



Rizikový pacient z pohledu internisty, diabetologa a praktického lékaře

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

3. interní klinika I. LF UK a VFN Praha



doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

3. interní klinika I. LF UK a VFN Praha



MUDr. Otto Herber

Ústav všeobecného lékařství I. LF UK, Praha

Úvod

V rámci IX. interaktivní jarní konference Společnosti všeobecného lékařství proběhlo v Praze 25. dubna 2015 sympozium věnované léčbě rizikových diabetiků. Diabetiků léčených u praktických lékařů přibývá, a proto účastníci konference uvítali aktuální pohled na metabolickou a kardiovaskulární kompenzaci těchto pacientů, ale i na možnosti dosažení vyšší adherence k léčbě. Přednášeli prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc. (3. interní klinika I. LF UK a VFN Praha), doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D. (3. interní klinika I. LF UK a VFN Praha) a MUDr. Otto Herber (Ústav všeobecného lékařství I. LF UK, Praha).

Souhrn

Jak zaznělo na IX. jarní interaktivní konferenci Společnosti všeobecného lékařství, pro diabetiky 2. typu je největším přínosem včasná intenzivní léčba, která snižuje riziko makrovaskulárních i mikrovaskulárních komplikací. Proto je velký důraz kladen na screening diabetu. U dlouhodobě nekompenzovaných diabetiků s rozvinutými komplikacemi již intenzivní antidiabetická léčba nevede ke snížení kardiovaskulárního rizika. Proto se zde doporučuje méně těsná kompenzace a co nejbezpečnější léčba. Diabetika nejvíce ohrožují kardiovaskulární komplikace. Podle dosavadních výsledků má největší význam při snižování kardiovaskulárního rizika u diabetiků korekce dyslipidémie.

Hypolipidemickou léčbu je třeba směřovat k cílovým hodnotám na základě stanoveného kardiovaskulárního rizika. Největší účinnost při snižování LDL-cholesterolu prokázaly atorvastatin a rosuvastatin. U atorvastatinu navíc není třeba snižovat dávku u pacientů s poruchou renálních funkcí.

Zásadním předpokladem dobrých výsledků terapie je adherence k léčbě. Průzkumy ukazují velmi neuspokojivé hodnoty adherence k léčbě perorálními antidiabetiky a statiny. Lékař může adherenci diabetika podpořit edukací zaměřenou na celkové riziko, stanovením postupných

cílů, nastavením terapie, která vede ke zlepšení stavu a minimalizuje výskyt nežádoucích účinků, a předepisováním terapeutických režimů, které optimalizují adherenci.

Největší přínos má u diabetiků včasná intenzivní léčba

Prof. Haluzík připomněl vysoký výskyt diabetu v České republice. Podle ÚZIS bylo v naší zemi k 31. 12. 2013 registrováno přes 860 000 diabetiků, z nichž mělo 91,7 % diabetes 2. typu.¹ Vedle diagnostikovaných pacientů ovšem zůstává v naší populaci značný počet nepoznaných diabetiků. Absolutní počet diabetiků navíc narůstá a s ním se zvyšuje i počet pacientů s mikrovaskulárními a makrovaskulárními komplikacemi.

Záchyt diabetiků

Screening diabetu je doporučen u všech osob starších 40 let každé 2 roky jako součást preventivní prohlídky.² U osob se zvýšeným rizikem (po kardiovaskulární příhodě, s pozitivní rodinnou anamnézou diabetu, s obezitou, hypertenzí, dyslipidemií, poruchou glukózové tolerance či gestačním diabetem v anamnéze) je screening třeba provádět každý rok a u jedinců se zjevnými příznaky se provádí okamžitě. Pro screening lze dnes již využít nejen žilní krev, ale i kapilární krev nebo glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}). Hraniční hodnoty ukazuje *tabulka 1*.

