

# Донесување клиничко решение за третман кај пациенти со тип 2 дијабетес

Татјана Миленковиќ

# Вовед

- Во Македонија има околу 120 илјади регистрирани и барем уште толку пациенти со тип 2 дијабетес кои не се дијагностицирани, а  $2/3$  од нив умираат од кардиоваскуларни болести.
- Какво е решението за овие пациенти?

Нови лекови?

Нови хируршки техники?

Информативен пристап кон лекувањето

- Негова компонента е системот за поддршка на пациентите за донесување клинички решенија

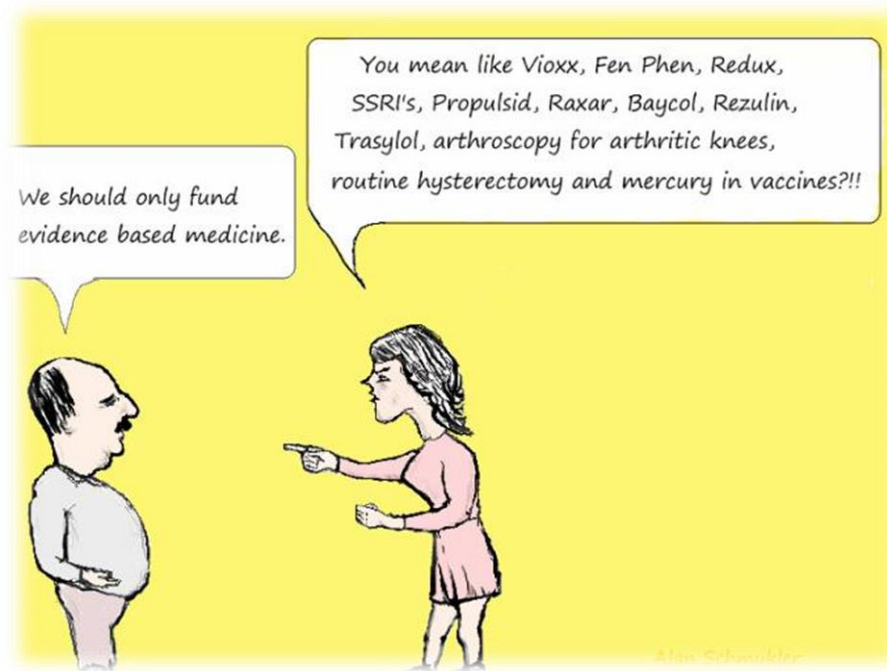
Донесување клиничко решение му овозможува на докторот да го употреби стекнатото знаење, од повеќе информации кои ги добива од пациентот и направените испитувања, да постави дијагноза, прогноза, да одреди терапија, или да закаже дополнителни испитувања.



Многу често, решението се базира на ограничено знаење, информациите се некомплетни и непрецизни, и решението мора да се направи за кратко време

# Медицина базирана на докази

- Клиничките решенија треба да се донесуваат според медицина базирана на докази.
- Ова значи дека се користи докажаното светско искуство за решавање на некоја актуелна состојба
- Самиот термин "evidence-based" за прв пат е употребен од David M. Eddy in 1987



# Анамнеза на пациентот

- Пациентот е 51-годишен маж, со ВМІ -  $29.5 \text{ kg/m}^2$ , и анамнеза за хипертензија и дислипидемија. Има фамилијарна анамнеза за тип 2 дијабетес, хипертензија и коронарна артериска болест (прележан миокарден инфаркт). Во моментот е без симптоматологија.
- Испитувањето по системи открива дека има полиурија и ноктурија, обично два пати во текот на ноќта, минатите 2 месеца. Последните неколку години додал во телесната тежина, но изгубил околу  $2.5 \text{ kg}$  последните месеци.
- Во моментот прима rosuvastatin 40 mg дневно, bisoprolol 2.5 mg, acetylsalicylic acid 100mg и perindopril 4mg дневно.

# Физикален преглед

- Нема промени на очното дно (ретина)
- Крвен притисок 130/85 mm Hg
- Пулс 65/минута
- Уредна ехокардиографија
- Белодробие на аускултација - чисто
- Нормални срцеви тонови
- Невролошкото испитување е нормално со исклучок на лесно, симетрично намалување на осетливоста на палците испитано со микрофиламент

# Лабараториски наоди

- Лабараторија земена на гладно:
  - Нормална крвна слика
  - Креатинин 68.4 mcg/L
  - Нормална црнодробна функција
  - LDL-C 2.7 mmol/l, HDL 0.85 mmol/L, триглицериди 1.9 mmol/L
  - Гликемија на гладно (FPG) - 13.6 mmol/l/L и HbA1c is 8.8%
  - Нормална анализа на урина

# Клиничко решение

Дали пациентот има критериуми за дијагноза на тип 2 дијабетес?

