

Uvedený prípad ukazuje, že použitie fixnej kombinácie obsahujúcej okrem bazálneho inzulínu aj agonistu GLP-1 receptorov – v tomto prípade lixisenatidu – môže dávať zmysel aj u pacientov po desaťročiach trvania diabetu, aplikujúcich viacnásobné denné dávky inzulínu, u pacientov s normálnym BMI, teda s teoreticky uvažovanou nižšou inzulínovou rezervou, u seniorov, pre ktorých sa zjednodušenie liečby, s ktorou nie sú vnútorne vyrovnaní, môže stať impulzom k optimistickejšiemu pohľadu na život.

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 (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018; 41(12): 2669–2701. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.2337/dci18–0033>.*
2. *Haluzík M, Flekač M, Lengyel C, et al. Expert opinion on the therapeutic use of the fixed-ratio combination of insulin glargine 100 U/mL and lixisenatide: a central/eastern european perspective. Diabetes Ther 2020;11(4):1029–43.*
3. *Tabák AG, Anderson J, Aschner P, et al. Efficacy and safety of iGlarLixi, fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide, compared with basal-bolus regimen in patients with type 2 diabetes*

Kazuistika je prípadom z reálnej klinickej praxe. Odpoveď na liečbu sa môže u konkrétneho pacienta líšiť.