

RACIONÁLNÍ VOLBA ANTIDIABETIK A JEJICH KOMBINACÍ

Terezie Pelikánová
Centrum diabetologie
IKEM Praha

Léčba diabetu

REŽIMOVÁ OPATŘENÍ

Léčba hyperglykémie
Léčba dyslipoproteinémie
Léčba hypertenze
Léčba obezity
Antiagregační léčba

Cíle léčby diabetu v dospělosti

Selfmonitoring (kapilární krev)

Glykémie na lačno (mmol/l)

Glykémie postprandiální (mmol/l) 5 – 7,5 (<9)

HbA1c (mmol/mol) < 45 (< 60)

Krevní lipidy

celkový cholesterol (mmol/l) < 4,5

LDL cholesterol (mmol/l) < 2,5 (< 1,8) nebo

snížení o 50% výchozí hodnoty

HDL cholesterol (mmol/l): M/Ž > 1 / > 1,2

triglyceridy (mmol/l) < 1,7

Krevní tlak (mmHg) < 130/80 (140/90)

Body mass index 19-25 (<27) nebo

trvalá redukce o 5-10% výchozí hodnoty

Obvod pasu: ženy (cm) / muži (cm) < 80 / < 94

CÍLE JSOU INDIVIDUÁLNÍ

Cíle léčby nemocného s MeTS/diabetem

- ◆ Redukce celkové mortality a morbidity
 - ◆ Redukce kardiovaskulární mortality a morbidity
 - ◆ Redukce nádorových onemocnění
 - ◆ Zpomalení progresu selhání β buněk
-
- ◆ Prevence mikrovaskulárních komplikací
 - ◆ Dobrá kvalita života (prevence akut. komplikací)

FARMAKA V LÉČBĚ HYPERGLYKÉMIE

OVLIVNĚNÍ ÚČINKU INZULINU

- ◆ BIGUANIDY (metformin)
- ◆ THIAZOLIDINDIONY (pioglitazon)

VSTŘEBÁVÁNÍ SACHARIDU z GIT

- ◆ AKARBÓZA

OVLIVNĚNÍ SEKREČNÍ PORUCHY

- ◆ Deriváty sulfonylurey
- ◆ Nesulfonylureová sekretagoga (repaglinid)
- ◆ Léčiva ovlivňující inkretinový systém
 - inkretinová mimetika (agonisté GLP-1R)
 - DPP-4 inhibitory (gliptiny)
- ◆ Inzulin a analoga inzulínu

REABSORBCE GLUKÓZY V LEDVINÁCH

- ◆ glifloziny

ANTIÖBEZITIKA

- ◆ orlistat, liraglutid, naltrexon/bupropion

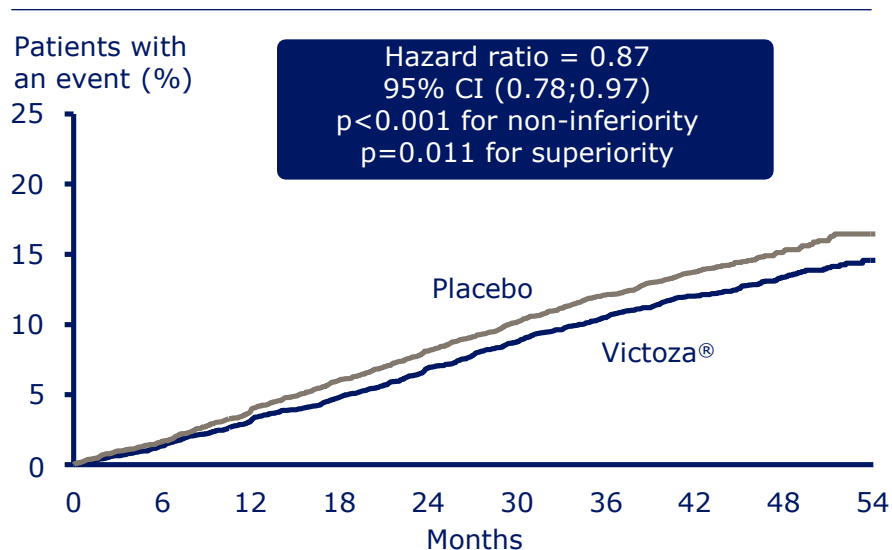
LEADER – liraglutid

SUSTAIN 6 (semaglutid)

