

Efekt liečby fixnou kombináciou bazálneho inzulínu a GLP-1 receptorového agonistu

MUDr. Silvia Ložiová

Diabetologická ambulancia, Galanta

Abstrakt

Kazuistika opisuje priebeh liečby 60-ročnej ženy s 10-ročným trvaním diabetu 2. typu, s vysokým kardiovaskulárnym rizikom, s dlhotrvajúcou nedostatočnou metabolickou kompenzáciou a nedostatočnou compliance k doterajšej liečbe. Po zmene bazálneho inzulínu na fixnú kombináciu iGlarLixi pacientka dosiahla optimálnu metabolickú kompenzáciu a výrazne zmenila postoj k svojmu ochoreniu.



Úvod

V rokoch 2018 – 2020 došlo k významným zmenám v odporúčaníach medzinárodných odborných spoločností pre manažment hyperglykémie pri diabetes mellitus (DM) 2. typu. Odporúčania poskytujú dôkazy na pomoc lekárom pri zvažovaní určitých diagnostických alebo terapeutických postupov. Autori v úvode zdôraznili, že je dôležitý personalizovaný prístup k liečbe pacienta a jeho aktívne zapojenie do liečby. Medzi základné opatrenia nepatrí iba snaha o čo najlepšiu kompenzáciu glykémie, rovnaký dôraz sa kladie aj na liečbu sprievodných ochorení, ako je artériová hypertenzia, dyslipidémia alebo obezita.

Pri výbere antidiabetickej liečby by sme mali brať do úvahy životný štýl pacienta, prítomné komorbidity, vek, bazálnu hladinu HbA_{1c}, telesnú hmotnosť a tiež socioekonomický kontext. Medzi významné zmeny patrí potreba liečby vysokorizikových pacientov s pomocou agonistov receptora pre glukagónu podobný peptid 1 (GLP-1 RA). Liečba touto skupinou farmák by mala byť zvažovaná v kombinácii metformínom nielen u pacientov s prítomným kardiovaskulárnym ochorením, ale aj u pacientov s vysokým rizikom jeho rozvoja (pacienti vo veku ≥ 55 rokov alebo starší s $> 50\%$ stenózou koronárnej, karotickej tepny alebo artérie dolnej končatiny, hypertrofiou ľavej komory, eGFR < 60 ml/min alebo albuminúriou). Liečba GLP-1-analógmi vykazuje viaceré multiorgánové benefity. Dôvodom uprednostnenia tejto skupiny liekov je účinnosť (celkové ovplyvnenie glukózovej triády), vplyv na hmotnosť (zníženie), bezpečnosť (nízke riziko hypoglykémie, nízky výskyt nežiaducich účinkov), potenciálne priaznivé kardiovaskulárne účinky (vplyv na

krvný tlak, lipidy, markery kardiovaskulárneho rizika).

Popis prípadu

Ide o 60-ročnú pacientku, ktorá mala DM 2. typu diagnostikovaný pomocou oGTT v roku 2010. Vstupné hodnoty pri zaradení do dispenzárnej starostlivosti oGTT: I-6,3 II-13,0 III-11,3 mmol/l, urea 4,22 mmol/l, kreatinín 51,0 µmol/l, kys. močová 510 µmol/l, AST 0,56 µkat/l, ALT 0,81 µkat/l, GMT 0,91 µkat/l, ALP 1,21 µkat/l, T-chol 4,64 mmol/l, HDL 0,96 mmol/l, LDL 2,63 mmol/l, TG 2,31 mmol/l, GF 1,84 ml/s.

RA: jej matka mala DM liečený inzulínom s rozvinutými makro- i mikrovaskulárnymi komplikáciami, staršia sestra má DM, užíva orálne antidiabetiká.

OA: pacientka sa liečila na arteriálnu hypertenziu, steatózu pečene, užívala dvojkombináciu antihypertenzív, statín a silymarín.

TK 130/80 mmHg, výška 150 cm, tel. hmotnosť 100 kg, BMI 40 kg/m², varixy dolných končatín, ostatný fyzikálny nález

v norme, bez známk diabetickej polyneuropatie, očné pozadie bez diabetických zmien, prítomné sklerotické zmeny na retinálnych artériách 1. stupňa.

