ЦЕНТАР ЗА СЕМЕЈНА МЕДИЦИНА
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ СКОПЈЕ

СОВРЕМЕНА ФАРМАКОЛОШКА ТЕРАПИЈА НА ДИЈАБЕТЕСОТ

октомври, 2021 година

СОДРЖИНА

I. ГРУПИ НА АНТИДИЈАБЕТИЧНИ ЛЕКОВИ 3
1. Бигваниди 3
2. Сулфонилуреа (СУ, SU) 3
3. Меглинитиди – Глиниди 4
4. Тиазолидиндиони (ТЗД, TZD) – Глитазони 5
5. α- гликозидаза инхибитори 5
6. DPP-4 - инхибитори 6
7. SGLT2 инхибитори 7
8. GLP-1 рецептор агонисти (GLP-1 RA) 8
9. Инсулин 9
II. АЛГОРИТМИ ЗА ТЕРАПИЈА НА ДИЈАБЕТЕС ТИП 2 13
III. КОМБИНИРАЊЕ НА АНТИДИЈАБЕТИЧНИТЕ ЛЕКОВИ 19
IV. ЕФИКАСНОСТ И БЕЗБЕДНОСТ НА АНТИДИЈАБЕТИЧНИТЕ ЛЕКОВИ 22
V. ПРЕПОРАКИ ЗА ДОЗИРАЊЕ НА ДОСТАПНИТЕ АНТИДИЈАБЕТИЧНИ ЛЕКОВИ ОД ПОНОВАТА ГЕНЕРАЦИЈА ВО МАКЕДОНИЈА 26
VI. РЕФЕРЕНЦИ 27

I. ГРУПИ НА АНТИДИЈАБЕТИЧНИ ЛЕКОВИ

1. Бигваниди

Инхибитори на хепаталната глукозна продукција - *Метформин*, најпознат и најчесто употребуван лек за третман на дијабетес тип 2 и прва линија на избор за фармаколошки третман на ДМ 2, освен доколку не постои контраиндикација за тоа (ренална инсуфициенција). Овој лек спаѓа во групата на таканаречени ***инсулин сензитајзери***, кои ја зголемуваат инсулинската сензитивност (ја намалуваат инсулинската резистенција). Не предизвикува пораст на телесната тежина. Не предизвикува хипогликемија. Најчести несакани ефекти од употребата на метформин се гастроинтенстинални тегоби. Битно е да се напомене дека долготрајната употреба на метформин може да биде асоцирана со дефицит на витамин B12 и периодична проверка на B12 треба да се земе предвид кај овие пациенти, особено кај оние со анемија и периферна невропатија. Може да се комбинира со други антидијабетични и инјектибични лекови. Постојат и фиксни комбинации на метформин со други орални антидијабетични лекови (видете дел III- комбинирање на антидијабетичните лекови). Максимална дневна доза е до 2,5 gr.

Во табелата подолу се прикажани регистрирани препарати на метформин во Македонија и информации околу достапноста[1].

Класа на лек	Генеричко име на лек	Заштитено име на регистрирани лекови во МК	Фармац. форма	Достап-ност во МК	На позитивна листа во МК
Бигваниди	Metformin	ALKAFORMIN	таблета	не	да
		GLUCOPHAGE	таблета	да	да
		GLUFORMIN	таблета	да	да
		MATOFIN SANOVEL	таблета	не	да
		MEGLUCON	таблета	не	да
		METFORMIN	таблета	да	да
		METFORMIN ALKALOID	таблета	да	да
		SIOFOR	таблета	да	да

2. Сулфонилуреа (СУ, SU)

Глибенкламид (Глубурид), Глимепирид, Глипизид, Гликлазид **-** лекови кои дејствуваат преку стимулација на ендогената инсулинска секреција, таканаречени ***секретагози***. Имаат висока ефикасност во намалување на гликемијата и ризик од предизвикување на хипогликемија и пораст на телесната тежина. Може да се даваат во комбинација со други орални антидијабетични лекови, освен со глиниди, а се даваат и со инсулин со препорака да се редуцира дозата за 50%. Постојат фиксни комбинации со други антидијабетични лекови (видете дел III- комбинирање на антидијабетичните лекови).

Во табелата подолу се прикажани регистрирани препарати на сулфонилуреа во Македонија и информации околу достапноста[1].

Класа на лек	Генеричко име на лек	Заштитено име на регистрирани лекови во МК	Фармац. форма	Достап-ност во МК	На позитивна листа во МК
Сулфонил-уреа	Glibenclamide/ glyburide	GLIBEDAL, GLIBENKLAMID	таблета	да	да
	Glipizide	нема регистриран лек во МК	таблета	не	не
	Gliclazide	GLICLADA, GLICA	таблета	да	не
	Glimepiride	AMARYL, MEGLIMID	таблета	да	не

3. Меглинитиди – Глиниди

Краткоделувачки деривати на фенилаланин - *Репаглинид, Нателинид* – ***секретагози***, прандијални регулатори, се даваат пред оброк и се особено погодни за пациенти со високи постпрандијални гликемии. Вообичаено се комбинираат со сензитајзери, а не се препорачува употреба со друг секретагог. При нивна употреба постои ризик од хипогликемија и зголемување на телесната тежина. Постојат фиксни комбинации со метформин. ((видете дел III- комбинирање на антидијабетичните лекови).

Во табелата подолу се прикажани регистрирани препарати на глиниди во Македонија и информации околу достапноста[1].

Класа на лек	Генеричко име на лек	Заштитено име на регистрирани лекови во МК	Фармац. форма	Достап-ност во МК	На позитивна листа во МК
Меглини-тиди (Глиниди)	Repaglinide	NOVONORM	таблета	да	да
		REPAGLINIDE Alkaloid	таблета	да	да
		REPAGLINID PharmaS	таблета	да	да
		REPAGLINID TEVA	таблета	да	да
		REODON	таблета	да	да
		ENYGLID	таблета	да	да
	Nateglinide	нема регистриран лек во МК	таблета	не	не

4. Тиазолидиндиони (ТЗД, TZD) – Глитазони

Пиоглитазон, Росиглитазон. Спаѓаат во групата на ***инсулински сензитајзери***. Делуваат преку активација на нуклеарниот рецептор пероксизом пролифератор активиран рецептор гама (peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR gamma), со што се индуцираат промени во липидниот и гликозниот метаболизам и енергетскиот баланс и се намалува инсулинската резистенција предоминантно во адипозното ткиво, но и во мускулите и хепарот. Росиглитазонот станува озлогласен по објавувањето на мета-анализа во New England Journal of Medicine во 2007 која ја асоцира употребата на лекот со зголемен ризик од миокарден инфаркт[2] после што Европската агенција за лекови (EMA) ја забранува неговата употреба во Европа. Американската агенција за храна и лекови (FDA) не го повлекува лекот од употреба во САД, иако воведува посебни мерки за претпазливост и пропишување на лекот само од страна на овластен лекар. Во ноември 2013, FDA ги повлекува ограничувањата после ревизија на резултатите од клиничката студија RECORD (шест-годишна, отворена, рандомизирана клиничка студија), во која не се докажува асоцијација на употребата на лекот со ризик од инфаркт.[3] Посебни мерки на претпазливост се потребни при употреба на пиоглитазон (и росиглитазон) кај пациенти со срцева слабост. Прават задршка на течности и можат да влијаат на зголемување на телесната тежина. Се комбинираат со други ОАД и инсулин. Постојат и и фиксни комбинации со други антидијабетични лекови (видете дел III- комбинирање на антидијабетичните лекови).

Во табелата подолу се прикажани регистрирани препарати на тиазолидиндиони во Македонија и информации околу достапноста[1].

