



# **HISTORIE LÉČBY DIABETU; REGULACE VÝVOJE NOVÝCH ANTIDIABETIK, REGULACE KH V OBLASTI DIABETOLOGIE Z POHLEDU SÚKL**

MUDr. Alena Zdeňková

14. 10. 2021 / Fórum etických komisí / Praha

## Historie a vývoj léčby diabetu

- ☉ Před objevem inzulínu – DM smrtící onemocnění
- ☉ Inzulín objeven v r. 1921 (iletin/isletin); v ČR poprvé – prof. Charvát v r. 1923
- ☉ Výrobu inzulínu zahájila dceřiná společnost Torontské univerzity, později se spojila s Eli Lilly
- ☉ dříve: 1 J v 1 ml x dnes: 200 – 300 J / 1 ml
- ☉ z 1 libry pankreatu získáno 90 – 120 J; lidské, vepřové a hovězí inzulíny; šarže se testovaly na králících
- ☉ zpočátku dávkování inzulínu dle hmotnosti pacienta, později dávkování dle glykémie
- ☉ Ve 30. letech min. století vyvinula Eli Lilly první guideliny pro praktikující lékaře

## Historie a vývoj léčby diabetu

👁 V léčbě diabetu **už neplatí** pravidlo:

DM1 = pouze inzulín a DM2 = pouze p. o. antidiabetikum

### NOVĚ:

- 👁 DM1 – Dapagliflozin (SGLT2 inhibitor) – nově i pro léčbu DM1 – redukce hmotnosti a významná KV a nefrogenní protekce
- 👁 Metformin – přidáný k inzulínu neovlivňuje hmotnost, ale významně zlepšuje inzulínovou rezistenci
- 👁 DM2 – po metforminu jako léku I. volby lze pacientovi naordinovat rovnou inzulín

🌀 **DCCT studie (r. 1993)** – potvrdila, že „těsná“ monitorace glykémie při intenzivní léčbě diabetu významně zlepšuje kompenzaci diabetu a výrazně snižuje výskyt diabetických komplikací (retinopatie, mikroalbuminurie, neuropatie, kardiovaskulární komplikace...)

### 🌀 Léčba diabetu dříve (fixní režim):

- pravidelný režim, pravidelná dávka inzulínu, úprava dávky pouze při fyzické aktivitě
- vhodný pro pacienty bez zdravotního náhledu, neschopné výpočtů, neakceptující pravidla zdravého životního stylu, pacienty s depresí

### 🌀 Léčba diabetu v současnosti (flexibilní režim):

- edukace pacientů vede ke zlepšení kompenzace diabetu, pacienti si dávkují inzulín sami, častější monitorace glykémie, výrazné zlepšení compliance pacienta

## Flexibilní léčba

- přizpůsobení dávky prandiálního inzulínu množství jídla,
- dovoluje oddělit bazální a bolusové dávky inzulínu,
- přizpůsobuje podávání inzulínu potřebám pacienta; stále se však jedná o režim (není to anarchie);
- vrací pacienta blíže k životu člověka bez diabetu při zachování pravidel zdravého životního stylu (ne 2 pizzy s kolou)
- flexibilní režim není vhodný pro pacienty bez náhledu, neschopné počítat, mentálně nezralé jedince, nepřijímající své onemocnění, pacienty s depresí

# Léčba diabetu klade na pacienta nemalé nároky

vyžaduje:

- **Medicínskou**  
pacient musí vědět, proč se léčí... vysvětlení důvodů léčby
- **Sociální**  
přijetí zodpovědnosti za svůj zdravotní stav, nepřenášení zodpovědnosti na druhé
- **Matematickou gramotnost**  
léčba diabetu se musí „počítat“; zjednodušení zavedením tzv. „výměnných jednotek“ – 1 VJ = 10g sacharidů – naučí se i malé dítě

## Přínosem v léčbě diabetu jsou nové technologie:

- glukometr
- flash senzor k monitoraci glykemií
- inzulinová pumpa – součástí softwaru inzulinových pump je i bolusový kalkulátor, který vypočte množství inzulínu pro dané jídlo; existuje i ve formě aplikace do mobilního telefonu
- fce zastavení dávkování při hypolykémii
- fce zastavení dávkování před hypoglykemií
- tzv. hybridní okruh – pumpa sama přidává a ubírá dávku inzulínu dle hodnot naměřených senzorem



