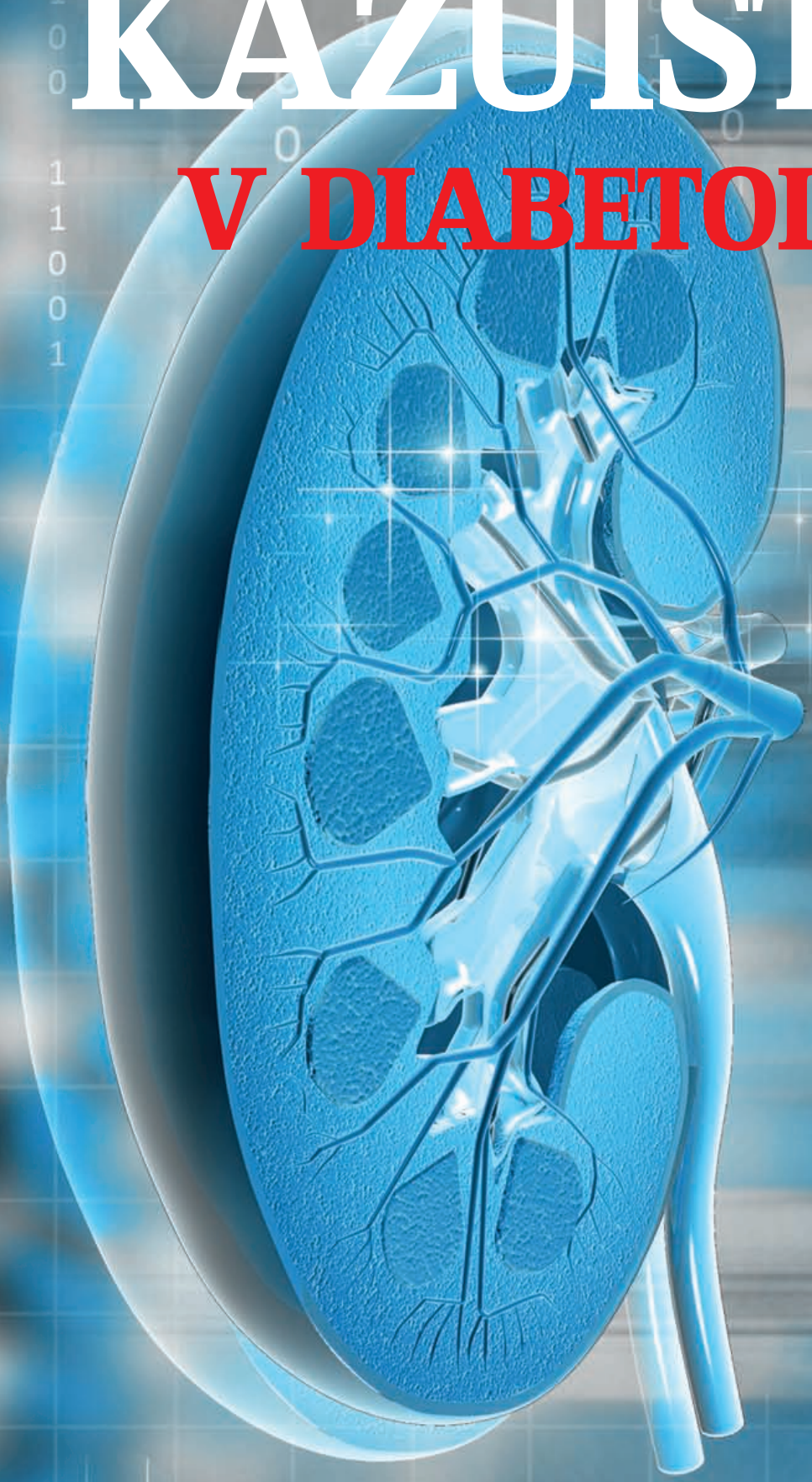
KAZUISTIKY V DIABETOLOGII

české vydání



MS 1 Ročník 14 2016

GEUM

Zkušenosti českých odborníků s léčbou fixní kombinací dapagliflozin/metformin

KAZUISTIKY V DIABETOLOGII

časopis pro diabetology,
endokrinology, interní a praktické lékaře

Ročník 14.
Číslo MS 1/2016

ISSN 1214-231X
Registrační číslo: MK ČR E 14188

Vydává:
Nakladatelství GEUM, s.r.o.

Redakční rada:
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
(předseda)
as. MUDr. Jan Brož
MUDr. Ivan Brožek
prof. MUDr. Blanka Brůnová, DrSc.
prof. PhDr. Ivica Gulášová, Ph.D.
Bc. Vladimíra Havlová
MUDr. Daniela Kallmünzerová
MUDr. Marta Korecová
MUDr. Zuzana Krausová
doc. MUDr. Jozef Michálek, CSc.
prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin
doc. MUDr. Oliver Rácz, CSc.
MUDr. Jitřenka Venháčová, CSc.
prof. MUDr. Karel Vondra, DrSc.

Vydavatel:
Nakladatelství GEUM, s.r.o.
Nádražní 66, 513 01 Semily
www.geum.org

Inzertní oddělení:
Jitka Sluková
tel.: +420 606 734 722
e-mail: slukova@geum.org

Redakce:
Kazuistiky v diabetologii
Nakladatelství GEUM, s.r.o.
Nádražní 66, 513 01 Semily
tel./fax: +420 481 312 858
tel.: +420 721 639 079
e-mail: geum@geum.org

Mgr. Karel Vízner (šéfredaktor)
e-mail: karelvizner@geum.org

Klára Krupičková
e-mail: krupickova@geum.org

Mgr. Daniela Hozdová
hozdova@geum.org

Tisk:
Tiskárna Glos Semily, s.r.o.
e-mail: tiskarna@glos.cz

Předplatné:
Cena ročního předplatného
(4 čísla a případná suplementa)
je 200 Kč/rok v ČR,
resp. 8 € na Slovensko.
Předplatné lze objednat na adrese redakce,
distribuci provádí pověřená společnost.

Foto na titulní straně:
Shutterstock

PXIG0041CZ042016

Obsah

Richard Češka
Mnoho povyku pro nic? TO NE!
Pro výbornou věc! 4

Alena Adamíková
Změna fixní kombinace sitagliptin/metformin na fixní kombinaci dapagliflozin/metformin u obézní diabetičky 2. typu s obtížnou kompenzací i compliance 6

Tomáš Brychta, Světlana Hrachovinová
Metformin a dapagliflozin ve fixní kombinaci – nová alternativa léčby diabetes mellitus 2. typu 9

Šárka Kubánková
Převedení pacienta diabetika 2. typu na fixní kombinaci dapagliflozin/metformin po předchozí léčbě metforminem 11

Marie Lippertová
Zkušenosti s fixní kombinací dapagliflozinu s metforminem přidanou k inzulínu u mladého diabetika 13

Gita Markofová
Kombinace intenzifikované inzulínové léčby s novým kombinovaným přípravkem dapagliflozin/metformin u pacienta léčeného inzulínem s delší dobou trvání diabetu 2. typu 15

Veronika Pozděnová
Léčba diabetes mellitus 2. typu fixní kombinací dapagliflozin/metformin 5 mg/1 000 mg spolu s intenzifikovaným inzulínovým režimem 17

Sylvie Špitálníková
Kombinovaná léčba metforminem a dapagliflozinem u pacienta s nově zjištěným diabetem 19

Alica Veselá
Zlepšení kompenzace diabetu po vhodně zvolené léčbě fixní kombinací metforminu s dapagliflozinem a opakované edukaci pacienta 21

Mnoho povyku pro nic? TO NE! Pro výbornou věc!

Poznámky k výhodám fixní kombinace dapagliflozinu a metforminu

Richard Češka

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

Jsem internista a dlouhou dobu se zdálo, že od doby vzniku samostatného oboru diabetologie v minulém století, bude problematika cukrovky pro internisty tabu. Samozřejmě tomu tak nikdy nebylo a i současní vedoucí diabetologové se k mateřskému oboru hlásí (anonymně jen s iniciálami ☺): „Jsem hrdým přednostou největší interní kliniky v naší republice" (MK). Nebo: „Diabetologie je přeci hlavně specializovaná interna" (TP) atd. Přesto kolegy rád provokuji větičkou, kterou jsem si už přivlastnil (nepamatuji si od koho, ale je na ní skutečně mnoho pravdy): Diabetes je kardiovaskulární onemocnění (se zvýšenou glykemií). Samozřejmě nelze zapomínat ani na mnohostranné vztahy diabetu (myšlen je především diabetes mellitus (DM) 2. typu k celé řadě metabolických i dalších, zejména kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Tyto vztahy a souvislosti můžeme shrnout pod pojem metabolický syndrom, kardiometabolické riziko i další.

Reálným faktem je především to, že dvě třetiny diabetiků umírají na KVO a naopak DM 2. typu představuje jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů (RF) pro rozvoj KVO. Vztahy jsou, jak je uvedeno výše, velmi složité, a který jiný obor by se měl pokusit je osvětlit, než interna se svým mnohostranným komplexním pohledem? Současně je neméně důležité, a možná nejdůležitější to, jak ovlivnit zdravotní stav a prognózu našeho pacienta.

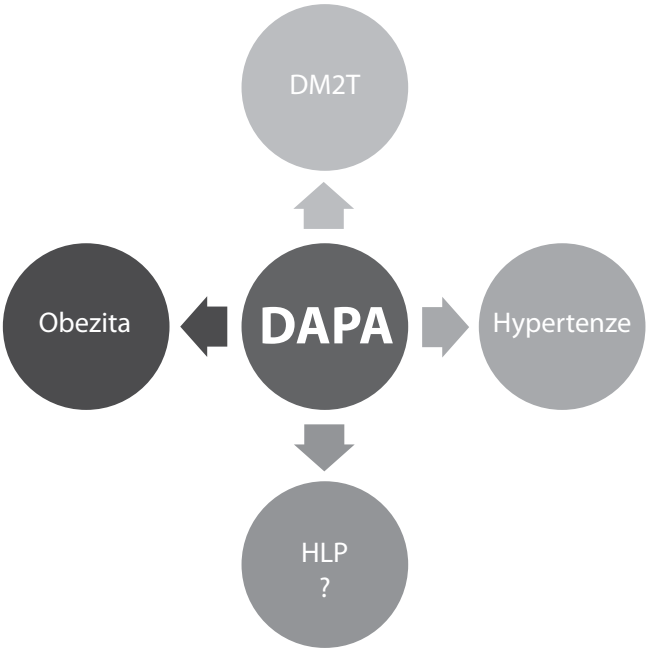
Nejvýznamnější rizikové faktory pro rozvoj KVO jsou v současnosti poměrně jednoznačně identifikovány na základě rozsáhlých epidemiologických, ale i intervenčních studií. (Jen pro příklad jmenujme Framinghamskou studii, INTERHEART, z intervenčních pak klasickou UKPDS či STENO). Za nejvýznamnější rizika aterogeneze a tedy rozvoje KVO považujeme HLP a DLP, hypertenzi, DM 2. typu a obezitu, především abdominálního typu. Ponechám stranou akademické diskuse na téma „Co je nejdůležitější?" a s respektem k výsledkům uvedených studií i studií dalších uvedu, že je nezbytné ovlivnit maximálním způsobem ***všechny*** výše uvedené rizikové faktory.

I když je základem snižování kardiometabolického rizika léčba nefarmakologická, farmakologickému ovlivnění jednotlivých RF se v reálné praxi nevyhneme. Problémem je ale také fakt, že některé léky, působící pozitivně na jedno riziko, ovlivňují negativně další RF (nevhodné metabolické působení thiazidů nebo beta-blokátorů je dobře známé a často diskutované). Většinou platí: Jeden rizikový faktor = jeden (nebo více) léků. Pacient pak užívá denně mnoho tablet, což mnohdy snižuje adherenci k léčbě jako takové vůbec. Snaha o vývoj fixních kombinací ovlivňujících více parametrů z různých oblastí současně je patrná (extrémem je v tomto případě polypill), nicméně výsledky jsou rozpačité. Velkým příslibem by mohly být léky, jejichž hlavní zaměření vede k ovlivnění primárního cílového onemocnění či parametru, ale současně, alespoň mírně, příznivě ovlivní i další rizikové faktory. Takových léků nebylo donedávna mnoho a už vůbec ne v diabetologii. I proto je zajímavé komplexní působení dapagliflozinu. (O patofyziologickém mechanismu účinku dapagliflozinu se na tomto místě nebudeme šířit, je notoricky známý a často diskutovaný. Sám bych jen rád připomněl, že i základní, fyziologickou obrannou reakcí organismu proti hyperglykemii je glykosurie – to jen pro některé pesimisty).

