



Научно здружение на ендокринолози и  
дијабетолози на Македонија

Национално здружение по кардиологија  
на Северна Македонија



14-ти декември 2021



*“Правиме ли доволно за пациентите со  
дијабетес и кардиоваскуларен ризик?”*



# Стратификација на кардиоваскуларниот ризик кај лица со дијабетес

Табела 4 Категории на КВ ризик кај пациенти со дијабетес<sup>a</sup>

Многу висок ризик	Пациенти со ДМ и утврдена КВБ, или друг вид на оштетување на целен орган <sup>b</sup> или три или повеќе големи ризик фактори <sup>c</sup> или рано дијагностициран ДМ1 со долго времетраење (> 20 години)
Висок ризик	Пациенти со ДМ со времетраење од $\geq 10$ години без оштетување на целен орган и кој било друг дополнителен ризик фактор
Умерен ризик	Млади пациенти (ДМ1 <35 години; ДМ2 <50 години) со времетраење на ДМ <10 години, без други ризик фактори



# Ризикот за морталитет и кардиоваскуларни болести е зголемен при дијабетес\*



Сооднос на ризик (Hazard ratio) за севкупна смртност:

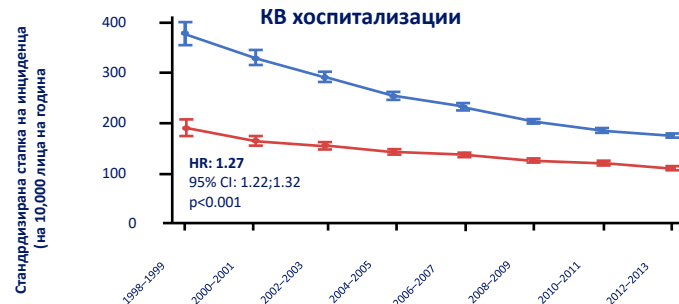
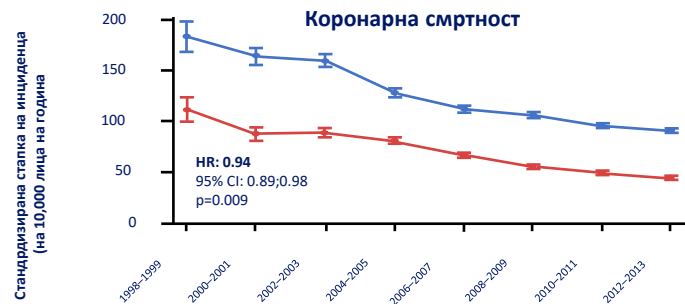
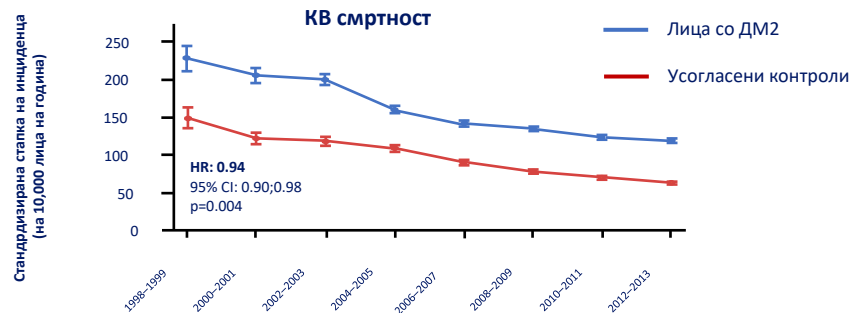
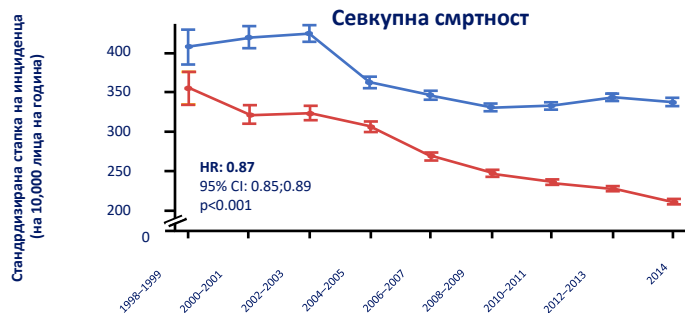
**1,80**



Сооднос на ризик (Hazard ratio) за КВ смртност:

**2,32**

# Лицата со ДМ2 се со зголемен ризик за КВБ наспроти тие без ДМ2

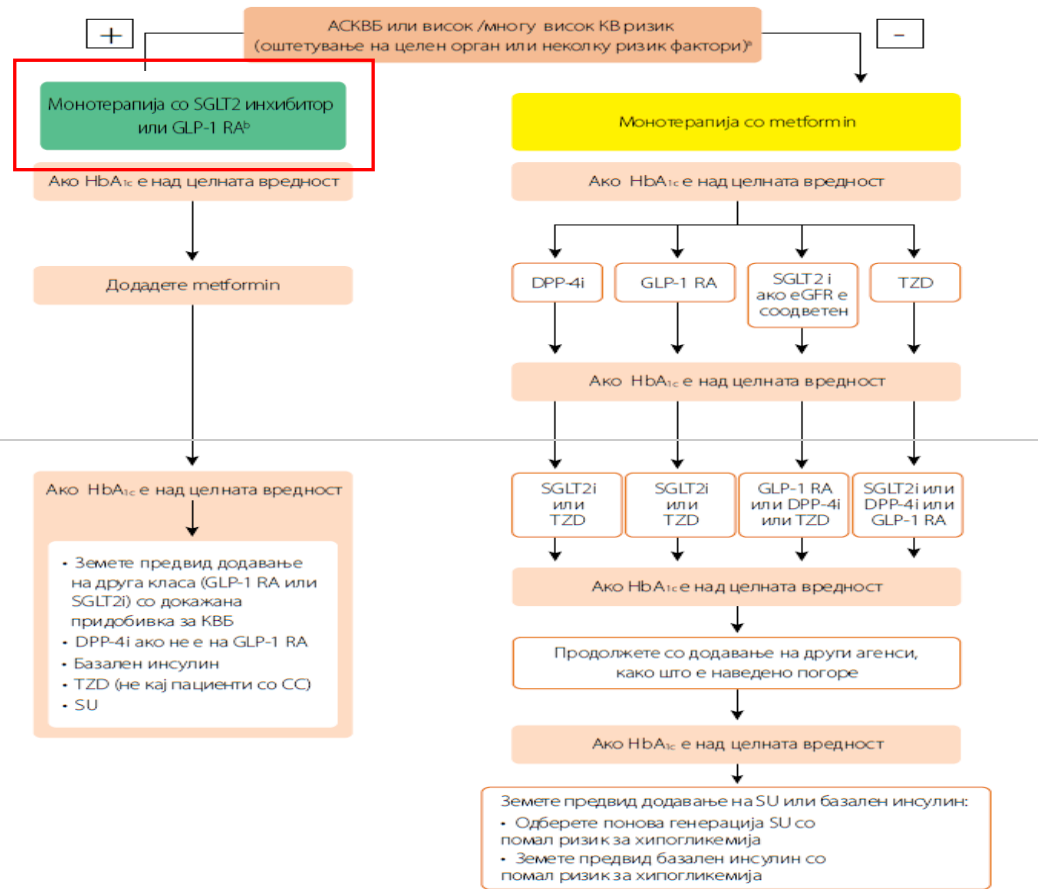


Иако воопштено стапката на КВ смртност опаѓа, разликата во КВ смртност помеѓу лицата со и без ДМ2 е сè уште евидентна.

Податоците се просечни  $\pm$  95% CI; HR (95% CI) се пациенти со ДМ2 vs усогласени контроли.  
CI, confidence interval (интервал на доверба); КВ, кардиоваскуларна; КВБ, кардиоваскуларни болести; HR, hazard ratio- Сооднос на ризик  
Rawshani A et al. N Engl J Med 2017;376:1407-18.

**Слика 2а Алгоритам за третман на пациенти со ДМ2 и АСКВБ со висок/многу висок КВ ризик – пациенти без претходна терапија**

**а) Дијабетес тип 2 – пациенти без претходна терапија**



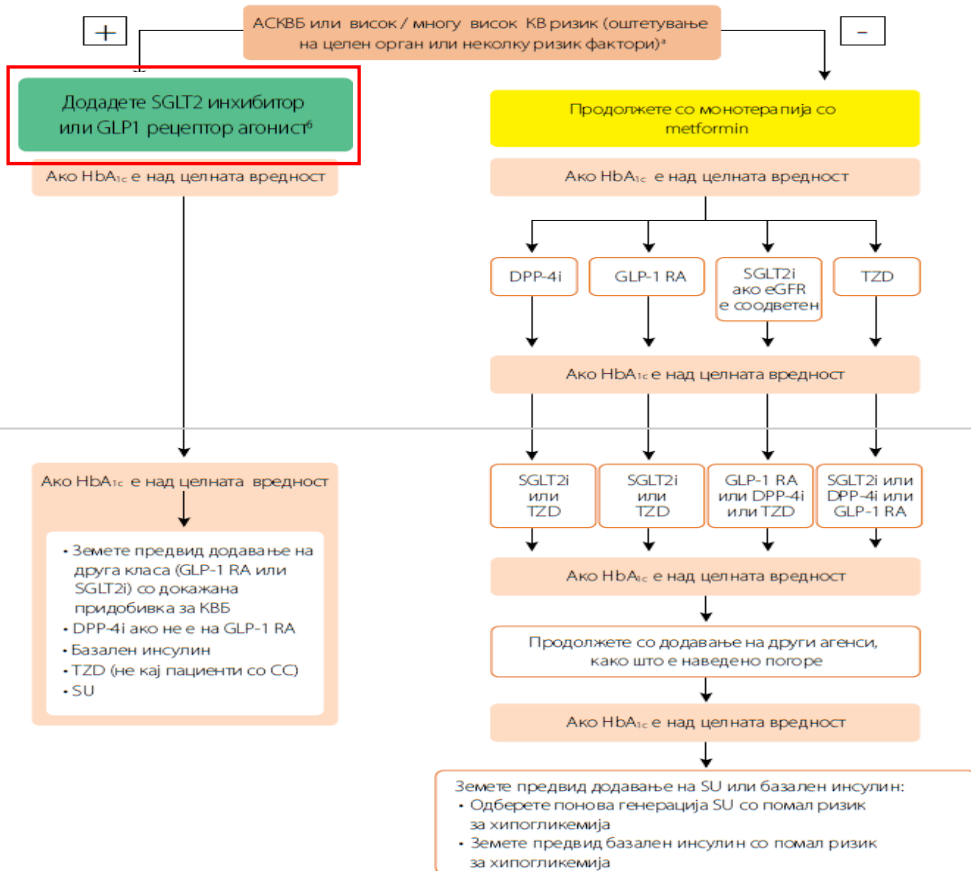
DM2

АСКВБ = атеросклеротична кардиоваскуларна болест; КВ = кардиоваскуларна болест; КВБ = кардиоваскуларна болест; DPP4i = dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GLP-1 RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA<sub>1c</sub> = хемоглобин А1с; SGLT2 = sodium- glucose co-transporter 2 inhibitor; DM2 = дијабетес тип 2; TZD = thiazolidinedione.  
\*Погледнете ја Табела 4 →\*Употребете лекови со докажан КВБ бенефит

2019 Водич за дијабетес, предијабетес и кардиоваскуларни заболувања на Европското здружение за кардиологија\*

**Слика 26** Алгоритам за третман на пациенти со дијабетес тип 2 и АСКВБ со висок/многу висок КВ ризик – на терапија со metformin

### б) Дијабетес тип 2 - со metformin



Да се користи метформин освен доколку не е контраиндициран или не се толерира

- Да се продолжи со метформин освен ако не е контраиндициран (запомнете да ја прилагодите дозата или да прекинете со метформин при паѓање на eGFR)
- Да се додаде SGLT2i или GLP-1 RA со докажан КВБ бенефит<sup>1</sup> (додавањето треба да се земе предвид независно од индивидуализираната целна вредност за HbA<sub>1c</sub>)
- Ако индивидуализираната целна вредност за HbA<sub>1c</sub> е постигната и ако веќе е ординирана двојна терапија или терапија со мултипли анитиhipергликемични агенси кога се додава SGLT2i или GLP-1 RA, земете предвид прекин или редукција на дозата на другите анитиhipергликемични лекови со цел да се редуцира ризикот од хипогликемија

АСКВБ ПРЕДОМИНИРА

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



СС ИЛИ ХБИ ПРЕДОМИНИРА

- Особено HFref (LVEF <45%)
- ХБИ: конкретно eGFR 30-60 ml min<sup>-1</sup> [1.73m]<sup>-2</sup> или UACR >30 mg/g, особено UACR >300 mg/g



ПРЕПОРАЧЛИВО

GLP-1 RA со докажан КВБ бенефит<sup>1</sup>

ИЛИ

SGLT2i со докажан КВБ бенефит<sup>1</sup> доколку eGFR е соодветен<sup>2</sup>

ПРЕПОРАЧЛИВО

SGLT2i со доказ од CVOT за редукција на СС и/или прогресијата на ХБИ доколку eGFR е соодветен<sup>3</sup>

ИЛИ

Ако SGLT2i не се толерира или е контраиндициран или ако eGFR е помалку од одобрениот<sup>2</sup> додадете GLP-1 RA со докажан КВБ бенефит<sup>1,4</sup>

Ако HbA<sub>1c</sub> 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 демонстрирана КВ безбедност:

- Кај пациенти на GLP-1 RA, земете предвид додавање на SGLT2i со докажан КВБ бенефит<sup>1</sup>
- DPP-4i ако не е на GLP-1 RA
- Базален инсулин<sup>5</sup>
- TZD<sup>6</sup>
- SU<sup>7</sup>

Ако HbA<sub>1c</sub> 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 КВБ бенефит<sup>1</sup>
- DPP-4i (не saxagliptin) во случај на СС (ако не е на GLP-1 RA)
- Базален инсулин<sup>5</sup>
- SU<sup>7</sup>

