

KAZUISTIKY V DIABETOLOGII

české vydání

MS4

Ročník 14

2016



Sitagliptin v klinické praxi – deset let zkušeností





Milan Kvapil Sitagliptin není nováček, je to desetiletý chlapík	4
Marek Honka Deset let klinických zkušeností se sitagliptinem	5
Martina Košková Monoterapie sitagliptinem u aktivní seniorky s diabetem 2. typu	7
Ivana Flanderová Dosažení dlouholeté stabilní kompenzace diabetes mellitus 2. typu léčbou sitagliptinem v kombinaci s metforminem	9
Katarína Halčiaková Sitagliptin v léčbě diabetes mellitus 2. typu	11
René Pospíšil Kombinace pioglitazon – sitagliptin v léčbě diabetu 2. typu	13
Markéta Kubíčková Role sitagliptinu v kombinované terapii diabetes mellitus 2. typu u pacientky vyššího věku	15
Zuzana Kubíková Kombinační léčba perorálními antidiabetiky	17
Michal Polícar Je kombinace metforminu, pioglitazonu a sitagliptinu výhodná?	19
Helena Hlaváčková Zlepšení kompenzace diabetu u nemocného s diabetem 2. typu po nasazení sitagliptinu do kombinované terapie	21
Eva Račická Léčba sitagliptinem v kombinaci s metforminem a bazálním inzulínem aneb když úspěšná léčba diabetu pomáhá i při léčbě deprese	23
Petr Maule Využití kombinace sitagliptinu a bazálního inzulínového analogu ke zlepšení kompenzace diabetu	26

Sitagliptin není nováček, je to desetiletý chlapík



Milan Kvapil

Interní klinika, FN Motol, Praha

Jeden z nejrozvernějších a současně nejmoudřejších dialogů, který jsem kdy slyšel, byl záznam promluvy Jana Wericha a Miroslava Horníčka. V několika desítkách minut jsem se mohl utřískat k smrti smíchem a současně jsem měl o čem přemýšlet. V jednom okamžiku JW poučuje MH o relativitě času – diskuse se váže ke středověku. S nadhledem sobě vlastním nás moudrý klaun upozorňuje, abychom nebyli namyšlení na to, že žijeme v novověku, protože středověk se stále posunuje, protože je stále uprostřed mezi starověkem a novověkem. A naši potomci se nám budou smát stejně, jako my se někdy smějeme (nebo trneme hrůzou), co naši předkové dělali ve středověku. Protože naši dobu budou považovat za středověk. Tolik k relativitě času.

Proč? Mám pocit, že o gliptinech se stále hovoří jako o nové léčbě, o nové skupině antidiabetik. Je to ale již deset let, co se k pacientům dostala první molekula. To je dosti dlouhá doba na to, abychom o ní mluvili jako o nováčkově.

Tvůrce měl šťastnou ruku. Sitagliptin se ukázal být dobrou molekulou a vpravdě se stal průkopníkem pro všechny své následovníky z řad inhibitorů DPP-4. Svědčí pro to nejenom přesvědčivý účinnostní a bezpečnostní profil, prokázaný rozsáhlým programem klinických studií završených studií TECOS, ale také celá řada publikací, hodnotících jeho bezpečnost v reálné praxi. Svědčí pro to i skutečnost, že sitagliptin je nejpředepisovanějším gliptinem na světě, a také že se stal referenční molekulou pro ostatní nová antidiabetika. Prakticky každé, které je nyní uváděno na trh, má ve svém portfoliu noninferio-

ritní studii, která prokazuje, že alespoň není horší než sitagliptin.

Z mého pohledu však považuji za nejdůležitější skutečnost, že sitagliptin prošlapal, prokřestil a vytyčil cestu „nové diabetologii“. Je dobré stále připomínat kausu studie ACCORD. Víme, že si většina z vás, kteří čtete tyto řádky, velmi dobře pamatuje, že zvýšená mortalita v této studii dala vzniknout myšlence, že normální glykemie, tedy těsná kompenzace, je pro pacienty s diabetem škodlivá. Naštěstí jsme brzy přišli na to, že to není normoglykemie (jako kdyby normální glykemie zdravým ubližovala, že), ale tím, co škodí, je léčba, která zvyšuje riziko hypoglykemie. A protože v téže době byla k dispozici „nová léčba“, mohli jsme říci, že sitagliptin je právě tou molekulou, která symbolizuje nové paradigma diabetologie: léčit intenzivně a co nejbezpečněji k cíli.

Myslím si, že vše, co máme k dispozici pro léčbu pacientů s diabetem 2. typu, nachází své místo ve stínu sitagliptinu. Protože byl první, a podle mého názoru první také stále zůstane.

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
Interní klinika, FN Motol
V Úvalu 84
150 00 Praha 5



Deset let klinických zkušeností se sitagliptinem



Marek Honka

Interní a diabetologická ambulance, Hlučín

Vzpomínám si, že mi před deseti lety byla položena otázka, zda si myslím, že perorální antidiabetika té doby dostatečně řeší potřeby našich nemocných s diabetem 2. typu, nebo farmaceutický trh může přispět rozšířením palety léčiv o přípravky, který účinkuje na zcela odlišném principu než léky dosavadní. S vědomím tehdejšího modelu léčby, tj. monoterapie či kombinace metforminu a derivátů sulfonylurey, a rostoucími znalostmi o nežádoucích účincích glitazonů, které limitovaly jejich klinické využití, jsem odpověděl, že by léčivo částečně či plně nahrazující deriváty sulfonylurey bylo velmi prospěšné. Jsem velmi rád, že sitagliptin ve své desetileté historii v klinické medicíně ukázal své přednosti a já nemusím litovat mylného úsudku. Věřit inhibici DPP-4 jako farmakologickému mechanismu, který povede k poklesu hladin glykemie, nebylo při znalostech účinků GLP-1 příliš náročné. GLP-1 (jehož aktivní forma při plné inhibici DPP-4 dosahuje zhruba dvojnásobných hladin ve srovnání s přirozenými podmínkami) je totiž významným regulátorem hladin glukózy nalačno i v období po jídle. Nalačno je účinek GLP-1 podmíněn inhibicí sekrece glukagonu z α -buněk a po jídle se navíc projeví i jeho efekt inzulintropní, a proto nejvýraznějším farmakodynamickým účinkem sitagliptinu je ovlivnění postprandiální glykemie. V klinické praxi se dále osvědčila další mimořádná vlastnost GLP-1, a to závislost jeho inzulintropního i glukagonostatického efektu na hladině glukózy. Při poklesu hladin glukózy do pásma euglykemie GLP-1 nevede k další stimulaci sekrece inzulínu ani inhibici sekrece glukagonu, což výrazně redukuje riziko vzniku hypoglykemie. Užití léčiv odvozených od účinku inkretinů je tak spojeno s velmi nízkým rizikem vzniku hypoglykemie právě díky unikátní úloze GLP-1 v metabolismu glukózy. Na začátku klinického užívání sitagliptinu však zůstávaly některé otázky ve vztahu k dlouhodobé bezpečnosti léčby. Bylo dobře známo, že dipeptidylpeptidáza-4 kromě GLP-1 degraduje celou řadu dalších (např. vazoaktivních) peptidů, zároveň sehrává jistou roli v buněčné imunitě a navíc má své intracelulární „sestry“ DPP-8 a DPP-9. Sitagliptin tak musel kromě svých metabolických účinků prokázat v klinické praxi absenci vlivu na imunitní procesy a kardiovaskulární bezpečnost.

Chronologicky dříve ovšem přicházela data o účinnosti léčby a v úvodu za zmínku jistě stojí překvapivý efekt kombi-

nace metforminu a sitagliptinu, který byl vyšší, než se očekávalo na základě metabolických účinků jednotlivých komponent, a stabilní i v delším časovém horizontu.¹ Výsledky základního výzkumu pak poodhalily, že metformin sám totiž stimuluje sekreci GLP-1 z L-buněk a tak zvyšuje hladiny aktivního i celkového GLP-1.² Sitagliptin dále zvyšuje hladiny aktivního GLP-1 inhibicí degradace aktivního hormonu. Kombinace metforminu a sitagliptinu tedy navyšuje hladiny aktivního GLP-1 více, než by byl součet účinků na hladiny aktivního GLP-1 u jednotlivých substancí.³ Následovaly údaje z řady studií hodnotících sitagliptin v kombinaci s dalšími perorálními antidiabetiky (deriváty sulfonylurey, thiazolidindiony) i inzulínem. Na základě příznivých výsledků sitagliptin získal v rámci skupiny gliptinů nejširší možnosti léčebného užití. Právě kombinace sitagliptinu s inzulínem přinesla další neočekávané výsledky, a to signifikantní zlepšení kompenzace diabetu bez nárůstu incidence hypoglykemií.⁴ Podobný fenomén byl pozorován i ve studiích s dalšími gliptiny a vedl k hypotéze o možném pozitivním efektu zvýšených hladin GIP (který je také substrátem enzymu DPP-4). V průběhu hypoglykemie je totiž prokázáno stimulační působení GIP na sekreci glukagonu, a tak může být epizoda hypoglykemie ukončena (pozn.: GLP-1 má v průběhu hypoglykemie neutrální vliv). U osob s diabetem, z nichž řada trpí nadváhou, je pozornost zaměřena také na vliv jednotlivých léčiv na hmotnost nemocných. Výsledky všech dostupných studií dokládají neutrální vliv sitagliptinu na hmotnost.

Z výše uvedeného je zřejmé, že nebylo pochyb o sitagliptinu jako účinném perorálním antidiabetiku. Přesto se čekalo poměrně netrpělivě na výsledky studie TECOS, které byly publikovány v červnu 2015, a to především pro pochybnosti ve vztahu k bezpečnosti léčby inhibitory DPP-4. Dvě dříve publikované kardiovaskulární studie se saxagliptinem a alogliptinem naznačily možné zvýšení rizika hospitalizací pro srdeční selhání. Podobně se vedla diskuse o vlivu léčiv založených na účinku inkretinů ve vztahu k chorobám exokrinního pankreatu.

Ve studii TECOS, která hodnotila efekt přidání sitagliptinu či placebo k dosavadní léčbě diabetu 2. typu u osob s již přítomnou chorobou kardiovaskulárního aparátu při dosažení srovnatelné kompenzace v obou léčebných větvích, nedošlo při

podávání sitagliptinu ke změnám četnosti kardiovaskulárních příhod, úmrtí z jakékoli příčiny, kardiovaskulárních úmrtí či úmrtí z nekardiovaskulárních příčin včetně úmrtí na infekce.⁵ Podávání sitagliptinu nebylo spojeno se zvýšením rizika hospitalizace pro srdeční selhání (HR 1,00). Studie tak potvrdila kardiovaskulární bezpečnost sitagliptinu. Navíc díky svému rozsahu poskytla spolehlivé informace o dalších parametrech bezpečnosti léčby sitagliptinem. Četnost akutních pankreatitid byla obecně velmi nízká, ve skupině léčené sitagliptinem vyšší než ve skupině léčené placebem, nicméně rozdíl nebyl statisticky signifikantní. V případě karcinomu pankreatu byla naopak vyšší incidence ve větvi léčené placebem ve srovnání se sitagliptinem bez rozdílu ve statistické významnosti.⁶ Podobné ujištění o bezpečnosti sitagliptinu bylo získáno při analýze četnosti infekcí a četnosti fraktur, a bylo konstatováno, že používání sitagliptinu nevede k významnějšímu ovlivnění imunitních procesů či kostního metabolismu.

Studie TECOS tak potvrdila předchozí poznatky o možnosti využití sitagliptinu v rámci široké škály stavů u nemocných s diabetem 2. typu ve vysokém kardiovaskulárním riziku bez zvýšení rizika kardiovaskulárních komplikací.

Studium farmakologických účinků sitagliptinu ani po úspěšné dekádě v klinické praxi nekončí a o nové poznatky snad nebude nouze. Z recentních prací je zřejmé, že vzestup hladin biologicky aktivního GLP-1 v cirkulaci nemůže zcela vysvětlit plný rozsah metabolických účinků inhibitorů DPP-4, a proto se výzkum obrací na tkáňovou úroveň. Je prokázáno, že sitagliptin blokádu DPP-4 lokalizované ve střevní sliznici zvyšuje koncentrace molekul GLP-1 ve střevě a portálním řečišti. Koriguje tak hyperglykemii aktivací aferentních vláken autonomního nervového systému a blokádu jaterní produkce glukózy prostřednictvím hepatoportálních receptorů pro GLP-1.⁷ Právě pleiotropní mechanismy, které sumárně vytvá-

řejí antihyperglykemický efekt inhibice DPP-4 zajistí, že sitagliptin bude tématem na odborných fórech klinických i experimentálních.⁸

Literatura

1. Qi, D. S., Teng, R., Jiang, M. et al. Two-year treatment with sitagliptin and initial combination therapy of sitagliptin and metformin provides substantial and durable glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 51, Suppl 1: S36, 2008.
2. Yasuda, N., Inoue, T., Nagakura, T. et al. Enhanced secretion of glukagon-like peptide 1 by biguanide compounds. *Biochem Biophys Res Commun* 298, 5: 779–784, 2002.
3. Migoya, E., Miller, J., Larson, P. et al. Sitagliptin, a selective DPP-4 inhibitor, and metformin have complementary effects to increase active GLP-1 concentrations. *Diabetes Care* 56, Suppl 1: 286-OR, 2007.
4. Vilsbøll, T., Rosenstock, J., Yki-Järvinen, H. et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diab Obes Metab* 12, 2: 167–177, 2010.
5. Green, J. B., Bethel, M. A., Armstrong, P. W. et al; TECOS Study Group. Effects on sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373, 3: 232–242, 2015.
6. Buse, J. B., Bethel, M. A., Green, J. B. et al; TECOS Study Group. Pancreatic safety of sitagliptin in the TECOS Study. *Diabetes Care* 2016 Aug; dc152780. (online: <http://care.diabetesjournals.org/content/early/2016/08/30/dc15-2780>)
7. Waget, A., Cabou, C., Masseboeuf, M. et al. Physiological and pharmacological mechanisms through which the DPP-4 inhibitor sitagliptin regulates glycemia in mice. *Endocrinology* 152, 8: 3018–3029, 2011.
8. Omar, B., Ahrén, B. Pleiotropic mechanisms for the glucose-lowering action of DPP-4 inhibitors. *Diabetes* 63, 7: 2196–2202, 2014.

