

Manažment antidiabetickej liečby u staršieho fragilného pacienta s diabetes mellitus

Management of antidiabetic treatment in an elderly fragile patient with diabetes mellitus

Zbynek Schroner¹, Vladimír Uličiansky²

¹SchronerMED s.r.o., Košice, ²Via Medica, s.r.o., Košice

Súhrn

Na Slovensku bolo v roku 2018 evidovaných 355 895 diabetikov, z toho takmer 200 000 starších ako 60 rokov. Vhodné antidiabetikum pre staršieho fragilného pacienta by malo byť kardiovaskulárne bezpečné, asociované s nízkym rizikom hypoglykémie, renálne a onkologicky bezpečné, malo by mať jednoduché podávanie a predvídateľný celkový bezpečnostný profil. Základom úspechu aj u starších fragilných pacientov je individualizácia liečby. Nutný je správny výber pacienta na akúkoľvek antidiabetickú liečbu. Inhibítory DPP4 predstavujú vhodnú voľbu pre liečbu staršieho fragilného pacienta s diabetom 2. typu.

Kľúčové slová: antidiabetická liečba – diabetes mellitus 2. typu – starší fragilný pacient

Summary

In 2018 in Slovakia 355 895 patients with diabetes mellitus were registered, almost 200 000 were older than 60 years. Suitable antidiabetic drug for older, fragile patients should be: cardiovascular safe, associated with low risk of hypoglycaemia, renal and oncologic safe, should have simple method of administration and anticipating general safety profile. Key for success also in older, fragile patient is individualisation of therapy. Proper selection of patient for every antidiabetic treatment is necessary. DPP-4 inhibitors are good option for the therapy of older, fragile patient with type 2 diabetes mellitus.

Key words: antidiabetic therapy – older fragile patient – type 2 diabetes mellitus

✉ doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD. | zbynek.schroner@gmail.com

Doručené do redakcie | Received 13. 3. 2020

Prijaté po recenzii | Accepted 17. 4. 2020

Úvod

V súčasnosti veľkým problémom pre chronické ochorenia, medzi ktoré diabetes mellitus (DM) patrí, je starnutie populácie. Aj vekové zloženie diabetikov 2. typu na Slovensku tomu jednoznačne zodpovedá. Na Slovensku bolo v roku 2018 evidovaných 355 895 diabetikov, z toho takmer 200 000 starších ako 60 rokov [1]. Fragilný (krehký, zraniteľný) je pojem často používaný v geriatrickej medicíne. Môžeme ho definovať ako fyziologický syndróm charakteristický zníženou rezervou a zníženou rezistenciou proti stresom, čo je spôsobené kumuláciou oslabenia funkcie viacerých fyziologických systémov. K hlavným príčinám fragility patrí znížený príjem potravy, sociálne faktory, anorexia (starobné zmeny, chorobné zmeny, lieky), úbytok svalov (sarkopénia), zhoršo-

vane exekutívnych funkcií a bolestí. Z chorôb k tomuto syndrómu môžu viesť srdcové zlyhávajúce, chronická obštrukčná choroba pľúc, anémia, zápalové choroby, choroby endokrinného systému a aj DM [2].

Vhodné antidiabetikum pre staršieho fragilného pacienta by malo byť: kardiovaskulárne bezpečné, asociované s nízkym rizikom hypoglykémie, renálne a onkologicky bezpečné, malo by mať jednoduché podávanie a predvídateľný celkový bezpečnostný profil.

