

# Kombinovaná liečba diabetes mellitus 2. typu metformínom a inhibítorom DPP-4 vildagliptínom: kazuistika

Vladimír Uličiansky

Via medica, s.r.o., Košice

## Úvod

V posledných rokoch sa v diabetológii zdôrazňuje personalizovaný prístup k liečbe pacienta, ktorý zahŕňa tieto prvky:

- zhodnotenie celkového klinického stavu
- vek
- dĺžka trvania diabetes mellitus, zhodnotenie stupňa progresie ochorenia
- hmotnosť
- zhodnotenie metabolického stavu
- patofyziologické hľadisko
- určenie prítomnosti kardiovaskulárnych ochorení
- zhodnotenie renálnych funkcií, resp. prítomnosti chronického obličkového ochorenia
- zhodnotenie hepatálnych funkcií
- prítomnosť ďalších ochorení
- stanovenie konkrétnych terapeutických cieľov
- zváženie možnosti selfmonitoringu
- sociálne zázemie pacienta (1 – algoritmus)

Cieľom tejto kazuistiky je poukázať na možnosť využitia personalizovaného prístupu v klinickej praxi.

## Základné údaje kazuistiky

Pacient: muž, vek: 64 rokov (narodený 1948)

### Anamnéza

#### Z rodinnej anamnézy

- otec prekonal infarkt myokardu, mama bola liečená na diabetes mellitus 2. typu
- 

#### Z osobnej anamnézy

- hypercholesterolémia bola diagnostikovaná v roku 1997 – liečená statínom (atorvastatín 20 mg)
- ischemická choroba srdca bola ergometricky verifikovaná (v roku 1999)
- paroxyzmy fibrilácie predsiení sa objavili v rokoch 2001–2002, pri liečbe betablokátorom (metoprolol 1 × 100 mg) pretrvávajú sínusový rytmus; v rámci prevencie tromboembolických príhod pacient dostáva kyselinu acetylsalicylovú (1 × 100 mg)
- artériová hypertenzia 2. st. diagnostikovaná v roku 2001, bola liečená spočiatku ACE-inhibítorom (perindopril) a neskôr sartanom (irbesartan 1 × 300 mg)

#### Z pohľadu diabetes mellitus

- pacient mal zistenú poruchu glukózovej tolerance v roku 2006
- diabetes mellitus bol diagnostikovaný v roku 2009
- incipientná diabetická neproliferatívna retinopatia (2009)
- chronické obličkové ochorenie v.s. diabetická nefropatia K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) 2. štádium (2009)

### Vyšetrenie

**Z objektívneho vyšetrenia** pri vstupnom vyšetrení na diabetologickej ambulancii v roku 2009: výška: 179 cm, hmotnosť 92,4 kg, BMI:28,8 kg/m<sup>2</sup>, obvod pásu: 102 cm, TK: 135/80 torr/mm Hg, pulz: 76/min, kardiopulmonálny nálež bol kompenzovaný, s pravidelnou srdcovou frekvenciou, pulzácie periférnych artérií a karotíd boli hmatné, orientačné neurologické vyšetrenie bolo v norme. Na EKG zázname bol prítomný sínusový rytmus a repolarizačné ST-T zmeny.

Hodnoty telesnej hmotnosti, index telesnej hmotnosti (BMI) a základné laboratórne vyšetrenia pri vstupnom vyšetrení a v priebehu dispenzarizácie sú uvedené v **tabuľke**.

V rámci prvého vyšetrenia, po zhodnotení laboratórnych vyšetrení a celkového stavu, bol pacient edukovaný ohľadom diéty, fyzickej aktivity a zmeny životného štýlu. Cieľové hodnoty HbA<sub>1c</sub> boli stanovené a dohodnuté s pacientom na 7,0 % DCCT. Pacientovi bola odporúčaná redukcia telesnej hmotnosti o 5% a nefajčenie. Bol poučený o vhodnosti selfmonitoringu glykémie.

