

Bilans potencjalnych korzyści i ryzyka wynikających ze stosowania leków przeciwcukrzycowych u osób w podeszłym wieku

Joshua J. Neumiller, PharmD, CDE, CGP, FASCP, Peggy Soule Odegard, BS, PharmD, CDE, FASCP, Stuart T. Haines, PharmD, BCPS, BCACP, BC-ADM, FCCP

Opis przypadku część 1: pierwsze spotkanie

Pacjentka R.W. została skierowana przez lekarza prowadzącego do farmakologa klinicznego w celu omówienia leczenia. Chora jest 81-letnią kobietą, która w ostatnim czasie zgłosiła się na szpitalny oddział ratunkowy po upadku w kuchni i została hospitalizowana z powodu złamania bliższego końca kości udowej. Zapytana o okoliczności ostatniego epizodu hipoglikemii odpowiada, że udała się pośpiesznie do kuchni, aby odebrać telefon, i pośliznęła się na płytkach podłogowych. Na oddziale ratunkowym stężenie glukozy wynosiło 58 mg/dl, co uznano za możliwą przyczynę upadku. Chora stwierdziła, że przed upadkiem nie miała żadnych objawów hipoglikemii.

W wywiadzie u R.W. stwierdzono cukrzycę typu 2 rozpoznaną przed 12 laty, nadciśnienie, dyslipidemię, osteoporozę i depresję. Ponadto 3 lata temu miała przemijające epizody niedokrwienne mózgu (TIA), skarży się też na przewlekły ból pleców z powodu kilku osteoporotycznych złamań kręgow. Obydwoje rodzice pacjentki R.W. chorowali na cukrzycę typu 2, a jej ojciec zmarł w wieku 63 lat po zawale serca.

R.W. mieszka sama. Jej mąż zmarł 2 lata temu z powodu raka pęcherza, a syn mieszka w odległości ok. 55 km. Pacjentka podaje, że spożywa posiłki nieregularnie w ciągu dnia, a jej dieta składa się głównie z przetworzonych produktów, twierdzi jednak, że ma apetyt.

Chora przytyła około 2,5 kg po włączeniu do leczenia glibenklamidu przed rokiem. W ostatnim czasie rozpoczęła regularne spacerowanie z grupą przyjaciół 3 razy w tygodniu, mając nadzieję na zmniejszenie masy ciała. Leczenie przeciw-

cukrzycowe chorej składa się z metforminy dwa razy na dobę po 500 mg i glibenklamidu 5 mg dwa razy na dobę. Chora twierdzi, że nigdy nie przyjmowała więcej niż 500 mg metforminy dwa razy na dobę, co potwierdzono w jej historii choroby. Od czasu włączenia glibenklamidu miała sześć epizodów hipoglikemii potwierdzonych badaniem stężenia glukozy z palca (stężenie glukozy <70 mg/dl), z czego trzy w tygodniu poprzedzającym upadek. Zapisy stężenia glukozy chorej, badanie przedmiotowe, badania laboratoryjne oraz obecny schemat leczenia cukrzycy przedstawiono w tabeli 1. Chora twierdzi, że stosuje się do zalecanego schematu leczenia i używa pojemnika na tabletki, który uzupełnia raz na dwa tygodnie, aby zapanować nad lekami.

Syn R.W., koordynator leczenia i lekarz podstawowej opieki zdrowotnej poszukują zaleceń dotyczących schematu leczenia cukrzycy w tym przypadku w świetle niedawnego epizodu hipoglikemii i upadku.

Rozważania dotyczące planu leczenia

HIPOGLIKEMIA U OSÓB W PODESZŁYM WIEKU

U osób w podeszłym wieku istnieje zwiększone ryzyko hipoglikemii z powodu zmian fizjologicznych, które są normalnym elementem procesu starzenia, jak również нефizjologicznych zmian, które mogą wiązać się z zaawansowanym wiekiem. W miarę jak organizm człowieka starzeje się, zmniejsza się wrażliwość na bodźce fizjologiczne i hormonalne przeciwdziałające hipoglikemii, ograniczając możliwości chorego do rozpoznawania lub reakcji na małe stężenie glukozy we krwi. Taka zmniejszona świadomość hipoglikemii w miarę starzenia się jest związana ze zmienioną odpowiedzią na epinefrynę, glukagon i kortyzon i powoduje, że u starszych osób ryzyko ciężkiej hipoglikemii jest większe.¹ Do zwiększonego ryzyka ograniczonej świadomości hipoglikemii dokłada się inna zmiana fizjologiczna – upośledzenie czynności nerek – potencjalnie zwiększające działanie hipoglikemiczne leków, takich jak glibenklamid lub insulina, które są eliminowane przez nerki.

Niefizjologiczne zmiany, które mogą zwiększać ryzyko hipoglikemii u starszych osób, obejmują czynniki środowiskowe i socjoekonomiczne, choroby współistniejące oraz interakcje lekowe. W tabeli 2 przedstawiono listę potencjalnych czynników ryzyka hipoglikemii u osób w podeszłym wieku.

Joshua J. Neumiller, PharmD, CDE, CGP, FASCP, jest profesorem nadzwyczajnym w Department of Pharmacotherapy na Washington State University College of Pharmacy i współwłaścicielem oraz konsultantem farmaceutycznym w Pharmacy Advocates, LLC, w Spokane. Jest też zastępcą redaktora w czasopiśmie Diabetes Spectrum. Peggy Soule Odegard, BS, PharmD, CDE, FASCP, jest profesorem i kierownikiem w Department of Pharmacy na University of Washington School of Pharmacy oraz klinicznym farmaceutą i instruktorem diabetologicznym w Department of Medicine na University of Washington School of Medicine w Seattle. Jest także zastępcą redaktora w Diabetes Spectrum. Stuart T. Haines, PharmD, BCPS, BCACP, BC-ADM, FCCP, jest profesorem i zastępcą kierownika w zakresie usług klinicznych w Department of Pharmacy Practice and Science na University of Maryland School of Pharmacy w College Park.