Dôležitosť antidiabetickej liečby asociovej s nízkym rizikom hypoglykémie

Starší pacienti majú zvýšené riziko hypoglykémie a tiež znížené vnímanie hypoglykémie. Okrem veku k zvýše-

nému riziku hypoglykémie u starších pacientov patrí aj dlhodobé trvanie DM, často prítomné rôzne kardiovaskulárne (KV) ochorenia, vynechávanie jedla, užívanie vyšších dávok antidiabetík, ako majú predpísané, polypragmázia, prítomnosť malígneho nádoru, závažné renálne a hepatálne poškodenie. Hypoglykémia aj staršieho fragilného pacienta ohrozuje poškodením centrálného nervového systému (CNS) a rôznymi KV-dôsledkami (dysrytmie, zvýšené riziko trombózy, KV-zmeny vyvolané katecholamínmi a iné). Ťažká hypoglykémia je spojená tiež vyšším rizikom demencie. Závažná hypoglykémia môže prispievať k vzniku veľkých makrovaskulárnych a mikrovaskulárnych príhod. Je indikátorom nepriaznivého klinického stavu pacienta s predispozíciou k vzniku týchto príhod. Je spojená tiež s nepriaznivým ovplyvnením mortality aj u starších pacientov s DM 2. typu (DM2T). Hypoglykémia je aj u starších pacientov často príčinou nízkej adherencie a motivácie k liečbe (vzhľadom k obave z ďalšej hypoglykémie). Relatívne častý fenomén je iatrogénna hypoglykémia súvisiaca s liečbou pacienta s DM2T. Intenzifikácia glykemickej kontroly zvyšuje riziko hypoglykémie. Každá epizóda predchádzajúcej hypoglykémie zvyšuje riziko následnej hypoglykémie. Polovica hypoglykemických príhod sa objavuje počas noci, čo riziko a dôsledky znásobuje.

Často sa hypoglykémie objavujú pri liečbe derivátmi sulfonylurey (SU). Môžu sa objaviť kedykoľvek v priebehu liečby SU-derivátmi. Sú často dlhšie trvajúce a v svojich dôsledkoch nebezpečnejšie ako hypoglykémie po inzulíne. Najväčšie riziko je pri liečbe glibenklamidom.

Mnoho starších fragilných pacientov s DM2T vyžaduje liečbu inzulínom. Snažíme sa voliť čo najjednoduchší inzulínový režim. Dôležité je tiež zväziť aj možné riziko hypoglykémie pri jednotlivých inzulínových režimoch, ktorá u starších polymorbídnych pacientov môže mať závažné následky. Treba si uvedomiť aj to, že mnohí starší pacienti žijú sami, čiže poskytnutie pomoci v prípade hypoglykémie je výrazne sťažené. Ak sa napr. vyskytnú hypoglykémie pri intenzifikovanom inzulínovom režime (IIR) predovšetkým u starších polymorbídnych pacientov, prechod z IIR na režim pomocou premixovaných analógov môže znížiť ich frekvenciu.

Väčšinou sme menej prísni ohľadom glykemických cieľov (uspokojíme sa aj s vyššími hodnotami HbA_{1c}). U vysoko na okolí závislého a fragilného pacienta je dôležité sa vyvarovať hypoglykémii a excesívnemu monitoringu, dôležitá je tu kontrola symptómov.

Snažíme sa preferovať antidiabetiká s nízkym rizikom hypoglykémie, ku ktorým patria inhibítory SGLT2, agonisty GLP1-receptorov (GLP1 RA), inhibítory DPP4 (DPP4i) a tiazolidíndióny (glitazóny) [2-4].

Dôležitosť kardiovaskulárnej a renálnej bezpečnosti antidiabetickej liečby

DM 1. typu a predovšetkým DM2T sú spojené s vysokou morbiditou a mortalitou na KV-ochorenia. Celkovo približne dve tretiny pacientov s DM2T zomierajú práve na KV-ochorenia (KVO). V súčasnosti hlavným cieľom komplexnej liečby pacientov s DM2T je znížiť ich celkové KV-riziko. Očakávaná dĺžka života u 60-ročného diabetika s KVO je oproti nediabetikovi bez KVO znížená až o 12 rokov. Hlavným cieľom komplexnej liečby DM2T aj u staršieho fragilného pacienta je okrem glykemickej kompenzácie aj zníženie celkového KV-rizika.