To, že je dapagliflozin účinné antidiabetikum, je jasné, a pozitivní ovlivnění glykemie i HbA_{1c} považujeme za samozřejmost.

Dapagliflozin ale navíc snižuje i tělesnou hmotnost nemocných a pokles hmotnosti přetrvává i při dlouhodobé léčbě. To má dva pozitivní efekty. Redukci tělesné hmotnosti per se (provázenou jistě zlepšením řady parametrů), ale současně i zlep-

Obr. 1: Působení dapagliflozinu na zásadní rizikové faktory KVO



šení compliance. Ke spokojenosti nemocných nevede léčba, která jim sice zlepšuje „jakési parametry", pokud současně stoupá jejich hmotnost. Léčba dapagliflozinem snižuje hmotnost obvykle o několik kg.

Rovněž krevní tlak (TK) je dapagliflozinem ovlivněn ve správném směru. Pokles TK je jen mírný. Systolický i diastolický TK klesá o jednotlivých několik mm Hg, nicméně i tento pokles může přispět k lepší kontrole hypertenze.

Z nejvýznamnějších rizikových faktorů KVO pak zbývají jen lipidy, respektive hyperlipoproteinemie a dyslipidemie (HLP a DLP). Zde jsou názory na dapagliflozin trochu kontroverzní. Po léčbě dochází k (jistě nežádoucímu) mírnému vzestupu LDL-cholesterolu (jednotky procent), ten je však kompenzován významnějším vzestupem HDL-cholesterolu, takže aterogenní index se nezhoršuje, spíše naopak. Navíc, snížení koncentrace triglyceridů by, minimálně teoreticky, mělo změnit kvalitu LDL částic a počet aterogenních „malých denzních LDL" by se měl snižovat. V každém případě je třeba lipidové efekty dapagliflozinu dále podrobně studovat – i proto tedy otazník na obrázku 1.

Máme ale hovořit o nové fixní kombinaci dapagliflozinu s metforminem. A náš pohled by se měl ubírat nejen směrem k pozitivnímu ovlivnění kompenzace DM, ale především směrem k ovlivnění KV prognózy našich nemocných.

Metformin je jistě základem léčby diabetiků, samozřejmě diabetiků s DM 2. typu. Snižuje inzulínovou rezistenci a především je jediným z „klasických" antidiabetik, pro které máme pozitivní data (ze studie UKPDS) ke snížení KV rizika.

Jestliže si pak shrneme účinky dapagliflozinu, jeho působení na rizikové faktory KVO je komplexní a vesměs pozitivní. Zlepšení v parametrech DM, hypertenze a centrální obezity jsme měli u našich nemocných léčených dapagliflozinem možnost sami ověřit v každodenní praxi. Ve skupině gliflozinů se udála, z hlediska medicíny založené na důkazech, velmi významná věc. Studie EMPA-REG prokázala snížení nejen KV příhod, ale dokonce i celkové mortality. Velmi striktní zastánci EBM řeknou, že tyto pozitivní účinky platí pouze pro molekulu, která byla ve studii ověřována. Gliflozíny ale mají stejný mechanismus účinku, obdobně zlepšují kompenzaci DM, obdobně působí na krevní tlak, obdobně ovlivňují tělesnou hmotnost. Trochu mi ta situace připomíná dohadování: *„Co to může být? Vypadá to jako pes, štěká to jako pes, chová se to jako pes? Je to pes!"* Ale je fakt, že definitivně pro potvrzení „class efektu" musíme počkat na výsledky dalších studií a do té doby se chovat podle toho, co víme a známe. Prvním signálem pro potvrzení „class efektu" je nedávno publikovaná meta-analýza (Sonesson et al. 2016), která zhodnotila kardiovaskulární profil dapagliflozinu. Do této meta-analýzy bylo zařazeno 5 studií fáze IIb a 16 studií fáze III klinického hodnocení dapagliflozinu a byly hodnoceny výsledky 9 339 pacientů. Výsledky této meta-analýzy naznačují potenciální příznivý kardiovaskulární účinek, který je konzistentní s komplexním přínosem SGLT2 inhibitorů na kardiovaskulární rizikové faktory.

V každém případě je třeba podtrhnout, že kombinace dapagliflozinu s metforminem (i když se osobně těším i na kombinaci gliflozinu s gliptinem) představuje velkou kvalitu v léčbě nemocných s DM 2. typu, v ovlivnění rizikových faktorů i ve zlepšení jejich kardiovaskulární prognózy. Fixní kombinace metforminu s dapagliflozinem je pak zárukou lepší adherence nemocných k léčbě, kteří nejsou „zatěžováni" zase další pilulkou navíc.

A zkušenosti kolegů můžete posoudit sami. Hezké čtení.

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP FEFIM
Centrum preventivní kardiologie
III. interní klinika
1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1
128 08 Praha 2

Změna fixní kombinace sitagliptin/metformin na fixní kombinaci dapagliflozin/metformin u obézní diabetičky 2. typu s obtížnou kompenzací i compliance

Alena Adamíková

Diabetologické centrum, Interní klinika, KNTB, a.s., Zlín

Souhrn:

Léčba kombinující jednotlivá antidiabetika s různým účinkem, ovlivňujícím komplexně patofyziologickou poruchu, je základem léčby diabetu 2. typu. Diabetes mellitus 2. typu jako progredující chronické onemocnění v průběhu vývoje vyžaduje změnu a eskalaci léčby k dosažení individuálních cílů kompenzace. Kazuistika dokumentuje vývoj onemocnění a terapie u 46leté obézní diabetičky 2. typu, která se se svým onemocněním léčí sedm let. Původní dvojkombinace léčby metformin/sulfonylurea po čtyřech letech postupně vedla k nasazení trojkombinace sulfonylurea/metformin/DPP-4 inhibitor. Léčba byla jen dočasně úspěšná, hlavně pro obtížnou spolupráci při dietě a fyzické zátěži. Kombinaci s bazálním inzulínem nebo změnu na GLP-1 RA pacientka odmítla. Ke zlepšení kompenzace diabetu a snížení hmotnosti pomohla fixní kombinace metformin/dapagliflozin, která umožnila postupné snižování dávky sulfonylurey.

Klíčová slova

- **diabetes mellitus 2. typu**
- **fixní kombinace metformin/sitagliptin**
- **fixní kombinace metformin/dapagliflozin**

Summary:

A change of the fixed combination of sitagliptin/metformin to a fixed combination of dapagliflozin/metformin for an obese diabetic patient type 2 under difficult control and compliance

Therapeutic treatment combining individual antidiabetic drugs variously affecting complex pathophysiological disorders is the base for the treatment of type 2 diabetes. Diabetes mellitus of type 2, as a progressive chronic disease, requires change and escalation of treatment in order to achieve individual targets of diabetic control. Case report documents development of the disease and its treatment on an obese type 2 diabetic patient which has been undergoing treatment lasting 7 years. The original dual combination treatment of metformin/sulfonylurea led progressively after 4 years to the necessity of a triple combination of sulfonylurea/metformin/DPP-4 inhibitor. The treatment was successful only temporarily, mainly due to difficult cooperation with the patient in dieting and physical exercises. A combination of basal insulin or a change to GLP-1 RA was rejected by the patient. Improvement of diabetic control and weight reduction was facilitated by a combination of metformin/dapagliflozin, which enabled progressive lowering of the sulfonylurea dosage.

Adamíková, A. Změna fixní kombinace sitagliptin/metformin na fixní kombinaci dapagliflozin/metformin u obézní diabetičky 2. typu s obtížnou kompenzací i compliance. Kazuistiky v diabetologii 14, MS1: 6–8, 2016.

Keywords

- **diabetes mellitus type 2**
- **fixed combination metformin/sitagliptin**
- **fixed combination metformin/dapagliflozin**

Úvod

Progresivní charakter diabetu 2. typu vyžaduje v průběhu trvání onemocnění u pacienta intenzifikovat a kombinovat antidiabetickou léčbu k zabezpečení dosažení a udržení individuálních cílových hodnot kompenzace. Po metforminové monoterapii doporučené postupy pro léčbu diabetu umožňují v další linii léčby kombinaci se sulfonylureou, DPP-4 inhibitory, GLP-1 RA, bazálním inzulínem, glitazony a gliflozinyVždy je třeba přihlédnout k potížím, indikacím i kontraindikacím jednotlivého pacienta s diabetem. Fixní lékové kombinace jsou novým trendem, zlepšují spolupráci a adherenci pacienta k terapii. Mezi nejčastější patří kombinace s metforminem v různém dávkování. Metformin snižuje výdej glukózy játry inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy, zvyšuje vychytávání glukózy a využití v periferních tkáních.

Působení dapagliflozinu jako vysoce selektivního inhibitoru glukózového transportéru SGLT2 v proximálním tubulu ledvin vede ke snížení reabsorpce filtrované glukózy, snížení renálního prahu pro glukózu, snížení zvýšené koncentrace glukózy v plazmě a zvýšené osmotické diuréze. Výsledkem je pokles glykemie, glykovaného hemoglobinu až o 2 % při HbA_{1c}>9 % (DCCT), o 0,5–0,8 % u diabetiků oproti placebu, pokles hmotnosti i krevního tlaku. První výsledky studií kardiovaskulární bezpečnosti s gliflozinY jsou velmi pozitivní.

Inhibitory DPP-4, které mají také fixní kombinaci s metforminem, pracují na zcela jiném principu. Inhibují enzym dipeptidyl peptidázu-4 a tím prodlužují poločas endogenního GLP-1 a zesilují jeho funkci. Ovlivňují glykemii po jídle, méně glykemii nalačno, snižují hladinu glukagonu, zlepšují hladiny lipidů i krevního tlaku. Hodnotu HbA_{1c} mohou zlepšit dle studií o 0,4–1,2 %. Studie EXAMINE s alogliptinem, SAVOR-TIMI 53 se saxagliptinem a TECOS se sitagliptinem potvrdily kardiovaskulární bezpečnost terapie.

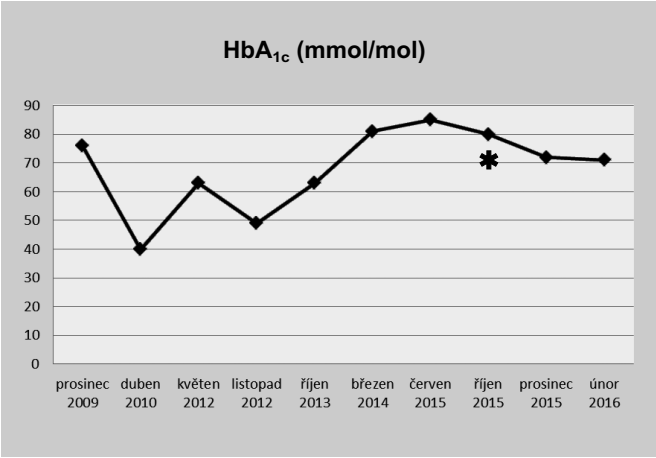
Kazuistika

Šestačtyřicetiletá pacientka se léčí s diabetem 2. typu od roku 2009, tj. od svých 39 let. V rodině se diabetes nevyskytoval, otec měl onemocnění srdeční chlopně. Dle osobní anamnézy se pacientka do roku 2009 asi tři roky léčila s hypertenzí pomocí ACE inhibitoru, a s glaukomem. Pracuje jako sanitářka v nemocnici. V prosinci 2009 byla hospitalizována pro nově zjištěný diabetes. Polyurii, polydipsii a pokles hmotnosti o 10 kg (BMI 29,8 kg/m^2) měla půl roku, hodnota glykemie při preventivní prohlídce u praktického lékaře byla 15 mmol/l. Hladina C-peptidu nalačno byla 1,01 µg/l a po stimulaci 2,81 µg/l, anti-GAD protilátky byly negativní, vyšetření funkce štítné žlázy neprokázalo patologii, HbA_{1c} 7,6 % (IFCC). Přítomnost mikrovaskulárních nebo makrovaskulárních komplikací diabetu se neprokázala.