НЕМА ИНДИКАТОРИ ЗА ВИСОК РИЗИК ИЛИ ЕТАБЛИРАНА АСКВБ, ХБИ ИЛИ СС<sup>+</sup>

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

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

GLP-1 RA  
со добра ефикасност за губиток на ТТ<sup>8</sup>

Кој било  
/или

SGLT2i<sup>2</sup>

Ако  $HbA_{1c}$  е над целната вредност

SGLT2i<sup>2</sup>

GLP-1 RA  
со добра ефикасност за редуција на ТТ<sup>8</sup>

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

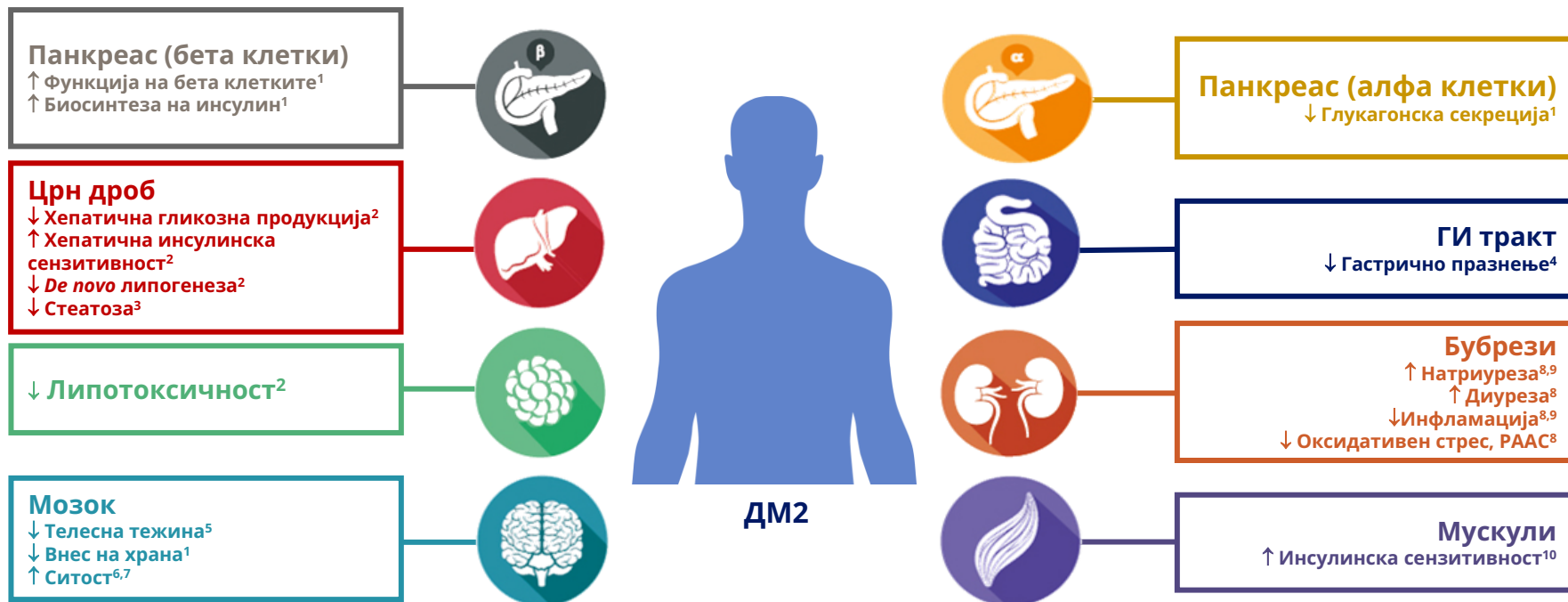
Ако DPP-4i не се толерира или е контраиндициран или пациентот веќе е на GLP-1 RA, внимателно да се додаде:

- SU<sup>6</sup> • TZD<sup>5</sup> • Базален инсулин



# GLP-1 RA имаат мултифакториелни ефекти

## ФАРМАКОЛОШКИ ЕФЕКТИ НА GLP-1RA



ГИ, гастроинтестинален; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; RAAS, renin angiotensin aldosterone system.

1. Campbell JE, DJ Drucker. *Cell Metab* 2013;17:819–37; 2. Armstrong MJ et al. *J Hepatol* 2016;64:399–408; 3. Armstrong MJ et al. *Lancet* 2016;387:679–90; 4. Tong J, D'Alessio D. *Diabetes* 2014;63:407–9; 5. Baggio LL, Drucker DJ. *J Clin Invest* 2014;124:4223–6; 6. Flint A et al. *J Clin Invest* 1998;101:515–20; 7. Blundell J et al. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1242–51; 8. Greco EV, et al. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55:233; 9. DeFronzo RA. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19:1353–1362; 10. MacDonald PE et al. *Diabetes* 2002;51(Suppl 3):S434–42.

# GLP-1 RA имаат посакувани ефекти и вон гликемиската контрола

Novo Nordisk®



Миокардна функција и  
преживување кај анимални модели<sup>1,2</sup>



Подобрени биомаркери за  
кардиоваскуларен ризик<sup>1,2</sup>

Систолен крвен притисок<sup>1</sup>



Одложено гастрично празнење<sup>1,2</sup>  
Чувство на полност и ситост<sup>1,2</sup>



Земање на храна<sup>1,2</sup>



Инсулинска секреција<sup>1,2</sup>

Биосинтеза на инсулин<sup>1,2</sup>

$\beta$ -клеточна гликозна сензитивност<sup>2</sup>



Глукагонска секреција<sup>2</sup>

1. Vilsbøll T & Garber A. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(suppl 2):41-49;

2. Baggio LL & Drucker DJ. *Gastroenterology* 2007;132:2131-2157

# Кардиоваскуларни ефекти на GLP-1 кај ДМ2

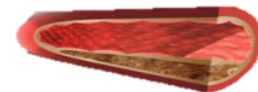
## МЕТАБОЛНИ ЕФЕКТИ



## ИНДИРЕКТНИ КВ ЕФЕКТИ

## ДИРЕКТНИ КВ ЕФЕКТИ

- ↑ Срцева фреквенција
- ↓ Ендотелна дисфункција
- ↓ Инфламација на крвни садови
- ↓ Атеросклероза
- ↑ Кардијална функција



GLP-1 ефекти на познати ризик фактори за КВБ

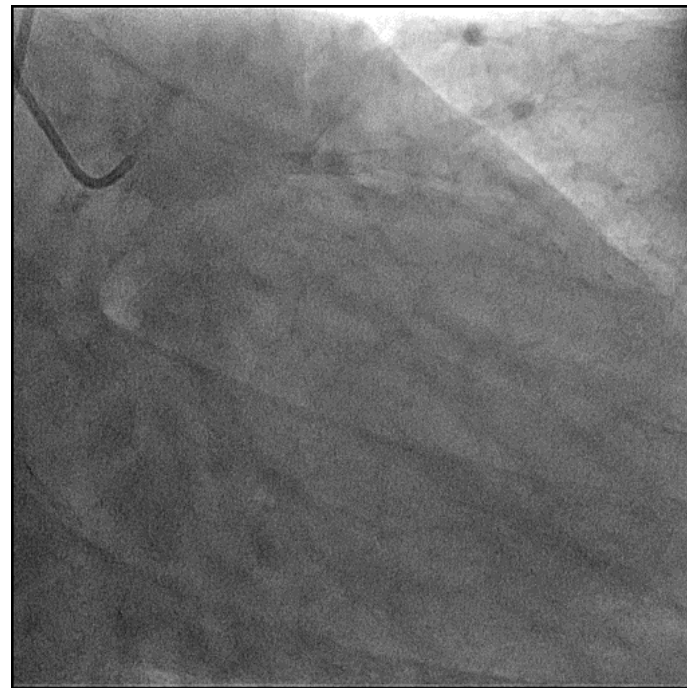
↓ Гликемија    ↓ Хипертензија    ↓ Дислипидемија    ↓ Обезност

<b>Иницијали, возраст и пол</b>	<b>В.Т. 1959 (62 год) маж</b>
Време од поставување на дијагнозата дијабетес тип 2	Пред 15 години
Анамнестички податоци од интерес	<i>Пушење - не, Исхрана-не се храни здраво, Физичка активност- нередовна, кардиолошки/васкуларни симптоми- <b>градна болка при напор</b></i>
Гликемиски вредности	<b>HbA<sub>1c</sub>- 6.3%</b> , гликемија на гладно- 5.0-7.4 mmol/L постпрандијална гликемија- 5.5 mmol/L
Липиден статус	<b>LDL - 2.1 mmol/L</b> , HDL-0.8 mmol/L, вкупен холестерол- 5.2 mmol/L Триглицериди - 0.7 mmol/L
Тензија	120-130/ 80 mmHg
ВМІ и обем на половина	ТВ=187cm ТТ=105 kg <b>BMI- 30</b> kg/m <sup>2</sup> , обем на половина -115 cm;
Кардиолошки наоди (и интервенции доколку има)	<i>претходна <b>ПТА</b> на АФС билатерално и ПКИ 2х: ЛАД, ДКА. Последна <b>ПКИ</b>: прокс ЛАД + прокс Сх</i>
Моментална терапија	<b>Метформин</b> , Росувастатин/Езитимиб, Периндоприл, АСА + Прасугрел, Небиволол

# Мултифакториелен пристап за подобри исходи



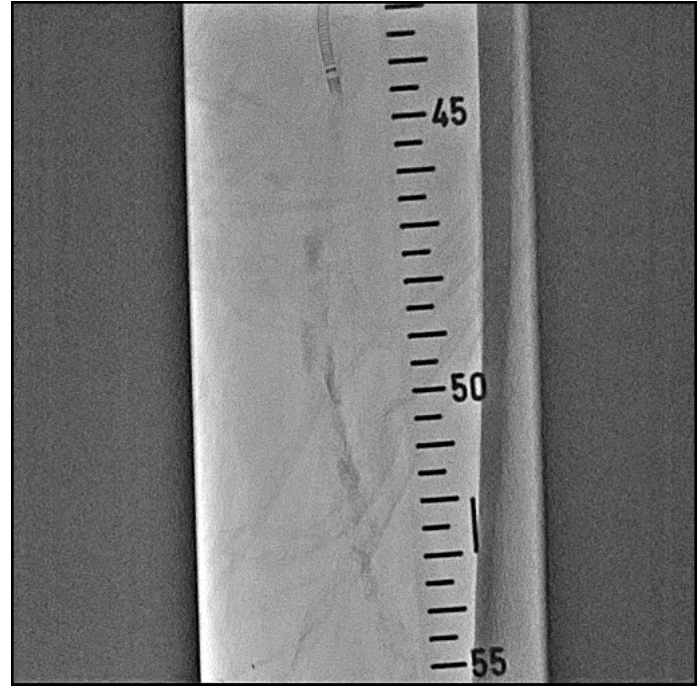
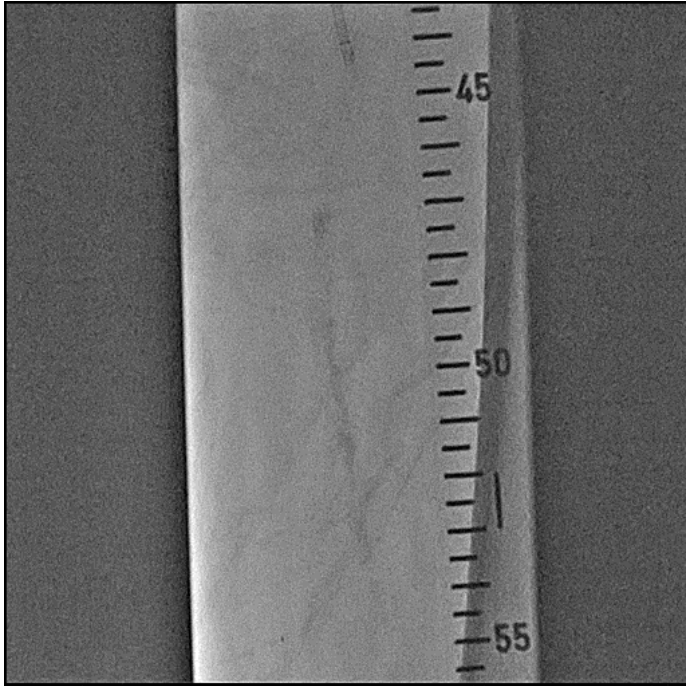
# Коронарна ангиографија, 2 години после ПКИ (RCA & LAD) *Март, 2020*



# Коронарна ангиографија, 2 години после ПКИ (RCA & LAD) *Март 2020*

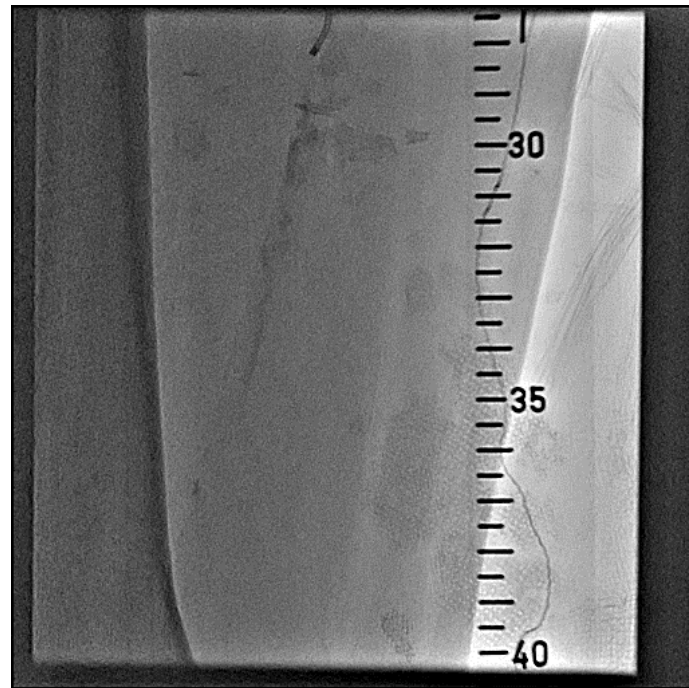
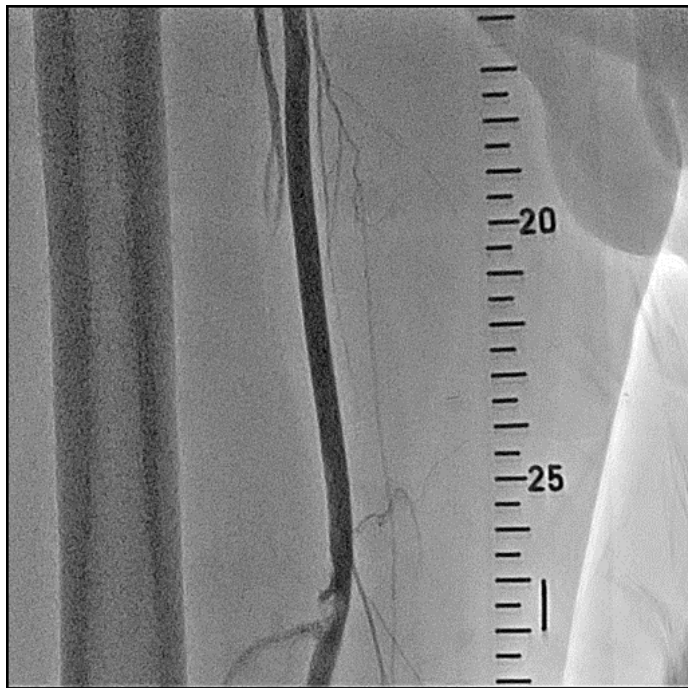


