

Cesta od EBM ku najnovšej konsenzuálnej správe ADA a EASD: manažment hyperglykémie u pacientov s DM2T, 2018

A way from EBM to the latest consensus report by the ADA and EASD: management of hyperglycaemia in T2DM, 2018

Zbynek Schroner¹, Vladimír Uličiansky²

¹SchronerMed, s.r.o., Košice

²Via medica, s.r.o., Košice

Súhrn

Medicína dôkazov znamená integráciu najlepšieho dostupného externého dôkazu získaného výskumnou činnosťou s klinickou skúsenosťou a hodnotami pacienta. Odporúčania (guidelines) poskytujú relevantné dôkazy na pomoc lekárom pri zvažovaní prospešnosti a rizika určitých diagnostických alebo terapeutických postupov. Môžu byť dôležité pri každodennom klinickom rozhodovaní. Konsenzuálna správa Americkej diabetologickej asociácie (American Diabetes Association – ADA) a Európskej asociácie pre štúdium diabetu (European Association for Study of Diabetes – EASD) 2018 sa zaoberá prístupmi k liečbe hyperglykémie u dospelých s diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Medzi ciele liečby uvádza zníženie komplikácií DM2T a udržanie kvality života v kontexte manažmentu kardiovaskulárneho rizika a prístupu zameraného na pacienta. **Kľúčové posolstvá:** optimalizácia životného štýlu: výber pridaného lieku ku metformínu záleží na preferencii pacienta a na klinických charakteristikách, vrátane prítomnosti kardiovaskulárneho ochorenia, srdcového zlyhávania a chronického ochorenia obličiek. Medzi dôležité faktory pri zvažovaní výberu patrí riziko špecifických nežiaducich účinkov liekov, najmä hypoglykémia a prírastok na hmotnosti, práve tak ako bezpečnosť, znášateľnosť a cena.

Kľúčové slová: konsenzuálna správa ADA/EASD 2018 – medicína dôkazov – odporúčania

Summary

Evidence-based medicine allows the integration of the best available research evidence with clinical expertise and patient values. Guidelines present relevant evidence to help physicians weigh the benefits and risks of a particular diagnostic or therapeutic procedure. They should be essential in everyday clinical decision making. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) (2018) addresses the approaches to management of glycaemia in adults with type 2 diabetes, with the goal of reducing complications and maintaining quality of life in the context of cardiovascular risk management and patient-centred care. **Key messages:** optimisation of lifestyle; the selection of medication added to metformin is based on – patient preference and clinical characteristics, including presence of cardiovascular disease, heart failure and kidney disease. The risk for specific adverse medication effects, particularly hypoglycaemia and weight gain; as well as safety, tolerability, and cost, are also important considerations.

Key words: consensus report ADA EASD 2018 – evidence based medicine (EBM) – guidelines

✉ doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD. | zbynek.schroner@gmail.com

Doručené do redakcie | Received 28. 3. 2019

Prijaté po recenzii | Accepted 6. 5. 2019

Úvod

Diabetológia patrí medzi dynamicky sa vyvíjajúce medicínske odbory. Exponenciálny rast vedeckých poznatkov, zavádzanie novej techniky, požiadavky každodennej praxe zvyšujú neustále nároky na myslenie a rozhodovacie procesy lekára [1].

Zmenil sa vzťah k chorému. Dôraz sa kladie na prístup zameraný na pacienta, definujú sa problémy personalizovanej medicíny. Diabetológ v klinickej praxi sa môže opierať o vlastnú skúsenosť, skúsenosť svojich kolegov, o odbornú literatúru a elektronické informačné zdroje.

Za zlatý štandard sa považuje medicína založená na dôkazoch (Evidence Based Medicine – EBM). V praxi EBM znamená integráciu najlepšieho dostupného externého dôkazu získaného výskumnou činnosťou s klinickou skúsenosťou a hodnotami pacienta [2,3]. V súčasnosti sú už k dispozícii výsledky ukončených veľkých dlhodobých randomizovaných klinických štúdií u pacientov s diabetes mellitus (DM) zameraných na kardiovaskulárne (KV) a renálne príhody. Podrobne sa hodnotia morbiditno-mortalitné dáta [4]. V blízkej budúcnosti sa očakávajú závery ďalších významných štúdií.