MUDr. Marek Honka
Interní a diabetologická ambulance, Lestela Hlučín s.r.o.
Čs. armády 6A/1402
748 01 Hlučín

Monoterapie sitagliptinem u aktivní seniorky s diabetem 2. typu



Martina Košková

Diabetologická ambulance, Oblastní nemocnice Mladá Boleslav, a.s.

Souhrn:

S narůstajícím počtem diabetiků a stárnoucí populací se zvyšuje počet seniorů s diabetem 2. typu. Jedná se o skupinu diabetiků vyžadující individuální přístup. Prezentovaná kazuistika demonstruje snášenlivost a účinnost monoterapie sitagliptinem u aktivní seniorky s diabetem 2. typu.

Summary:

Monotherapy with sitagliptin in an active elderly patient with type 2 diabetes mellitus

The increasing number of patients with diabetes and aging of our population result in an increased number of elderly patients with type 2 diabetes mellitus. This group of patients demands the individualized approach. The presented case report demonstrates the safety and efficacy of a monotherapy with sitagliptin in an active elderly patient with type 2 diabetes mellitus.

Košková, M. Monoterapie sitagliptinem u aktivní seniorky s diabetem 2. typu. Kazuistiky v diabetologii 14, MS4: 7–8, 2016.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- starší pacient
- bezpečnost léčby
- hypoglykemie

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- elderly patient
- safety of the treatment
- hypoglycemia

Úvod

V léčebném algoritmu se u starších pacientů snažíme vyhnout medikaci vyvolávající hypoglykémii. Starší diabetici s dobrým funkčním a kognitivním stavem a dobrou životní prognózou by měli mít péči a cílové hodnoty stejné jako mladší diabetici, ale zásadním požadavkem je nepřítomnost těžkých hypoglykemií. V anti-diabetické terapii seniorů dáváme přednost DPP-4 inhibitorům, které jsou z hlediska rizika hypoglykemie bezpečnou lékovou skupinou. Monoterapie sitagliptinem bývá u starších pacientů dlouhodobá, perzistence (doba, po kterou na léčbě pacient zůstává) je lepší ve srovnání např. s deriváty sulfonylurey. Perzistence na terapii je závislá nejen na účinnosti, ale také na dobré toleranci léčby s nepřítomností nežádoucích účinků. Při léčbě seniorů je zajímavé i zjištění, že DPP-4 inhibitory zlepšují paměť a zpomalují úbytek kognitivních funkcí. Výsledky studie TECOS přinesly přesvědčivý důkaz o kardiovaskulární bezpečnosti sitagliptinu.

Kazuistika

U 76leté pacientky diagnostikoval v rámci prevence praktický lékař diabetes mellitus 2. typu v dubnu 2014. Glykovaný hemoglobin v době diagnózy byl 69 mmol/mol, glykemie nalačno 11,8 mmol/l. Nemocná se léčila s hypertenzí a dyslipidemií po

dobu sedmi let. Byla léčena telmisartanem v dávce 80 mg denně, amlodipinem 10 mg denně a atorvastatinem 20 mg denně. V klinickém obraze byla přítomna obezita, BMI 30,6 kg/m². Byl proveden screening komplikací s negativním výsledkem, renální parametry a výsledky jaterních testů byly v normálních mezích. Praktický lékař edukoval pacientku v diabetické dietě, přiměřené pravidelné fyzické aktivitě a zahájil léčbu metforminem, který pacientka netolerovala. I při malé dávce metforminu přetrvávaly dyspeptické projevy, které se nezlepšily ani po převodu na metformin s prodlouženým uvolňováním. V říjnu 2014 byl zjištěn glykovaný hemoglobin 67 mmol/mol, proto praktický lékař změnil léčbu na glimepirid v dávce 2 mg denně. Vývoj kompenzace diabetu ukazuje tabulka 1. Medikaci glimepiridem pacientka tolerovala dobře, svůj životní styl neměnila. Nadále se věnovala svým zálibám

Tab. 1: Zahájení a průběh léčby monoterapie glimepiridem (říjen 2014 – srpen 2015)

	vstupní data	duben 2015	srpen 2015
hmotnost	85 kg	86 kg	86,5 kg
HbA _{1c}	67 mmol/mol	54 mmol/mol	53 mmol/mol
glykemie nalačno	10,7 mmol/l	6,6 mmol/l	5,8 mmol/l
TK	140/78 mmHg	130/72 mmHg	140/75 mmHg

HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin, TK – krevní tlak

(turistika, výlety s vnučaty, zahradničení) a žila aktivním životem.

V říjnu 2015 byla pacientka přivezena do nemocnice pro těžkou hypoglykémii s pádem na chodníku v dopoledních hodinách. Odpoledne před tím byla na delším turistickém výletě, ráno si vzala léky, jen vypila kávu a spěchala na nákup. Následkem pádu utrpěla kontuzi pravého kyčle a tržnou ránu v oblasti obličeje. Byla přijata k observaci a nastavení antidiabetické léčby. Po parenterální aplikaci roztoků glukózy se postupně glykémie normalizovala. Lehčí hypoglykémie se opakovala ještě druhý den hospitalizace ráno. Třetí den byla pacientka propuštěna do ambulantního sledování pouze na diabetické dietě, glimepirid byl vysazen.

V listopadu 2015 přišla pacientka na první návštěvu do diabetologické ambulance. Celkově se cítila dobře, ale hypoglykemickou příhodu vnímala velmi negativně, a proto odmítala nasazení další antidiabetické medikace. Vzhledem k laboratorním parametrům kompenzace diabetu (glykémie 11,3 mmol/l, glykovaný hemoglobin 66 mmol/mol) byla zahájena monoterapie sitagliptinem v dávce 100 mg denně. Nemocná byla informována o bezpečnosti léčby z hlediska nízkého rizika hypoglykémie. Efekt této terapie na metabolickou kompenzaci ukazuje tabulka 2.

Tab. 2: Průběh monoterapie sitagliptinem

	únor 2016	červen 2016	říjen 2016
hmotnost	86 kg	85,5 kg	86 kg
HbA _{1c}	57 mmol/mol	58 mmol/mol	56 mmol/mol
glykémie nalačno	7,3 mmol/l	6,8 mmol/l	7,0 mmol/l
TK	144/75 mmHg	146/72 mmHg	135/78 mmHg

HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin, TK – krevní tlak

Diskuse

Antidiabetická léčba sitagliptinem po dobu téměř jednoho roku u této pacientky stabilizovala kompenzaci diabetu bez hypoglykemických příhod a bez nežádoucích účinků.

Závěr

Uvedená kazuistika prezentuje výhody monoterapie sitagliptinem u pacientky s diabetem 2. typu v seniorském věku bez orgánových komplikací. Pacientka je s novou léčbou velmi spokojena. Udává dobrou kvalitu života, nadále může žít aktivně bez rizika hypoglykémie.

Literatura

1. Kvapil, M (ed.) Sitagliptin pro rok 2015. In: Diabetologie 2015. Praha: Triton, 2015.
2. Kvapil, M. (ed.) Sitagliptin pro rok 2016, TECOS. In: Diabetologie 2016. Praha: Triton, 2016.
3. Svačina, Š., Jurašková, B., Karen, I. et al. Doporučené postupy v léčbě starších pacientů s diabetes mellitus v ČR. DMEV 16, 2: 82–89, 2013. (online: www.diab.cz)

MUDr. Martina Košková
Diabetologická ambulance
Oblastní nemocnice Mladá Boleslav, a.s.
V. Klementa 147
293 01 Mladá Boleslav
e-mail: martina.koskova@onmb.cz



Dosažení dlouholeté stabilní kompenzace diabetes mellitus 2. typu léčbou sitagliptinem v kombinaci s metforminem



Ivana Flanderová

Diabetologické centrum, 2. interní klinika, FN Plzeň

Souhrn:

V kazuistice prezentujeme dobře spolupracujícího diabetika 2. typu, který dosáhl dlouholetou stabilní kompenzací diabetu při léčbě sitagliptinem v kombinaci s metforminem. Původně byl léčen vyhovující monoterapií metforminem, avšak ta se časem (během osmi let) ukázala jako nedostatečná a bylo třeba zvolit kombinovanou variantu léčby. Sitagliptin se v této kombinaci ukázal jako ideální.

Summary:

The achievement of a long lasting stable compensation of the type 2 diabetes mellitus during the combined treatment with sitagliptin and metformin

A well-cooperating patient with the type 2 diabetes who achieved a long lasting stable compensation of diabetes mellitus during the combined treatment with sitagliptin and metformin is presented in our case report. He was previously satisfactorily treated with metformin monotherapy, but this treatment became inadequate after 8 years and a combined regimen had to be selected. Sitagliptin proved to be ideal in such combination.

Flanderová, I. Dosažení dlouholeté stabilní kompenzace diabetes mellitus 2. typu léčbou sitagliptinem v kombinaci s metforminem. Kazuistiky v diabetologii 14, MS4: 9–10, 2016.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- sitagliptin
- metformin
- titrace

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- sitagliptin
- metformin
- titration

Úvod

V poslední době se diabetologie pyšní rozsáhlou škálou různých druhů léků a z toho vyplývajících rozličných variant jejich kombinací. Volba ošetřujícího lékaře je pro pacienta zásadní. Individuálně je možné pro pacienta zvolit tu nejlepší léčbu. Naštěstí máme k dispozici léky léty ověřené a bezpečné, bez výskytu neočekávaných nežádoucích účinků.

V této kazuistice popisujeme dosažení dlouholeté stabilní kompenzace diabetu u dobře spolupracujícího diabetika 2. typu.

Kazuistika

Pacient, dnes 70letý muž, doktor přírodních věd, vysokoškolský profesor, je v péči naší diabetologické ambulance od roku 2003.

V době, kdy jsme ho přijali do péče, mu bylo 58 let a měl nově diagnostikovaný diabetes mellitus 2. typu. Vstupní hmotnost byla 104 kg při výšce 185 cm, BMI 30,4 kg/m², glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) 6,3 %, krevní tlak (TK) 140/90 mmHg, hladina C-peptidu byla uspokojivá, jaterní testy a renální funkce v normě. Již dva roky měl léčenou arteriální hypertenzi

a smíšenou hyperlipidemií. Vstupní distální tlaky byly v normě, nepotvrdila se tedy diagnóza ischemické choroby tepen dolních končetin. Neurologické vyšetření neprokázalo přítomnost diabetické polyneuropatie. Oční vyšetření bylo bez průkazu diabetické retinopatie.

Zahájili jsme léčbu metforminem ve vstupní dávce 500 mg 1-0-1 a postupně jsme titrovali dávku na 850 mg 1-0-1, později 1 000 mg 1-0-1. Těto dávky jsme dosáhli během devíti měsíců. Při této léčbě došlo k mírné redukci hmotnosti z původních 104 kg na 102 kg, BMI byl nově 29,8 kg/m², takže BMI poklesl z pásma obezity do pásma nadváhy. Rovněž nastal pozvolný pokles HbA_{1c} až na 4,5 %. Během let 2004–2012 se hladina glykovaného hemoglobinu zásadně nezměnila a udržovala se kolem hodnoty 46 mmol/mol dle nových norem. Kompenzace diabetu byla tedy uspokojivá.

V roce 2012 se bohužel objevily v pracovním i soukromém životě pacienta významné problémy, které musel řešit. Tomuto náročnému životnímu období odpovídalo i náhlé zhoršení kompenzace diabetu. Hodnota HbA_{1c} se postupně zvedla z původních 46 mmol/mol až na 65 mmol/mol. Po domluvě s pacientem jsme do léčby přidali sitagliptin 100 mg 1-0-0 a ponechali původní dávku metforminu 1 000 mg 1-0-1. Tato nová kombinovaná léčba pacientovi vyhovovala, nepocítoval žádné

nežádoucí účinky při nově zahájené léčbě sitagliptinem. Nestěžoval si na výkyvy hmotnosti ani hodnot krevního tlaku. Byl velmi spokojený s postupným poklesem doma naměřených glykemií. Při následující kontrole v roce 2013 byla hladina HbA_{1c} 53 mmol/mol. Zaměnili jsme tedy oddělenou léčbu sitagliptinem a metforminem na fixní kombinaci sitagliptin/metformin. Zjednodušení dávkování léků pacient velmi ocenil. Další kontrolní hladina glykovaného hemoglobinu v roce 2014 byla 47 mmol/mol a na této uspokojivé úrovni zůstává prakticky dodnes. Efekt čtyřleté terapie sitagliptinem přidaným k metforminu je shrnut v tabulce 1, pro přehlednost vybíráme hodnoty z vybrané kontroly v uvedeném roce. Při poslední kontrole v červenci 2016 byl HbA_{1c} 45 mmol/mol, hmotnost 102 kg, TK 140/80 mmHg, renální a jaterní funkce jsou nadále v normě. Rovněž oční vyšetření neprokázalo diabetickou retinopatii.