- 👁 V minulosti **obava, že některá antidiabetika zvyšují KV riziko** → výzkum KV bezpečnosti antidiabetik ve studiích u rizikových a vysoce rizikových pacientů po KV příhodách
  - Studie EMPA-REG OUTCOME – se SGLT-2 inhibitorem empagliflozinem
  - Studie LEADER s GLP-1 analogem liraglutidem
- 👁 Od zveřejnění výsledků těchto studií jsou **SGLT-2 inhibitory a GLP-1 analoga** na předních místech léčebného schématu DM 2. typu zejména u pacientů s orgánovým postižením především pro jejich **příznivé „neglykemické“ účinky na KV systém a ledviny**
- 👁 S nástupem SGLT-2 inhibitorů (empagliflozin ...) a GLP1 receptorových agonistů (liraglutide ...) – kromě redukce glykémie také vliv na KV onemocnění a nefropatii – nová kapitola **v léčbě DM2 – změna léčebného paradigmatu:**



 **NOVĚ:**

nejdůležitější třídící mechanismus pro volbu léčby u diabetiků  
2. typu již není

hodnota HbA1c

ALE

míra KV rizika, aterosklerotické cévní postižení či srdeční selhání  
event. nefropatie:

-  KV riziko → pak vždy jako lék první volby SGLT-2 inhibitor nebo GLP1 receptorový agonista
-  Intenzifikace léčby u pacientů s KV rizikem, kteří jsou již na metforminu → SGLT-2 inhibitory a GLP1 analoga

☉ **Antidiabetika s efektem snížení hmotnosti** – tzv. inkretinová analoga – použití i k léčbě obezity

☉ **Liraglutide** – 1x denně s.c. (úbytek hmotnosti 13 kg/rok)

Účinek – centrální – ovlivňuje centrum kontroly regulace sytosti v hypothalamu –

↑ pocit sytosti, ↓ hlad a chuť na další jídlo

- periferní – zpomaluje vyprazdňování žaludku, ↓ vylučování  
žaludečních šťáv

- má pozitivní efekt na glukózový metabolismus a snižuje TK
- redukuje hmotnost u nediabetiků o 9,2 % a u diabetiků o 6,0 %

Podmínkou účinné léčby je změna životosprávy – redukční dieta, pohybová aktivita a změna chování