Nové pohľady na diabetes prinášajú aj štúdie z reálnej praxe (real world) a analýzy z veľkých databáz zdravotných a komerčných poisťovacích spoločností, či odborných medicínskych organizácií. Diskutuje sa o vzťahu EBM a tzv. wisdom based medicine.

Na základe nových poznatkov sa dynamicky menia názory ohľadom liečby a starostlivosti o diabetického pacienta. Pri tvorbe odporúčaní či algoritmov je dôležitý stupeň medicínskeho poznania v čase ich tvorby, adresát pre ktorého sú vytvorené, zdravotnícky systém a farmakoeconomické hodnotenie. Dôležitý vplyv na rozhodovanie v medicíne majú „regulátori“ – odborníci v rôznych inštitúciách, ako sú Európska lieková agentúra (European Medicine Agency – EMA), Americký úrad pre kontrolu potravín a liečiv (U. S. The Food and Drug Administration – FDA), štátne aj neštátne organizácie ovplyvňujúce liekovú politiku a zdravotné poisťovne. Každá krajina má svoje špecifiká. Nedajú sa ignorovať preskripčné a indikačné obmedzenia, cena liečby, či dostupnosť liekov [3].

Odporúčania (guidelines) poskytujú relevantné dôkazy na pomoc lekárom pri zvažovaní prospešnosti a rizika určitých diagnostických alebo terapeutických postupov. Môžu byť dôležité pri každodennom klinickom rozhodovaní. K významným zmenám došlo v rokoch 2018–2019 v odporúčaníach a algoritmoch národných a medzinárodných odborných spoločností, ako sú Európska asociácia pre štúdium diabetu (European Association for the Study of Diabetes – EASD), Americká diabetologická asociácia (American Diabetes Association – ADA), Americká

asociácia klinických endokrinológov (American Association of Clinical Endocrinologists – AACE/ACE), Kanadská diabetologická asociácia (Diabetes Canada), britská Nice Clinical Guidance, Česká diabetologická spoločnosť (ČDS), Slovenská diabetologická spoločnosť (SDS, máj 2018), stredo európska pracovná skupina (Central and Eastern European Diabetes Expert Group – CEEDEG) [5,6]. Na základe nových poznatkov je možné očakávať aktualizáciu mnohých z týchto odporúčaní.

Veľkú pozornosť na 54. kongrese EASD, ktorý sa konal v Berlíne v dňoch 1.–5. októbra 2018, vzbudila najnovšia konsenzuálna správa EASD/ADA týkajúca sa manažmentu hyperglykémie u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Táto konsenzuálna správa bola aj hneď po ústnej prezentácii publikovaná v oficiálnych časopisoch EASD a ADA – Diabetologia a Diabetes Care [6].

Autori v úvode zdôraznili, že podobne ako v predchádzajúcich konsenzoch z roku 2012 a 2015 [7,8], dôležitý je personalizovaný prístup k liečbe pacienta a jeho aktívne zapojenie do liečby (selfmanagement).

Medzi základné opatrenia nepatrí iba snaha o čo najlepšíu kompenzáciu glykémie, rovnaký dôraz sa kladie aj na liečbu sprievodných ochorení, ako sú arteriálna hypertenzia, dyslipidémia alebo obezita. Význam má aj zanechanie fajčenia. Optimalizácia životného štýlu (diéta, primeraná fyzická aktivita) je základom liečby. Úprava životného štýlu spolu s redukciami telesnej hmotnosti vedie k účinnému a dlhodobému udržaniu optimálnej kompenzácie. Súčasťou starostlivosti o diabetického pacienta by mala byť edukácia o vhodnej fyzickej aktivite a tiež nutričné poradenstvo. Nutričné odporúčania zdôrazňujú snahu o individualizáciu terapeutického prístupu. Optimálna fyzická aktivita by mala kombinovať aeróbne cvičenie (napr. joga, beh, plávanie) so silovým tréningom (napr. v posilovní). Veľký význam má opakovaná edukácia.

Napriek niektorým limitáciám zostáva dlhodobým ukazovateľom glykemickej kompenzácie DM hladina glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c}). Jeho hodnota je stále považovaná za relevantnú u väčšiny pacientov. Dôležitú výnimku predstavujú hemoglobínopatie a stavy vedúce k zmene počtu červených krviniek. HbA_{1c} nie je optimálnym ukazovateľom glykemickej kompenzácie u pacientov s chronickým ochorením obličiek (obzvlášť pri liečbe erythropoetínom) a tiež počas tehotenstva.