TABELA 1. Zapis wyników stężenia glukozy, badanie przedmiotowe, wyniki badań laboratoryjnych oraz aktualne leczenie chorej R.W.

Zapis stężenia glukozy we krwi (mg/dl)		
Po przebudzeniu	Przed obiadem	Przed kolacją
98	66	124
105	83	151
105	61	166
69	122	95
Badanie przedmiotowe		
Ciśnienie tętnicze (mm Hg)	152/92	
Tętno (uderzenia/min)	72, miarowe	
Masa ciała (kg)	97,5	
Wzrost (cm)	175	
BMI (kg/m ²)	31,7	
Badania laboratoryjne wykonane na oddziale ratunkowym		
Badanie	Wynik	Wartości prawidłowe/docelowe
Sód (mEq/l)	139	135-145
Potas (mEq/l)	5,1	3,5-5,0
Chlorki (mEq/l)	100	95-105
Azot mocznika (mg/dl)	13	7-25
Kreatynina w surowicy (mg/dl)	1,3	0,5-1,0
Aminotransferaza asparaginowa (U/l)	22	5-40
Aminotransferaza alaninowa (U/l)	44	7-56
Glukoza (mg/dl)	58	≥70
HbA _{1c} (%)	6,7	<7% lub według indywidualnego celu
Szacowany klirens kreatyniny (ml/min)	52	80-125 (wg wzoru Cockrofta-Gaulta)
Cholesterol całkowity (mg/dl)	144	<200
Cholesterol LDL (mg/dl)	115	<130
Cholesterol HDL (mg/dl)	44	>40
Triglicerydy (mg/dl)	140	<150
Aktualne leczenie		
Metformina	500 mg dwa razy na dobę	
Glibenklamid	5 mg dwa razy na dobę	
Hydrochlorotiazyd	25 mg/24 h	
Atorwastatyna	10 mg/24 h	
Karwedylol	25 mg dwa razy na dobę	
Fluoksetyna	20 mg/24 h	
Kłopidogrel	75 mg/24 h	

R.W. podała kilka czynników ryzyka, które mogą prowadzić do wystąpienia u niej hipoglikemii, a mianowicie nieregularne spożywanie posiłków, wywiad w kierunku TIA, przyjmowanie pochodnych sulfonilomocznika oraz brak objawów hipoglikemii przy niedawnych epizodach.

BADANIA DOTYCZĄCE DOCELOWYCH WARTOŚCI GLIKEMII U OSÓB W PODESZŁYM WIEKU

Wytyczne American Diabetes Association sugerują, że cele leczenia dla poza tym zdrowych osób w podeszłym wieku

chorych na cukrzycę typu 2, które nie mają zaburzeń poznawczych, a ich przewidywane życie jest dłuższe, powinny być takie same, jak dla młodszych dorosłych (HbA_{1c} <7%), jednak cele te mogą być mniej restrykcyjne dla starszych osób z wieloma chorobami współistniejącymi lub krótszym spodziewanym przeżyciem.³

Wytyczne zalecają podawanie czasu potrzebnego w badaniach klinicznych do osiągnięcia pożądanej korzyści zdrowotnej, aby ocenić, czy intensywne leczenie farmakologiczne jest uzasadnione.³ Aby osiągnąć długoterminowe korzyści

TABELA 2. Potencjalne czynniki ryzyka hipoglikemii u osób w podeszłym wieku²

- Ograniczenie podaży pokarmów
- Pobyt w domu opieki
- Niewłaściwa kontrola stężenia glukozy we krwi
- Początkowy okres leczenia doustnymi lekami hipoglikemizującymi
- Choroby układu krążenia, przebyty udar mózgu
- Zmiany aktywności fizycznej
- Upośledzenie czynności nerek lub wątroby
- Alkohol
- Brak objawów hipoglikemii
 - Leki
 - Fizjologiczna adaptacja wraz z wiekiem

z intensywnej kontroli glikemii, często potrzeba wielu lat leczenia. U osób w bardzo podeszłym wieku lub schorowanych osiągnięcie takich samych korzyści długoterminowych, jakich można spodziewać się w przypadku młodych, poza tym zdrowych chorych na cukrzycę, jest mniej prawdopodobne.

Z drugiej strony nie należy ignorować hiperglikemii, ponieważ zła kontrola stężenia glukozy może prowadzić do ostrych powikłań i wpływać na jakość życia. Znaczna hiperglikemia może upośledzać gojenie ran, nasilać nietrzymanie moczu, pogarszać wzrok i prowadzić do odwodnienia.

Komisja zwołana przez California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society zasugerowała, że racjonalnym celem dla chorych z oczekiwaną długością życia <5 lat może być wartość $HbA_{1c} < 8\%$.⁴ Ponadto wytyczne praktyki klinicznej Veterans Affairs/Department of Defence zalecają określanie wartości docelowej HbA_{1c} z uwzględnieniem współistnienia poważnych chorób oraz zaawansowanego wieku biologicznego i chorób mikronaczyniowych.⁵ Zaleca się, aby osoby z poważnymi chorobami współistniejącymi lub zaawansowanymi chorobami mikronaczyniowymi miały wyznaczane mniej restrykcyjne wartości docelowe HbA_{1c} , tj. $\leq 9\%$.