# Периферна ангиографија и ПТА на десна СФА со ДКБ Март, 2020





# Периферна ангиографија и ПТА на лева СФА со ДКБ Март, 2020



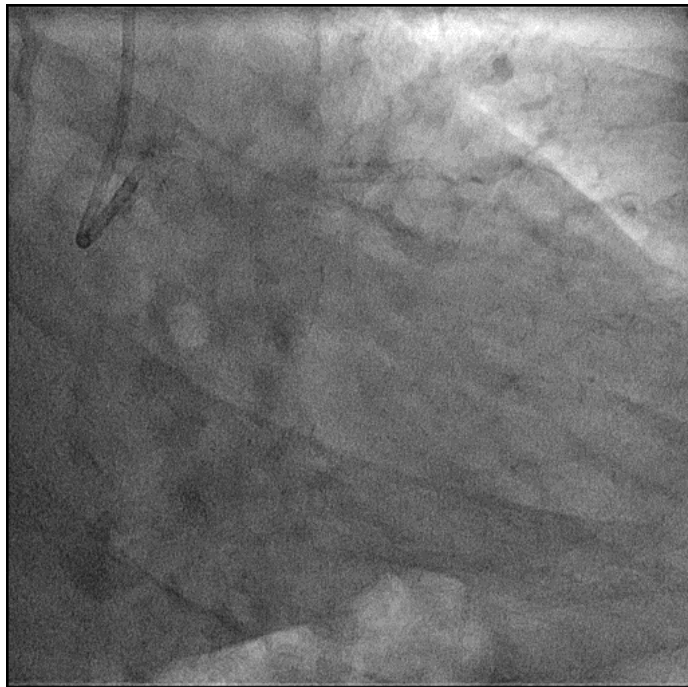
# Десна коронарна артерија

29.11.2021



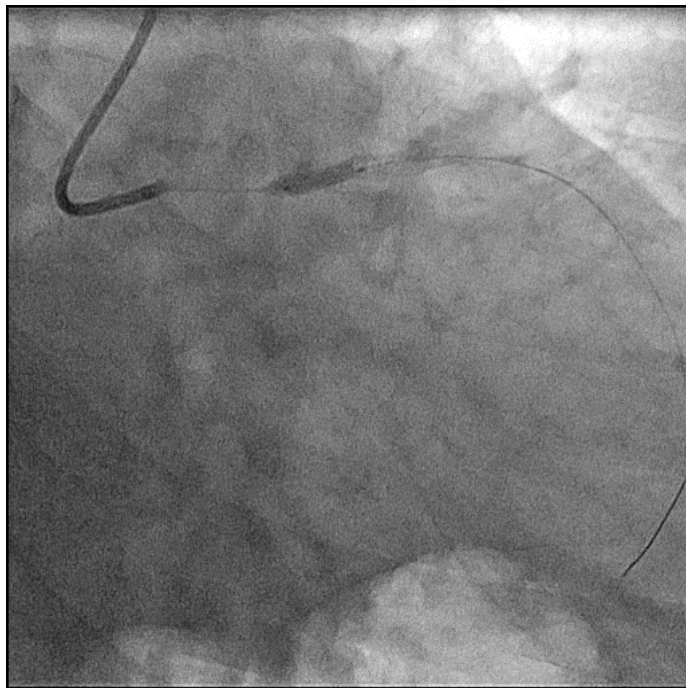
# Лева коронарна артерија

29.11.2021



# ПКИ на проксимална LAD

29.11.2021

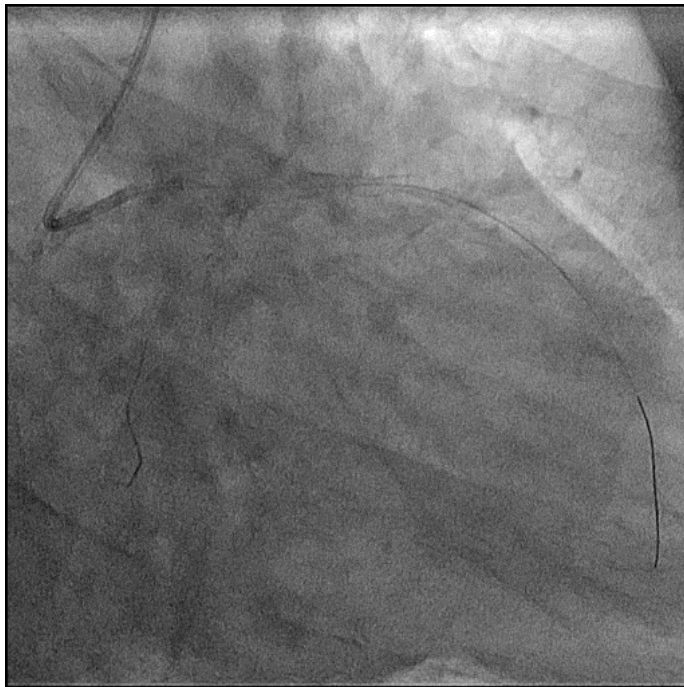


# ПКИ на проксимална Сх

29.11.2021

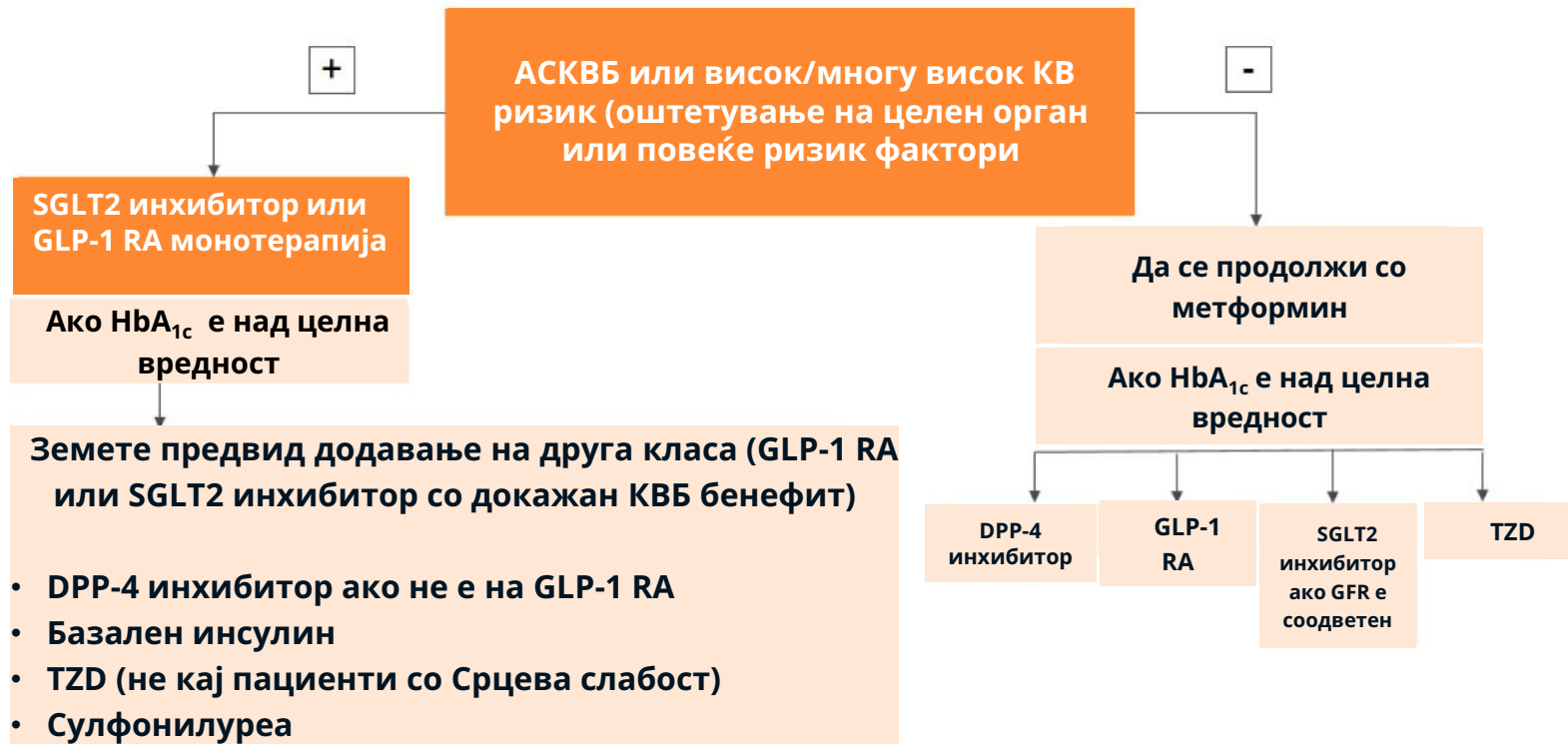


# Конечен резултат



# Пациенти со ДМ2 и висок ризик: Додавање на GLP-1 RA или SGLT2 инхибитор независно од почетниот или целниот HbA<sub>1c</sub>

Пациенти со ДМ2 кои веќе се на терапија со метформин



# Кој лек за кој пациент?



**Атеросклеротична болест**

**GLP-1 RA со докажан KB бенефит**



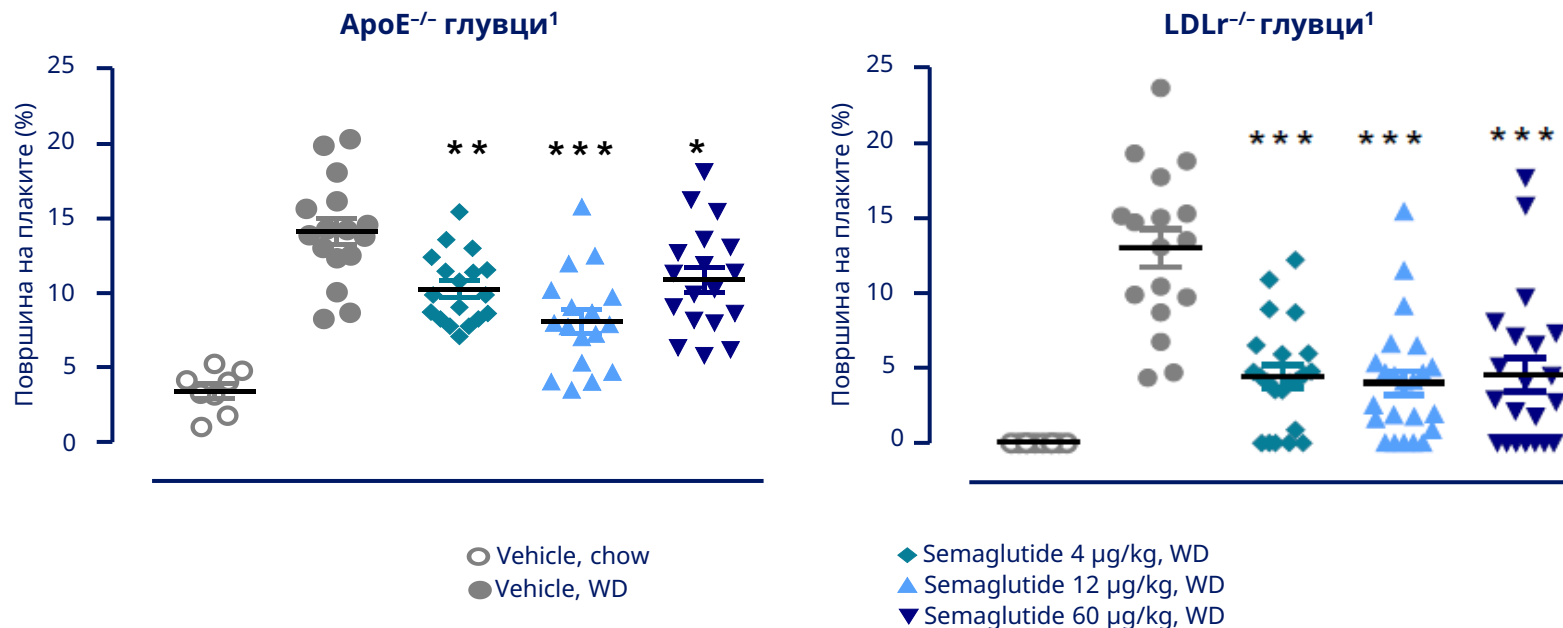
**Хронична Бубрежна Болест?  
Срцева слабост?**

**SGLT2 инхибитор со докажан KB бенефит**



# Semaglutide има антиатеросклеротични ефекти

АТЕНУАЦИЈА НА ПОВРШИНАТА НА ЛЕЗИЈА/ПЛАКИТЕ ВО МОДЕЛИ НА ГЛУВЦИ СО АТЕРОСКЛЕРОЗА

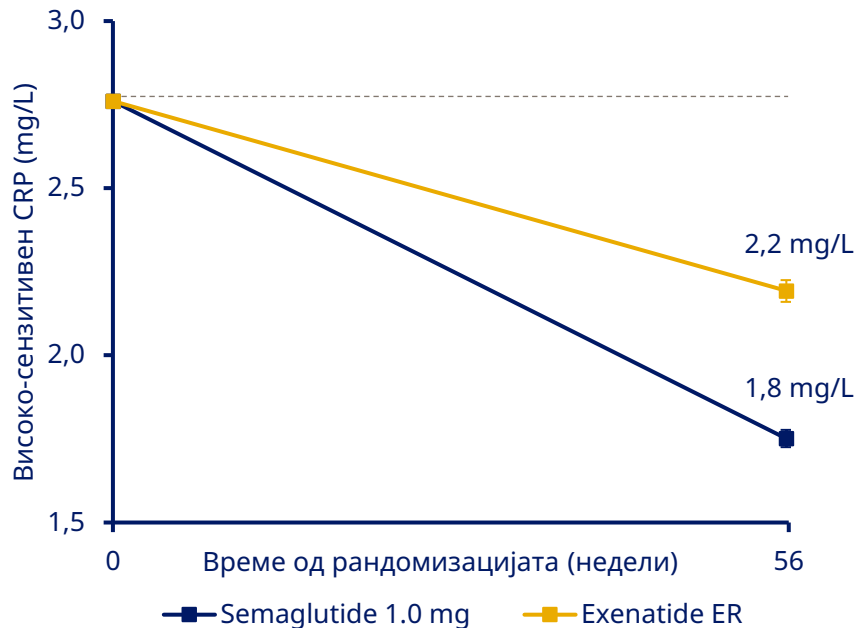


\*p<0.05 vs vehicle WD; \*\*p<0.01 vs vehicle WD; \*\*\*p<0.001 vs vehicle WD.  
ApoE, apolipoprotein E; ApoE<sup>-/-</sup>, ApoE knockout; LDLr, low-density lipoprotein receptor; LDLr<sup>-/-</sup>, LDLr knockout; WD, western diet.  
Rakipovski G et al. JACC Basic Transl Sci 2018;3:844–57.

