

Neinjekční antidiabetika

Milan Kvapil

Diagnóza

Časná fáze DM 2. typu

1. úroveň

Upravit životní styl + metformin

při nesnášenlivosti metforminu
antidiabetikum z druhé úrovně

Terapie 6 měs.

Pokračovat

HbA_{1c} < 53

HbA_{1c} > 53

2. úroveň

Terapie 6 měs.

+ inzulin	+ glitazon	+ gliptin	+ agonista GLP-1R	+ gliflozin	+ sulfonylurea	+ glinid	+ akarbóza
-----------	------------	-----------	-------------------	-------------	----------------	----------	------------

Pokračovat

HbA_{1c} < 53

HbA_{1c} > 53

3. úroveň

intenzif. inzulin

změna dvojkombinace nebo jiná kombinace antidiabetik

Pozdní fáze DM 2. typu

4. úroveň

Kombinovaná terapie antidiabetiky včetně inzulinu / IIT

HbA_{1c} < 60 nebo individuálně stanovený cíl

Diagnóza

Časná fáze DM 2. typu

1. úroveň

Upravit životní styl + metformin

Terapie 6 měs.

při nesnášenlivosti metforminu
antidiabetikum z druhé úrovně

Pokračovat

HbA_{1c} < 53

HbA_{1c} > 53

2. úroveň

+ inzulin

+ glitazon

+ gliptin

+ agonista GLP-1R

+ gliflozin

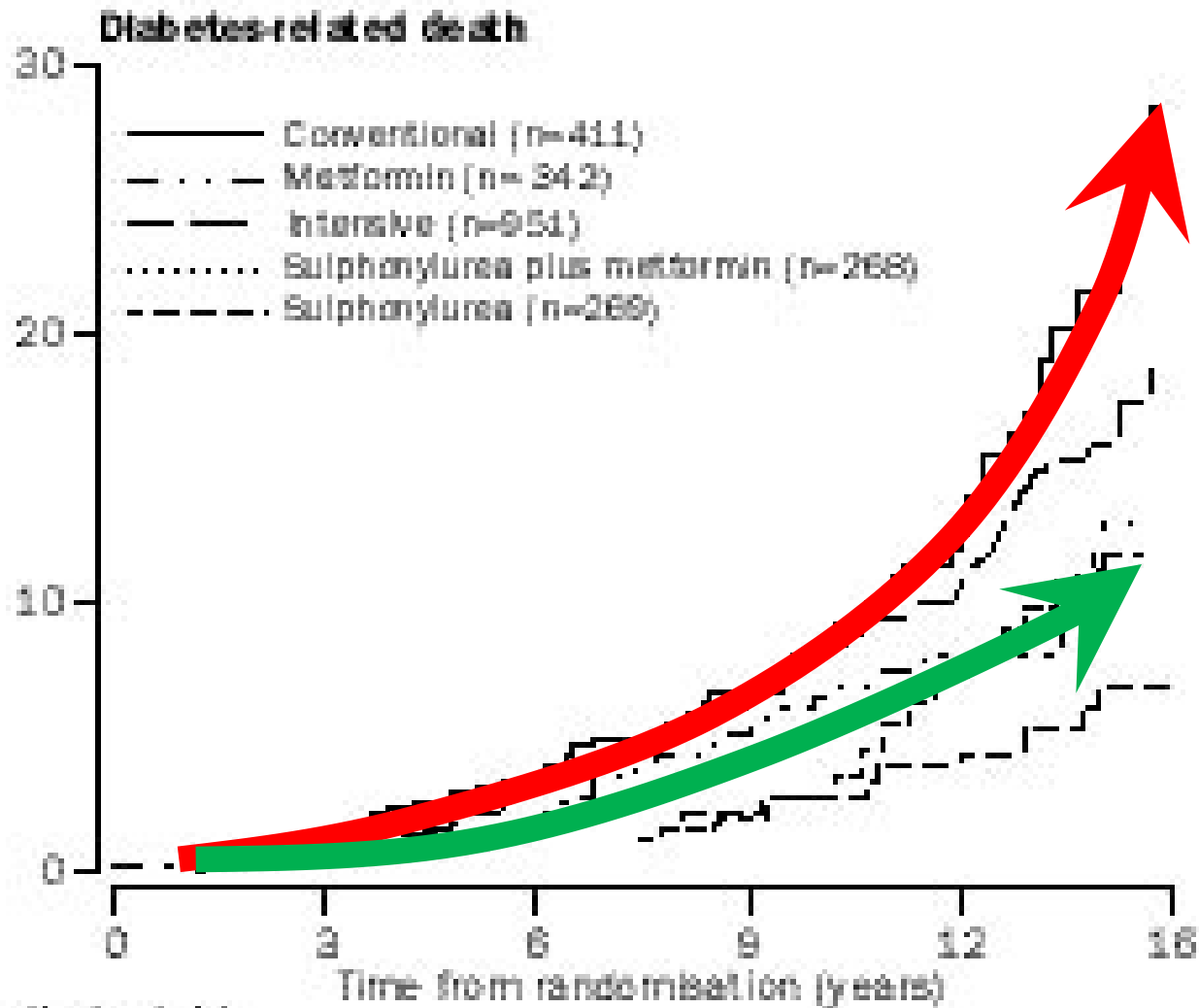
+ sulfonylurea

+ glinid

+ akarbóza

Upravit životní styl + metformin

Effect of intensive blood-glucose control with METFORMIN on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)



DIABETOLOGIE 2017

Milan Kvapil (ed.)



TRITON

Metformin – nová doporučení v roce 2017

Eva Račická

Již od středověku se k léčbě některých příznaků provázejících diabetes mellitus používal extrakt z jeřábiny lékařské (*Galega officinalis*), která obsahuje derivát guanidinu galegin. Pozitivní účinky léčby však byly často převáženy množstvím negativních vedlejších efektů, které mohly vést až k úmrtí pacienta. Guanidin byl posléze nahrazen syntetickými deriváty – biguanidy, z nichž je v současné době v léčbě diabetes mellitus široce využíván metformin (N,N-dimethylbiguanid). Metformin je z biguanidů nejsilnější a zároveň je z této skupiny nejbezpečnější. V Evropě ho používáme zhruba od poloviny 80. let, ve Spojených státech byl uveden na trh v roce 1995. Stále je jednoznačně lékem první volby u všech diabetiků s diabetes mellitus 2. typu (DM2T), kteří nemají kontraindikací jeho podání či ho snášejí. Je také lékem, který doporučují odborné společnosti (1, 2) v léčbě prediabetu, kde vedle hyperglykemie je přítomna obezita, dyslipidémie, pozitivní RA, hypertenze a věk pod 60 let. Do jeho pozice ho vynesla data ze studie UKPDS 34 (3), která potvrdila snížení mortality z kardiovaskulárních příčin při jeho použití v časně intenzivní léčbě DM2T; výsledky podpořilo pokračování studie po deseti letech.

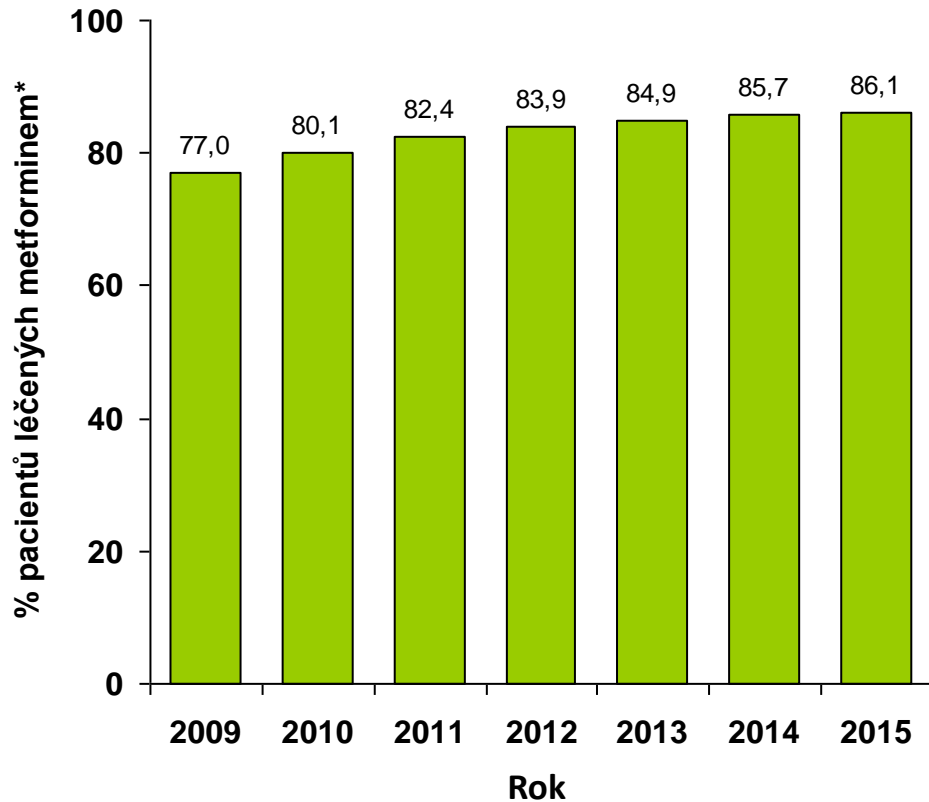
Protože asi 90 % absorbovaného metforminu se vylučuje nezměněno glomerulární filtrací (GF) a tubulární sekrecí, je funkce ledvin pro podávání metforminu důležitá. A právě vývoj diabetického onemocnění ledvin, potažmo i jiné etiologie, byl pro nasazení a pokračování léčby metforminem dlouhá léta limitující.

Připomeňme si, že diabetické onemocnění ledvin (CKD) patří do třídy mikrovaskulárních komplikací diabetu, je hlavní příčinou selhání ledvin u pacientů v rozvinutých zemích, jeho vývoj také vede ke zhoršení



Dne 14. 10. 2016 vydala EMA (8) rozhodnutí o rozšíření použití metforminu u pacientů se středně závažným snížením funkce ledvin. EMA, stejně jako v dubnu FDA, rozhodla, že léky obsahující metformin mohou být nyní použity i u pacientů s eGF 30–59 ml/min/1,73 m² v léčbě DM2T.

Pacienti s DM léčeni PAD bez ohledu na další antidiabetickou terapii: Léčba metforminem v letech 2009-2015



Rok	Počet (%) pacientů léčených metforminem*	Celkový počet pacientů léčených PAD
2009	235 047 (77,0 %)	305 296 (100 %)
2010	262 302 (80,1 %)	327 359 (100 %)
2011	285 779 (82,4 %)	346 609 (100 %)
2012	297 795 (83,9 %)	354 878 (100 %)
2013	305 092 (84,9 %)	359 429 (100 %)
2014	315 822 (85,7 %)	368 570 (100 %)
2015	327 756 (86,1 %)	380 727 (100 %)

Základ pro výpočet procent v jednotlivých letech je celkový počet pacientů, kteří jsou v daném roce léčeni perorálními antidiabetiky (tj. pacienti léčeni pouze PAD, nebo inzulinem a zároveň PAD).

* Pacient je považován za léčeného metforminem, pokud má v daném roce záznam o vykázaní alespoň jednoho preparátu z následujícího seznamu ATC kódů: A10BA02; A10BD02; A10BD03; A10BD05; A10BD07; A10BD08; A10BD10; A10BD11; A10BD13; A10BD14; A10BD15; A10BD16; A10BD17; A10BD18; A10BD20.

+ inzulin

+ glitazon

+ gliptin

+ agonista GLP-1R

+ gliflozin

+ sulfonylurea

+ glinid

+ akarbóza

The Effect of Oral Antidiabetic Agents on A1C Levels

A systematic review and meta-analysis

DIANA SHERIFALI, RN, PHD, CDE¹
KARA NERENBERG, MD, MSC, FRCPC²
ELEANOR PULLENAYEGUM, PHD^{1,3,4}

Ji EMMY CHENG, MSC³
HERTZEL C. GERSTEIN, MD, MSC, FRCPC¹

ological criteria to estimate the effect of OADs on A1C levels.

OBJECTIVE — Previous reviews of the effect of oral antidiabetic (OAD) agents on A1C levels summarized studies with varying designs and methodological approaches. Using predetermined methodological criteria, we evaluated the effect of OAD agents on A1C levels.

RESEARCH DESIGN AND METHODS — The Excerpta Medica (EMBASE), the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), and the Cochrane Central Register of Controlled Trials databases were searched from 1980 through May 2008. Reference lists from systematic reviews, meta-analyses, and clinical practice guidelines were also reviewed. Two evaluators independently selected and reviewed eligible studies.