A. Не

B. Да



## Клиничко решение - третман

Заедно со едукација за дијабетесот, и совет за соодветна диета, физичка активност, и контрола на телесната тежина, дали ќе му препишете дополнителна терапија?

A. Не

B. Да

# Намалување на HbA1c кај возрасни со тип 2 дијабетес

За донесување на исправно клиничко решение за започнување третман со орални хипогликемици, кој доказ за намалување на HbA1c е најточен?

- A. Може да се даде било кој од оралните хипогликемични лекови, бидејќи сите се подеднакво ефикасни како монотерапија за намалување на вредностите на HbA1c.
- B. Може да се даде еден од следниве бидејќи тие се слични по ефикасност во намалување на HbA1c: metformin, pioglitazone (ако metformin не се толерира).
- C. Еден од следниве бидејќи тие имаат најголем (или скоро еднаков) ефект на намалувањето на HbA1c како монотерапија: второгенерациска sulphonylurea, repaglinide, acarbose, sitagliptin, empagliflozin.
- D. За овој пациенти подобро би било да се започне со инсулинска терапија, а не со орални хипогликемици.

# Дискусија со пациентот

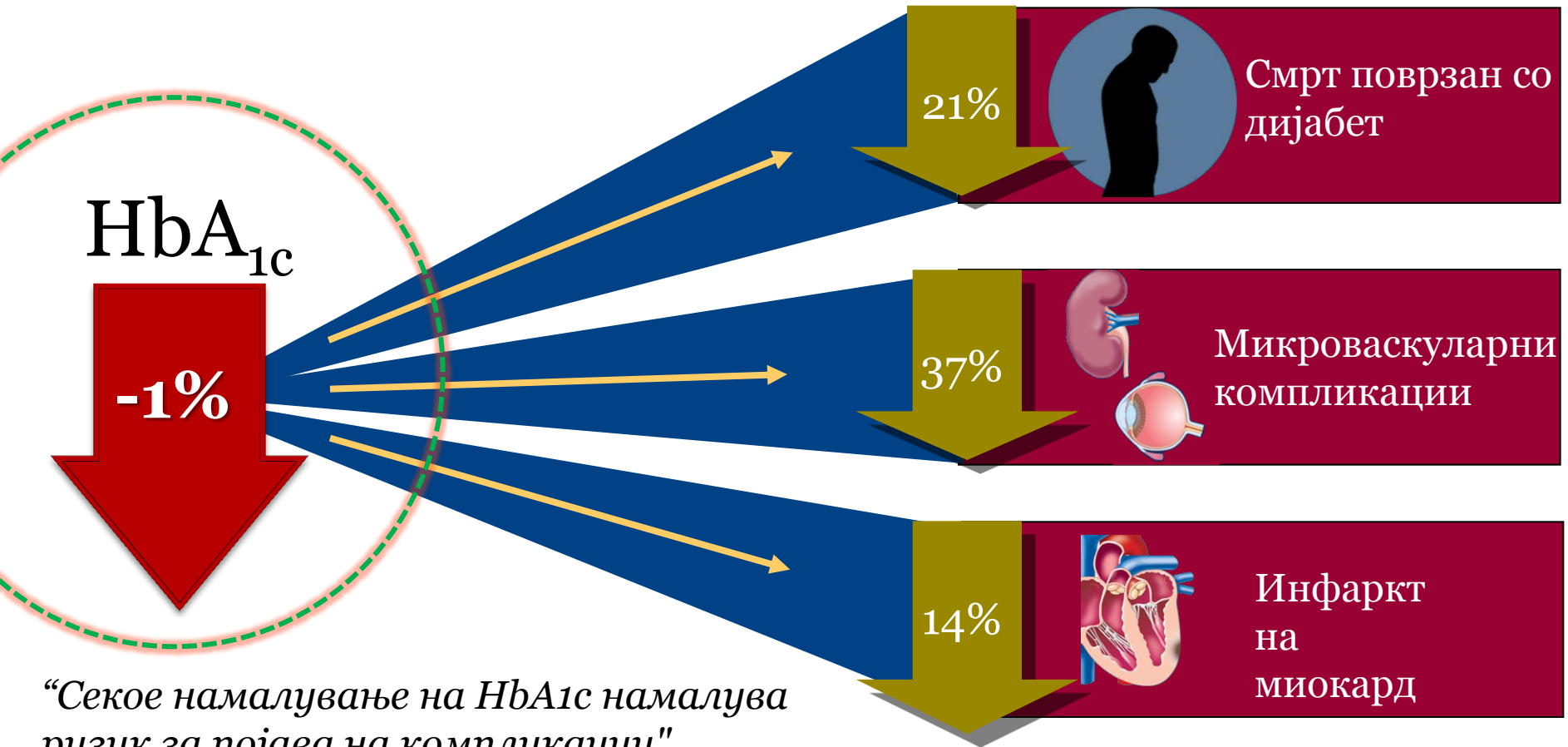
- Се дискутира со пациентот за елементите за и против започнување третман со орални хипогликемици.
- Се поставува целната вредност на HbA1c што сакаме да ја постигнеме.
- Се информира пациентот за бенефитот што го носи нормализирањето на крвниот шеќер.