Класа на лек	Генеричко име на лек	Заштитено име на регистрирани лекови во МК	Фармац. форма	Достап-ност во МК	На позитивна листа во МК
Тиазолидин-диони (TZD)	Pioglitazone	PIOGLITAZON PLIVA	таблета	да	не
	Rosiglitazone	нема регистриран лек во МК	таблета	не	не

5. α- гликозидаза инхибитори

Guar Gum, Акарбоза - антидијабетично средство со локално дејство во ГИТ. Ја намалува гликемијата преку намалена реапсорпција на јаглехидратите од храната. Има доста лимитиран потенцијал за намалување на гликемијата (до 0.5%). Може да се даде во случаи кои од одредени причини пациентот не може да прима други ОАД. Во Македонија нема регистрирани препарати на овие лекови.

6. DPP-4 - инхибитори

Ситаглиптин, Вилдаглиптин, Саксаглиптин, Линаглиптин, Алоглиптин **-** една од подгрупите во групата на таканаречената ***инкретинска терапија***. Дејствуваат на принцип на инхибиција на ензимот DPP-4 (Dipeptidyl peptidase-4) кој предизвикува деградација на природниот, ендоген GLP-1 (Glucagon Like Peptid) инкретински хормон во цревата. Со инхибицијата на овој ензим се овозможува продолжено дејство на ендогениот GLP-1 хормон, што инаку е многу краткотрајно. Ефектот на GLP-1 хормонот со стимулација на ендогената секреција на инсулин на глукозно зависен начин е познат како инкретински ефект. Ова практично значи дека дејството се изразува само при орален внес на гликоза, односно кога пациентот внесува храна со јаглехидрати. Оттаму и нискиот ризик за хипогликемија. Ефектот на DPP-4 – инхибиторите на телесната тежина е неутрален. Се комбинираат со други ОАД и инсулин. Постојат фиксни комбинации со други антидијабетични лекови (видете дел III- комбинирање на антидијабетичните лекови).

Во табелата подолу се прикажани регистрирани препарати на DPP-4 - инхибитори во Македонија и информации околу достапноста[1].

Класа на лек	Генеричко име на лек	Заштитено име на регистрирани лекови во МК	Фармац. форма	Достап-ност во МК	На позитивна листа во МК
DPP-4 инхибитори	**Sitagliptin**	**JANUVIA,** SITAGLIPTIN PLIVA	таблета	да	програма
	Vildagliptin	**AGNIS,** VIGLUCON	таблета	да	не
	Saxagliptin	нема регистриран лек во МК	таблета	не	не
	Linagliptin	нема регистриран лек во МК	таблета	не	не
	Alogliptin	нема регистриран лек во МК	таблета	не	не

За препораки за дозирање на лековите достапни во Македонија погледнете го делот V.

7. SGLT2 инхибитори

Канаглифозин, Дапаглифозин, Емпаглифозин, Ертуглифлозин, Сотаглифлозин **-** Понова генерација на лекови кои дејствуваат на ниво на проксимален тубул во бубрезите преку инхибиција на SGLT2 (Sodium-glucose-co-transporter 2). SGLT2 протеините се присутни во проксималните тубули на бубрезите и овие транспортери се одговорни за околу 90% од реапсорпцијата на гликозата. Со нивна инхибиција се овозможува наместо да се реапсорбира гликозата да се фасилитира нејзината екскреција преку урината, односно да се предизвика гликозурија и на таков начин вишокот на гликоза да се исфрли. Покажан е одреден поволен ефект врз намалување на телесната тежина и низок ризик од хипогликемија. Заради гликозуричниот ефект со нивна употреба има зголемен ризик од генитоуринарни инфекции. Во последниве десетина и повеќе години после ситуацијата со росиглитазонот регулаторните агенции за лекови бараат сите нови антидијабетични лекови да се испитаат за кардиоваскуларна безбедност. Оваа група на лекови не само што покажа кардиоваскуларна безбедност туку покажа и бенефит во редукција на кардиоваскуларни настани, односно кардиопротективен бенефит поради што се една од двете преферирани опции кај лица со етаблирана кардиоваскуларна болест или висок кардиоваскуларен ризик (видете дел II – алгоритми). Постојат фиксни комбинации со други антидијабетични лекови (видете дел III- комбинирање на антидијабетичните лекови).

Во табелата подолу се прикажани регистрирани препарати на SGLT2 - инхибитори во Македонија и информации околу достапноста[1].

Класа на лек	Генеричко име на лек	Заштитено име на регистрирани лекови во МК	Фармац. форма	Достап-ност во МК	На позитивна листа во МК
SGLT2 инхибитори	Canagliflozin	нема регистриран лек во МК	таблета	не	не
	Dapagliflozin	нема регистриран лек во МК	таблета	не	не
	Empagliflozin	**JARDIANCE**	таблета	да	програма
	Etrugliflozin	нема регистриран лек во МК	таблета	не	не
	Sotagliflozin	нема регистриран лек во МК	таблета	не	не

За препораки за дозирање на лековите достапни во Македонија погледнете го делот V.

8. GLP-1 рецептор агонисти (GLP-1 RA)

Ексенатид, Лираглутид, Ликсисенатид, Семаглутид, Дулаглутид. Спаѓаат во тнр. ***инкретинска терапија***. GLP-1 рецептор агонистите претставуваат егзогено внесена супституција за природниот GLP-1 хормон, чиј полуживот заради дејството на ензимот DPP-4 е исклучително краток (до 2 мин.). Тие предизвикуваат глукознозависна стимулација на ендогената инсулинска секреција, но освен на панкреасот имаат и многу други поволни дејства, како на пример редукција на апетитот, намалување на систолниот крвен притисок, намалување на липидите и др. Покрај ефикасноста во постигнување на добра гликемиска регулација, немаат ризик од хипогликемиии и имаат позитивен ефект во намалување на телесната тежина. Најчест несакан ефект се гастроинтестинални тегоби, кои обично се од минлив карактер. Дел од овие лекови имаат демонстрирано кардиопротективен бенефит, такви се лираглутид, семаглутид и дулаглутид. И тие се една од двете преферирани опции кај лица со етаблирана кардиоваскуларна болест или висок кардиоваскуларен ризик (видете дел II – алгоритми). Најголемиот дел од овие лекови се инјектибилни, во форма на пенкала за супкутана апликација. Некои се употребуваат два пати дневно како ексенатид, некои еднаш дневно како лираглутид и ликсисенатид, а постојат и такви кои се аплицираат само еднаш неделно, како што се ексенатид со продолжено дејство, семаглутид и дулаглутид. Постои и таблетарна форма на семаглутид кој е засега единствен орален GLP-1 рецептор агонист и се зема еднаш дневно наутро на гладно. Може да се комбинираат со други ОАД, посебно со метформин, но исто така и со инсулин. Постојат фиксни комбинации на GLP-1 и базален инсулин (видете дел III- комбинирање на антидијабетичните лекови).

Во табелата подолу се прикажани регистрирани препарати на GLP-1 RA во Македонија и информации околу достапноста[1].

Класа на лек	**Генеричко име на лек**	**Заштитено име на регистрирани лекови во МК**	**Фармац. форма**	**Достап-ност во МК**	**На позитивна листа во МК**
GLP-1 рецептор агонисти	Exenatide	нема регистриран лек во МК	инј. пенк.	не	не
	Exenatide со продолж. дејство	нема регистриран лек во МК	инј. пенк.	не	не
	Liraglutide	**VICTOZA**	инј. пенк.	не	не
	Lixisenatide	**LYXUMIA**	инј. пенк.	да	програма
	Semaglutide (инјектибилен)	**OZEMPIC**	инј. пенк.	да	програма
	Semaglutide (орален)	**RYBELSUS**	таблета	не	не
	Dulaglutide	нема регистриран лек во МК	инј. пенк.	не	не

За препораки за дозирање на лековите достапни во Македонија погледнете го делот V.

9. Инсулин

Најстар и најпотентен лек за лекување на дијабетес кај пациенти со значително намалена или отсутна ендогена инсулинска секреција. За лица со дијабетес тип 1 инсулинот сега за сега претставува единствена терапевтска можност. Се произведува со рекомбинантна технологија од човечки (хуман) инсулин.