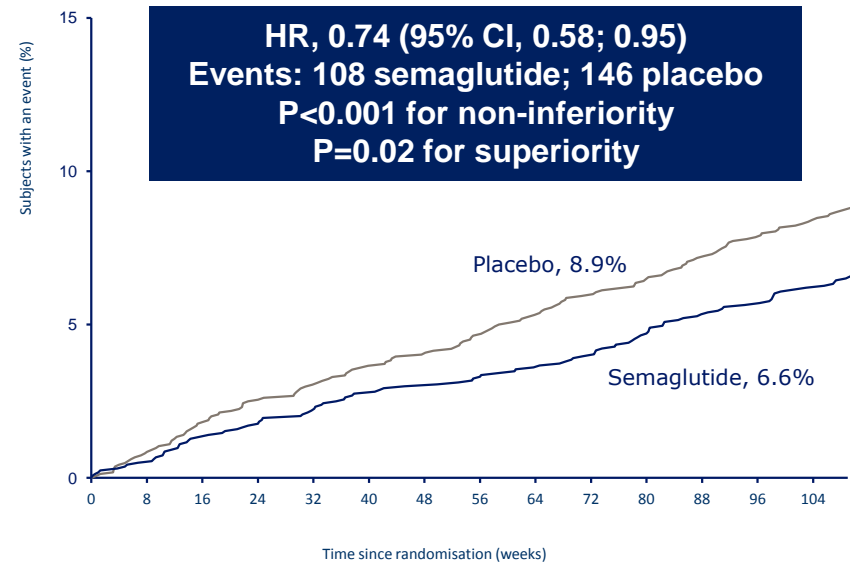
Statisticky významné snížení rizika kombinovaného KV cíle

(čas do KV úmrtí, nefatálního infarktu či nefatální mozkové příhody)

Superiorita liraglutid vs placebo:
13% snížení 3-bodové MACE



Superiorita semaglutid vs placebo:
26% snížení 3-bodové MACE



Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. ADA 2016, NEJM 2016

Marso SP et al, Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes EASD 2016, NEJM 2016

EMPA-REG OUTCOME®

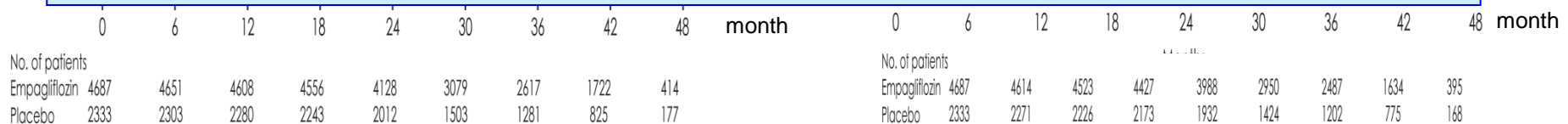
Empagliflozin snižuje 3-bodový MACE (KV úmrtí, nefatální IM a mozková příhoda) o 14 %

Empagliflozin redukuje riziko KV úmrtí o 38%

Empagliflozin redukuje riziko hospitalizace pro srdeční selhání o 35%

Empagliflozin reduced riziko úmrtí ze všech příčin o 32%

Empagliflozin redukuje riziko progresse renálního onemocnění o 39 % (zdvojnásobení kreatininu o 44%, nutnost náhrady funkce o 55%)



Kaplan-Meier estimate. HR, hazard ratio

Zinman B et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. NEJM 2015

Wanner et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. NEJM 2016

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

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

Terapie 6 měs.

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

Lékem první volby je metformin v monoterapii.

Alternativní možností je zahájení léčby dvojkombinací či trojkombinací PAD (individuálně, obvykle HbA1c nad 60 mmol/mol).