RESULTS — A total of 61 trials reporting 103 comparisons met the selection criteria, which included 26,367 study participants, 15,760 randomized to an intervention drug(s), and 10,607 randomized to placebo. Most OAD agents lowered A1C levels by 0.5–1.25%, whereas thiazolidinediones and sulfonylureas lowered A1C levels by ~1.0–1.25%. By meta-regression, a 1% higher baseline A1C level predicted a 0.5 (95% CI 0.1–0.9) greater reduction in A1C levels after 6 months of OAD agent therapy. No clear effect of diabetes duration on the change in A1C with therapy was noted.

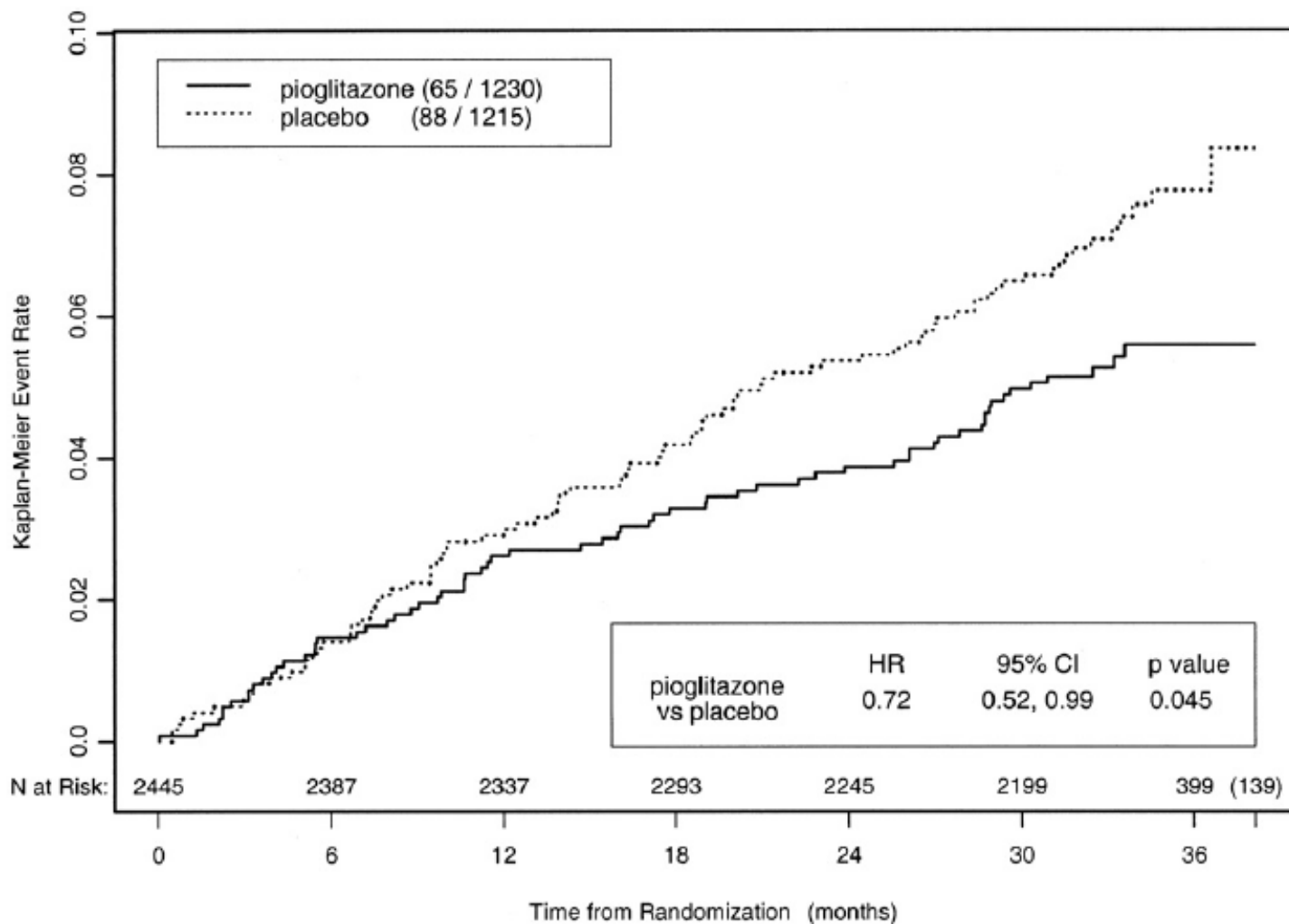
CONCLUSIONS — The benefit of initiating an OAD agent is most apparent within the first 4 to 6 months, with A1C levels unlikely to fall more than 1.5% on average. Pretreated A1C levels have a modest effect on the fall of A1C levels in response to treatment.