Постојат постара генерација на ***хумани инсулини*** и понова генерација на ***инсулински аналози*** коишто имаат подобрени својства (продолжување или скратување на дејството, намалување на ризикот од хипогликемии, намалување на ризикот од пораст на телесната тежина, подобра гликорегулација, особено постпрандијална) благодарение на промената на составот (замена на една аминокиселина со друга, ацилирање и др.).

Според дејството инсулините се делат на:

- **брзо**дејствувачки (и **ултрабрзо**дејствувачки) – почнуваат да делуваат 5-30 минути по инјектирање, врвот на дејството го достигнуваат од 0,5-4 часа и вкупното времетраење на дејството е од 3 до 8 часа.
- **среднодејствувачки** - почнуваат да делуваат 1-3 часа по инјектирање, врвот на дејството го достигнуваат од 3-8 часа и вкупното времетраење на дејството е од 12-16 часа, и
- **долго**дејствувачки (и **ултрадолго**дејствувачки) - почнуваат да делуваат од 30 минути до 4 часа по инјектирање, врвот на дејството е минимален или го нема (рамен профил на дејство) и вкупното времетраење на дејството е од 20 до повеќе од 42 часа.

Постојат и фиксни комбинации на среднодејствувачки со брзодејствувачки инсулин, таканаречени **премиксни или бифазни инсулини**. Овие инсулини во својот состав го содржат истиот вид на инсулин - брзодејствувачки, при што едната компонента од овој инсулин се протаминизира со цел да се добие продолжено дејство (среднодејствувачки инсулин). Сооднос на брзата и среднодејствувачката компонента може да биде различен (25%/75%, 30%/70%, 50%/50%, 70%/30%).
Среднодејствувачките и долгодејствувачките (и ултрадолгодејствувачките) инсулини се користат како **базални инсулини**, кои имаат за цел да ги покријат основните, базални потреби на метаболизмот за гликорегулација, додека брзодејствувачките (и ултрабрзодејствувачките) инсулини се користат како **болус (прандијални) инсулини** за покривање на скоковите на гликемијата при внесување на оброк.
Усовршувањето кај базалните инсулини оди во контекст на продолжување на нивното дејство, со цел да овозможи подолготрајно покривање на базалните потреби, помала варијабилност, а со тоа и ризик од хипогликемии, помалку инјектирања и поголем комфор кај пациентот. Во поново време произведени се инсулини со ултрадолго дејство подолго од 42 часа (инсулин деглудек).
Кај болус инсулините усовршувањето оди во обратна насока кон скратување на дејството со што побрз почеток и пократко дејство исклучиво за покривање на периодот на зголемена гликемија по оброк со цел што поголемо приближување до физиолошкиот профил на дејство на инсулинот, минимизирање на можноста за преклопување на дејството со базалниот инсулин и ризикот од хипогликемии.

За пациенти со дијабетес мелитус тип 2 вообичаено се започнува со терапија со базален инсулин во една дневна доза (обично навечер пред спиење) или евентуално две дози, освен доколку иницијацијата не е навремена, па пациентот има висока стартна гликемија (над 9%), кога не се очекува дека базалниот инсулин може да ги покрие потребите на организмот. Во таков случај потребно е да се воведе и болус доза или да се користи фиксната комбинација (премиксен инсулин.) Со оглед на прогресивната природа на дијабетесот со тек на времето кај пациентите иницирани на базален инсулин истиот може да стане недоволен, па во тој случај се прави интензификација со воведување на болус инсулин во една, две, три или повеќе дози, со цел да ги покрие гликемиите за време на оброк (**интензивирана терапија, базал-болус режим**) или пак се преоѓа на премиксен инсулин (**премиксен режим**).
Кај лицата со дијабетес тип 1 вообичаено се користи интензивирана терапија (базал-болус режим) или доколку овој режим претставува прекомплексен за пациентот се користи премиксен инсулин.

Во најново време пуштена е во промет фиксна комбинација на базален и болус инсулин во едно инсулинско пенкало. (инсулин деглудек+инсулин аспарт).
Освен тоа, како што веќе погоре е споменато постои и фиксна комбинација на инсулин и GLP-1 RA (инсулин деглудек+лираглутид, инсулин гларгин +ликсисенатид).

Администрацијата на инсулинот најчесто е супкутана. Инсулинот може да се инјектира со помош на шприц или инсулинско пенкало (претходно наполнето или трајно за употреба со инсулински патрон). Постојат и современи уреди - инсулински пумпи кои користат брзодејствувачки или ултрабзродејствувачки инсулин со континуирано ослободување кој ја имитира функцијата на базален инсулин и дополнително на тоа при оброк се пушта соодветна болус доза прилагодена на оброкот.
Брзодејствувачките и ултрабзродејствувачките инсулини може да се инјектираат и интравенски во хоспитални услови за третман на изразени хипергликемии.

Инсулинот се дозира според kg/телесна тежина и е изразен во единици. Најчеста јачина е 100 единици/ml. Практично не постои лимит во дозирањето на инсулинот. Кај некои пациенти потребни се големи дози за постигнување на оптимална гликорегулација. Од таа причина производителите на инсулин во последниот период произведуваат инсулини со поголема јачина (200 или 300 единици на ml), со што на пациентите им се овозможува да примат поголема доза во помал волумен на течност.
Во поново време во употреба е пуштен и инхалаторен хуман инсулин кој се користи како болус инсулин, но не се користи масовно заради несигурност околу титрација на дозата.

Во табелите подолу се прикажани регистрирани препарати на хумани инсулини и на инсулински аналози во Македонија и информации околу достапноста[1].

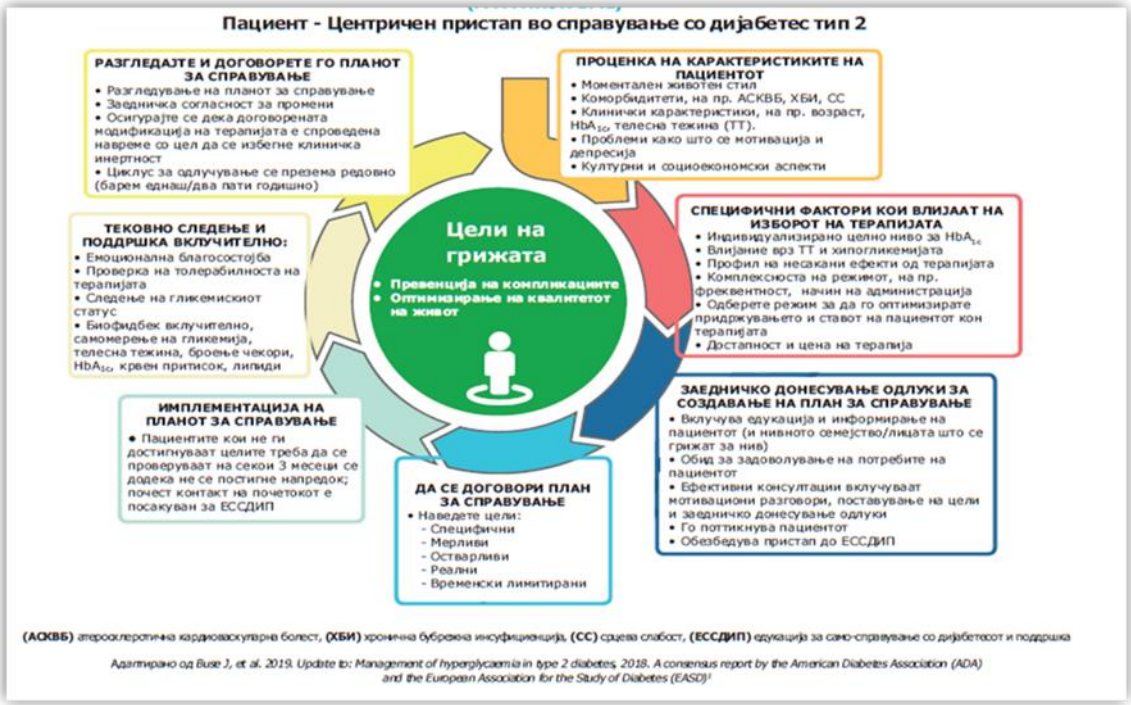
Класа на лек	Генеричко име на лек	Заштитено име на регистрирани лекови во МК	Фармац. форма	Достап-ност во МК	На позитив-на листа во МК
ХУМАНИ ИНСУЛИНИ	**Брзо- дејствувачки**				
	Human Regular (кристален) 100 U	INSUMAN RAPID, HUMULIN R	инј. пенк.	да	да
	Human Regular (кристален) 500 U	нема регистриран лек во МК	инјекција	не	не
	Средно- дејствувачки				
	Human NPH	INSUMAN BASAL, INSULATARD, HUMULIN N	инј. пенк.	да	да
	Премиксни (предмешани) инсулини (повеќе типови)				
		INSUMAN COMB 25, MIXTARD 30, HUMULIN 70/30	инј. пенк.	да	да