Pokud to vyžaduje klinický stav nemocného (subjektivní obtíže, glykémie nad 15 mmol/l či HbA1c nad 75 mmol/mol), je možné zvolit od počátku léčbu inzulinem.

Při volbě farmak do kombinací dáváme přednost bezpečným antidiabetikům, která nevedou k hypoglykemiím a váhovým přírůstkům (metformin, gliptiny, agonisté GLP-1 receptorů, glifloziny)

- a současně mají příznivé účinky na kardiovaskulární systém (empagliflozin, liraglutid).

- Tyto účinky nezávisejí na hmotnosti (BMI) pacienta a kombinační léčba je tudíž indikována i u osob s BMI < 35 kg/m².

- Omezení jejich indikace HbA1c > 60 mmol/mol není medicínsky odůvodněné

Inzulin u DM2

- možné použít ve kterékoli fázi onemocnění
- v kombinaci s metforminem

1 dávka bazálního inzulínu

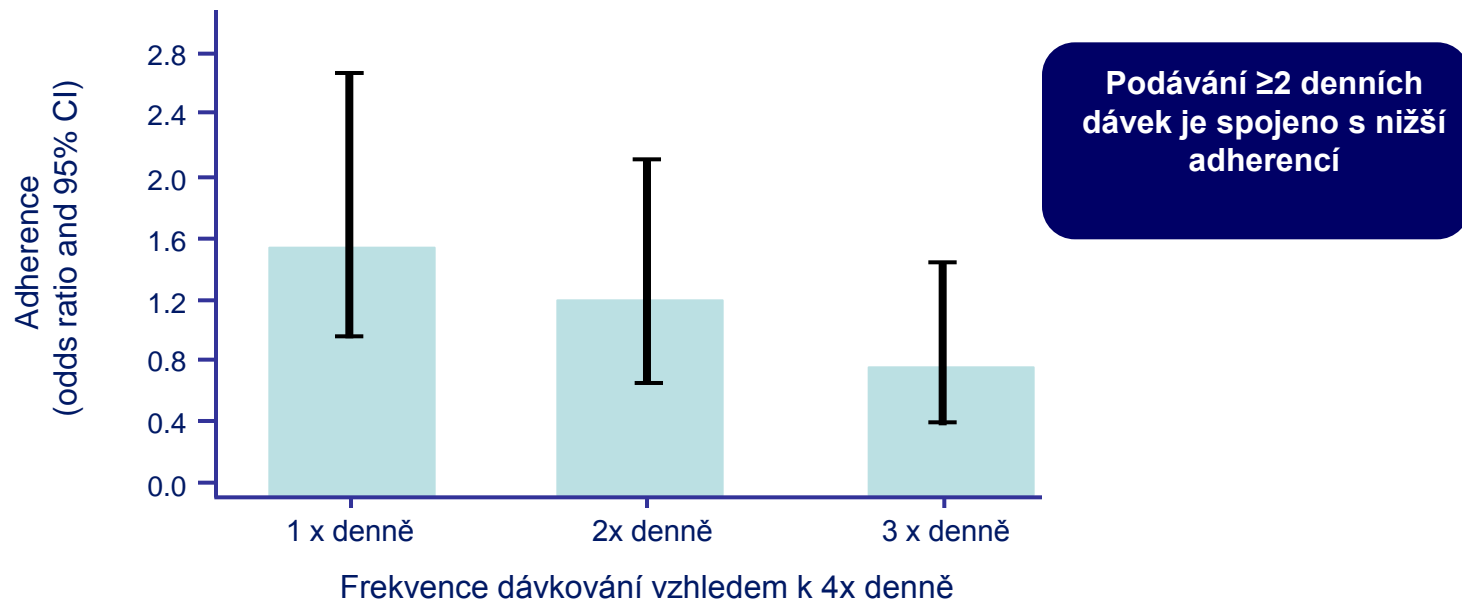
INTENZIFIKACE:

- ❖ přidání prandiálního inzulínu
 - režim BAZÁL PLUS
 - intenzifikovaný inzulínový režim
- ❖ přidání GLP-1 analoga
- ❖ přidání gliflozinu

