

Pridanie inzulínu glargín k liečbe perorálnymi antidiabetikami môže znížiť ich počet so zachovaním kontroly glykémie

Odborná redakcia DIA News

Diabetes mellitus 2. typu je progresívne ochorenie, preto je možné u väčšiny pacientov s monoterapiou založenou na rôznych perorálnych antidiabetikách (PAD) dosiahnuť požadované ciele kontroly glykémie len na relatívne obmedzené obdobie. Postupne sa pridávajú ďalšie perorálne antidiabetiká s rôznym (komplementárnym) mechanizmom účinku (DeFronzo et al., 2013). *American Diabetes Association* (ADA) odporúča zvážiť namiesto sekvenčného pridávania PAD kombinovanú liečbu už pri diagnostikovaní ochorenia s cieľom rýchleho upravenia glykémie, najmä ak hodnoty glykozylovaného hemoglobínu HbA_{1c} sú 1,5 - 2 % nad stanovenými cieľmi. Rovnako aj pri snahe o dlhodobú kontrolu glykémie treba zvážiť možnosti kombinácie hypoglykemík (ADA, 2021).



Odporúčania ADA pre liečbu diabetu z tohto roku navrhujú zvážiť začatie liečby s inzulínom u diabetikov 2. typu, ak platí aspoň jedna z uvedených podmienok:

1. preukázateľne prebiehajúce katabolické procesy v organizme (pokles hmotnosti),
2. prítomnosť symptómov hyperglykémie,
3. hodnoty HbA_{1c} > 10 %,
4. hodnoty glykémie $\geq 16,7$ mmol/l (ADA, 2021).

Podľa spomenutých odporúčaní predstavuje pridanie bazálneho inzulínu k PAD najvhodnejšiu formu iniciácie liečby inzulínom. Pri nedosahovaní cieľov kontroly glykémie treba zvážiť komplexnejšie režimy, napr. kombináciu bazálneho inzulínového analógu + GLP-1 receptorového agonistu alebo prandiálneho inzulínu (ADA, 2021).

Vzhľadom na komplexnosť ochorenia diabetes 2. typu je nutné u väčšiny pacientov použitie ďalšej farmakologickej liečby, napr. antihypertenzív a hypolipidémik. **Polypragmázia môže však zvyšovať riziko nežiaducich účinkov v dôsledku vzájomnej liekovej interakcie. Uvedená skutočnosť môže mať za následok zníženú adhérenciu k liečbe, suboptimálnu kontrolu glykémie a zvýšené náklady na liečbu. Obzvlášť ohrozená je skupina seniorov. Okrem už spomenutých negatívnych dôsledkov polypragmázie sa v tejto vekovej skupine taktiež zvyšuje riziko pádov, zmätenosti a nesprávneho užívania liekov. Jedným z riešení môže byť zníženie počtu užívaných liekov, samozrejme, nie na úkor zhoršenia kvality liečby diabetu a pridružených ochorení** (Wojtczak et al., 2017; Dailey et al., 2018). Uvedené skutočnosti sa odrážajú v odporúčaniach ADA 2021, ktoré sa osobitne venujú aj liečbe seniorov. **Ak pacienti dosahujú svoje individuálne cieľové hodnoty kontroly glykémie, odporúča sa u nich zvážiť možnosti zjednodušenia liečby vrátane zníženia polypragmázie** (ADA, 2021a).

Zvlášť dôležitou úlohou je **zvýšenie adhérencie pacientov k liečbe hypoglykemikami, ktorá je vo všeobecnosti veľmi nízka**. Často nedosahuje ani 80 %, čo sa pokladá za „zlatý“ štandard v hodnotení adhérencie (Giorgino et al., 2018 & 2020).

Retrospektívna štúdia na vzorke 5 489 pacientov s diabetom 2. typu ukázala, že pridanie bazálneho inzulínu u pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie na liečbe s dvoma PAD predstavuje prínos v porovnaní s pridaním tretieho PAD alebo GLP-1 analógu. Pred zaradením do štúdie boli pacienti liečení minimálne 6 mesiacov kombináciou dvoch PAD – metformín, deriváty sulfonylurey, inhibítory dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP4), tiazolidíndióny, meglitinidy alebo inhibítory alfa-glukozidázy. Tretie pridané hypoglykemikum mohlo byť tretie PAD (najčastejšie tiazolidíndióny alebo DPP4-inhibítory), GLP-1 analóg (len exenatid) a inzulín (dominantne bazálne inzulínové analógy). Priemerný vek účastníkov štúdie sa pohyboval okolo 55 rokov a dĺžka sledovania 2 roky. **Použité údaje sú z reálnej klinickej praxe podľa U.S. national managed care database (IMPACT)** (Levin et al., 2014).