Tabulka 1: Pozitivní výsledky screeningového vyšetření poruch glukózové homeostázy²

Náhodná glykémie (kdykoliv během dne)	V plné kapilární krvi (i dle glukometru)	≥ 7,0 mmol/l
	V žilní plazmě	≥ 7,8 mmol/l
Glykémie nalačno	V žilní krvi stanovená v laboratoři	≥ 5,6 mmol/l
Glykovaný hemoglobin (HbA _{1c})	Stanovený v laboratoři ≥ 3,9 %	(≥ 39 mmol/mol)

Tabulka 2: Cíle léčby diabetu 2. typu²

Glykovaný hemoglobin (HbA _{1c})		< 45 (< 60) mmol/mol
Glykémie v žilní plazmě nalačno		≤ 6,0 (< 7,0) mmol/l
Glykémie v plné kapilární krvi nalačno	nalačno	4,0–6,0 (< 8,0) mmol/l
	postprandiální	5,0–7,5 (< 9,0) mmol/l
Krevní tlak		< 130/80 mm Hg
Celkový cholesterol		< 4,5 mmol/l
LDL-cholesterol		< 2,5 mmol/l
HDL-cholesterol muži	muži	> 1,0 mmol/l
	ženy	> 1,2 mmol/l
Triglyceridy		< 1,7 mmol/l
Body mass index (BMI)		19–25 kg/m ²
Obvod pasu muži	muži	< 94 cm
	ženy	< 80 cm
Celková dávka inzulínu za 24 hodin		< 0,6 m.j./kg hmotnosti

Při podezření na diabetes je diagnózu třeba potvrdit standardním postupem. Diabetes mellitus je definován jako:

- přítomnost klinických příznaků spolu s náhodnou glykemií > 11,0 mmol/l a následně glykemií v žilní plazmě nalačno ≥ 7,0 mmol/l,
- glykémie v žilní plazmě nalačno ≥ 7,0 mmol/l po 8 hodinách lačnění (nejméně 2×),
- glykémie v žilní plazmě při orálním glukózovém tolerančním testu (oGTT) po 2 hodinách > 11,0 mmol/l.

Hraniční glykémie nalačno (IFG) odpovídá hodnotám 5,6–6,9 mmol/l a porušená glukózová tolerance (IGT) je diagnostikována, pokud je glykémie při oGTT po 2 hodinách v rozmezí 7,8–11,0 mmol/l.

Cíle léčby diabetu 2. typu

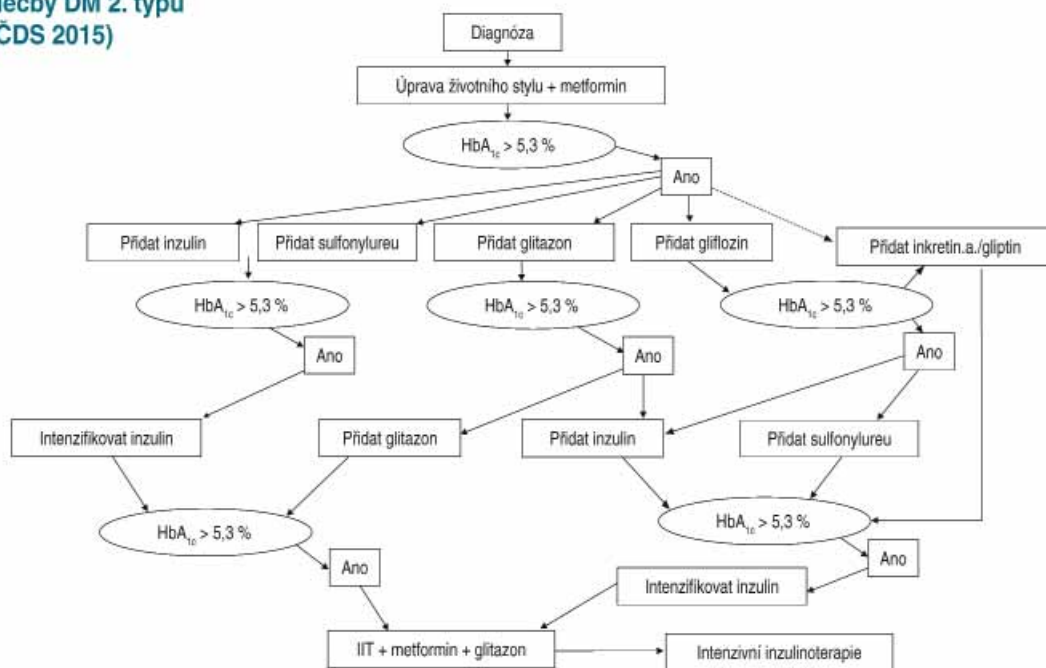
Diabetes mellitus 2. typu je progresivní onemocnění. O rychlosti progresu rozhoduje pokles sekrece inzulínu. Cíle léčby diabetika 2. typu ukazuje *tabulka 2*. Časná intenzivní léčba při které je dosaženo uspokojivé kompenzace glykémie (HbA_{1c} < 45 mmol/mol), snižuje riziko makro- a mikrovaskulárních komplikací. U dlouhodobě neuspokojivě kompenzovaných diabetiků však intenzivní léčba zpomalí pouze progresi mikrovaskulárních komplikací, ale nesníží kardiovaskulární riziko. Navíc je třeba zvážit riziko hypoglykémie a zvýšení tělesné hmotnosti. Zde by tedy měla být léčba méně razantní.