Класа на лек	Генеричко име на лек	Заштитено име на регистрирани лекови во МК	Фармац. форма	Достап-ност во МК	На позитив-на листа во МК
ИНСУЛИНСКИ АНАЛОЗИ	**Брзо - дејствувачки аналози**				
	Lispro	HUMALOG	инј. пенк.	да	да
	Aspart	NOVORAPID	инј. пенк., вијала	да	да
	Glulisine	APIDRA	инј. пенк.	да	да
	Ултра - брзодејству-вачки аналози				
	Aspart fast acting	FIASP	инј. пенк., вијала	да	да
	Долго - дејствувачки аналози				
	Glargine U 100	LANTUS	инј. пенк.	да	да
		ABASAGLAR (biosimilar glargine)	инј. пенк.	да	програма
		SEMGLEE (biosimilar glargine)	инј. пенк.	не	не
	Glargine U 300	TOUJEO	инј. пенк.	да	програма
	Detemir	LEVEMIR	инј. пенк.	да	да
	Ултрадолго - дејствувачки аналози				
	Degludec U100	TRESIBA	инј. пенк.	да	програма
	Degludec U200	TRESIBA	инј. пенк.	не	не
	Премиксни аналози				
	(повеќе типови)	NOVOMIX 30, HUMALOG MIX 25, HUMALOG MIX 50	инј. пенк.	да	да
	Фиксна комбинација на инсулински аналог со брзо и долго дејство				
	Degludec+aspart	RYZODEG	инј. пенк.	да	програма

II. АЛГОРИТМИ ЗА ТЕРАПИЈА НА ДИЈАБЕТЕС ТИП 2

Актуелните препораки за фармаколошка терапија на дијабетес тип 2 согласно Измените на националниот водич за добра клиничка пракса – Упатство за дијабетес тип 2 од 2020 година[4] се сумирани во алгоритми содржани во овој водич.
Одлуката околу изборот на антидијабетична терапија е базирана на пациент-центричниот пристап прикажан во графикон бр.1 подолу.

ИНДИВИДУАЛИЗИРАН (ПАЦИЕНТ-ЦЕНТРИЧЕН) ПРИСТАП ВО ВОДЕЊЕТО НА ПАЦИЕНТИ СО ДИЈАБЕТЕС ТИП 2 – графикон бр.1



Суштината на алгоритамот за третман на дијабетес се состои во проценка на одредени ризици и состојби како водич при изборот на терапија. Пред сé уште при иницијална употреба на метформин се проценува дали кај пациентот постојат индикатори за висок КВ ризик или етаблирана атеросклеротична кардиоваскуларна болест, хронична бубрежна инсуфициенција или срцева слабост. Новината во најновото упатство е што индикацијата за употреба на лекови со кардиопротективен бенефит (GLP-1 RA или SGLT2i) е проширена и за пациенти со висок ризик, не само со етаблирана КВ болест и дека истите треба да се дадат независно од нивото на HbA_{1c}, односно дури и ако пациентот е соодветно регулиран, бидејќи се очекува и во овој случај да има корист во кардиопревенција. Понатаму, доколку пациентот нема ризик или етаблирана КВБ треба да се направи проценка дали има потреба за минимизирање на хипогликемијата и соодветно на тоа да се препорача терапија со низок ризик за хипогликемија – некоја од следниве групи на лекови DPP-4, GLP-1 RA, SGLT2i или TZD. Исто така треба да се процени дали постои евидентна потреба за минимизирање на порастот на ТТ или редукција на ТТ и доколку да, да се препорачаат лекови кои имаат потенцијал за редукција на тежината GLP-1 RA или SGLT2i. И доколку трошокот е проблем да се даде лек со пониска цена - SU или TZD.
Во продолжение се прикажани целокупниот алгоритам (генерален пристап), како и заради поголема прегледност издвоени алгоритмите за избор на антихипергликемичен агенс кај пациенти со индикатори за висок ризик или етаблирано кардиоваскуларно заболување (АСКВЗ), хронична бубрежна инсуфициенција (ХБИ) или срцева слабост (СС), за избор на антихипергликемичен агенс кај пациенти кај кои постои евидентна потреба за минимизирање на хипогликемијата, за избор на антихипергликемичен агенс кај пациенти кај кои има потреба за минимизирање на порастот на телесна тежина или за редукција на телесната тежина и за избор на антихипергликемичен агенс кога трошокот е проблем.

АНТИХИПЕРГЛИКЕМИЧНА ТЕРАПИЈА КАЈ ДИЈАБЕТЕС ТИП 2 (генерален пристап)

Терапија од ПРВА ЛИНИЈА е метформин и сеопфатни промени на животниот стил (вклучително справување со тежината и физичка активност)

ИНДИКАТОРИ ЗА ВИСОК РИЗИК ИЛИ ЕТАБЛИРАНА АСКВБ, ХБИ ИЛИ СС†

ДА СЕ ЗЕМЕ ПРЕДВИД НЕЗАВИСНО ОД ПОЧЕТНИОТ HbA_{1c} ИЛИ ИНДИВИДУАЛИЗИРАНАТА ЦЕЛ ЗА HbA_{1c}

НЕ

ЗА ИЗБЕГНУВАЊЕ НА КЛИНИЧКА ИНЕРЦИЈА РЕДОВНО ДА СЕ РЕЕВАЛУИРА И МОДИФИЦИРА ТЕРАПИЈАТА (3-6 МЕСЕЦИ)

АСКВБ ПРЕДОМИНИРА

- Етаблирана АСКВБ
- Индикатори за висок ризик за АСКВБ (возраст над 55 години + со стеноза на коронарна, каротидна или артерија на долен екстремитет >50% или ЛВХ)

ПРЕПОРАЧЛИВО

GLP-1 RA со докажан КВ бенефит[1]

ИЛИ

SGLT2i со докажан КВ бенефит[1] доколку eGFR е соодветен[2]

Ако HbA_{1c} е над целната вредност

Ако е потребна понатамошна интензификација или пациентот не може да толерира терапија со GLP-1 RA или/и SGLT2i, одберете агенс со докажана КВ безбедност:

- Кај пациенти на GLP-1 RA, земете предвид додавање на SGLT2i со докажан КВ бенефит[1]
- DPP-4i ако не е на GLP-1 RA
- Базален инсулин[4]
- TZD[5]
- SU[6]

СС ИЛИ ХБИ ПРЕДОМИНИРА

- Особено HFrEF (ЛВЕФ <45%)
- ХБИ: конкретно eGFR 30-60 ml/min/1.73 m^2 или UACR >30 mg/g, особено UACR >300 mg/g

ПРЕПОРАЧЛИВО

SGLT2i со доказ од CVOTs за редукција на СС и/или прогресијата на ХБИ доколку eGFR е соодветен[2]

ИЛИ

Ако SGLT2i не се толерира или е контраиндициран или ако eGFR е помалку од одобрениот[2] додадете GLP-1 RA со докажан КВ бенефит[1]

Ако HbA_{1c} е над целната вредност

- Избегнувајте TZD во случај на СС

Одберете агенс со докажана КВ безбедност:

- Кај пациенти на SGLT2i, земете предвид додавање на GLP-1 RA со докажан КВ бенефит[1]
- DPP-4i (не saxagliptin) во случај на СС (ако не е на GLP-1 RA)
- Базален инсулин[4]
- SU[6]

АКО HbA_{1c} Е НАД ИНДИВИДУАЛИЗИРАНАТА ЦЕЛНА ВРЕДНОСТ ДА СЕ ПРОДОЛЖИ КАКО ШТО Е ПОСОЧЕНО ПОДОЛУ

ЕВИДЕНТНА ПОТРЕБА ЗА МИНИМИЗИРАЊЕ НА ХИПОГЛИКЕМИЈА

DPP-4i	GLP-1 RA	SGLT2i[2]	TZD
Ако HbA_{1c} е над целната вредност	Ако HbA_{1c} е над целната вредност	Ако HbA_{1c} е над целната вредност	Ако HbA_{1c} е над целната вредност
SGLT2i[2] **ИЛИ** TZD	SGLT2i[2] **ИЛИ** TZD	GLP-1 RA **ИЛИ** DPP-4i **ИЛИ** TZD	SGLT2i[2] **ИЛИ** DPP-4i **ИЛИ** GLP-1 RA

Ако HbA_{1c} е над целната вредност

Продолжете со додавање на други агенси како што е прикажано погоре

Ако HbA_{1c} е над целната вредност

Земете предвид додавање на SU[6] **ИЛИ** базален инсулин:

- Одберете понова генерација на SU со понизок ризик од хипогликемија
- Земете предвид базален инсулин со понизок ризик од хипогликемија[7]

ЕВИДЕНТНА ПОТРЕБА ЗА МИНИМИЗИРАЊЕ НА ПОРАСТ НА ТТ ИЛИ РЕДУКЦИЈА НА ТТ

GLP-1 RA со добра ефикасност за редукција на ТТ[9] — Кај било/ИЛИ — SGLT2i[2]

Ако HbA_{1c} е над целната вредност

SGLT2i[2]	GLP-1 RA со добра ефикасност за редукција на ТТ[9]

Ако HbA_{1c} е над целната вредност

Ако е потребна квадрипла терапија или SGLT2i и/или GLP-1 RA не се толерира или е контраиндициран, употребете режим со најнизок ризик за пораст на ТТ

ПРЕПОРАЧЛИВО

DPP-4i (ако не е на GLP-1 RA) базирано на неутралниот ефект за ТТ

Ако DPP-4i не се толерира или е контраиндициран или пациентот веќе е на GLP-1 RA, внимателно да се додаде:

• SU[6] • TZD[5] • Базален инсулин

ТРОШОКОТ Е ГОЛЕМ ПРОБЛЕМ[9-10]

SU[6]	TZD[10]
Ако HbA_{1c} е над целната вредност	Ако HbA_{1c} е над целната вредност
TZD[10]	SU[6]

Ако HbA_{1c} е над целната вредност

- Инсулинска терапија со базален инсулин со најниска цена на чинење на третманот

ИЛИ

- Земете предвид DPP-4i **ИЛИ** SGLT2i со најнизок трошок[10]

†Да се дејствува кога и да овие индикатори станат нов клинички момент, без оглед на основната антихипергликемична терапија

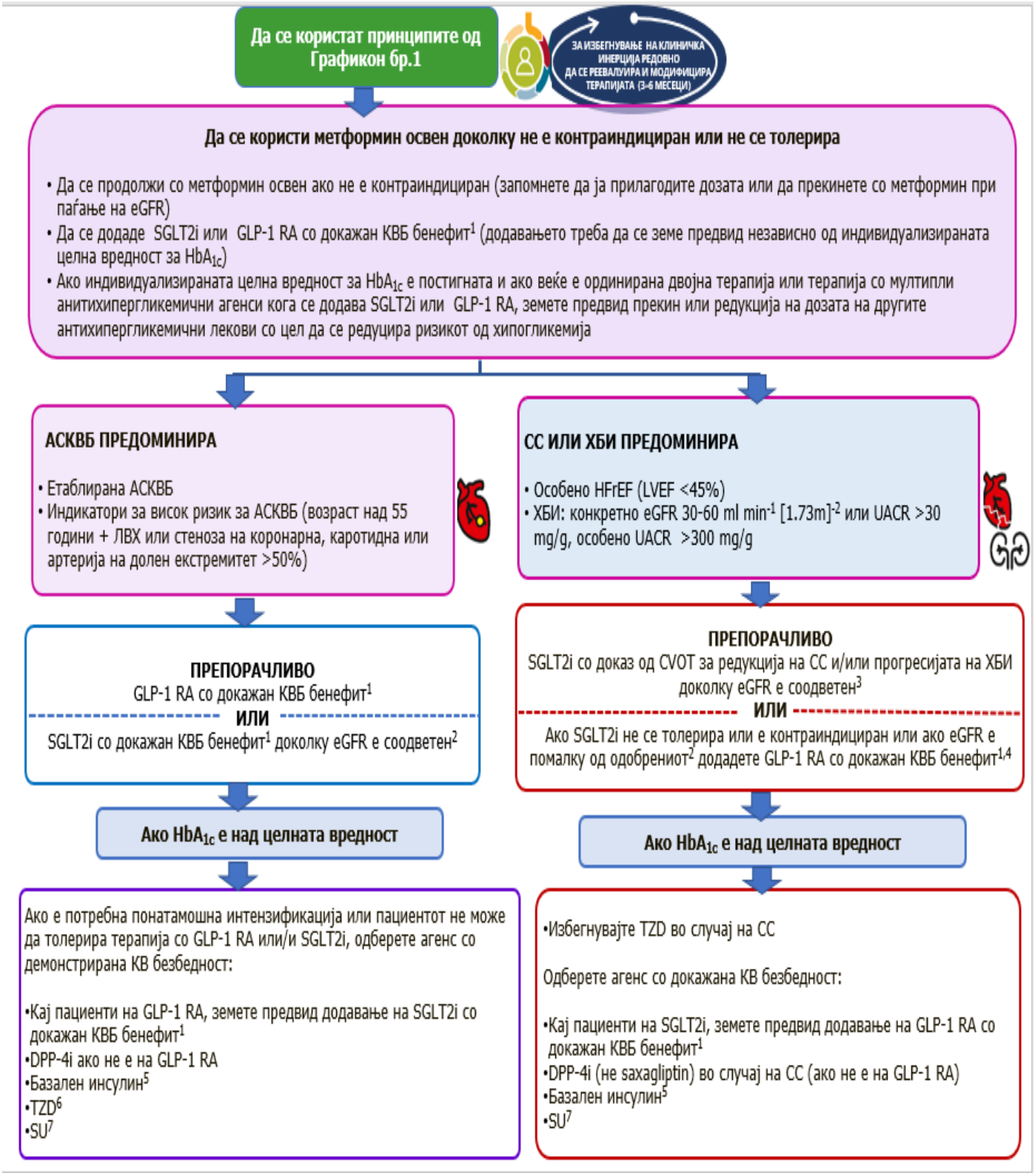
1. Докажан КВ бенефит значи дека има одобрување од страна на регулаторните агенции за редукција на КВ настани, внесено во збирниот извештај за особините на лекот.
2. Треба да бидете свесни дека за SGLT2i индицираното ниво на eGFR за иницијација и продолжен третман внесено во збирниот извештај за особините на лекот е различно по региони и за индивидуални агенси.
3. Empagliflozin, canagliflozin и dapagliflozin во CVOTs имаат демонстрирано редукција на СС и прогресијата на ХБИ. Canagliflozin има податоци за примарни ренални исходи од CREDENCE. Dapagliflozin има податоци за примарни исходи за СС од DAPA-HF.
4. Degludec и U100 glargine имаат демонстрирано КВ безбедност.
5. Пониски дози може да бидат подобро толерирани, но се помалку проучени за КВ ефекти.
6. Одберете понова генерација на SU за понизок ризик од хипогликемија. Glimepiride има демонстрирано слична КВ безбедност со DPP-4i.
7. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin.
8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide.
9. Ако нема специфични коморбидитети (на пр. етаблирана КВБ, има низок ризик за хипогликемија и понизок приоритет да се избегне пораст на ТТ или нема коморбидитети поврзани со ТТ).
10. Земете предвид локално-специфични трошоци за лековите за вашата земја. Во некои земји TZDs се релативно поскапи и DPP-4i се релативно поефтини.