V liečbe DM2T by sme sa mali vyhnúť klinickej inercii. K hlavným cieľom starostlivosti o pacientov s DM2T patrí prevencia, ev. zníženie výskytu chronických diabetických komplikácií a udržanie kvality života (optimalizácia životného štýlu), **schéma 1**.

Klinické štúdie ukázali, že zníženie KV-rizika je z dlhodobého hľadiska možné dosiahnuť intenzívnou glykemicou kompenzáciou čo najskôr po stanovení diag-

nózy DM2T. Farmakologická liečba má byť od začiatku účinná, s cieľenou titráciou dávky a s postupným dlhodobým dosiahnutím individuálnych cieľových hladín HbA_{1c}.

Pri výbere antidiabetickej liečby by sme mali zväžiť tieto základné charakteristiky pacienta: životný štýl, prítomné komorbidity, vek, bazálnu hladinu HbA_{1c}, telesná hmotnosť a tiež jeho socio-ekonomický kontext.

Štúdia UKPDS dokázala KV-benefit metformínu u obéznych novo diagnostikovaných pacientov s DM2T. Na zá-

klade výsledkov tejto štúdie je metformín (ak nie sú prítomné jeho kontraindikácie alebo nežiaduce účinky) stále uvádzaný ako liek prvej voľby pri liečbe DM2T aj v tomto konsenze. Prispieva k tomu určite aj jeho bezpečnosť, tolerancia a nízke finančné náklady.

Schéma 2 ukazuje všeobecný prístup manažmentu hyperglykémie pri DM2T.

Voľba antidiabetika v druhej línii po metformíne podľa tejto najnovšej konsenzuálnej správy EASD/ ADA zaznamenala viacero dôležitých zmien. Pri výbere druhého

Schéma 1 | Rozhodovací cyklus manažmentu DM2T zameraný na pacienta. Upravené podľa [6]