Současná doporučená léčba diabetu 2. typu

Léčba diabetu vychází z režimových opatření. Zásadní je zanechat kouření, upravit stravu a zvýšit fyzickou aktivitu.² Ve stravě je třeba omezit rychle uvolnitelné sacharidy, nasycené tuky a sůl (nevhodné jsou potraviny a potravinové doplňky). Pravidelná fyzická aktivita by měla odpovídat optimálně 10 000 kroků za den (což představuje asi 6 km chůze). Dlouhodobým cílem je snížení nebo alespoň zachování tělesné hmotnosti. Již pokles tělesné hmotnosti o 5–10 % významně snižuje kardiovaskulární riziko. Z těchto důvodů je nutná opakovaná edukace diabetiků, která je pro kompenzaci diabetu zcela zásadní.

Algoritmus léčby diabetu 2. typu dle standardů České diabetologické společnosti ukazuje *obrázek 1*. Tento postup odpovídá mezinárodním doporučením i standardům české

Algoritmus léčby DM 2. typu (Standardy ČDS 2015)



Obrázek 1: Algoritmus léčby diabetu 2. typu dle standardů České diabetologické společnosti

Společnosti všeobecného lékařství. První krok zahrnuje kromě úpravy životního stylu podávání metforminu.² Metformin zvyšuje inzulinovou senzitivitu v játrech a částečně i ve svalích a zpomaluje absorpci glukózy ve střevě. Prokazatelně snižuje glykémii i HbA_{1c} (o 10–20 mmol/mol), částečně upravuje dislipidémii a má mírný anorektický účinek. V UKPDS i v metaanalýzách bylo potvrzeno snížení kardiovaskulárního rizika při léčbě metforminem.¹⁰ Metformin je dnes lékem první volby pro obézní diabetiky 2. typu.² U některých pacientů je však kontraindikován. Patří mezi ně, nikoliv výhradně, osoby se srdečním selháním (NYHA III a IV), s jaterní insuficiencí a těžkou renální insuficiencí (eGFR < 0,5 ml/s). Při eGFR 0,5–1,0 ml/s léčbu metforminem nově nezahajujeme a u již léčených nemocných snížíme jeho dávku na polovinu. Podmínkou léčby metforminem je kontrola renálních funkcí 1× za rok, u osob s poruchou renálních funkcí 4× za rok. Pokud tato léčba nevede ke snížení HbA_{1c} na ≤ 53 mmol/mol, přidává se inzulin, derivát sulfonylurey, agonista GLP-1, gliflozin nebo inkretin/gliptin. Deriváty sulfonylurey, které stimuluji sekreci inzulinu, jsou spojeny s nežádoucími účinky, jako je hypoglykémie a zvýšení tělesné hmotnosti. Nejsou lékem první volby u obézní diabetiků a nejsou vhodné při glykémii > 15 mmol/l. Jak doporučil prof. Haluzík, je třeba se vyvarovat přípravků s dlouhým biologickým poločasem (glibencamid) a preferovat přípravky s nejnižším výskytem nežádoucích účinků (gliclazid, glimepirid).