### Farmakoterapia

V úvodnej monoterapii bol nasadený metformín v dávke 850 mg počas večere. Spočiatku mal pacient mierne gastrointestinálne (GI) ťažkosti. Po zlepšení GI tolerance bola po 1 mesiaci upravená dávka metformínu na udržiavaciu hodnotu 2 × 850 mg.

V období od 7. 7. 2009 do 3.11. 2010 došlo k postupnému zlepšeniu stavu, poklesu glykémie nalačno (GNL), postprandiálnej glykémie (PPG), glykovaného hemoglobínu HbA<sub>1c</sub> a zároveň pacient schudol o 2,9 kg (**tab**).

Pri kontrole 30. 5. 2011 na základe monitorovania klinického stavu a laboratórnych vyšetrení bola zvýšená dávka metformínu na  $3 \times 850$  mg.

V neskoršom období sa pacient dostal do pracovného stresu. Mal ťažkosti s dodržiavaním diéty, znížil fyzickú aktivitu a výrazne pribral o 9,8 kg. Menej často chodil na vyšetrenia. Uspokojoval sa tým, že nemá zdravotné problémy. Pri kontrolnom vyšetrení bola zistená GNL 10,2 mmol/l, PPG 14,3 mmol/l a  $HbA_{1c}$  9,65 % DCCT. Po prehodnotení zdravotného stavu a zdôraznení významu režimových opatrení v liečbe DM bol k liečbe metformínom v dávke  $3 \times 850$  mg pridaný inhibitor dipeptidyl-peptidázy-4 vildagliptín v dávke  $2 \times 50$  mg. Po zlepšení glykemickej kompenzácie bol pacient nastavený na fixnú kombináciu vildagliptín + metformín 50 mg / 1 000 mg v 2 denných dávkach. U pacienta došlo k zníženiu GNL na 6,7 mmol/l, PPG na 9,7 mmol/l a  $HbA_{1c}$  na 7,4 % DCCT. Zároveň bol pozorovaný pokles hmotnosti o 0,5 kg.

Dynamika zmien glykémie nalačno a postprandiálnej glykémie v priebehu celého sledovania je znázornená na grafe 1. Hodnoty glykovaného hemoglobínu  $HbA_{1c}$  sú na grafe 2 a zmeny telesnej hmotnosti a BMI sú na grafe 3.

**Z pohľadu nežiaducich účinkov** v úvodnej monoterapii metformínom sa vyskytli mierne gastrointestinálne ťažkosti, ktoré sa upravili po postupnej titracii dávky. Pri liečbe vildagliptínom neboli zistené NÚ.

Hepatálne testy boli v medziach normy. Hodnoty lipidov boli ovplyvnené súčasnou liečbou statínom.

Glomerulová filtrácia vypočítaná podľa vzorca GF MDRD javila tendenciu na mierny pokles. V kontexte diabetickej nefropatie pacient užíval blokátor  $AT_1$ -receptorov angiotenzínu II (sartan).

## Diskusia

V úvode vyšetrenia po celkovom zhodnotení stavu boli stanovené liečebné ciele  $HbA_{1c}$  do 7 % podľa princípu ABCD (vek v čase stanovenia diagnózy 61 rokov, dĺžka trvania DM menej ako 10 rokov, prítomnosť makrovasikulárneho ochorenia – ischemická choroba srdca). Hepatálne testy boli v norme, glomerulová filtrácia bola mierne znížená, ale bez kontraindikácie k podávaniu orálnych antidiabetík.

Stupeň glykemickej kompenzácie ( $HbA_{1c}$  7,43 % DCCT) dával predpoklad pre úspešnosť monoterapie. Podľa konsenzu ADA/EASD bol nasadený metformín hneď na začiatku liečby spolu s úpravou životného štýlu v čase diagnózy DM. Pacient bol klinicky aj laboratórne monitorovaný (GNL, PPG,  $HbA_{1c}$ , renálne a hepatálne parametre, hodnoty lipidov).

