Aktuální trendy ve využití fixních kombinací v léčbě diabetu

MUDr. Jana Vyoralová

Diabetologická ambulance, Veselí nad Moravou

Diabetes mellitus 2. typu je chronické progredující onemocnění, které může provázet naše pacienty i desítky let. Kromě mnoha doporučení týkajících se změny životního stylu, stravování a pohybové aktivity, kterých se jim od nás dostává, již od záchytu nemoci dle současných doporučení musí užívat i medikaci, které s délkou trvání nemoci neustále přibývá. Nejde jen o léčbu antidiabetiky, ale mnohdy i o souběžnou medikaci hypolipidemickou, antihypertenzivní a další. Velké množství tablet užívaných v průběhu dne pak vede k jejich vynechávání a tím i ke snižování celkového účinku. Adherenci k léčbě zcela jistě zvyšují fixní kombinace léčiv, podávané per os či injekčně.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, adherence, antidiabetika, fixní kombinace.

Current trends in the use of fixed combinations in treating diabetes

Type 2 diabetes mellitus is a chronic progressive disease which patients can live with for decades. They are given many recommendations regarding lifestyle changes, diet, and exercise. Moreover, they also have to take medications according to current recommendations, the number of which increases with increasing duration of the disease. This concerns not only the treatment with antidiabetic drugs, but also concurrent hypolipidemic medication, antihypertensives, etc. A large number of pills used during the day leads to their omitting, thus lowering the overall effect. Fixed combinations of drugs administered by mouth or by injection certainly increase adherence to treatment.

Key words: type 2 diabetes mellitus, adherence, antidiabetic drugs, fixed combinations.

Úvod

Diabetes mellitus (DM) je chronické multifaktoriální onemocnění, které je charakterizováno nejen hyperglykemií. Počet osob s tímto onemocněním v České republice neustále narůstá. Incidence nových případů DM vykazuje v čase stoupající tendenci, z 69 260 nových případů v roce 2007 na 113 734 v roce 2017, meziročně se počet nových případů navyšuje cca o 4 447 pacientů. Standardizovaná incidence byla v roce 2017 téměř 11 nových případů na 1 000 osob v populaci. Prevalence pacientů s DM opět vykazuje stoupající tendenci z 804 987 (78 na 1 000 osob) pacientů v roce 2007 až na 936 124 (88 na 1 000 osob) v roce 2017, meziročně přibývá průměrně 13 tisíc pacientů s DM. 84 % z tohoto počtu tvoří DM 2 typu (1).

Diagnostika

Dle standardů České diabetologické společnosti (ČDS) je diagnóza DM při chybějících příznacích a hyperglykémii potvrzena buďto opakovaným zjištěním glykémie 7 a více mmol/l nalačno v žilní plazmě po osmi hodinách lačnění, nebo (při pochybnostech a diskrepantních nálezech glykémie) provedením klasického oGTT s nálezem glykémie 11 mmol/l a více v žilní plazmě za 2 hodiny po vypití roztoku glukózy. Při klinických příznacích a náhodném záchytu hyperglykémie nad 11 mmol/l je potřeba potvrzení hodnoty glykémie nalačno nad 7 mmol/l v žilní plazmě (postačuje 1x).

Patofyziologie

Patofyziologie vzniku DM2T je složitá, kromě poruchy sekrece inzulínu jsou příčinou vzniku

hyperglykémie i důsledky inzulínové rezistence v mnoha orgánech. Snižuje se inkretinový efekt, zvyšuje lipolýza i reabsorpce glukózy v ledvinách, snižuje se vychytávání glukózy ve svalích a zvyšuje se produkce glukózy játry. De Fronzo shrnutí ve zlověstném oktetu je v této souvislosti častou citací (2).

Lepší porozumění patofyziologii DM2T umožnilo vývoj nových lékových skupin, které cílí na různé části tohoto řetězce. Za posledních patnáct let jsme tím získali spektrum léků, které jsou mnohem účinnější, bezpečnější a zejména fyziologičtější, což nám umožňuje kvalitněji léčit nemocné s DM2T, léčbu zjednodušit i více individualizovat.

V tomto přehledu se budeme zabývat pouze těmi léčivy, která jsou v našich ordinacích v současnosti dostupná ve fixních kombinacích

(kromě inzulínu), pro přehlednost jsou zmíněna i dále používaná perorální antidiabetika (PAD).

Deriváty sulfonylurey – stimulují sekreci inzulínu a jeho uvolňování ze sekrečních granul beta buněk, tato skupina léčiv je již na ústupu, zejména kvůli riziku těžkých a protrahovaných hypoglykemií, nicméně z našeho portfolia zatím nemizí díky výborné toleranci, roky zaužívanému používání a nízké ceně.