Již za hospitalizace pacientka absolvovala edukaci nejen o dietě, ale také o fyzické zátěži, chodila na plavání a kondiční ergometrie. V konečné terapii byla zvolena kombinace biguanidu 1 700 mg a 3 mg glimepiridu. Po propuštění se pacientka zúčastnila i edukačního lázeňského pobytu. Rok se při této terapii dařilo udržet hodnoty HbA_{1c} kolem 4 % (IFCC), glykemický profil 6,7..3,6..8,7..7,0 mmol/l bez subjektivních hypoglykemií. Pak pro hodnotu HbA_{1c} 63 mmol/mol, BMI 29,1 kg/m^2 a profil 11,8..9,7..6,3..6,8 byla v květnu 2012 provedena změna v léčbě na fixní preparát sitagliptin 50 mg/metformin 1 000 mg 2x denně, dávka glimepiridu se snížila na 2 mg. Pacientka se snažila o fyzickou zátěž hlavně rychlou chůzí. HbA_{1c} poklesl v listopadu 2012 na 49 mmol/mol, profil glykemií 6,5..6,5..4,7..4,9 mmol/l, hmotnost byla bez dynamiky.

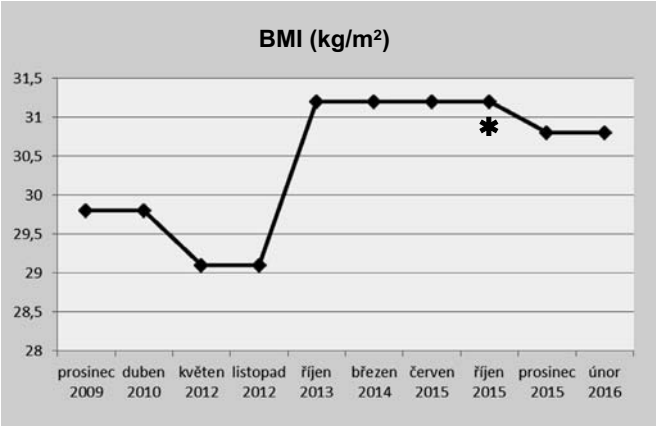
V říjnu 2013 se glykemické profily začaly zhoršovat – pacientka musela pracovat na směny v nemocnici a již nebyla schopna dodržovat dietu ani dostatečnou pohybovou aktivitu. HbA_{1c} se zvedl na 63 mmol/mol. V březnu 2014 přišla na kontrolu s glykemickým profilem 6,5..9,0..8,8..8,2 mmol/l a glykovaným hemoglobinem 81 mmol/mol, hodnota BMI byla 31,2 kg/m^2. Pacientka odmítla terapii GLP-1 RA v základní úhradě z finančních důvodů, terapii bazálním inzulínem pro obavy z injekčních vpichů, podepsala negativní reverz. Dávka glimepiridu byla postupně upravena na 6 mg bez efektu na kompenzaci. Pacientka slibovala zlepšení fyzické aktivity i diety, opakovaně ji edukovala nutriční terapeutka. V polovině roku 2015 (červen) měla glykemický profil 8,2..8,1..7,7..7,3 mmol/l, HbA_{1c} 85 mmol/mol, BMI 31,2 kg/m^2, C-peptid 1 051 pmol/l, nebyly zachyceny mikrovaskulární komplikace. Opět zamítla jakoukoliv injekční aplikaci přes opakované poučení. Trvala na tom, že nejprve dobere léky, které má již předepsány a vyzvednuty. Od října 2015 při profilu 8,8..9,2..9,5..9,2 mmol/l, HbA_{1c} 80 mmol/mol a BMI 31,2 kg/m^2 byla provedena změna fixního preparátu sitagliptin 50 mg/metformin 1 000 mg na fixní preparát dapagliflozin 5 mg/metformin 1 000 mg 2x denně a snížena dávka glimepiridu na 3 mg. Po dvou měsících pacientka snížila hmotnost o 2 kg, hodnota BMI byla 30,8 kg/m^2, došlo k poklesu HbA_{1c} na 72 mmol/mol, glykemický profil byl 6,1..8,7..6,9..6,8 mmol/l. V únoru 2016 byl BMI 30,8, HbA_{1c} 71 mmol/mol a glykemický profil 6,2..8,7..6,9..6,8 mmol/l. Po řadě kontrol s neuspokojivými výsledky pacientka konečně získala pocit, že léčba je dobře nastartována, což zvýšilo její adherenci k režimovým a pohybovým opatřením.

Obr. 1: Vývoj hodnot HbA_{1c}



* nasazen dapagliflozin/metformin

Obr. 2: Vývoj hodnot BMI



* nasazen dapagliflozin/metformin

Diskuse

Dapagliflozin má účinek nezávislý na inzulínu. Vyšší glykemie vede k větší filtraci glukózy v glomerulech a většímu účinku léčby. Dapagliflozin funguje dobře jak při snížené sekreci inzulínu, tak i při vysoké inzulínové rezistenci. Dávka 10 mg dapagliflozinu vedla ve studiích ke glykosurii 70 g/den, odpovídající 280 kcal/den. Dochází ke zvýšení osmotické diurézy, množství moči se zvedne o 375 ml/den. Renální práh pro exkreci glukózy se léčbou gliflozinu snižuje o 4–5 mmol/l.

U naší pacientky se prokázala dostatečná sekrece inzulínu (dle hladin C-peptidu), narůstající obezita a známky zvýšené inzulinorezistence. Kromě špatné compliance pacientky mohla mít úlohu ve zvyšující se hmotnosti medikace sulfonylurey. Kazuistika také dokumentuje rychlé snižování funkce beta buněk pankreatu při terapii sulfonylureou, lépe je zvážit perorální antidiabetika s větší ochranou funkce beta buněk. Terapie fixním preparátem sitagliptin/metformin vedla přechodně ke zlepšení kompenzace. Ale nedodržování režimových opatření, především diety a fyzické aktivity, kompenzaci diabetu poměrně závažně zhoršilo a mechanismus účinku DPP-4 inhibitorů již nevyrovnal hyperglykemie. Terapii přímo GLP-1 RA, která může kompenzaci více ovlivnit, pacientka odmítla, stejně tak terapii bazálním inzulínem. Mechanismus účinku dapagliflozinu nezávislý na inzulínu a dobře fungující při vyšších glykemiích dovedl kompenzaci poměrně rychle zlepšit. Energetická ztráta navíc snížila hmotnost, což se v celém průběhu terapie u pacientky jiným způsobem nepodařilo. Fixní kombinovaný preparát spojil účinek selektivního inhibitoru SGLT2 dapagliflozinu se snížením střevní absorpce glukózy, hepatální glukózové produkce a zlepšením inzulínové senzitivity metforminem. Individuálně byla u této pacientky také využita možnost omezit dávky sulfonylurey a snížit tak riziko hypoglykemických příhod při eventuální snaze o vyšší fyzickou zátěž.

Současná doporučení ADA/EASD umožňují při vysokých hodnotách HbA_{1c} ≥75 mmol/mol u nově zjištěného diabetu nasadit přímo kombinační terapii, která rychleji navodí eugly kemii, důležitou v prevenci vývoje pozdních komplikací.

Závěr

Léčbu pacienta s diabetem 2. typu přizpůsobujeme jeho individuálním potřebám k dosažení cílových hodnot glykemií, glykovaného hemoglobinu, hmotnosti, lipidového spektra i krevního tlaku. Při rychle se rozšiřujícím výběru antidiabetické terapie je nezbytné se dobře orientovat v mechanismech a možnostech účinku jednotlivých antidiabetik a vybrat pro pacienta bezpečný a účinný postup. Komplementární účinky fixní kombinace dapagliflozin/metformin poskytly další šanci v léčbě diabetu 2. typu pacientce s obezitou po sedmi letech trvání diagnózy a medikaci řady antidiabetik.

Literatura

1. Adamíková, A. Fixní kombinace dapaglifozin/metformin. Remedia 25, 3: 247–250, 2015.
2. Bolinder, J., Ljunggren, Ö., Kullberg, J. et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. J Clin Endocrinol Metab 97, 3: 1020–1031, 2012.
3. European Medicines Agency. Assessment report. Xigduo. International non-proprietary name: dapagliflozin/metformin. EMEA/CHMP/620505/2013. (p 33). (Online: www.ema.europa.eu).
4. Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 38, 1: 140–149, 2015
5. Kvapil, M. Klinické aspekty použití dapagliflozinu. Remedia 24, 2: 76–80, 2014.
6. Olšovský, J. Fixní kombinace dapagliflozin/metformin v léčbě diabetes mellitus 2. typu. Farmakoterapie 11, 1: 22–25, 2015.

MUDr. Alena Adamíková, Ph.D.
Diabetologické centrum
Interní klinika
Krajská nemocnice T. Bati, a.s.
Havlíčkovo nábřeží 600
762 75 Zlín

Metformin a dapagliflozin ve fixní kombinaci – nová alternativa léčby diabetes mellitus 2. typu

Tomáš Brychta[1], Světlana Hrachovinová[2]

[1]Interní a diabetologická ambulance, Olomouc
[2]Interní oddělení, Nemocnice Šternberk

Souhrn:

V této kazuistice představujeme léčebný úspěch, kterého bylo dosaženo u obézního diabetika 2. typu na intenzifikovaném inzulínovém režimu, léčeného vysokými dávkami inzulínu, po přidání fixní dvojkombinace metformin/dapagliflozin do stávající medikace.

Summary:

The fixed combination of metformin and dapagliflozin – a new alternative for the treatment of the type 2 diabetes mellitus
This case report presents a therapeutical success that was achieved after introducing a fixed dual combination of metformin and dapagliflozin to the existing intensified insulin regimen in an obese patient with the type 2 diabetes mellitus treated with high doses of insulin.

Brychta, T., Hrachovinová, S. Metformin a dapagliflozin ve fixní kombinaci – nová alternativa léčby diabetes mellitus 2. typu. Kazuistiky v diabetologii 14, MS1: 9–10, 2016.

Klíčová slova
- **diabetes mellitus 2. typu**
- **metformin**
- **dapagliflozin**
- **intenzifikovaný inzulínový režim**

Keywords
- **type 2 diabetes mellitus**
- **metformin**
- **dapagliflozin**
- **intensified insulin regimen**

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu je stále častější civilizační onemocnění, které za nárůst prevalence vděčí zejména nevhodnému životnímu stylu. S počtem nemocných tak stoupá i počet polymorbidních, obézních, obtížně zkompenzovatelných pacientů, kteří díky množství svých diagnóz užívají často až neuvěřitelný počet léků. Compliance takového pacienta je pak přinejmenším sporná.

V současné době máme k dispozici celou řadu nejmodernějších perorálních antidiabetik, mezi které se řadí i dapagliflozin. Dapagliflozin byl na český trh uveden v roce 2014 jako první zástupce lékové skupiny gliflozinů, které mechanismem svého účinku představují průlomový pohled na léčbu diabetu. Jako inhibitory zpětného vstřebávání glukózy v proximálních tubulech ledvin prostřednictvím transportérů SGLT2 zvyšují vylučování glukózy do moči, čímž dochází ke snížení plazmatické glykemie, a to bez závislosti na sekreci inzulínu, s minimálním rizikem vzniku hypoglykemie. Benefitem je zvýšený výdej energie (denně kolem 70 g glukózy, tedy asi 280 kcal) s úbytkem tělesné hmotnosti, pozitivní vliv na hypertenzi a hyperurikemii. Zajímavé je, že není popisován významný výskyt urogenitálních infekcí.

Fixní kombinace s metforminem je u nás dostupná od září 2015 a při dnešním trendu polypragmazie a polyfarmacie může být prvním krokem k dosažení lepší compliance, a tak i šancí k efektivnější a úspěšnější léčbě.