Po celou dobu léčby sitagliptinem si pacient nestěžoval na žádné nepříjemné důsledky léčby, je s touto terapií maximálně spokojený. Zejména oceňuje její jednoduchost, zvláště perorální aplikaci, snížení a dlouhodobou stabilizaci hodnoty glykovaného hemoglobinu. Jako přínos hodnotí dosažení dobré kontroly nad svou nemocí při nezvýšeném počtu tablet denně. Co však vidí jako nejdůležitější je příznivý bezpečnostní profil, tedy neriskování hypoglykemií. To vše mu umožňuje nadále se věnovat svému povolání, být na částečný pracovní úvazek.

Svoje pozitivní hodnocení stávající léčby shrnul slovy: „Rád předávám celoživotní zkušenosti mladším generacím a tato kvalitní léčba mi umožňuje pokračovat v mé milované práci.“

Diskuse

Po rozhodnutí o nutnosti změny léčby jsme zvažovali více variant. Hledali jsme především takovou léčbu, která neohrožuje pacienta rizikem hypoglykemií. Přidání inzulínu k metforminu jsme nezvolili vzhledem k tomu, že jsme požadovali kromě účinného snížení glykemie i vyhnutí se riziku nárůstu hmotnosti. Rovněž jsme respektovali přání pacienta vyhnout se injekční formě aplikace, proto jsme upřednostnili perorální formu. Deriváty sulfonylurey jsme vzhledem k riziku hypoglykemií a nárůstu hmotnosti z volby vyloučili. Z důvodu injekční aplikace v rámci respektování priorit pacienta jsme do volby nezahrnuli GLP-1 agonisty. Zvolili jsme léčbu gliptinem a metforminem, nejprve odděleně a posléze ve formě fixní kombinace.

Tab. 1: Vývoj antropometrických hodnot a HbA_{1c}

	hmotnost (kg)	TK (mmHg)	HbA _{1c} (mmol/mol)
duben 2012	103	145/80	65
leden 2013	102	135/80	53
říjen 2013	102	140/80	51
leden 2014	102	135/75	47
duben 2015	102	125/80	46
červenec 2016	102	140/80	45

Závěr

V této kazuistice jsme uvedli příklad dobře spolupracujícího diabetika 2. typu, který je schopen dodržovat dietní režim, přiměřenou pohybovou aktivitu, udržet si stabilní hmotnost a pravidelně užívat léky. Je to pacient, který chce pokračovat ve svém aktivním životě, proto potřebuje účinnou léčbu s příznivým bezpečnostním profilem. Takovou se pro něj ukázala fixní kombinace sitagliptin/metformin, která mu umožňuje dosáhnout uspokojivé kompenzace diabetes mellitus bez rizika hypoglykemií, oddaluje vznik orgánových komplikací diabetu, a to při užívání pouhých dvou tablet denně. Pacient je s touto volbou léčby plně spokojen.

Literatura

1. Pelikánová, T., Bartoš, V. et al. Praktická diabetologie. Praha: Maxdorf, 2012.
2. Škrha, J., Pelikánová, T., Kvapil, M. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. ČDS, 2016.
3. Kvapil, M. Diabetologie 2016. Praha: Triton, 2016.

MUDr. Ivana Flanderová
2. interní klinika FN Plzeň
Dr. E. Beneše 13
301 00 Plzeň
e-mail: flaiv@email.cz



Sitagliptin v léčbě diabetes mellitus 2. typu



Katarína Halčiaková

Diabetologie, Medifin a.s., Praha 5

Souhrn:

Kazuistika popisuje 64letého diabetika 2. typu, který byl léčen kombinací metformin a derivát sulfonylurey. Z důvodu suspektních hypoglykemií byl derivát sulfonylurey vysazen a byla zahájena terapie DPP-4 inhibitorem – sitagliptinem.

Summary:

Sitagliptin in the treatment of the type 2 diabetes mellitus

The case report describes a 64 years old patient with the type 2 diabetes mellitus who was treated with a combination of metformin and sulphonylurea derivate. Due to suspect hypoglycaemic episodes the sulphonylurea derivate was tapered off and the treatment with DPP-4 inhibitor – sitagliptin was initiated.

Halčiaková, K. Sitagliptin v léčbě diabetes mellitus 2. typu. Kazuistiky v diabetologii 14, MS4: 11–12, 2016.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- riziko hypoglykemií
- sitagliptin

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- risk of hypoglycemia
- sitagliptin

Úvod

Sitagliptin je kompetitivní, reverzibilní a vysoce selektivní inhibitor dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4). Inhibicí DPP-4 dochází k prodloužení účinku endogenního GLP-1 (tab. 1).

Sitagliptin snižuje glykemii nalačno (snížením jaterní glukoneogeneze), ale i glykemii postprandiální (zvýšením sekrece inzulínu a supresí sekrece glukagonu). Efekt sitagliptinu je glukózodependentní.

Průměrné snížení glykovaného hemoglobinu je 0,6–0,9 %, váhově je neutrální. Dle výsledků studie TECOS, které se zúčastnili pacienti s diabetes mellitus 2. typu a prokázaným kardiovaskulárním onemocněním, nevedlo přidání sitagliptinu ke standardní léčbě ke zvýšenému riziku kardiovaskulárních příhod, ani nedošlo ke zvýšení počtu hospitalizací z důvodu srdečního selhání či jiných nežádoucích příhod.⁴

Kazuistika

Kazuistika popisuje 64letého pacienta, diabetika 2. typu od roku 2007. V osobní anamnéze je přítomna esenciální hypertenze od roku 2013 a dyslipidemie od roku 2015. Z chronických komplikací diabetu je přítomna polyneuropatie od roku 2014 a neproliferativní retinopatie od roku 2012. V rodinné anamnéze se vyskytoval diabetes mellitus 2. typu u otce pacienta, který byl léčen i pro ischemickou chorobu srdeční.

V roce 2007, kdy byla pacientovi diagnostikována cukrovka, byla praktickým lékařem zahájena terapie metforminem. Vstupní glykovaný hemoglobin byl 68 mmol/mol. Po šesti mě-

sících léčby byl praktickým lékařem do terapie přidán derivát sulfonylurey (glimepirid 2 mg v jedné denní dávce). Na této terapii byl pacient léčen do roku 2012. Z dostupné dokumentace byl glykovaný hemoglobin 33–40 mmol/mol.

V roce 2012 byl pacient předán do diabetologické ambulance. Dle vstupního vyšetření byl glykovaný hemoglobin 35 mmol/mol. Pacient měl při výšce 175 cm hmotnost 73 kg (BMI 23,84 kg/m²). Byl fyzicky aktivní (kolo, turistika), pravidelně jedl 3x denně. Na cílený dotaz připustil, že kolem oběda a po obědě pocituje vlčí hlad, cítí se unavený a nevykonný, vynechává sport, často mu pomůže sladká šáva.

Na základě těchto informací jsem u štíhlého pacienta s výbornou kompenzací vysadila derivát sulfonylurey, ponechala jsem jen metformin v dávce 2 000 mg/den. Pacient byl poučen ohledně stravy, byl vybaven glukometrem k provádění selfmonitoringu.

Po měsíci od vysazení derivátu sulfonylurey byly dle glukometru glykemie nalačno mezi 6–8 mmol/l, postprandiální 8–9,5 mmol/l. Pacient se subjektivně cítil podstatně lépe, vymizel vlčí hlad a únava. Na základě selfmonitoringu byl do terapie přidán DPP-4 inhibitor – sitagliptin.

Po třech měsících od změny terapie byl pacient dobře kompenzován, glykemie dle glukometru byly 5,1–6,8 mmol/l, glykovaný hemoglobin 49 mmol/l. Subjektivně se pacient cítil dobře.

Po šesti měsících od zahájení terapie sitagliptinem byla hladina glykovaného hemoglobinu 41 mmol/mol, nebyly přítomny hypoglykemie. Pacient léčbu toleroval. Byla předepsána fixní kombinace sitagliptin a metformin (Janumet 50/1 000 mg).

Fixní kombinací sitagliptin a metformin je pacient léčen téměř čtyři roky, dlouhodobá kompenzace diabetu je výborná, glykovaný hemoglobin je dlouhodobě mezi 40–45 mmol/mol, hmotnost pacienta je stabilní (72–74 kg), nejsou přítomny hypoglykemie.

Diskuse

Gliptiny (inhibitory DPP-4) jsou skupinou perorálních anti-diabetik s příznivým bezpečnostním profilem a s efektem na pokles glykemie nalačno i postprandiálně, s průměrným zlepšením glykovaného hemoglobinu o 0,6–0,9 % a s minimálním rizikem hypoglykemií.

Závěr

Riziko hypoglykemií je reálné i u pacientů s diabetem 2. typu léčených perorálními antidiabetiky. Především u štíhlých a fyzicky aktivních pacientů je vhodné jako 2. volby vybrat léky s minimálním rizikem hypoglykemií.

Změnou terapie u 64letého pacienta došlo ke zlepšení klinického stavu a ke stabilizaci glykemií. Navíc možností využití fixní kombinace sitagliptinu a metforminu zvýšíme u pacientů compliance k léčbě.

Literatura

1. Souhrn údajů o přípravku Januvia (02/2012).
2. Kvapil, M., Rybka, J. Sitagliptin: první představitel inkretinové léčby dorazil do ČR. Kompendium ambulantní medicíny. Diabetologie. Medical Tribune 4, 32: 3, 2008.
3. Goldstein, B. J., Feinglos, M. N., Lunceford, J. K. et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 30, 8: 1979–1987, 2007.

Tab. 1: Účinky GLP-1

GLP-1	
Mozek	↓ chuť k jídlu ↑ neuroprotekcí
Pankreas	↑ biosyntézu inzulínu ↑ proliferaci beta buněk ↓ apoptózu beta buněk
Srdce	↑ kardioprotekcí ↓ minutový výdej
Žaludek	↓ zpomaluje vyprazdňování
Játra	↓ produkci glukózy

4. Špinar J., Špinarová L., Vítovec J. Studie TECOS – efekt sitagliptinu na kardiovaskulární příhody u diabetes mellitus 2. typu. Kardiol Rev Int Med 17, 3: 257–261, 2015.
5. Karasik, A., Aschner, P., Katzeff, H. et al. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor for the treatment of patients with type 2 diabetes: a review of recent clinical trials. Curr Med Res Opin 24, 2: 489–496, 2008.
6. Nauck, M. A., Meininger, G., Sheng, D. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab 9, 2: 194–205, 2007.

MUDr. Katarína Halčiaková
Diabetologická ambulance Medifin a.s.
Kartouzská 204/6
150 98 Praha 5



Kombinace pioglitazon – sitagliptin v léčbě diabetu 2. typu



René Pospíšil

Interní a diabetologická ordinace, Liberec

Souhrn:

Současné možnosti léčby nemoci diabetes mellitus 2. typu se stále rozšiřují. Trendem je užití kombinace více preparátů současně, aby bylo dosaženo maximálního účinku léčby, bezpečnosti a specifických výhod pro konkrétního pacienta. Hovoříme o individualizované léčbě. I zavedená schémata můžeme užitím moderních léků výhodně modifikovat. Takovou kombinací je v našem případě přidání sitagliptinu k pioglitazonu.

Summary:

Combined therapy with pioglitazon and sitagliptin in the treatment of type 2 diabetes mellitus

Current options of the treatment of type 2 diabetes mellitus are still expanding. There is a tendency to use a simultaneous combination of various medical products for achieving a maximal therapeutical effect, safety and specific benefits in any individual patient. We call it the individualized treatment. By using modern medical products, we can favorably modify even the established therapeutical schedules. Adding sitagliptin to pioglitazon represents such a combination in our case report.

Pospíšil, R. Kombinace pioglitazon – sitagliptin v léčbě diabetu 2. typu. Kazuistiky v diabetologii 14, MS4: 13–14, 2016.

Klíčová slova

- léčebný algoritmus diabetes mellitus 2. typu
- dyspepsie
- netolerance
- metformin
- glimepirid
- sitagliptin
- pioglitazon

Keywords

- therapeutical algorithm of type 2 diabetes mellitus
- dyspepsia
- intolerance
- metformin
- glimepiride
- sitagliptin
- pioglitazon

Úvod

Standardním postupem podle doporučeného algoritmu léčby diabetes mellitus 2. typu byla ještě donedávna postupná intenzifikace léčby přidáváním dalších preparátů k metforminu. Při nedostatečné kompenzaci následuje přidání dalšího antidiabetika – zpravidla perorálního (derivát sulfonylurey, glinid, glitazon, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2) nebo injekčního (inzulín či inzulínový analog nebo agonista GLP-1). Poněkud opomíjeným lékem je v tomto spektru glitazon, který je u nás využíván jako lék druhé nebo třetí volby, náhrada při intoleranci metforminu, nebo do kombinace s inzulínem, a to především s cílem zlepšení kompenzace a snížení inzulinorezistence. Nové léky typu inhibitorů DPP-4 nebo SGLT-2 rozšiřují výhodné terapeutické kombinace perorálních antidiabetik a mění paradigma perorální intenzifikace léčby diabetu 2. typu.

Kazuistika

V roce 2004 jsme do dispenzarizace v diabetologické poradně přijali na základě pozitivního orálního glukózového tolerančního testu (oGTT) 54letou pacientku s diabetes mellitus 2. typu.

Podle rodinné anamnézy měla diabetes mellitus jen matka. Matka a sestra měly kardiální onemocnění přibližně kolem 70. roku věku. Pacientka vykonávala administrativní práci, byla nekuřačka. V osobní anamnéze byla urolitiáza a počínající artróza nosných kloubů.