Nové skupiny antidiabetik, kam patří agonisté GLP-1, gliptiny a glifloziny, mají podobné účinky jako deriváty sulfonylurey, ovšem při minimálním riziku hypoglykémie. Navíc mají příznivý vliv na tělesnou hmotnost, agonisté GLP-1 a glifloziny dokonce vedou k jejímu poklesu a rovněž snižují krevní tlak. Jsou však dnes určeny až pro pokročilejší stadia diabetu.

Závěr

Jak shrnul prof. Haluzík, pro dosažení dobrých výsledků léčby diabetu je významná časná diagnóza. Proto je kladen velký důraz na screening. U mladších diabetiků bez komplikací je doporučena intenzivní léčba včetně farmakoterapie ihned po diagnóze s cílem dosažení co nejtěsnější kompenzace. U starších pacientů s komplikacemi je vhodná méně těsná kompenzace a co nejbezpečnější léčba bez rizika hypoglykémie a dalších nežádoucích účinků. Zásadní význam pro kompenzaci má edukace (strava, fyzická

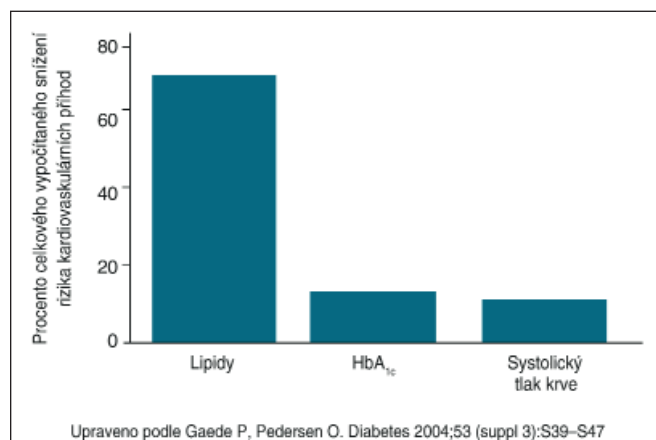
aktivita, selfmonitoring). Nedílnou součástí péče o diabetika je řešení obezity a intenzivní léčba všech kardiovaskulárních onemocnění.

Diabetika nejvíce ohrožují cévní komplikace

Z úst internisty doc. Vrablíka nepřekvapilo připomenutí, že diabetik je nejvíce ohrožen cévními komplikacemi. Ačkoliv tabulky SCORE pro výpočet kardiovaskulárního rizika nejsou určeny pro diabetiky, lze použít obecné pravidlo, že vypočtené riziko dle SCORE je u diabetiků 2. typu třeba vynásobit u mužů 3 a u žen 5.¹¹ Diabetici tedy spadají do kategorie vysokého nebo velmi vysokého kardiovaskulárního rizika. Proto je u všech diabetiků na místě časná intervence zaměřená na všechny modifikovatelné kardiovaskulární rizikové faktory. Intervence by měla být včasná, intenzivní, dlouhodobá a kombinovaná.

Význam korekce dyslipidémie

Intenzivní intervence znamenající léčbu směřující k cílovým hodnotám. Cílové hodnoty pro tyto rizikové faktory jsou doložené klinickými důkazy. Bylo prokázáno, že největší přínos při snižování kardiovaskulárního rizika u diabetiků má snížení lipidémie. Ve studii STENO bylo poklesu kardiovaskulárního rizika dosaženo ze 70 % díky snížení hladiny lipidů, na rozdíl od značně menšího významu snížení HbA_{1c} a krevního tlaku¹² (obrázek 2).