Kazuistika

Kazuistika se týká 50letého muže, diabetika 2. typu, hypertonika, se známou hyperlipidemií, hyperurikemií a steatózou jaterní. S diabetem se léčil od roku 2010. Byl obézní, nedodržoval režimová opatření, nedařila se uspokojivá kompenzace, proto byl od počátku na intenzifikovaném inzulínovém režimu aspart + detemir s nutností postupného navyšování dávek, a to až na 150 U krátkodobého a 60 U dlouhodobého analoga denně. Výsledkem pěti let terapie byl nárůst tělesné hmotnosti o 50 kg (vzestup na 158 kg), nevyhovující kompenzace s glykemiemi nalačno kolem 20 mmol/l a glykovaným hemoglobinem (HbA_{1c}) 110 mmol/mol. Pacient byl demotivovaný, nespokojený, s depresivním laděním. V této situaci jsme pacienta v létě roku 2015 převzali do péče.

Po pečlivé analýze dosavadního vývoje stavu byl pacient důkladně reedukován, poučen o nutnosti dodržování dietních a pohybových režimových opatření. Ke stávající terapii byla přidána perorální antidiabetika, konkrétně preparát dapagliflozin 5 mg/metformin 850 mg 2x denně. Již po třech měsících jsme pozorovali pokles glykemie nalačno o téměř 10 mmol/l, HbA_{1c} o 29 mmol/mol, hmotnosti o 18 kg, dávek aspartu na

Tab. 1: Přehled základních sledovaných parametrů

	na začátku	po 3 měsících	po 6 měsících
hmotnost (kg)	158	140	129
výška (cm)	183	183	183
HbA_{1c} (mmol/mol)	110	81	64
glykemie nalačno (mmol/l)	19,2	10,4	8,1
TK (mmHg)	160/105	150/95	145/90
celkový cholesterol (mmol/l)	7,3	5,8	5,5
LDL-cholesterol (mmol/l)	4,0	3,0	2,8
TAG (mmol/l)	1,9	1,4	1,6
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,2	1,3	1,5
kyselina močová (μmol/l)	450	338	320
aspart (U)	3x50	3x20	3x10
detemir (U)	2x30	1x20	1x15

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

3x20 U denně a detemiru na 1x20 U denně. Pokračovali jsme s uvedenou terapií a po dalších třech měsících, tedy celkem půl roce léčby, se opět dostavily nanejvýš povzbudivé výsledky. Pokles glykemie nalačno na 8,1 mmol/l, HbA_{1c} na 64 mmol/mol, hmotnosti na 129 kg, dávek aspartu na 3x10 U denně a detemiru na 1x15 U denně. Pozitivně byl rovněž ovlivněn krevní tlak, hladina lipidů a kyseliny močové.

Subjektivně se pacient cítil mnohem lépe po fyzické i psychické stránce, nepociťoval nežádoucí účinky. Opět cítil chuť k životu a byl namotivován k další léčbě.

Objektivní nález jsme shrnuli do tabulky.

Diskuse

Pacientovi s dlouhodobě špatně kompenzovaným diabetem byla změněna léčba. K původnímu intenzifikovanému inzulínovému režimu byl přidán preparát metformin/dapagliflozin 2x denně, pacient byl reedukován. Za prozatímní dobu léčby došlo k významnému zlepšení subjektivního i objektivního stavu pacienta, na čemž má zásluhu jak nově nasazená medikace, tak změna životního stylu a pokles tělesné hmotnosti.

Během šesti měsíců se hmotnost pacienta snížila o 29 kg. Důvodem byl vedle změny životního stylu glykosurický efekt dapagliflozinu a s ním spojená odpovídající energetická ztráta. Glykosurie nevedla k výskytu zánětlivého onemocnění urotraktu.

Pokles glykemií nalačno na hodnoty kolem 8 mmol/l a HbA_{1c} na 64 mmol/mol v relativně krátkém čase lze hodnotit jako velmi dobrý výsledek, nicméně zatím nebylo dosaženo uspokojivé kompenzace. Abychom minimalizovali riziko vzniku mikrovaskulárních komplikací, je nutno dosáhnout dalšího zlepšení.

Pozitivně hodnotíme také výrazně sníženou potřebu dávek inzulínu. Jsme zvědavi, jakých minimálních hodnot se nám ve spolupráci s pacientem podaří dosáhnout.

V klinických studiích bývá uváděn pozitivní vliv na hladinu sérových lipidů. U našeho pacienta došlo ke snížení jak celkového cholesterolu, tak LDL-cholesterolu a triacylglycerolů, při současném mírném vzestupu HDL-cholesterolu. Stejně tak bylo v souladu s klinickými studiemi dosaženo lepší kompenzace hypertenze a snížení hladin kyseliny močové.

Závěr

Tato kazuistika ukazuje významný pozitivní efekt léčby metforminem a dapagliflozinem přidaným k intenzifikovanému inzulínovému režimu, a to s výhodou v jednom dvojkombinačním preparátu. Došlo ke zlepšení kompenzace a poklesu tělesné hmotnosti u obézního diabetika 2. typu.

Literatura

1. Haluzík, M. et al. Praktická léčba diabetu. Praha: Mladá fronta, 2013.
2. Kasichayanula, S., Liu, X., Lacreta, F. et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2. Clin Pharmacokinet 53, 1: 17–27, 2014.
3. Katsiki N., Papanas, N., Mikhailidis D. P. Dapagliflozin: more than just another oral glucose-lowering agent? Expert Opin Investig Drugs 19, 12: 1581–1589, 2010.
4. Kvapil, M. Dapagliflozin: klinické aspekty použití. Farmakoterapie 10, 1: 43–48, 2014.
5. Pan, F., Chernew, M. E., Fendrick, A. M. Impact of fixed-dose combination drugs on adherence to prescription medications. J Gen Intern Med 23, 5: 611–614, 2008.
6. Widimský, J. Nový přístup k léčbě diabetes mellitus: pohled internisty. Practicus 14, 5: 14–17, 2015.

MUDr. et RNDr. Tomáš Brychta, Ph.D.
Interní a diabetologická ambulance
Olomouc

Převedení pacienta diabetika 2. typu na fixní kombinaci dapagliflozin/metformin po předchozí léčbě metforminem

Šárka Kubánková
Diabetologická ambulance, Nymburk

Souhrn:

Kazuistika popisuje zlepšení kompenzace u pacienta odeslaného praktickým lékařem pro diabetes mellitus (DM) 2. typu s přítomným metabolickým syndromem a již nasazeným metforminem.

Summary:

The switch from the previous treatment with metformin to the fixed combination dapagliflozin/metformin in a patient with the type 2 diabetes mellitus
The case report describes the improved control of diabetes mellitus in a patient who was referred by his general practitioner for the type 2 diabetes mellitus (DM) with already manifested metabolic syndrome and already established treatment with metformin.

Kubánková, Š. Převedení pacienta diabetika 2. typu na fixní kombinaci dapagliflozin/metformin po předchozí léčbě metforminem. Kazuistiky v diabetologii 14, MS1: 11–12, 2016.

Klíčová slova
- **diabetes mellitus 2. typu**
- **dapagliflozin**
- **metformin**
- **fixní kombinace**

Keywords
- **type 2 diabetes mellitus**
- **dapagliflozin**
- **metformin**
- **fixed combination**

Úvod

Fixní kombinace dapagliflozin/metformin představuje novou možnost léčby diabetes mellitus 2. typu, která spojuje výhody dvou perorálních antidiabetik s různým mechanismem účinku. Tato kombinace léčiv se vzájemně se doplňujícím účinkem působí komplexně, jak na snížení glykovaného hemoglobinu, tak na snížení glykemie nalačno a postprandiální glykemie. Dokáže také ovlivnit i další rizikové faktory kardiovaskulárního onemocnění jako je hmotnost a krevní tlak, a má tak potenciál ovlivnit kardiovaskulární riziko. Příznivé je i to, že kombinace dapagliflozin/metformin není zatížena rizikem hypoglykemie.

Volbou fixní kombinace dapagliflozin/metformin snižujeme počet užívaných tablet, což následně může zlepšit compliance pacienta a adherenci k léčbě, a díky tomu i samotnou kompenzaci. Je prokázáno, že při použití fixní kombinace snížíme glykovaný hemoglobin více, než při podávání stejných léků samostatně.

Kazuistika

Dvaašedesátiletý pacient, vlastnící filmovou agenturu a restauraci, pracuje jako podnikatel. Svou práci popisuje jako sedavou, psychicky a časově náročnou, často cestuje, jeho životospráva je nepravidelná. Vzhledem k pracovnímu vytížení se snaží o pravidelnou stravu, avšak je majitelem restaurace, do které často chodí a neodepře si dobré jídlo. Fyzicky je minimálně aktivní, chodí na procházky se psem a jezdí na kole. Jedná se o vysoce rizikového pacienta – diabetes 2. typu má v rodině – dříve byl zjištěn u bratra a nyní i u syna. Sám pacient má metabolický syndrom – obezitu 2. stupně, hypertenzi a hyperlipoproteinemii. Další prognóza vzhledem k těmto nálezům je do budoucna spíše nepříznivá.

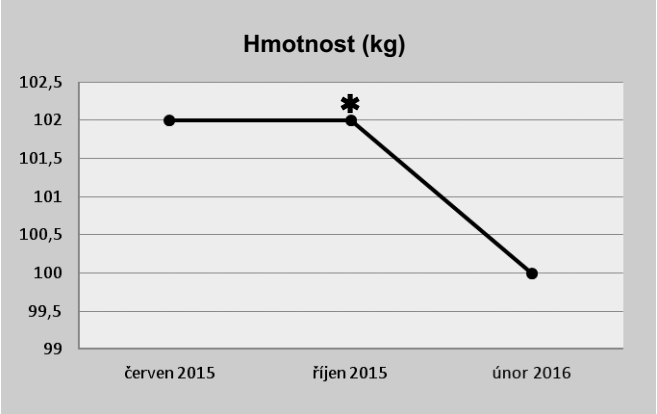
Do naší diabetologické ordinace byl pacient převzat 22. června 2015 se zavedenou léčbou metforminem 850 mg 1-1-1, dále užíval pantoprazol, atorvastatin, lisinopril a kyselinu acetylsalicylovou, léčil se tedy pro hypertenzi, hyperlipoproteinemii a diabetes. DM 2. typu byl u pacienta zjištěn před deseti lety – dříve byl na dietním opatření, metformin užíval třetí rok s postupným navyšováním od 1x1 až do nynějšího dávkování 3x1 tableta 850 mg. Tuto léčbu jsem do další plánované kontroly za čtyři měsíce ponechala s důrazným poučením ohledně přísné diety, redukce váhy a zahájení alespoň mírné fyzické aktivity. Během následujícího období se však kompenzace diabetu nijak nezlepšila, hodnoty glykovaného hemoglobinu byly stále neuspokojivé (kontrola 14. října 2015). Vzhledem k riziku vývoje dalších komplikací diabetu byla dosavadní léčba metforminem potencována zvolením fixní kombinace dapagliflozin/metformin 5 mg/1 000 mg 2x denně po jídle.