# Намалување на ризикот поврзувано со гликемиската контрола

Сегашните испитувања покажуваат дека постигнување одлична гликемска контрола ( HbA1c од 7%) може да го:

- A. Намали ризикот за морталитет
- B. Намали ризикот за нефатален миокарден инфаркт
- C. Намали ризикот за хоспитализации поврзани со компликации од дијабетесот
- D. Намали ризикот за микроваскуларни компликации
- E. Сите наброени

# Намалување на ризикот поврзувано со гликемиската контрола



*“Секое намалување на HbA<sub>1c</sub> намалува ризик за појава на компликации”*

*UKPDS, Stratton IM, et al. BMJ 2000; 321:405–412.*

## Решение за третман

Заедно со промена на стилот на живот, што е најдобар избор за прв хипогликемичен лек кај овој пациент?

- A. Acarbose
- B. Sitagliptin
- C. Repaglinide
- D. Metformin

## Решение за третман: Добивки асоцирани со монотерапија со Metformin

Во споредба со монотерапија со други орални хипогликемици, добивките од metformin вклучуваат:

- A. Намалувањето на HbA1c за најмалку 1% (до 2%)
- B. Намалување или одржување на телесната тежина
- C. Намалување на нивото на LDL
- D. Намалување на нивото на триглицеридите
- E. Сите наброени

## Решение за третман: Несакани ефекти асоцирани со монотерапија со Metformin

Пациентот прашува за можните несакани ефекти од metformin. Вашиот одговор е дека најважен несакан ефект од metformin е:

- A. Значително добивање во тежина
- B. Непредвидливи епизоди на хипогликемија
- C. Гастроинтестинална нелагодност
- D. Скршеници на колкот
- E. Тешка лактична ацидоза



# Дискусија со пациентот: Донесување информирано решение

Да му помогнете на пациентот да донесе информирано решение за започнување на третманот со metformin, вие:

- A.** Ќе му ги кажете на пациентот доказите за бенефитот и несаканите ефекти од metformin.
- B.** Дискутирајте ги доказите во светлост на личната медицинска анамнеза на пациентот, актуелните лабораториски резултати, и наодите од физикалниот преглед.
- C.** Дискутирајте какво влијание ќе има воведувањето на metformin на животниот стил на пациентот, објаснете му на пациентот како најдобро да се придржува на третманот.
- D.** Дискутирајте за ефектите и несаканите ефекти, вклучете ги личните желби и проценете го индивидуалниот бенефит и ризик пред да се започне со терапијата.
- E.** Сите горе наброени.

# Дискусија со пациентот: Започнување третман

- После разгледување на сите факти, пациентот се согласува:
  - Да ги следи советите за диета
  - Да ги следи препораките за физичка активност
  - Започнува со metformin во доза од 500 mg два пати дневно
  - Да ве контактира ако има несакани ефекти пред да го прекине земањето на лекот

## Следење на пациентот: Неуспешна гликемиска контрола

- После неколку недели, пациентот не пријавил несакани гастроинтестинални ефекти, но неговата гликемија на гладно (мерена дома) не е задоволителна, вие сте му советувале да ја зголеми дозата на metformin на 1000 mg два пати дневно.
- Три месеци подоцна, на неговата контролна посета, неговиот HbA1c е 7.4%.
- Пациентот тврди дека ја почитувал препораката за диета, физичка активност и редовно го пиел лекот, и изгубил околу 3 kg од телесната тежина.

