

Môže byť fixná kombinácia inzulínu a GLP-1 agonistu iGlarLixi alternatívou k premixovaným inzulínom?

Odborná redakcia DIA News

Premixované inzulíny predstavujú jednu z alternatív vo farmakologickej liečbe diabetu 2. typu.

Môžu byť vhodnou voľbou pre pacientov s predvídateľným a stabilným životným štýlom bez intermitentných fyzických aktivít. Preferenciu premixovaných inzulínov v porovnaní s bazálnym inzulínom je možné zvážiť aj pri nedostatočnej kontrole postprandiálnej glykémie. Taktiež môžu byť liekom voľby pre pacientov, ktorí odmietajú komplexnejšie liečebné postupy, viac aplikácií inzulínu počas dňa (bazál-bolus režim) a/alebo častejšie monitorovanie glykémie. Nevýhodou ich použitia je napríklad znížená možnosť titrácie dávky pacientom a prispôbenie dávky inzulínu danej situácii (Kvapil, 2013; Wu et al., 2015).

Premixované inzulíny v porovnaní s bazálnym inzulínom môžu zlepšiť hodnoty glykozylovaného hemoglobínu HbA_{1c}, ale zároveň sa spájajú s vyšším rizikom hypoglykémie, nárastom hmotnosti a potrebou častejšej aplikácie inzulínu (Gomez-Peralta et al., 2021).



Účinnosť premixovaných inzulínov z hľadiska možnosti dosiahnuť požadované hodnoty glykémie v podmienkach reálnej klinickej praxe hodnotila analýza z Veľkej Británie. Do analýzy bolo zahrnutých 974 pacientov s diabetom 2. typu (priemerný vek 62 rokov, 52 % z nich malo body mass index (BMI) > 30 kg/m², priemerná hodnota HbA_{1c} 11,3 %). Hodnotený parameter predstavovala pravdepodobnosť dosiahnutia cieľových hodnôt a výskyt hodnôt HbA_{1c} < 7,5 % a zníženie hodnôt HbA_{1c} o ≥ 1 % alebo 2 % v časovom intervale 24 mesiacov od nastavenia na liečbu premixovanými inzulínmi.

Pravdepodobnosť dosiahnuť cieľovú hodnotu HbA_{1c} < 7,5 % bola najvyššia 3 - 6 mesiacov od začatia liečby (18,2 %). Kumulatívna pravdepodobnosť dosiahnutia už spomenutej cieľovej hodnoty dosiahla plató 15 - 24 mesiacov od začatia liečby (15,7 - 16,0 %). Možnosť ďalšieho zníženia hodnôt HbA_{1c} po 6 mesiacoch bola malá, aj keď zníženie hodnôt HbA_{1c} sa udržalo až do 24. mesiaca. **Autori analýzy konštatovali, že pravdepodobnosť dosiahnuť stanovené ciele kontroly glykémie u pacientov s hodnotami HbA_{1c} ≥ 9 % je malá. Zároveň pokračovanie liečby po 12 mesiacoch od nastavenia znamená len malý klinický prínos pre pacienta (Jude et al., 2021).**

Uvedenie fixnej kombinácie bazálneho inzulínového analógu a GLP-1 receptorového agonistu do klinickej praxe môže ponúknuť jednu z alternatív k premixovaným inzulínom v liečbe diabetu 2. typu (Gomez-Peralta et al., 2021). Podľa odhadu expertov môže byť fixná kombinácia

bazálneho inzulínu (BI) + GLP-1 receptorového agonistu (GLP-1 RA) vhodnou alternatívou pre väčšinu pacientov s DM 2 (~80 %) (Deeks, 2019; Perreault et al., 2019).

K predstaviteľom tejto novej skupiny hypolipidémik patrí fixná kombinácia bazálneho inzulínového analógu glargínu a krátkodobo účinkujúceho GLP-1 receptorového agonistu lixisenatidu (iGlarLixi). Glargín zlepšuje glykémiu nalačno a lixisenatid postprandiálnu glykémiu. Autori zvlášť podčiarkujú význam krátkodobo pôsobiacich agonistov v manažmente postprandiálnej glykémie (Aroda et al., 2016).

Použitie fixnej kombinácie bazálneho inzulínu + GLP-1 receptorového agonistu môže byť vhodnou alternatívou pre pacientov, ktorí preferujú menej komplexné inzulínové režimy. Výhodou fixnej kombinácie je možnosť podania 1 x denne, časová flexibilita podávania (v priebehu jednej hodiny pred akýmkoľvek jedlom) a menšia potreba monitorovania glykémie v porovnaní s inzulínovými režimami, ktoré kombinujú prandiálny a bazálny inzulín. Uvedené skutočnosti môžu viesť k zlepšeniu kvality života pacienta s diabetom 2. typu a zlepšeniu adherencie k liečbe (Blonde et al., 2019; Deeks, 2019; Home et al., 2020).