Tab. 1: Sledované parametry v průběhu léčby

kontrola	hmotnost (kg)	výška (cm)	BMI (kg/m²)	FPG (mmol/l)	HbA_{1c} (mmol/mol)	TK (mmHg)	terapie
22. června 2015	102	168	36	13	101	130/70	metformin 850 mg 3x1
14. října 2015	102	168	36	13,4	103	132/80	metformin 850 mg 3x1
12. února 2016	100	168	35	10,1	72	135/85	dapagliflozin 5 mg/ metformin 1 000 mg 2x1

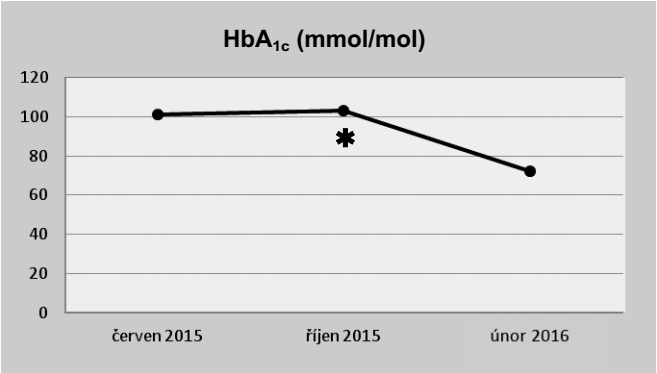
BMI – body-mass index, FPG – glykemie nalačno, HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin, TK – krevní tlak

Obr. 1: Vývoj hmotnosti pacienta



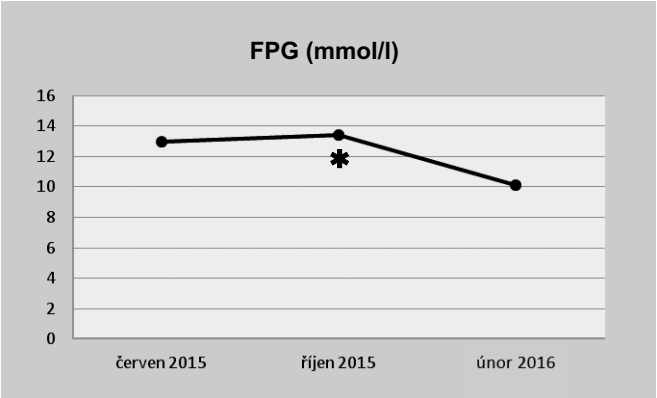
✱ nasazen dapagliflozin/metformin

Obr. 2: Vývoj hodnot glykovaného hemoglobinu



✱ nasazen dapagliflozin/metformin

Obr. 3: Vývoj hodnot glykemie nalačno



✱ nasazen dapagliflozin/metformin

Diskuse

Vzhledem k obezitě a zvýšeným hodnotám glykemie a glykovaného hemoglobinu byla pacientovi, užívajícímu metformin, již po první kontrole změněna medikace na fixní kombinaci dapagliflozin/metformin. Došlo nejen ke snížení glykovaného hemoglobinu a snížení glykemie nalačno, ale také ke snížení hmotnosti. Léčba pacienta tak byla postupně potencována navýšením síly metforminu a přechodem na fixní kombinaci dapagliflozin/metformin. Tím jsme také dosáhli snížení počtu užívaných tablet ze tří na dvě, což přispívá k větší spokojenosti a spolupráci pacienta.

Subjektivně snáší pacient léčbu velmi dobře, je spokojen především s menším množstvím tablet a s úbytkem tělesné hmotnosti – na kontrole uváděl, že doma má ranní hmotnost 98 kg a ne 100 kg.

Compliance pacienta tak zůstává na vysoké úrovni, avšak s ohledem na podrobné anamnestické zjišťování lze konstatovat, že má ještě velké rezervy v dietním režimu.

Závěr

SGLT2 inhibitor dapagliflozin, podávaný ve fixní kombinaci s metforminem, pomohl k lepší kompenzaci diabetu, snížila se hmotnost nemocného a zredukoval se také počet podávaných tablet.

Literatura

1. Adamíková, A. Fixní kombinace dapagliflozin/metformin. Remedia 25, 3: 247–250, 2015.
2. Kvapil, M. Pro jaké pacienty jsou fixní kombinace antidiabetik nejvhodnější. Kongresové noviny, 50. diabetologické dny Luhačovice, 10.–12. 4. 2014.
3. Olšovský, J. Fixní kombinace dapagliflozin/metformin v léčbě diabetes mellitus 2. typu. Farmakoterapie 11, 1: 22–25, 2015.

MUDr. Šárka Kubánková
Diabetologická ambulance
Okružní 2160
280 00 Nymburk

Zkušenosti s fixní kombinací dapagliflozinu s metforminem přidanou k inzulínu u mladého diabetika

Marie Lippertová
Interní ordinace Plasy

Souhrn:

Kazuistika popisuje případ mladého diabetika s poměrně krátkou dobou trvání diabetu, s nedostatečnou odezvou na terapii metforminem s bazálním inzulínem a s anamnézou přechodné léčby derivátem sulfonylurey. Podáním fixní kombinace metforminu a dapagliflozinu k bazálnímu inzulínu bylo dosaženo požadované kompenzace diabetu a zároveň mírné redukce hmotnosti. Nemocný toleroval léčbu velmi dobře a udával subjektivní zlepšení.

Fixní kombinace dapagliflozinu s metforminem, přidaná k inzulínu glargin, má své místo v moderní terapii.

Summary:

The experience with adding a fixed combination of dapagliflozin and metformin to insulin in a young diabetic patient

The case report describes a young diabetic patient with a relatively short history of diabetes who inadequately responded to the treatment with metformin and basal insulin and who was temporarily treated with sulphonylurea derivates in past. The desired compensation of diabetes as well as mild weight loss was achieved after introducing the fixed combination of metformin and dapagliflozin to the basal insulin. The patient tolerated the treatment very well and reported subjective improvement. The fixed combination of dapagliflozin and metformin added to insulin glargine has its place in the modern therapy.

Lippertová, M. Zkušenosti s fixní kombinací dapagliflozinu s metforminem, přidanou k inzulínu u mladého diabetika. Kazuistiky v diabetologii 14, MS1: 13–14, 2016.

Klíčová slova
- **diabetes mellitus 2. typu**
- **dapagliflozin**
- **metformin**
- **inzulín**

Keywords
- **type 2 diabetes mellitus**
- **dapagliflozin**
- **metformin**
- **insulin**

Úvod

V posledních letech dochází k enormnímu nárůstu nových případů pacientů s diabetes mellitus 2. typu – hovoří se až o epidemii. Rovněž v terapii tohoto civilizačního onemocnění došlo k rozšíření léčby o několik lékových skupin. Všechna antidiabetika glykemii snižují, ale mají odlišný mechanismus účinku.

Gliflozíny jsou na trhu od minulého roku a rychle získaly místo v klinické praxi. Jejich mechanismus účinku není závislý na inzulínu, jsou dobře tolerovány, nemocnými je velmi pozitivně hodnocen jejich účinek na hodnotu glykemie i na úbytek hmotnosti. Podstatou účinku je inhibice zpětného vstřebávání glukózy z primární moči.

Metformin je používán řadu let, zkušenosti s ním jsou bohaté. Klinické studie potvrdily i významné snížení kardiovaskulárního rizika a komplikací diabetu. Kombinace těchto léků je přínosem z řady důvodů, kladně je hodnoceno i dávkování léků – fixní kombinace zjednodušuje terapii a tím zlepšuje compliance nemocného.

Kazuistika

45letý muž je sledován pro diabetes mellitus 2. typu od roku 2010. Do té doby nepociťoval žádné potíže, cítil se zdráv a přiměřeně sportoval, věnoval se fotbalu, jízdě na kole. Má zaměstnání bez fyzické aktivity. Oba jeho rodiče jsou léčeni pro diabetes mellitus 2. typu již několik let.

Hyperglykemie byla u něho zachycena v rámci preventivní prohlídky. V naší ambulanci pak byla zjištěna hodnota glykemie nalačno 8 mmol/l a glykovaný hemoglobin byl 62 mmol/mol. V ostatních laboratorních výsledcích nebyla zjištěna žádná patologie. Rovněž hodnoty krevního tlaku (TK), mikroalbuminurie a oční vyšetření byly v normě. Tělesná hmotnost byla 94 kg, BMI 32 kg/m^2.

Nemocný byl nejprve edukován o režimových a dietních opatřeních. Medikamentózní léčbě nebyl nakloněn, chtěl počkat s terapií tři měsíce a slíbil spolupracovat v dodržování režimových pravidel. Byl mu zapůjčen glukometr a vysvětlena technika měření. Během tří měsíců po zahájení nefarmakologické léčby (2. kontrola) pacient zhubl o 4 kg (na 90 kg), glykemie na lačno se snížila na 5,8 mmol/l, ale glykovaný hemoglobin byl zvýšený na 65 mmol/mol. Proto byla zahájena terapie metforminem s postupným navýšením z 500 mg 3xl tbl na 850 mg 3x1 tbl denně, ale kompenzace diabetu trvale nebyla uspokojivá. Proto byla navýšena terapie, přidán inzulín glargin 14 U večer s postupným navyšováním až na 22 U večer a glimepirid 4 mg. I přes snahu pacienta, který spolupracoval, nevedla zvolená terapie k dosažení požadované kompenzace, nebylo dosaženo uspokojivých hodnot – hodnoty HbA_{1c} byly v rozmezí 55–60 mmol/mol a hmotnost se během doby zvýšila o 2 kg (na 92 kg).

V únoru 2015 byl glimepirid vzhledem k neuspokojivé hodnotě glykovaného hemoglobinu vysazen, přidán dapagliflozin 10 mg 1x1 tableta k pokračující terapii metforminem 850 mg 3x denně a inzulínem glargin 22 U večer. Po třech a následně i po šesti měsících vedla tato léčba k dosažení cílové hodnoty glykovaného hemoglobinu na 49 mmol/mol, rovněž hodnoty glykemie nalačno i postprandiálně byly trvale uspokojivé a hmotnost se snížila o 2 kg. Ostatní sledované hodnoty včetně TK zůstaly v normě. Pacient léčbu velmi dobře toleroval, žádné nežádoucí účinky se neobjevily.

V září 2015 byla medikace zjednodušena, byla využita fixní kombinace dapagliflozinu a metforminu (5 mg/1 000 mg) 2x1 tableta a ponechán glargin 22 U večer. Na poslední kontrole v prosinci 2015 byly zaznamenány hodnoty glykovaného hemoglobinu 43 mmol/mol, hodnoty glykemie na lačno trvale kolem 6 mmol/l a hmotnost 90 kg.

Nemocný je bez potíží a těší ho, že dobré kompenzace dosahuje s nižším počtem tablet a bez zvýšení dávky inzulínu. Zjednodušení léčby pacienta motivuje a dodává sílu k dalšímu snažení.

Závěr

Kazuistika poukazuje na výhodu fixní kombinované terapie metforminu a dapagliflozinu u relativně mladého diabetika na bazálním inzulínu. Touto kombinovanou terapií bylo dosaženo požadované kompenzace diabetu. Pacient užíval více tablet denně s menším efektem, nyní užívá jen 2 tablety denně, inzulín aplikuje 1x denně. Důležité je, že je spokojený, cítí se dobře a i jeho zdravotní stav z této léčby jednoznačně profituje.

Literatura

1. Adamíková, A. Fixní kombinace dapagliflozin/metformin. Remedia 25, 3: 247–250, 2015.
2. Svatý grál léčby diabetu na dosah? AM Review 2015, 20 (Kongresová review): 4–5, 2015.
3. Šmahelová, A. Gliflozíny – součást moderní léčby diabetu. Medicína po promoci 16, 3: 237–240, 2015.
4. SPC Lantus
5. SPC Xigduo

MUDr. Marie Lippertová
Interní ambulance
Potoční 546
331 01 Plasy
e-mail: marie.lippertova@seznam.cz

Kombinace intenzifikované inzulínové léčby s novým kombinovaným přípravkem dapagliflozin/metformin u pacienta léčeného inzulínem s delší dobou trvání diabetu 2. typu

Gita Markofová

Diabetologická ambulance, KKN a.s., Karlovy Vary

Souhrn:

Prezentuji kazuistiku diabetika s dvacetiletou anamnézou nemoci, léčeného inzulínem a metforminem, dlouhodobě nedostatečně kompenzovaného. Po přidání fixní kombinace dapagliflozin/metformin k zavedené léčbě došlo ke zlepšení kompenzace diabetu a zároveň klesla potřeba denní dávky inzulínu. Pozitivní byl rovněž vliv na tělesnou hmotnost a celkové subjektivní zlepšení stavu pacienta.

Summary:

A combination of the intensified insulin treatment with a novel combined dapagliflozin/metformin in a patient with a long history of the type 2 diabetes mellitus who was treated with insulin

The case report presents a patient with 20 years lasting diabetes mellitus that was treated with insulin and metformin and that was inadequately controlled for a long time. Both the control of diabetes improved and the need of a daily insulin dose decreased when a fixed combination of dapagliflozin/metformin was added to the established treatment. The effect on the body weight was also favorable as well as the general subjective improvement of the patient's status.

Markofová, G. Kombinace intenzifikované inzulínové léčby s novým kombinovaným přípravkem dapagliflozin/metformin u pacienta léčeného inzulínem s delší dobou trvání diabetu 2. typu. Kazuistiky v diabetologii 14, MS1: 15–16, 2016.