K implikáciám veľkých klinických štúdií ohľadom KV-ochorení pre klinickú prax u starších, fragilných pacientov s DM2T patrí že, nesignifikantné zníženie makrovaskulárnych komplikácií v intenzívne liečených skupinách štúdií ADVANCE, ACCORD a VADT odráža multifaktoriálnu etiológiu týchto komplikácií. K prevencii KV-komplikácií je potrebný multifaktoriálny prístup (okrem optimalizácie glykemickej kompenzácie, nutná aj liečba najmä artériovej hypertenzie a dyslipoproteinémií).

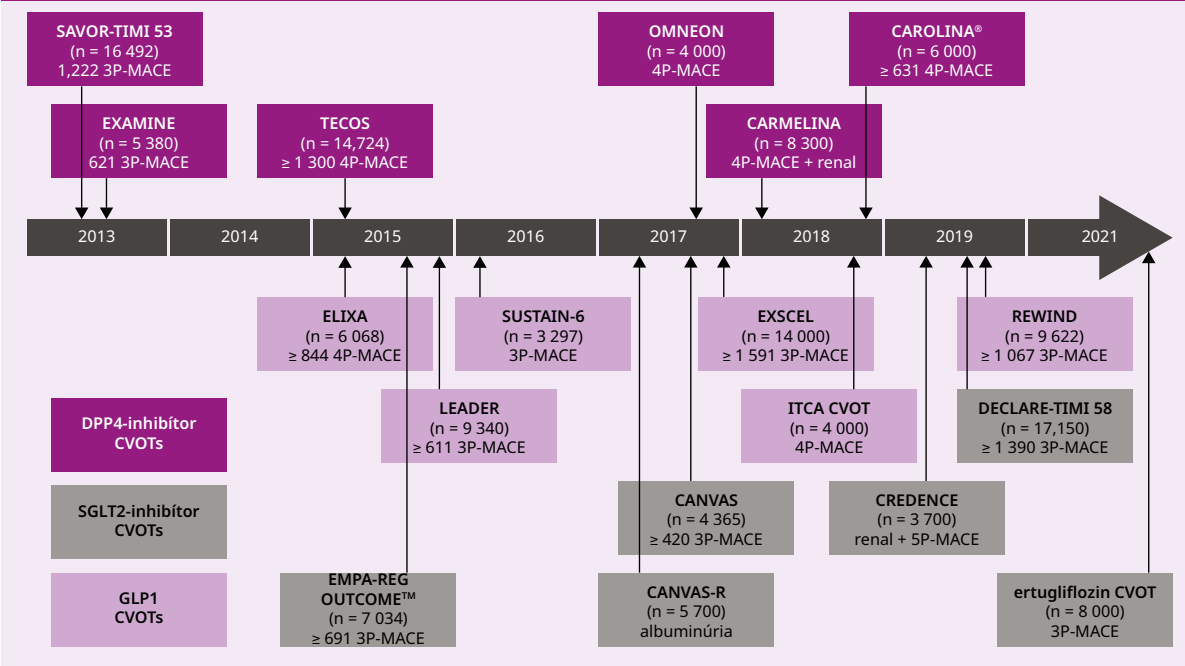
Štúdia UKPDS dokázala KV-benefit metformínu u obéznych diabetikov s novozisteným DM. Metformín je stále liekom voľby aj u starších pacientov za predpokladu, že nie sú kontraindikácie jeho použitia.

V štúdií ADVANCE derivát sulfonylurey – gliklazid MR bol prínosný ako súčasť intenzívnej liečby DM2T v prevencii všetkých diabetických komplikácií pri dosiahnutí HbA_{1c} < 6,5 % DCCT.