# Semaglutide го намалува високо-сензитивниот CRP

ПРОЦЕНЕТИ СРЕДНИ ВРЕДНОСТИ ПО СЕДМИЦА И СТАПКА ОД ПОЧЕТОК ДО 56 СЕДМИЦА (SUSTAIN 3)

Севкупни средни вредности на почеток: 2,8 mg/L

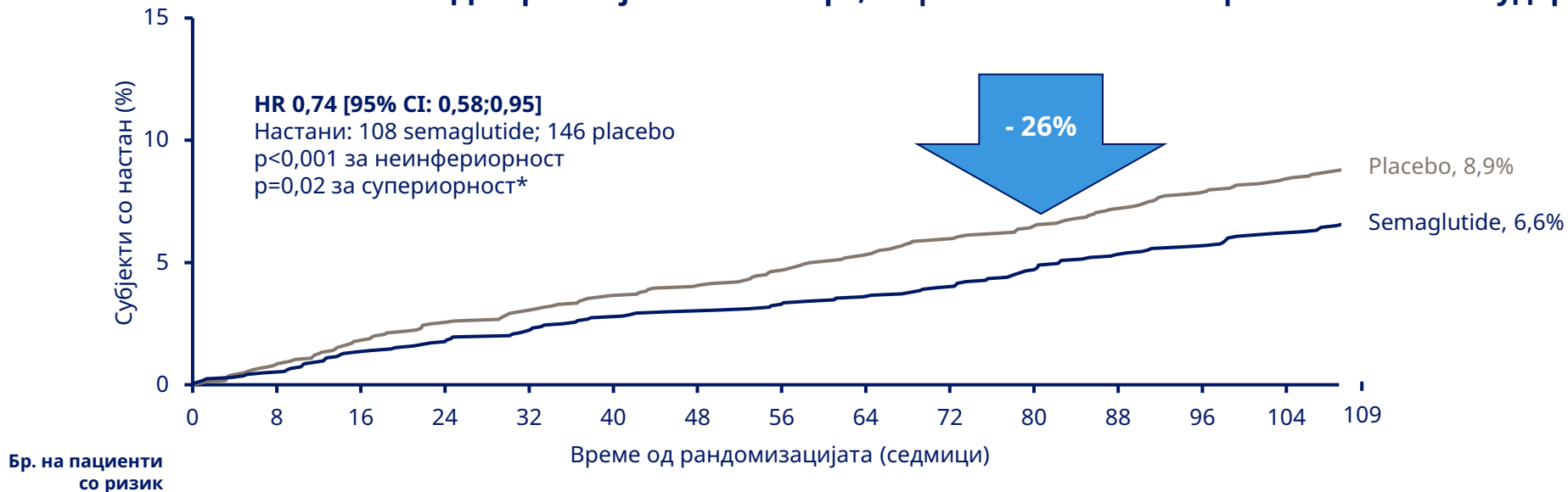


Високо-сензитивен CRP	ETR [95% CI]	p-вредност
Semaglutide 1,0 mg: exenatide ER 2,0 mg	0,80* [0,71;0,90]	p=0,0001

# Инјектибилниот semaglutide има кардиопротективен бенефит

## SUSTAIN 6 – Студија за кардиоваскуларни исходи

### ПРИМАРЕН ИСХОД - Прва појава на КВ смрт, нефатален МИ или нефатален мозочен удар

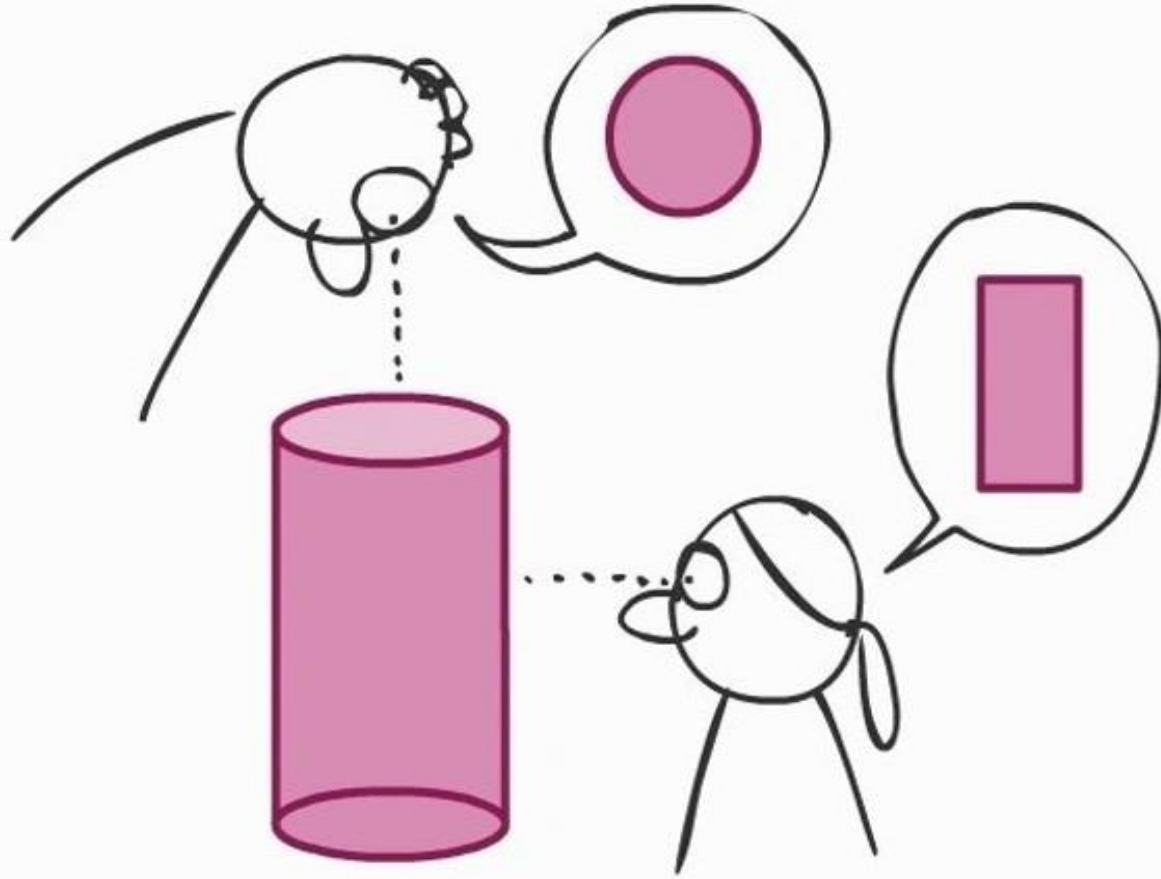


Kaplan–Meier plot за првиот настан потврден од event adjudication committee-потврдена КВ смрт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален мозочен удар со употреба на 'in-trial' податоци од анализа на комплетен сет. \*Не е преспецифицирано.

CI, confidence interval, Интервал на доверба; КВ, кардиоваскуларна, HR, hazard ratio- Сооднос на ризик; МИ- миокарден инфаркт.

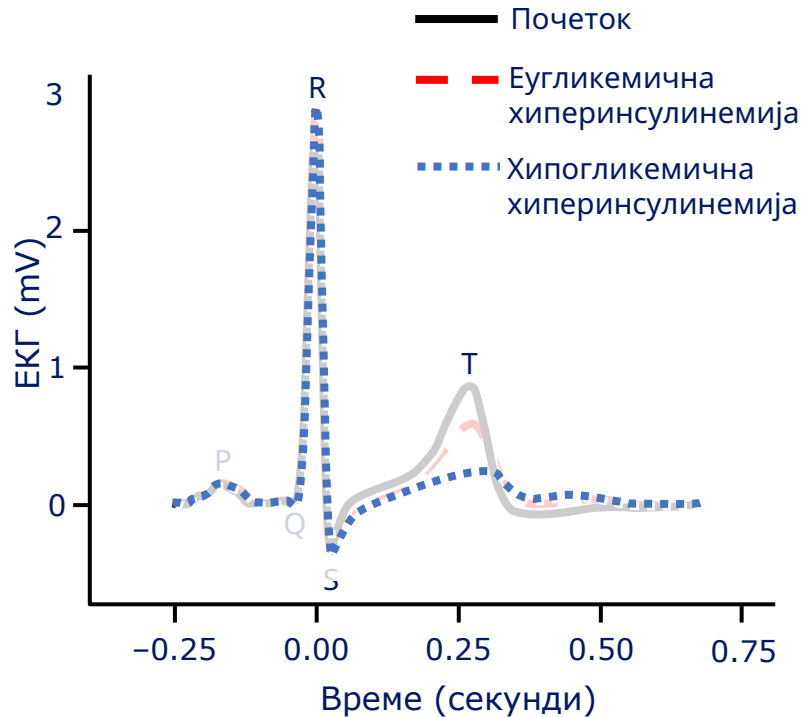
Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375:1834–44.

Иницијали, возраст и пол	В.Н, 69 години, жена
Време од поставување на дијагнозата дијабетес тип 2	6 години
Анамнестички податоци од интерес	<i>Непушач, Добро се храни и внимава на исхрана, Умерено физички активна, дава податок за неколкукратни епизоди на "прерипувања" на срцето во тек на ноќта, еднаш завршила во ургентен центар. По детална анамнеза откриено дека се поврзани со хипогликемиски епизоди (ноќни) .</i>
Гликемиски вредности	HbA1c- 7,9% , гликемија на гладно – 10,2 mmol/L постпрандијална гликемија - 9,3 mmol/L
Липиден статус	LDL – 1,6 mmol/L , HDL - 1,1 mmol/L, вкупен холестерол – 3,2 mmol/L триглицериди
Други лабораториски анализи од интерес	Уредни
Тензија	ТА- 136/82 mmHg
ВМІ и обем на половина	ВМІ – 26 kg/m <sup>2</sup> , обем на половина – 88 cm
Моментална терапија	<i>Tabl. Metformin 1000 2x1, Tabl. Glibenclamide 5 mg 2x1, Tabl. Rosuvastatin 20 mg x 1, Tabl. Losartan 100 mg x1</i>



# Хипогликемијата е асоцирана со промени во ЕКГ кај здрави лица

## Студија со клампи кај 18 здрави лица



- Ослободувањето на катехоламини води до ↓ плазматскиот  $K^+$
- Абнормалности во:
  - Атриовентрикуларно спроведување
  - Вентрикуларна реполаризација
- R-бран - амплификација
- T-бран - зарамнување
- Депресија на ST сегмент
- Продолжување на QT интервал
- **Ризик за срцева аритмија**

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

НЕМА ИНДИКАТОРИ ЗА ВИСОК РИЗИК ИЛИ ЕТАБЛИРАНА АСКВБ, ХБИ ИЛИ СС<sup>+</sup>

АКО HbA<sub>1c</sub> Е НАД ИНДИВИДУАЛИЗИРАНАТА ЦЕЛНА ВРЕДНОСТ ДА СЕ ПРОДОЛЖИ КАКО ШТО Е ПОСОЧЕНО ПОДОЛУ

ЕВИДЕНТНА ПОТРЕБА ЗА МИНИМИЗИРАЊЕ НА ХИПОГЛИКЕМИЈАТА

DPP-4i

GLP-1 RA

SGLT2i<sup>2</sup>

TZD

Ако HbA<sub>1c</sub> е над  
целната вредност

Ако HbA<sub>1c</sub> е над  
целната вредност

Ако HbA<sub>1c</sub> е над  
целната вредност

Ако HbA<sub>1c</sub> е над  
целната вредност

SGLT2i<sup>2</sup>  
ИЛИ  
TZD

SGLT2i<sup>2</sup>  
ИЛИ  
TZD

GLP-1 RA  
ИЛИ  
DPP-4i  
ИЛИ  
TZD

SGLT2i<sup>2</sup>  
ИЛИ  
DPP-4i  
ИЛИ  
GLP-1 RA

Ако HbA<sub>1c</sub> е над целната вредност

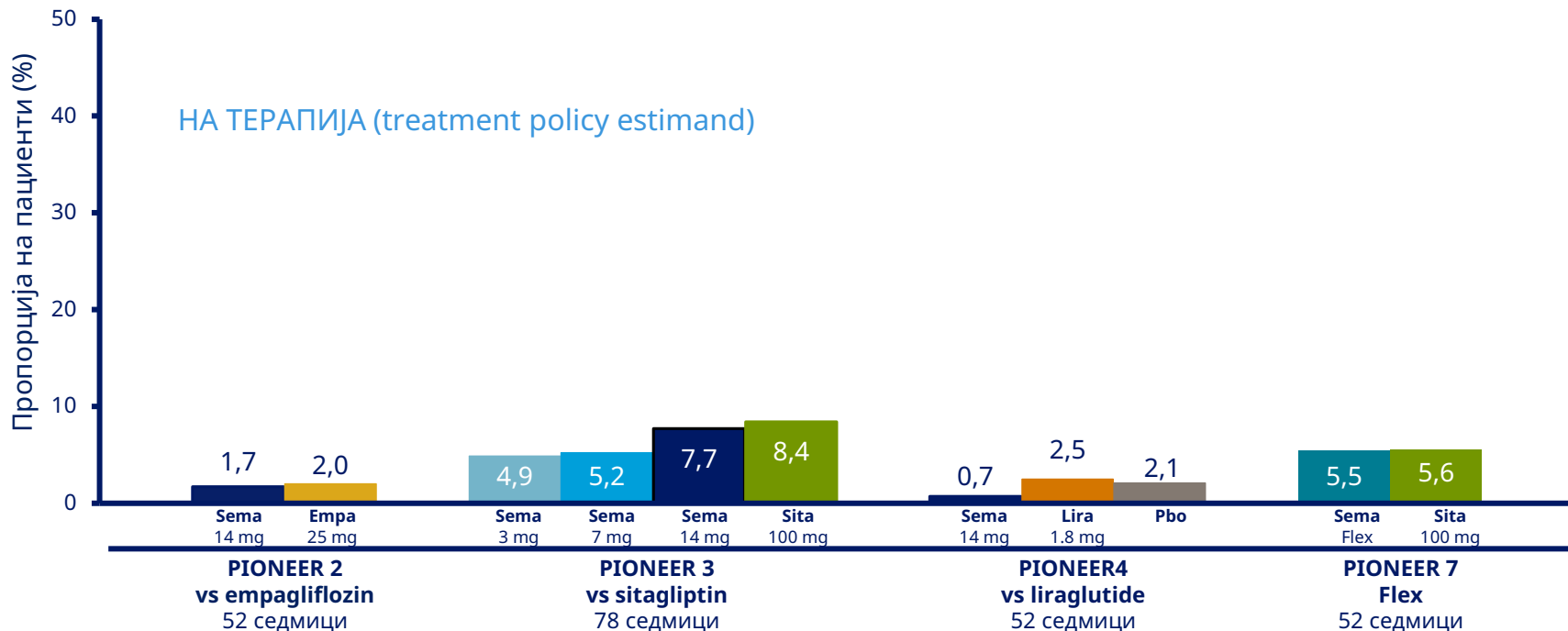
Продолжете со додавање на други агенси како што е прикажано погоре

Ако HbA<sub>1c</sub> е над целната вредност

Земете предвид додавање на SU<sup>6</sup> ИЛИ базален инсулин:

- Одберете понова генерација на SU со понизок ризик од хипогликемија
- Земете предвид базален инсулин со понизок ризик од хипогликемија<sup>7</sup>