V skupine liečenej 2 PAD + inzulín v časovom intervale do 2 rokov od začatia liečby tretím hypoglykemikom došlo k priemernému zníženiu HbA_{1c} oproti východiskovým hodnotám o - 0,88 %, v skupine 2 PAD + GLP-1 analóg o - 0,33 % a v skupine 3 PAD o - 0,64 %. Ak boli pacienti liečení inzulínom 2 roky, potom došlo k priemernému zníženiu HbA_{1c} oproti východiskovým hodnotám o - 0,99 %. **Celkovo 4 z 5 pacientov po pridaní tretieho PAD už k existujúcim dvom napriek komplementárnemu účinku nedosiahli požadované ciele kontroly glykémie.** Uvedené zistenie je v súlade s literatúrou. **Pacienti s hodnotami HbA_{1c} > 8,5 % alebo > 9 % pri použití neinzulínovej trojkombinácie hypoglykemík majú len veľmi malú pravdepodobnosť, že dosiahnu stanovené cieľové hodnoty kontroly glykémie** (Levin et al., 2014).

Počas sledovaného obdobia došlo v skupine liečenej 2 PAD + inzulín k zníženiu nákladov na celkovú zdravotnú starostlivosť, a to hlavne z dôvodu poklesu nákladov na ambulantnú liečbu. V ostatných dvoch skupinách došlo naopak k navýšeniu uvedených nákladov. **Štúdia ukázala, že použitie trojkombinácie PAD nemusí z dlhodobého hľadiska priniesť úsporu nákladov** (Levin et al., 2014).

Zaujímavé výsledky priniesla analýza kombinovaných výsledkov z klinickej štúdie *EDITION 3* (872 pacientov) a *Clinformatics* databázy (6 430 pacientov), ktorá prináša údaje z reálnej klinickej praxe. Štúdia *EDITION 3* porovnávala účinnosť a bezpečnosť bazálneho inzulínového analógu 2. generácie glargín 300 U/ml (Gla-300, 435 pacientov) s bazálnym inzulínovým analógom 1. generácie glargín 100 U/ml (Gla-100, 437 pacientov) u pacientov s diabetom 2. typu doteraz neliečených inzulínom s nedostatočnou kontrolou glykémie pri liečbe len PAD. Detaily štúdie sú popísané v literatúre (Bolli et al., 2015). Databáza *Clinformatics* (USA) bola vybraná z dôvodu možnosti porovnať vplyv pridania inzulínu Gla-300 alebo Gla-100 k liečbe s PAD v podmienkach reálnej klinickej praxe (Dailey et al., 2018).

Celkovo 70 % pacientov zaradených do štúdie *EDITION 3* bolo liečených ≥ 2 PAD (kombinácia 2 – 5 rôznych PAD). Užívané PAD patrili do rôznych liekových skupín – deriváty sulfonylurey, tiazolidíndióny,

DPP4 inhibítory, biguanidy alebo inhibítory alfa-glukozidázy. V každej liekovej skupine došlo k zníženiu počtu užívaných PAD po pridaní inzulínu glargín. V 6. mesiaci trvania štúdie 77 % pacientov liečených Gla-300 a rovnako aj 77 % pacientov liečených Gla-100 užívalo ≤ 1 PAD. **U pacientov liečených Gla-300 došlo k najvýraznejšiemu zníženiu počtu užívaných PAD v prvom mesiaci trvania štúdie a tento stav sa udržal počas celého trvania štúdie až do šiesteho mesiaca** (Dailey et al., 2018).

Tab. č. 1: Počet pacientov liečených 2 alebo 3 rôznymi PAD pri začatí liečby inzulínom glargín a po 6 mesiacoch liečby ($p < 0,0001$)

	Gla-300		Gla-100	
	0. mesiac	6. mesiac	0. mesiac	6. mesiac
3 PAD	50	31	914	619
2 PAD	119	97	2 364	1 911

Výsledky z *Clinformatics* databázy (267 pacientov na Gla-300 a 6 163 Gla-100) podporili závery zo štúdie *EDITION 3*. Pacienti v databáze užívali PAD z rôznych liekových skupín – biguanidy, deriváty sulfonylurey, DPP4 inhibítory, SGLT2 inhibítory, tiazolidindióny, meglitinidy, inhibítory alfa-glukozidázy alebo GLP-1 receptorové agonisty. Zníženie užívania počtu PAD bolo zaznamenané v každej liekovej skupine. Obdobne ako v štúdii *EDITION 3* aj podľa databázy *Clinformatics* v čase nastavenia na liečbu Gla-300 70 % pacientov užívalo ≥ 2 PAD. Po 6 mesiacoch 98 (37 %) pacientov bolo na liečbe 1 PAD a 32 (12 %) bez liečby PAD.