# Дискусија со пациентот: Други опции за третман

Пациентот ви кажува дека слушал дека постојат лекови кои имаат дополнителен бенефит кој може да го намали ризикот за кардиоваскуларни настани повеќе од metformin, и прашува зошто да не му препишете некои од тие лекови? Што ќе му кажете:

- A. За pioglitazon се знае дека има некои позитивни ефекти на липидниот профил (особено во намалување на триглицеридите), има некои докази дека превенира несакани кардиоваскуларни настани, лекот е ефтин.
- B. Metformin го намалува LDL-C, познат ризик фактор за прогресија на атеросклероза.
- C. Има други лекови со докажан кардиоваскуларен бенефит како Empagliflozin и Liraglutide, лековите се поскапи.
- D. Сите горе наброени.

## Клиничко решение: Неуспешна гликемска контрола

Врз основа на овие резултати, како решавате да продолжите?

- A. Не правите ништо, бидејќи HbA1c може и понатаму да се намали со актуелниот режим
- B. Препорачувате премин од metformin на glimepiride
- C. Додавате empagliflozin или liraglutide на metformin
- D. Препорачувате премин од metformin на sitagliptin
- E. Додавате pioglitazon на metformin

## Дискусија со пациентот: Додавање Pioglitazone

- Разговарате со пациентот за можностите на понатамошниот третман.
- После разговорот, со пациентот се договарате дека сакате да постигнете HbA1c под 7% со што ќе го намалите ризикот од микроваскуларни компликации, и да додадете лек кој ќе му го намали кардиоваскуларниот ризик, лекот да е поефтин бидејќи тој ќе мора сам да го плати.
- После дискусијата за сите орални хипогликемици, решавате да додадете 15 mg pioglitazone дневно на постоечкиот metformin од 1000 mg дневно.

## Следење на пациентот: Добивање тежина со Pioglitazone

- Шест недели подоцна, пациентот се враќа во вашата ординација и се жали дека добил околу 1.5 kg на телесна тежина. Нема други поплаки.
- Го прегледувате пациентот и забележувате дека нема отоци на долните екстремитети, само зголемена телесна тежина.
- Нема пораст на југуларниот венски пулс а белодробите е чисто.

# Несакани ефекти асоцирани со Pioglitazone

Најверојатна причина за добивање на телесна тежина е:

- A. Зголемен апетит во тек на третманот со pioglitazone, што води до зголемен калориски внес.
- B. Зголемување на телесните масни депоа, повеќе масти во супкутаните регии како резултат на делувањето на pioglitazon на адипоцитите.
- C. Срцева слабост која тешко се открива на физикален преглед и за што треба детален кардиолошки преглед и функционални тестирања.
- D. Зголемена мускулна маса, особено во проксималната мускулатура, како резултат на growth hormone-like ефект на pioglitazon.
- E. Синергистички ефект помеѓу pioglitazon и metformin кој води до зголемен адипозитет.



## Дискусија со пациентот: Алтернативен комбиниран третман

- Го убедувате пациентот дека добивањето во тежина не е резултат на срцева слабост.
- Му објаснувате дека механизмот на делување на thiazolidinedion може да води до зголемување на масните депоа.
- Сега HbA1c е 6.8%, триглицеридите 1.6 mmol/L, без промени во другите липидни параметри.
- Но и покрај добрите резултати, на пациентот добивањето на тежина му смета на чувството на добросостојба и тој не е задоволен.

# Донесување информирано решение: Опции за третман

Дискутирате со пациентот за понатамошните опции за третман. Кои од следниве информации ги користите да му помогнете да донесе информирано решение?

- A. Објаснете му дека не е важно добивањето во телесната тежина за неговата состојба.
- B. Објаснете дека има групи на лекови кои помагаат во намалување на телесната тежина.
- C. Инсулинската терапија ќе биде решение за неговиот проблем и нема да добива во тежина.
- D. Сите горе наброени.