Pioglitazon

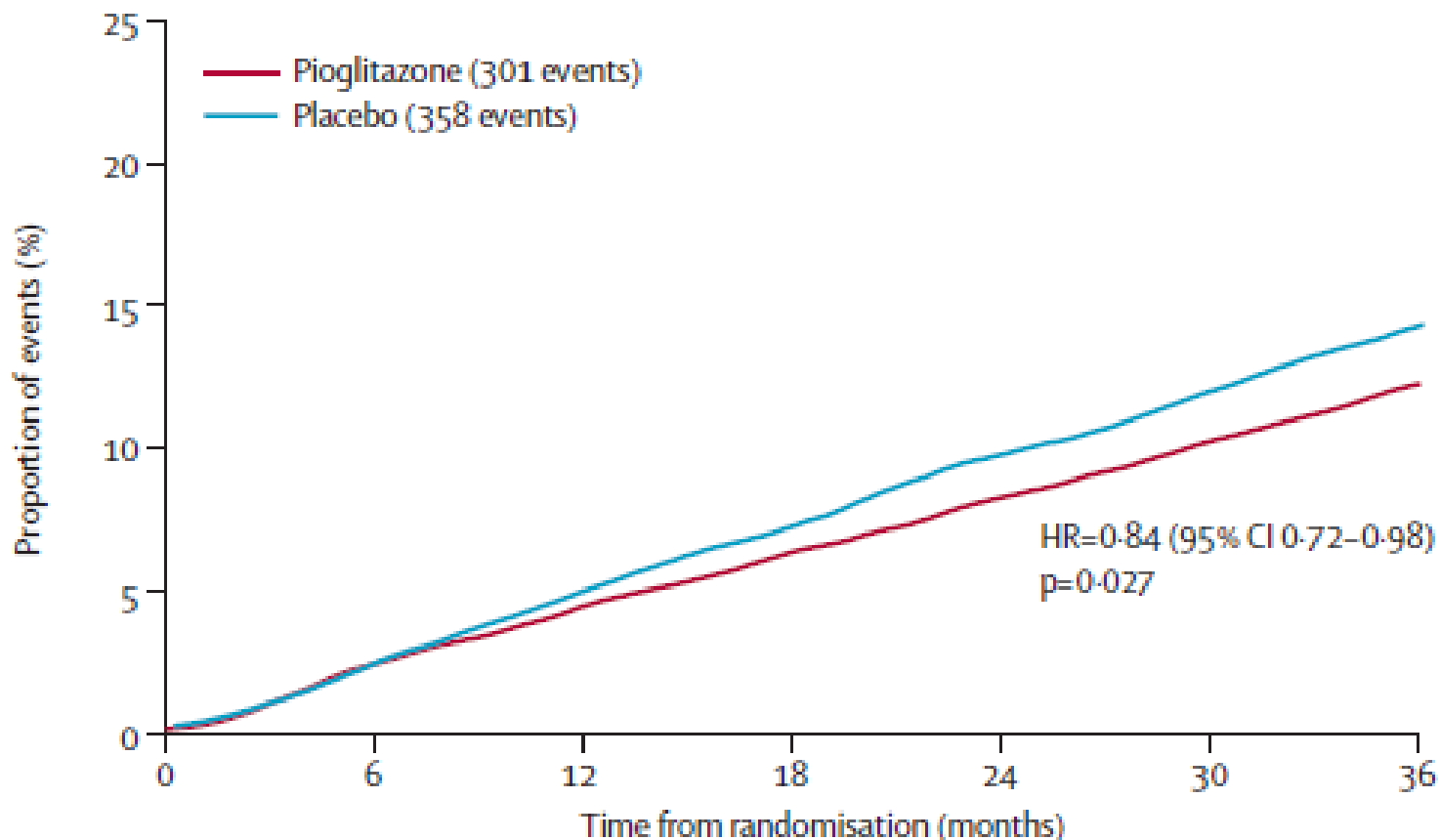
Pozitiva

- **Minimální riziko hypoglykémie**
- **Sirotek**

PROACTIVE: vliv pioglitazonu na riziko IM



PROACTIVE: vliv pioglitazonu na KV riziko



Numbers at risk

Pioglitazone	2536	2487	2435	2381	2336	396
Placebo	2566	2504	2442	2371	2315	390

Pioglitazon

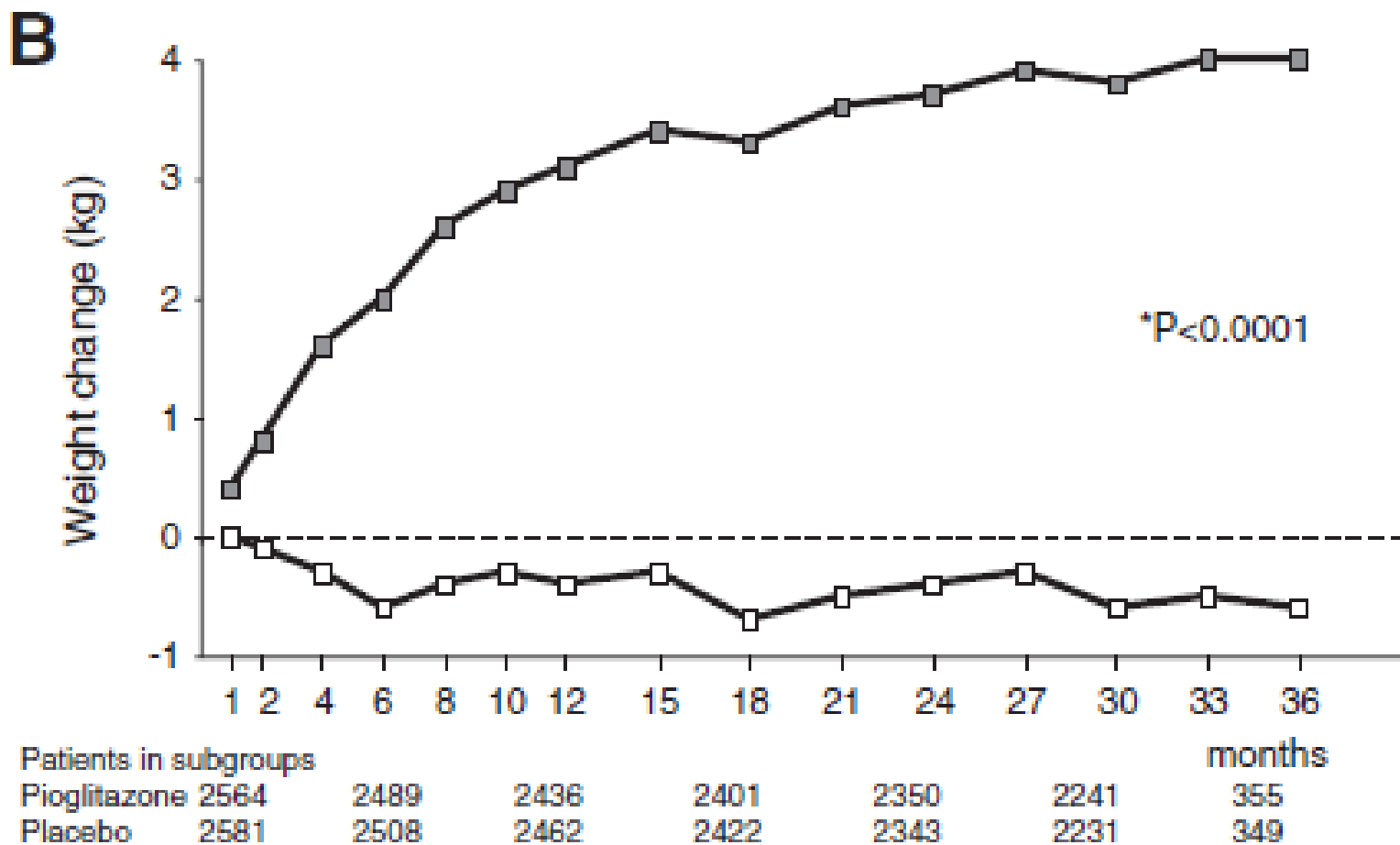
Pozitiva

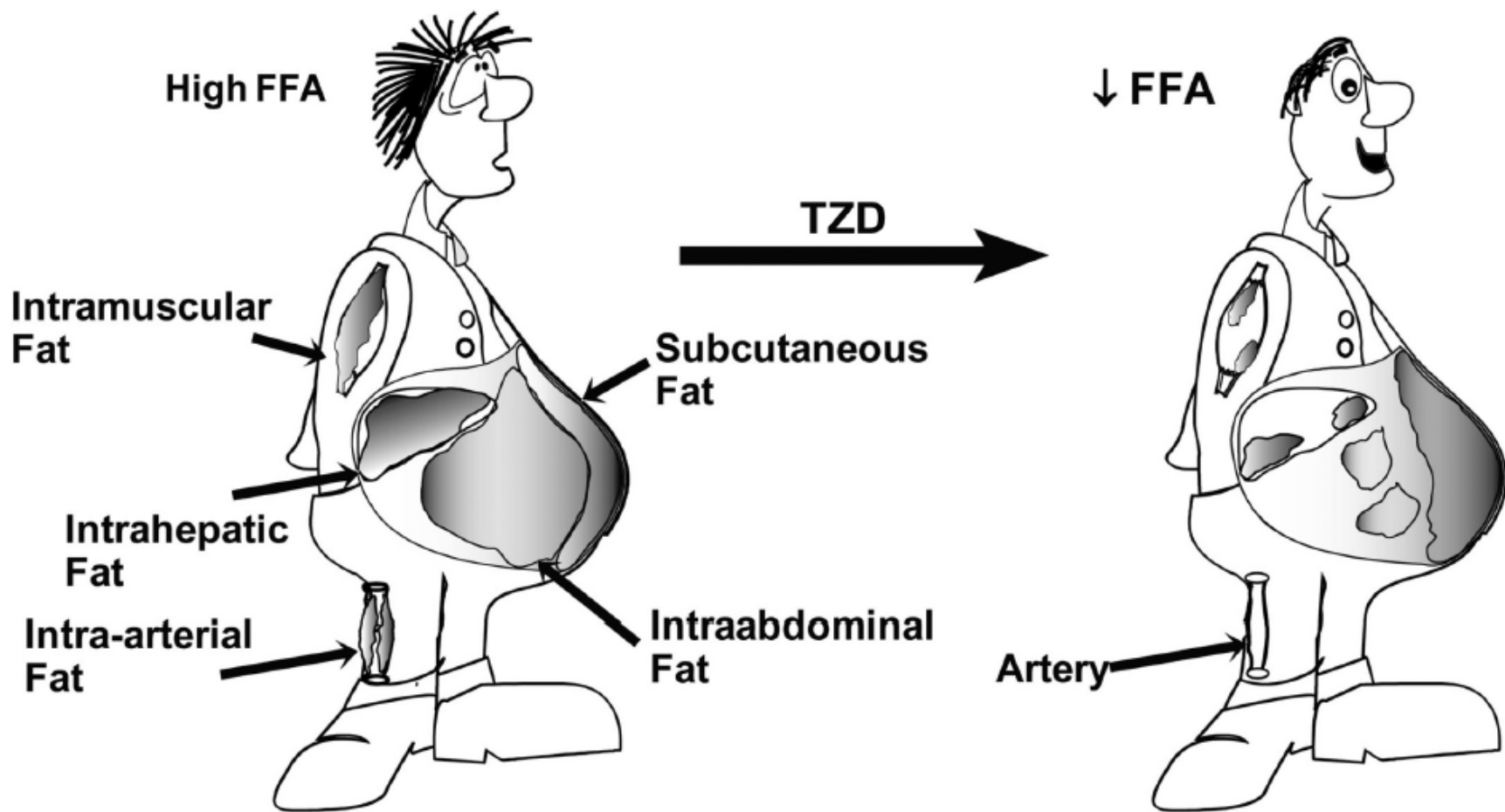
- Minimální riziko hypoglykémie
- Sirotek

Negativa

- Retence tekutin
- Zvyšuje hmotnost
- **Není kouře bez ohně**
- Fraktury horních ženských končetin
- Tak trochu nevíme, co vlastně ovlivňujeme

Pioglitazon: vliv na hmotnost





Pioglitazon

Pozitiva

- **Minimální riziko hypoglykémie**
- **Sirotek – jediná farmakologická intervence, která prokazatelně významně ovlivňuje inzulinovou rezistenci**

Negativa

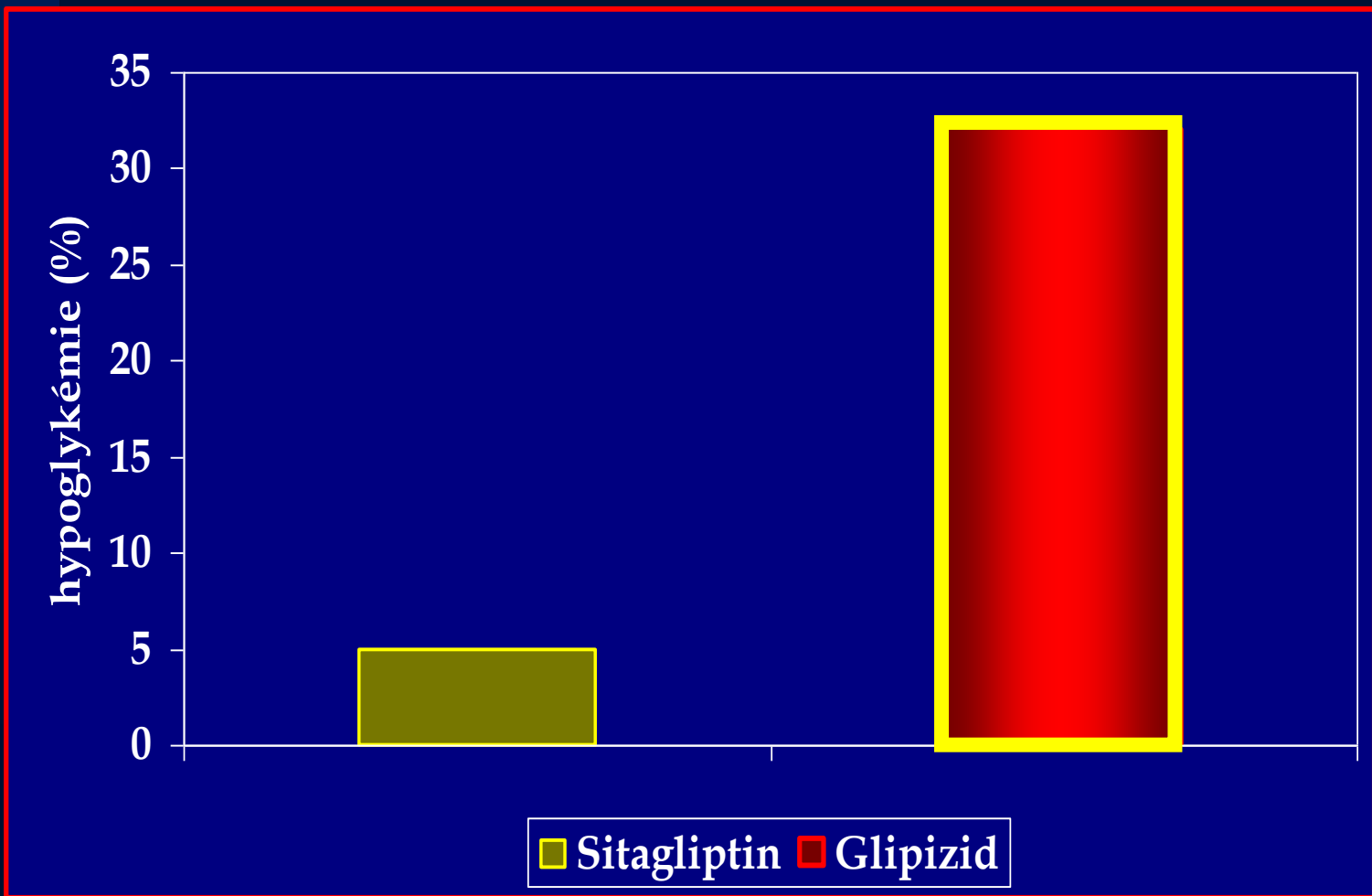
- Retence tekutin
- Zvyšuje hmotnost
- **Není kouře bez ohně**
- Fraktury horních ženských končetin
- Tak trochu nevíme, co vlastně ovlivňujeme

Gliptiny: inhibitory DPP4

Pozitiva

- **Dobrá účinnost,**
- **Nezvyšují riziko hypoglykémie**
- **Nezvyšují hmotnost**
- **Již prověřené**
- **Velmi dobrá compliance**
- **Vhodné k metforminu**

Sitagliptin proti glipizidu (incidence hypoglykémie)



Gliptiny: inhibitory DPP4

Pozitiva

- Dobrá účinnost,
- Nezvyšují riziko hypoglykémie
- Nezvyšují hmotnost
- Již prověřené
- Velmi dobrá compliance
- Vhodné k metforminu

Negativa

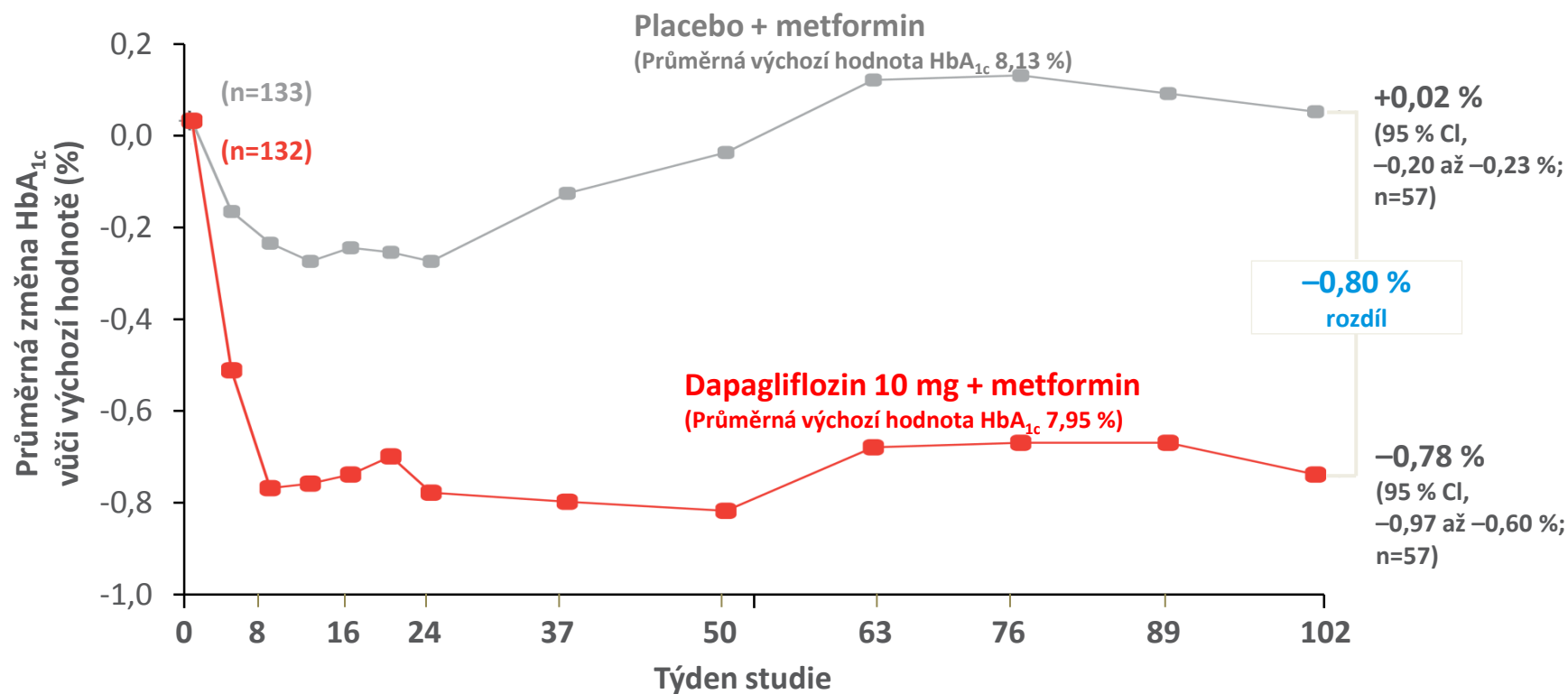
- U sitagliptinu, linagliptinu a alogliptinu nejsou