Metformin – je neúčinnějším a nejbezpečnějším lékem ze skupiny biguanidů. Hlavním mechanismem je inhibice výdeje glukózy z jater, zvyšování transportu glukózy ve svalu, snižování oxidace volných mastných kyselin, a tedy oxidačního stresu. Je pravděpodobné, že působí významně ve střevě a zvyšuje výskyt bakterií *Firmicutes* a *Eubacteroides*, tedy příznivé střevní mikrobioty. Snižuje glykémii u diabetiků 2. typu v monoterapii bez rizika hypoglykémie (pokud není kombinován s alkoholem nebo jinými hypoglykemizujícími léky), a je tak lékem první volby u všech pacientů s DM2T bez ohledu na body mass index, pokud nejsou kontraindikace. Léčbu zahajujeme v okamžiku stanovení diagnózy DM2T, u pacientů ve velmi vysokém riziku již ve stadiu prediabetu. Nejčastějšími nežádoucími účinky je gastrointestinální nesnášenlivost, kterou lze mnohdy eliminovat postupným pomalým navyšováním dávky nebo změnou za XR formu (3).

Thiazolidindiony – jediným významným a bezpečným zástupcem u nás je pioglitazon, který snižuje inzulínovou rezistenci a má ochranný vliv na beta buňky pankreatu. Největším přínosem je u diabetiků s hyperglykemií nalačno. Efekt nastupuje pomaleji, zhodnocujeme jej za 3–6 měsíců. Z častých nežádoucích účinků je to přírůstek hmotnosti, retence tekutin projevující se otoky a dušností, zvýšené riziko fraktur, mírně zvýšené riziko karcinomu močového měchýře, které je však vázáno na podávání vysokých kumulativních dávek při delším podání (3, 4, 5).

DPP-4 inhibitory – gliptiny – fungují na tzv. inkretinovém principu, inhibují enzym dipeptidylpeptidázu 4 a tím prodlužují efekt přirozených peptidů, čímž dochází ke stimulaci inzulínové sekrece, snížení glykémie, zpomalení vyprazdňování žaludku a dalším efektům, jako je potlačení sekrece glukagonu a somatostatinu. Nevylučují hypoglykémii, jsou výborně tolerovány a výskyt nežádoucích účinků je velmi malý (poruchy funkce jater, pankreatitida, hypersenzitivní reakce) (6).

Obr. 1. Zlověstný oktet

Tab. 1. Compliance nemocných a počet léčivých přípravků/den

Počet léčivých přípravků/den	Compliance
1	89 %
2	87 %
3	80 %
4	78 %
5	74 %

Tab. 2. Compliance nemocných a počet dávek léčivých přípravků/den

Počet dávek/den	Compliance
1	73 %
2	70 %
3	52 %
4	42 %

GLP-1 agonisté – jsou látky, které mají schopnost vazby a aktivace receptoru pro glukagonu podobný peptid-1 (GLP-1). Jejich efekt je tedy shodný s účinkem přirozeného GLP-1, liší se delším biologickým poločasem. Zvyšují sekreci inzulínu, potlačují sekreci glukagonu a tím snižují produkci glukózy v játrech, zpomalují vyprazdňování žaludku a zvyšují pocit sytosti. Jejich výhodou je, že nezpůsobují hypoglykémii a vedou k redukci hmotnosti, nevýhodou jsou častější gastrointestinální potíže a nutnost injekčního podání (7).

Inhibitory SGLT-2 (sodium glucose co transporter), glifloziny, glukuretika – patří k nové skupině PAD, které fungují nezávisle na produkci inzulínu v těle pacienta. Inhibují specifický glukózový přenašeč v proximálním tubulu nefronu a tím zvyšují vylučování glukózy močí (70–80 g/24 hodin), což vede ke snížení glykémie, redukci hmotnosti i dalším efektům (např. snížení krevního tlaku). Nezpůsobují hypoglykémii, z častějších nežádoucích účinků je to polakisurie, infekce močových cest a genitální mykózy (8).