Při vstupním vyšetření byla zjištěna hypertenze 162/91 mmHg, EKG nevykazovalo žádné patologické změny, hmotnost byla 82 kg (BMI 33 kg/m²). Laboratorní vyšetření ukázalo elevaci alaninaminotransferázy (ALT) – 1,28 µkat/l, výrazně nízký HDL-cholesterol (0,63 mmol/l) při nízkém celkovém cholesterolu 3,6 mmol/l a LDL-cholesterolu 2,55 mmol/l s normální hodnotou triacylglycerolů (TAG) 1,28 mmol/l, normálními hladinami hormonů štítné žlázy, bez známek neuropatie, retinopatie nebo nefropatie (normální kreatinin, glomerulární filtrace, negativní mikroalbuminurie). Glykemie nalačno byla 7,3 mmol/l, HbA_{1c} 5,2 % (DCCT), vysoká byla hodnota C-peptidu – 1 785 pmol/l. Z léků pacientka užívala pouze estradiol/levonorgestrel (Klimonorm).

Jako první opatření byla po dohodě s gynekologem vzhledem k výši jaterních transamináz ukončena léčba přípravkem Klimonorm s následným poklesem transamináz ALT k úrovni kolem 0,70–80 µkat/l a byla zahájena léčba diabetu metforminem postupnou titrací po 500 mg k dávce 2x1 000 mg, s vý-

sledným HbA_{1c} mezi 5,0–5,4 % (DCCT). V roce 2009 došlo k vzestupu glykovaného hemoglobinu na 5,6 % při glykemii nalačno 6–9 mmol/l, postupně byl přidán derivát sulfonylurey (glimepirid) do dávky 2 mg denně s návratem hladiny glykovaného hemoglobinu pod 5,1 %. Hmotnost pacientky od počátku léčby diabetu vzrostla o 5 kg, hypertenze byla na základě 24hodinové ambulantní monitorace krevního tlaku medikamentózně korigována. Období zlepšení trvalo krátce, pacientka uváděla epizody slabosti, které jsme vyhodnotili jako hypoglykemie a glimepirid byl vysazen. Asi za půl roku opět došlo k dekompenzaci diabetu a glimepirid byl do léčby opět zakomponován. Při dalším zhoršení kompenzace diabetu (HbA_{1c} 62 mmol/mol) a zvýšení dávky metforminu na 3 000 mg denně začala pacientka mít dyspeptické obtíže horního typu a došlo i k elevaci ALT (1,87 µkat/l). Proto byl metformin zaměněn za preparát s pozvolným uvolňováním látky (XR) 2x750 mg – poklesly jaterní transaminázy, ustoupily dyspeptické obtíže, ale pacientka dostala svědivý enantém. V této chvíli jsme ponechali glimepirid 4 mg denně a místo metforminu jsme nasadili léčbu pioglitazonem 15 mg a dále 30 mg denně. Pioglitazon přinesl zásadní zlom v kompenzaci – již za tři měsíce poklesl glykovaný hemoglobin na 51 mmol/mol a dále až na 43 mmol/mol, glykemie nalačno klesla k hladině kolem 6 mmol/l, dávka glimepiridu byla snížena na 2 mg denně. Nepříjemným důsledkem roční léčby pioglitazonem však byl další hmotnostní nárůst až na 94 kg (BMI 38 kg/m²).

Proto jsme změнили terapii z glimepiridu na sitagliptin v dávce 100 mg 1x denně. (ALT 0,24 µkat/l, aspartátamylotransferáza (AST) 0,26 µkat/l, glutamyltransferáza (GMT) 0,22 µkat/l, kreatinin 53 µmol/l, celkový cholesterol 5,3 mmol/l, LDL-cholesterol 3,63 mmol/l, mikroalbuminurie negativní, normální krevní obraz i diferenciální rozpočet).

Po dalším roce této léčby, kterou pacientka výborně toleruje, je výsledkem pokles hmotnosti o 3 kg (BMI 37 kg/m²), udržení kompenzace s HbA_{1c} 44 mmol/mol a glykemií nalačno 6,6 mmol/l, krevní tlak je 135/68 mmHg. Pacientka nemá renální, oční ani neurologické pozdní diabetické komplikace. Kardiopulmonálně je kompenzována, bez otoků.

Diskuse

Naše kazuistika je ukázkou, že zdánlivě jednoduchá léčba diabetu 2. typu, jak je dnes obvykle vnímána v běžné široké terénní praxi, se může snadno zkomplikovat a vyžaduje podrobnou analýzu řady skutečností, které ovlivňují další optimální léčebný postup. Naše úvaha nás vedla k výsledné kombinaci antidiabetik pioglitazon/sitagliptin. Řešení, které jsem uvedl, není při nových a rychle se měnících léčebných možnostech jediné, které by mohlo vést k současné výborné kompenzaci a přitom by řešilo vzniklou netoleranci v užívání metforminu.

Byla zvažována kombinace pioglitazonu s inzulínem, agonistou GLP-1 či nově s inhibitorem SGLT-2, ale konkrétně

Holter Norman (1914–1983) – americký biofyzik. Studoval chemii a fyziku ve Spojených státech, dále pokračoval ve svém vzdělávání v Německu. Za druhé světové války sloužil v americkém námořnictvu, kde studoval vlastnosti vlnění. V roce 1946 vedl výzkumný tým, který prováděl jaderné zkoušky na atolu Bikini. Působil také jako prezident Společnosti nukleární medicíny. Je vynálezcem Holterova monitoru – přístroje pro kontinuální monitoraci elektrické aktivity srdce.

(zdroj informací: archiv redakce)

u naší pacientky bychom pravděpodobně v těchto případech opět narazili na další komplikace v podobě možných obtíží při injekční aplikaci, rizika hypoglykemie, gastrointestinální intolerance nebo urologických potíží.

Proto byl do kombinace k pioglitazonu vybrán právě inhibitor DPP-4 (sitagliptin) a volba se osvědčila.

Závěr

Standardní postup po intenzifikaci léčby diabetu 2. typu sulfonylureou byl pro netoleranci metforminu modifikován podle odborných doporučení na léčbu pioglitazonem a sulfonylureou. Tato kombinace však přes dosažení velmi dobré kompenzace byla zatížena jinými nežádoucími projevy, jako je tendence ke zvyšování nadváhy nebo zvýšené riziko hypoglykemie. Proto byl dále derivát sulfonylurey efektivně nahrazen inhibitorem DPP-4 sitagliptinem, jehož kardiovaskulární bezpečnost byla prokázána ve studii TECOS jako srovnatelná s placebem.

I nadále je pochopitelně třeba monitorovat jaterní funkce, krevní obraz a respektovat kontraindikace pro užívání obou preparátů.

Dosažené a trvající výborné výsledky dokládají správnou volbu a výhodné vlastnosti zvoleného inhibitoru DPP-4 sitagliptinu v jednoduché, dobře snášené a účinné léčbě s ekvivalentním terapeutickým efektem k derivátu sulfonylurey a využití sitagliptinu v neobvyklé kombinaci s pioglitazonem.

Literatura

1. Kvapil, M. Diabetologie 2014. Praha: Triton, 2014.
2. Zafarová, Z. Komplexní léčba diabetiků – účinná kompenzace glykémie s minimálním rizikem hypoglykémie a účinná kontrola hyperlipidémie. Zpráva na symposia společnosti MSD, 52. Diabetologické dny, Luhačovice, 14.–16. 4. 2016.

MUDr. René Pospíšil
Interní a diabetologická ordinace
Lípová 664
460 01 Liberec 1
e-mail: rene.pospisil@quick.cz

Role sitagliptinu v kombinované terapii diabetes mellitus 2. typu u pacientky vyššího věku



Markéta Kubíčková

Diabetologické centrum, 3. interní gerontometabolická klinika, FN Hradec Králové

Souhrn:

Předložená kazuistika popisuje příznivý vliv sitagliptinu nasazeného do kombinace k metforminu a glimepiridu v období dekompenzace u dobře spolupracující pacientky s diabetes mellitus (DM) 2. typu. Individuálně zvolená terapie, doprovázená komplexní edukací pacientky a průběžným selfmonitoringem glykemií, vedla postupně k výraznému zlepšení kompenzace onemocnění a následné možnosti vysazení glimepiridu.

Summary:

The role of sitagliptin in a combined treatment of type 2 diabetes mellitus in an older patient

The presented case report shows the favourable effect of sitagliptin administered in a combined treatment with metformin and glimepiride during a period of a worsened compensation in a compliant patient with type 2 diabetes mellitus. The individually chosen therapy accompanied by the extensive education of a patient and a continuous glucose self-monitoring gradually resulted in a significantly improved compensation of the disease and also in a subsequent withdrawal of glimepiride.

Kubíčková, M. Role sitagliptinu v kombinované terapii diabetes mellitus 2. typu u pacientky vyššího věku. Kazuistiky v diabetologii 14, MS4: 15–16, 2016.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- vysoký věk
- perorální antidiabetika
- sitagliptin

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- advanced age
- oral antidiabetic agents
- sitagliptin

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu se ve vyšším věku vyskytuje velmi často. Diabetici jsou obvykle osoby polymorbidní s vysokým kardiovaskulárním rizikem. V léčbě je kladen důraz na individualizaci terapie, která zohledňuje nejen celkový zdravotní stav pacienta a přítomná přidružená onemocnění, ale také délku trvání choroby, kognitivní funkce, sociální zázemí a vůli nemocného. Léčba by měla být nejen účinná, ale také bezpečná. Snahou je vyhnout se hypoglykemiím.

Hypoglykemie může mít ve vyšším věku odlišné projevy než u mladších pacientů a tragické důsledky. Při hypoglykemii dominují u seniorů změny chování, dezorientace, méně vyjádřené naopak bývají sympatoadrenální symptomy (nervozita, třes, tachykardie). Hypoglykemie bývají nečastou příčinou pádů se zraněním a následnou ztrátou mobility a soběstačnosti. Přispívají rovněž k poruchám paměti, myšlení a zvyšují riziko vzniku demence. V neposlední řadě hypoglykemie zvyšuje riziko náhlé srdeční smrti. Nová perorální antidiabetika, která ovlivňují inkretinový systém, gliptiny a GLP-1 analoga, mají příznivý bezpečnostní profil s nízkým rizikem vzniku hypoglykemie. Proto jsou v léčbě DM 2. typu u starších nemocných preferována.

Kazuistika

Pacientka onemocněla diabetem 2. typu v 79 letech věku. Diabetes byl v říjnu 2011 diagnostikován náhodou, jako vedlejší nález při hospitalizaci pro akutní koronární syndrom (syndrom nestabilní anginy pectoris). Kromě toho se pacientka léčila již 5 let pro arteriální hypertenzi a dyslipidemii. Vstupně byla v úvodu hospitalizace zachycena hyperglykemie nalačno 9,6 mmol/l, glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) 87 mmol/mol. Byl nasazen metformin v dávce 500 mg/den a pacientka byla po propuštění z hospitalizace na interním oddělení předána do péče praktického lékaře. Na počátku byla stručně edukována, byla jí doporučena diabetická dieta a pravidelná pohybová aktivita. Provedený screening mikroangiopatických komplikací byl negativní – oční pozadí bylo bez přítomnosti diabetické retinopatie, nebyla prokázána diabetická nefropatie ani neuropatie. V následujících devíti měsících byl metformin titrován až na dávku 1 700 mg denně (2x850 mg). Kontroly u praktického lékaře probíhaly 3x ročně, terapie byla upravována na základě výsledků glykemie nalačno a podle přítomnosti glykosurie. Postprandiální glykemie měřeny nebyly a pacientka neměla k dispozici glukometr pro domácí selfmonitoring.

V dalším roce (2012) se pacientčiny hodnoty glykemií nalačno pohybovaly v rozmezí 11–16 mmol/l a pravidelně byla

Tab. 1: Terapie

říjen 2011	2012	srpen 2012	2013–2014	únor 2015	březen 2015	květen 2015	srpen 2015 – dosud
MTF 500 mg	MTF 1 700 mg	MTF 1 700 mg glimepirid 3 mg	stejně	sitagliptin 100 mg glimepirid 3 mg MTF 1 700 mg	sitagliptin 100 mg glimepirid 1,5 mg MTF 1 700 mg	sitagliptin 100 mg MTF 1 700 mg	stejně

MTF – metformin

Tab. 2: Kompenzace

	březen 2011	2012–2014	únor 2015	květen 2015	srpen 2015	listopad 2015	2016
HbA _{1c} (mmol/mol)	87	nestanoveno	106	63	64	68	62–71

 HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin

přítomna glykosurie. Proto praktický lékař upravil terapii a do kombinace k metforminu přidal 3 mg glimepiridu. Následně došlo k poklesu lačných glykemií do pásma 8–12 mmol/l. Pacientka byla bez subjektivních obtíží, bez příznaků varujících před možnou hypoglykemií. Dvojkombinací metformin 1 700 mg + glimepirid 3 mg byla nemocná léčena další dva roky.

Až v únoru 2015 při pravidelné kardiologické prohlídce byla naměřena glykemie 18,7 mmol/l a glykovaný hemoglobin 106 mmol/mol a pacientka byla akutně referována do poradny diabetologa FN Hradec Králové. Byla komplexně vyšetřena, vyba-vena glukometrem a zaučena v obsluze a selfmonitoringu, který si rychle osvojila. V následně provedených glykemických profilech dominovaly hyperglykemie nalačno i po jídle. Pacientce byla doporučena aplikace inzulínu, kterou ale kategoricky odmítla. Proto bylo od tohoto záměru upuštěno a medikace byla doplněna o sitagliptin v dávce 100 mg l-0-0. Ponechán v kombinaci s metforminem 1 700 mg/den a 3 mg glimepiridu. Renální funkce byly zcela v normě. Současně byla provedena komplexní diabetická reedukace, včetně individuálně přizpůsobené konzultace dietní (za přítomnosti dcery, zdravotní sestry).