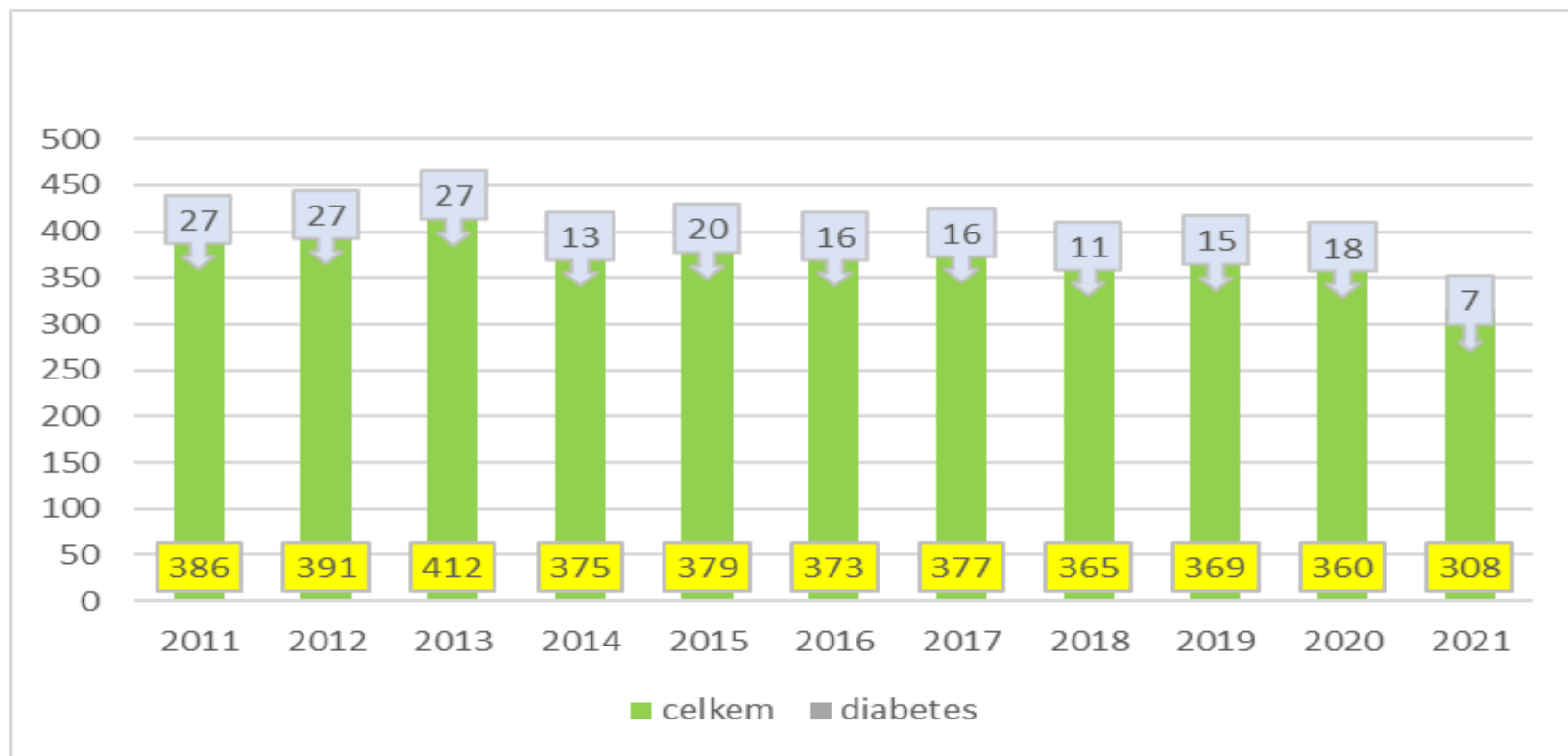
☉ **Semaglutide** – 1x týdně s.c. (úbytek hmotnosti až 15 kg/rok); efekt srovnatelný s bariatrickou chirurgií

## Regulace vývoje nových antidiabetik a klinických hodnocení v oblasti diabetologie z pohledu SÚKL

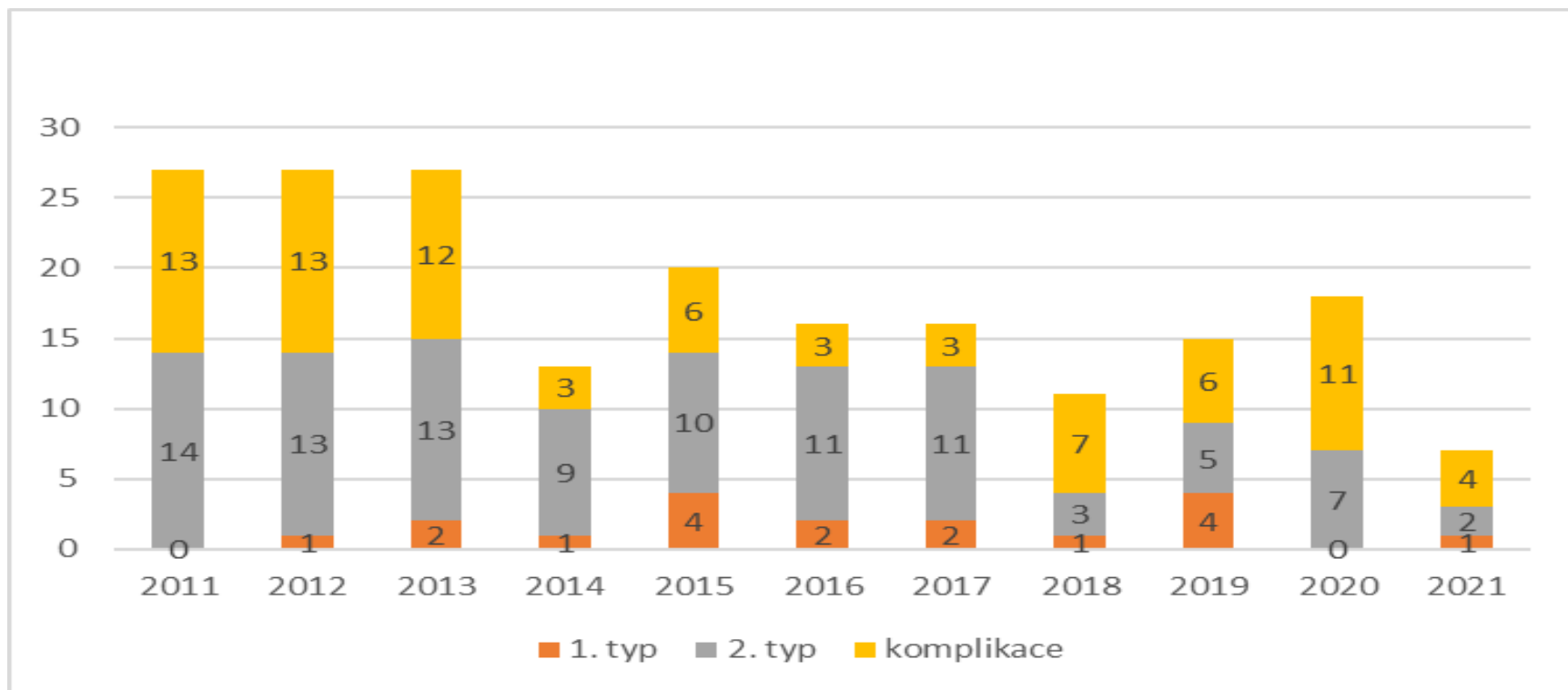
Pro vývoj nových antidiabetik platí stejná pravidla jako pro ostatní léčivé přípravky:

- 🌀 **nová molekula** – studie I. – III. fáze klinických hodnocení (IV. fáze – poregistrační studie / soulad s SPC přípravku)
- 🌀 **biosimilars (biologický přípravek) / generikum (chemický přípravek)** – po uplynutí patentové ochrany originálního přípravku lze účinnou látku využít pro vývoj nových přípravků ve zkráceném režimu – po ověření biologické ekvivalence studií I. fáze může následovat rovnou studie III. fáze – ověření dlouhodobé bezpečnosti přípravku

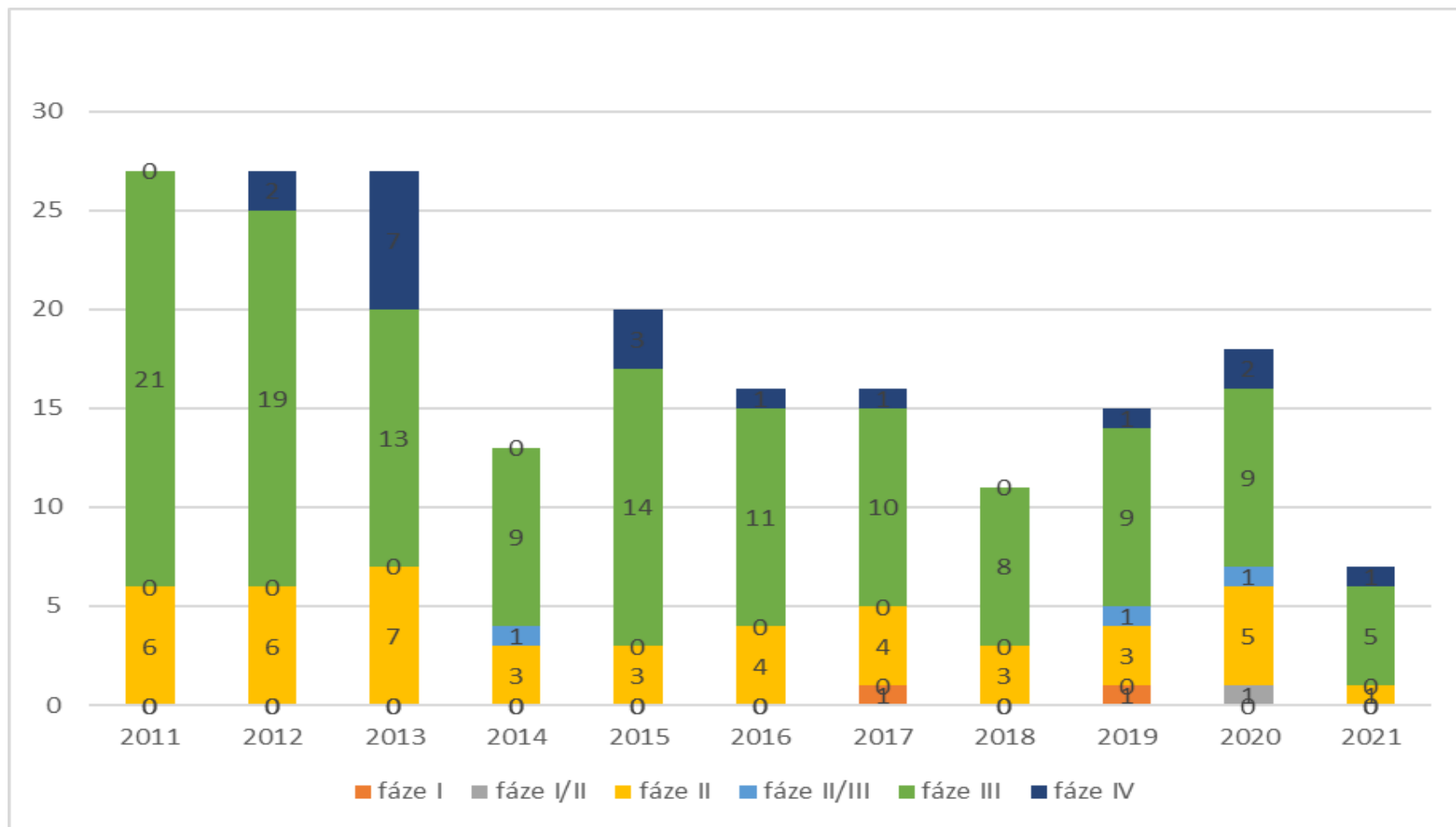
## Počet KH s DM x celkový počet KH / rok / posledních 10 let