Klíčová slova
- **fixní kombinace**
- **dapagliflozin**
- **metformin**
- **compliance**

Keywords
- **fixed combination**
- **dapagliflozin**
- **metformin**
- **compliance**

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu je chronické progresivní onemocnění, charakterizované různým stupněm inzulínové rezistence. Optimální hypoglykemizující léčba by měla vést ke zlepšení metabolické kompenzace s minimálním rizikem nežádoucích účinků. Zároveň by měla příznivě ovlivnit přidružená onemocnění. Vhodná je kombinovaná léčba, která postihuje více etiopatogenetických faktorů.

Nová fixní kombinace dapagliflozin/metformin má komplexní účinky, které se navzájem doplňují. Metformin snižuje glukoneogenezi v játrech, SGLT2 blokátory účinkují nezávisle na sekreci inzulínu, kompenzaci diabetu zlepšují zvýšenou renální exkrecí glukózy. Léčba dapagliflozinem vede ke snížení hmotnosti bez rizika hypoglykemie, dalším přínosem je mírný antihypertenzní účinek. Její výhodou je také možná kombinace s inzulínovou léčbou u pacientů s delším trváním choroby. U těchto nemocných je přítomna řada komorbidit s nutností užívání množství léků. Využití fixní kombinace antidiabetik zjednoduší terapii a zlepší compliance pacienta.

Kazuistika

Sledovaným pacientem je 66letý muž s anamnézou diabetes mellitus (diagnostikován v roce 1995), od roku 2000 je léčen inzulínem v intenzifikovaném režimu. Mikro- i makrovaskulární komplikace jsou rozvinuty. Pacientovi byl opakovaně proveden výkon na obou očích pro neproliferativní retinopatii, přítomna je distální senzitivní polyneuropatie těžkého stupně, mikroalbuminurie při zachovalé glomerulární filtraci ledvin. Pacient prodělal infarkt, v roce 2000 byl proveden srdeční bypass a náhrada aortální chlopně mechanickou protézou. Z dalších závažných komorbidit je přítomna ischemická choroba dolních končetin, byla provedena perkutánní angioplastika popliteální a tibiální tepny levé dolní končetiny. V roce 2010 došlo k amputaci 5. prstu levé dolní končetiny (LDK) a článku 2. a 3. prstu LDK pro diabetickou gangrénu. Pacient je bývalý kuřák (15 let nekouří), je ve starobním důchodu. Užívá řadu léků s ohledem na komorbidity (antihypertenziva, warfarin, amilorid HCL, hypolipidemika).

Tento pacient byl do naší ambulance předán v roce 2010 již ve fázi rozvinutých komplikací pro nehojící se defekt levé nohy. Dlouhodobě byl špatně kompenzován, glykovaný hemoglobin při předání do naší péče byl 88 mmol/mol. Léčen byl inzulínovými analogy glargin 40 U, glulisin 14-14-14 U a metforminem 2 000 mg. Hmotnost byla dlouhodobě 108 kg, BMI 32,6 kg/m^2.

Pacient byl kompletně reedukován a posléze jsme indikovali léčbu inzulínovou pumpou. V průběhu prvního roku po zahájení této léčby se zlepšila kompenzace, glykovaný hemoglobin klesl na 80..76..72 mmol/mol, celková denní dávka inzulínu se pohybovala kolem 76–80 U. Defekt po amputaci prstů se zhojil, jedenkrát došlo ke krátké recidivě. Bolestivé symptomy senzitivní neuropatie se stabilizovaly.

Přestože se kompenzace diabetu po zavedení léčby pumpou zlepšila, nikdy nedošlo k poklesu glykovaného hemoglobinu pod 65 mmol/mol. Hypoglykemie se vyskytly sporadicky, pouze při větší fyzické aktivitě. V posledním roce sledování se začal celkově zhoršovat zdravotní stav pacienta. Objevila se námahová dušnost, pozoroval otoky dolních končetin. Omezil pohyb, dietní návyky nezměnil. To mělo za následek nárůst hmotnosti až na 116 kg.

Celková denní dávka inzulínu se zvýšila od počátku roku 2015 na 90–96 U (bazál 60,7 U/den, bolusy 3x10–12 U). Hodnoty glykemií nalačno neklesaly pod 10–12 mmol/l, po jídle 14–16 mmol/l, HbA_{1c} byl 86 mmol/mol. V září 2015 jsme při kontrole navrhli zařazení dapagliflozinu ke stávající medikaci. Při kontrole měl pacient hmotnost 116,1 kg, krevní tlak (TK) 140/80 mmHg, glykemii 6,7 mmol/l nalačno. Byl poučen o možných nežádoucích efektech léčby včetně nutnosti dostatečného příjmu tekutin. Dávky inzulínu jsme nezměnili, místo metforminu byla předepsána fixní kombinace dapagliflozin/metformin 5/1 000 mg 2x denně.

Pacient se dostavil za měsíc na kontrolu s prosbou o redukci dávek inzulínu. Jeho glykemie nalačno klesly na hodnoty 6,5–7,5 mmol/l, v deníčku byla několikrát dokonce lačná glykemie 4,8 mmol/l. Obával se dalšího poklesu glykemií, upravili jsme proto mírně bazální dávku inzulínu v nočních hodinách.

Při další kontrole v listopadu byla zaznamenána hmotnost 113,8 kg, glykemie 7,3 mmol/l dvě hodiny po jídle, TK 140/80 mmHg. V deníčku byl záznam glykemií nalačno 5,6..6,2..6,1..6,9 mmol/l, postprandiální glykemie 6,8..5,9 mmol/l. Jedenkrát v odpoledních hodinách byla zaznamenána hypoglykemie 2,1 mmol/l v návaznosti na předchozí fyzickou aktivitu. Pacientovi byla doporučena úprava preprandiálních dávek inzulínu s ohledem na množství sacharidů v dietě a plánovanou aktivitu. Dávka bolusů byla nyní 24–26 U/den, bazální dávka 58,9 U/den. Subjektivně pozoroval ústup otoků dolních končetin a rovněž zlepšování dechových potíží.

Při poslední kontrole počátkem ledna 2016 byla pacientova hmotnost 112 kg, glykemie 7,5 mmol/l hodinu po jídle, TK 120/80 mmHg a HbA_{1c} 67 mmol/mol. Glykemie se podle deníčku nezvýšily ani v období vánočních svátků. Před jídlem pacient aplikuje maximálně 3x8 U inzulínu, bazální dávka zůstává nezměněna. Cítí se velmi dobře, zaznamenal ústup otoků nohou a námahové dušnosti. Nežádoucí účinky nepozoroval, další hypoglykemie se po redukci dávek inzulínu neobjevila. S léčbou je velmi spokojený až nadšený, sám vidí pokles glykemií i celkové zlepšení. Kombinovaný preparát vítá, nezvyšuje množství užívaných léků.

Diskuse

Na příkladu tohoto pacienta lze demonstrovat dobrý efekt kombinované léčby dapagliflozinu s metforminem také u pacientů na inzulinoterapii s dlouhou anamnézou nemoci. Po čtyřech měsících léčby je patrné nejen zlepšení kompenzace, ale i redukce hmotnosti o 4 kg. Příznivé je snížení denní dávky inzulínu a jistě i pokles krevního tlaku. Díky zvýšené diuréze došlo k redukci otoků. Pro pacienta s řadou komorbidit, pravidelně užívajícího řadu léků, je důležitá také skutečnost, že díky fixní kombinaci nedošlo k jejímu dalšímu navýšení.

Závěr

SGLT2 inhibitor dapagliflozin, podávaný ve fixní kombinaci s metforminem, prokazatelně pomohl ke zlepšení kompenzace diabetu, zlepšil inzulínovou senzitivitu a svým diuretickým efektem ovlivnil retenci tekutin u pacienta dlouhodobě aplikujícího inzulín.

Literatura

1. Haluzík, M. et al. Praktická léčba diabetu. Praha: Mladá fronta, 2013.
2. Kvapil, M. Dapagliflozin: klinické aspekty použití. Farmakoterapie 10, 1: 83–87, 2014.
3. Olšovský, J. Fixní kombinace dapagliflozin/metformin v léčbě diabetes mellitus 2. typu. Farmakoterapie 11, 1: 22–25, 2015.

MUDr. Gita Markofová
Diabetologická ambulance
Karlovarská krajská nemocnice
Bezručova 19
360 19 Karlovy Vary
e-mail: gita.markofova@kkn.cz

Léčba diabetes mellitus 2. typu fixní kombinací dapagliflozin/metformin 5 mg/1 000 mg spolu s intenzifikovaným inzulínovým režimem

Veronika Pozděnová

DIA Tišnov, s.r.o., interní a diabetologická ambulance, Tišnov

Souhrn:

Kazuistika představuje případ polymorbidního obézního diabetika s léta trvajícím diabetem 2. typu, rozvinutými komplikacemi charakteru neproliferativní diabetické retinopatie obou očí a pozitivní mikroalbuminurií, léčeného kombinací metforminu a inzulínovými analogy v intenzifikovaném režimu. Zavedením léčby fixní kombinací dapagliflozinu s metforminem 5 mg/1 000 mg, která byla přidána k inzulínu, bylo dosaženo nejen zlepšení dlouhodobé kompenzace pacienta, ale také obnovy individuální snahy dodržovat diabetickou dietu a redukovat hmotnost.

Summary:

The treatment of the type 2 diabetes mellitus with fixed combination dapagliflozin/metformin 5 mg/1 000 mg together with an intensified insulin regimen

The case report presents a polymorbid obese patient with the long time lasting type 2 diabetes mellitus, with advanced complications including non proliferative diabetic retinopathy of both eyes and positive microalbuminuria that was treated with a combination of metformin and insulin analogues in an intensified regimen. The introduction of the treatment with the combined medical product Xigduo 5 mg/1 000 mg that was added to insulin resulted in both the improvement of long term compensation and also in the restoration of patient's individual effort to follow diabetic diet and reduce weight.

Pozděnová, V. Léčba diabetes mellitus 2. typu fixní kombinací dapagliflozin/metformin 5 mg/1 000 mg spolu s intenzifikovaným inzulínovým režimem. Kazuisitiky v diabetologii 14, MS1: 17–18, 2016.

Klíčová slova

- **diabetes mellitus 2. typu**
- **SGLT2**
- **dapagliflozin**
- **kompenzace diabetu**

Keywords

- **type 2 diabetes mellitus**
- **SGLT2**
- **dapagliflozin**
- **control of diabetes mellitus**

Úvod

Druhým rokem máme možnost pracovat s novými léky – gliflozíny, a využívat novou cestu kompenzace cukrovky 2. typu. Jedná se o efekt zvýšeného vylučování nadbytečné glukózy močí. Děje se tak nezávisle na sekreci inzulínu. Prvním SGLT2 inhibitorem dostupným v ČR je dapagliflozin který je k dispozici i ve fixní kombinaci s metforminem, a to ve dvou silách (5 mg/1 000 mg a 5 mg/850 mg). Terapie SGLT2 inhibitory se ukazuje jako nová šance, jak pozitivně ovlivnit nejen kompenzaci diabetu při dosud vyčerpaných farmakologických možnostech, ale je i čerstvým impulzem ke zlepšení spolupráce dlouholetého diabetika, který si zvykl na svou neuspokojivou kompenzaci, rezignoval na dodržování dietních opatření a pohybovou aktivitu.

Kazuistika

Sledovaným pacientem je muž narozený v roce 1950, povoláním inženýr ekonom.

V anamnéze pacienta jsme zaznamenali metabolický syndrom, diabetes mellitus 2. typu s mikrovaskulárními komplikacemi charakteru neproliferativní diabetické retinopatie a mikroalbuminurie, hypertenzi 1. stupně, smíšenou dyslipidemii, hyperurikemii, abdominální obezitu 3. stupně, ischemickou chorobu dolních končetin, stav po implantaci ileofemorálního bypassu vlevo, postižení distálního cévního řečiště vpravo.