Kontrola s odstupem dvou týdnů prokázala zlepšení glykemického profilu. Lačné glykemie se pohybovaly v rozmezí 7–10 mmol/l, glykemie po jídle do 13 mmol/l. Vzhledem k přítomné chronické ischemické chorobě srdeční a obavám z negativních důsledků eventuální hypoglykemie byla již při této návštěvě snížena dávka glimepiridu na polovinu (1,5 mg/den), sitagliptin 100 mg a metformin 1 700 mg v léčbě ponechány.

Velmi dobrý efekt kombinační terapie perorálními antidiabetiky byl potvrzen při návštěvě s odstupem dalších šesti týdnů. Glykemie nalačno byly v rozmezí 6–9 mmol/l a glykemie po jídle do 11 mmol/l, HbA_{1c} 63 mmol/mol. Nebyla zachycena hypoglykemie, hmotnost byla stabilní, renální funkce v normě. Glimepirid byl vysazen, ponechána pouze dvojkombinace metformin a sitagliptin. Nadále pokračoval selfmonitoring glukometrem, pacientka spolupracovala velmi dobře.

Další kontrola v poradně diabetologického centra proběhla za tři měsíce. Glykemie nalačno byla 6–10 mmol/l, po jídle 7–11 mmol/l, HbA_{1c} 64 mmol/mol. Terapie byla ponechána beze změny a pokračuje dodnes. Pravidelné kontroly nemocné

probíhají ve čtyřměsíčních intervalech. Glykovaný hemoglobin – jako ukazatel dlouhodobé kompenzace DM 2. typu – se pohybuje v rozmezí 62–71 mmol/mol, což je hodnoceno jako uspokojivé vzhledem k již přítomným makrovaskulárním komplikacím.

Pacientka se cítí dobře, nezachytila žádnou hypoglykemií a zůstala dosud plně soběstačná.

Závěr

Diabetik vyššího věku vždy vyžaduje individuální přístup při diagnostice, edukaci a zejména v léčbě. Je nezbytné kromě samotného diabetu zohlednit přítomné cévní komplikace, ale i duševní stav a schopnost pacienta spolupracovat při terapii. Cílové hodnoty kompenzace bývají volnější. Prioritou je volba bezpečné terapie s minimálním rizikem vzniku hypoglykemií.

Literatura

- Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B. et al; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 35, 6: 1364–1379, 2012.
- Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 58, 3: 429–44, 2015.
- Svačina, Š. Přístup zaměřený na pacienta – cesta k opravdové individualizaci léčby diabetu. *Med promoci* 13, 4: 3–12, 2012.
- Svačina, Š., Jurašková, B., Karen, I. et al. Doporučené postupy v léčbě starších pacientů s diabetes mellitus v ČR. *DMEV* 16, 2: 82–89, 2013.

MUDr. Markéta Kubíčková
Diabetologické centrum
3. interní gerontometabolická klinika
FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové



Kombinační léčba perorálními antidiabetiky



Zuzana Kubíková

Diabetologická ambulance s.r.o., Uherské Hradiště

Souhrn:

Následující kazuistikou bych chtěla ukázat postupnou intenzifikaci léčby, která vedla k dlouhodobě dobré kompenzaci pacienta s diabetes mellitus 2. typu s minimem rizika hypoglykemií za použití kombinační léčby metforminem, sitagliptinem a pioglitazinem.

Summary:

Combined treatment with oral antidiabetic agents

The following case report is aimed to show a gradual intensification of the treatment using combined treatment with metformin, sitagliptin and pioglitazone that led to a long-lasting compensation with minimal risk of hypoglycemia in a patient with type 2 diabetes mellitus.

Kubíková, Z. Kombinační léčba perorálními antidiabetiky. Kazuistiky v diabetologii 14, MS4: 17–18, 2016.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- kombinační léčba
- perorální antidiabetika
- sitagliptin

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- combined treatment
- sitagliptin

Úvod

Snaha o dokonalou kompenzaci diabetu s cílem dosažení individuálních cílových hodnot a s minimem hypoglykemických příhod není vždy jednoduchá.

U pacientů s diabetes mellitus 2. typu nacházíme většinou jak poruchu sekrece inzulínu, tak i inzulínovou rezistenci. Porucha sekrece inzulínu se manifestuje postprandiální hyperglykemií, inzulínová rezistence hyperglykemií nalačno. K ovlivnění obou poruch je třeba volit kombinační léčbu. K tomu slouží následující skupiny perorálních antidiabetik a inzulín:

- 1) inzulínové senzitivizéry – biguanidy a thiazolidindiony jsou látkami ovlivňujícími inzulínovou rezistenci;
- 2) inzulínová sekretagoga – sulfonylureová a nesulfonylureová sekretagoga (glinidy), stimulující sekreci inzulínu;
- 3) inhibitory střevních alfa-glukosidáz;
- 4) antidiabetika s inkretinovým efektem – analoga GLP-1 a inhibitory DPP-4 – tato skupina zlepšuje sekreci inzulínu z beta-buňky závislou na glukóze, dále zpomaluje vyprazdňování žaludku, snižuje chuť k jídlu;
- 5) inzulín – zejména bazální inzulín je vhodný do kombinace s perorálními antidiabetiky.

Následující kazuistikou bych chtěla ukázat postupnou intenzifikaci léčby, která vedla k dlouhodobě dobré kompenzaci pacienta s diabetes mellitus 2. typu.

Kazuistika

Jedná se o 57letého pacienta, kterému byl diabetes mellitus 2. typu diagnostikován v roce 2003, kdy byla při preventivní prohlídce zjištěna recentní hyperglykemie 8,1 mmol/l. Hladina glykovaného hemoglobinu byla 6,3 % dle IFCC, vstupní hodnota C-peptidu 1 204 pmol/l. Výsledky biochemických vyšetření byly následující: urea 3,76 mmol/l, kreatinin 87,2 μ mol/l, kyselina močová 157 μ mol/l, alaninaminotransferáza (ALT) 0,65 μ kat/l, aspartátaminotransferáza (AST) 0,43 μ kat/l, glutamyltransferáza (GMT) 0,39 μ kat/l, alkalická fosfatáza (ALP) 1,1 μ kat/l, cholesterol 5,07 mmol/l, HDL-cholesterol 0,93 mmol/l, LDL-cholesterol 3,22 mmol/l, triacylglyceroly (TAG) 2,48 mmol/l. Hmotnost pacienta byla 96 kg, výška 174 cm, body-mass index (BMI) 31,7 kg/m², krevní tlak (TK) 150/100 mmHg, tepová frekvence 70/min. Pacientovi byla doporučena diabetická dieta o 175 g sacharidů a dieta antisklerotická, byla s ním probrána režimová opatření při léčbě cukrovky, doporučen pravidelný pohybový režim a zavedena léčba metforminem 500 mg 1x denně a atorvastatinem 10 mg/den. Dále byla zahájena antihypertenzní léčba perindoprilem 4 mg.

S touto léčbou byl pacient uspokojivě kompenzován, postupně byla navyšována dávka metforminu do 2 000 mg/den. Hladiny glykovaného hemoglobinu se pohybovaly do maximálních hodnot 5,4 %. Dávka atorvastatinu byla navýšena na 20 mg/den. Hladiny lipidového spektra a krevního tlaku byly se zavedenou léčbou také normalizovány.

V roce 2008 došlo ke zhoršení kompenzace diabetu, glykemie nalačno byla 12,3 mmol/l, hodnota glykovaného hemo-

globinu 7,9 %. K metforminu 2x 1 000 mg byl přidán gliklazid 30 mg 1-0-0. Takto byl pacient léčen tři měsíce, kdy přibral 4 kg, udával pocity hladu, které musí dojídat. Pacientovi byl zapůjčen glukometr a byla verifikována hypoglykemie 3,4 mmol/l. Gliklazid byl vysazen a zaveden rosiglitazon (Avandia) 4 mg 1-0-0, následně rosiglitazon/metformin (Avandamet), který byl v roce 2010 změněn za pioglitazon/metformin (Compectact) 15/1 000 mg 1-0-1. Za této léčby byl pacient uspokojivě kompenzován, hodnota glykemie nalačno byla 5,4 mmol/l, glykovaného hemoglobinu 4,4 %. Léčbu pacient toleroval bez potíží, nedocházelo k otokům dolních končetin ani jiným projevům retence tekutin, hmotnost byla stabilní (± 2 kg). Lipidové spektrum bylo se zavedenou léčbou trvale v normě, stejně tak ostatní biochemické hodnoty. Na této léčbě byl pacient kompenzován do roku 2012, kdy došlo k dalšímu zhoršení kompenzace – hodnota glykemie nalačno byla 10,5 mmol/l, glykemie po jídle 14,8 mmol/l, hodnota glykovaného hemoglobinu 69 mmol/mol a C-peptidu 996 pmol/l. V té době pacient pracoval jako řidič autobusu, léčbu tedy bylo třeba volit i s ohledem na riziko hypoglykemie a zohledněním hypoglykemií v minulosti – při léčbě gliklazidem s řízeným uvolňováním. Byla tedy vybrána trojkombinace perorálních antidiabetik s minimálním rizikem hypoglykemických příhod. Do léčby byl zaveden kombinovaný preparát sitagliptin s metforminem – Janu-

met 50/1 000 mg 1-0-1 v kombinaci s pioglitazonem 30 mg 1-0-0. Touto léčbou je pacient kompenzován doposud, hodnoty glykemií nalačno se pohybují od 4,5 do 6,3 mmol/l, postprandiální glykemie od 6,4 do 9,0 mmol/l, hodnoty glykovaného hemoglobinu od 42 do 54 mmol/mol. Zavedenou léčbu pacient toleruje bez jakýchkoliv potíží, bez hmotnostních přírůstků, bez hypoglykemií.

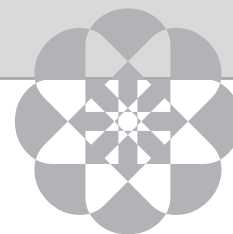
Závěr

Vhodně volená kombinací léčba perorálními antidiabetiky při zachované vlastní sekreci inzulínu s minimálním rizikem hypoglykemií při respektování veškerých kontraindikací a nežádoucích účinků, a to zejména u skupiny thiazolidindionů, vede k dlouhodobě efektivní kompenzaci.

MUDr. Zuzana Kubíková
Diabetologická ambulance s.r.o.
Vodní 13
686 01 Uherské Hradiště



Je kombinace metforminu, pioglitazonu a sitagliptinu výhodná?



Michal Policar

Diabetologické centrum, Nemocnice Jihlava

Souhrn:

Uvedená kazuistika popisuje zlepšení kompenzace diabetika léčeného kombinací metforminu a pioglitazonu při intenzifikaci léčby sitagliptinem. Dále zdůrazňuje význam edukace pacienta.

Summary:

Is a combination of metformin, pioglitazon and sitagliptin beneficial?

The presented case report shows the improved compensation in a patient with diabetes who was treated with a combination of metformin and pioglitazon and the intensified treatment with sitagliptin. Additionally, it highlights the significance of a patient's education.

Policar, M. Je kombinace metforminu, pioglitazonu a sitagliptinu výhodná? Kazuistiky v diabetologii 14, MS4: 19–20, 2016.

Klíčová slova

- kompenzace diabetu
- metformin
- pioglitazon
- sitagliptin
- edukace

Keywords

- diabetes compensation
- metformin
- pioglitazon
- sitagliptin
- education

Úvod

Diabetes mellitus je komplexní metabolické onemocnění, které často vede k závažným pozdním komplikacím. V poslední době jsme svědky rozšiřující se palety léčebných možností, klademe důraz na individualizaci léčby, snažíme se pro každého pacienta najít postup, který povede k lepší metabolické kompenzaci, bude bezpečný a dobře tolerovaný. I v době rychlého rozvoje farmakoterapie v oblasti diabetu 2. typu nadále zůstává jedním ze základních pilířů léčby edukace pacienta.

Kazuistika

Sedmapadesátiletý pacient, diabetik 2. typu od roku 2011, byl předán z důvodu stěhování do naší ambulance v roce 2014. V rodinné anamnéze se nacházel četný výskyt diabetu, otec se léčil pro diabetes mellitus 2. typu inzulínem, zemřel v 68 letech na infarkt myokardu, matka žila, bylo jí 79 let a užívala perorální antidiabetika. Oba sourozenci byli obézní, bratrovi bylo 61 let a pět let byl taktéž léčen perorálními antidiabetiky, sestra diabetes neměla.

Náš pacient byl v úvodu sledován na jiném pracovišti a k nám byl předán v květnu 2014. V té době byla jeho hmotnost 116 kg při výšce 174 cm (BMI 38,3 kg/m²). Byl léčen kombinací perorálních antidiabetik – metformin v XR formě v dávce 2 000 mg/den a pioglitazon v dávce 30 mg/den. Lačná glykemie byla 9,7 mmol/l, postprandiální 13,8 mmol/l, HbA_{1c} 89 mmol/mol. Lipidogram ukázal hodnoty celkového cholesterolu 6,4 mmol/l, HDL-cholesterolu 1,1 mmol/l, LDL-choles-

terolu 4,8 mmol/l, triglyceridů 4,1 mmol/l. Současně byla patrná elevace transamináz (ALT 2,18 μ kat/l, AST 1,92 μ kat/l) při jaterní steatóze. U pacienta jsme neprokázali žádné komplikace diabetu, dyslipidemie byla léčena atorvastatinem v dávce 20 mg/den, arteriální hypertenze (krevní tlak 140/85 mmHg) ramipilem 10 mg/den. Byl vybaven glukometrem, ale selfmonitoring neprováděl.