Glifloziny: inhibitory SGLT2

Pozitiva

- **Nepotřebuje inzulín ani jeho receptor**
- **Min. riziko hypoglykémie**
- **Univerzální terapie**
- **Redukce hmotnosti**
- **Nevíme, co můžeme očekávat**

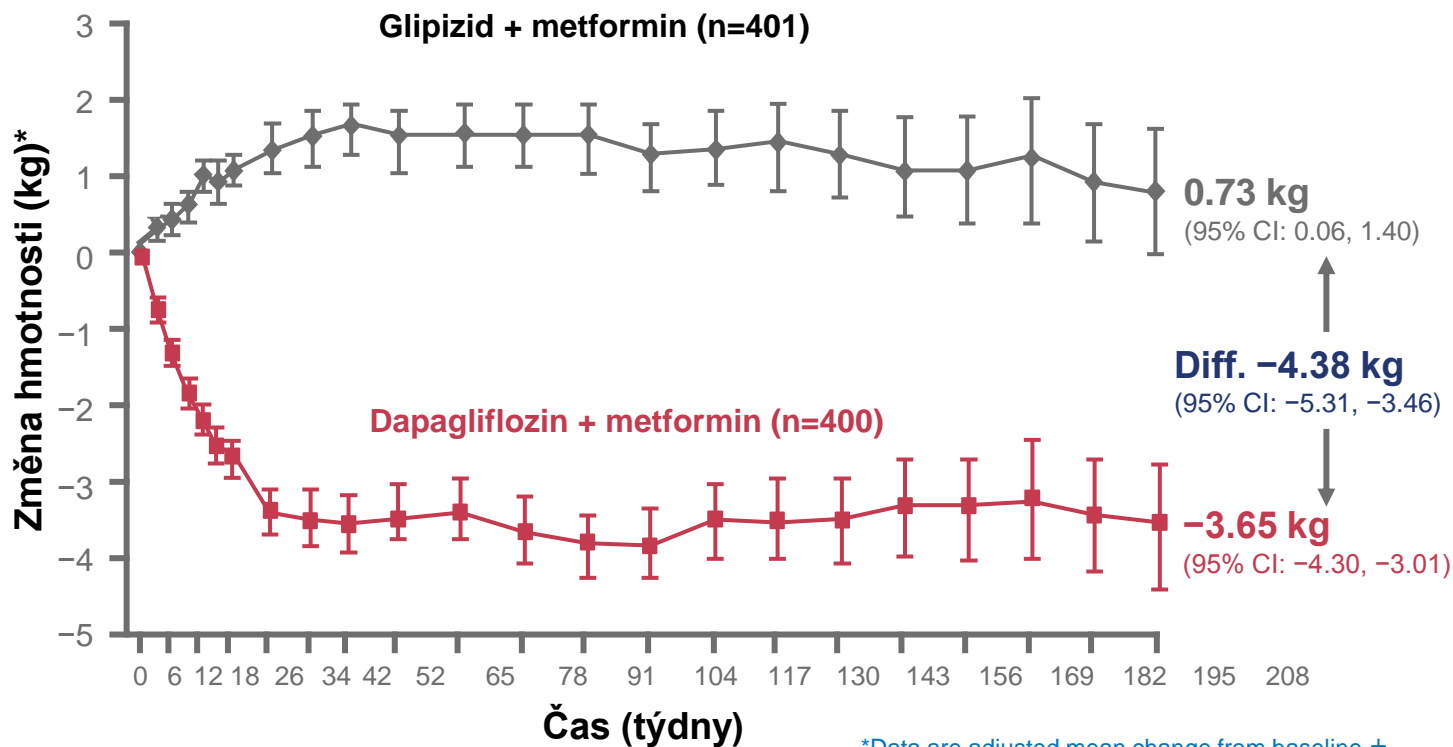
HbA_{1c} po dobu dvou let při léčbě dapagliflozinem



Výsledky zobrazují průměrné změny vůči výchozím hodnotám po jejich nastavení. Údaje po záchranné léčbě nebyly zahrnuty. Analýza byla provedena na základě dlouhodobých opakovaných měření. CI, interval spolehlivosti.

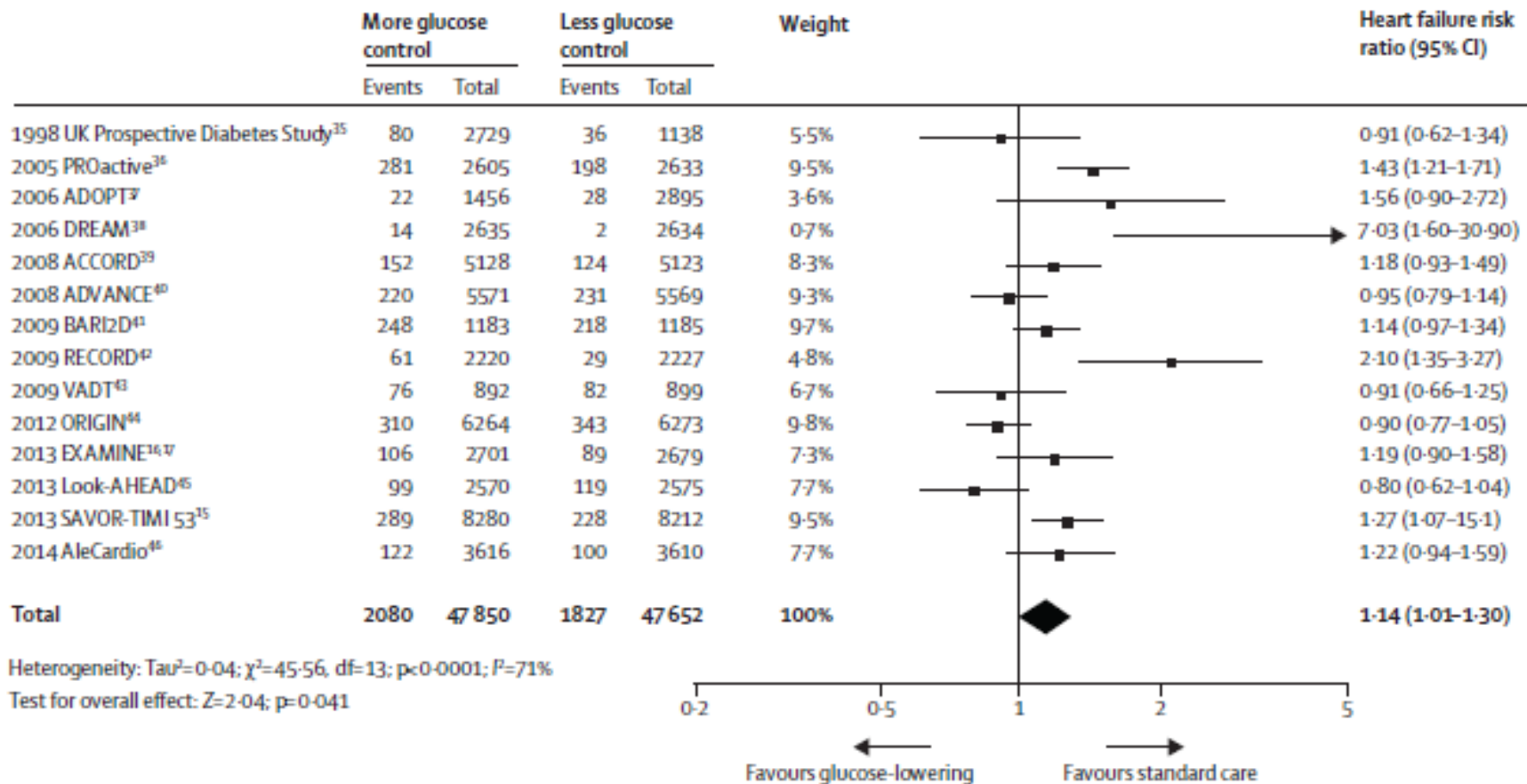
Bailey CJ, *et al.* Poster 988-P. Poster presented at 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association, San Diego, California, 24–28 June, 2011.

Hmotnost po dobu čtyř let při léčbě dapagliflozinem

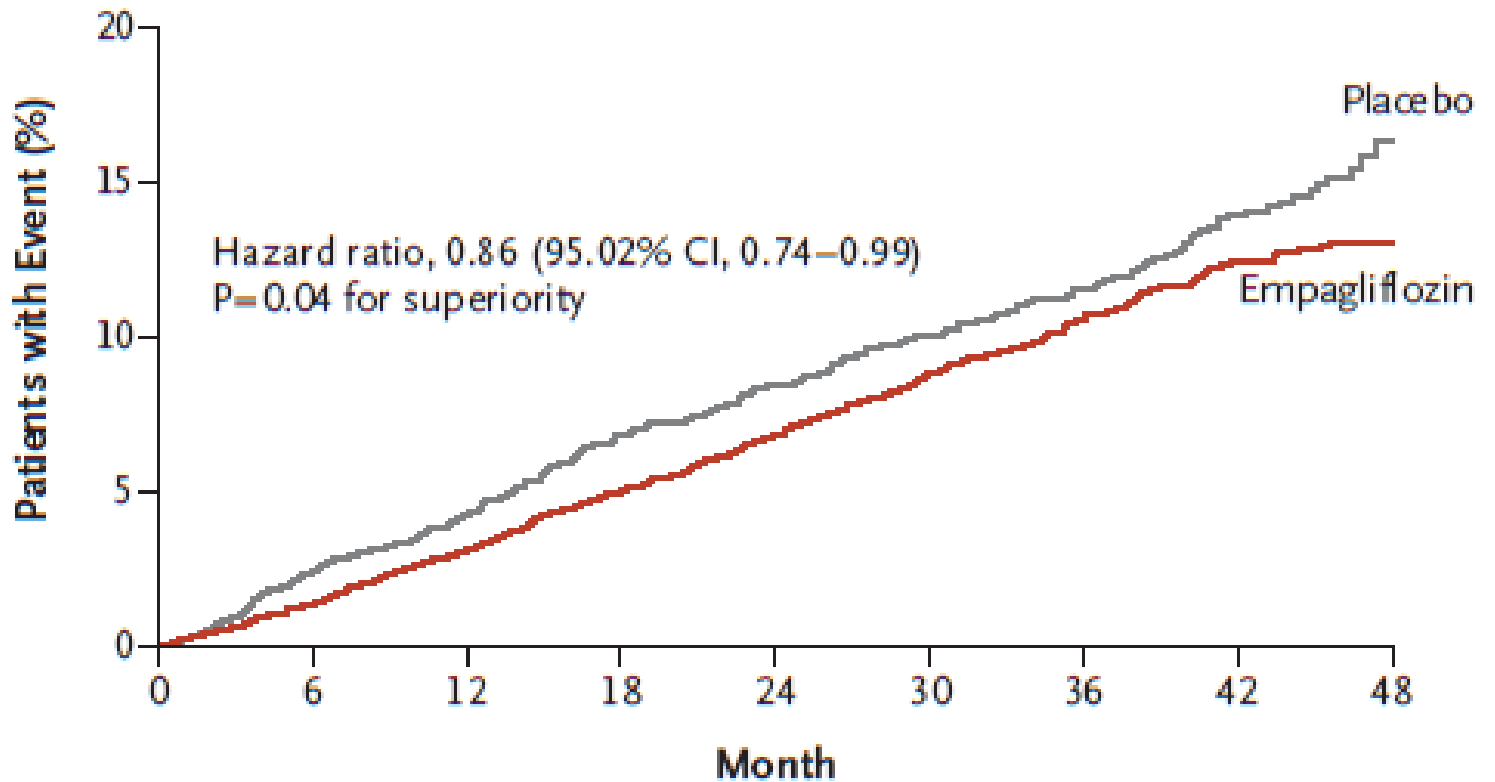


*Data are adjusted mean change from baseline \pm 95% CI derived from a longitudinal repeated-measures mixed model.