Najnowsze dane dotyczące intensywnego leczenia cukrzycy typu 2 rzucają nieco światła na cele leczenia u chorych w podeszłym wieku. Badanie UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) obejmowało chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2.^{6,7} Byli oni randomizowani do kilku grup badania. W dwóch badanych grupach chorych leczono intensywnie farmakologicznie i przez modyfikację stylu życia. Kolejna grupa była leczona mniej intensywnie, przede wszystkim modyfikacją stylu życia, a leki włączano jedynie wtedy, gdy wartości stężenia glukozy we krwi przekraczały 200 mg/dl. Początkowe badanie wykazało, że dobra kontrola glikemii (średnia wartość HbA_{1c} w czasie badania 7%) spowodowała zmniejszenie klinicznie jawnych powikłań mikronaczyniowych w porównaniu z chorymi z nie tak dobrze kontrolowaną cukrzycą (średnie wartości HbA_{1c} 7,9%).

Po zakończeniu badania UKPDS badacze kontynuowali obserwację uczestników badania. W czasie obserwacji chorzy z grupy leczonej intensywnie i mniej intensywnie uzyskali

podobną kontrolę stężenia glukozy we krwi i ciśnienia tętniczego. Po 10 latach obserwacji korzyści widoczne w czasie początkowego okresu badania zostały utrzymane, a różnice między grupami powiększyły się, przy czym względne zmniejszenie ryzyka powikłań mikronaczyniowych u chorych z grupy leczonej intensywnie, którzy otrzymywali pochodne sulfonylomocznika i insulinę, wynosiło 24% ($p=0,001$) w porównaniu do standardowej terapii.⁸ Co więcej, ryzyko zgonu i powikłań makronaczyniowych, takich jak zawał serca, u chorych początkowo losowo przydzielonych do ramienia intensywnego leczenia zmniejszyło się o około 15%.⁸

Biorąc pod uwagę, że wszyscy uczestnicy badania UKPDS w ciągu 10-letniej obserwacji osiągnęli podobną kontrolę glikemii, być może zadziwiający jest fakt, że korzyści z wcześniejszej kontroli glikemii rozciągają się w czasie. Zjawisko to jest czasami nazywane „efektem dziedzictwa”, w którym organizm wykazuje się „pamięcią metaboliczną”, co sugeruje, że wczesna intensywna kontrola glikemii w przypadku świeżo rozpoznanej cukrzycy typu 2 jest ważna w zapobieganiu odległym powikłaniom.

A co z osobami od dawna chorującymi na cukrzycę typu 2 i obciążonymi czynnikami ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych? Czy pacjenci w podeszłym wieku z wieloma chorobami współistniejącymi, tak jak R.W., mają szansę odnieść korzyści z intensywnej kontroli glikemii?

Korzyści z tej populacji są mniej jednoznaczne. Badanie Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE)⁹ porównywało intensywną kontrolę glikemii ze standardową wśród starszych chorych (średni wiek 66 lat) obciążonych dużym ryzykiem chorób układu krążenia. Po 5 latach leczenia w grupie leczonej intensywnie osiągnięto średnie wartości HbA_{1c} 6,5 vs 7,3% w grupie leczonej standardowo. Chociaż grupa leczona intensywnie była w stanie osiągnąć bardzo dobrą kontrolę glikemii, w badaniu nie stwierdzono żadnych istotnych różnic pod względem ryzyka zgonu lub powikłań sercowo-naczyniowych. Powikłania mikronaczyniowe występują nieco rzadziej w grupie leczonej intensywnie i ten wynik potwierdza korzyści obserwowane w badaniu UKPDS.

Badanie Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)¹⁰ porównywało strategię leczenia intensywnego ze standardową u starszych osób (średnia wieku 62 lata) od dawna chorych na cukrzycę (średni czas trwania 10 lat) z wieloma czynnikami ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. W grupie leczonej standardowo terapia miała na celu osiągnięcie wartości HbA_{1c} między 7,0 a 7,9%, podczas gdy w grupie leczonej intensywnie próbowano osiągnąć docelowo $HbA_{1c} < 6,0\%$. Pierwotny punkt końcowy badania ACCORD był złożony: wystąpienie zawału serca niezakończonym zgonem, udaru mózgu niezakończonym zgonem oraz zgonu z powodów sercowo-naczyniowych.

W 2007 roku badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu obaw dotyczących bezpieczeństwa strategii intensywnego leczenia. Po średnio 3,5 roku obserwacji znacząco więcej chorych zmarło w ramieniu leczonym intensywnie (257 vs 203 w grupie leczonej standardowo, iloraz zagrożenia [hazard ratio, HR] 1,22, 95% PU 1,01-1,46, $p=0,04$). W chwili przerwania badania łączna liczba epizodów: zawału serca niezakończonym zgonem, udaru niezakończonym

nego zgonem i zgonu z powodów sercowo-naczyniowych była podobna w obu badanych grupach (HR 0,90, 95% PU 0,78-1,04, $p=0,16$). Stąd wyniki badania ACCORD sugerują, że intensywna kontrola glikemii może być szkodliwa dla osób długo chorujących na cukrzycę i z wieloma chorobami współistniejącymi.

Chociaż badania omówione powyżej dostarczają ważnych informacji dotyczących ścisłej kontroli glikemii u osób z chorobami układu krążenia lub czynnikami ryzyka, należy zauważyć, że nie ma solidnych danych dla grupy chorych >80 roku życia. Dlatego ekstrapolacja tych danych na populację osób w bardzo podeszłym wieku powinna być przeprowadzana ostrożnie.