(АСКВБ) атеросклеротична кардиоваскуларна болест; **(КВБ)** кардиоваскуларна болест; **(ХБИ)** хронична бубрежна инсуфициенција; **(КВ)** кардиоваскуларен/а; **(DPP-4i)** dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, дипептидил пептидаза 4 инхибитор; **(eGFR)** estimated glomerular filtration rate, проценета гломеруларна филтрациска стапка; **(GLP-1 RA)** glucagon-like peptide 1 receptor agonist, глукагон сличен пептид 1 рецептор агонист; **(HbA_{1c})** hemoglobin A_{1c}; **(СС)** срцева слабост; **(HFrEF)** Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, срцева слабост со намалена ежекциона фракција; **(ЛВЕФ)** лево-вентрикуларна ежекциона фракција; **(ЛВХ)** лево-вентрикуларна хипертрофија; **(CVOTs)** cardiovascular outcomes trials, студии за кардиоваскуларни исходи; **(SGLT2i)** sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, инхибитор на натриум-глукозен котранспортер 2; **(SU)** sulfonylurea, сулфонилуреа; **(TZD)** thiazolidinedione, тијазолидиндион; **(UACR)** urine albumin creatinine ratio, уринарен соодност албумин/креатинин; **(ТТ)** телесна тежина.

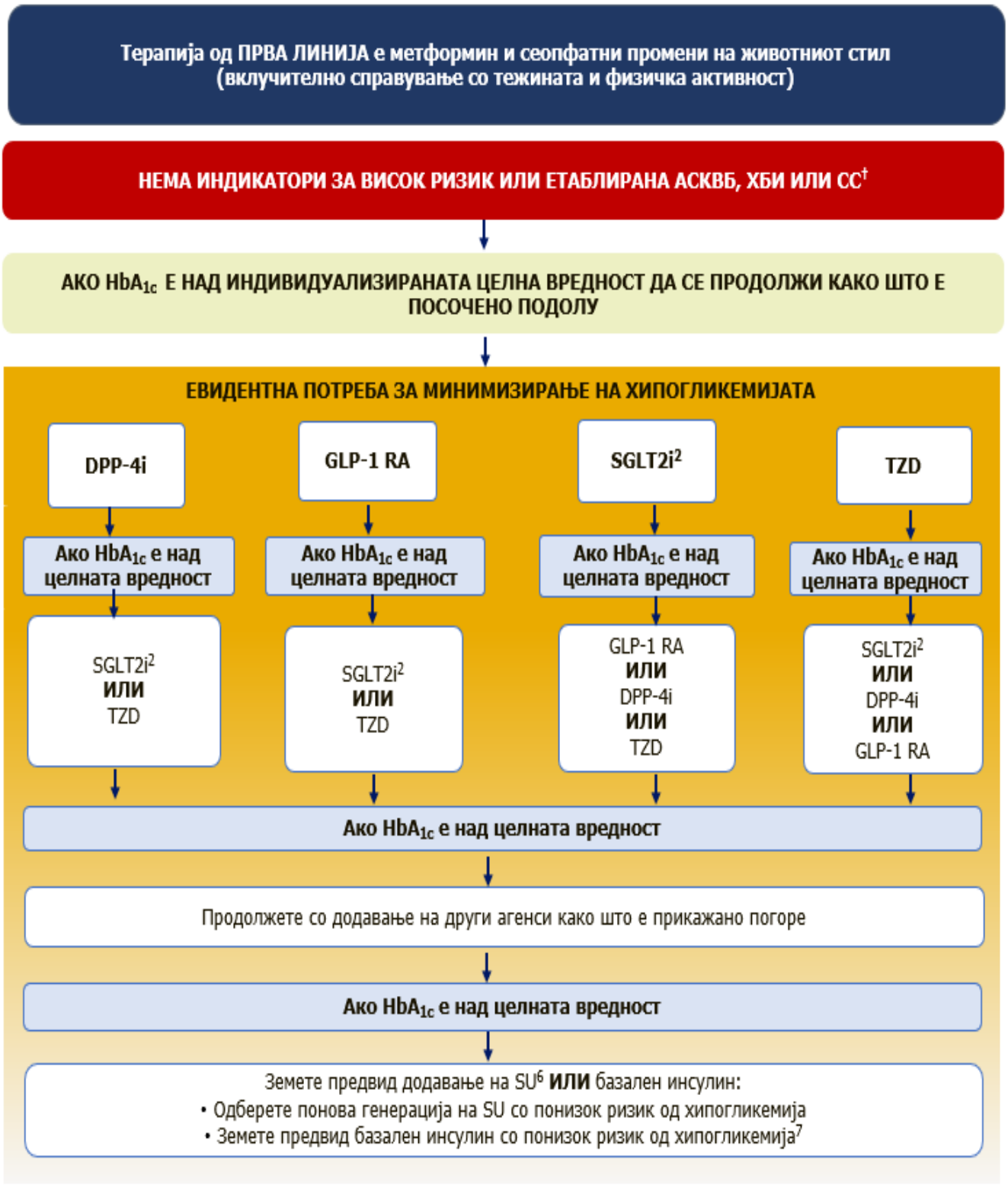
Адаптирано од Buse J, et al. 2019. Update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Научно здружение на ендокринолози и дијабетолози на Македонија

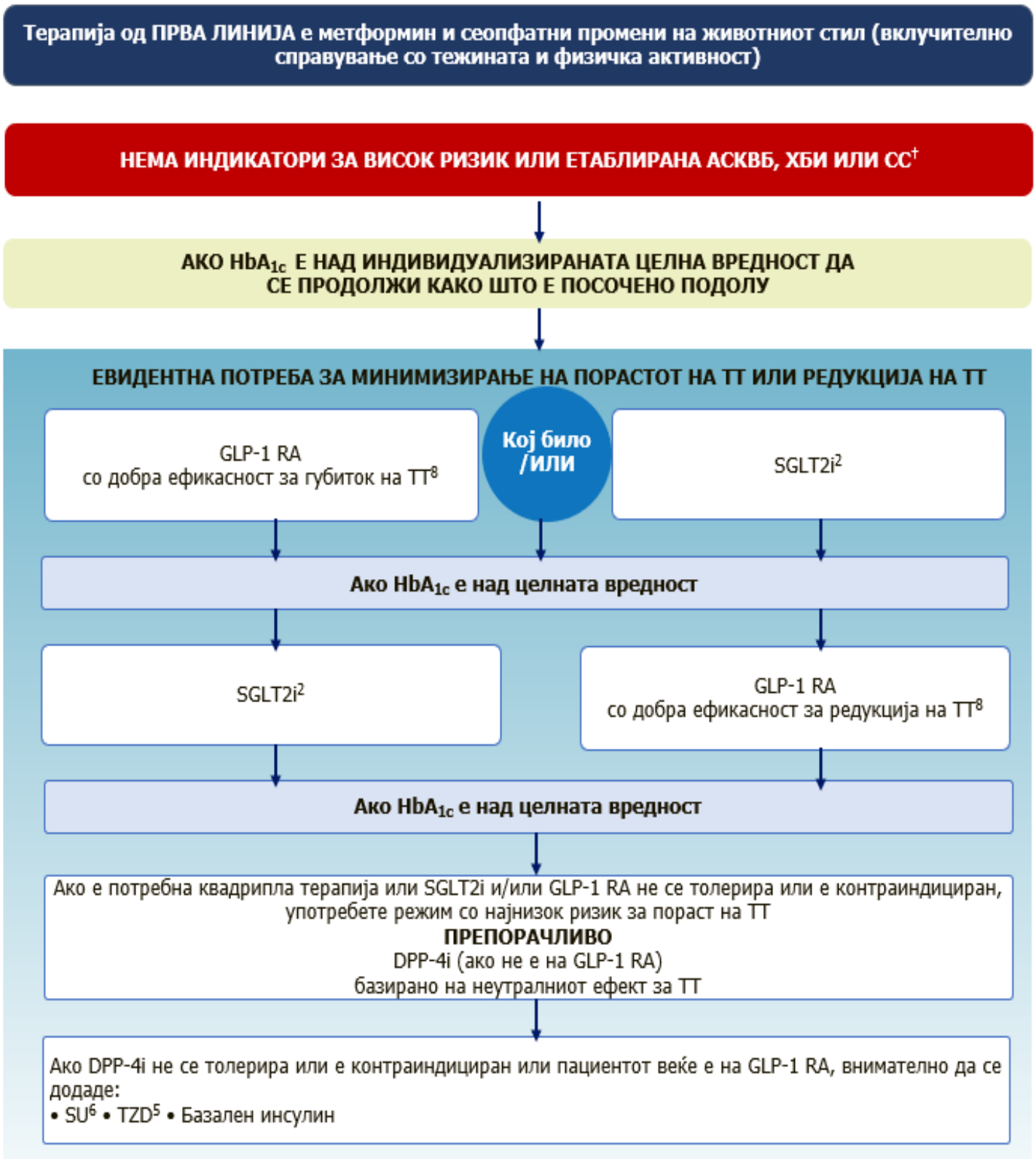
Избор на антихипергликемичен агенс кај пациенти со индикатори за висок ризик или етаблирано кардиоваскуларно заболување (АСКВЗ), хронична бубрежна инсуфициенција (ХБИ) или срцева слабост (СС)