## Донесување информирано решение: Несакани ефекти

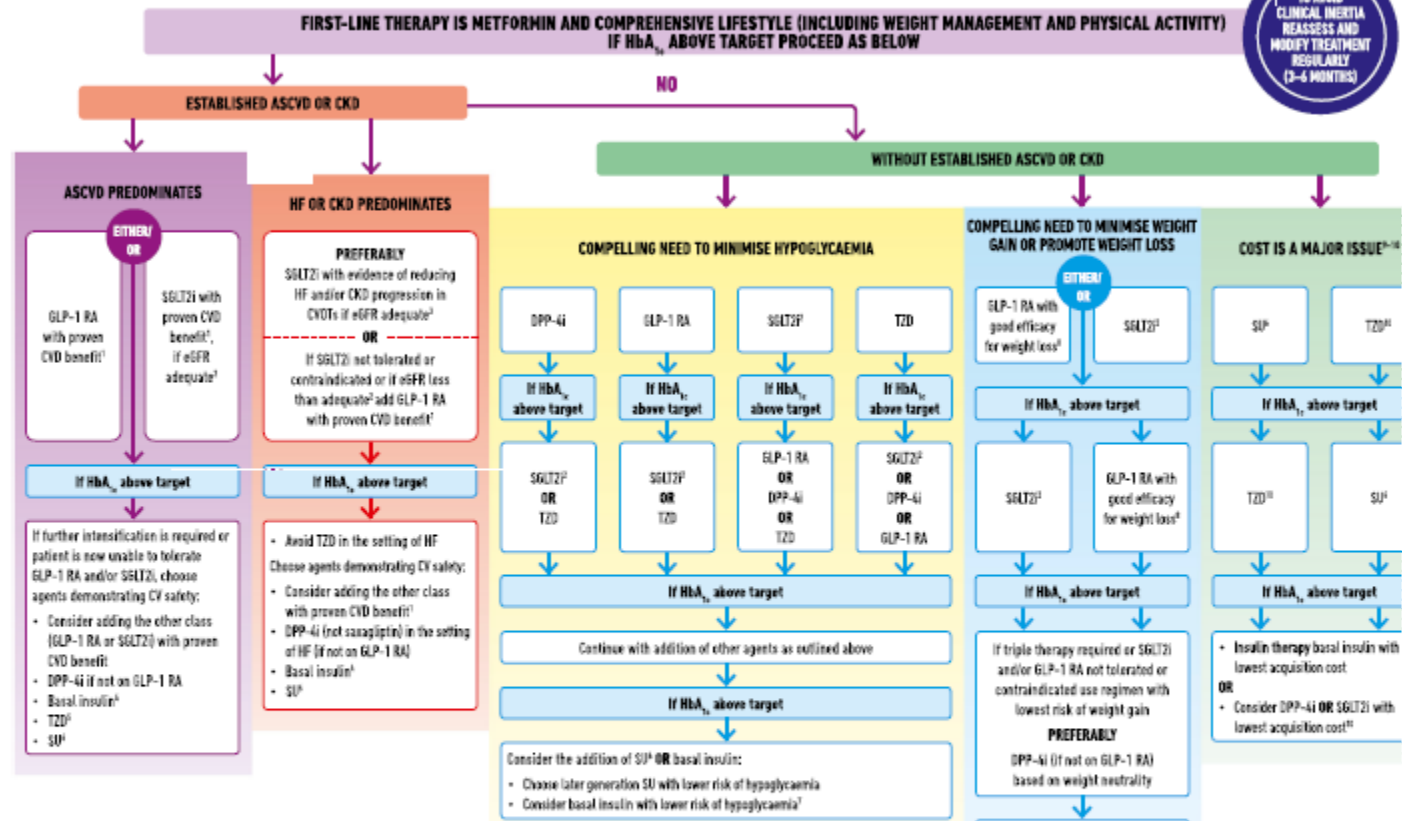
После разговорот, пациентот заклучува дека би сакал да проба комбинација на metformin + empagliflozine. Ќе му објасните дека промената може да ја зголеми можноста за кој несакан ефект?

- A. Фотосензитивен кожен осип
- B. Абнормалности во црнодробната функција
- C. Почести уринарни бактериски и габични инфекции
- D. Хипокалемија

# Заклучок

- После разговорот се одлучувате да препишете комбинација на 2000 mg дневно metformin и 10 mg дневно empagliflozine и закажувате следна визита.
- После 3 месеци ги разгледувате бенефитите и евентуалните несакани ефекти од оваа комбинација на орални хипогликемици.
- Ако пациентот е задоволен со избраната терапија, го советува да продолжи со третманот.
- На секоја следна визита (после 3-4 месеци), треба повторно да го проверите неговиот HbA1c и липидите, да ги прегледате резултатите од домашната самоконтрола, да го прашате за несакани ефекти и да донесете заклучок за ефикасноста на терапијата, односно да заклучите дали се постигнати целите на терапијата што заедно сте ги одредиле.

# GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH



## ESTABLISHED ASCVD OR CKD

### ASCVD PREDOMINATES

EITHER/  
OR

GLP-1 RA  
with proven  
CVD benefit<sup>1</sup>

SGLT2i with  
proven CVD  
benefit<sup>1</sup>,  
if eGFR  
adequate<sup>2</sup>

If HbA<sub>1c</sub> above target

If further intensification is required or patient is now unable to tolerate GLP-1 RA and/or SGLT2i, choose agents demonstrating CV safety:

- Consider adding the other class (GLP-1 RA or SGLT2i) with proven CVD benefit
- DPP-4i if not on GLP-1 RA
- Basal insulin<sup>4</sup>
- TZD<sup>5</sup>
- SU<sup>6</sup>

### HF OR CKD PREDOMINATES

#### PREFERABLY

SGLT2i with evidence of reducing HF and/or CKD progression in CVOTs if eGFR adequate<sup>3</sup>

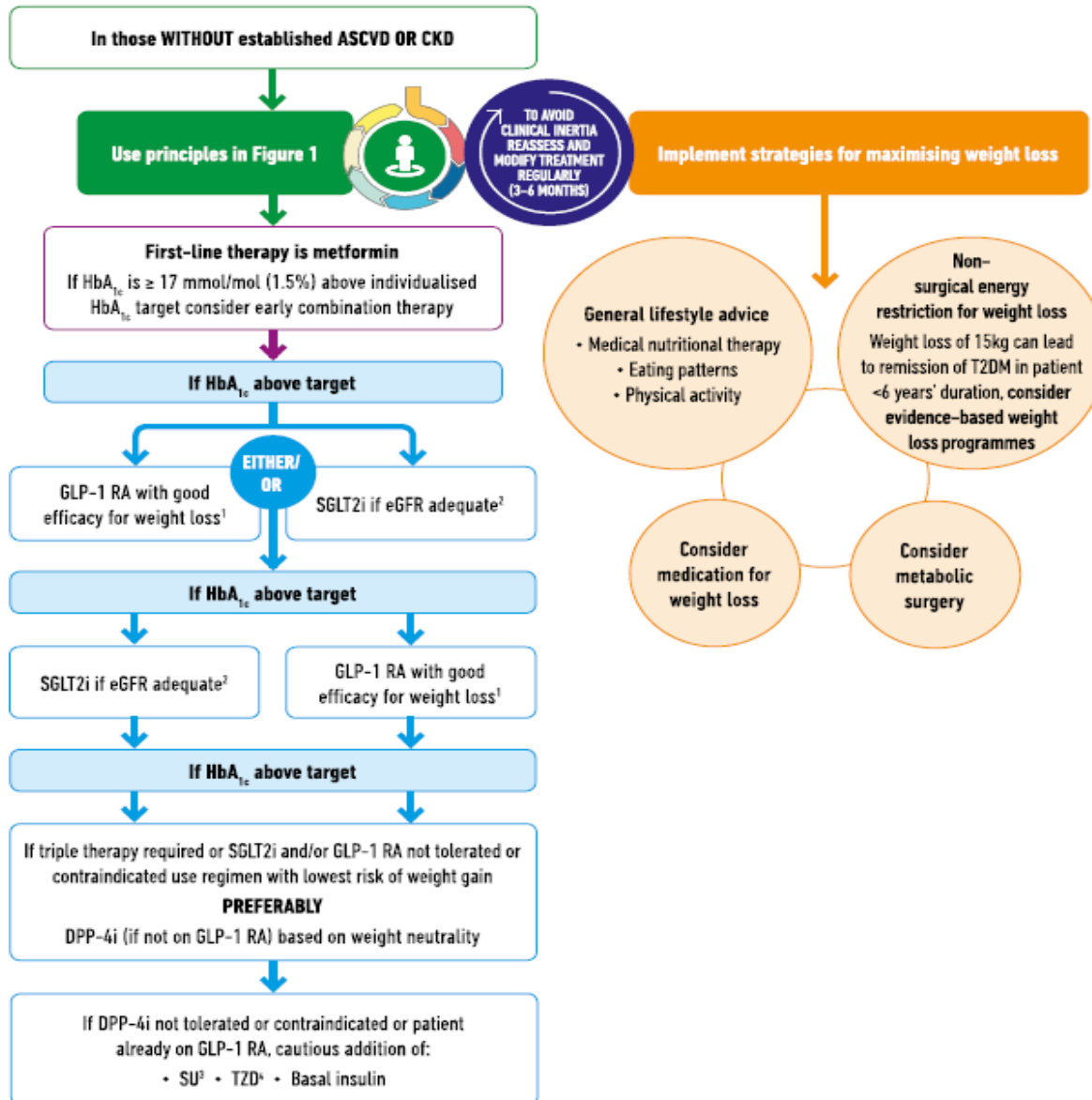
OR

If SGLT2i not tolerated or contraindicated or if eGFR less than adequate<sup>2</sup> add GLP-1 RA with proven CVD benefit<sup>1</sup>