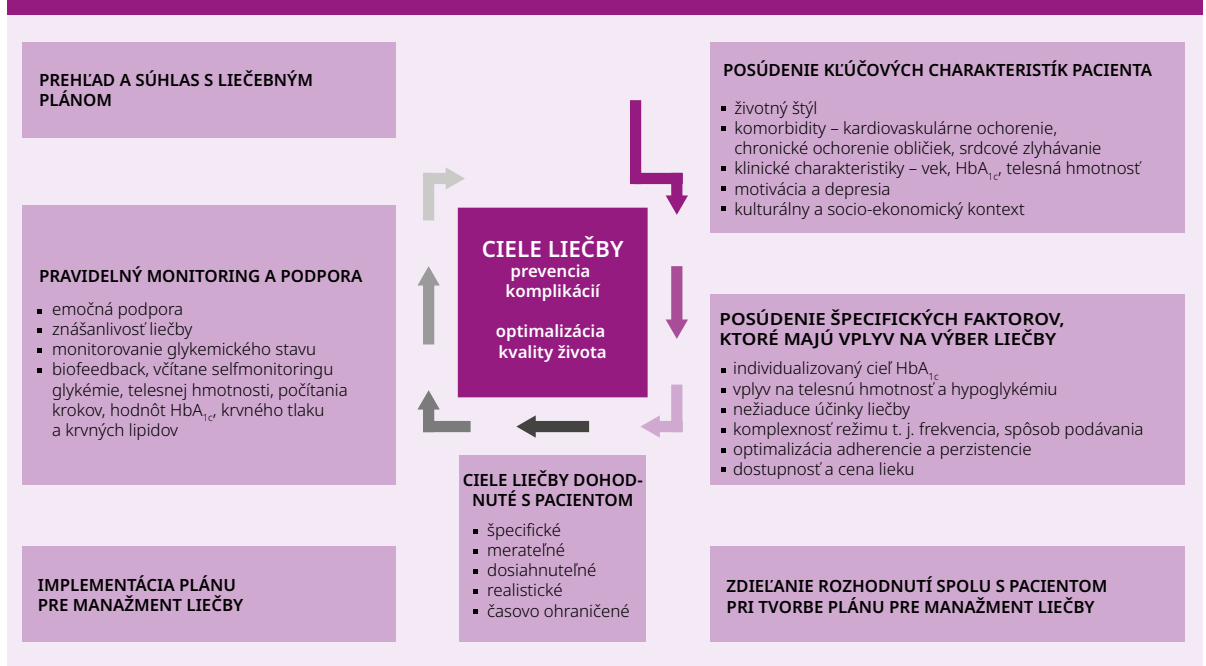
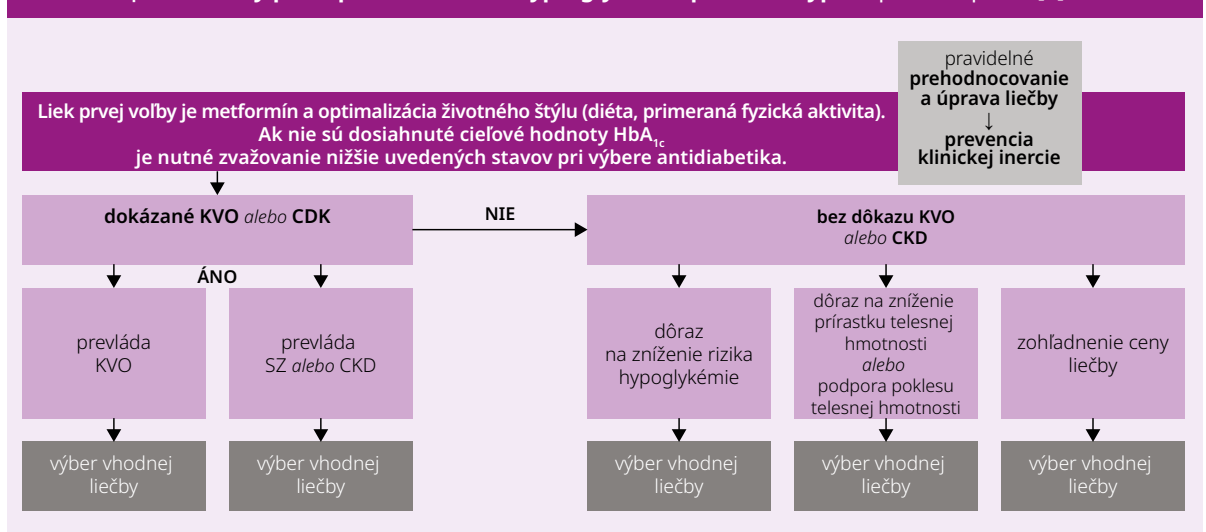


Schéma 2 | Všeobecný princíp manažmentu hyperglykémie pri DM 2. typu. Upravené podľa [6]



lieku do kombinácie s metformínom je nutné zistiť, či pacient má **prítomné KV-postihnutie, chronické ochorenie obličiek alebo srdcové zlyhávanie**.

Ak pacient už má **prítomné nejaké KV-ochorenie**, vtedy sú odporúčané farmaká s dokázaným KV-benefitom, a to zo skupiny inhibítorov spoločného transportéra pre sodík a glukózu (Sodium GLucose coTransporter 2 Inhibitors – SGLT2i) a agonistov receptorov peptidu podobného glukagónu (receptore agonists Glucagon-Like Peptide – GLP1Ra). Liraglutid, predstaviteľ GLP1Ra, v štúdií LEADER znížil riziko KV-úmrtnia o 22 %. Štúdia EMPA-REG OUTCOME zistila KV-benefit a tiež priaznivý vplyv na srdcové zlyhávanie empagliflozínom u pacientov už s prítomným KV-ochorením. Empagliflozín v tejto štúdií znížil riziko KV-úmrtnia o 38 % bez ohľadu na to, aké mali pacienti prítomné KV-ochorenia a akú mali funkciu obličiek. Integrovaná analýza štúdií CANVAS a CANVAS-R s kanagliflozínom pod názvom CANVAS program preukázala KV-benefit kanagliflozínu u pacientov s vysokým KV-rizikom. Správa uvádza mierne silnejší KV-benefit pre empagliflozín v porovnaní s kanagliflozínom. Vychádza z toho, že empagliflozín na rozdiel od kanagliflozínu preukázal signifikantné zníženie KV aj celkovej mortality. Čo sa týka GLP1Ra, KV-benefit je v poradí: liraglutid > semaglutid > exenatid XR. Ďalšie GLP1Ra sa tejto indikácii neodporúčajú buď preto, lebo ešte nie sú prítomné dôkazy zo stále prebiehajúcich klinických štúdií, alebo preto že v KV-štúdiách nepreukázali KV-benefit [6,9]. Pridanie SGLT2i alebo GLP1Ra s preukázaným KV-benefitom zvažujeme aj v prípade, ak má pacient prítomné KV-ochorenie a uspokojivú hladinu HbA_{1c} pri liečbe kombináciou s inými antidiabetikami.