Priebeh a doterajšia liečba DM 2. typu

U pacientky bola hneď pri druhej ambulantnej kontrole začatá liečba metformínom v počiatočnej dávke 500 mg z dôvodu predchádzania prípadným gastrointestinálnym ťažkostiam. Vzhľadom na to, že pacientka nedosahovala optimálnu metabolickú kompenzáciu, dávkovanie metformínu sa postupne zvyšovalo až do submaximálnej dávky 2 500 mg. Pri uvedenej liečbe pacientka podľa hodnôt HbA_{1c} kompenzovaná optimálne do 6/2013. Vtedy zhoršenie hodnôt glykémii nalačno i postprandiálne, HbA_{1c} podľa štandardu DCCT bolo 8,0 %, k liečbe preto pridaný sitagliptín. Pri kombinácii DPP-4 inhibítora a metformínu sa hodnoty HbA_{1c} pohybovali od 7,1 do 7,4 % DCCT.

V 5/2017 pacientka prekonala non STEMI infarkt zadnej steny myokardu a bol implantovaný DES stent. Tiež bola pomocou EMG diagnostikovaná senzitivno-motorická diabetická polyneuropatia. Dochádza k zhoršeniu metabolickej kompenzácie, HbA_{1c} sa zvyšuje až na 9,4 % DCCT. Pacientka striktne odmieta každú formu injekčnej terapie, trvá na podávaní OAD, k liečbe preto pridaný gliklazid MR a dávka postupne zvyšovaná až do 120 mg za deň. Zlepšená metabolická kompenzácia, pacientka liečbu dobre tolerovala bez hypoglykémii, ale s prírastkom na hmotnosti o 2,5 kg (telesná hmotnosť 102,5 kg).

V 6/2019 výrazné zhoršenie metabolickej kompenzácie, HbA_{1c} sa zvýšilo až na 9,5 % DCCT. Glykémie nalačno sa zvýšili na 7,9 – 9,4 mmol/l a postprandiálne až na 11,4 – 17,1 mmol/l. Pri dekompenzácií DM sa u pacientky zvýraznili prejavy diabetickej polyneuropatie, sťažovala sa na bolesti dolných končatín. Bola indikovaná liečba kyselinou tiooktovou. Pre zhoršenie subjektívnych ťažkostí už pacientka súhlasila s injekčnou liečbou. Vzhľadom na výrazné zhoršenie aj prítomné subjektívne prejavy dekompenzovaného diabetu sme sa rozhodli pre vynechanie sitagliptínu a pridanie bazálneho inzulínu glargínu 100 U/ml pri ponechaní medikácie metformín 2 500 mg a gliklazid MR 120 mg. Postupne titrovaná dávka inzulínu až na 32 IU. Ani pri uvedenej liečbe pacientka nedosiahla svoj personalizovaný cieľ HbA_{1c}, jej telesná hmotnosť sa zvýšila na 104 kg.

Počas 2/2020 sme sa rozhodli pre zmenu terapie, bazálny inzulín bol nahradený fixnou kombináciou glargínu 100 U/ml a lixisenatidu v predplnenom pere 100/50 µg. Preparát sulfonylurey gliklazid MR bol z liečby vynechaný. Pacientka so zmenou liečby súhlasila pre jednoduchosť aplikácie a preto, že sa nezvyšoval počet injekcií a nezmenila sa aplikačná forma.

Výsledky pacientky pred začatím liečbou iGlarLixi: FPG 8,6, mmol/l, PPG 16,1 mmol/l, tel. hmotnosť 104 kg, HbA_{1c} 9,1 % DCCT. Pacientka liečbu dobre tolerovala, podávala si 34 IU iGlarLixi pred večerou. Po 6

mesiacoch liečby nastalo zlepšenie kompenzácie, splnila kritériá pre indikačné obmedzenie, glykozylovaný hemoglobín sa znížil na 8,5 % DCCT. Pacientka udávala, že sa cíti lepšie, jej pocity hladu sa zmiernili, čo jej umožnilo dôslednejšie dodržiavať diétne opatrenia. Počas liečby bez hypoglykémii a iných nežiaducich účinkov. Pod vplyvom zmeny liečby a z dôvodu ústupu zvýšenej chuti do jedla zmenila postoj k svojmu ochoreniu. Zamerala sa dôsledne na dodržiavanie režimových a diétnych opatrení a postupne redukuje hmotnosť. Na ďalšej kontrole v 10/2020 má hodnoty FPG 5,2 mmol/l a PPG 8,1 mmol/l, HbA_{1c} 7,1 % DCCT, TK 120/70 mmHg, pulz 70/min, telesná hmotnosť 95 kg (- 9 kg). Ostatné laboratórne výsledky: urea 4,22 mmol/l, kreatinín 57,2 μmol/l, kyselina močová 301 μmol/l, AST 0,99 μkat/l, ALT 1,42 μkat/l, GMT 1,37 μkat/l, T-chol 4,29 mmol/l, HDL-cholesterol 0,98 mmol/l, TG 0,82 mmol/l, GF 1,55 ml/s.