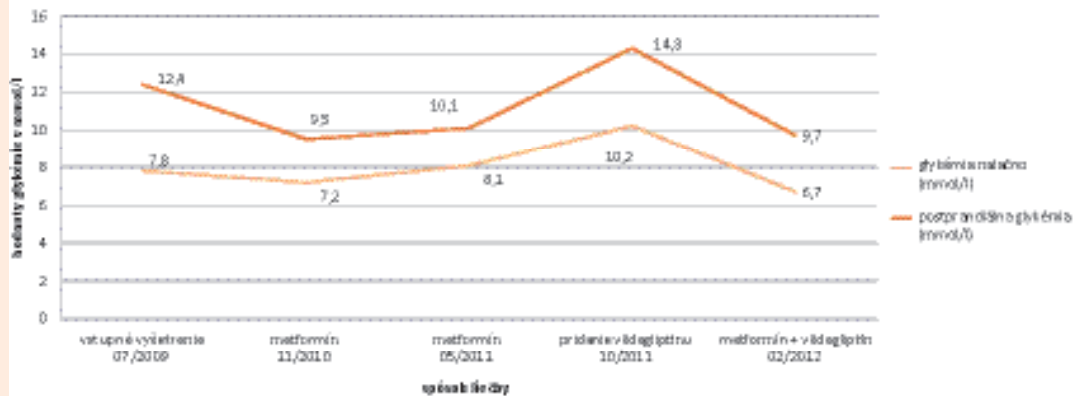
V čase zhoršenia glykemickej kompenzácie ( $HbA_{1c}$  9,65 % DCTT) bol pacient asymptomatický a do úvahy prichádzala kombinovaná liečba. Zvažovalo sa pridanie sulfonylureového preparátu, pioglitazónu, inhibítora DPP-4 a agonistu GLP-1 receptorov.

Pacient mal dynamický štýl života, veľa šoféroval, obával sa hypoglykémie, bol nespokojný so svojim hmotnostným prírastkom, odmietal akékoľvek injekčné podávanie liekov. Považoval za dostatočné, že si pichá do prsta pri selfmonitoringu glykémie.

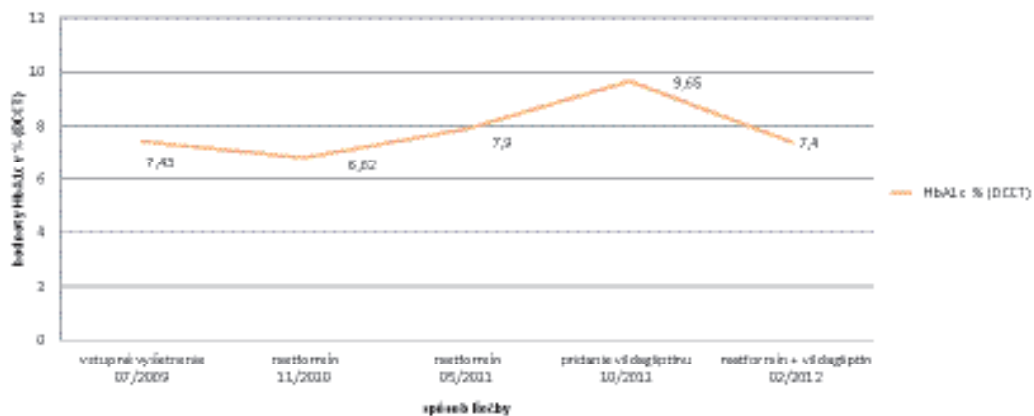
**Tab. Základné vyšetrenia v priebehu liečby.**