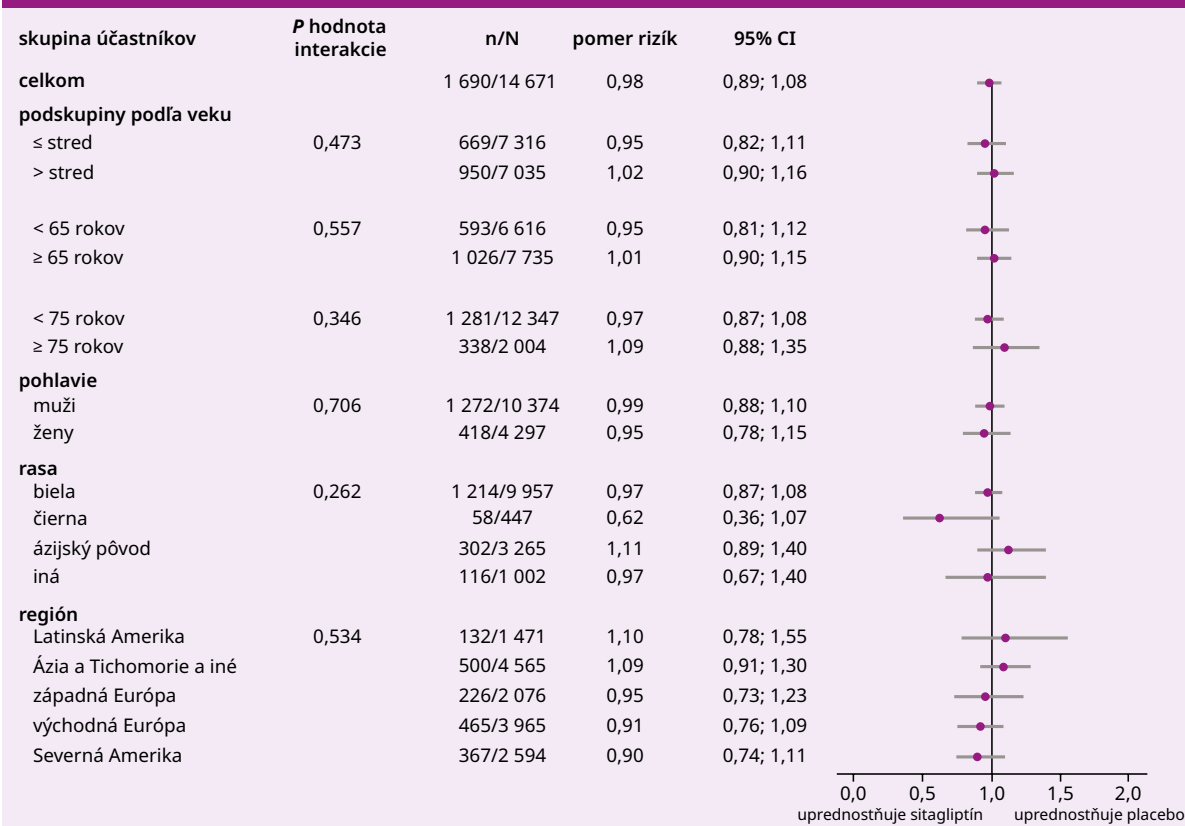
Štúdia PROactive dokázala, že u vysokorizikových pacientoch s DM2T tiazolidíndión pioglitazón bol superiority voči placebo v hlavnom sekundárnom KV-výsledku: nefatálny infarkt myokardu (IM), nefatálna cievna mozgová príhoda (CMP), celková mortalita, ale nie v primárnom koncovom ukazovateli: nefatálny IM, CMP, celková mortalita, akútny koronárny syndróm, intervencie na koronárnych alebo končatinových tepnách a amputácie nad členkom). Štúdia RECORD s rosiglitazónom nezistila efekt rosiglitazónu s metformínom alebo s SU-derivátom na primárny výsledný ukazovateľ (hospitalizácia alebo úmrtie z KV-príčin) v porovnaní s kombináciou metformínu a derivátu sulfonylurey. V štúdiách PROactive aj RECORD bolo zaznamenané zvýšené riziko rozvoja srdcového zlyhávania pri liečbe pioglitazónom aj rosiglitazónom. Metaanalýza štúdií s rosiglitazónom ukázala signifikantné zvýšenie rizika rozvoja IM, na základe čoho bol tento preparát stiahnutý z používania v Európskej únii. Tiazolidíndióny, pre ich možné zvýšené riziko srdcového zlyhávania, sú menej vhodnou skupinou perorálnych antidiabetík (PAD) u starších fragilných pacientov.