Tieto skupiny farmák (SGLT2i a GLP1Ra) sú odporúčané aj v tom prípade, ak má pacient **renálne postihnutie**. Dôležitá je kontrola renálnych funkcií. Pacientom s DM2T s chronickým ochorením obličiek a s KV-ochorením alebo bez neho sú preferenčne odporúčané SGLT2i, alebo ak sú kontraindikované alebo je nedostatočná odhadovaná glomerulárna filtrácia (Estimated Glomerular Filtration Rate – eGFR) – podľa SPC eGFR < 1 ml/s, odporúčané sú GLP1Ra. Významný nefroprotektívny účinok bol dokázaný u všetkých dostupných SGLT2i.

V prípade, ak má pacient prítomné **srdcové zlyhávanie** alebo je v riziku jeho vzniku, sú preferované SGLT2i. Empagliflozín v štúdií EMPA-REG OUTCOME redukoval riziko hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie o 35 %, kanagliflozín v CANVAS programe znížil toto riziko o 33 %. Účinok empagliflozínu na srdcové zlyhávanie bol konzistentný u pacientov s KVO aj bez neho [10]. Pri potrebe ďalšej intenzifikácie liečby u pacientov so srdcovým zlyhávaním, ktorí neužívajú GLP1Ra, pridáme do kombinačnej liečby DPP4 inhibítory (s vý-

nimkou saxagliptínu, ktorý je u pacientov so srdcovým zlyhávaním kontraindikovaný). Pacientom so srdcovým zlyhávaním tiež nepodávame tiazolidíndióny. Podobne ako u pacientov, u ktorých prevažujú aterosklerotické KV-komplikácie, tiež u pacientov so srdcovým zlyhávaním alebo chronickým ochorením obličiek, zvažujeme prídanie SGLT2i alebo GLP1Ra aj v prípadoch, ak je uspokojivá hladina HbA_{1c}.

Ak pacient **nemá KVO a prioritou v liečbe je redukcia hmotnosti**, máme voliť také lieky, ktoré vedú k redukcii hmotnosti. To sú hlavne SGLT2i a GLP1Ra. Obe tieto skupiny farmák redukujú nielen viscerálne, ale aj subkutánne tukové tkanivo. Najviac preukázali efekt na redukcii telesnej hmotnosti majú predstavitelia GLP1Ra v tomto poradí: semaglutid > liraglutid > dulaglutid > exenatid > lixisenatid. DPP4 inhibítory sú v tomto smere neutrálne, liečba tiazolidíndiónmi (TZD) a derivátmi sulfonylurey (SU) vedie k nárastu telesnej hmotnosti. Bariatrická operácia je metódou voľby u pacientov s DM2T a obezitou 3. stupňa (BMI > 40 kg/m²), prípadne obezitou 2. stupňa (BMI 35,0–39,9 kg/m²), u ktorých boli všetky konzervatívne možnosti vrátane farmakoterapie vyčerpané a zároveň vzhľadom k progresii sprievodných ochorení sa zhoršuje kvalita života. Po bariatrických operáciách dochádza väčšinou k zníženiu glykémie a následne k redukcii počtu podávaných antidiabetík a tiež k redukcii ich dávok.

Ak je základným problémom v liečbe **riziko hypoglykémie**, treba preferovať antidiabetiká s nízkym rizikom hypoglykémie, medzi ktoré okrem SGLT2i a GLP1Ra patria aj DPP4 inhibítory a tiazolidíndióny (glitazóny). Výskyt hypoglykémie môže znížiť adhérenciu pacienta k liečbe a tiež jeho motiváciu.