Opis przypadku część 1: zalecenia

1. ODSTAWIĆ GLIBENKLAMID.

Ponieważ u R.W. kilkakrotnie stężenie glukozy zmalało do wartości <70 mg/dl, mieszka ona samotnie, do pewnego stopnia jest nieświadoma hipoglikemii, ma upośledzoną czynność nerek oraz doświadczyła powikłań hipoglikemii, lek ten powinien zostać odstawiony. Glibenklamid i jego metabolity mogą się kumulować w organizmie chorych z upośledzoną czynnością nerek (tzn. ze współczynnikiem filtracji kłębuszkowej [GFR] <60 ml/min), zwiększając ryzyko ciężkiej i przedłużonej hipoglikemii. Tęgo leku należy unikać u osób w podeszłym wieku na korzyść substancji, które niosą mniejsze ryzyko hipoglikemii.

Biorąc pod uwagę, że wartość HbA_{1c} u R.W. wynosiła 6,7%, monoterapia metforminą może być wystarczająca. Chociaż zwiększanie dawki metforminy u chorej może być kontrowersyjne z uwagi na spodziewane ryzyko kwasicy mleczanowej związanej ze stosowaniem tego leku, niektórzy klinicyści kontynuowaliby stosowanie metforminy w tym scenariuszu,¹¹ a zwiększenie dawki do 1000 mg dwa razy na dobę można brać pod uwagę wtedy, gdy jest to konieczne do uzyskania dobrej kontroli cukrzycy. Wymagana jest jednak ścisła obserwacja czynności nerek.

Ponieważ R.W. od dawna choruje na cukrzycę typu 2 i występuje u niej wiele czynników ryzyka chorób układu krążenia, właściwą w jej przypadku docelową wartością HbA_{1c} jest 7,0-7,9%, jeśli można to osiągnąć bez spowodowania hipoglikemii. Wartość docelowa <9% może być właściwa, jeśli wziąć pod uwagę życzenia i cele R.W. i jej rodziny.⁵

2. SKIEROWAĆ R.W. DO DYPLMOWANEGO INSTRUKTORA DIABETOLOGICZNEGO LUB DIETETYKA NA SZKOLENIE DOTYCZĄCE DIETY I LECZENIA HIPOGLIKEMII.

Ostatnie wyniki ACCORD i innych badań wskazują, że za wszelką cenę należy unikać hipoglikemii u chorych z powikłaniami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie. Ponieważ R.W. miała kilka epizodów hipoglikemii, konsultacja dotycząca właściwego postępowania w hipoglikemii jest ważna dla jej bezpieczeństwa.

R.W. spożywa posiłki nieregularnie, a jej dieta składa się całkowicie z przetworzonego jedzenia. Konsultacja dietetyka może korzystnie wpłynąć na stan odżywienia pacjentki i potencjalnie pomóc jej uniknąć epizodów hipoglikemii w przyszłości.

3. WŁĄCZYĆ DO LECZENIA LIZYNOPRYL 5 MG NA DOBĘ.

Rozmowa z R.W. i jej synem, który co tydzień w domu mierzy matce ciśnienie krwi, ujawniła, że wartości ciśnienia zwiększyły się w ciągu ostatniego roku. Ponieważ skurczowe ciśnienie krwi było na stałe podwyższone, uzasadnione jest dołączenie leku hipotensyjnego.

Lizynopryl jest jedną z możliwych opcji, która może również być korzystna dla nerek. Chora powinna odbyć wizytę kontrolną u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej 1-2 tygodnie po włączeniu leku w celu oceny czynności nerek, z powodu możliwości pogorszenia po włączeniu inhibitora ACE.

4. ZALECIĆ OCENĘ ŚRODOWISKA DOMOWEGO POD KĄTEM WSZELKICH NIEBEZPIECZEŃSTW.

Poza powyższymi zaleceniami medycznymi poradzono koordynatorowi leczenia zlecić ocenę środowiska domowego przez terapeutę zajęciowego w celu zminimalizowania potencjalnego zagrożenia upadkiem w domu.

Opis przypadku część 2: kontrola leczenia po 4 latach

Cztery lata po wstępnej konsultacji dotyczącej leczenia R.W. została skierowana przez koordynatora leczenia na kolejną konsultację. R.W. ma obecnie 85 lat i w ostatnim czasie była hospitalizowana z powodu udaru.

Koordynator leczenia chorej i jej syn planują dla niej opiekę po opuszczeniu szpitala. Syn zdecydował się na umieszczenie matki w domu opieki z powodu obaw dotyczących jej ograniczonej możliwości samodzielnego funkcjonowania. W ciągu ostatnich 4 lat miała jeszcze kilka upadków (jeden z nich spowodował złamanie kości przedramienia), które wynikały z pogarszających się zdolności poruszania. R.W. skarży się na ciągłe poczucie zmęczenia oraz obrzęki wokół kostek. Lekarz prowadzący chciałby zmodyfikować leczenie, jeśli to możliwe, w celu jego uproszczenia przed przeniesieniem chorej do domu opieki.

R.W. nadal stosuje się do zaleczonego schematu leczenia zgodnie z wykazem w tabeli 3, jednak zarówno ona, jak i syn kwestionują liczbę leków, jaką obecnie przyjmuje. Stwierdza, że w ostatnim czasie nie miała żadnych epizodów hipoglikemii, a glukozę kontroluje rzadko. Według umowy ze swoim lekarzem podstawowej opieki zdrowotnej R.W. sprawdza stężenie glukozy trzy razy dziennie przez trzy dni przed spotkaniem z którymkolwiek z lekarzy lub przedstawicieli opieki zdrowotnej.