| dátum                            |                | 7. 7. 2009         | 3. 11. 2010 | 30. 5. 2011 | 26. 10. 2011           | 6. 2. 2012               |
|----------------------------------|----------------|--------------------|-------------|-------------|------------------------|--------------------------|
| spôsob liečby                    | norma          | vstupné vyšetrenie | metformín   | metformín   | pridanie vildagliptínu | metformín + vildagliptín |
| hmotnosť (kg)                    |                | 92,4               | 89,5        | 95,8        | 99,3                   | 98,8                     |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )         |                | 28,8               | 27,9        | 29,9        | 31,0                   | 30,8                     |
| glykémia nalačno (mmol/l)        | [n: 4,0–6,0]   | 7,80               | 7,20        | 8,10        | 10,20                  | 6,70                     |
| postprandiálna glykémia (mmol/l) |                | 12,40              | 9,50        | 10,10       | 14,30                  | 9,70                     |
| $HbA_{1c}$ % (DCCT)              | [n: ≤ 6]       | 7,43               | 6,82        | 7,90        | 9,65                   | 7,40                     |
| moč: cukor                       |                | pozitívny          | 0           | pozitívny   | pozitívny              | 0                        |
| moč: ketolátky                   |                | 0                  | 0           | 0           | 0                      | 0                        |
| mikroalbuminúria                 |                | 29 mg/8 h          |             |             | 31 mg/8 h              |                          |
| GF-MDRD (ml/s)                   |                | 0,84               |             |             | 0,76                   |                          |
| AST (μkat/l)                     | [n: 0,1–0,6]   | 0,49               |             |             | 0,50                   |                          |
| ALT (μkat/l)                     | [n: 0,1–0,6]   | 0,52               |             |             | 0,44                   |                          |
| cholesterol (mmol/l)             | [n: 5,3–6,0]   | 5,29               |             |             | 4,90                   |                          |
| LDL-cholesterol (mmol/l)         | [n: 2,2–4,5]   | 3,53               |             |             | 2,90                   |                          |
| HDL-cholesterol (mmol/l)         | [n: 1,3–2,3]   | 1,28               |             |             | 1,19                   |                          |
| triacylglyceroly (mmol/l)        | [n: 0,68–1,71] | 1,05               |             |             | 1,80                   |                          |

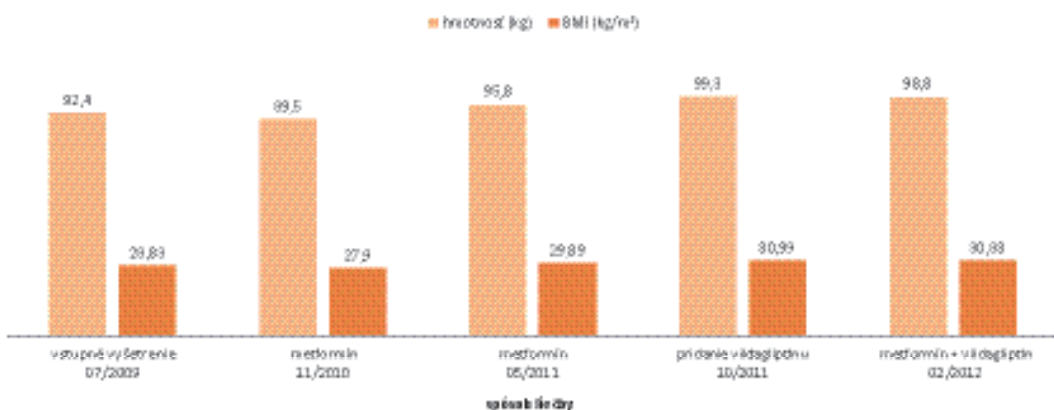
Graf 1. Hodnoty glykémie nalačno a postprandiálnej glykémie pri liečbe metformínom a kombináciou metformínu a vildagliptínu v období od 07/2009 do 02/2012



Graf 2. Hodnoty HbA1c (DCCT) v percentách pri liečbe metformínom a kombináciou metformínu a vildagliptínu v období od 07/2009 do 02/2012