Většinou při změně léčby, lékaře, změně zdravotního stavu bývají pacienti vnímavější a toho jsme se snažili využít. Náš pacient podstoupil individuální i skupinovou edukaci, sezení s dietní sestrou. Docházel častěji na kontroly, navíc v té době jeho bratr prodělal nízkou amputaci levé dolní končetiny pro diabetickou gangrénu. Souhrou těchto okolností se zlepšila spolupráce pacienta, snažil se o omezení stravy, změnu složení jídelníčku i časového rozložení jídel. Současně zakoupil rotoped a zvýšil fyzickou aktivitu.

V odstupu několika měsíců (únor 2015) již vážil 109 kg (BMI 36,0 kg/m²), došlo ke zlepšení kompenzace diabetu i lipidogramu – glykemie nalačno 8,1 mmol/l, postprandiální 10,4 mmol/l, HbA_{1c} 75 mmol/mol, celkový cholesterol 5,9 mmol/l, HDL-cholesterol 1,1 mmol/l, LDL-cholesterol 3,8 mmol/l, triglyceridy 2,1 mmol/l. Současně došlo i k poklesu hladin transamináz (ALT 1,20 μ kat/l, AST 1,07 μ kat/l). Endogenní sekrece inzulínu byla dostatečná. Vzhledem k nedosažení cílových hodnot jsem intenzifikoval léčbu diabetu o sitagliptin v dávce 100 mg/den, současně zvýšil dávku atorvastatinu na 40 mg/den.

První kontrola po přidání sitagliptinu k metforminu a pioglitazonu proběhla za tři měsíce (květen 2015). Pacient vážil

107 kg (BMI 35,3 kg/m²), glykemie nalačno byla 7,4 mmol/l, postprandiální 9,0 mmol/l, HbA_{1c} 67 mmol/mol. Léčbu dobře toleroval, další kontroly probíhaly v tříměsíčních intervalech.

Jak vypadaly výsledky po roce (květen 2016)? Hmotnost pacienta byla stejná, glykemie nalačno 6,4 mmol/l, postprandiální 7,9 mmol/l, HbA_{1c} 56 mmol/mol, celkový cholesterol 5,0 mmol/l, HDL-cholesterol 1,2 mmol/l, LDL-cholesterol 3,1 mmol/l, triglyceridy 1,9 mmol/l. Transaminázy byly v dalším poklesu (ALT 1,10 µkat/l, AST 1,02 µkat/l). Arteriální hypertenze byla dobře regulovaná (TK 130/85 mmHg) při původní medikaci ramipril 10 mg/den. Po celou dobu léčby byl pacient bez výskytu hypoglykemie, léčba byla výborně tolerována.

Diskuse a závěr

V kazuistice bylo popsáno úspěšné zlepšení kompenzace diabetu při intenzifikaci léčby sitagliptinem k původní medikaci metformin a pioglitazon. Vzájemné doplnění inkretinového efektu sitagliptinu a ovlivnění inzulinové rezistence pioglitazonem se ukázalo jako výhodné. Tato kombinace byla pacientem velmi dobře tolerována, nebyla zaznamenána hypoglykemie, došlo k redukci tělesné hmotnosti. Svůj podíl přinesla i intenzivní reedukace pacienta, která je nezbytnou součástí kompletní léčby.

zonem se ukázalo jako výhodné. Tato kombinace byla pacientem velmi dobře tolerována, nebyla zaznamenána hypoglykemie, došlo k redukci tělesné hmotnosti. Svůj podíl přinesla i intenzivní reedukace pacienta, která je nezbytnou součástí kompletní léčby.

Literatura

Kvapil, M. Diabetologie 2016. Praha: Triton, 2016. (s. 123–129)

MUDr. Michal Polícar
Diabetologické centrum
Nemocnice Jihlava
Vrchlického 59
586 33 Jihlava
e-mail: policarm@nemji.cz



Zlepšení kompenzace diabetu u nemocného s diabetem 2. typu po nasazení sitagliptinu do kombinované terapie



Helena Hlaváčková

Diabetologická ambulance, Klatovy

Souhrn:

Kazuistika popisuje vývoj onemocnění a změnu terapie diabetu, která vedla ke zlepšení kompenzace u nemocného s diabetem 2. typu. Současně si všímá nutnosti spolupráce nemocného při léčení chronického onemocnění.

Summary:

The improved compensation of diabetes in a patient with type 2 diabetes mellitus after the initiation of the treatment with sitagliptin as a combined therapy

The case study describes a development of the disease and a change in the therapy of diabetes, which resulted in a temporary compensation improvement of the patient with diabetes type 2. At the same time, it is worth mentioning that a cooperation of the patient during the therapy of the chronic illness is highly required.

Hlaváčková, H. Zlepšení kompenzace diabetu u nemocného s diabetem 2. typu po nasazení sitagliptinu do kombinované terapie. Kazuistiky v diabetologii 14, MS4: 21–22, 2016.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- sitagliptin
- kompenzace

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- sitagliptin
- compensation

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu je chronické onemocnění, které je provázeno závažnými mikro- a makrovaskulárními komplikacemi, které významně mění život nemocného. Narůstající počet nemocných s diabetem 2. typu souvisí nepochybně s nevhodným životním stylem a nemocní trpí mnoha závažnými přidruženými chorobami.

Zásadní podmínkou pro snížení rizika komplikací je dobrá kontrola glykemie. Tohoto cíle lze dosáhnout zavedením terapie perorálními antidiabetiky a inzulínem, nedílnou součástí takové léčby je úprava životosprávy nemocného. V tomto bodu se dotýkáme většinou nejslabšího místa – compliance pacienta je jen málokdy vyhovující.

K dispozici máme několik skupin perorálních antidiabetik a jejich kombinací, jejich použitím lze zabezpečit dosažení a udržení individuálních cílových hodnot. Tendence ke zhoršování onemocnění během doby trvání nemoci vyžaduje intenzifikaci terapie. Ošetřující lékař má v podstatě volnou ruku při výběru kombinací léčby. Po monoterapii metforminem umožňují doporučené postupy výběr skupiny antidiabetik podle specifík konkrétního pacienta, s ohledem na přítomnost dalších chorob, možnost spolupráce a jeho sociální prostředí. Možností jsou i fixní kombinace, které jsou, při dnešní polypragmazi, krokem ke zlepšení spolupráce nemocného, a představují tak šanci k efektivnější a úspěšnější terapii. Kombinace

s metforminem je jedna z nejčastějších. Metformin tlumí glukoneogenezi a glykogenolýzu v játrech a zlepšuje využití glukózy v periferních tkáních.

Inhibitory DPP-4 (gliptiny) pracují na jiném principu. Blokují enzym dipeptidylpeptidázu 4, tím prodlužují poločas GLP-1, snižují více glykémii po jídle, méně nalačno, snižují hladinu glykogenu, zlepšují lipidogram a vedou k mírnému poklesu tlaku krve. Gliptin lze použít i u pacienta s renální insuficiencí. Pokud nebylo dosaženo cílové kompenzace např. kombinací metforminu a inzulínu, lze přidat gliptin jako třetí lék.

Kazuistika

Kazuistika popisuje případ 66letého muže, který je dispenzarizován v naší ambulanci od roku 2003, doba diagnózy diabetu se datuje od roku 1997.

Pacient pracoval jako řidič sanitky. Pracovní zařazení v oblasti zdravotnictví jej ovlivnilo, získal jisté zkušenosti. S těmi pak pracoval a upravoval léčbu diabetu a svoji životosprávu podle zkušeností jiných zdravotníků a pacientů.

V jeho rodině diabetes nebyl. Otec byl léčen pro revmatoidní artritidu, matka úměrně věku celkem zdráva, bez trvalé medikace. Nemocný sám se krom diabetu léčil několik let s hypertenzí, aktuálně léky nebral, v minulosti prodělal ataku revmatické horečky, později akutní glomerulonefritu. V minulosti byl kuřák, jiné škodlivé návyky neměl, léky trvale nebral.

Krevní tlak (TK) měl hraniční (145/90 mmHg), byl mírně obézní (BMI 30 kg/m²).

Při prvním vyšetření (v březnu 2003) nebyly zachyceny žádné chronické komplikace diabetu, diagnóza diabetes mellitus (DM) byla náhodná, žádné potíže typické pro DM nebyly přítomny. Terapie perorálními antidiabetiky nebyla na vlastní žádost nemocného zahájena, byl opakovaně edukován, hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) byla 5,9 % (DCCT). Dále byl do terapie zaveden statin (hodnota LDL-cholesterolu byla 3,4 mmol/l) a ACE inhibitor.

Pozdější kontrola prokázala vzestup HbA_{1c} na 7,4 % (DCCT) a ukázalo se, že se pacient nechal poučit kolegy z profese – řidiči sanitek. Doporučenou medikaci zpočátku odmítal, pod tíhou argumentů nakonec souhlasil s nasazením metforminu v dávce 2x850 mg (květen 2006). Stav byl komplikován subjektivně vnímanou nepravidelností srdce, podrobnější vyšetření odmítl, elektrokardiografie neprokázala důvod potíží, které odezněly.

Další kontrola proběhla za rok s HbA_{1c} 6,2 % (DCCT), bez zachycených chronických komplikací, do terapie byl zaveden glimepirid v dávce 2 mg na den, v podstatě bez efektu na kompenzaci.

Kontrola v březnu 2009 ukázala hodnotu HbA_{1c} 7 %, TK byl v normě.

Další průběh nemoci se nesl v duchu edukací a argumentací nemocného, že se bude snažit. Aplikaci inzulínu odmítal, vyšší dávku metforminu netoleroval, glimepirid byl postupně zvýšen na 6 mg denně.

V roce 2011 došlo k manifestaci kardiovaskulárních potíží, objevila se dušnost. Kardiologem byl pacient odeslán k hospitalizaci, absolvoval koronarografii a angioplastiku. Došlo ke zhoršení parametrů kompenzace diabetu – HbA_{1c} dosáhl hodnoty 92 mmol/mol. Za hospitalizace byla zahájena konvenční inzulínová terapie premixovaným analogem inzulínu v počáteční dávce 30-0-15 U s.c., byl vysazen glimepirid, metformin byl ponechán v původní dávce 2x850 mg.

V březnu v roce 2012 byla kontrolní hodnota HbA_{1c} 63 mmol/mol, v dalším sledování došlo ke zvýšení hodnot HbA_{1c} (79 mmol/mol).

K zavedené kombinaci jsem přidala sitagliptin 100 mg (duben 2013).

Kontrolní HbA_{1c} za tři měsíce měl hodnotu 62 mmol/mol, tento trend byl patrný i dále: HbA_{1c} 63..61..59..61..60 mmol/mol.

Situace tedy vypadala nadějně, ale v lednu 2015 byla zachycena neproliferativní diabetická retinopatie a za další rok ne-

mocný prodělal iktus s postižením hybnosti a řeči, HbA_{1c} stoupl na hodnotu 80 mmol/mol. Zvýšila jsem dávku inzulínu, postupně jsme se dostali na dávku premixovaného analogu 44-0-20 U s.c.

V současné době pacient rehabilituje, aplikuje výše uvedenou dávku inzulínu a užívá kombinovaný přípravek se sitagliptinem a metforminem (50 mg/850 mg) 2x denně. Compliance nemocného je lehce zhoršena. Poslední výsledky v srpnu 2016 ukázaly glykemii nalačno 7,1 mmol/l, HbA_{1c} 62 mmol/mol, vyšetření moči negativní. Hodnoty TK a lipidogramu za intervence hypotenziv a statinu byly v normě.

Ke zlepšení kompenzace nepochybně přispěla i aplikace inzulínu předplněnými aplikátory, současně mělo patrně význam i podání fixní kombinace metforminu a sitagliptinu.

Diskuse a závěr

Předkládaná kazuistika dokumentuje zkušenost s terapií diabetu, která představuje kombinaci perorálních antidiabetik a inzulínu.

Metformin byl nasazen jako lék 1. volby, přechodně kombinován s glimepiridem a ten následně nahrazen inzulínem. Pro nedostatečně úspěšnou kompenzaci diabetu byl do léčby zaveden sitagliptin.

Sitagliptin byl prvním inhibitorem DPP-4 receptorů na trhu a prokázal dobrou klinickou účinnost v monoterapii i kombináční léčbě. Je možné jej podávat i u pacientů s renální insuficiencí ve všech stádiích. Výhodou sitagliptinu je jeho kardiovaskulární bezpečnost, což dokazují studie. Sitagliptin nezvyšuje riziko hypoglykemií, je velmi dobře snášen, diskutované nebezpečí vzniku pankreatitidy nebylo prokázáno.

Předkládaný text také dokládá, jak nezbytně nutná je spolupráce nemocného, která je v podstatě zásadním faktorem, limituje veškeré snahy ošetřujícího lékaře a degraduje účinek jakékoliv kombinace léků užitých v terapii diabetu.

MUDr. Helena Hlaváčková
Interní a diabetologická ambulance
Nádražní 844
339 01 Klatovy



Léčba sitagliptinem v kombinaci s metforminem a bazálním inzulínem aneb když úspěšná léčba diabetu pomáhá i při léčbě deprese



Eva Račická

Diabetologická a interní ambulance, Ostrava

Souhrn:

Kazuistika popisuje využití kombinace metforminu a bazálního inzulínu, která byla intenzifikována z důvodu zhoršení kompenzace u 48leté pacientky s diabetes mellitus 2. typu. U pacientky bylo nutno zvládnout úskalí léčby jejího diabetu na pozadí náročné práce vykonávané v nepravidelném pracovním režimu a při rozvoji deprese. Kombinace sitagliptinu s metforminem a s úspěšně vytitrovaným analogem bazálního inzulínu zlepšila kompenzaci, posílila bezpečnostní profil léčby, pomohla odstranit obavy z léčby inzulínem a vykazují již tři roky velmi dobrou stabilitu a účinnost.