V najnovšom odporúčaní EASD/ADA je spomenutá aj **otázka ceny liečby**. Ak túto musíme primárne zohľadniť pri výbere liečby, v tom prípade sú odporúčané preparáty zo skupiny derivátov sulfonylurey alebo glitazónov. V štúdií ADVANCE derivát SU (gliklazid MR) bol prínosný ako súčasť intenzívnej liečby DM2T v prevencii všetkých diabetických komplikácií pri dosiahnutí HbA_{1c} < 6,5 % DCCT. Štúdia PROactive dokázala, že u vysokorizikových pacientoch s DM2T tiazolidíndión (pioglitazón) bol superiórny voči placebo v hlavnom sekundárnom KV-výsledku (nefatálny infarkt myokardu – IM, nefatálna cievna mozgová príhoda – CMP, celková mortalita), ale nie v primárnom koncovom ukazovateli (nefatálny IM, CMP, celková mortalita, akútny koronárny syndróm, intervencie na koronárnych alebo končatinových tepnách a amputácie nad členkom).

Novinkou v tejto konsenzuálnej správe je to, že ako **prvá injekčná liečba je preferované použitie GLP1Ra pred inzulínom**.

Ako **iniciálny inzulínový režim** je odporúčané použitie bazálneho inzulínu. Štúdie ORIGIN a DEVOTE preukázali KV-bezpečnosť bazálnych inzulínových analógov glarín a degludec. Ak má pacient v liečbe SU-derivát, je vhodné ho vysadiť, alebo znížiť jeho dávku o 50 %, ak iniciujeme liečbu bazálnym inzulínom. Ak začíname liečbu prandiálnym alebo premixovaným inzulínom, tiež je vhodné vysadiť liečbu SU-derivátom. Kombinácia TZD s inzulínom nie je odporúčaná, podobne nie je vhodná kombinácia GLP1Ra s DPP4 inhibítormi.

Záver

Výber antidiabetika v kombináčnej liečbe s metformínom vychádza podľa najnovšej konsenzuálnej správy EASD/ADA zo sprievodných ochorení a preferencií pacienta. Pri voľbe antidiabetika zohľadňujeme prítomnosť aterosklerotického KVO, srdcového zlyhávania a chronického obličkového ochorenia. Pokiaľ je pacient bez KV-komplikácií srdcového zlyhávania a chronického obličkového ochorenia, zhodnotíme, či je cieľom predovšetkým znížiť telesnú hmotnosť, eliminovať výskyt hypoglykémii, či je problémom skutočná finančná nedostupnosť drahšej liečby.

Literatúra

1. Uličiansky V, Lazúr I. Rozhodovací algoritmus v klinickej praxi. Vnútorý dialóg lekára. Vnitř Lék 1985; 31(4): 391–397.
2. Rawlins M. Therapeutics, evidence and decision-making. CRC Press (Hodder Arnold): London 2011. ISBN 13–978–1–85315947–3.
3. Uličiansky V. Liečba diabetes mellitus v zrelom veku. In: Uličiansky V, Schroner Z, Galajda et al. Diabetes mellitus v zrelom veku. Quick Print: Martin 2013: 16–92. ISBN 978–80–971417–1–4.
4. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC et al. Cardiovascular Outcomes Trials in Type 2 Diabetes: Where Do We Go From Here? Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. Diabetes Care 2018; 41(1):14–31. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci17-0057>>.
5. Martinka M, Uličiansky BV, Mokáň M et al. Konsenzuálne terapeutické odporúčanie Slovenskej diabetologickej spoločnosti pre diabetes mellitus 2. typu (2018). [A consensual therapeutic recommendation for type 2 diabetes mellitus by the Slovak Diabetes Society (2018)]. Forum Diab 2018; 7(1): 47–68.
6. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2018; 41(12): 2669–2701. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci18-0033>>.
7. Inzuchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2012; 35(6): 1364–1379. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dc12-0413>>.
8. Inzuchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015; 38(1): 140–149. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-2441>>.
9. Haluzík M, Schroner Z. Liečba založená na účinku inkretínov a kardiovaskulárne riziko. In: Schroner Z, Haluzík M, Mráz M et al. Antidiabetiká a kardiovaskulárne riziko. Typopress: Košice-Myslava 2017: 97- 116 .ISBN 978–80–8129–073–2.
10. Patorno E, Pawar A, Franklin J et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care: A first analysis from the empagliflozin comparative effectiveness and safety (EMPRISE) study. AHA 2018. Circulation 2018; 138(Suppl 1): A14741 (poster 1112).