Pacientka je veľmi spokojná s priebehom liečby a udáva, že zmena inzulínu na fixnú kombináciu iGlarLixi jej pomohla zmeniť postoj k svojej chorobe. Lepšie výsledky a hlavne úbytok hmotnosti ju motivovali k dôslednejšiemu dodržiavaniu diéty. Úbytok hmotnosti ju ďalej motivoval k vyššej pohybovej aktivite, čo viedlo k celkovému úbytku hmotnosti o 9 kg a k zlepšeniu HbA_{1c} až o 2 %. Počas celej liečby nebola potrebná hospitalizácia ani z metabolických, ani z kardiovaskulárnych príčin a nevyskytli sa hypoglykémie.

Diskusia

Fixná kombinácia glargín 100 U/ml a lixisenatid je indikovaná na liečbu dospelých s nedostatočne kontrolovaným diabetes mellitus 2. typu s cieľom zlepšiť glykemickú kontrolu ako doplnok k diéte a cvičeniu, v kombinácii s metformínom. Je k dispozícii v dvoch perách, žlté pero má obsah iGlarLixi 100 jednotiek/ml a 50 μg lixisenatidu (pre dávky 10 – 40 jednotiek), zelené pero má 100 jednotiek/ml a 33 μg lixisenatidu (pre dávky 30 – 60 jednotiek). Dávka lieku sa musí upraviť individuálne na základe klinickej odpovede a titruje sa podľa toho, koľko inzulínu pacient potrebuje. Dávka lixisenatidu sa zvyšuje alebo znižuje spolu s dávkou inzulínu glargín a taktiež závisí od pera, ktoré sa použije. Výber z dvoch rôznych druhov predplnených pier nám umožňuje individualizovať dávku lieku a pomer inzulínu a GLP-1 agonistu.

Diabetológia patrí medzi dynamicky sa vyvíjajúce medicínske odbory. Exponenciálny rast vedeckých poznatkov, zavádzanie nových molekúl do bežnej každodennej praxe, novej techniky zvyšuje neustále nároky na rozhodovacie procesy lekára. Počet pacientov s DM 2. typu každoročne narastá. Ide o progresívne ochorenie s typickou tvorbou orgánovo špecifických i nešpecifických komplikácií. Pacientov s DM 2. typu najviac ohrozujú kardiovaskulárne ochorenia. Zlepšením metabolickej kompenzácie a výberom správnej liečby vieme ovplyvniť nielen kvalitu života, ale aj znížiť kardiovaskulárnu mortalitu i morbiditu.

Záver

Zmenil sa vzťah k chorému. Dôraz sa kladie na prístup zameraný na pacienta, definujú sa problémy personalizovanej medicíny. Diabetológ v klinickej praxi sa môže opierať o vlastnú skúsenosť, skúsenosť svojich kolegov, o odbornú literatúru a elektronické informačné zdroje, odporúčania medzinárodných a slovenských odborných spoločností. Všetky odporúčania zdôrazňujú personalizovaný prístup zameraný na pacienta. Základom úspechu je individualizácia liečby. Pri voľbe konkrétneho antidiabetika, resp. liekovej skupiny pre pacienta je dôležité zvažovanie sprievodných ochorení, potrieb, preferencií a jeho tolerancie. Cieľom liečby má byť nielen zlepšenie metabolickej kompenzácie, ale hlavne zníženie kardiovaskulárneho rizika pacienta. Uvedenou kazuistikou som sa snažila poukázať na to, že technicky veľmi jednoduchá zmena liečby môže viesť k výraznému zlepšeniu metabolickej kompenzácie a môže pozitívne motivovať pacientku na zlepšenie spolupráce a zmenu postoja k ochoreniu.

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. *Diabetologia* 2018; 61(12): 2461–2498. Dostupné z DOI: . Erratum in Correction to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).

[Diabetologia 2019].

2. *Martinka M, Uličiansky V, Mokáň M et al. Konsenzuálne terapeutické odporúčanie Slovenskej diabetologickej spoločnosti pre diabetes mellitus 2. typu. Forum Diab 2018; 7(1): 47-68.*
3. *Schroner Z, Uličiansky V. Multiorgánové benefity GLP-1 analógov. Interná Med 2015; 15(4): 175-177.*
4. *SPC Suliqua: www.sukl.sk 22. 2. 2021.*

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