Summary:

The treatment with sitagliptin in a combination with metformin and basal insulin, in other words when a successful treatment is helpful also in the treatment of depression

The case report describes the use of a combination of metformin and basal insulin that was intensified due to a worsened compensation in a 48 years old patient with the type 2 diabetes mellitus. The treatment was difficult in this particular patient due to her demanding profession with irregular working regimen and the development of depression. The combination of sitagliptin and metformin and successfully titrated insulin analogue improved the compensation, enforced the safety profile of the medication and helped to eliminate the distress of insulin treatment. It has been demonstrating a very good stability and efficacy for a period of three years.

Ráčická, E. Léčba sitagliptinem v kombinaci s metforminem a bazálním inzulínem aneb když úspěšná léčba diabetu pomáhá i při léčbě deprese. Kazuistiky v diabetologii 14, MS4: 23–25, 2016.

Klíčová slova

- gliptiny
- inhibitory DPP-4
- sitagliptin
- kombinovaná léčba diabetes mellitus 2. typu

Keywords

- gliptines
- DPP-4 inhibitors
- sitagliptin
- combined treatment of the type 2 diabetes mellitus

Úvod

Sitagliptin byl prvním lékem z nové lékové skupiny, který nám byl představen na odborných sympoziích již před deseti lety a který reprezentoval přenos poznatků z patofyziologie do praxe. Objev využití inkretinového efektu realizovaného léky, které byly označeny jako inhibitory DPP-4 (gliptiny), přinesl do života našich pacientů významné zlepšení kvality života s diabetes mellitus (DM) 2. typu. Při retrospektivním pohledu bylo velmi významné pro praxi, že po uvedení na trh se velmi rychle objevily v SPC vedle základního použití v kombinaci s metforminem, sulfonylureou (SU) či glitazony další indikace k jeho používání, poslední v řadě to byla indikace kombinace s inzulínem.¹

Pacienti s DM 2. typu se od doby diagnózy vyznačují progresivním zhoršováním úpravy glykemie v čase. Následná in-

tenzifikace léčby, po zhoršení kompenzace při léčbě nefarmakologickou cestou a metforminem jako lékem 1. volby, je dnes usnadněna velkým výběrem dalších antihyperglykemických léků. Má vycházet z individuálních potřeb pacienta a měla by dle jeho individuálních cílů nastat co nejdříve. Pacienti, kteří mají zvýšenou nebo vysokou glykemii nalačno obvykle jako důsledek inzulínové rezistence v hepatocytech, pak profitují z nasazení léčby bazálním inzulínem, což snižuje produkci glukózy v játrech a vede ke snížení glykemie nalačno. Pokud se ale pak zvýší postprandiální glykemie, je možno léčbu doplňovat inhibitory DPP-4 (gliptiny), agonisty GLP-1 receptoru, deriváty sulfonylurey nebo glinidy. Gliptiny inhibicí DPP-4 zvyšují hladinu endogenně produkovaného GLP-1, výsledkem je znovu-nastolení fyziologických poměrů v regulaci metabolismu pacientů s DM 2. typu, účinek je glukózo-dependntní.

Kazuistika

Pacientce narozené v roce 1961 byla diagnóza diabetes mellitus 2. typu zjištěna jejím závodním lékařem při pravidelné preventivní prohlídce v roce 2004. Již asi šest měsíců před prohlídkou měla symptomy hyperglykemie – sucho v ústech, brnění v dolních končetinách, pocit zvýšené únavy. Při zjištěných hodnotách glykemie nalačno 9,7–10,0 mmol/l byla odeslána na naše pracoviště.

U pacientky nebyl zjištěn nárůst hmotnosti, ta byla 69 kg, stejná jako po porodu syna před 24 lety. BMI byl při výšce 163 cm 26,03 kg/m². V její rodinné anamnéze byl DM 2. typu přítomen u matky, byl diagnostikován v jejích 57 letech, následně matka zemřela v 60 letech na aterosklerotické komplikace, bližší detaily pacientka nevěděla. DM 2. typu měla také její babička z matčiny strany.

Sama pacientka se léčila od roku 2002 na endokrinologii pro zvětšenou štítnou žlázu, užívala substituční léčbu. Od roku 2002 byla sledována na gynekologii pro amenoreu, menses mívala nepravidelné, ale s koncepcí neměla problém, její syn měl při narození hmotnost 3,70 kg, nebylo podezření na gestační diabetes.

Vstupní hodnoty glykemie byly 10,8 mmol/l, glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) 5,9 % (59 mmol/mol) dle IFCC, vzhledem k věku pacientky jsme otestovali anti-GAD protilátky (negativní), hodnota C-peptidu nalačno byla 915 pmol/l. Pacientka pracovala a nadále pracuje v těžkém provozu výroby oceli jako dělnice na střídavých směnách, absoluuje tedy onen „kolotoč“ denních, odpoledních a nočních směn ve dvou denních intervalech s následným volnem.

Zahájení léčby bylo obvyklé – edukací, dietou a metforminem. Lze říci, že pacientka se o léčbu aktivně zajímala, protože ze své nemoci měla obavy mj. z důvodu, že jí byl diagnostikován DM v nižším věku než u její matky, která poměrně brzy po diagnóze zemřela. Po vytitrování dávky metforminu na 2 000 mg/den byla v prvním roce léčby docílena kompenzace HbA_{1c} 4,2 % IFCC, hmotnost se upravila na 67 kg. Zahájili jsme i léčbu hypertenze, která byla zároveň také diagnostikována.

Výsledky léčby DM byly stabilní až do roku 2008, kdy se hodnota HbA_{1c} zvýšila opakovaně na hodnotu 5,2–5,4 % IFCC, v té době měla pacientka gynekologické problémy (infekce) a také prožívala stresové situace v rodině. Ale po zažehnutí problémů se stav opět upravil, hmotnost se stabilizovala na 68–69 kg. Další zhoršení přišlo v roce 2009, kdy se hodnoty HbA_{1c} zvýšily na 5,6–5,8 % IFCC, v té době se objevily velké potíže v práci, obavy z plánovaného propouštění, strach z hledání další práce a ne zcela vyřešené rodinné problémy. V tomto období se objevily symptomy deprese, kterých si byla pacientka vědoma. Byla odeslána na psychiatrické vyšetření a zahájena léčba antidepressivy.

V té době byly zaznamenány významně zvýšené glykemie, zejména nalačno (10–13 mmol/l), pacientka již v té době používala glukometr, takže byla sama znepokojena. Při zvážení možností léčby jsme pacientce navrhli léčbu bazálním inzulínem, která při dobře prováděné titraci vede nejen k úpravě glykemie nalačno, ale nemusí znamenat vyšší riziko hypoglykemie proti např. kombinaci s lékem ze skupiny SU.⁴ Zlepšení bylo

pro pacientku povzbuzující, aplikaci inzulínu zvládla velmi dobře, titraci pochopila a zvládala také, takže se kompenzace upravila na hladinu HbA_{1c} 4,5–4,9 % IFCC (45–49 mmol/mol). Období klimakteria v dalším průběhu udělalo své, obtížná práce ve střídavých směnách s více náročnými kratšími intervaly na odpočinek pak zasáhly určitě také do průběhu diabetu, neboť asi po roce se opět zvýšila hodnota HbA_{1c} a to dosti rychle a významně až na hodnoty 5,6–5,8 % (56–58 mmol/mol), příčinou ale byly především významně zvýšené postprandiální glykemie. Při zvážení pracovních okolností a také deprese, která již byla celkem úspěšně zvládána, jsme se rozhodli k léčbě přidat sitagliptin. Ten pak následně velmi dobře tolerovala, léčba DM se více významně pro ni samotnou nekomplikovala, došlo k úpravě HbA_{1c} opět na hodnoty 4,5–4,9 mmol/mol. Průběh léčby DM byl nadále bez komplikací, výjimečně se někdy objevila lehká hypoglykemie, pokud v práci na přelomech směn nočních a hned navazujících odpoledních neměla dostatek času, či spíše podcenila snídani. Léčba deprese byla ukončena. Hmotnost zůstávala stabilní, byla 71 kg, což představovalo vzestup pouze v době převodu na inzulín (nárůst 2 kg od hmotnosti původní). Pro zjednodušení užívala pacientka fixní kombinaci sitagliptinu a metforminu 50 mg/1 000 mg (Janumet) 2x1 tbl a z důvodu větší flexibility i léčby inzulínem aplikovala inzulín glargin 300 U/ml 18 jednotek v 18 hodin, což byla doba, která byla maximálně vyhovující s ohledem na střídavé směny jejího zaměstnání. Poslední výsledky pacientky: profil glykemie 5,0..5,2..7,2..5,9..4,7..8,6..7,8 mmol/l, HbA_{1c} 45 mmol/mol. Neměla prokázanu přítomnost žádné mikrovaskulární komplikace DM, od počátku léčby DM probíhala i léčba hypertenze a od roku 2008 i dyslipidemie statinem.

Diskuse a závěr

Kazuistika dokládá typickou progresi DM 2. typu v čase, která je primárně přisuzována progresivní ztrátě funkce beta-buněk.³ Následkem toho je u většiny pacientů nutná intenzifikace léčby k udržení dobré kompenzace. Léčba bazálním inzulínem je uznávanou léčbou k úpravě zvýšené glykemie nalačno,² ale časem dochází k jejímu selhávání. Její použití ovlivňuje tedy hladiny glykemie nalačno a před jídlem, ale progresivní snížení sekreční inzulínové kapacity vede ke zhoršení postprandiální úpravy glykemií. Kazuistika dále také potvrzuje význam léčby kombinací metforminu a sitagliptinu pro jejich synergický účinek. Tato kombinace přináší minimální riziko nežádoucích účinků, zejména hypoglykemií.¹ Na základě velmi dobré účinnosti je připravena také jejich fixní kombinace, která mj. významně zlepšuje compliance pacientů, jejich adherenci k léčbě, jak potvrzuje i naše pacientka.

V roce 2015 byla uveřejněna zajímavá studie⁵, která vyhodnocovala účinnost a bezpečnost současně podaného sitagliptinu s intenzivně titrovaným inzulínem glargin. Popsala soubor 660 pacientů s neuspokojivou kompenzací při léčbě inzulínem glargin nebo v kombinaci s metforminem, ke kterým byl přidán buď sitagliptin nebo placebo a inzulín byl titrován k cílové glykemii 4,0–5,6 mmol/l. Ve skupině aktivně léčené sitagliptinem bylo dosaženo významnějšího snížení HbA_{1c} o 4,9

mmol/mol ($p < 0,001$), dávka inzulínu glargin byla ve skupině s placebem vyšší o průměr 4,7 U ($p = 0,009$). Více pacientů ve skupině se sitagliptinem dosáhlo HbA_{1c} pod 53 mmol/mol, rozdíl mezi skupinami byl 17 % ($p < 0,001$). Zároveň ve skupině léčené sitagliptinem byla významně nižší incidence hypoglykemií, což může souviset s použitím nižších dávek inzulínu, nakonec i u naší pacientky dávka dostačující k úpravě glykemie nalačno není vysoká, těsnější titrace již nemá smysl, vedla by k hypoglykemií. I v této studii byl malý vzestup hmotnosti ve skupině aktivně léčené, tak jako u naší pacientky. Jak se ukazuje, možnost dosáhnout cílové kompenzace bazálním inzulínem může být dlouhodobě limitována tím, že dávky je nutno titrovat tak, aby nedošlo k hypoglykemií. Dále je nutné pečlivě sledovat možný vzestup postprandiální glykemie pro zahájení další léčby. Kombinace sitagliptinu s inzulínem umožňuje bezpečnější titraci inzulínu, účinnější výsledek léčby s dobrou úpravou postprandiálních glykemií zároveň s nízkým rizikem hypoglykemií.

V literatuře nacházíme mnoho důkazů, že sitagliptin je účinné antidiabetikum s minimem nežádoucích účinků. U naší konkrétní pacientky se osvědčil i v kombinaci s bazálním inzulínem a metforminem a umožnil jí usnadnit život s DM, zejména s ohledem na nelehké pracovní podmínky.

Literatura

1. SPC Januvia (online: www.sukl.cz)
2. ČDS. Standardy a jiná doporučení. (online: www.diab.cz)
3. Vilsbøll, T., Rosenstock, J., Yki-Järvinen, H. et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 12, 2: 167–177, 2010.
4. Kvapil, M. Úprava dávky inzulínu podle glykemie nalačno – mýty, omyly a pravdy pro léčbu bazálním inzulínem. In: Kvapil, M. *Diabetologie 2011*. Praha: Triton, 2011.
5. Mathieu, C., Shankar, R. R., Lorber, D. et al. A randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of co-administration of sitagliptin with intensively titrated insulin glargine. *Diabetes Ther* 6, 2:127–142, 2015.

MUDr. Eva Račická
Diabetologická a interní ambulance
Poliklinika Terapeut
Lumírova 2
700 30 Ostrava



Využití kombinace sitagliptinu a bazálního inzulínového analoga ke zlepšení kompenzace diabetu



Petr Maule

Diabetologická a endokrinologická ambulance, DIEN SERVIS s.r.o., Humpolec

Souhrn:

Uvedená kazuistika ukazuje možnost využití kombinace sitagliptinu a metforminu s bazálním analogem inzulínu u diabetičky 2. typu vedoucí ke zlepšení a udržení uspokojivé kompenzace s nízkým rizikem hypoglykemie a bez negativní hmotnostní změny. S uvedenou kombinací byla pacientka velmi spokojena, protože znamenala cestu k oddálení intenzifikace léčby prandiálním inzulínem, která z pohledu pacienta znamená zhoršení kvality života.