Obrázek 2: Snížení kardiovaskulárního rizika u diabetiků bylo ve studii STENO dosaženo ze 70 % díky korekci dyslipidémie¹²

Tabulka 3: Cílové hodnoty sérových lipidů podle kardiovaskulárního rizika (dle EAS/ESC)¹⁶

	Nízké riziko	Středně zvýšené riziko	Vysoké riziko	Velmi vysoké riziko
Celkový cholesterol	-	-	-	-
LDL-cholesterol	-	< 3,0 mmol/l	< 2,5 mmol/l	< 1,8 mmol/l nebo snížení o 50 %
Non HDL-cholesterol	-	-	-	< 2,6 mmol/l
Triglyceridy	< 1,7 mmol/l			
Apolipoprotein B	-	-	< 1 g/l	< 0,8 g/l

Tabulka 4: Redukce dávek statinů u pacientů s chronickou renální insuficiencí

Glomerulární filtrace (ml/min)	Sortis ^{®3}	Lovastatin ⁵	Fluvastatin ⁴	Simvastatin ⁷	Ezetimib + Simvastatin ⁸	Rosuvastatin ⁹
60–90 ml/min CHRI st. 2	Bez úpravy dávkování	Bez úpravy dávkování	Bez úpravy dávkování	Bez úpravy dávkování	Bez úpravy dávkování	Bez úpravy dávkování
30–60 ml/min CHRI st. 3		Bez úpravy dávkování	Bez úpravy dávkování	Bez úpravy dávkování	Doporučená dávka je: 10 mg ezetimib/ 20 mg simvastatin, vyšší dávky nutno podávat s opatrností	Počáteční dávka 5 mg; kontraindikován v dávce 40 mg
< 30 ml/min CHRI st. 4–5		Dávky > 20 mg pečlivě zvážit, podávat s opatrností	Dávky > 40 mg podávat při zahájení léčby s opatrností	Dávky nad 10 mg pečlivě zvážit a podávat s opatrností		Kontraindikován pro všechny dávky

Léčba směřovaná k cílovým hodnotám

Cílové hodnoty sérových lipidů podle kardiovaskulárního rizika ukazuje *tabulka 3*. Diabetik 2. typu s jedním kardiovaskulárním rizikovým faktorem spadá již do kategorie velmi vysokého rizika. Doc. Vrablík upozornil na cíl snížení hladiny LDL-cholesterolu pod 1,8 mmol/l nebo o 50 %.¹³ Potřebné snížení LDL-cholesterolu je tedy často velmi razantní. Proto je léčbu třeba zahájit již střední dávkou statinu a postupně ji titrovat. Střední dávky statinů mají stejný výskyt nežádoucích účinků jako nízké dávky. Důležitá je tedy v tomto případě účinnost – % poklesu hladiny LDL-cholesterolu. Ze srovnání účinnosti statinů podle vlivu na LDL-cholesterol vychází jako nepříznivější volba atorvastatin nebo rosuvastatin.¹⁴ Správnou volbou pro zahájení léčby tedy může být 20 mg atorvastatinu. Ve Velké Británii, která má vlastní doporučení pro hypolipidemickou léčbu (NICE), je podávání atorvastatinu v dávce 20 mg dokonce standardním postupem u všech diabetiků.¹⁵

Při léčbě statiny je třeba věnovat pozornost renálním funkcím. U většiny statinů (*tabulka 4*) je potřebná úprava dávky při poklesu eGFR < 30 ml/s, u rosuvastatinu se dávka snižuje již při poklesu eGFR < 60 ml/s. Jediným statinem, který nevyžaduje redukci dávky u pacientů s renální insuficiencí je atorvastatin.³

Závěr

Souhrnem, při léčbě dyslipidémie u diabetika 2. typu je nejprve třeba stanovit kardiovaskulární riziko (vysoké/velmi vysoké). Na základě tohoto rizika se určí cílové hodnoty LDL-cholesterolu a non-HDL-cholesterolu. Nasazená terapie statinem by měla směřovat ke stanovené cílové hodnotě lipidů s postupnou titrací dávky k jejímu dosažení.