Riziko srdečního selhání při intenzifikaci terapie hyperglykémie



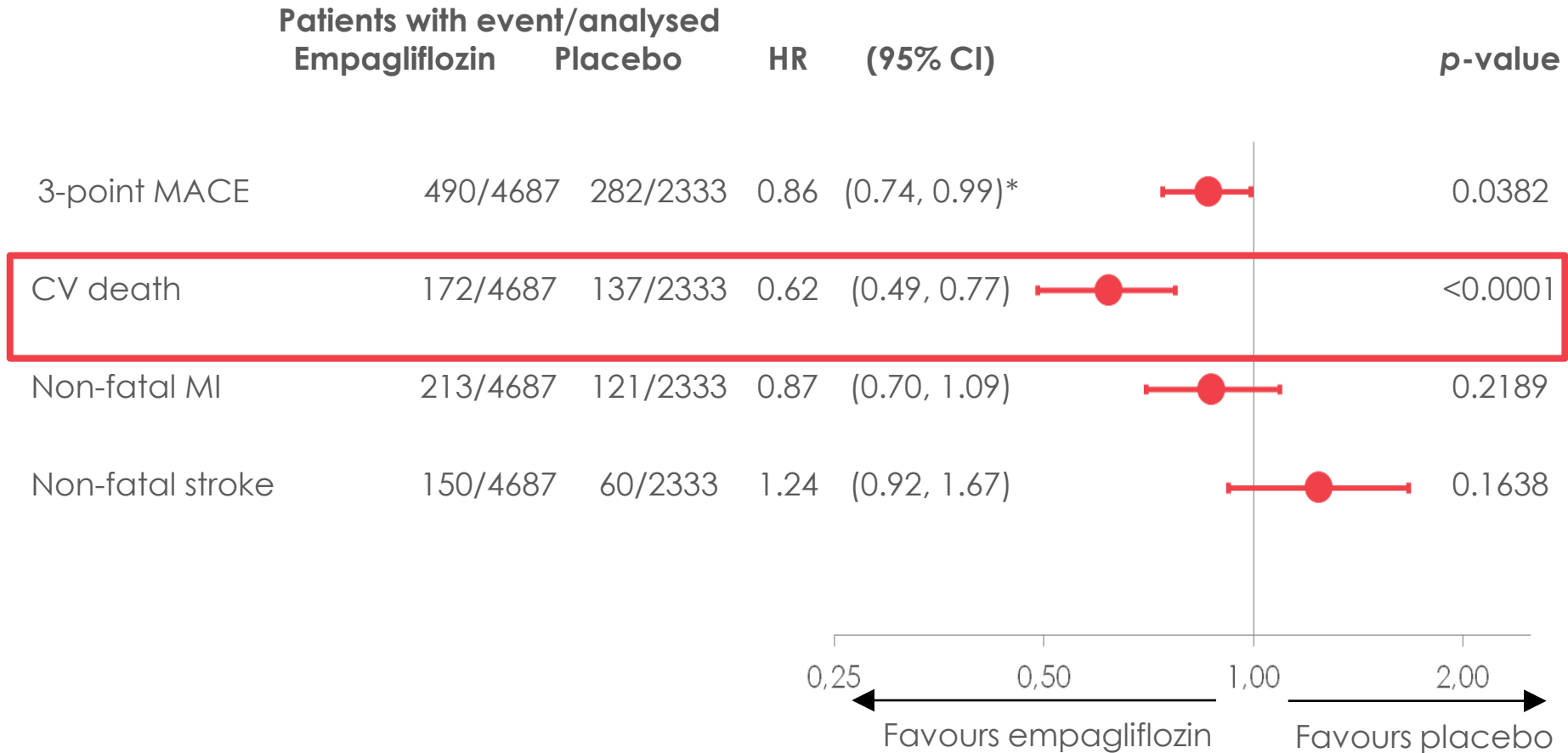
Primary Outcome



No. at Risk

Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

CV death, MI and stroke

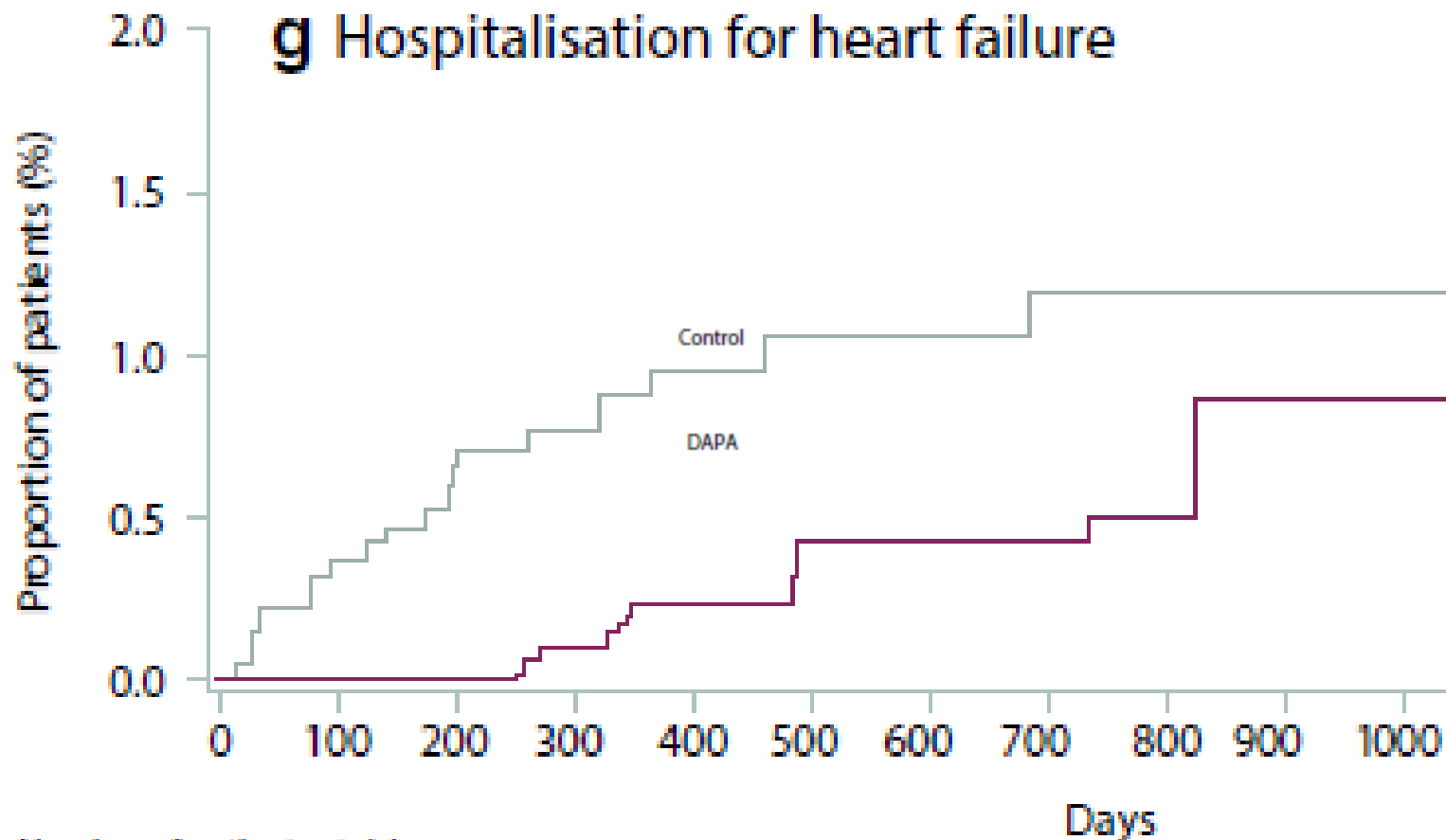


Cox regression analysis. MACE, Major Adverse Cardiovascular Event;
 HR, hazard ratio; CV, cardiovascular; MI, myocardial infarction
 *95.02% CI

Table S5. Categories of cardiovascular death.

	Placebo (N = 2333)			Pooled empagliflozin (N = 4687)
Patients with cardiovascular death	137 (5.9)			172 (3.7)
Sudden death	38 (1.6)	1,6%	1,1%	53 (1.1)
Worsening of heart failure	19 (0.8)	0,8%	0,2%	11 (0.2)
Acute myocardial infarction	11 (0.5)			15 (0.3)
Stroke	11 (0.5)			16 (0.3)
Cardiogenic shock	3 (0.1)			3 (0.1)
Other cardiovascular death	55 (2.4)	2,4%	1,6%	74 (1.6)

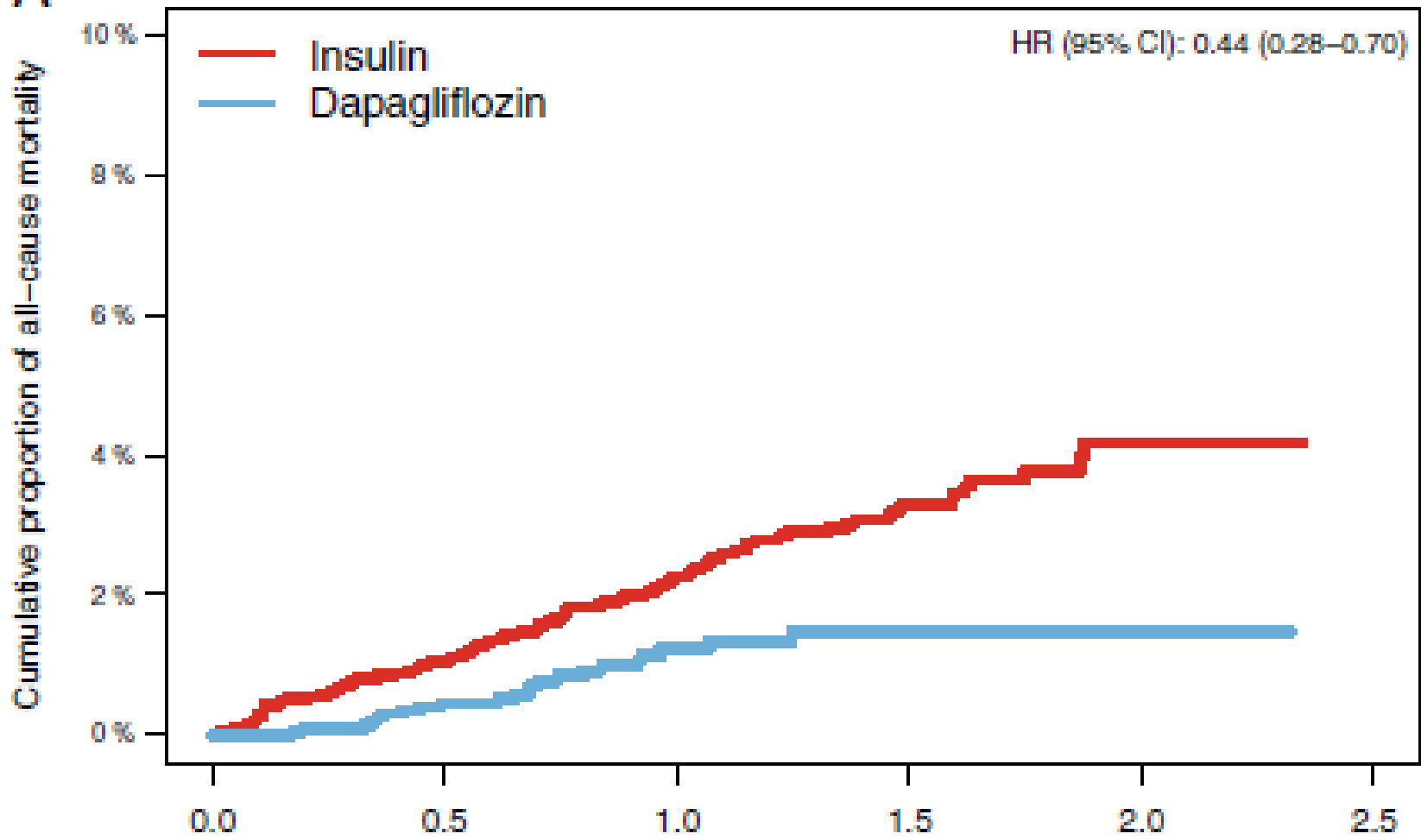
g Hospitalisation for heart failure



Number of patients at risk

Control	1780	1638	1537	1451	775	691	635	606	155	148	143
DAPA	2576	2429	2287	2153	1202	1089	1024	983	244	232	223