Čo sa týka KV-bezpečnosti inzulínu, štúdia UKPDS nepreukázala efekt inzulínu na KV-morbiditu a mor-

Schéma 1 | Prehľad dlhodobých KV-štúdií nových antidiabetík. Upravené podľa [20]



Graf | TECOS: KV-bezpečnosť sitagliptínu aj u starších pacientov. Upravené podľa [8]



CI – interval spoľahlivosti/Confidence Interval

talitu. Štúdia ORIGIN dokázala KV-bezpečnosť bazálneho inzulínového analógu – inzulínu glargín a štúdia DEVOTE dokázala KV-bezpečnosť iného bazálneho inzulínového analógu – inzulínu degludek [5].

Z pohľadu vplyvu na KV-riziko sú preto v poslednom období hodnotené aj všetky typy antidiabetickej liečby. V minulosti hlavným cieľom intervenčných štúdií u pacientov s DM2T bolo dokázať, že daný liek znižuje KV-riziko v porovnaní s placebom. Avšak došlo k viacerým neočakávaným výsledkom (zvýšený výskyt KV-mortality pri tolbutamide a fenformíne v štúdiu UGDP, vý-

sledky metaanalýzy štúdií s rosiglitazónom, podľa ktorých tento preparát signifikantne zvýšil riziko rozvoja IM, zvýšená KV aj celková mortalita v intenzívnom ramene štúdie ACCORD). Tieto nežiaduce KV-udalosti viedli regulačné agentúry (Americký úrad pre kontrolu potravín a liečiv/FDA a Európska lieková agentúra/EMA) k tomu, že si vyžiadali preukázanie KV-bezpečnosti pre všetky nové antidiabetiká. Vyžadovaná je nutnosť vykonania metaanalýz predregistračných štúdií II. a III. fázy vo vzťahu ku KV-bezpečnosti. Okrem metaanalýz predregistračných štúdií vo vzťahu ku KV-sys-

Schéma 2 | Použitie antidiabetík pri chronickej obličkovej chorobe

skupina	preparát	ľahká RI CKD G2	stredne ťažká RI CKD G3	ťažká RI CKD G4	zlyhanie obličiek/dialýza CKD G5
		klírens kreatinínu ml/min			
		60–90	30–60	15–30	0–15
		klírens kreatinínu ml/s			
		1,0–1,5	0,5–1,0	0,25–0,4	0–0,25
bigvanidy	metformín				
sulfonylurea	gliklazid MR	za starostlivého sledovania			
	glimepirid				
	gliquidón			starostlivá kontrola	
	glipizid	dávkovanie konzervatívne, zvyšovanie dávky len opatrne			
glinidy	repaglinid	postupovať opatrne pri titrácii			
glitazón	pioglitazón	do GF < 40 ml/min nie je nutná úprava dávky			
gliptíny	sitagliptín		znižiť na 50 mg/1-krát D	znižiť na 25 mg/2-krát D	
	vildagliptín		znižiť na 50 mg/1-krát D		
	saxagliptín		znižiť na 2,5 mg/1-krát D		
	linagliptín				
GLP1 RA	exenatid		dávka 5 µg/2-krát D		
	liraglutid				
	dulaglutid				
gliflozíny	dapagliflozín				
	empagliflozín		max 10 mg/1-krát D ukončiť pri GF < 45 ml/m		
	kanagliflozín		max 100 mg/1-krát D ukončiť pri GF < 45 ml/m		
inzulíny	inzulínové analógy	riziko hypoglykémie – úprava dávkovania			
	humánne inzulíny	riziko hypoglykémie – úprava dávkovania			
		plná dávka bez úprav		nutná úprava dávky	kontraindikovaná