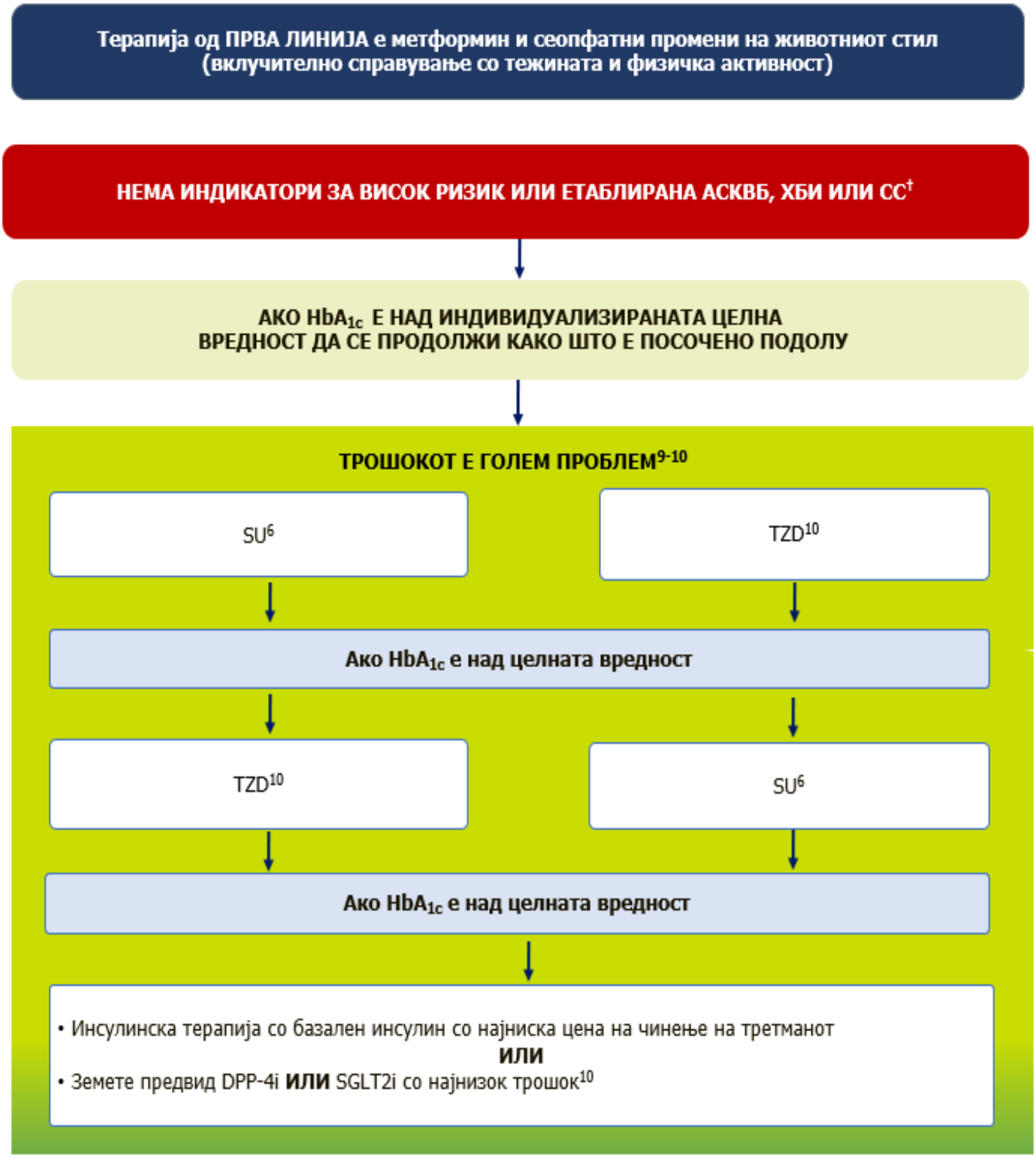
Избор на антихипергликемичен агенс кај пациенти кај кои постои евидентна потреба за минимизирање на хипогликемијата



Избор на антихипергликемичен агенс кај пациенти кај кои има потреба за минимизирање на порастот на телесна тежина или за редукција на телесната тежина



Избор на антихипергликемичен агенс кога трошокот е проблем



III. КОМБИНИРАЊЕ НА АНТИДИЈАБЕТИЧНИТЕ ЛЕКОВИ

Во продолжение табела за комбинирање на антидијабетичните лекови, како и табела со фиксни комбинации на антидијабетични лекови, како и информација за достапност во Македонија.

КОМБИНИРАЊЕ НА АНТИДИЈАБЕТИЧНА ТЕРАПИЈА

ЛЕК	metform.	SU	glinidi	TZD	DPP-4i	SGLT2i	GLP-1 RA	insulin
metform.		√	√	√	√	√	√	√
SU	√		x	√	√	√	√	√
glinidi	√	x		√	√	√	√	√
TZD	√	√	√		√	√	√	√
DPP-4i	√	√	√	√		√	x	√
SGLT2i	√	√	√	√	√		√	√
GLP-1 RA	√	√	√	√	x	√		√
insulin	√	√	√	√	√	√	√	