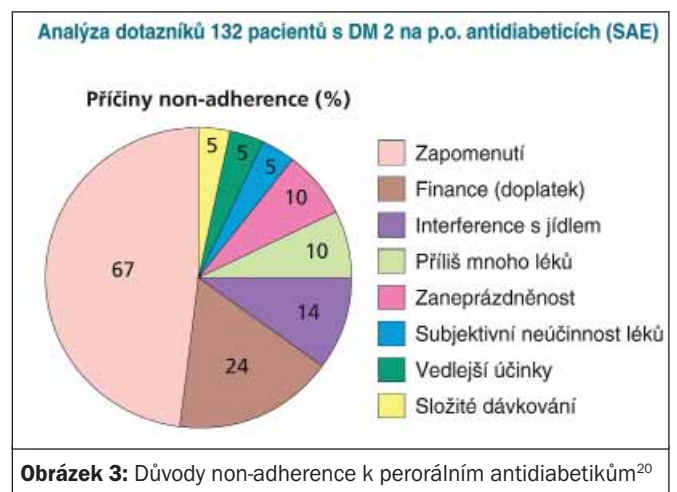
Doporučeny jsou léčebné režimy, které zvyšují adherenci

Dr. Herber vyšel ve své přednášce z potřeby komplexní léčby diabetu. Léčba diabetiků zaměřená na všechny ovlivnitelné kardiovaskulární faktory a komorbidit vyžaduje jednoznačně spolupráci pacienta. Pacient má ve svých rukou nejen zanechání kouření, optimalizaci stravy a zvýšení pohybové aktivity, ale i užívání medikace na

snížení glykémie, lipidémie nebo krevního tlaku, kterou mu předepíše lékař. Proto je adherence klíčovým parametrem úspěšné léčby (nejen) diabetiků. Adherence k léčbě zahrnuje compliance, neboli míru, do jaké se pacientovo jednání shoduje s radami zdravotníků, ale také persistenci, neboli dlouhodobé dodržování léčebného režimu.¹⁷ Je prokázáno, že non-adherence představuje zásadní problém nejen pro pacienta, ale i pro celý systém zdravotní péče, protože vede ke zvýšení nákladů na terapii.¹⁸

Důvody non-adherence

V prospektivní otevřené studii provedené v New Yorku uvádělo 55 % pacientů s předepsanou chronickou léčbou jako hlavní příčinu non-adherence zapomínání.¹⁹ Dále pacienti uváděli, že nevěří, že je trvalá léčba nezbytná (14 %), že nenávidí užívání tablet (7 %), že nechtějí být závislí na tabletách (7 %), ale za důvod non-adherence také označovali nežádoucí účinky (6 %) nebo pocit nedostatečné účinnosti (6 %). Adherence k antidiabetické léčbě se v různých studiích pohybuje mezi 39 a 96 %. Výsledky 3měsíčního průzkumu z roku 2014 provedeného u 132 diabetiků 2. typu léčených perorálními antidiabetiky ukázaly adherenci u mužů 87 % a u žen 81 %. Vyšší adherenci měli vysokoškolsky vzdělaní pacienti. Ovšem celých 98 % pacientů uvádělo, že pravidelně měří glykémii. Důvody non-adherence v tomto průzkumu ukazuje *obrázek 3*. I zde šlo nejčastěji o zapomínání (67 pacien-



tů), na druhém místě ovšem figurovaly vysoké doplátky za léky (24 pacientů).²⁰

Výsledky analýzy 435 pacientů s předepsanými statiny po 1 roce sledování ukázaly, že 47,5 % pacientů si vyzvedlo <80 % předepsané léčby. Navíc 48 % pacientů po 1 roce od prvního předepsání statinů tyto léky vůbec neužívalo. Pacienti v této skupině měli významně menší důvěru ve svého lékaře a uvedli, že jim lékař nebyl schopný dostatečně zodpovědět na otázky spojené s léčbou. Z těchto nemocných ukončilo 70 % léčbu statinem bez uvedeného důvodu a pouze u 30 % byl v záznamech uveden důvod pro ukončení léčby, nejčastěji vedlejší účinky (19 %) a odmítnutí léčby pacientem (8 %).²¹ Bylo také prokázáno, že adherence k léčbě statiny klesá se stoupající intenzitou léčby.²² Již dlouho je známo, že adherence ke statinové léčbě prokazatelně snižuje riziko recidivy infarktu myokardu. Ve studii z roku 2002 zahrnující kontrolní skupinu bez statinů byla adherence k léčbě statiny dosahující 80–100 % spojena se statisticky významným snížením rizika dalšího IM o 81 %. Při nižší adherenci bylo riziko opakovaného IM sníženo již jen nevýznamně.²³

