

SOUHRN

Název disertační práce: Hypoglykémie jako akutní komplikace diabetes mellitus

Autor práce: Mgr. Veronika Krnáčová (roz. Vlčková)

Tato práce byla zaměřena na hypoglykémii jako vedlejší účinek nově zavedených léčiv, rosiglitazonu, pioglitazonu, nateglinidu a repaglinidu, na britský trh a na závažnou hypoglykémii vyžadující asistenci Zdravotnické záchranné služby (ZZS) v Královéhradeckém kraji. Sledované faktory byly popsány ve dvou dílčích kapitolách.

Hypoglykémie jako vedlejší účinek léčby vybranými perorálními antidiabetiky

Cíl

Cílem bylo u pacientů užívající nová perorální antidiabetika, rosiglitazon, pioglitazon, nateglinid nebo repaglinid, předepsané praktickými lékaři v Anglii, kvantifikovat výskyt hypoglykémických epizod během prvních 9 měsíců léčby, sledovat charakter těchto příhod v průběhu sledované doby, hledat charakteristiky pacientů, které by mohly ovlivnit výskyt hypoglykémie a u pacientů užívající pioglitazon analyzovat vztah mezi současně užívanou antidiabetickou léčbou a výskytem hypoglykémie.

Metodika

Pro analýzu byla použita data prescription-event monitoring (PEM) studie rosiglitazonu, pioglitazonu, nateglinidu a repaglinidu. PEM je observační, neintervenční, kohortová studie. Pro každou kohortu odděleně jsme spočítali incidenci hypoglykémie/1000 pacient-roky. Charakter výskytu hypoglykémických epizod v průběhu času byl znázorněn graficky a dále byl analyzován pomocí Weibull modelu. Pro srovnání pacientů, u kterých se objevila alespoň jedna hypoglykémická příhoda během prvních 9 měsíců léčby s těmi, u kterých se hypoglykémie neobjevila byla provedena "case/non-case" analýza a pro zhodnocení vztahu mezi charakteristikami pacientů užívající pioglitazon, současně užívanou antidiabetickou léčbou a výskytem hypoglykémie byl použit Coxův model poměrného hazardu (Cox proportional-hazards regression model).

Výsledky

Celkově bylo sledováno 14 373 pacientů užívající rosiglitazon, 12 768 užívající pioglitazon, 4 549 užívající nateglinid a 5 727 užívající repaglinid. Alespoň jedna

hypoglykemická epizoda byla zaznamenána u 276 pacientů. U pacientů užívající nateglinid byl výskyt hypoglykémie o 50% vyšší (IR=15,71/1000 pacient-roky) a u pacientů užívající repaglinid byl výskyt dvojnásobný (IR=20,32/1000 pacient-roky) v porovnání s výskytem hypoglykémie u pacientů léčených thiazolidindiony (IR=9,94 a 9,64/1000 pacient-roky pro pacienty léčené rosiglitazonem a pioglitazonem). Graf znázorňující výskyt prvních hypoglykemických epizod v průběhu času a výsledky Weibull modelu (zejména hodnota parametru tvaru "p") ukázaly, že u pacientů užívající repaglinid nebo nateglinid se vyskytlo více hypoglykemických příhod krátce po zahájení terapie těmito léky. U pacientů užívající thiazolidindiony byl výskyt hypoglykémie v průběhu času téměř konstantní. Ženy užívající thiazolidindiony měly dvojnásobné riziko hypoglykémie než muži užívající tyto léky ($p=0,001$ a $p<0,001$ pro pacienty užívající rosiglitazon a pioglitazon).

Výsledky Cox proportional-hazards regression modelu ukázaly, že pacienti užívající pioglitazon v kombinaci s deriváty sulfonylurey měli 3x vyšší riziko a pacienti užívající pioglitazon v kombinaci s inzulínem 4x vyšší riziko hypoglykémie v porovnání s těmi, kteří neužívali tyto kombinované terapie [HR=3,11 (CI 1,64, 5,88) a HR=4,15 (CI 1,74, 9,91)]. Naproti tomu u pacientů užívajících kombinaci pioglitazonu s metformínem se vyskytlo o 25% méně hypoglykemických epizod, než tomu bylo u těch, kteří metformin neužívali (HR=0,75; CI 0,44, 1,27).