SU - sulfonilurea

Класа на лек	Генеричко име на лек	Заштитено име на регистрирани лекови во МК	Фарм. форма	Достап. во МК	На позит. листа во МК
SU + Metfor.	glibenclamide+metformin	нема регистриран лек во МК	таблета	не	не
	glipizide+metformin	нема регистриран лек во МК	таблета	не	не
глинид+ metfor.	repaglinide+metformin	нема регистриран лек во МК	таблета	не	не
TZD+ Metfor.	pioglitazone+metformin	нема регистриран лек во МК	таблета	не	не
TZD+ SU	pioglitazone+glimepiride	нема регистриран лек во МК	таблета	не	не
	rosiglitazone+glibenclamide	нема регистриран лек во МК	таблета	не	не
DPP-4i+ metfor.	sitagliptin+metformin	нема регистриран лек во МК	таблета	не	не
	vildagliptin+metformin	AGNIS COMBI, VILGLIMUS	таблета	не	не
	saxagliptin+metformin	нема регистриран лек во МК	таблета	не	не
	linagliptin+metformin	нема регистриран лек во МК	таблета	не	не
	alogliptin+metformin	нема регистриран лек во МК	таблета	не	не
DPP-4i+ TZD	alogliptin+pioglitazone	нема регистриран лек во МК	таблета	не	не
SGLT2i + Metfor.	canagliflozin+metformin	нема регистриран лек во МК	таблета	не	не
	dapagliflozin+metformin	нема регистриран лек во МК	таблета	не	не
	empagliflozin+metformin	нема регистриран лек во МК	таблета	не	не
	etrugliflozin+metformin	нема регистриран лек во МК	таблета	не	не
	dapagliflozin+saxagliptin	нема регистриран лек во МК	таблета	не	не
SGLT2i + DPP-4i	empagliflozin+linagliptin	нема регистриран лек во МК	таблета	не	не
	ertugliflozin+sitagliptin	нема регистриран лек во МК	таблета	не	не
SGLT2i + DPP-4i + metfor.	empagliflozin+linagliptin+ metformin	нема регистриран лек во МК	таблета	не	не
инсулин + GLP-1 RA	**Degludec+liraglutide**	**XULTOPHY**	инј. пенк.	**да**	програма
	Glargine+lixisenatide	нема регистриран лек во МК	инј. пенк.	не	не

IV. ЕФИКАСНОСТ И БЕЗБЕДНОСТ НА АНТИДИЈАБЕТИЧНИТЕ ЛЕКОВИ

Во продолжение табели за ефикасност и безбедност на антидијабетичните лекови согласно Измените на националниот водич од 2020 година.[4]

		Ефикасност	Хипогликемија	Промена на тежина
Метформин		Висока	Не	Неутрален (потенцијал за умерен губиток)
SGLT-2 инхибитори		Средна	Не	Губиток
GLP-1RA		Висока	Не	Губиток
DPP-4 инхибитори		Средна	Не	Неутрален
Тиазолидиндиони		Висока	Не	Пораст
Сулфонилуреи (2-ра генерација)		Висока	Да	Пораст
Инсулин	Хумани	Највисока	Да	Пораст
	Аналози			

		КВ ефекти	
		АСКВЗ	Срцева слабост
Метформин		Потенцијален бенефит	Неутрален
SGLT-2 инхибитори		**Бенефит:** емпаглифлозин†, канаглифлозин,	**Бенефит:** емпаглифлозин†, канаглифлозин, дапаглифлозин§
GLP-1RA		Неутрален: ликсизенатид **Бенефит:** погледнете во упатството за лекот за индикација за намалување на КВБ настани	Неутрален
DPP-4 инхибитори		Неутрален	Потенцијален ризик: саксаглиптин
Тиазолидиндиони		Потенцијален бенефит пиоглитазон	**Зголемен ризик**
Сулфонилуреи (2-ра генерација)		Неутрален	Неутрален
Инсулин	**Хумани** **Аналози**	Неутрален	Неутрален

		Бубрежни ефекти	
		Прогресија на ХББ	**Препораки за дозирање/ употреба***
Метформин		Неутрален	• Контраиндициран при eGFR<30 mL/min/1,73m^2
SGLT-2 инхибитори		**Бенефит:** канаглифлозин§, емпаглифлозин, дапаглифлозин	• Потребно е прилагодување на дозата (канаглифлозин, дапаглифлозин, емпаглифлозин, ертуглифлозин)
GLP-1RA		**Бенефит:** лираглутид	• Потребно е прилагодување на дозата (ексенатид,ликсизенатид) • Потребна е претпазливост при иницирање или зголемување на дозата заради потенцијален ризик од акутно бубрежно оштетување
DPP-4 инхибитори		Неутрален	• Потребно е прилагодување на дозата (ситаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин); може да се користат при ренално оштетување • Не е потребно дозно прилагодување за линаглиптин
Тиазолидиндиони		Неутрален	• Не е потребно прилагодување на дозата • Генерално не се препорачува при ренално нарушување поради потенцијал за заддршка на течности
Сулфонилуреи (2-ра генерација)		Неутрален	• Не се препорачува глибенкламид • Глипизид и глимепирид: почнете конзервативно за да се избегне хипогликемија
Инсулин	**Хумани Аналози**	Неутрален	• Потребни се пониски инсулински дози при намалување на eGFR,титрирајте според клиничкиот одговор

V. ПРЕПОРАКИ ЗА ДОЗИРАЊЕ НА ДОСТАПНИТЕ АНТИДИЈАБЕТИЧНИ ЛЕКОВИ ОД ПОНОВАТА ГЕНЕРАЦИЈА ВО МАКЕДОНИЈА

- **Sitagliptin (DPP-4 инхибитор)**[5]
  Таблети од 25,50 и 100 mg.
  Дозата е 100 mg еднаш на ден. Кај пациенти со умерена бубрежна инсуфициенција (GFR≥30 до ≤45 ml/min),) дозата е 50 mg на ден.
  Кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција (GFR <30 ml/min) или со терминален стадиум на бубрежна инсуфициенција (GFR <15 ml/min), вклучително и оние кои имаат потреба од хемодијализа или перитонеална дијализа дозата е 25 mg еднаш на ден.

- **Vildagliptin (DPP-4 инхибитор)**[6]
  Таблети од 50 mg.
  Дозата е 100 mg два пати дневно, наутро и навечер, освен во комбинација со СУ кога се дава само наутро 50 mg.

- **Empagliflozin (SGLT2 инхибитор)**[7]
  Таблети од 10 mg и 25 mg.
  Почетна доза е 10 mg, по потреба кај пациенти кои добро го поднесуваат и имаат eGFR > 60 ml/min се зголемува до максимална доза од 25 mg.

- **Lixisenatide (GLP-1 RA)**[8]
  Инјекциски пенкала од 10 mcg и од 20 mcg.
  Почетна доза: терапијата се започнува со доза од 10 mcg, еднаш на ден, во текот на 14 дена. Доза на одржување: на 15-тиот ден се започнува со примена на фиксна доза од 20 mcg, еднаш на ден.

- **Semaglutide – инјектибилен (GLP-1 RA)**[9]
  Дози од 0,25 mg, 0,5 mg и 1 mg во претходно наполнети инјекциски пенкала за супкутана апликација еднаш неделно.
  Почетна доза: 0,25 mg еднаш неделно (доза на прилагодување) во период од 4 недели, потоа се зголемува на 0,5 mg еднаш неделно (терапевтска доза) во период од најмалку 4 недели, по потреба се зголемува на 1 mg еднаш неделно.

VI. РЕФЕРЕНЦИ

1. Регистар на лекови во Р.Северна Македонија https://lekovi.zdravstvo.gov.mk/drugsregister/overview

2. Nissen SE, Wolski K (2007). "Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes". *N. Engl. J. Med*. 356 (24): 2457–71. doi:10.1056/NEJMoa072761. PMID 17517853

3. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ; RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet.* 2009 Jun 20;373(9681):2125-35. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60953-3. Epub 2009 Jun 6

4. Измени на националниот водич за добра клиничка пракса – Упатство за дијабетес од 2020 година - http://nzedm.mk/images/Upatstva_dijabetes_revizija_2020.pdf;
апликација за андроид телефон
https://play.google.com/store/apps/details?id=com.priracnikzadijabetes

5. Збирен извештај со особините на лекот Јанувиа
https://lekovi.zdravstvo.gov.mk/drugsregister/detailview/55486

6. Збирен извештај со особините на лекот Агнис
https://lekovi.zdravstvo.gov.mk/drugsregister/detailview/1913832753

7. Збирен извештај со особините на лекот Џардианс
https://lekovi.zdravstvo.gov.mk/drugsregister/detailview/2175042942

8. Збирен извештај со особините на лекот Ликсумиа
https://lekovi.zdravstvo.gov.mk/drugsregister/detailview/891285592

9. Збирен извештај со особините на лекот Оземпик
https://lekovi.zdravstvo.gov.mk/drugsregister/detailview/2017949101