A



Glifloziny: inhibitory SGLT2

I. Coby antidiabetika

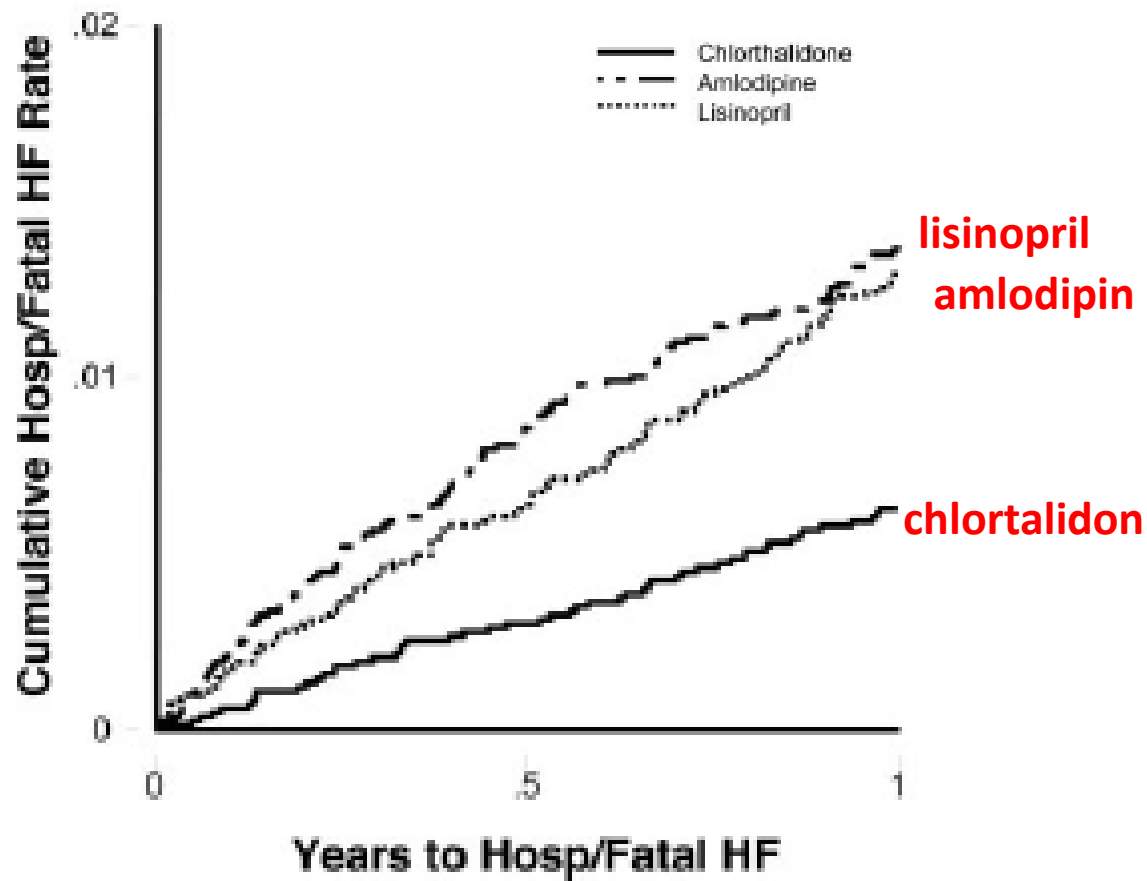
- Účinkem ekvivalentní ostatním třídám PAD
- Efekt výrazně závislý na vstupní glykémii

II. Coby osmotická diuretika

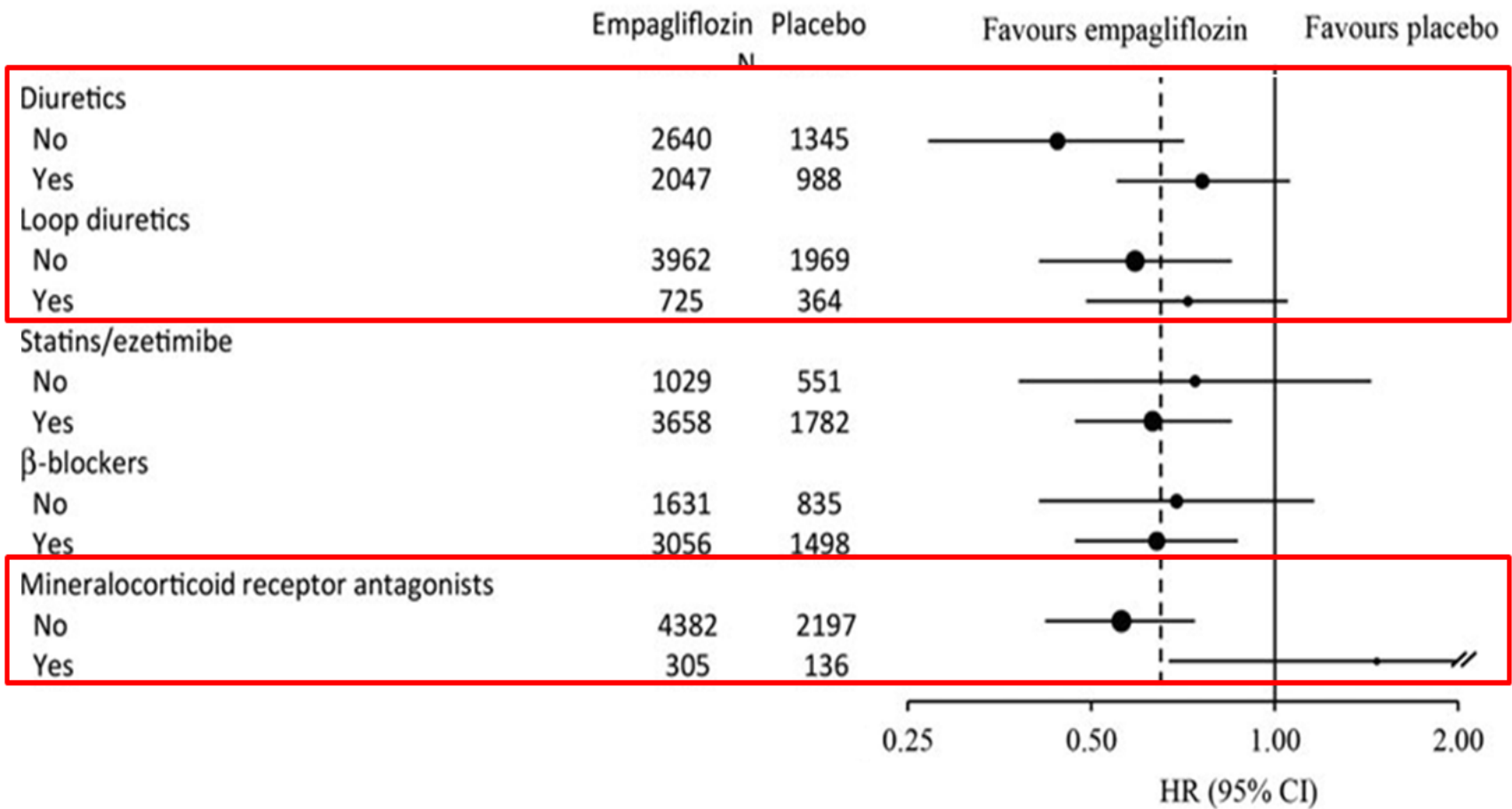
- Výborná prevence kardiálního selhání u rizikových pacientů
- Účinek třídy

Role of Diuretics in the Prevention of Heart Failure

The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial

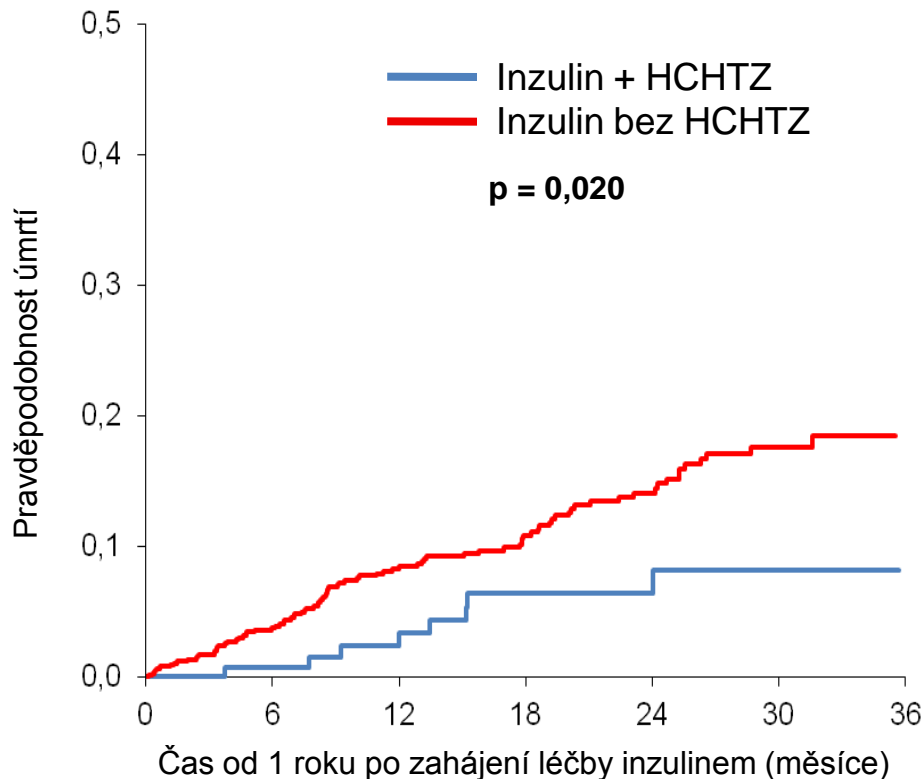


Hospitalization for heart failure



Pravděpodobnost úmrtí u pacientů s DM po 1 roce od zahájení léčby inzulinem – věková kategorie 70-79 let

Do hodnocení jsou zahrnuti pacienti, u nichž byla zahájena léčba inzulinem v letech 2011-2013 a byli sledováni minimálně po dobu jednoho roku.



Počet pacientů v riziku:

	0	6	12	18	24	30	36
— Inzulin + HCHTZ	156	129	101	77	53	30	0
— Inzulin bez HCHTZ	784	642	492	374	246	143	0

Čas od 1 roku po nasazení léčby	Pravděpodobnost úmrtí (% , 95% IS)	
	Inzulin + HCHTZ (n = 156)	Inzulin bez HCHTZ (n = 784)
6 měsíců	0,7 (0,0-2,1)	3,7 (2,3-5,1)
12 měsíců	3,3 (0,1-6,6)	8,5 (6,3-10,6)
24 měsíců	6,3 (1,8-10,9)	14,1 (11,1-17,1)

U pacientů ve věkové kategorii 70-79 let, kteří zahájili léčbu inzulinem v letech 2011-2013, se prokázal statisticky významný rozdíl v pravděpodobnosti úmrtí mezi pacienty léčenými kromě inzulinu také HCHTZ a pacienty léčenými pouze inzulinem, kdy pravděpodobnost úmrtí u pacientů léčených inzulinem i HCHTZ byla nižší.

Glifloziny: inhibitory SGLT2

Pozitiva

- Nepotřebuje inzulín ani jeho receptor
- Min. riziko hypoglykémie
- Univerzální terapie
- Redukce hmotnosti
- Nevíme, co můžeme očekávat

Negativa

- Mykotické infekce
- Potřebují zachovalou GF
- Nevíme, co můžeme očekávat

Glinidy

Pozitiva

- **Minimální riziko hypoglykémie**
- **Cíleně ovlivní PPG**
- **Pružné dávkování**

Glinidy

Pozitiva

- Minimální riziko hypoglykémie
- Cíleně ovlivní PPG
- Pružné dávkování

Negativa

- K účinku nutná zachovalá sekreční rezerva inzulínu
- **Není jistý vliv na β buňky**