Chociaż R.W. i jej syn chcieliby zmniejszyć liczbę leków, które codziennie przyjmuje, martwią się wzrostem wartości stężenia glukozy we krwi w ciągu ostatnich kilku lat. W odpowiedzi na stopniowy wzrost stężenia glukozy we krwi 2 lata temu lekarz podstawowej opieki zdrowotnej włączył do leczenia pioglitazon, ze względu na małe ryzyko wywołania hipoglikemii przez ten lek. Syn chorej ma ponadto wątpliwości związane z niedawnymi doniesieniami, które przeczytał o związkach pioglitazonu z rakiem pęcherza. (Jego ojciec zmarł z powodu raka pęcherza.) Co więcej, lekarz prowadzący R.W. jest zaniepokojony potencjalnymi interakcjami między lekami oraz ciągłym przyjmowaniem przez chorą metforminy, mając na uwadze jej zaawansowany wiek i wyniki ostatnich badań laboratoryjnych.

TABELA 3. Cztery lata później. Zapis wyników stężenia glukozy, badanie przedmiotowe, wyniki badań laboratoryjnych i aktualne leczenie chorej R.W.

Zapis stężenia glukozy we krwi (mg/dl)		
Po przebudzeniu	Przed obiadem	Przed kolacją
220	192	175
195	187	183
203	182	190
Badanie przedmiotowe		
Ciśnienie tętnicze (mm Hg)	135/82	
Tętno (uderzeń/min)	54, miarowe	
Masa ciała (kg)	87	
Wzrost (cm)	175	
BMI (kg/m ²)	28,5	
Badania laboratoryjne wykonane na oddziale ratunkowym		
Badanie	Wynik	Wartości prawidłowe/docelowe
Sód (mEq/l)	145	135-145
Potas (mEq/l)	4,0	3,5-5,0
Chlorki (mEq/l)	103	95-105
Azot mocznika (mg/dl)	15	7-25
Kreatynina w surowicy (mg/dl)	1,4	0,5-1,0
Aminotransferaza asparaginowa (U/l)	24	5-40
Aminotransferaza alaninowa (U/l)	41	7-56
Glukoza (mg/dl)	172	>70
HbA _{1c} (%)	8,2	<7% lub według indywidualnego celu
Szacowany klirens kreatyniny (ml/min)	41	80-125 (wg wzoru Cockrofta-Gaulta)
Cholesterol całkowity (mg/dl)	182	<200
Cholesterol LDL (mg/dl)	133	<130
Cholesterol HDL (mg/dl)	37	>40
Triglicerydy (mg/dl)	162	<150
Aktualne leczenie		
Metformina	500 mg/24 h	
Pioglitazon	30 mg/24 h	
Hydrochlorotiazyd	25 mg/24 h	
Lizynopryl	5 mg/24 h	
Atorwastatyna	10 mg/24 h	
Karwedylol	25 mg dwa razy na dobę	
Furosemid	20 mg/24 h w zależności od obrzęków	
Fluoksetyna	20 mg/24 h	

Rozważania na temat planu leczenia

STOSOWANIE METFORMINY U CHORYCH Z UPOŚLEDZENIEM CZYNNOŚCI NEREK

Mimo że metformina jest uważana za lek z wyboru u otyłych chorych na cukrzycę typu 2,³ jak w przypadku R.W., US Food and Drug Administration (FDA) szczególnie ostrzega przed ciągłym jej stosowaniem u chorych z upośledzoną czynnością nerek. Z powodu obawy przed zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, według dokumentacji leku, metformina jest przeciwwskazana u mężczyzn ze stężeniem kreatyniny $\geq 1,5$ mg/dl oraz u kobiet $\geq 1,4$ mg/dl. Istnieją jednak wątpliwości dotyczące stosowania restrykcyjnych wartości odcięcia dla stężenia kreatyniny.

Ryzyko kwasicy mleczanowej związanej ze stosowaniem metforminy jest zwiększone u osób z upośledzoną czynnością nerek, niewydolnością serca, chorobami wątroby i dużym spożyciem alkoholu oraz u osób z kwasicą mleczanową w przeszłości.¹² Dysfunkcja nerek jest najczęstszym czynnikiem ryzyka związanym z powstawaniem kwasicy mleczanowej i wiele wytycznych klinicznych zaleca przerwanie leczenia metforminą, jeśli GFR wynosi < 60 ml/min. Mimo tych zaleceń niektórzy klinicyści leczą chorych metforminą przy łagodnej lub umiarkowanej niewydolności nerek.¹¹ Zwolennicy tej metody wskazują na jej potencjalne korzyści w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną – lekami, które mogą się kumulować u chorych z niewydolnością nerek i przyczyniać do hipoglikemii.

Chociaż fenformina (poprzedniczka metforminy) została wycofana z rynku w Stanach Zjednoczonych w 1977 roku z powodu ryzyka kwasicy mleczanowej,¹³ częstość występowania kwasicy mleczanowej w przypadku metforminy jest zdecydowanie mniejsza. Dwie najnowsze metaanalizy nie znalazły dowodów na zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej przy stosowaniu metforminy w porównaniu do innych terapii.^{14,15} Jedno z tych badań podaje górną granicę rzeczywistej częstości występowania kwasicy mleczanowej na 100 000 pacjentolat jako 4,3 przypadku wśród leczonych metforminą i 5,4 wśród chorych na cukrzycę nieleczonych metforminą.¹⁶ Podobnie zagnieżdżone badanie kliniczno-kontrolne obejmujące 50 048 chorych na cukrzycę typu 2 otrzymujących leczenie hipoglikemizujące wykazało nieskorygowany odsetek kwasicy mleczanowej na poziomie 3,3 przypadku na 100 000 stosujących metforminę i 4,8 na 100 000 stosujących pochodne sulfonilomocznika.¹⁵ W Europie przeprowadzono małe prospektywne badanie randomizowane obejmujące chorych z upośledzeniem czynności nerek niewielkiego stopnia (stężenie kreatyniny 1,5-2,5 mg/dl) kontynuujących przyjmowanie metforminy ($n=198$) lub jej już nieprzyjmujących ($n=195$). Chorych obserwowano przez 2 lata.¹⁷ U żadnego z nich, w żadnej z grup, nie wystąpiła kwasica mleczanowa, a stężenie mleczanów w surowicy na zakończenie badania było podobne w obydwu grupach.