Adherence k perorálním antidiabetikům je mezi 36–93%¹

Adherence k inzulínu je podle evidence preskripce přibližně 77±17%²

Složité léčebné režimy Méně denních dávek = vyšší adherence



¹ n=1321, retrospective cohort study; $p=0.001$ for correlation
Adjusted odds ratio (95% CI) of adequate adherence by number of tablets per day relative to frequency of four or more per day for those receiving sulphonylurea alone

1. Cramer *et al.* *Diabetes Care* 2004;27:1218–24;
2. Cramer *et al.* *Diabetes Care* 2005;28:78–83;
3. Donnan *et al.* *Diabetic Medicine* 2002;19:279–84

Klinické výhody má podávání kombinovaných preparátů s obsahem více účinných látek.....

-metformin + gliptin

-metformin + gliflozin

-gliptin + pioglitazon

- fixní kombinace analoga GLP-1 a dlouze působícího inzulínu v jednom dávkovači

stupňovaná léčba v postupných krocích

Vs

iniciální kombinace

Indikace antidiabetik při CHRI

	CKD2	CKD3	CKD4	CKD5
eGF (ml/s)	1-1,5	0,5-0,99	<0,5	<0,25
metformin	x	Red. dávka		
pioglitazon	x	x	x	x
gliquidon	x	x	x	x
gliklaz/glimepir	x	x		
repaglinid	x	x	x	x
exenatid	x	Red.dávka		
liraglutid	x	Red dávka		
sitagl/vildagl	x	Red. dávka	Red. dávka	Red. dávka
saxagliptin	x	Red. dávka	Red. dávka	
linagliptin	x	x	x	x
alogliptin	x	Red.dávka		
inzulin	x	x	x	x

Indikace antidiabetik při CHRI

	CKD2	CKD3	CKD4	CKD5
eGF (ml/s)	1-1,5	0,5-0,99	<0,5	<0,25
dapagliflozin	x			
empagliflozin	x	GF nad 45 ml/min		
canagliflozin	x	GF nad 45 ml/min		
Inzulin humánní	x	x	x	x
Inzulinová analoga	x	x	x	x

Jaterní poškození a použití antidiabetik

pioglitazon	– ne ?
metformin	– ne ?
sitagliptin	– ano (ne pouze u těžké jaterní insuficience)
vildagliptin	– ne
saxagliptin	- ano (ne pouze těžká jaterní insuficience)
linagliptin	- ano
exenatid	– ano
liraglutid	– ne
empagliflozin	– ano (ne pouze těžká jaterní insuficience)
canagliflozin	- ano (ne pouze těžká jaterní insuficience)
dapagliflozin	– ano (ne pouze těžká jaterní insuficience)
inzulin -	ANO

Použitelnost antidiabetik při srdečním selhání

antidiabetikum	vhodnost při HF
<i>perorální</i>	
deriváty sulfonylurey	ano
nesulfonylureová sekretagoga	ano
metformin	ano
glitazony	NE
inhibitory α -glukosidázy	ano
DPP4 inhibitory (gliptiny)	ano/ne?
glifloziny (empagliflozin)	ANO
<i>injekční</i>	
inzulin	ano
GLP-1 analoga	ano

ZÁVĚRY – co si zapamatovat

Léčba diabetu je komplexní (zahrnuje i léčbu Ht, HLP, obezity)
Lékem volby pro léčbu hyperglykémie je metformin.

Do kombinací s metforminem volíme preferenčně bezpečná antidiabetika (bez rizika hypoglykémii a hmotnostních přírůstků) s prokázaným příznivým efektem na dlouhodobou prognózu nemocného.

Liraglutid a empagliflozin prokazatelně snižují kardiovaskulární riziko a riziko úmrtí nemocných s diabetem.

Jednoduché režimy zvyšují adherenci k léčbě.

Dostupné jsou fixní kombinace PAD i injekčních antidiabetik (inzulin + GLP-1 analog).

Při volbě antidiabetika musíme brát v potaz jejich kontraindikace.

Děkuji za pozornost