Možnosti zvýšení adherence k léčbě u diabetiků

Lékaři mohou do značné míry ovlivnit faktory, které rozhodují o adherenci. Prevence a řešení non-adherence zahrnuje:

- opakovanou edukaci s vysvětlením celkového rizika,
- stanovení postupných cílů léčby,
- nastavení terapie tak, aby vedla ke zlepšení stavu s minimálním rizikem nežádoucích účinků (opakovaná titrace dávky vede ke ztrátě důvěry),
- předepisování léčebných režimů, které zvyšují adherenci.

Závěr

Cílem terapie diabetu je normalizovat glykémii, nebo ji alespoň co nejvíce přiblížit normálním hodnotám. Důvodem této snahy je prevence časných i pozdních komplikací. Vzhledem ke kardiovaskulárnímu riziku diabetiků je nutné souběžně léčit všechny modifikovatelné kardiovaskulární rizikové faktory a průvodní onemocnění. Prognóza diabetiků je závažná vždy a v každém věku. Neexistuje lehký diabetes. Bez farmakologické intervence nelze u diabetiků 2. typu zabránit rozvoji makrovaskulárních a mikrovaskulárních komplikací.

Použité zkratky:

BMI – body mass index, *EAS* – Evropská společnost pro aterosklerózu, *ESC* – Evropská kardiologická společnost, *eGFR* – odhadovaná glomerulární filtrace, *GLP-1* – glukagonu podobný peptid 1, *HbA_{1c}* – glykovaný hemoglobin, *HDL* – lipoproteiny s vysokou LDL denzitou, *IFG* – porušená lačná glykémie, *IGT* – porušená glukózová tolerance, *IM* – infarkt myokardu, *LDL* – lipoproteiny s nízkou denzitou, *NICE* – National Institute for Health and Care Excellence, *NYHA* – New York Heart Association, *oGTT* – orální glukózový toleranční test, *UKPDS* – United Kingdom Prospective Diabetes Study, *ÚZIS* – Ústav zdravotnických informací a statistiky.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

Literatura:

1. Zdravotnická ročenka 2013. www.uzis.cz
2. Doporučené postupy České diabetologické společnosti. http://www.diab.cz/dokumenty/dm2_12.pdf
3. SPC Sortis
4. SPC Lescol XL
5. SPC Medostatin
7. SPC Zocor
8. SPC Inegy
9. SPC Crestor
10. UKPDS Group. UKPDS 33. Lancet 1998; 352: 837–53.
11. Perk J et al., European GL on CVD prevention. Eur Heart J 2012; 33: 1635–1701
12. Gaede P, Pedersen O. Diabetes 2004; 53(Suppl. 3): S39–S47, 2004
13. Soška V et al. Stanovisko výboru ČSAT k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2011. Vnitř Lék 2013; 59(2): 120–126
14. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias, Eur Heart J 2011; Addenda 1–18
15. NICE Lipid modification July 2014 <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG181>
16. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias, Eur Heart J 2011; 32: 1769–1818
17. Cramer JA et al. Medication Compliance and Persistence. Value Health 2008 Jan-Feb; 11(1): 44–7
18. WHO 2013. ADHERENCE TO LONG-TERM THERAPIES. Evidence for action. ISBN 92 4 154599 2
19. Cheng JWM et al. Pharmacotherapy 2001; 21: 828–841
20. Arifula M. Patients' Adherence to Anti-Diabetic Medications. Malays J Med Sci. Jan-Feb 2014; 21(1): 44–49
21. B randy McGinnis et al. Factors Related to Adherence to Statin Therapy. Ann Pharmacother 2007; 41(11): 1805–1811
22. Vodonos A, et al, Statin adherence and LDL cholesterol levels. Eur J Intern Med (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.02.014>
23. Wei L, et al. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction. Heart 2002; 88: 229–233