Tab. č. 2: Počet pacientov liečených 2 alebo 3 rôznymi PAD pri začatí liečby inzulínom glargín a po 6 mesiacoch liečby

	Gla-300		Gla-100	
	0. mesiac	6. mesiac	0. mesiac	6. mesiac
3 PAD	50	31	914	619
2 PAD	119	97	2 364	1 911

K najväčšiemu zníženiu počtu PAD došlo v skupinách pacientov, ktorí užívali 2 alebo 3 PAD na začiatku štúdie, resp. sledovaného obdobia. Dôležité je poznamenať, že zníženie počtu užívaných PAD nevedlo v prípade štúdie *EDITION 3* a patientskej databázy *Clinformatics* k zníženiu kvality kontroly glykémie. Podobne sa zachoval aj znížený výskyt hypoglykémii u pacientov liečených Gla-300 v porovnaní s Gla-100 (Dailey et al., 2018).

Výsledky viacerých štúdií potvrdili predpoklad, že zníženie počtu užívaných liekov môže viesť k zvýšenej adherencii k liečbe. Táto skutočnosť platí hlavne vo vekovej skupine seniorov (Ulley et al., 2019; Franchi et al., 2021). Už minimálne rozdiely v počte užívaných PAD (1 – 2 lieky) môžu mať vplyv na celkovú adherenciu k liečbe diabetu 2. typu u seniorov (Horri et al., 2019). **Pridanie bazálneho analógu glargínu môže taktiež prispieť k zvýšeniu adherencie k liečbe diabetu 2. typu.** Inzulínový analóg glargín potvrdil svoju účinnosť a bezpečnosť vo viacerých klinických štúdiách a metaanalýzach (napr. Rys et al., 2015; Díez-Fernández et al., 2019). **Ak pacient vidí pozitívne účinky liečby (napr. zlepšenie kontroly glykémie, menej hypoglykémii) v krátkodobom alebo dlhodobom horizonte, zvyšuje sa pravdepodobnosť adherencie k liečbe** (Grant et al., 2006).

Autori analýzy konštatujú, že **pridanie bazálneho inzulínového analógu 2. generácie glargínu 300 U/ml k liečbe perorálnymi antidiabetikami u diabetikov 2. typu môže viesť k zníženiu ich počtu bez zhoršenia kvality kontroly glykémie. Výskyt hypoglykémii u pacientov liečených glargínom 300 U/ml bol nižší ako v prípade glargínu 100 U/ml bez ohľadu na zníženie počtu užívaných PAD** (Dailey et al., 2018).

Literatúra

1. American Diabetes Association (2021): *Diabetes Care*, 44(Suppl. 1), S111–S124
2. American Diabetes Association (2021a): *Diabetes Care*, 44(Suppl. 1), S168–S179
3. Bolli, G.B. et al. (2015): *Diabetes Obes. Metabol.*, 17, 386–394
4. DeFronzo, R.A. et al. (2013): *Diabetes Care*, 36(Suppl. 2), S127–S138
5. Dailey, G. et al. (2018): *Endocrinol. Diab. Metab.*, 1, e00035
6. Díez-Fernández, A. et al. (2019): *Acta Diabetol.*, 56, 355–364
7. Franchi, C. et al. (2021): *J. Epidemiol. Comm. Health*, doi: 10.1136/jech-2020-214238
8. Giorgino, F. et al. (2018): *Patient Prefer. Adher.*, 12, 707–719
9. Giorgino, F. et al. (2020): *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 170, 108478
10. Grant, R.W. et al. (2003): *Diabetes Care*, 26, 1408–1412
11. Horri, T. et al. (2019): *Sci. Rep.*, 9, 12992
12. Levin, P.A. et al. (2014): *J. Manag. Care Pharm.*, 20, 501–512
13. Rys, P. et al. (2015): *Acta Diabetol.*, 52, 649–662
14. Ulley, J. et al. (2019): *BMC Geriatrics*, 19, 15 <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1031-4>
15. Wojtczak, D. et al. (2017): *Clin. Diabetol.*, 6, 34–38