Summary:

The use of a combination of sitagliptin and basal insulin analogue in the improved compensation of diabetes

The presented case report shows the possibility of using the combination of sitagliptin and metformin with the basal insulin analogue in a patient with the type 2 diabetes mellitus that resulted in an improved and maintained favourable compensation with a low risk of hypoglycemia and without negative weight change. The patient was very satisfied with the above mentioned combination because it postponed the intensified treatment with prandial insulin which used to be considered a worsening of the quality of life by the patients.

Maule, P. Využití kombinace sitagliptinu a bazálního inzulínového analoga ke zlepšení kompenzace diabetu. Kazuistiky v diabetologii 14, MS4: 26–28, 2016.

Klíčová slova

- diabetes mellitus 2. typu
- sitagliptin
- bazální inzulínový analog
- riziko hypoglykemie
- změna hmotnosti

Keywords

- type 2 diabetes mellitus
- sitagliptin
- basal insulin analogue
- risk of hypoglycemia
- weight change

Úvod

Pro diabetiky 2. typu se v současnosti nabízí při volbě léčby po selhání metforminu celá řada možností, které mohou být zvoleny podle individuálních charakteristik daného pacienta (věk, komorbidita, stav renálních funkcí, souhlas s injekční léčbou, hmotnost atd.). Při této volbě hraje velmi důležitou roli i snaha zvolit léčbu, kterou můžeme dále široce kombinovat s ostatními antidiabetiky. V 2. nebo i 3. kroku léčby po selhání metforminu většinou upřednostňujeme perorální léčbu hlavně pro tlak ze strany pacienta, který odmítá injekční formu. Zavedení inzulínoterapie (především režimu bazál-bolus) totiž znamená pro většinu pacientů zhoršení kvality života s nutností pravidelné aplikace a selfmonitoringu, dále vysoké riziko hypoglykemie a hmotnostního přírůstku. Přitom třeba včasným využitím potenciálu kombinace metformin + gliptin + bazální analog inzulínu můžeme oddálit použití klasického intenzifikovaného režimu bazál-bolus. Zajištění dobré kompenzace diabetu kombinací perorálních antidiabetik s bazálním inzulínem

může být doprovázeno spokojeností pacienta bez negativních dopadů na další spolupráci.

Kazuistika

Referovanou pacientkou je 66letá žena s diagnózou diabetu 2. typu, zjištěnou v srpnu 2005 pomocí oGTT. V té době se léčila s arteriální hypertenzí, anamnesticky stav po hysterektomii pro zhoubný novotvar dělohy (leden 2005). Dále je v anamnéze uveden infarkt myokardu v roce 1990, v dostupné dokumentaci ale bližší údaje chybí. Z nežádoucích návyků pacientka uváděla kouření cca 10 cigaret denně od 20 let. Při zjištění diabetu medikovala amilorid/hydrochlorothiazid 2,5 mg/25 mg 1-0-0, barnidipin 20 mg 1-0-0, atenolol 25 mg 1-0-0, kyselina acetylsalicylová 100 mg 1-0-0, retardovaný nitroglycerin 2,5 mg 1-1-0. Hodnoty zjištěné v době diagnózy diabetu: hmotnost 90,8 kg, body-mass index (BMI) 35,0 kg/m², obvod pasu 100 cm, krevní tlak (TK) 113/67 mmHg, glykemie nalačno 6,2 mmol/l. Vstupně byla pacientka komplexně poučena o režimových

opatřeních při diabetu (dieta, pohybová aktivita, stop kouření), byly vysvětleny léčebné cíle. Byla ponechána bez antidiabetické medikace pouze na dietě, kdy následující rok bylo dosahováno uspokojivé kompenzace (v červenci 2006 hmotnost 90 kg, BMI 34,7 kg/m², TK 106/74 mmHg, glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) 5,0 %, glykemie nalačno 5,1 mmol/l).

Obrat v léčbě nastal v květnu 2007, kdy byla zavedena léčba metforminem v klasické formě (850 mg 1/2-0-1/2). Pro polymorfni stesky spíše psychického rázu pacientka ale večerní dávku odmítala, akceptovala pouze ranní dávku. V lednu 2008 pod tlakem zhoršující se kompenzace diabetu (glykemie nalačno 10,1 mmol/l, HbA_{1c} 5,6 %) souhlasila s postupným navyšováním dávky metforminu až na konečných 2x1 000 mg denně v lednu 2009. I přes toto navýšení trvala ale neuspokojivá kompenzace diabetu (glykemie nalačno 13,0 mmol/l, HbA_{1c} 6,4 % v dubnu 2009), došlo také k nárůstu hmotnosti (93,1 kg, BMI 35,9 kg/m²). Pacientka přesto odmítala intenzifikaci léčby. V únoru 2010 přece jenom souhlasila s posílením medikace, byla tedy zavedena léčba vildagliptinem + metforminem v kombinované tabletě se snahou volit hmotnostně neutrální antidiabetickou medikaci bez rizika hypoglykemie se zachováním stejného počtu tablet. Uvedenou léčbu pacientka tolerovala dobře, byla s ní velmi spokojená. I přes posílení léčby vildagliptinem ale nedošlo k zásadnímu zlepšení kompenzace diabetu z výchozích parametrů v únoru 2010 (HbA_{1c} 6,4 %, glykemie nalačno 11,0 mmol/l) do prosince 2010 (HbA_{1c} 6,1 %, glykemický profil 8,4/11,4..6,4/9,7..7,3/9,8 mmol/l). Bylo tedy třeba rozhodnout, jak dále terapii intenzifikovat. Nabízely se čtyři možnosti, každá s určitými úskalími: 1. derivát sulfonylurey s rizikem nárůstu hmotnosti a hypoglykemie a pozdějším selháním. 2. GLP-1 agonista s injekční aplikační formou. 3. bazální analog inzulínu s injekční aplikační formou, rizikem hypoglykemie a hmotnostního přírůstu. 4. změna gliptinu. Pro předchozí odmítání injekční formy a určitou skepsi k přidávání dalšího počtu tablet byla zvolena poslední možnost. Od června 2011 tedy pacientka začala užívat sitagliptin + metformin v kombinované tabletě (2x denně 50 mg/1 000 mg). V březnu 2012 po necelém roce od změny gliptinu došlo k razantnímu zlepšení v jednotlivých sledovaných parametrech (hmotnost 83,9 kg, BMI 32,4 kg/m², TK 126/81 mmHg, glykemický profil

7,1/7,7..5,4/8,7..5,4/7,7 mmol/l, HbA_{1c} 5,2 mmol/mol), pacientka byla s léčbou velmi spokojena. Při dalších kontrolách se udržovala kompenzace v uspokojivém pásmu (HbA_{1c} 4,2–5,7 mmol/mol), pacientka udržovala stabilní tělesnou hmotnost, subjektivně byla velmi spokojená. Trvala absence mikrovaskulárních komplikací, bylo doplněno echokardiografické vyšetření a zátěžové vyšetření myokardu v březnu 2014 bez průkazu patologie (dobrá ejekční frakce levé komory srdeční (EF LKS), bez poruch kinetiky myokardu a chlopní vady). Postupně byla provedena i přes počáteční odpor pacientky změna doprovodné medikace (současná medikace: perindopril/indapamid 4 mg/1,25 mg 1-0-0, bisoprolol 2,5 mg 1-0-0, kyselina acetylsalicylová 100 mg 1-0-0, rosuvastatin 20 mg 0-0-1, isosorbid mononitrát 20 mg 1-1-0).

V květnu 2015 došlo ale k prudkému zhoršení kompenzace diabetu (HbA_{1c} 6,4 mmol/mol), v glykemických profilech došlo k nárůstu především glykemie nalačno. V ostatních parametrech bylo dosaženo výborných hodnot (hmotnost 84 kg, BMI 32,4 kg/m², TK 133/78 mmHg, celkový cholesterol 2,92 mmol/l, triacylglyceroly (TAG) 1,93 mmol/l, HDL-cholesterol 1,11 mmol/l, LDL-cholesterol 0,93 mmol/l). Pacientka popírala selhání režimových opatření (dieta, pohybová aktivita). Antidiabetická terapie byla tedy doplněna o večerní aplikaci bazálního analogu inzulínu (glargin 100 U/ml) ve startovní dávce 8 U s poučením o titraci dle lačné glykemie. Prostřednictvím řady telefonických konzultací byla natitrována dávka bazálního analogu inzulínu na 22 U ve večerní dávce. Problematiku aplikace pacientka zvládla velmi dobře s pomocí předplněného pera, dodržovala dostatečný selfmonitoring. V následujícím roce se kompenzace pohybovala v uspokojivém pásmu (HbA_{1c} 4,2–5,0 mmol/mol, glykemický profil 6,9/8,6..6,4/8,6..5,8/5,4 mmol/l), došlo dokonce k mírnému snížení hmotnosti (81–83 kg, BMI 31,2–32,0 kg/m²). Důležitým aspektem zavedení léčby bazálním analogem inzulínu pomocí předplněného pera byla ztráta obav z inzulínoterapie ze strany pacientky a možnost snazšího přechodu na režim bazál-bolus.

Otázkou do budoucna zůstává doba, po kterou bude touto kombinací udržována uspokojivá kompenzace diabetu. Ale vzhledem k tomu, že sitagliptin můžeme využívat na našem trhu již dlouhou řadu let, máme dostatek zkušeností a důkazů

Tab. 1: Průběh léčby

	5/2007	2/2010	12/2010	6/2011	3/2012	5/2015	6/2016
HbA _{1c} (% , mmol/mol)		6,4	6,1	5,9	5,2	6,4	5,0
FPG (mmol/l)	6,0	11,0	8,4	5,3	7,1	10,1	6,6
hmotnost (kg)	94,4	90,7	87,7	87	83,9	84	81
BMI (kg/m ²)	36,4	34,7	33,8	33,5	32,3	32,4	31,2
TK (mmHg)	114/71	138/72	116/69	110/74	126/81	133/78	120/78
medikace	metformin 850 mg 1-0-1	vildagliptin/ metformin 50 mg/1 000 mg 1-0-1	vildagliptin/ metformin 50 mg/1 000 mg 1-0-1	sitagliptin/ metformin 50 mg/1 000 mg 1-0-1	sitagliptin/ metformin 50 mg/1 000 mg 1-0-1	sitagliptin/ metformin 50 mg/1 000 mg 1-0-1 glargin 100 U/ml 0-0-0-8 U	sitagliptin/ metformin 50 mg/1 000 mg 1-0-1 glargin 100 U/ml 0-0-0-22 U

HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin, FPG – glykemie nalačno, BMI – body-mass index, TK – krevní tlak

o efektivnosti této kombinace, kdy dochází k velmi dobrému doplňování mechanismů účinku jednotlivých léků.

Průběh léčby se sledovanými parametry shrnuje tabulka č. 1.

Diskuse a závěr

Velmi často musíme překonávat, a to nejen při léčbě diabetu, ale i ostatních nemocí, kdy chybí jasné subjektivní potíže, určitý odpor a skepsi pacientů k nasazování další medikace. Často tak léčíme skokově od zhoršení ke zhoršení někdy i s určitým prodlužováním období neuspokojivé kompenzace, nezřídka pro požadavek pacienta ponechat stávající léčbu. Přitom je jasné, že kombinační terapií s léky, jejichž účinky se vzájemně doplňují, můžeme zajistit dlouhé období dobré kompenzace diabetu s oddálením pozdních komplikací. Zásadním zvratem v léčbě je pro pacienta inzulinoterapie, mající sice největší léčebný potenciál, ale současně i vysoké riziko hypoglykemie a hmotnostního přírůstku. Současně je zde i pacientem nepříjemně vnímaná injekční aplikace. Využití kombinační perorální antidiabetické terapie již při mírném zhoršení kompenzace v počátcích diabetu, někdy i v kombinaci s bazálním inzulinem, může zásadně oddálit zavedení inzulinoterapie ve schématu bazál-bolus. V současnosti největší překážkou v této cestě jsou omezení ze strany zdravotních pojišťoven, které určité kombinace, mnohdy pro pacienta výhodné, ani nepovolují. V budoucnu, pokud se tato omezení změní, budeme možná postaveni před otázkou, jestli rovnou neléčit po zjištění diabetu kombinací antidiabetik, jejichž účinky se vzájemně doplňují, vycházejíce přitom z heterogenity etiopatogeneze diabetu. Každý diabetolog ve své ambulanci denně řeší problém, proč u někoho dosáhne výborných výsledků s jedním antidiabetikem a u někoho nestačí ani trojkombinace. T.č. zatím nemáme

jasné indikátory, podle kterých bychom mohli rozlišit jednotlivé subpopulace diabetiků 2. typu a které by nám pomohly jasně určit tu pravou léčbu pro konkrétního pacienta. Někdy proto připomíná naše léčba systém pokus-omyl.

Výše uvedená kazuistika ukazuje, že kombinace metformin + gliptin následně doplněná o bazální inzulin může nabízet velmi efektivní léčebnou možnost s minimem nežádoucích doprovodných efektů (hypoglykemie, změna hmotnosti, počet tablet, počet injekčních aplikací). Současně ukazuje, že někdy i v rámci jedné lékové skupiny můžeme po změně vidět rozdíly v úspěchu léčby, i když jasné vysvětlení může někdy scházet. Další otázkou u uvedené kazuistiky je výsledek léčby, pokud by se léčilo metforminem v maximální tolerované dávce hned od začátku diagnózy s velmi brzkým doplněním gliptinem – to ovšem předpokládá souhlas ze strany pacienta bez manipulace s medikací a úpravu omezení ze strany zdravotní pojišťovny.

Literatura

Pelikánová, T., Bartoš, V. et al. Praktická diabetologie. Praha: Maxdorf, 2010.

MUDr. Petr Maule
DIEN SERVIS s.r.o.
Diabetologická a endokrinologická ambulance
Masarykova 885
Humpolec
e-mail: dienservis@seznam.cz