CKD – chronické ochorenie obličiek/Chronic Kidney Disease D – denne/deň eGFR – odhadnutá glomerulárna filtrácia/estimated Glomerular Filtration Rate RI – renálna insuficiencia

tému regulačné agentúry vyžadujú aj vykonanie postregistračných štúdií KV-výsledkov, lebo je potrebné, aby nový liek bol noninferiórny voči komparátorovi, najčastejšie voči placebo, alebo inému porovnávajúcemu lieku. V súčasnosti prebiehajú alebo už aj boli ukončené veľké, klinické, dlhodobé, randomizované štúdie zamerané na vplyv nových antidiabetík na KV-morbiditu a mortalitu. Zaradených je tu aj veľa starších pacientov (schéma 1).

Veľké prospektívne randomizované, placebo kontrolované štúdie s DPP4i (SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, TECOS, CARMELINA, CAROLINA) dokázali KV-bezpečnosť saxagliptínu, alogliptínu, sitagliptínu aj linagliptínu. Na dokázanie event KV-protektivitu by bolo nutné dlhšie trvanie štúdií. Saxagliptín v štúdiu SAVOR-TIMI viedol k významnému zvýšeniu rizika hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie, v prípade alogliptínu v štúdiu EXAMINE bol zaznamenaný trend smerom k zvýšenému riziku hospitalizácie v dôsledku srdcového zlyhávania. Sitagliptín v štúdiu TECOS, ani linagliptín v štúdiách CARMELINA a CAROLINA nevedli k zvýšenému riziku hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie celkovo, ale ani aj u starších pacientov. Štúdia TECOS dokázala KV-bezpečnosť sitagliptínu aj u starších pacientov (graf). Výhodou DPP4i je aj to, že môžu byť použité u pacientov v každom štádiu chronickej choroby obličiek (u starších pacientov veľmi časté). Nutné je zníženie dávky od stredne zníženej eGFR po zlyhanie obličiek, s výnimkou linagliptínu. K ďalším výhodám tejto skupiny farmák u starších pacientov patrí nízke riziko hypoglykémii a tiež dobrý bezpečnostný profil [6–9].

Štúdie s GLP1 RA (LEADER, SUSTAIN-6, REWIND) preukázali KV-benefit liraglutidu, semaglutidu aj dulaglutidu u pacientov s DM2T buď už s prítomným KV-ochorením, alebo s vysokým KV-rizikom so súčasne veľmi dobrou antihypertenzívnou, hypolipidemickou a antiagregačnou liečbou. Dokázaný v nich bol neutrálny vplyv oboch týchto preparátov na srdcové zlyhávanie. KV-benefit týchto preparátov bol dokázaný aj u starších pacientov [10–12]. Štúdia ELIXA preukázala KV-bezpečnosť GLP1 RA lixisenatidu [13].

Štúdia EMPA-REG OUTCOME zistila KV-benefit a tiež priaznivý vplyv na srdcové zlyhávanie inhibítorom SGLT2 empagliflozínom aj u starších u pacientov už s prítomným KV-ochorením [12]. Integrovaná analýza štúdií CANVAS a CANVAS-R s kanagliflozínom pod názvom CANVAS program preukázala KV-benefit kanagliflozínu aj u starších pacientov s vysokým KV-rizikom [15]. Podobný efekt, aj keď nie štatisticky významný, potvrdila štúdia DECLARE TIMI-58 s dapagliflozínom v skupine diabetikov 2. typu s najnižším KV-rizikom v porovnaní s ostatnými dvoma štúdiami [16]. Na rozdiel od predchádzajúcich štúdií s inhibítormi SGLT2, do