Graf 3. Telesná hmotnosť a index telesnej hmotnosti (BMI) pri liečbe metformínom a kombináciou metformín + vildagliptín v období od 07/2009 do 02/2012



Z viacerých možností liečby bol vybraný inhibítor DPP-4 vildagliptín, ktorý spĺňa kritériá indikačného obmedzenia (IO). Podľa IO sa **vildagliptín** môže indikovať u pacientov s DM2T s nedostatočnou glykemickou kontrolou ( $HbA_{1c}$  v intervale 7–11 % podľa štandardu DCCT) po najmenej 6 mesačnej liečbe maximálnymi tolerovanými dávkami metformínu **v kombináciách**

- **s metformínom** u obéznych pacientov (BMI > 30)
- **so sulfonylureou**, ak je metformín kontraindikovaný alebo sa po metformíne vyskytujú nežiaduce účinky

Pri kombinovanej liečbe metformín + vildagliptín došlo k poklesu GNL, PPG aj  $HbA_{1c}$  pri zlepšení klinického stavu pacienta. V snahe o zlepšenie compliance pacienta po vytitrovaní dávky jednotlivých liekov mu bola nasadená fixná kombinácia metformínu a vildagliptínu.

Inhibítory DPP-4 sú v kontexte iných antidiabetík porovnateľne účinné, nevyvolávajú hypoglykémiu, sú hmotnostne neutrálne a majú zriedkavé nežiaduce účinky. Sú účinné bez ohľadu na vek pacienta. Z patofyziologického hľadiska sa javí za najvhodnejší čas na začatie liečby inhibítorom DPP-4 práve včasné štádium DM2. Ide hlavne o situácie, keď sa pri snahe o tesnú glykemickú kompenzáciu hodnoty  $HbA_{1c}$  blížia k cieľovým hodnotám a obávame sa rizika hypoglykémie.

## Záver

Moderná diabetológia má širokú paletu terapeutických možností DM2T. Základom liečby však ostáva zmena životného štýlu, diéta a fyzická aktivita. Účinok režimových opatrení je možné významným spôsobom podporiť farmakoterapiou založenou na personalizovanom prístupe k pacientovi. Inhibítory DPP-4 spolu s ďalšími liekmi umožňujú účinným a bezpečným spôsobom dosiahnutie cieľových hodnôt glykemickej kompenzácie.

## Literatúra

1. Uličiansky V, Schroner Z, Galajda P, Mokáň M, Némethyová Z. Algoritmus liečby diabetes mellitus 2. typu 2011 v klinickej praxi. Diabetes a obezita 2011; 11(22): 9–32.
2. Mokáň M, Martinka E, Galajda P et al. Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Martin: Vydavateľstvo P+M 2008.
3. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2011. Diabetes Care 2011; 34(Suppl 1): S1–S98.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2009; 52(1): 17–30.
5. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology. Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: An Algorithm for Glycemic Control, Endocr Pract. 2009; 15(6): 540–559.
6. AACE Diabetes Care Plan Guidelines. Endocr Pract 2011; 17(Suppl 2).
7. Česká diabetologická spoločnosť. Standardy péče o diabetes mellitus 2. typu. Aktualizace 2009. Dostupné z <www.diab.cz>
8. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for Type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation 2005.
9. Pozzilli P, Leslie RD, Chan J, DeFronzo R, Monnier L, Raz I, Del Prato S. The A1c and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach. Diabetes Metab Res Rev 2010; 26(4): 239–244.
10. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes. National clinical guidelines for management in primary and secondary care (update). Dostupné z <<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG66diabetesfullguideline.pdf>>.
11. Scherthaner G, Barnett AH, Betteridge DJ et al. Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis. Diabetologia 2010; 53(7): 1258–1269.

**MUDr. Vladimír Uličiansky**

 **e-mail: vladouli@centrum.sk**

*Doručené do redakcie 18. apríla 2012*

*Prijaté do tlače po recenzii 25. apríla 2012*