Dane te wskazują, że ryzyko cukrzycowej kwasicy mleczanowej wywołanej metforminą jest małe, jednak należy pamiętać, że śmiertelność w kwasicy mleczanowej wynosi 50%. Nie ma jednoznacznych danych pozwalających na określenie dokładnego stopnia upośledzenia czynności nerek, przy któ-

rym metformina powinna być przeciwwskazana. Uważa się jednak, że ryzyko kwasicy mleczanowej jest mniejsze u osób z niewielkim lub umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek niż przy bardziej zaawansowanej niewydolności. Gromadzone są dowody wskazujące, że ryzyko kwasicy mleczanowej związanej ze stosowaniem metforminy jest większe u chorych z ostrym schorzeniem i ostrymi zmianami w zakresie czynności nerek.

Decyzja o kontynuacji leczenia metforminą wymaga, aby osoba zlecająca lek dokładnie rozważyła korzyści i potencjalne ryzyko. Dawkowania metforminy nie uzależniamy od konkretnego stężenia we krwi, jednak zmniejszony klirens nerkowy prawdopodobnie powoduje zwiększenie stężenia metforminy we krwi chorych z niewydolnością nerek. Biorąc pod uwagę te dane oraz fakt, że leczenie alternatywne również wiąże się z istotnym ryzykiem, kontynuacja leczenia metforminą w mniejszej dawce (≤ 1000 mg/24 h) w przypadku łagodnego lub umiarkowanego upośledzenia czynności nerek jest racjonalna, szczególnie jeśli pożądany rezultat jest osiągany przy mniejszej dawce.

Jeśli uznać pacjentkę R.W. za odpowiednią kandydatkę do kontynuacji leczenia metforminą w małej dawce, konieczna jest szczerza dyskusja dotycząca potencjalnego ryzyka i korzyści ze stosowania metforminy, a wynik tej rozmowy powinien być dokładnie odnotowany w dokumentacji medycznej. Ponadto czynność nerek R.W. powinna być kontrolowana co 3-4 miesiące i leczenie metforminą natychmiast przerwane, jeśli pacjentka poważnie zachoruje lub czynność nerek pogorszy się w jeszcze większym stopniu.

TIAZOLIDYNEIDY, ZŁAMANIA I RAK PĘCZERZA

Związek między tiazolidynedionami (TZD) i złamaniami kości przyciągnął znaczną uwagę po dwóch dużych badaniach obserwacyjnych opisujących zwiększone ryzyko złamań podczas leczenia TZD w porównaniu do innych doustnych leków hipoglikemizujących.^{18,19} U osób przyjmujących w tych badaniach TZD ryzyko złamań było 1,8-2,4 razy większe. W obydwu badaniach obserwowano zwiększenie ryzyka u kobiet, niezależnie od wieku, natomiast w jednym stwierdzono zwiększoną częstość złamań u mężczyzn.

Dane dotyczące złamań zostały również opublikowane w badaniu Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD).²⁰ Było to wieloośrodkowe otwarte badanie obejmujące 4447 chorych na cukrzycę typu 2 leczonych metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika w monoterapii ze średnią początkową wartością HbA_{1c} 7,9%. Chorych randomizowano do grupy badanej otrzymującej dodatkowo rozyglitazon ($n=2220$) lub aktywnej grupy kontrolnej otrzymującej łącznie metforminę i pochodną sulfonilomocznika ($n=2227$).

Pierwotnym punktem końcowym badania była hospitalizacja lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych podczas 5-7-letniej obserwacji. Wtórny punktem końcowym było zgłaszane przez chorego złamanie. Częstość złamań kończyny górnej i dalszego końca kończyny dolnej była zwiększona u kobiet randomizowanych do grupy rozyglitazonu. W świetle tych odkryć wielu ekspertów zaleca, aby unikać TZD u starszych kobiet ze współistniejącą osteoporozą, jeśli można stosować alternatywne leki hipoglikemizujące.²¹

Charakterystyka pioglitazonu została w ostatnim czasie uzupełniona o informacje na temat potencjalnego ryzyka raka pęcherza moczowego z nim związanego.²² W etapowej analizie po 5 latach badania, zaplanowanego na 10 lat, w celu oceny odległego ryzyka raka pęcherza moczowego związanego ze stosowaniem pioglitazonu wykazano, że to ryzyko zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki i czasem leczenia.²² Co ciekawe, nie stwierdzono, aby ogólne ryzyko raka pęcherza moczowego było zwiększone u osób otrzymujących pioglitazon w porównaniu do grupy kontrolnej nieotrzymującej pioglitazonu (HR 1,2, 95% PU 0,9-1,5).²² Obliczono, że wartość HR po 2 latach leczenia wynosi 1,4 (95% PU 1,03-2,0), co przy leczeniu >12 miesięcy szacunkowo odpowiada dodatkowym 27,5 przypadków raka pęcherza na 100 000 pacjentolat w porównaniu do osób nieprzyjmujących pioglitazonu.²²

Chociaż ogólne ryzyko wydaje się małe, FDA wymaga, aby powyższe ostrzeżenia zostały dodane do charakterystyki pioglitazonu oraz aby unikać jego stosowania u osób z aktywnym rakiem pęcherza moczowego.²² Ponieważ R.W. przeżyła złamanie kości, a jej rodzina niepokoi się ostrzeżeniami przed rakiem pęcherza moczowego, dalsze stosowanie pioglitazonu w tym przypadku jest dyskusyjne.