štúdie CREDENCE boli zaradení pacienti nielen s vysokým KV, ale aj s renálnym rizikom. Kanagliflozín v tejto štúdiu v porovnaní s placebo znížil nielen KV-morbiditu, ale na rozdiel od inej štúdie, v ktorej bol sledovaný tento preparát (štúdie CANVAS), aj KV-mortalitu. Je dôležité zdôrazniť, že prídavný renálny a KV-účinok kanagliflozínu bol preukázaný u pacientov užívajúcich maximálne tolerovanú dávku inhibítora ACE alebo sartanu [15]. Všetky najnovšie svetové, ale aj slovenské odporúčania zdôrazňujú, že pacientom s DM2T s chronickou obličkovou chorobou (CHOC), s alebo bez KV-ochorenia (obzvlášť, ak je prítomné srdcové zlyhávanie), sú preferenčne odporúčané inhibítory SGLT2, alebo ak sú kontraindikované alebo je nedostatočná eGFR (v súčasnosti podľa SPC platné eGFR < 1 ml/s), odporúčané sú GLP1 RA [18,19].

Približne 40 % pacientov s DM2T má CHOC v rôznom štádiu. Treba si uvedomiť, že príčinou zníženej renálnej funkcie u starších pacientov s DM2T nemusí byť len diabetické ochorenie obličiek, ale aj nediabetické postihnutie obličiek (napr. vaskulárna nefroskleróza, glomerulonefritída, chronická pyelonefritída, polycystické ochorenie obličiek, refluxná nefropatia), častá je kombinovaná genéza.

Schéma 2 ukazuje použitie antidiabetík pri chronickej obličkovej chorobe.

Záver

Základom úspechu aj u starších fragilných pacientov je individualizácia liečby. Dôležité je zvažovanie potrieb, preferencií a tolerancií každého pacienta. Nutný je správny výber pacienta na akúkoľvek antidiabetickú liečbu.

Literatúra

1. Činnosť diabetologických ambulancií v SR 2016. NCZI Bratislava 2017; ZŠ 11–2017. ISBN 978–80–89292–30–1. Dostupné z WWW: <<http://www.nczisk.sk/Documents/publikacie/2016/zs1711.pdf>>.
2. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care 2020; 43(Suppl 1): S152–S162. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc20-S012>>.
3. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS et al. Treatment of diabetes in older adults: an endocrine society. Clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104(5): 1520–1574. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2019-00198>>.
4. Uličiansky V, Schroner Z, Galajda P et al. Diabetes v zrelom veku. QuickPrint: Martin 2013: 149–169. ISBN 978–80–971417–1–4.
5. Schroner Z, Haluzík M, Mráz M et al. Antidiabetiká a kardiovaskulárne riziko. SchronerMED: Košice 2017. ISBN 978–80–8129–073–2.
6. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndromes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013; 369(4): 1327–1335. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1305889>>.
7. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013; 369(14): 1317–1326. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>>.

8. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 232–242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>>.
9. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk. The CARME-LINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321(1): 69–79. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.18269>>.
10. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide a cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>>.
11. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834–1844. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>>.
12. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutid and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double blind, randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10193): 121–130. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)>.
13. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373(23): 2247–2257. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>>.
14. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.
15. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644–657. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>>.
16. Wiviott SD, Raz I, Bonaca P et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 347–357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>>.
17. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380(24): 2295–2306. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>>.
18. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; 61(12): 2461–2498. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>>.
19. Martinka M, Uličiansky BV, Mokáň M et al. Konsenzuálne terapeutické odporúčanie Slovenskej diabetologickej spoločnosti pre diabetes mellitus 2. typu (2018). *Forum Diab* 2018; 7(1): 47–68.
20. Johansen OE. Interpretation of cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes needs a multiaxial approach. *World J Diabetes* 2015; 6(9): 1092–1096. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i9.1092>>.