Léčba DM2T

Naši pacienti jsou při záchytu nemoci edukováni ve změně životního stylu, jídelníčku, zvýšení pohybové aktivity, a od počátku léčeni antidiabetiky. Vzhledem ke složité patofyziologii nemoci samotné a jejímu dlouholetému průběhu je však nutno léčbu intenzifikovat, a dochází tak k potřebě kombinační léčby diabetu, a tak i k postupnému narůstání počtu tablet. Tím však také často dochází k jejich vynechávání, ať již chtěnému či nikoliv. Mnohdy tomu napomáhá i pracovní zařazení pacientů, kteří ve směnných a nepřetržitých pracovních režimech velmi snadno sklouznou k nepravdivosti jak ve stravování, tak i v užívání léků. Jak málo úspěšná může být naše snaha léčit pacienta, ukazují dva krátké přehledy compliance pacientů v závislosti na počtu léků a jejich dávkách během dne Tab. 1. a 2. (9).

S nespoluprací pacientů se setkávají nejen diabetologové, ale všichni lékaři mající v péči chronické pacienty – duševně nemocné, hyper-

toniky, kardiaky. Tabulka 3 přináší ve stručnosti přehled, jak upevnit pacientovu spolupráci (10).

Naší snahou je léčbu co nejvíce zjednodušit tak, aby spolupráce pacientů byla co nejvyšší a kompenzace choroby co nejlepší, neboť jen těsná kompenzace zamezí nebo alespoň oddálí vznik mikro- a makrovaskulárních komplikací, které s sebou DM2T může přinést. S rozvojem poznání patofyziologie DM2T a s vývojem nových léků se mění také naše očekávání. Nepostačuje již jen „pouhý“ vliv na glykemii, i když samozřejmě zůstává tím základním, ale dalším nutným požadavkem je kardiovaskulární bezpečnost a možné další protektivní účinky antidiabetik. Na základě řady studií, které byly dokončeny v nedávné době (TECOS, CANVAS) a které prokázaly kardiovaskulární bezpečnost, známe i výsledky studií, které prokazují i významný efekt kardioprotektivní u některých nových skupin léčiv (LEADER, EMPA-REG OUTCOME). Výsledky těchto studií přispěly k vytvoření nového konsenzu ADA/EASD 2018, podle kterého při nedostatečném efektu metforminu by další antidiabetikum mělo zohledňovat kardiovaskulární anamnézu pacienta (11).

Doporučení České diabetologické společnosti směřují kompenzaci mladších diabetiků druhého typu bez výraznějších komorbidit k hodnotě glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) 45 mmol/mol a doporučují revizi léčby vždy při hodnotě HbA_{1c} vyšší než 53 mmol/mol. Zahajujeme vždy metforminem, a je-li HbA_{1c} 60 mmol/mol a vyšší při záchytu nemoci, můžeme zahajovat léčbu i kombinací PAD (12). Místo pro uplatnění fixních kombinací metforminu s farmaky popsány výše (Tab. 4.) je v celém managementu léčby přísně individualizováno. Unikátní postavení má kombinace GLP-1 analoga s inzulinem, které v posledních dvou letech mimořádně rozšířilo naše možnosti ve zjednodušení léčby i u těch pacientů, kteří potřebují ke zvládnutí své nemoci inzulin. Podání dvou vysoce účinných léků v jedné denní dávce, jednoduchým aplikátorem, titrace jednotek podle potřeby pacienta, zohlednění nutné dávky inzulinu pro každého z nich, což umožňují různé síly preparátu, enormně rozšířilo naše možnosti v individualizaci léčby (Xultophy, Suliqua 33/100, Suliqua 55/100).

Prozatím však nové skupiny léků (glitazony, gliptiny, GLP-1 analoga, glifloziny), pokud

Tab. 3. *Intervence, které usnadňují pacientovi užívání medikace*

Strategie	Specifická intervence
zvolit optimální lék	monitorovat nežádoucí účinky
zjednodušit dávkovací schéma	<ul style="list-style-type: none"> ■ upavit načasování, frekvenci, množství ■ přizpůsobit pacientovým denním aktivitám (pokud je to možné, vyhnout se užívání léků v poledne), ■ používat pomůcky: dávkovací krabičky na léky, budík
ovlivnit rozsah vědomostí o nemoci a léčbě	<ul style="list-style-type: none"> ■ diskutovat s lékařem, sestrou, lékárníkem ■ distribuovat informace v psané formě ■ podporovat pátrání po informacích na webu ■ pozvat do edukačních programů
ovlivnit pacientovy předsudky vůči medikaci	monitorovat, co si pacient o medikaci myslí nacházet a překonávat bariéry ve vztahu k medikaci
komunikovat s pacientem i jeho rodinou	<ul style="list-style-type: none"> ■ aktivně naslouchat ■ zpříjemnit péči a léčbu, například optimálními termíny kontrol pro pacienta ■ upomínat jej poštou, e-mailem, telefonem ■ pozvat do edukačních programů příbuzné
umožnit pacientovi spolurozhodování o léčbě	■ začlenit pacientova přání do jasně formulovaných dohod
zamezit nedorozumění	■ informovat pacienta jasně a srozumitelně
hodnotit adherenci	■ dotazovat se pacienta, zda léky užívá