## KH s DM1 x DM2 x DM komplikace / rok / posledních 10 let



## Fáze I-IV KH s DM / rok / posledních 10 let



## Každá studie vyžaduje individuální přístup:

- adekvátní zařazovací / vyřazovací kritéria
  - edukace pacienta o dietě a pohybové aktivitě
  - dostatečná monitorace glykemií
  - dostatečná četnost studijních vizit
  - adekvátní monitorace s ohledem na možnost vzniku nežádoucích účinků daného HP ...
-  použití placeba – pouze krátkodobě u dospělých naivních pacientů, kteří mají vhodně nastavená glykemická kritéria pro vyřazení ze studie a kteří jsou v úvodu studie adekvátně edukováni ohledně dietního režimu a pohybové aktivity, protože pacienti ve studii mají pocit větší zodpovědnosti a pohyb s dietním režimem začnou skutečně dodržovat
-  u dětí vzhledem k povaze onemocnění a sociální nezralosti placebo jako jedinou antidiabetickou léčbu schválit nelze



- 🌀 Pravidelná fyzická aktivita 3–4 x týdně snižuje celkovou potřebu inzulínu a až o  $\frac{3}{4}$  se zvyšuje citlivost tkání na inzulín!
  - fyzická aktivita na submaximální úrovni → zlepšuje kondici
  - fyzická aktivita bez kyslíkového dluhu (bez zadýchání) a bez vegetativní odpovědi (bez pocení) → má minimální vliv na kondici, ale zlepšuje citlivost k inzulínu
  
- 🌀 studie u netrénovaných žen ( $70 \pm 4$  let, BMI:  $27 \pm 4$ ) – 4 měsíční trénink (3x týdně aerobní + silové cvičení) – 2 skupiny (placebo x omega-3 MK, 2.5 g/den Calanus<sup>®</sup> oil) → zvýšení celotělové citlivosti k inzulínu u žen užívajících suplementaci omega-3 MK (Calanus<sup>®</sup> oil)
  
- 🌀 pohyb a diabetická dieta = nejen léčba, ale i prevence diabetu

**... „zdravá strava“ v přiměřeném množství + pohybová aktivita, která odpovídá možnostem, schopnostem a zálibám jedince ... jako vhodná léčba a prevence diabetu, komplikací diabetu i depresí ...**





## Děkujeme za pozornost

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: [posta@sukl.cz](mailto:posta@sukl.cz)