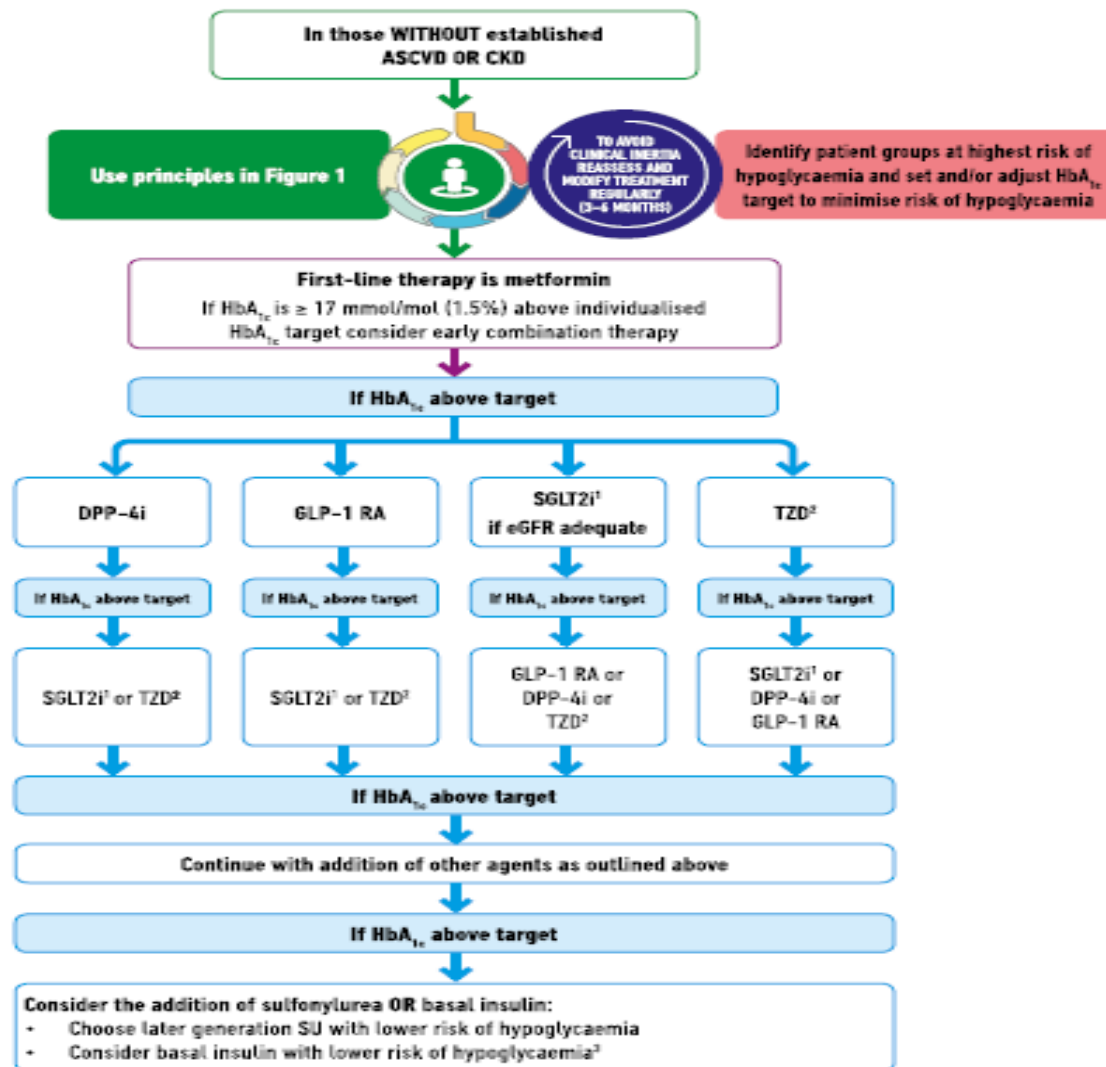
If HbA<sub>1c</sub> above target

- Avoid TZD in the setting of HF
- Choose agents demonstrating CV safety:
- Consider adding the other class with proven CVD benefit<sup>1</sup>
- DPP-4i (not saxagliptin) in the setting of HF (if not on GLP-1 RA)
- Basal insulin<sup>4</sup>
- SU<sup>6</sup>

# CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IF COMPELLING NEED TO MINIMISE WEIGHT GAIN OR PROMOTE WEIGHT LOSS

# CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IF COMPELLING NEED TO MINIMISE HYPOGLYCAEMIA



1. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use

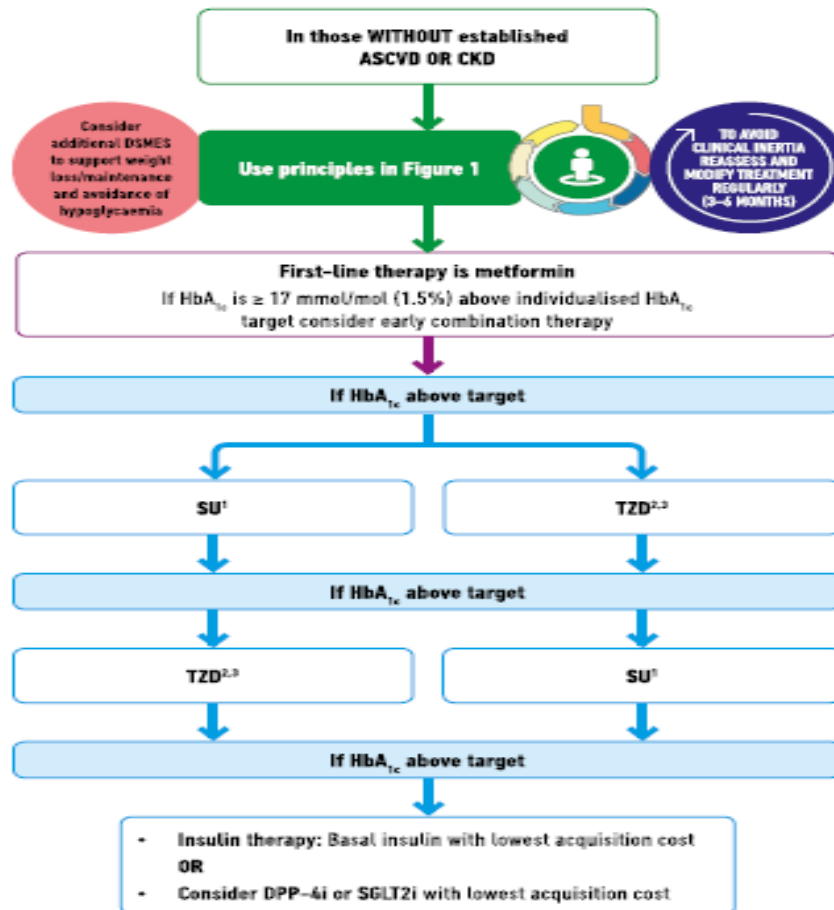
2. Low dose TZDs are better tolerated

3. Degludec / glargine U300 = glargine U100 / detemir = NPH insulin

**Fig. 5** Choosing glucose-lowering medication if compelling need to minimise hypoglycaemia



# CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IF COST IS A MAJOR ISSUE



1. Choose later generation SU to minimise risk of hypoglycaemia
2. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries, TZD relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper
3. Low-dose TZDs are better tolerated

Fig. 6 Choosing glucose-lowering medication if cost is a major issue

EMPA-REG OUTCOME) in 7020 participants with type 2 diabetes and ... ARR was 1.6% and the HR was 0.86 (95% CI 0.74, 0.99;  $p =$

73.2%