# Орален semaglutide – Ниска стапка на тешки или со мерење потврдени симптоматски хипогликемии

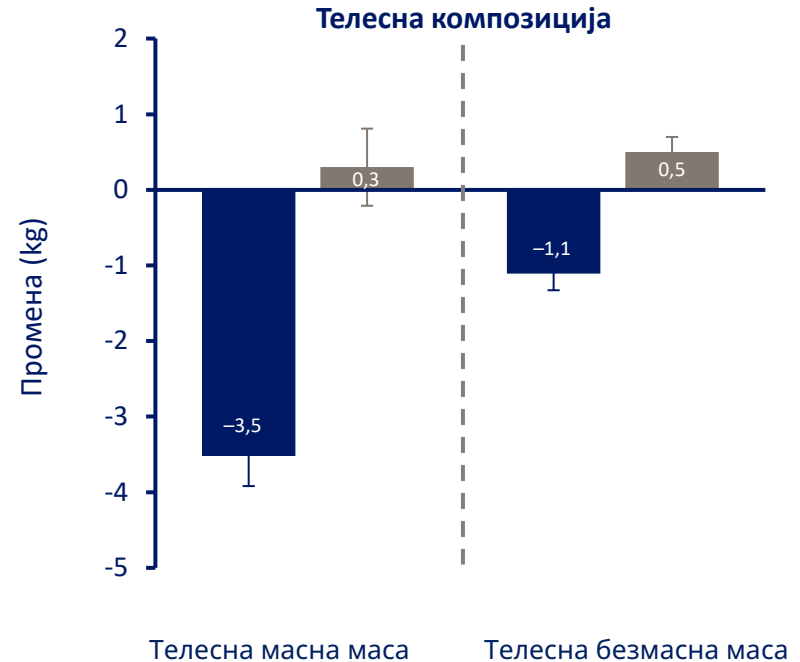
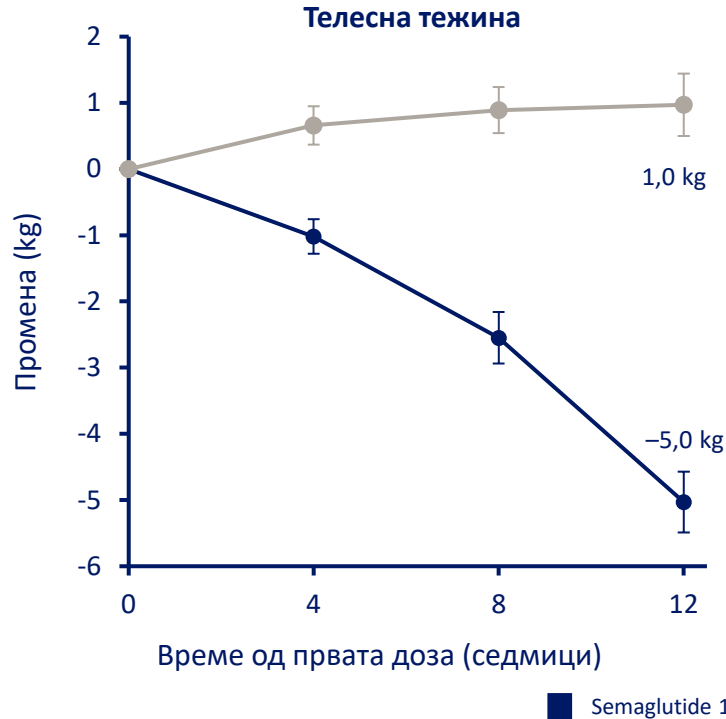




Иницијали, возраст и пол	М.И, 64 години, маж
Време од поставување на дијагнозата дијабетес тип 2	ДМ 2 од пред 4 години
Анамнестички податоци од интерес	Пушач, Не се храни здраво, Не е физички активен, хипогликемии (има, најчесто ноќни), кардиолошки/васкуларни симптоми (главоболки при висок притисок)
Гликемиски вредности	HbA <sub>1c</sub> - 8%, гликемија на гладно - 8 mmol/L постпрандијална гликемија 10,2 mmol/L
Липиден статус	LDL -1,2 mmol/L, HDL- 1 mmol/L, вкупен холестерол – 3,6 mmol/L Триглицериди - 2,84 mmol/L
Други лабораториски анализи од интерес	Уредна останата лабораторија
Тензија	140/85 mmHg
ВМI и обем на половина	<b>ВМI - 34 kg/m<sup>2</sup>; Обем на половина - 109 cm</b>
Кардиолошки наоди	Коронарографија во 2019 - уреден наод
Моментална терапија	Tabl. Bisoprolol a 2.5 mg 1 * 1 nautro, Tabl. Lizinopril a 20 mg 2 * 1 , Tabl. Prazosin a 2 mg 3 * 1, Tabl. HCTZ a 25 mg 1 * 1, Tabl. Lercanidipine a 20 mg 1 * 1 nautro, Tabl. Aspirin 100 mg 1 * 1, Tabl. Atorvastatin 20 mg 1 * 1 , Tabl. Metformin 1000 2 * 1, Insulin. Glargine 60 IE

# Semaglutide го намалува масното ткиво

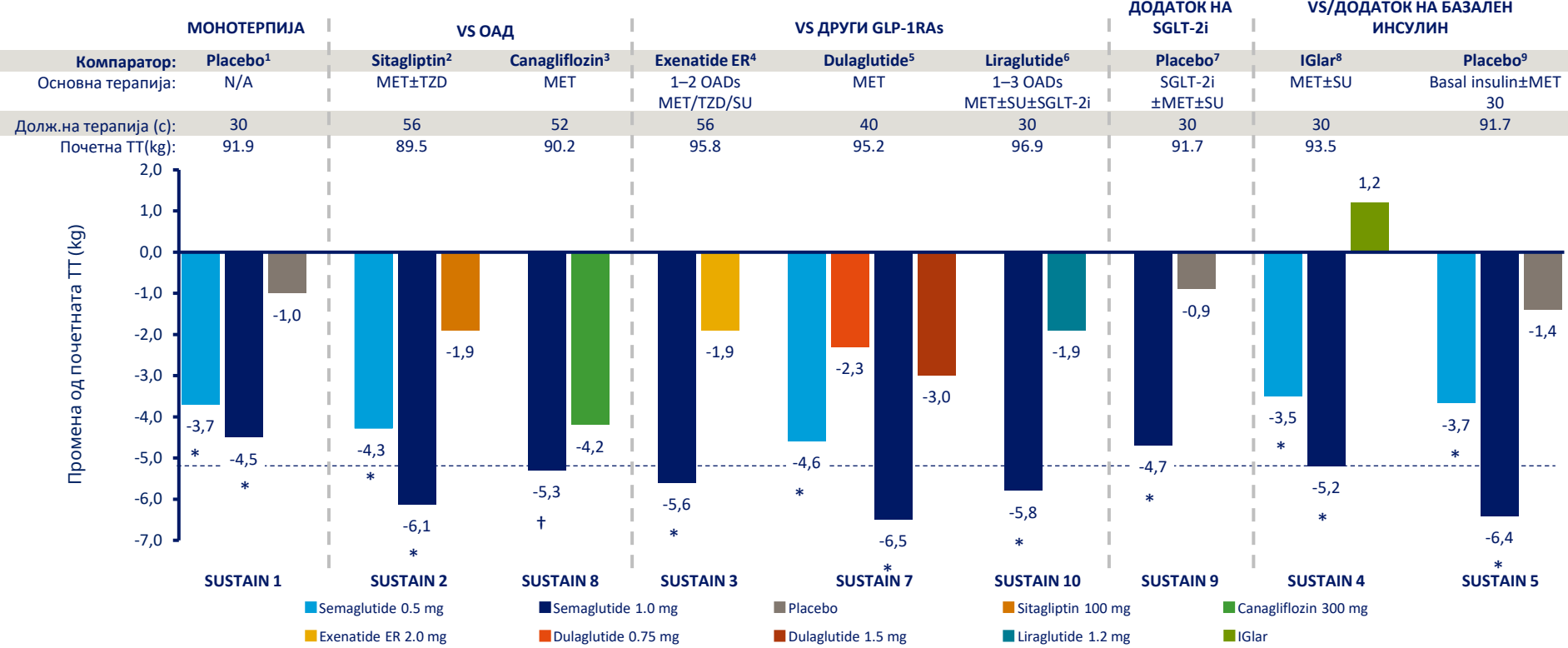
## ПРИМАРЕН МЕХАНИЗАМ НА ГУБИТОК НА ТЕЛЕСНА ТЕЖИНА



Мерењата на телесна тежина и телесна композиција беа изведени во различни денови. Податоците се претставени како средни вредности (стандардна грешка).  
Blundell J et al. Diabetes Obes Metab 2017;19:1242-51.

# Промена на телесната тежина од почетната

## SUSTAIN 1-5 AND 7-10

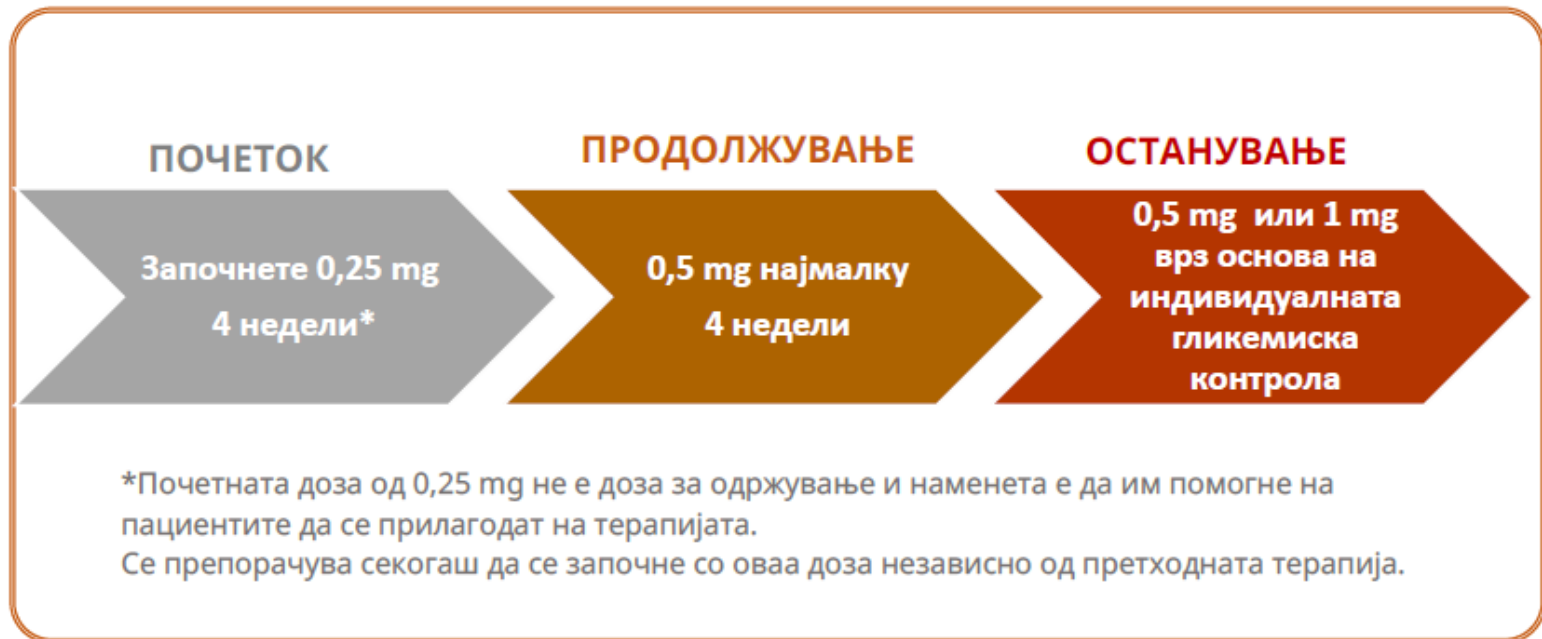


\*p<0.0001 vs компаратор; †p<0.005 vs компаратор. ТТ, телесна тежина; exenatide ER, exenatide extended release; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; IGlar, insulin glargine; MET, metformin; N/A, not applicable; ОАД, орален антидијабетичен лек; SGLT-2i, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor; SU, sulphonylurea; TZD, thiazolidinedione; c, седмично

1. Sorli C et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:251-60; 2. Ahrén B et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:341-54; 3. Lingvay I et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:834-44; 4. Ahmann AJ et al. Diabetes Care 2018;41:258-66; 5. Pratley RE et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:275-86; 6. Capehorn MS et al. Diabetes Metab 2020;46:100-9; 7. Zinman B et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:356-67; 8. Arora VR et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:355-66; 9. Roebard HW et al. J Clin Endocrinol Metab 2018;103:2291-30.

## SEMAGLUTIDE - OZEMPIC®

ПРЕПОРАКИ ЗА ЕДНАШ НЕДЕЛНО ДОЗИРАЊЕ КАЈ ДМ2  
(независно од оброк)<sup>9</sup>



Иницијали, возраст и пол	СА, м на 45 год.
Време од поставување на дијагнозата Т2Д	Т2Д 7 год
Анамнестички податоци од интерес	<i>Непушач, Не се храни здраво, Физичка активност (не), Се жали на студенило во нозете</i>
Гликемиски вредности	HbA <sub>1c</sub> - 7,5% , гликемија на гладно - 9 mmol/L
Липиден статус	LDL – 3,8 mmol/L, HDL- 0,9 mmol/L
Други лабораториски анализи	б.о.
Тензија	ТА 150/95 mmHg
ВМІ	31 kg/m <sup>2</sup>
Кардиолошки наоди	ЕКГ б.о
Моментална терапија	<i>Лисиноприл 5 мг, Метформин 1,5 г</i>

# Васкуларна лабораторија

Индекс АБИ 0,8

Концентрични плаки на  
булбуси и зголемена ИМТ 1,0



АСА 100  
mg



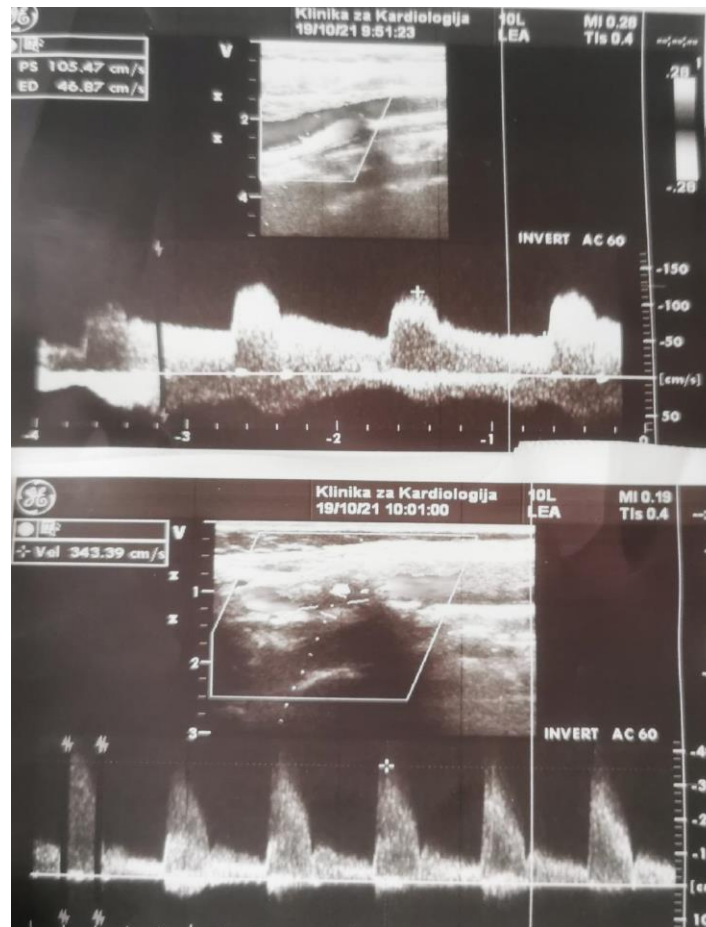
Росувастатин  
40 mg

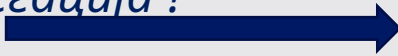


Периндоприл  
4 mg



Метформин 2 g



Иницијали, возраст и пол	СА, м на 49 год.
Време	T2Д 9 год
Анамнестички податоци од интерес	<i>Непушач, Се храни здраво, Се жали на нелагодност во градите</i>
Гликемиски вредности	HbA <sub>1c</sub> - 7,1% , гликемија на гладно - 8 mmol/L
Липиден статус	LDL – 1,9 mmol/L, HDL- 1,1 mmol/L
Тензија	ТА 130/80 mmHg
BMI	28 kg/m <sup>2</sup>
Кардиолошки наоди	
Терапија	<i>Само додавање на двојна антиагрегација ?</i> 

Иницијали, возраст  
и пол

СА, м на 49 год.