Niektorí autori poukazujú aj na **pozitívnu skutočnosť, že pacienti, ktorí prechádzajú z liečby bazálnym inzulínovým analógom na fixnú kombináciu, pokračujú v liečbe s už im známym inzulínovým perom**, čo môže taktiež prispievať k zvýšeniu adherencie k liečbe (Perreault et al., 2019).

Adherencia pacientov k liečbe hypoglykemikami je vo všeobecnosti veľmi nízka. Často nedosahuje ani 80 %, čo sa pokladá za „zlatý“ štandard v hodnotení adherencie (Giorgino et al., 2018 & 2020).

Klinické štúdie tiež ukázali, že účinok iGlarLixi nie je ovplyvnený vekom pacienta a trvaním diabetu, BMI, východiskovými hodnotami HbA_{1c}, ani pohlavím (Frias et al., 2019; Giorgino et al., 2020). **Fixná kombinácia iGlarLixi taktiež účinne znižuje variabilitu glykémie, čo môže byť problémom u niektorých pacientov s DM 2 (Aronson et al., 2019). Podobne iGlarLixi predstavuje efektívne riešenie kontroly glykémie bez ohľadu na trvanie diabetu 2. typu a hodnoty C-peptidu nalačno, ktorý je markerom miery funkčnosti B-buniek pankreasu. Tým sa odlišuje od iných antidiabetík s účinkom založeným na stimulácii B-buniek, ktorých účinnosť môže klesať s dĺžkou trvania ochorenia.** Uvedený poznatok je v súlade s dnešným poznaním, že hodnoty C-peptidu negatívne korelujú s trvaním ochorenia (Del Prato et al., 2020).

Vzhľadom na nedostatok klinických štúdií, ktoré priamo porovnávajú (angl. *head to head studies*) iGlarLixi a premixované inzulíny, vodidlom pre klinickú prax môže byť v prípade fixnej kombinácie inzulín glargín 100 U/mL a GLP-1 agonistu lixisenatidu výsledky bayesovskej sieťovej analýzy 8 randomizovaných klinických štúdií s celkovým počtom 3 538 pacientov s diabetom 2. typu (priemerný vek 51,9 – 61,6 roka), ktoré trvali 24 – 30 týždňov (Home et al., 2020).

Hodnoteným parametrom boli dosiahnuté hodnoty HbA_{1c}. Referenčnými hodnotami pre porovnanie boli výsledky u pacientov, ktorí pri liečbe bazálnym inzulínom s alebo bez perorálnej liečby nedosahovali cieľové hodnoty HbA_{1c} < 7,0 %. Závěry analýzy ukázali, že **iGlarLixi znižuje štatisticky signifikantne viac hodnoty HbA_{1c} v porovnaní s premixovanými inzulínmi o 0,5 % percentuálneho bodu** (95 % CI, -0,93; -0,06) s 98 % pravdepodobnosťou (Home et al., 2020).

Pri hodnotení bezpečnostného profilu iGlarLixi v porovnaní s premixovanými inzulínmi bol zistený nižší výskyt potvrdených a zdokumentovaných hypoglykémii s mierou pravdepodobnosti 85 % a 93 %, rovnako aj nižší prírastok hmotnosti -2,2 kg (95 % CI, -4,6; -0,1 kg) s 98 % pravdepodobnosťou, že výsledok je správny (Home et al., 2020).

Autori analýzy na záver konštatujú, že fixná kombinácia iGlarLixi predstavuje klinicky významnú voľbu u diabetikov 2. typu, ktorí sú nedostatočne kontrolovaní pri liečbe s bazálnym inzulínom a môže viesť k zlepšeniu kvality života a celkovej adherencie k liečbe (Home et al.,

2020).

Literatúra

1. Aroda, V.R. et al. (2016): *Diabetes Care*, 39, 1972-1980
2. Aronson, R. et al. (2019): *Diabetes Obes. Metab.*, 21, 726-731
3. Blonde, L. et al. (2019): *Curr. Med. Res. Opin.*, 35, 793-804
4. Deeks, E. (2019): *Drugs Ther. Perspect.*, 35, 470-480
5. Del Prato, S. et al. (2020): *Diabetes Obes. Metab.*, 22, 1567-1576
6. Frias, J.P. et al. (2019): *Diabetes Ther.*, 10, 21-33
7. Giorgino, F. et al. (2018): *Patient Prefer. Adher.*, 12, 707-719
8. Giorgino, F. et al. (2020): *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 170, 108478
9. Gomez-Peralta, F. et al. (2021): *Diabetes Obes. Metab.*, doi: 10.1111/dom.14365
10. Home, P. et al. (2020): *Diabetes Obes. Metab.*, 22, 2179-2188
11. Jude, E.B. et al. (2021): *Diabetes Obes. Metab.*, 23, 929-937
12. Kvapil, M. (2013): *Remedia*, 23, 345-353
13. Perreault, L. et al. (2019): *Adv. Ther.*, 36, 265-277
14. Wu, T. et al. (2015): *Diabetes Ther.*, 6, 273-287