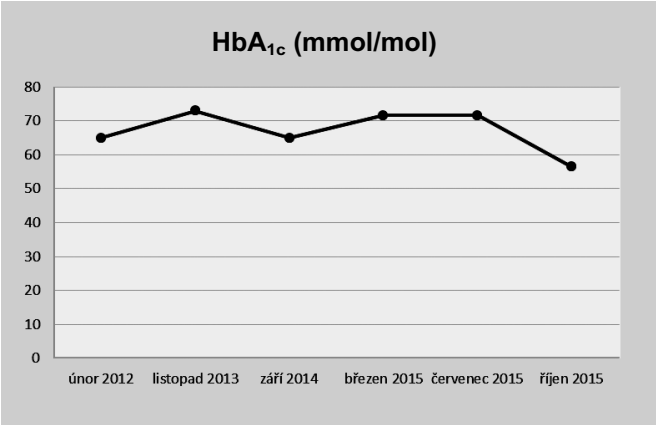
Terapie pacienta zahrnovala inzulínová analoga aspart 20-18-14 U, glargin 0-0-0-40 U, metformin 1 000 mg 1-0-1, atorvastatin 20 mg 0-0-1, fenofibrát 160 mg 0-0-1, perindopril/amlodipin 10 mg/10 mg 1-0-0 a studijní medikaci studie EUCLID. (EUCLID – randomizovaná dvojitě zaslepená studie fáze III, srovnávací vliv ticagreloru proti clopidogrelu na snížení rizika kardiovaskulární smrti, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody u pacientů s prokázanou ischemickou chorobou dolních končetin.)

S diabetem se pacient léčí od roku 2001, kdy byla nasazena perorální antidiabetika metformin a gliklazid. V péči naší diabetologické ambulance je od roku 2010. V této době byl již léčen intenzifikovaným inzulínovým režimem. Kompenzace

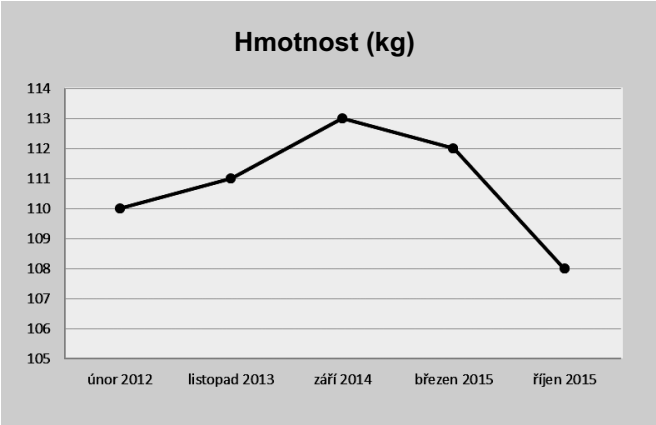
Tab. 1: Vývoj hodnot glykovaného hemoglobinu a hmotnosti pacienta

	únor 2012	listopad 2013	září 2014	březen 2015	červenec 2015	říjen 2015
HbA_{1c} (mmol/mol)	65	73	65	71,6	71,6	56,5
hmotnost (kg)	110	111	113	112	–	108

Obr. 1: Vývoj hodnot glykovaného hemoglobinu



Obr. 2: Vývoj hmotnosti pacienta



byla dlouhodobě neuspokojivá a během doby došlo k rozvoji mikrovaskulárních komplikací.

Hodnoty glykovaného hemoglobinu: 65 mmol/mol v únoru 2012, 73 mmol/mol v listopadu 2013, 65 mmol/mol v září 2014, 71,6 mmol/mol v březnu 2015.

Vývoj hmotnosti pacienta: 110 kg v únoru 2012, 111 kg v listopadu 2013, 113 kg v září 2014, 112 kg v březnu 2015, 108 kg v říjnu 2015.

Laboratorní hodnoty v červenci 2015: kreatinin 86,0 µmol/l, glomerulární filtrace 1,4 ml/s, kyselina močová 270 µmol/l, cholesterol 4,5 mmol/l, triglyceridy 2,99 mmol/l, LDL-cholesterol 2,8 mmol/l, glykovaný hemoglobin 71,6 mmol/mol.

V červenci 2015 byl pro dlouhodobě neuspokojivou kompenzaci nasazen dapagliflozin s metforminem 5 mg/1 000 mg v dávce 2x denně spolu s dávkováním inzulínů aspart 20-18-14 U a glargin 0-0-0-40 U. Pacient byl upozorněn na potřebu vyššího příjmu neslazených tekutin a nutnost zvýšené frekvence kontrol glykemií, neboť jsme předpokládali, že bude třeba snižovat dávky inzulínu. Pacient byl vyzván k telefonickému kontaktu po týdnu léčby. Byl spokojen s rychlým nástupem efektu nové terapie a prakticky již v prvním týdnu začal snižovat dávky prandiálního inzulínu. Dapagliflozin toleroval dobře, bez vzniku urogenitální infekce.

Kontrola laboratorních parametrů proběhla v říjnu po třech měsících od nasazení fixní kombinace s těmito výsledky: hmotnost 108 kg, krevní tlak 140/80 mmHg, glykemie nalačno 8,1 mmol/l, kreatinin 85 µmol/l, glykovaný hemoglobin poklesl na 56,5 mmol/mol, glykemický profil 6,8..9,3..8,2..6,2..9,5 mmol/l bez hypoglykemií. Terapie byla upravena následovně: aspart 10-10-10 U, glargin 0-0-0-36 U, dapagliflozin/metformin 5 mg/1 000 mg 1-0-1. Ostatní medikace byla ponechána beze změn.

Závěr

Pacient byl překvapen z poklesu svých glykemických profilů a možnosti snížit dávky inzulínu. Měl radost ze snížení hmotnosti, což se předtím roky nedařilo, a také začal častěji provádět selfmonitoring glykemií. Začal více trénovat na rotopedu a chodit na procházky s norskými holemi. V terapii pokračujeme a předpokládáme další zlepšování kompenzace diabetu, především jako prevenci rozvoje dalších mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací.

Literatura

1. Haluzík, M. et al. Praktická léčba diabetu. Praha: Mladá fronta, 2013.
2. Kvapil, M. Dapagliflozin: klinické aspekty použití. Farmakoterapie 10, 1: 43–48, 2014.

MUDr. Veronika Pozděnová
DIA Tišnov, diabetologická a interní ambulance
Náměstí Míru 24
666 01 Tišnov

Kombinovaná léčba metforminem a dapagliflozinem u pacienta s nově zjištěným diabetem

Sylvie Špitálníková
Diabetologická ambulance, Hlinsko

Souhrn:

Prezentujeme kazuistiku 56letého obézního pacienta s nově zjištěným diabetes mellitus, léčeného v naší diabetologické ambulanci od září 2015. Při vstupním vyšetření byla zjištěna výrazná hyperglykemie a hodnota glykovaného hemoglobinu vyžadující vedle edukace i zahájení léčby kombinací perorálních antidiabetik. Vzhledem k tělesné hmotnosti pacienta byla zvolena kombinace metforminu a dapagliflozinu. Při tomto postupu došlo ke snížení glykemií a ke zlepšení kompenzace cukrovky, která se projevila poklesem hodnot glykovaného hemoglobinu, poklesem tělesné hmotnosti, zlepšením hodnot krevního tlaku a ústupem subjektivních obtíží pacienta.

Summary:

The combined treatment with metformin and dapagliflozin in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus
The case report of a 56-year-old patient with newly diagnosed type 2 diabetes treated in our diabetes clinic since September 2015. The treatment with metformin et dapagliflozin was started. This procedure led to a decrease of glycemia and the improvement of diabetes compensation, which was manifested in the decrease of glycated hemoglobin values, the weight loss and in lessening subjective complaints of the patient.

Špitálníková, S. Kombinovaná léčba metforminem a dapagliflozinem u pacienta s nově zjištěným diabetes mellitus. Kazuistiky v diabetologii 14, MS1: 19–20, 2016.

Klíčová slova
- **diabetes 2. typu**
- **metformin**
- **dapagliflozin**
- **inhibitory SGLT2**
- **glifloziny**

Keywords
- **type 2 diabetes mellitus**
- **metformin**
- **dapagliflozin**
- **inhibitors SGLT2**
- **gliflozins**

Kazuistika

56letý těžce obézní nemocný přišel k endokrinologickému vyšetření pro únavový syndrom. Pacient vážil 130 kg při výšce 176 cm, jeho BMI bylo 42 kg/m^2. Zároveň se léčil s hypertenzí hraničně korigovanou kombinací ACE inhibitoru, blokátoru kalciových kanálů, beta-blokátoru a diuretika. Vedle subklinické hypotyreózy (TSH 6,5 mIU/l, fT4 11,2 pmol/l, antiTPO 630 mIU/ml) při autoimunitní tyreoiditidě byla zjištěna i dyslipidemie (zvýšeny triacylglyceroly, celkový a LDL-cholesterol). Dále byla při vstupním vyšetření stanovena glykemie nalačno 8,5 mmol/l. Náhodná postprandiální glykemie byla 15,0 mmol/l. Vstupní hodnota glykovaného hemoglobinu byla 66 mmol/mol. U nemocného byl diagnostikován diabetes mellitus 2. typu. Sekrece inzulínu hodnocená prostřednictvím vyšetření hladiny C-peptidu nalačno i po stimulaci byla v mezích normálních hodnot.

Pacient byl podrobně edukován o problematice diabetu, diabetické diety, pohybové aktivity a dobře s námi spolupracoval. Byla zahájena substituční léčba levothyroxinem v dávce 75 µg na den. Vzhledem ke vstupním hodnotám glykovaného hemoglobinu, výrazné hyperglykemii a těžké obezitě nemocného byla hned od počátku zvolena léčba fixní kombinací metformin a dapagliflozin. Pacient byl v důsledku nově zjištěných chorob depresivně laděný. Obával se dalšího přibývání na váze a situaci komplikovala zvýšená únava, která omezovala jeho běžnou aktivitu. Vlivem léčby levothyroxinem došlo k normalizaci hodnot TSH a fT4 a byla dosažena eutyreóza, zlepšen lipidový profil. Zlepšením kompenzace diabetu při léčbě metforminem a dapagliflozinem došlo k vymizení subjektivních obtíží nemocného při hyperglykemii, zejména únavy, a k poklesu tělesné hmotnosti o 12 kg. Díky redukci hmotnosti a zlepšení kompenzace cukrovky došlo k výraznému posílení motivace nemocného ke spolupráci. Pacientovy smutné a depresivní nálady zmizely. Došlo také k poklesu krevního tlaku, jak při měření v ambulanci, tak i v selfmonitoringu v domácích podmínkách. Kvalita jeho života se zjevně zlepšila. Nyní je diabetes stabilizován, glykemické profily jsou trvale v rozmezí 5–9 mmol/l. Aktuální hodnota glykovaného hemoglobinu po pěti měsících od zahájení této léčby je 46 mmol/mol.

Závěr

Cílem uvedené kazuistiky je demonstrovat zlepšení kompenzace diabetu při léčbě kombinací metforminu a dapagliflozinu. Tato kombinace byla použita vzhledem k výrazné trvale přítomné hyperglykemii, obezitě pacienta a vstupním hodnotám glykovaného hemoglobinu ihned od počátku léčby spolu s edukací o dodržování diabetické diety, pohybové aktivitě a dalších režimových opatřeních. V průběhu této léčby došlo i ke zlepšení hodnot krevního tlaku, za což je zřejmě zodpovědný diuretický účinek dapagliflozinu a možná i snížení tělesné hmotnosti pacienta. Kombinovanou terapií bylo dosaženo nejen poklesu glykovaného hemoglobinu jakožto ukazatele její dlouhodobé úspěšnosti, ale také tolik potřebné redukce tělesné hmotnosti, a tím zlepšení kvality života pacienta.

MUDr. Mgr. Sylvie Špitálníková, Ph.D.
Diabetologická ambulance
Nádražní 548
538 01 Hlinsko

Zlepšení kompenzace diabetu po vhodně zvolené léčbě fixní kombinací metforminu s dapagliflozinem a opakované edukaci pacienta

Alica Veselá

Diabetologická ambulance, EDUMED s.r.o., Broumov, Náchod, Jaroměř

Souhrn:

Uvedená kazuistika u 58letého pacienta ukazuje příklad použití léčby dapagliflozinu přidaného k terapii metforminem v době významné dekompenzace diabetu. Fixní kombinace léků významně zlepšila compliance pacienta k léčbě.