Време

ТЗД 9 год

Анамне  
подато

Гликем

Липиде

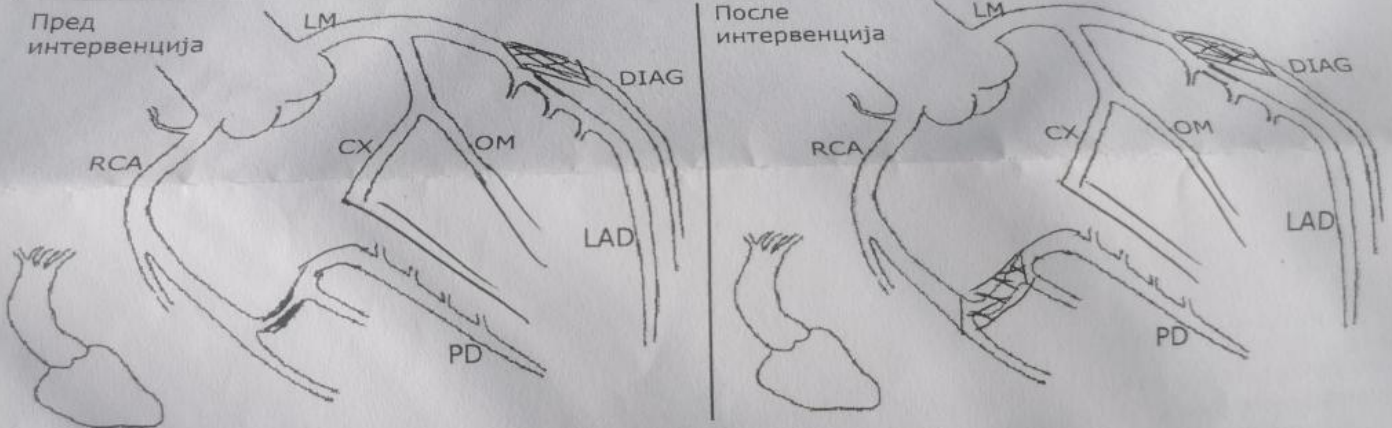
Тензија

ВМИ

Кардио

Терапи

Артериски пристап: TRA L (Лево)		6F												
Коронарографија			RD1					Syntax score:12					Аортографија <input type="checkbox"/>	
#	Артерија	%	Flow	Intermediate	Plaque	Calcium	Bifur.	Diss.	Thromb	CTO	Colat.	InStent		
1.	1st Diag	0	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
2.	mLAD			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Интервенција														
#	Артерија	%	Flow	Intermediate	Plaque	Calcium	Bifur.	Diss.	Thromb	CTO	Colat.	InStent		
1.	dRCA	85 => 0	3 => 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Resolute Integrity DES - Стент PCI						2,75 x 18,0 мм		14 атм						



Препорака: tbl Aspirin a 100 mg 1x1, Tbl. Pynetra 10mg 1x1, Tbl Rosuvastatin a 40 mg 1x1

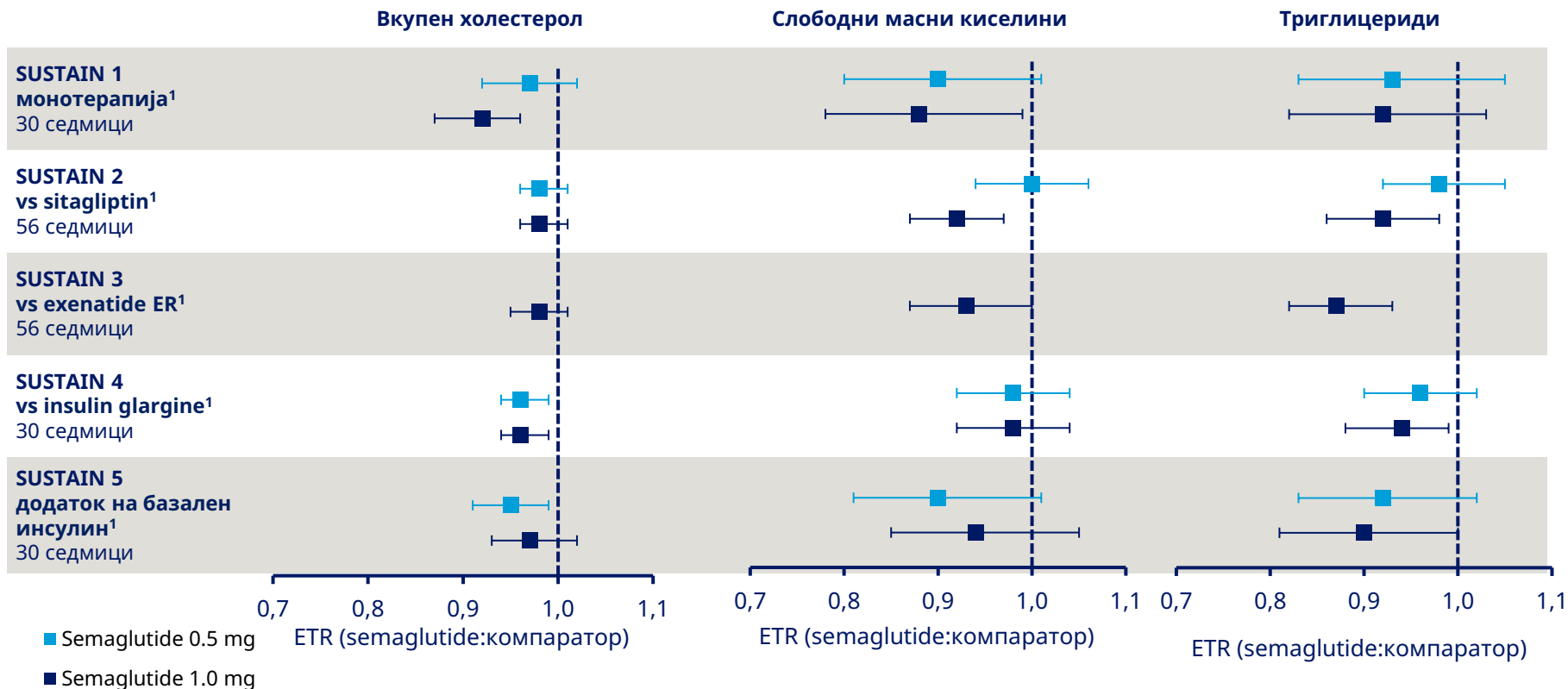




# Semaglutide го подобрува липидниот профил

Novo Nordisk®

## Липиди (1/2)



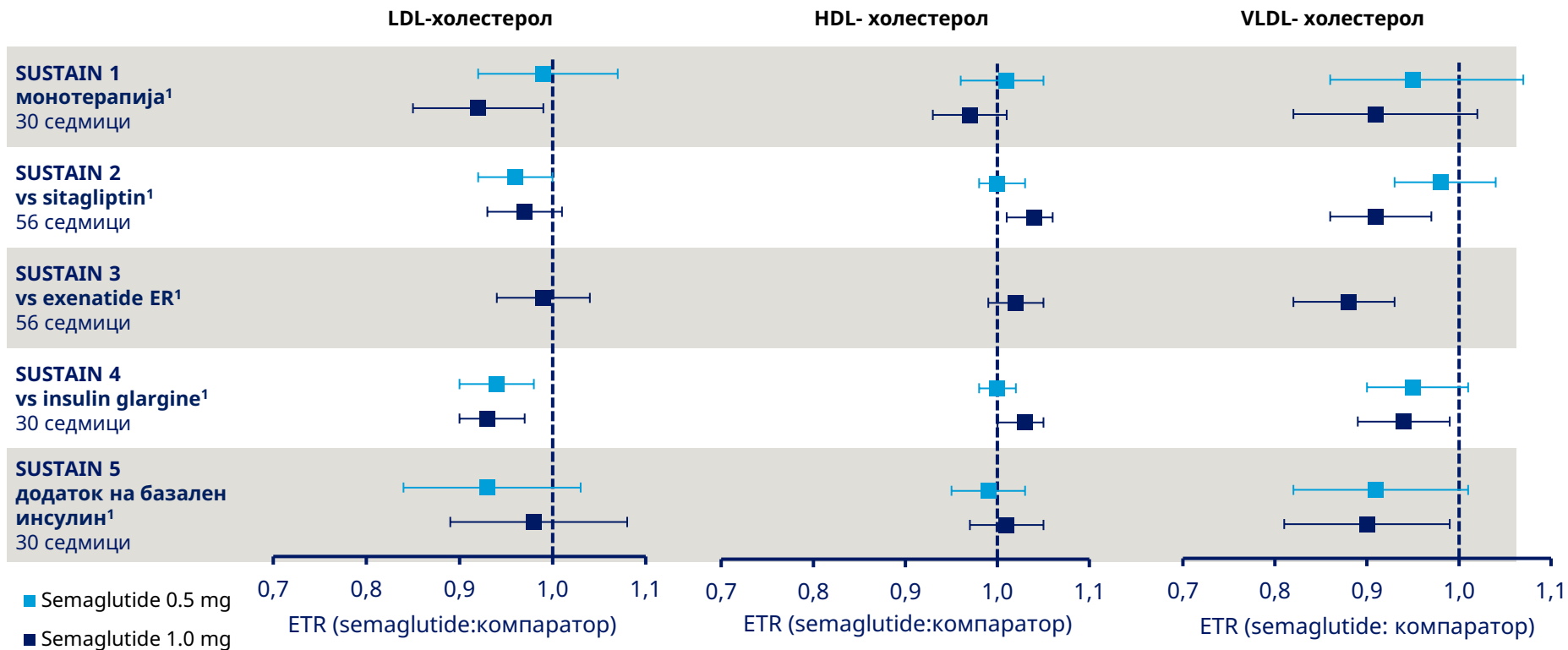
ETR, estimated treatment ratio; exenatide ER, exenatide extended release.

1. Novo Nordisk. Data on file.

# Semaglutide го подобрува lipidниот профил

Novo Nordisk®

## Липиди (2/2)



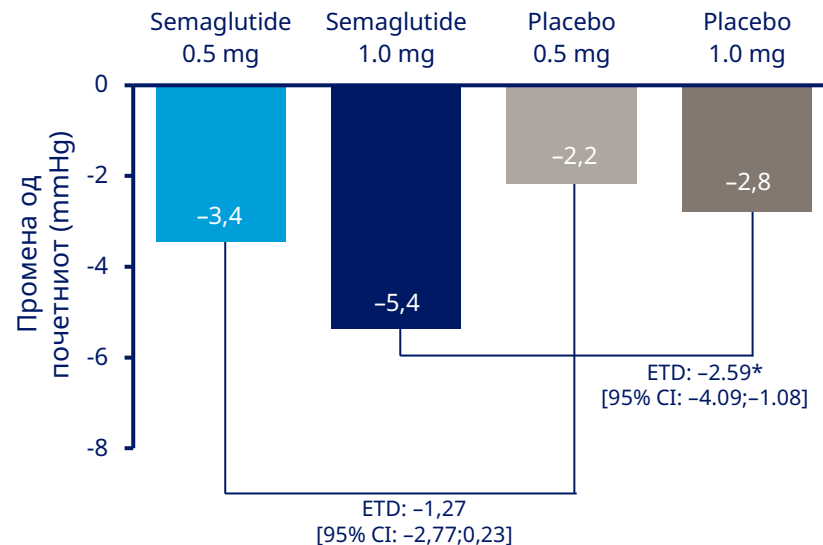
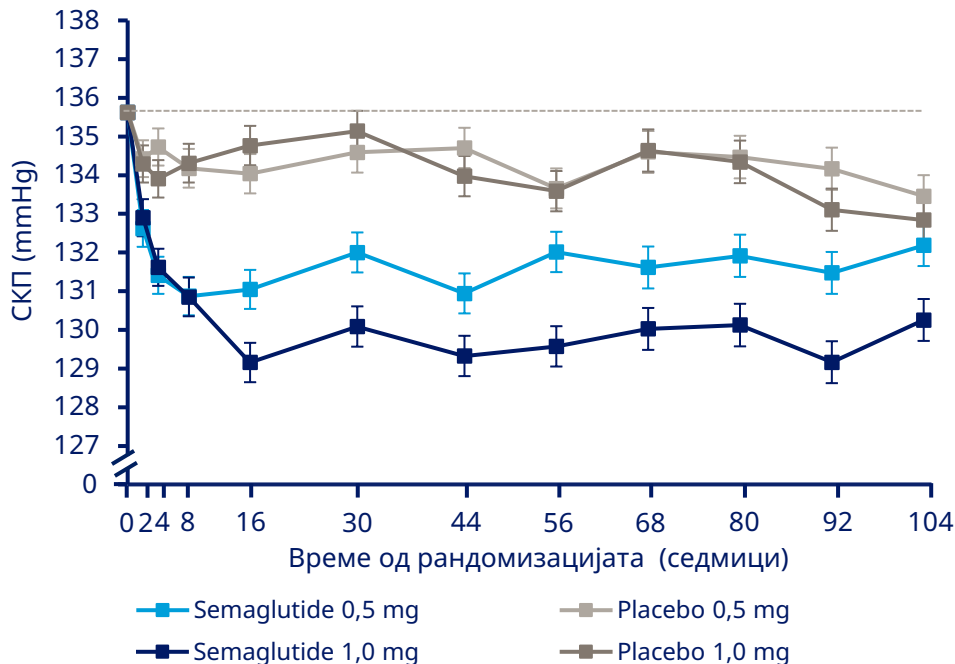
ETR, estimated treatment ratio; проценета тераписка стапка; exenatide ER, exenatide extended release; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; VLDL, very low-density lipoprotein.