INNE PROBLEMY FARMAKOTERAPII U OSÓB W PODESZŁYM WIEKU

Starzenie się jest związane ze zmianami tolerancji glukozy zależnymi od wydzielania insuliny. Zmiany związane z wiekiem obejmujące wytwarzanie i uwalnianie innych hormonów regulujących glikemię (np. inkretyn lub amyliny) nie zostały udokumentowane. Wydzielanie insuliny zmniejsza się z wiekiem w porównaniu do jej fizjologicznego uwalniania u młodych dorosłych. W badaniu z 2008 roku wykazano,²³ że pierwsza i druga faza wydzielania insuliny u osób bez cukrzycy i bez upośledzenia tolerancji glukozy zmniejsza się o około 0,7% rocznie (w wieku 20-70 lat). Stopień utraty funkcji był większy u osób z upośledzeniem tolerancji glukozy, przy czym najbardziej dotyczyło to pierwszej fazy wydzielania insuliny, która następuje natychmiast po posiłku ($p=0,025$). Co ciekawe, insulinooporność nie była w tym badaniu związana z wiekiem.

Uwzględniając te fakty dotyczące fizjologii, metody leczenia, które nasilają lub uzupełniają wydzielanie insuliny i w ten sposób utrzymują poposiłkową kontrolę glikemii, mogą mieć najlepsze działanie u starszych chorych na cukrzycę. Metody leczenia, które należy rozważać w przypadku hiperglikemii poposiłkowej, to: insulina szybko działająca, pochodne sulfonilomocznika, meglitynidy, inhibitory α -glukozydazy, agoniści receptora peptydu glukagonopodobnego (GLP-1), analogi amyliny oraz inhibitory dipeptydylopeptydazy (DPP-4).

Przy włączaniu insuliny u chorych na cukrzycę typu 2, zgodnie z często cytowanymi algorytmami, podawanie rozpoczyna się od małej dawki insuliny podstawowej (0,2 j./kg m.c.), a potem dostosowuje się dawki, zmierzając do osiągnięcia pożądanej kontroli stężenia glukozy na czczo.^{24,25} Metoda ta może zaspokoić zapotrzebowanie na insulinę podstawową, jednak nie odpowiada fizjologicznej tendencji do poposiłkowego niedoboru insuliny, który jest obserwowany u starszych chorych. Z tego powodu ważna jest

również okresowa kontrola szczytowego poposiłkowego (np. po 2 h) stężenia glukozy. Przy konsultacjach chorych, którzy rozpoczęli leczenie insuliną podstawową, ważne jest zapewnienie szkolenia na temat dwóch rodzajów zapotrzebowania na insulinę (tzn. podstawowego i poposiłkowego) oraz podkreślenia znaczenia kontroli stężenia glukozy, aby zapewnić zaspokojenie obydwu rodzajów zapotrzebowania.

Zapotrzebowanie poposiłkowe może być zaspokojone przez dodanie insuliny krótko działającej w porze głównych posiłków lub stosowanie leków doustnych, takich jak meglitynidy, które są przeznaczone do nasilania wydzielania insuliny przy posiłkach. Inną możliwością są nowsze leki, takie jak agoniści receptora peptydu glukagonopodobnego (GLP-1) oraz inhibitory dipeptydylopeptydazy (DPP-4), które zmniejszają hiperglikemię poposiłkową, działając na uwalnianie insuliny i wchłanianie glukozy przez wpływ na układ GLP-1. Nowsze metody leczenia nie zostały sprawdzone w dużych badaniach, jednak mogą przynieść pewne korzyści u starszych chorych.

Chociaż zapisy samodzielnej kontroli stężenia glukozy przez R.W. wskazują, że stężenie glukozy jest na stałe zwiększone i chora mogłaby odnieść korzyści z włączenia insuliny podstawowej, roztropnie byłoby mieć dodatkową kontrolę stężenia glukozy 2 h po posiłku przez kilka dni w tygodniu. Biorąc pod uwagę wyniki oznaczenia glukozy na czczo, nie wydaje się, aby u R.W. występowało istotne ryzyko hipoglikemii na czczo po włączeniu niewielkiej dawki insuliny podstawowej przy kontroli i ostrożnej modyfikacji dawki tak, aby osiągnąć docelowe wartości glukozy we krwi i HbA_{1c}.

Opis przypadku – część 2: zalecenia

1. WŁĄCZYĆ GLARGINĘ 5 JEDNOSTEK/24 H.

Uwzględniając fakt, że ostatnie oznaczenie HbA_{1c} u R.W. jest powyżej pożądanej wartości docelowej oraz stężenie glukozy na czczo jest zwiększone w ciągu całego dnia, można rozważyć dodatkową farmakoterapię w zależności od celów i życzeń pacjentki. Wykorzystanie konserwatywnej metody wyznaczania dawki początkowej długo działającej insuliny podstawowej, takiej jak glargina, detemir czy insulina NPH, powinno zmniejszyć ryzyko hipoglikemii, rozwiązując problem odpowiedniej kontroli glikemii. Pojedyncza dawka dobową insuliny podstawowej jest skuteczną i bezpieczną metodą (jeśli zwiększa się dawkę małymi krokami co 1-2 tygodnie) zmniejszenia wartości HbA_{1c} i stężenia glukozy na czczo. Ponieważ R.W. przeniesie się do domu opieki i będzie miała zapewnioną pomoc w wykonywaniu wstrzyknięć, zarówno ona, jak i syn chcą spróbować leczenia glarginą, licząc na zmniejszenie stężenia glukozy we krwi.

R.W. stwierdza, że czuje się lepiej, kiedy jej stężenie glukozy wynosi >150 mg/dl. Zalecenie włączenia glarginy zostało zrealizowane przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, a dyplomowany instruktor diabetologiczny będzie kontrolował ją w domu opieki w celu dostosowania dawki.