Sulfonylurea

Pozitiva

- **láce**
- **Víme, co nemůžeme čekat**
- **Oslnivý efekt na začátku**

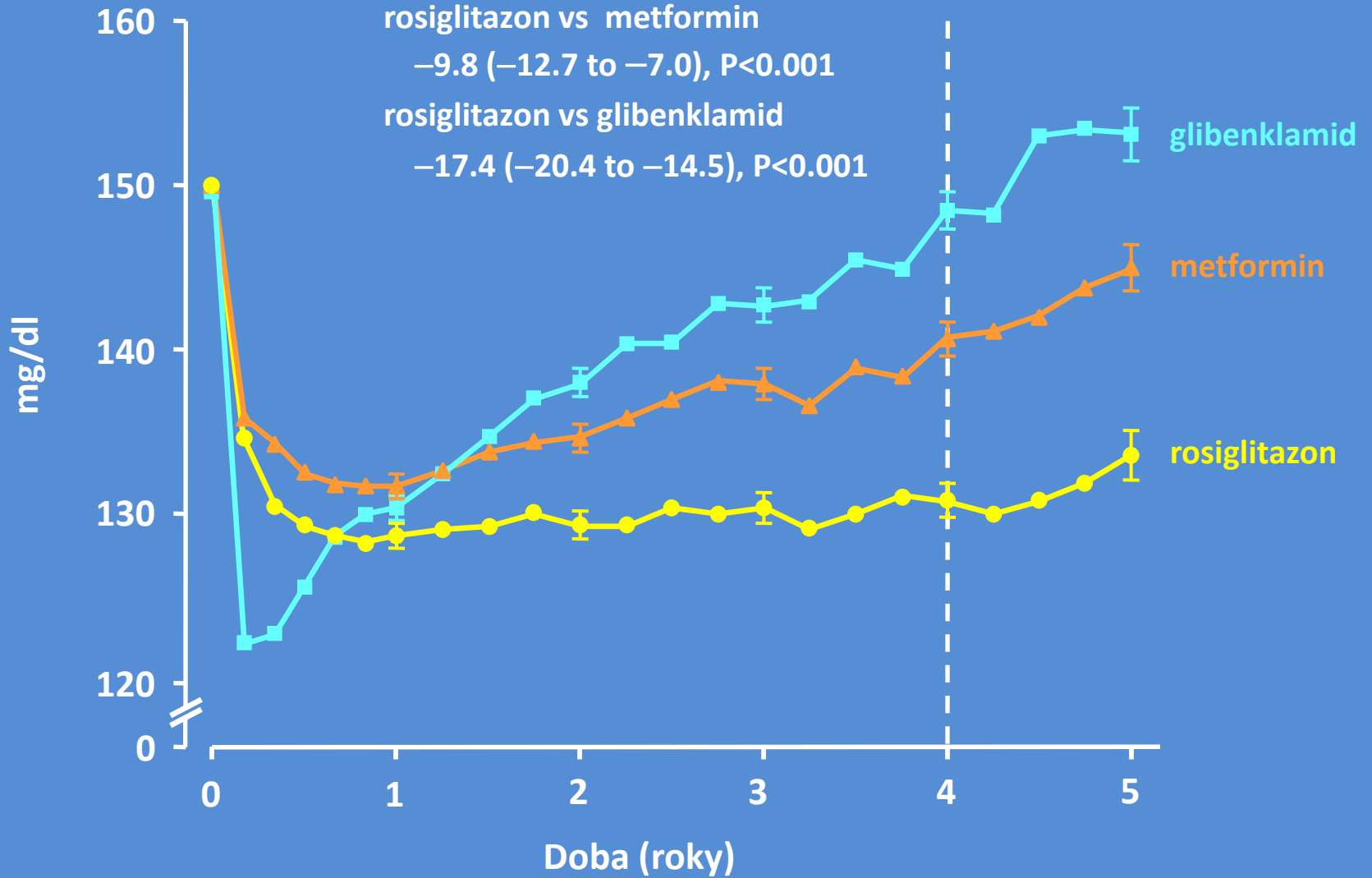
Sulfonylurea

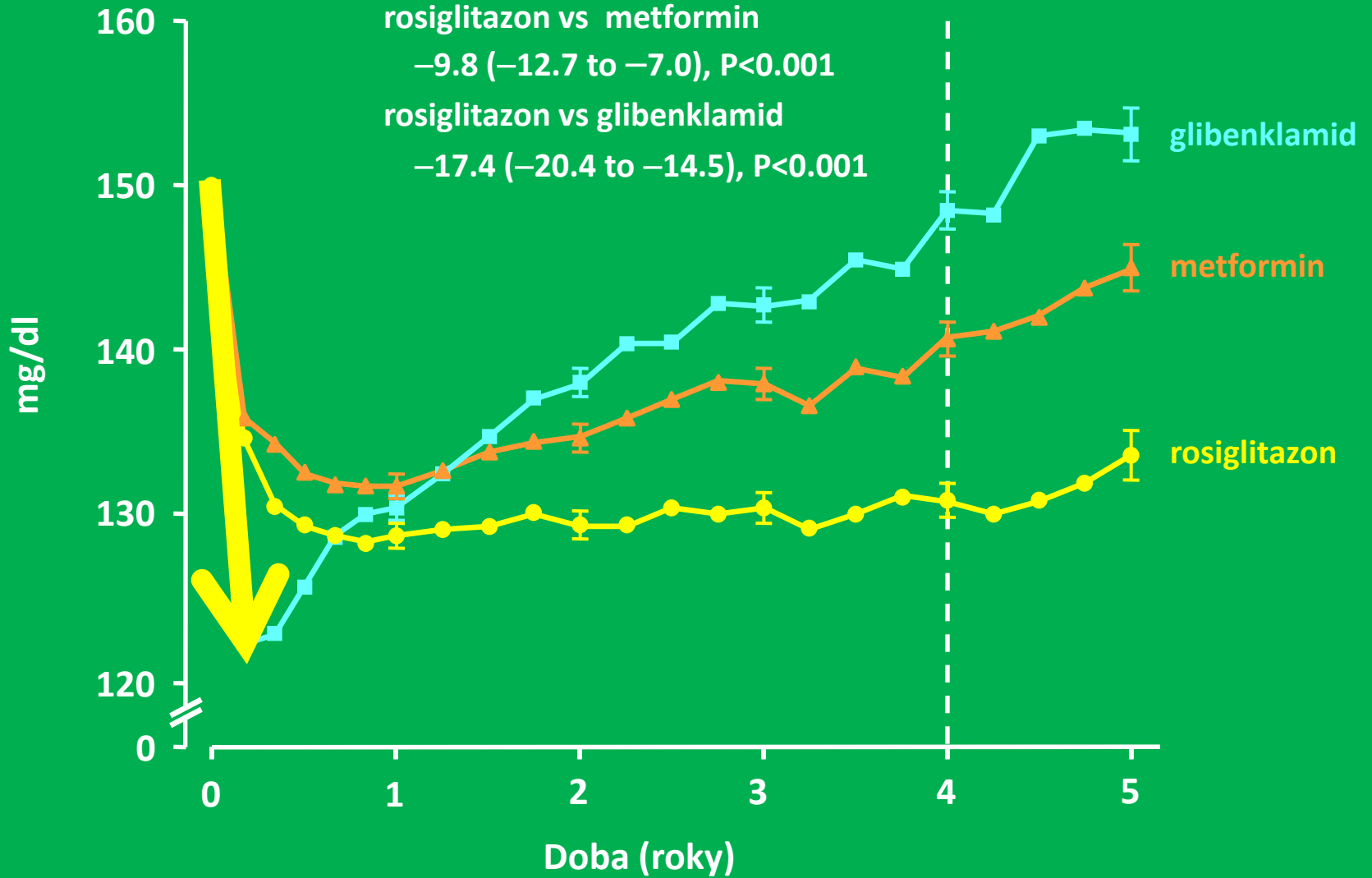
Pozitiva

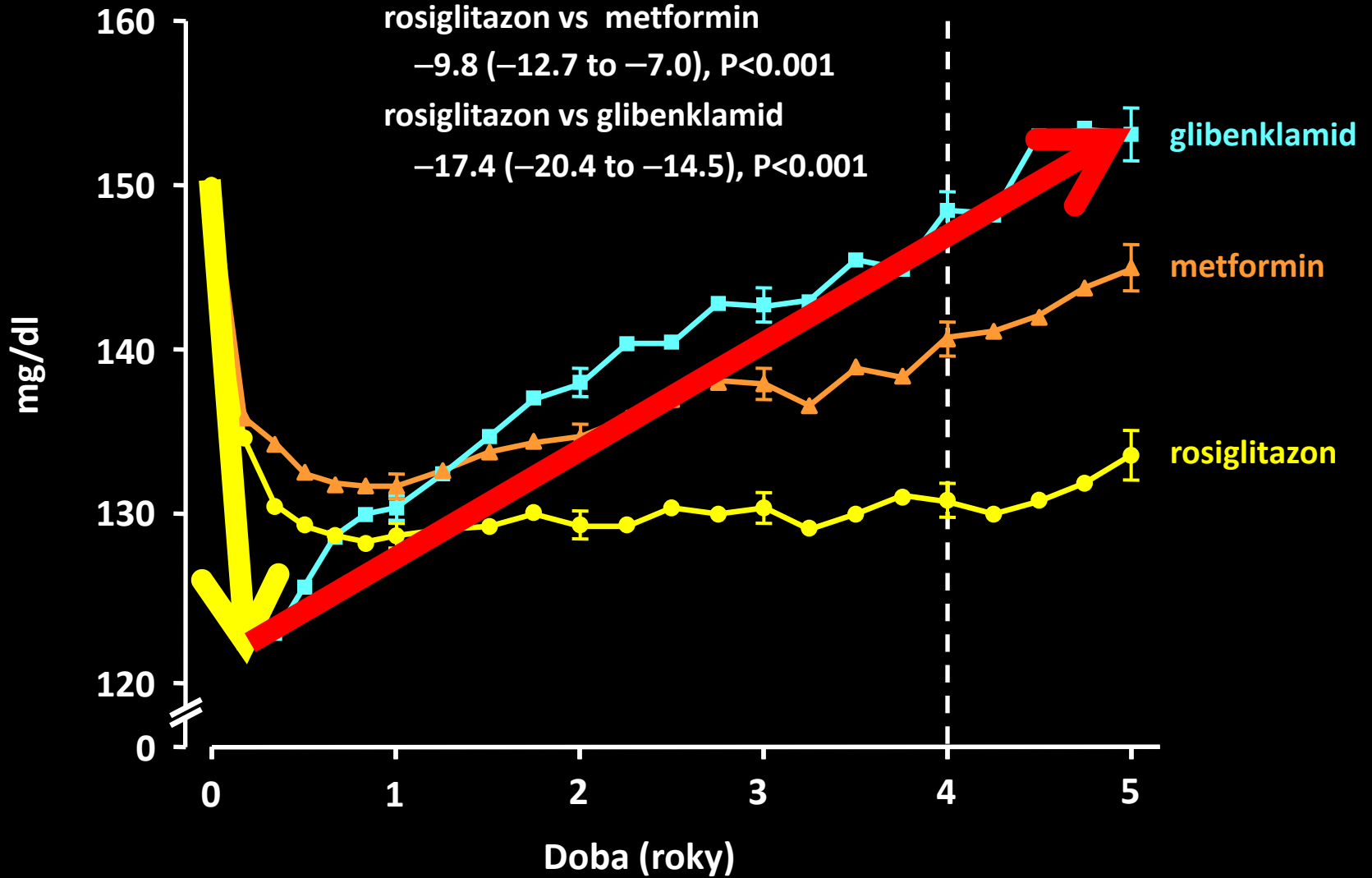
- láce
- Víme, co nemůžeme čekat
- Oslnivý efekt na začátku

Negativa

- Hypoglykémie
- Zvyšuje hmotnost
- Opvrženíhodná?
- Exkulpovaná?
- Ničí vše, i β buňky







Sulfonylurea

Pozitiva

- láce
- Víme, co nemůžeme čekat
- Oslnivý efekt na začátku

Negativa

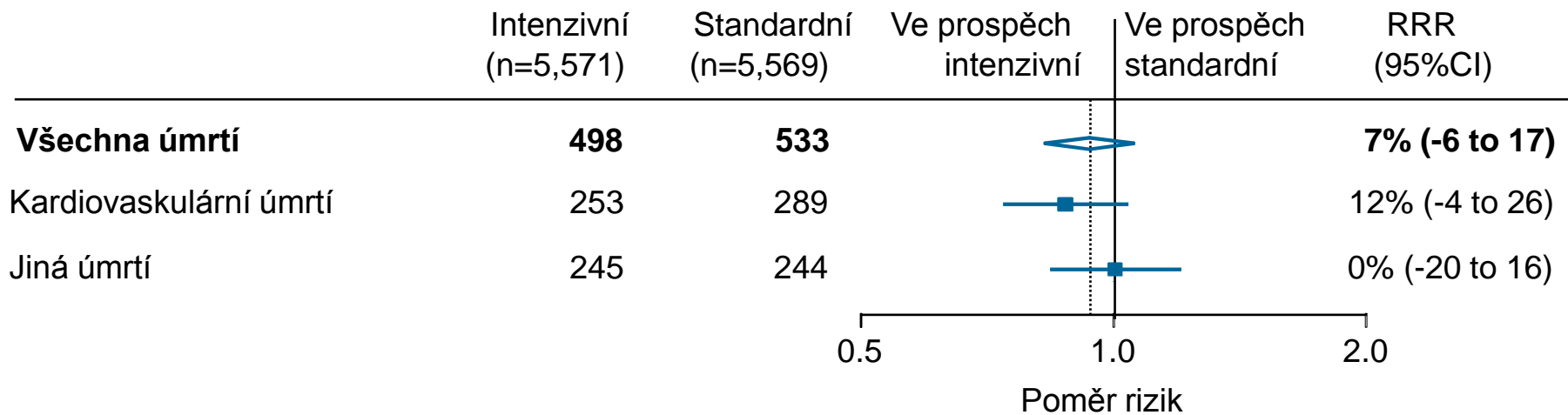
- Hypoglykémie
- Zvyšuje hmotnost
- Opvrženíhodná?
- Exkulpovaná?
- Ničí vše, i β buňky