Závěr

Výsledky této studie ukázaly, že výskyt zaznamenané hypoglykémie u sledovaných kohort byl relativně nízký. Vyššímu riziku hypoglykémie byli vystaveni pacienti užívající nateglinid nebo repaglinid v porovnání s thiazolidindiony a dále pacienti užívající kombinaci pioglitazonu s deriváty sulfonylurey nebo s inzulínem v porovnání s těmi, kteří tyto kombinované terapie neužívali. Zahájení léčby nateglinidem nebo repaglinidem bylo spojeno s vyšším výskytem hypoglykémie signalizující nutnost určité doby adaptace pacienta na nově zavednou léčbu pro zajištění optimální kontroly glykémie za současné minimalizace výskytu hypoglykémie. Pro potvrzení, že ženy užívající thiazolidindiony jsou více náchylnější k výskytu hypoglykémie v porovnání s muži, je třeba dalšího výzkumu.

Závažná hypoglykémie vyžadující příjezd Zdravotnické záchranné služby v Královéhradeckém kraji

Cíl

Cílem bylo kvantifikovat incidenci závažné hypoglykémie vyžadující asistenci ZZS v Královéhradeckém kraji, popsat výskyt těchto epizod během dne, hledat symptomy a příčiny mající statisticky významný vztah k hodnotě glykémie a sledovat terapii hypoglykémie, ukončení výjezdu ZZS z důvodu hypoglykémie a další parametry týkající se sledovaných pacientů.

Metoda

Data pro analýzu byla získána vyplněním dokumentačního listu pacienta zdravotnickými pracovníky ZZS. Incidence závažné hypoglykémie/100 pacient-roky byla vypočítána na základě počtu diabetiků 1. a 2. typu v Královéhradeckém kraji. Rozložení hypoglykemických příhod během dne bylo znázorněno graficky a analyzováno pomocí kontingenční tabulky. Zhodnocení vztahu mezi hodnotou glykémie a přítomností/nepřítomností příčin nebo symptomů bylo provedeno pomocí obecného lineárního modelu (General linear model) a techniky regresních stromů (Regression trees technique).

Výsledky

V průběhu roku 2007 bylo v Královéhradeckém kraji zaznamenáno 338 výjezdů ZZS (1,2% všech výjezdů ZZS v tomto kraji) z důvodů hypoglykémie u 262 pacientů. Téměř polovina hypoglykemických příhod ($n=150$) se objevila u 125 diabetiků 2. typu a 83 epizod bylo zaznamenáno u 42 diabetiků 1. typu. U 103 epizod nebyl typ diabetes mellitus zaznamenán. Incidence závažné hypoglykémie byla 2,4 a 0,4/100 pacient-roky u pacientů s diabetem 1. a 2. typu. Nejvíce hypoglykemických epizod bylo zaznamenáno v odpoledních hodinách, mezi 14-18h ($p<0,001$). U téměř třetiny pacientů se objevilo zhoršené vědomí a 27% pacientů bylo v bezvědomí. 68% pacientů si neuvědomovalo, že se u nich hypoglykémie rozvíjí. Nejnižší hodnota glykémie byla naměřena u pacientů, u kterých se objevilo pocení, a kteří byli současně v bezvědomí. Nedostatek přijímaného jídla, inzulin a fyzická aktivita patřily mezi nejčastěji uváděné příčiny závažné hypoglykémie. Mezi příčiny, které vedly k významně nižším hodnotám glykémie v porovnání s pacienty, u kterých tyto příčiny nebyly zaznamenány, patřil alkohol a inzulin. Téměř 90% epizod bylo léčeno podáním i.v. glukózy, glukagon byl aplikován v 9 případech. Pouze 14 z 262 sledovaných pacientů mělo doma k dispozici glukagon. Téměř třetina pacientů ($n=95$) byla hospitalizována.

Závěr

Výjezdy ZZS k hypoglykémii tvoří nezanedbatelné procento všech výjezdů ZZS. Častěji se se závažnou hypoglykemií setkáváme u diabetiků 1. typu. Nejkritičtější denní dobou výskytu hypoglykémie jsou odpolední hodiny, mezi 14-18h. Diabetici 1. typu by dále měli pečlivě dodržovat léčebný režim s ohledem na vyšší riziko v nočních hodinách, mezi 22-2h. Diabetici by měli být neustále informováni o riziku spojené s užíváním alkoholu. Riziko závažné hypoglykémie lze minimalizovat souhrou mezi množstvím přijímaného jídla, dávkováním antidiabetické léčby a fyzickou aktivitou pacienta, což je třeba těmto pacientům rovněž připomínat. Častější používání glukagonu rodinnými příslušníky by mohlo vést k snížení výskytu závažné hypoglykémie vyžadující asistenci ZZS.