2. ODSTAWIĆ PIOGLITAZON 30 MG NA DOBĘ.

Ponieważ R.W. doznała kilku złamań, nasiliły się obrzęki obwodowe, a rodzina jest zaniepokojona ostatnimi doniesieniami dotyczącymi raka pęcherza moczowego, pioglitazon

powinien być odstawiony. Co więcej, ponieważ rozpoczęto leczenie insuliną, należy spodziewać się, że obrzęki obwodowe nasilą się przy jednoczesnym stosowaniu insuliny i TZD. Jeśli odstawienie pioglitazonu spowoduje ustąpienie obrzęków obwodowych, należy ponownie rozważyć zasadność przyjmowania furosemidu.

Omówienie i wnioski

W przypadku leczenia osób w podeszłym wieku chorych na cukrzycę typu 2 należy pamiętać, że zalecenia dotyczące leczenia są przeznaczone do wskazywania, ale nie dyktowania decyzji. Ponieważ dane zaprezentowane w niniejszym opisie przypadku wpłynęły częściowo na wytyczne i zalecenia dla osób starszych z dużym obciążeniem chorobami współistniejącymi, chorych należy traktować indywidualnie, biorąc pod uwagę ich ogólny stan zdrowia, przekonania osobiste i cele leczenia.

Cele i strategie leczenia dla starszych osób chorych na cukrzycę typu 2 powinny być zindywidualizowane przez zrównoważenie potencjalnych korzyści i ryzyka. Strategie leczenia powinny uwzględniać współistniejące schorzenia, aktualnie stosowane leki, możliwości poznawcze, niesprawność fizyczną, sytuację życiową, jak również życzenia i cele chorego i członków jego rodziny. Kontrola glikemii powinna być konserwatywna, a dawkowanie leków modyfikowane metodycznie, z dokładnym rozważeniem możliwych działań niepożądanych, interakcji w różnych chorobach i interakcji lekowych oraz ryzyka hipoglikemii.

Potrzeby osób w podeszłym wieku są zróżnicowane, a leczenie wymaga dokładnej oceny indywidualnego stanu fizycznego chorego. Skuteczna komunikacja między chorymi, członkami rodziny, opiekunami i przedstawicielami opieki zdrowotnej jest kluczowa dla bezpiecznego osiągnięcia ważnych dla chorego celów leczenia.

Copyright 2012 American Diabetes Association. From *Diabetes Spectrum*, Vol. 25, No. 3, 2012, p. 172: Weighing the Potential Benefits and Risk of Antidiabetic Agents in Older Adults. Reprinted with permission from The American Diabetes Association.

Piśmiennictwo

- Ortiz-Alonso FJ, Galecki A, Herman WH, Smith MJ, Jacquez JA, Halter JB: Hypoglycemia counterregulation in elderly humans: relationship to glucose levels. *Am J Physiol* 267:E497–E506, 1994
- Garza H: Minimizing the risk of hypoglycemia in older adults: focus on long-term care. *Consult Pharm* 24 (Suppl. B):18–24, 2009
- American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2012. *Diabetes Care* 35:S11–S63, 2012
- Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA, for the California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes: Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 51 (Suppl. 5):S265–S280, 2003
- Pogach LM, Brietzke SA, Cowan CL, Conlin P, Walder DJ, Sawin CT: Development of evidence-based clinical practice guidelines for diabetes. *Diabetes Care* 27 (Suppl. 2):B82–B89, 2004
- U.K. Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837–853, 1998
- U.K. Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352:854–865, 1998
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA: 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:1577–1589, 2008
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompont S, de Galan BE, Joshi R, Travert F; for the ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2560–2572, 2008
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT; for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2545–2559, 2008
- Pongwecharak J, Tengmeesri N, Malanusorn N, Panthong M, Pawangkpin N: Prescribing metformin in type 2 diabetes with a contraindication: prevalence and outcome. *Pharm World Sci* 31:481–486, 2009
- Tahrani AA, Varghese GI, Scarpello JH, Hanna FW: Metformin, heart failure and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? *Br Med J* 355:508–512, 2007
- Rosand J, Friedberg J, Yang J: Fatal phenformin-associated lactic acidosis. *Ann Intern Med* 127:170, 1997
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 163:2594–2602, 2003
- Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR: Metformin, sulphonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 31:2086–2091, 2008
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD002967, 2010
- Rachmani R, Slavachevski I, Levi Z, Zadok B, Kedar Y, Ravid M: Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: reconsideration of traditional contraindications. *Eur J Intern Med* 13:428–433, 2002
- Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Hafner SM, Herman WH, Holman RR, Kravitz BG, Yu D, Hise MA, Aftrng RP, Vierti G, Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) Study Group: Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an analysis from a diabetes outcome progression trial (ADOPT). *Diabetes Care* 31:845–851, 2008
- Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR: Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med* 168:820–825, 2008
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ; RECORD Study Team: Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomized, open-label trial. *Lancet* 373:2125–2135, 2009
- Schwartz AV, Sellmeyer DE: Effect of thiazolidinediones on skeletal health in women with type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf* 7:69–78, 2008
- U.S. Food and Drug Administration: FDA drug safety communication: update to ongoing safety review of Actos (pioglitazone) and increased risk of bladder cancer [article online]. Available from <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm259150.htm>. Accessed 14 March 2012
- Szoke E, Shrayef MZ, Messing S, Woerle HJ, van Haeften TW, Meyer C, Mitrakou A, Pimenta W, Gerich JE: Effect of aging on glucose homeostasis: accelerated deterioration of beta-cell function in individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 31:539–543, 2008
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy; a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 29:1963–1972, 2006
- Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators: The Treat-to-Target Trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26:3080–3086, 2003