Tab. 4. *Fixní kombinace*

Kombinace	Název	Držitel registrace
glitazony/metformin		
pioglitazon	Competact	Takeda Pharma
gliptiny/metformin		
alogliptin	Vipdomet	Takeda Pharma
linagliptin	Jentadueto	Boehringer ingelheim
saxaagliptin	Komboglyze	Astra Zeneca
sitagliptin	Janumet	MSD
vildagliptin	Eucreas	Novartis Europharm
glifloziny/metformin		
canagliflozin	Vokanamet	Janssen-Cilag Int.
dapagliflozin	Xigduo	AstraZeneca
empagliflozin	Synjardy	Boehringer ingelheim
GLP-1 analoga/inzulin		
liraglutid/degludec	Xultophy	NovoNordisk
lixisenatid/glargin 33+100	Suliqua	Sanofi-Aventis group
lixisenatid/glargin 50+100	Suliqua	Sanofi-Aventis group
sulfonylurea/metformin		
glibenclamid	Glibomet	Laboratori Guidotti

jde o jejich úhradu zdravotními pojišťovnami, podléhají v ČR poměrně složitému algoritmu použití, jak co se týče omezení odbornostmi, tak úrovní kompenzace pacienta (HbA_{1c} až na výjimky musí být 60 mmol/mol a více), nebo jeho body mass indexem, a stejně tak nejsou ze zdravotního pojištění prozatím hrazeny některé kombinace léčiv, které se jeví jako velmi výhodné.

Závěr

...při této nemoci, která se nevyskytuje příliš často, vyměšuje se z těla kolosální množství cukru...většinou nebo výlučně jsou jí stíháni muži od 20 do 40 let...Příčinami jejími jest prý

zvrácený způsob žití, pohlavní prostopášnosti, požití kyselého vína a moštu... z tohoto důvodu doporučují se cvičení na všech přístrojích, které jsou v ústavech gymnasticko-léčebných (na bradlech, hrazdách, žebří a na kruzích) podle pořádku konané...(13)

Od doby publikace tohoto textu uplynulo 118 let. A co bude v roce 2136? Můžeme se jen domýšlet, ale již v dnešní době máme k dispozici účinnou, bezpečnou a v mnoha případech i velmi jednoduchou léčbu, která však bez dobré spolupráce pacienta, jež je prvním a základním stavebním kamenem, nikdy nevede k cíli, jímž je plnohodnotný život bez mikro a makrovaskulárních komplikací.

LITERATURA

1. Dle ÚZIS.
2. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus, *Lancet* 2009. Dostupné na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2661582/>
3. Švačina Š. Antidiabetika – historie, současnost a perspektivy, *Axonite CZ* 2016, 39-40.
4. Šmahelová A. Pioglitazon – využití v léčbě diabetika 2. typu. *Kapitoly z kardiologie*, 2013, 4, 122–125.
5. SPC Actos
6. Pelikánová T, Bartoš a kol. *Praktická diabetologie*, Maxdorf Jessenius 2011.
7. Pelikánová T, Bartoš a kol. *Praktická diabetologie*, Maxdorf Jessenius 2011.
8. Haluzí, M.A. kol. *Ledviny a léčba diabetu: současnost a perspektivy terapie glifloziny*, *Mladá fronta* 2017.
9. Práznovcová L. Compliance pacienta. Dostupné na https://www.pace.cz/wp-content/uploads/2013/03/5_compliance_pacienta.pdf
10. Motlová L., Holub D. Compliance a adherence: spolupráce při léčbě. Dostupné na <http://www.remedia.cz/Okruhy-temat/Psychiatrie/Compliance-a-adherence-spoluprace-pri-lecbe/8-1n-bl.magarticle.aspx>
11. New EASD-ADA consensus guidelines on managing hyperglycaemia in type 2 diabetes launched at EASD meeting. New recommendations include specific drug classes for some patients and enhancing medication adherence. Dostupné na <https://diabetologia-journal.org/2018/10/05/new-easd-ada-consensus-guidelines-on-managing-hyperglycaemia-in-type-2-diabetes-launched-at-easd-meeting-new-recommendations-include-specific-drug-classes-for-some-patients-and-enhancing-medication-a/>
12. Dle www.diab.cz
13. Bilz FE. *Nové léčení přirozené, díl první*, nákladem autora, F. Legel Dampfbuchbinderei Leipzig r. 1901.