- Zachraňte Gliclazid MR

ADVANCE



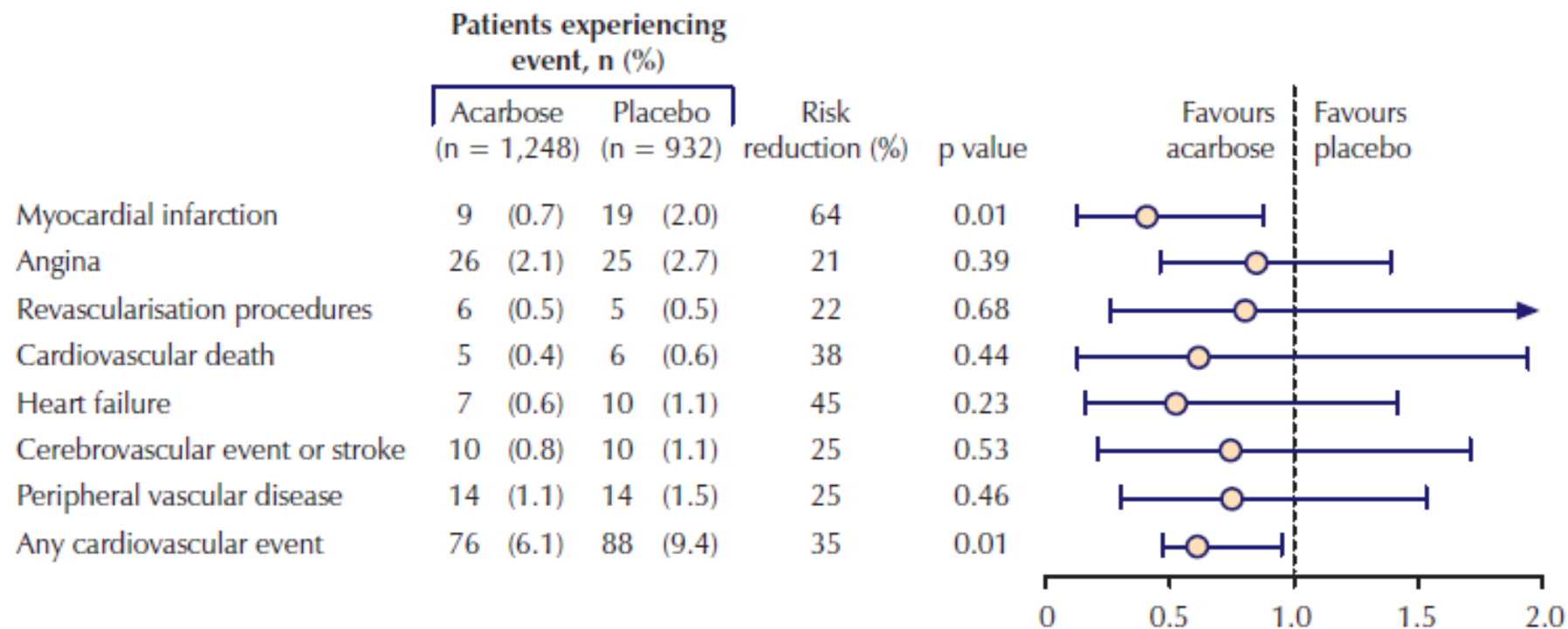
Počet pacientů s příhodou



Akarbóza

Pozitiva

- Vyučí dietě
- Cílená na PPG
- Nezvyšuje riziko hypoglykémie
- Nefunguje u bystrých pacientů



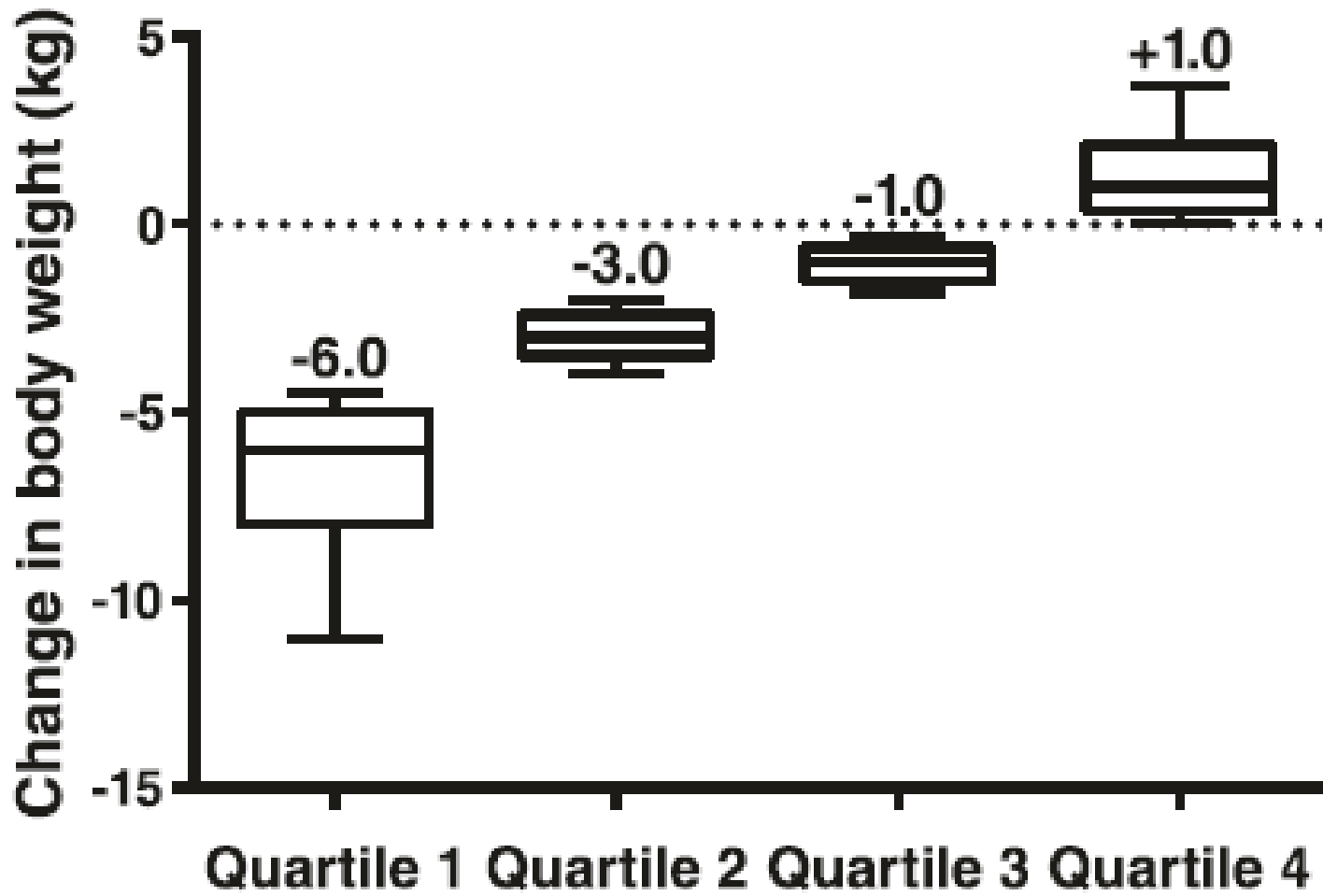
Akarbóza

Pozitiva

- Vyučí dietě
- Cílená na PPG
- Nezvyšuje riziko hypoglykémie
- Nefunguje u bystrých pacientů

Negativa

- Intolerance
- Non-adherence
- Non-compliance



Závěr

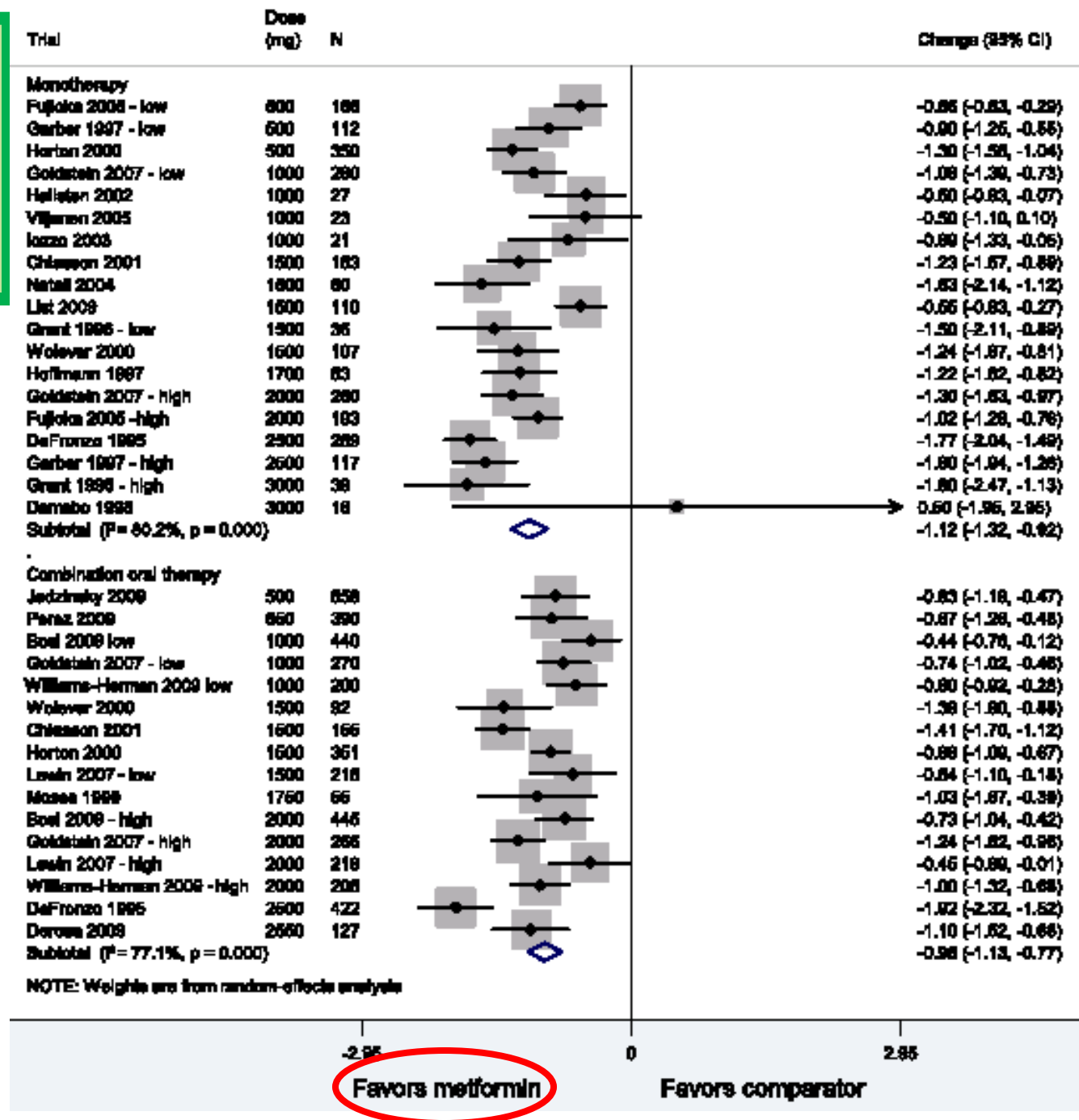
- Široké spektrum antidiabetik
- Stále význam zkušenosti lékaře
- Individuální efektivita
- Nutné vyhodnocení vyhodnocení terapeutického účinku
- Akcentace nepřítomnosti nežádoucích účinků při terapii asymptomatické nemoci

Děkuji za pozornost

Účinnost METFORMINU

- **1950 – 2010; 35 studií**
- Monoterapie metforminem snížila hladinu HbA_{1c} o 1,12 % (95% CI 0,92-1,32; I² = 80 %) oproti placebo, metformin přidaný k perorální léčbě snížil hladinu HbA_{1c} o 0,95 % (0,77-1,13; I²=77 %) oproti placebo přidanému k perorální léčbě a metformin přidaný k inzulinu snížil hladinu HbA_{1c} o 0,60 % (0,30-0,91; I²=79,8 %) oproti inzulinu v monoterapii.
- Při použití vyšších dávek metforminu došlo k významně většímu snížení hladiny HbA_{1c} ve srovnání s nižšími dávkami metforminu bez významného zvýšení nežádoucích účinků.

Účinnost METFORMINU



- Přehled
- Ke každému pro a proti viz první horizonty
- Za každým typický pacient, který bude mít prospěch
- Nakonec úvaha – fungují u všech, podle studií,
- Ale v praxi není jistota – farmakogenetika tkáč, možná byetta hollay
- Kontrola výsledkem, stále zkušenostní medicína, význam spolupráce pacienta a kriticky důležité minimum NU, podstatě dle RCT stejná účinnost, v proto je důležitý výběr individuálně