1. Novo Nordisk. Data on file.

# Промена на систолниот крвен притисок

## SUSTAIN 6

Севкупен просек на почеток: 135,6 mmHg

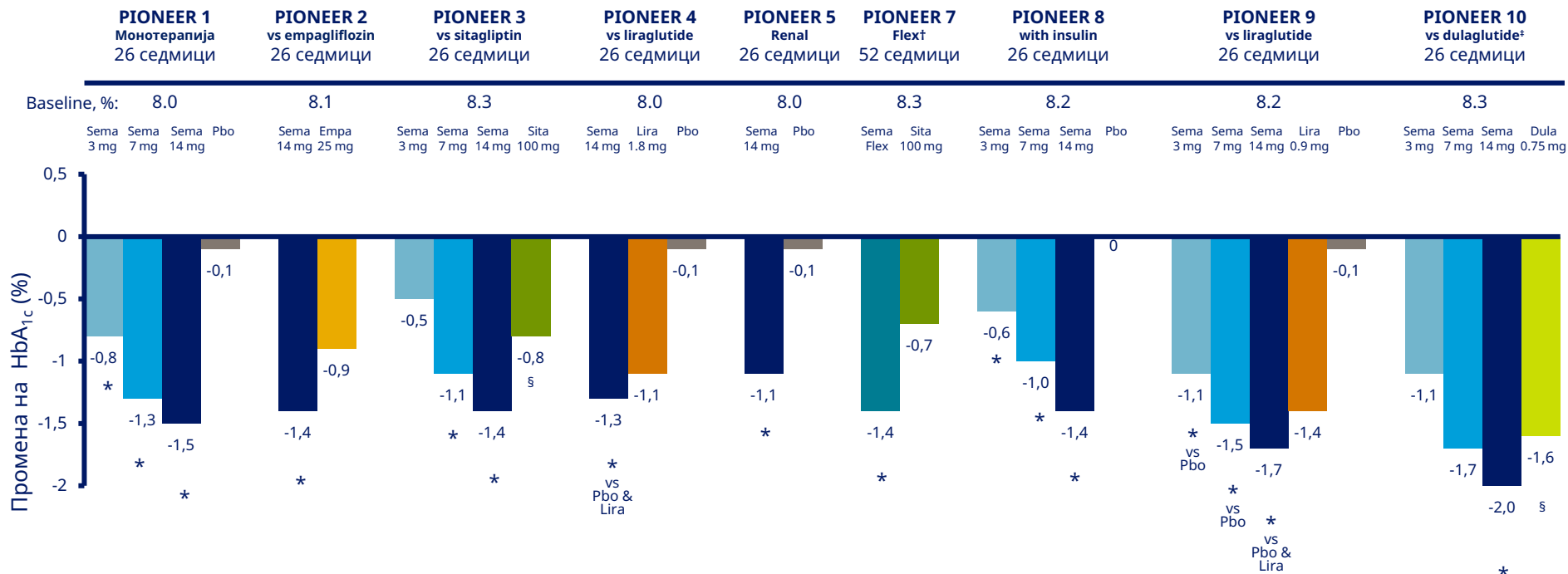


. \* $p < 0.0001$ . SKП, систолен крвен притисок; CI, confidence interval; ETD, estimated treatment difference;

Иницијали, возраст и пол	С.А, 56 години, маж
Време од поставување на дијагнозата дијабетес тип 2	10 години
Анамнестички податоци од интерес	<i>Поранешен пушач, Исхрана – повремено не се придржува до препораките за исхрана, Физичка активност – нередовно, 2-3 пати неделно по 30тина минути пешачење, хипогликемии – не дава податок</i>
Гликемиски вредности	<b>HbA<sub>1c</sub>- 8,4% , гликемија на гладно – 9 mmol/L, постпрандијална гликемија – 13,5 mmol/L</b>
Липиден статус	LDL – 1,9 mmol/L, HDL - 1,02 mmol/L , вкупен холестерол - 5,4 mmol/L Триглицериди - 1,9 mmol/L
Други лабораториски анализи од интерес	уредни
Тензија	ТА- 128/72 mmHg
ВМІ и обем на половина	ВМІ- 30 kg/m <sup>2</sup> , обем на половина - 102 cm
Кардиолошки наоди	/
Моментална терапија	<i>Tabl. Metformin 1000 mg 2x1, Tabl.Glimepirid 3 mg 1x1, Tabl.Rosuvastatin 20 mg 1x1, Tabl. Peridondopril 4 mg 1x1, Tabl. Amlodipin 5 mg 1x1, Tabl. ASA 100 mg 1x1</i>

# Semaglutide овозможува одлична гликорегулација

## ПРОМЕНА НА HbA<sub>1c</sub> – ПРИМАРНА ЦЕЛ PIONEER 1-5, 7-10

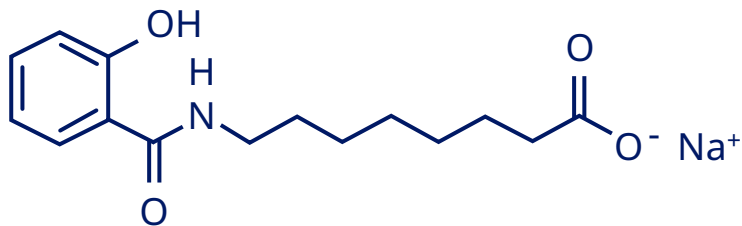


Trial product estimand. \* Статистички сигнификантно поголема наспроти плацебо или компаратор. †Примарна крајна цел во PIONEER 7, субјекти кои достигнале HbA<sub>1c</sub> <7.0%. ‡Статистички сигнификантно во полза на sitagliptin 100 mg споредено со орален semaglutide 3 mg. Flex, flexible; Empa, empagliflozin; Lira, liraglutide; Pbo, placebo; Sema, semaglutide; Sita, sitagliptin.

Aroda VR, et al. Diabetes Care 2019;42:1724-32; Rodbard HW et al. Diabetes Care. 2019;42(12):2272-2281; Rosenstock J, et al. JAMA 2019;321:1466-80; Pratley R, et al. Lancet 2019;394:39-50; Mosenzon O, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:515-27; Husain M, et al. N Engl J Med 2019. 381:841-51; Pieber TR, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:528-39; Zinman B et al. Diabetes Care. 2019;42(12):2262-2271; Yamada et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8:377-91; Yabe et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8:392-6.

# Орален semaglutide: таблета – коформулација со SNAC

## Sodium N-(8-(2-hydroxybenzoyl) amino) Caprylate (SNAC)



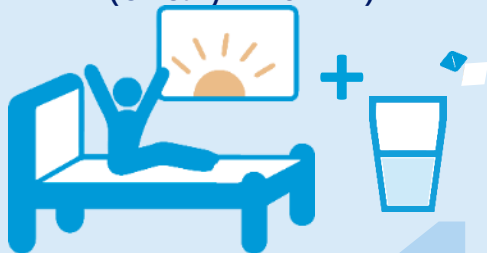
Коформулацијата на semaglutide со засилувач на апсорпцијата е неопходна за да се достигне соодветна биорасположливост при орална администрација<sup>1</sup>

Засилувачот на апсорпцијата, SNAC, е мала масна киселина што ја засилува апсорпцијата низ гастричниот епител<sup>1,2</sup>

Оралниот semaglutide е коформулиран со 300 mg SNAC<sup>1,2</sup>

# Инструкции за дозирање на оралниот semaglutide

Наутро на гладно да се земе една таблета semaglutide со најмногу половина чаша вода (околу 120 mL)



1

Да се почека најмалку **30 минути** пред да се јаде, пие или земе друг орален лек



2

Потоа може да се јаде, пие или земе друг орален лек



3

Иницијали, возраст и пол	Р. З., 66 години, маж
Приемна Дг.	Акутен срцев удар
Анамнестички податоци од интерес	<i>Градна болка 4 часа, препотување ... кардиолошки/васкуларни симптоми : замор и недостиг на воздух при поголем физички напор (NYHA II)</i> Позната едносадовна КАБ со претходно коронарно стентирање на ДКА (04/2020) ДМ тип 2 на инсулинска терапија (4 години дијагноза)
Фармаколошка анамнеза	<i>Инсулинска терапија, Метформин, Розувастатин 40 mg, Антихипертензивна терапија, АСА</i>
ЕКГ	СТ елевација во антериорни одводи
Селективна коронарографија	Наод на оклузија на "LAD" (инфарктна артерија) Примарна ПТКИ со стентирање на "LAD"



Иницијали, возраст и пол

Р.З., 66 години, маж

Липиден статус

LDL - 1,1 mmol/L , HDL - 1,1 mmol/L  
Триглицериди 2,6 mmol/L

Гликемиски  
вредности

HbA<sub>1c</sub>- 8,1% , гликемија на гладно - 8,2 mmol/L

Други лабораториски  
анализи од интерес

Креатинин - 122,  
GFR 51,5 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

Крвен притисок

130/75 mmHg

ТТ и "BMI"

97 kg, 179 cm, 30,2

# 2021 ESC Упатства за превенција на кардиоваскуларни болести во клиничката пракса

Табела 4 Категории на кардиоваскуларен ризик

Многу  
висок  
ризик

Лица со која било од следниве состојби:  
Документирана АСКВБ, било клинички или недвојбено со помош на сликовна техника.  
Документирана АСКВБ вклучува претходен акутен коронарен синдром (МИ или нестабилна ангина), стабилна ангина, коронарна реваскуларизација (ПКИ, САВГ или други реваскуларизациони процедури), мозочен удар или ТИА и ПАБ.  
Недвојбено документирана АСКВБ со сликовна техника ги вклучува оние наоди кои се познато дека се предиктивни за клинички настани, како што се сигнификантни плаки на коронарна ангиографија или КТ (повеќесадовна коронарна болест со стеноза од >50% на две главни епикардни артерии) или на ултразвук на каротиди.  
ДМ со оштетување на целен орган<sup>a</sup> или најмалку три големи ризик фактори или рана појава на дијабетес тип 1 со долго времетраење (>20 години).  
Тешка ХББ (eGFR<30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)  
Калкулиран SCORE ≥10% за 10-годишен ризик за фатална КВБ.  
Фамилијарна хиперхолестеролемија со АСКВБ или друг голем ризик фактор.

Кај третирани пациенти на возраст од 18-69 години, се препорачува СКП ултимативно да се намали до целна вредност од 120-130 mmHg кај повеќето пациенти.

I

# 2019 ESC/EAS Упатства за справување со дислипидемии: модификација на липидите за редукација на кардиоваскуларниот ризик

## Поинтензивна редукација на LDL-C во рамки на категориите на КВ ризик

- За секундарна превенција кај пациенти со многу висок ризик, се препорачува редукација на LDL-C од  $\geq 50\%$  од почетниот и целна вредност за LDL-C  $< 1,4$  mmol/L
- Кај пациенти со АСКВБ кои доживуваат втор васкуларен настан во тек на 2 години (не е неопходно да биде од истиот тип како претходниот) додека примаат максимално толерирана статинска терапија, може да се земе предвид целна вредност од LDL-C  $< 1,0$  mmol/L

Иницијали, возраст и пол	Р.З., 66 години, маж
Липиден статус	LDL - 1,1 mmol/L , HDL - 1,1 mmol/L Триглицериди 2,6 mmol/L
Гликемиски вредности	HbA <sub>1c</sub> - 8,1% , гликемија на гладно - 8,2 mmol/L
Други лабораториски анализи од интерес	Креатинин - 122, GFR 51,5 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>
Крвен притисок	130/75 mmHg
ТТ и "BMI"	97 kg, 179 cm, 30,2

# 2021 ESC Упатства за превенција на кардиоваскуларни болести во клиничката пракса

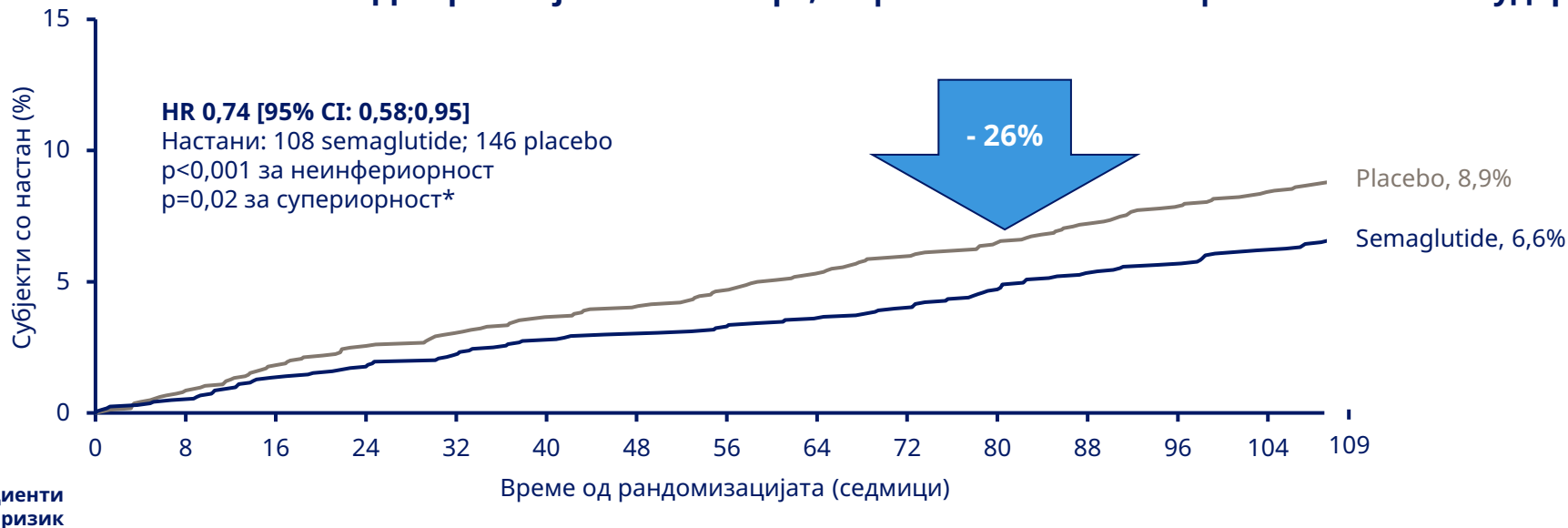
Кај лица со ДМ2 и АСКВБ, се препорачува употреба на GLP-1 RA или SGLT2 инхибитор со докажан кардиоваскуларен бенефит за редуција на КВ и/или кардиореналните исходи.



# Инјектибилниот semaglutide има кардиопротективен бенефит

## SUSTAIN 6 – Студија за кардиоваскуларни исходи

### ПРИМАРЕН ИСХОД - Прва појава на КВ смрт, нефатален МИ или нефатален мозочен удар



Kaplan-Meier plot за првиот настан потврден од event adjudication committee-потврдена КВ смрт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален мозочен удар со употреба на 'in-trial' податоци од анализа на комплетен сет. \*Не е преспецифицирано.

CI, confidence interval, Интервал на доверба; КВ, кардиоваскуларна, HR, hazard ratio- Сооднос на ризик; МИ- миокарден инфаркт.