Summary:

The improved control of the diabetes mellitus following the adequately chosen fixed combination of metformin and dapagliflozin and repeated education of a patient
The presented case report of a 58years patient shows an example of the use of dapagliflozin that was added to metformin during a significant decompensation of the control of diabetes. The fixed combination of both drugs significantly improved patient's compliance to the treatment.

Veselá, A. Zlepšení kompenzace diabetu po vhodně zvolené léčbě fixní kombinací metforminu s dapagliflozinem a opakované edukaci pacienta. Kazuistiky v diabetologii 14, MS1: 21–23, 2016.

Klíčová slova
- **diabetes mellitus 2. typu**
- **fixní kombinace dapagliflozin/metformin**
- **compliance**

Keywords
- **type 2 diabetes mellitus**
- **fixed combination of dapagliflozin/metformin**
- **compliance**

Úvod

Léčba diabetes mellitus (DM) 2. typu prochází v posledních letech obrovskými změnami díky nástupu nových antidiabetik. Moderní léčebné přístupy s možností „ušití terapie pacientovi na míru" nám otevírají nové lékové skupiny, mezi nimi i gliflozíny – skupina vysoce selektivních inhibitorů SGLT2, která má oproti doposud užívaným hypoglykemizujícím lékům zcela odlišný mechanismus účinku. Gliflozíny snižují reabsorpci glukózy v proximálním tubulu ledvin zpět do krevního oběhu, což vede ke glykosurii a současně i k energetické ztrátě. Vedou ke snížení glykemie nezávisle na působení inzulínu. Pro mechanismus účinku jsou též označována jako glukoretika. Tato nová léčebná skupina není zajímavá pouze svým mechanismem působení, ale zejména širokou uplatnitelností v léčbě DM 2. typu díky možnosti kombinace prakticky se všemi ostatními skupinami antidiabetických léků.

Kazuistika

58letý muž s diabetes mellitus 2. typu se do naší diabetologické ambulance dostavil poprvé v červenci 2014. Pacient se přestěhoval, předtím byl již asi pět let sledován v diabetologické ambulanci a byl dlouhodobě léčen pouze metforminem. Dávku metforminu si nepamatoval, delší dobu již léky nebral. Pacient neměl glukometr, neprováděl si selfmonitoring, nevěděl, jaké cílové hodnoty glykemie má dosahovat. Rovněž se několik let léčil s hypertenzní nemocí, v poslední době užíval kombinaci perindoprilu a indapamidu (4 mg/1,25 mg) v dávkování 1-0-0. Jinou medikaci neužíval.

U nás při úvodním vyšetření zjištěna hmotnost 94 kg při výšce 165 cm (BMI 34,5 kg/m^2), krevní tlak (TK) 120/75 mmHg, vstupní glykovaný hemoglobin byl 62,0 mmol/mol, glykemie nalačno 6,7 mmol/l. V laboratorním nálezu byla zjištěna diabetická dyslipidemie. Pacient byl seznámen s výsledky, vysvětlila jsem mu rizika plynoucí z jeho onemocnění a nutnost dobré kontroly glykemie a ostatních rizikových faktorů. Do léčby byl navrácen metformin, pacient byl poučen o postupné titraci dávky na 850 mg 2x denně. Léčba hypertenze byla ponechána beze změny, pro dyslipidemii jsme zahájili léčbu atorvastatinem v dávce 20 mg denně. Následující den byla provedena komplexní edukace – byl poučen o dietních opatřeních, předepsán glukometr, edukován v obsluze přístroje a selfmonitoringu glykemií. Kontrolní vyšetření bylo domluveno za tři měsíce.

Na další kontrolu pacient přišel až po pěti měsících, kdy glykovaný hemoglobin byl mírně zlepšen do uspokojivé kompenzace na 57,0 mmol/mol, glykemie nalačno však byla 9,0 mmol/l a tělesná hmotnost stoupla o 2 kg – na 96 kg. Pacient byl znovu reedukován, seznámen s komplikacemi diabetu a s nutností

změny životního stylu. Byla mu zdůrazněna potřeba dodržování předepsané frekvence kontrol. Léčba metforminem byla navýšena na 850 mg 3x denně.

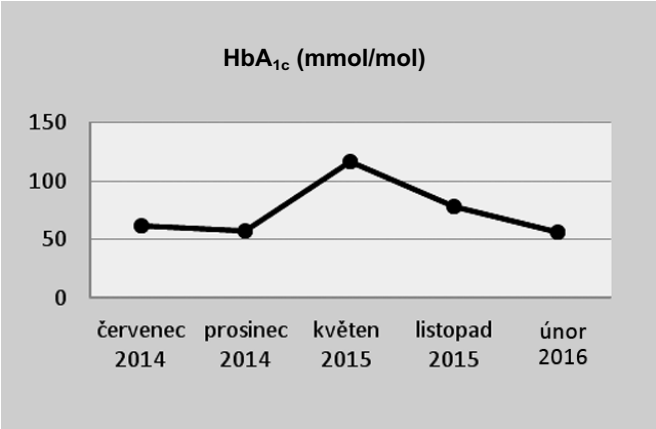
Na další kontrolu přišel až v květnu 2015 (opět o 2 měsíce později než byl objednán), laboratorní hodnoty byly výrazně zhoršené: glykemie nalačno 13,6 mmol/l, glykovaný hemoglobin dokonce dosáhl hodnoty 117 mmol/mol. Pacient udával, že měl velké starosti, velký stres, krátce před kontrolou prodělal virózu, léky neužíval pravidelně. Pacient byl seznámen s významnou progresí onemocnění a možným výhledem nutnosti léčby inzulínem. Tato informace pacienta výrazně znepokojila, zejména vyjádřil obavu z inzulínové léčby. Přislíbil, že se začne snažit, bude držet dietu a brát léky pravidelně. S pacientem byly diskutovány jednotlivé možnosti farmakologické léčby, preferoval perorální léčbu, při které by mohl snáze redukovat hmotnost. Po domluvě na léčbu metforminem byl přidán dapagliflozin v dávce 10 mg denně. Pacient byl poučen o možných nežádoucích účincích nové medikace, byl zdůrazněn význam pitného režimu a potřeba zvýšení příjmů tekutin o 350 ml až 500 ml denně. Rovněž byl poučen, jak se zachovat v případě urogenitálních komplikací. Vzhledem k výraznému zhoršení kompenzace DM byl pozván na kontrolu za měsíc. Po měsíci při kontrole byly zaznamenány výrazně zlepšené glykemické profily, léčbu dobře snášel.

Na další kontrolu pacient přišel v listopadu 2015 sice znovu s dvouměsíčním zpožděním, mezi kontrolami si však alespoň zajistil léky. Byl spokojený, cítil se mnohem lépe, léčbu snášel výborně, někdy si zapomněl vzít polední dávku metforminu. Glykovaný hemoglobin poklesl na 78,0 mmol/l, glykemie nalačno byla 7,2 mmol/l, glykemické profily dle naměřených hodnot byly celkem uspokojivé, TK v normě, hmotnost zredukována o 4 kg na 92 kg. Léčbu metforminem i dapagliflozinem pacient výborně snášel, vzhledem k dostupnosti fixní kombinace mu byla navržena léčba preparátem dapagliflozin/metformin 5 mg/1 000 mg v dávkování 1-0-1. Pacient ocenil snížení počtu užívaných tablet a vynechání polední dávky metforminu.

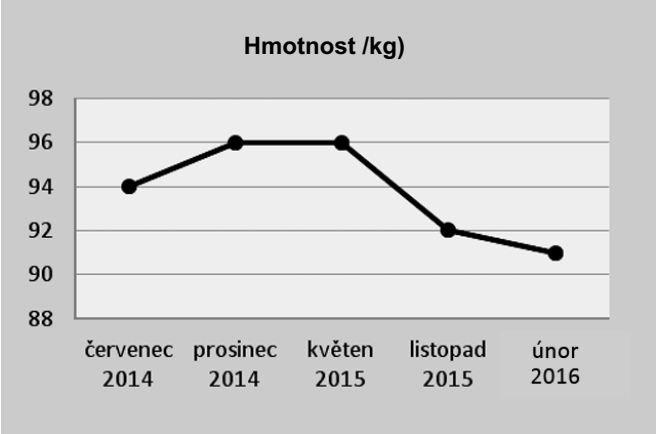
Při další kontrole za tři měsíce v únoru 2016 byl glykovaný hemoglobin 56,0 mmol/mol, glykemie nalačno 6,1 mmol/l, TK v normě a hmotnost 91,0 kg.

Pacient léčbu fixní kombinací snášel výborně, udával, že mu hlavně odezněla únava, měl radost, že konečně mírně zredukoval hmotnost. Obava z inzulínů, opakovaná edukace a efekt kombinační terapie dapagliflozinu s metforminem jak na kompenzaci diabetu, tak na hmotnost, pacienta motivovala k zlepšené compliance k léčbě (konečně začal chodit pravidelně na kontroly a užívat léky). Pacienta postupné zlepšování výsledků vždy povzbudilo a zapojilo zpátky do léčebného procesu.

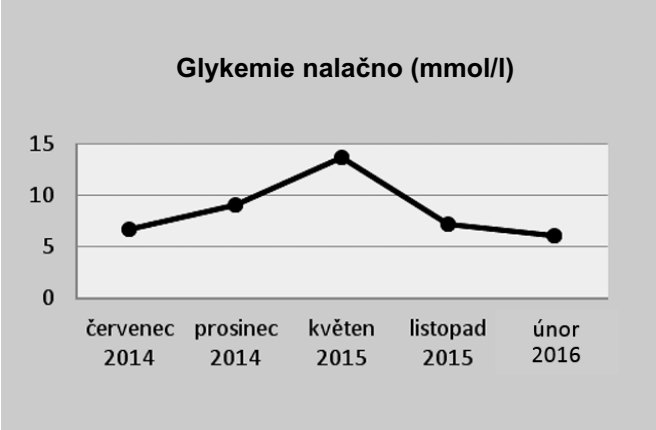
Obr. 1: Vývoj hodnot glykovaného hemoglobinu



Obr. 2: Vývoj hmotnosti pacienta



Obr. 3: Vývoj hodnot glykemie nalačno



Tab. 1: Vývoj metabolických parametrů pacienta

kontrola	HbA_{1c} (mmol/mol)	glykemie nalačno (mmol/l)	hmotnost (kg)	BMI (kg/m^2)	krevní tlak (mmHg)
červenec 2014	62,0	6,7	94	34,5	120/75
prosinec 2014	57,0	9,0	96	35,2	105/75
květen 2015	117,0	13,6	96	35,2	115/80
listopad 2015	78,0	7,2	92	33,7	115/73
únor 2016	56,0	6,1	91	33,4	120/75

Závěr

Nové léčebné skupiny v léčbě diabetu 2. typu přinášejí do klinické praxe pro velkou skupinu pacientů nové naděje. Pokud se opravdu podaří „ušít správnou léčbu pacientovi na míru“, ovlivní to i jeho adherenci k léčbě. Glifloziny jsou léky, které používáme teprve krátkou dobu, ale klinická zkušenost s nimi ukazuje a potvrzuje jejich deklarované pozitivní účinky a bezpečnost. Právě bezpečnost byla prokázána v mnoha studiích na velkém počtu pacientů a je dnes klíčovým faktorem, který ovlivňuje volbu antidiabetik ve vztahu k individuálním potřebám a omezením jednotlivých pacientů. Prokázaná kardiovaskulární bezpečnost, pozitivní vliv na glykemii a tím na kompenzaci diabetu, nízké riziko hypoglykemie, vliv na snížení krevního tlaku a redukce tělesné hmotnosti jsou největší přínosy této nové lékové skupiny.

Kvalitní edukace pacienta a někdy nutná i opakovaná reedukace s následnou změnou životního stylu spolu s optimálně zvolenou farmakologickou léčbou může vést k významnému zlepšení kompenzace diabetu 2. typu.

MUDr. Alica Veselá
Diabetologická ambulance, EDUMED s.r.o.
Nemocnice Broumov
Smetanova 91
550 01 Broumov
e-mail: alica.vesela@gmail.com