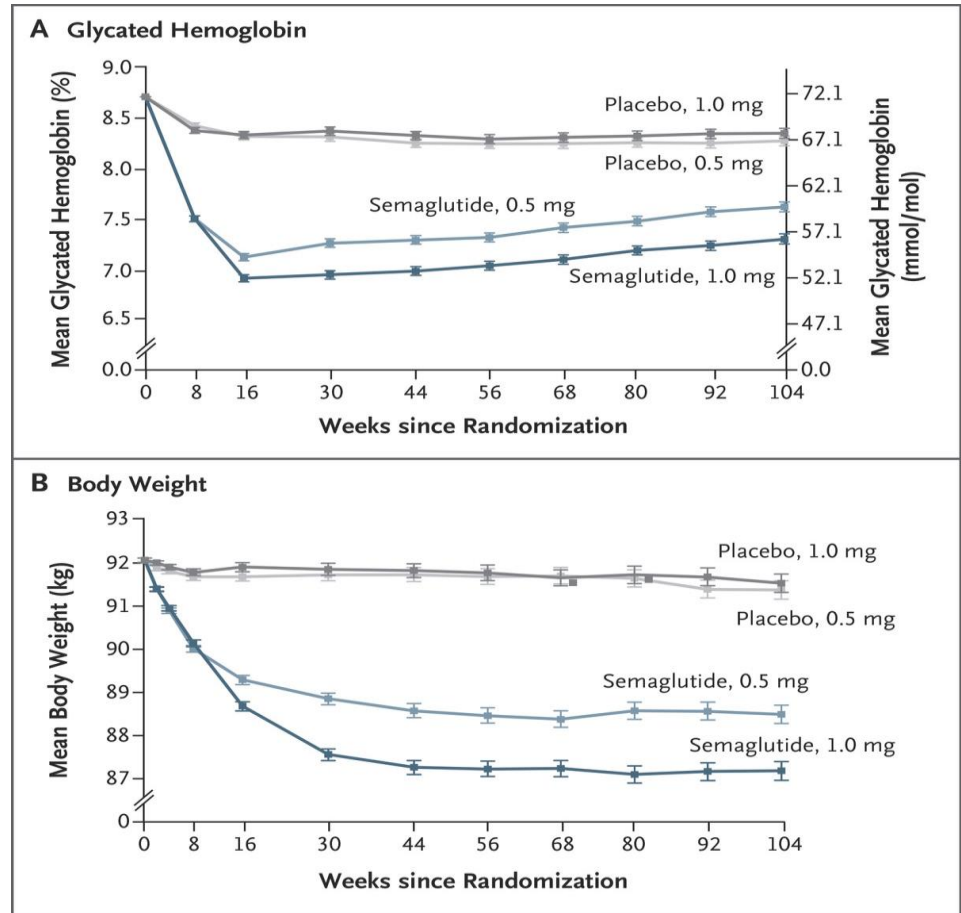
Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375:1834-44.

# Долгорочни исходи SUSTAIN 6

Табела- Промена од почетната вредност на 104 седмица за HbA<sub>1c</sub>, телесна тежина

	Вкупен просек на почеток	Semaglutide 0,5 mg	Semaglutide 1mg	Placebo 0,5 mg	Placebo 1 mg
Број на пациенти		826	822	824	825
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	8,7	-1,1	-1,4	-0,4	-0,4
ETD vs placebo (95% CI)	-	-0,66 <sup>***</sup> (-0,8; -0,52)	-1,05 <sup>***</sup> (-1,19; -0,91)		
<b>Телесна тежина (kg)</b>	92,1	-3,6	-4,9	-0,7	-0,5
ETD vs placebo (95% CI)	-	-2,87 <sup>***</sup> (-3,47; -2,28)	-4,35 <sup>***</sup> (-4,94; -3,75)		

# Долгорочни исходи SUSTAIN 6





# Долгорочни исходи

## SUSTAIN 6

	Вкупен просек на почеток	Semaglutide 0,5 mg	Semaglutide 1mg	Placebo 0,5 mg	Placebo 1 mg
Крвен притисок (mmHg)	135,6	-3,44	-5,37	-2,17	-2,78
ETD vs placebo (95% CI)	-	-1,27 (-2,77; 0,23)	-2,59** (-4,09; -1,08)		

# Употреба на semaglutide кај возрасни пациенти

возраст	SUSTAIN програм наспроти плацебо или активен компаратор	SUSTAIN 6 CVOT
65 години и повеќе	23,6% (744)	48% (788)
75 години и повеќе	3,2% (102)	9,6% (157)

- Генерално не е увидена разлика во безбедноста и ефикасноста помеѓу повозрасните пациенти и помладите, но не може да се исклучи поголема пречувствителност кај некои повозрасни индивидуи.
- Терапевтските искуства кај пациенти  $\geq 75$  години се ограничени.
- **Не е потребно прилагодување на дозата согласно годините.**

## Ренално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со лесно, умерено и тешко ренално нарушување. Искуството од употреба на semaglutide кај пациенти со тешко ренално нарушување е ограничено. Semaglutide не се препорачува да се употребува кај пациенти со ренални заболувања во краен стадиум.

## Хепатално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со хепатални нарушувања. Искуството од употреба на semaglutide кај пациенти со тешко хепатално нарушување е ограничено. Треба да се внимава кога овие пациенти се третираат со semaglutide.

# Долгорочни исходи

## SUSTAIN 6

Примарен исход- КВ смрт, нефатален МИ или нефатален мозочен удар

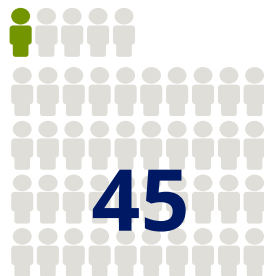


**26%**

Редукција на ризик

vs placebo

Број на пациенти кои треба да се третираат (**Number needed to treat**) за да се превенира еден настан - КВ смрт, нефатален МИ или нефатален мозочен удар



За 2 години

Semaglutide сигнификантно ги редуцира



HbA<sub>1c</sub>  
и  
телесната тежина

vs placebo

Ризик за нова или влошена нефропатија



**36%**

Редукција на ризик

vs placebo

# Инјектибилен semaglutide -Ozempic®

Novo Nordisk®

Еднаш неделна терапија која обединува супериорна ефикасност и КВ бенефити



Semaglutide  
овозможува

**Конзистентни  
гликемиски  
подобрувања**<sup>1-10</sup>



Semaglutide  
резултира со  
**сигнификантна  
редукција на  
тежината**<sup>1-10</sup>



Во SUSTAIN 6,  
semaglutide  
**сигнификантно го  
редуцираше  
ризикот за КВ смрт,  
нефатален МИ или  
нефатален мозочен  
удар**<sup>6</sup>



Semaglutide беше  
**добро толериран**, со  
безбедносен профил  
типичен за GLP-1RA.

Најчести несакани  
реакции со  
semaglutide се ГИ<sup>1-10</sup>

# Орален semaglutide - Rybelsus®

PIONEER 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 & 8

## HbA<sub>1c</sub>

Орален semaglutide  
супериорен vs:

- Empagliflozin
- Sitagliptin

Неинфериорен vs:

- Liraglutide

## Тежина

Орален semaglutide  
супериорен vs:

- Sitagliptin
- Liraglutide

Компаративен со:

- Empagliflozin

## Кардиоваскуларна безбедност

Потврдена со оралниот semaglutide во PIONEER 6,  
демонстрирајќи **21% несигнификантна редукција  
на MACE** во полза на оралниот semaglutide  
наспроти placebo.

## Севкупна безбедност

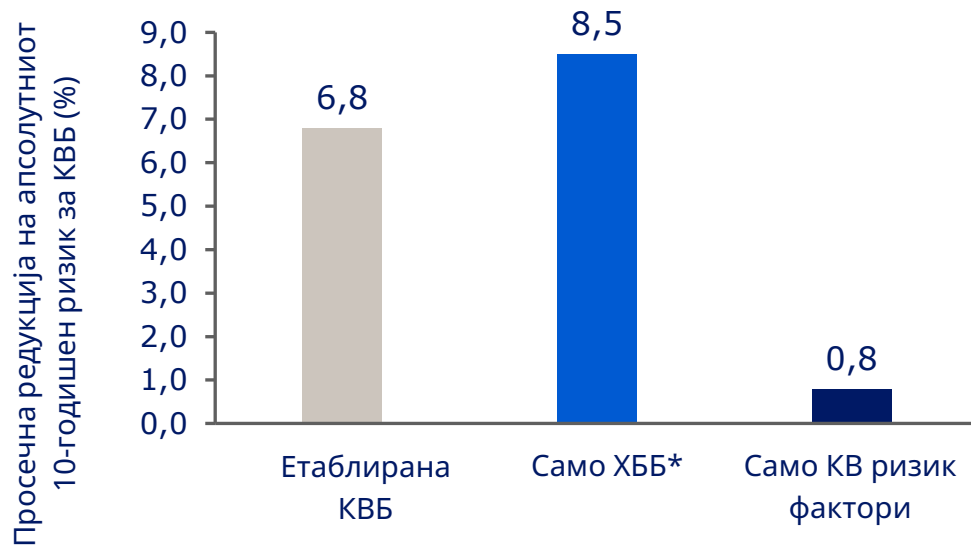
Оралниот semaglutide беше **добро толериран** со  
безбедосен профил конзистентен на GLP-1RA класата.

**Ефикасноста** беше потврдена кога беше даван рано или подоцна во  
терапијата и независно од реналното или хепаталното нарушување.

# Редукција на 10 - годишниот ризик со semaglutide

- Додавањето на semaglutide на стандардната заштитна терапија беше асоцирано со редукција на 10- годишниот ризик за КВБ
  - **Просечна редукција на апсолутниот ризик: 6.0% (95% CI: 1.9–10.0%)**
  - **Number needed to treat: 16.6**

Редукција на апсолутниот 10-годишен ризик кај лица со ДМ2 калкулиран со DIAL модел

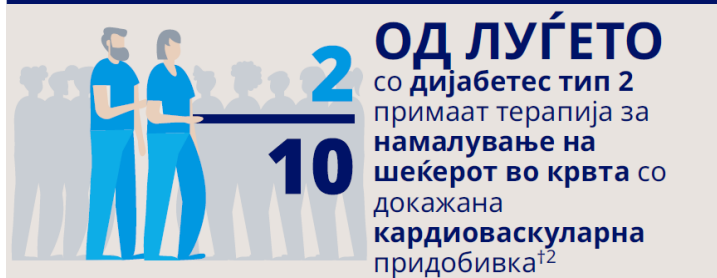


\*Estimated glomerular filtration rate (eGFR) <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> и без етаблирана КВБ; ХББ, Хронична бубрежна болест.


# Што може да дознаеме од CAPTURE

Novo Nordisk®

**CAPTURE** е првата глобална, неинтервенциска клиничка студија за откривање на преваленцата на **кардиоваскуларни болести и ризици** и справувањето со нив кај луѓе со **дијабетес тип 2**



Професионални здруженија/асоцијации за кардиологија и дијабетес ги препорачуваат **GLP-1 рецептор агонистите** како терапија од избор за луѓе со **дијабетес тип 2 и атеросклеротична болест<sup>‡</sup>**

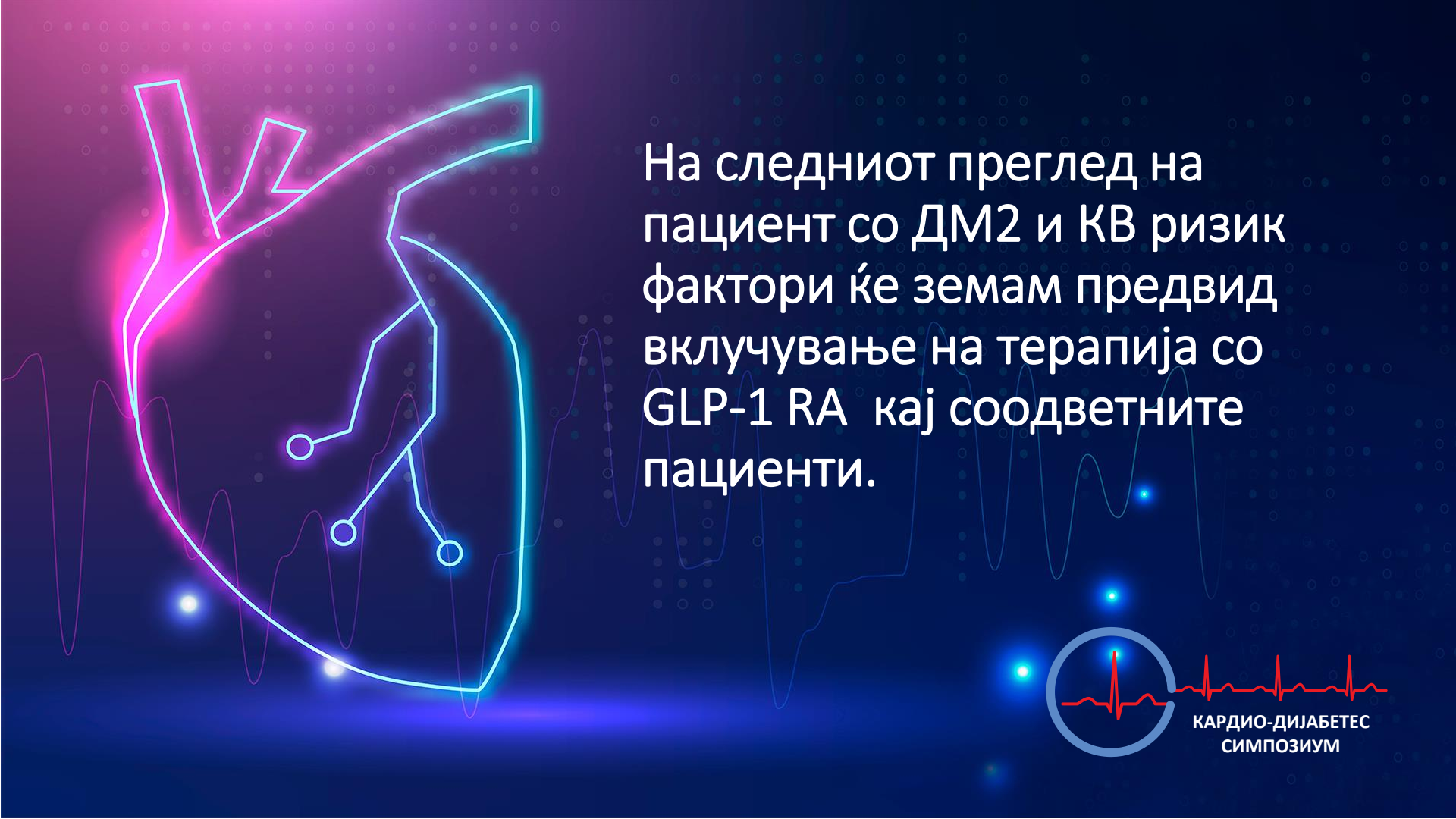


1. Mosenzon O, et al. CAPTURE study. Abstract 158. Presented at the 56th Annual Meeting of the EASD. 2. Vencio S, et al. Contemporary use of diabetes medications with a cardiovascular indication in adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the multinational CAPTURE study. Abstract 945. Presented at the 56th Annual Meeting of the EASD.

<sup>†</sup> Антихипергликемична терапија со докажан KV бенефит која вклучува одредени GLP-1 RA и SGLT-2i.

<sup>‡</sup> American Diabetes Association (ADA)/European Society of Cardiology (ESC)/European Association for the Study of Diabetes (EASD) Consensus Report Guidelines.





На следниот преглед на пациент со ДМ2 и КВ ризик фактори ќе земам предвид вклучување на терапија со GLP-1 RA кај соодветните пациенти.



КАРДИО-ДИЈАБЕТЕС  
СИМПОЗИУМ