

NOVÁ PERORÁLNÍ ANTIDIABETIKA MĚNÍ STRATEGII LÉČBY DIABETU

doc. MUDr. Milan Kvapil

Interní klinika UK II. LF a FN Motol, Praha

K dosažení optimální kompenzace u nemocných s diabetem 2. typu je třeba individualizovat terapii podle stádia nemoci a poměru základních patofyziologických poruch. Pozornost se soustřeďuje na hledání nových účinnějších postupů, ať již jsou realizovány novým použitím známých molekul perorálních antidiabetik, či zaváděním nových látek.

Klíčová slova: léčba diabetu, metabolická kompenzace, perorální antidiabetika.

NEW ANTIDIABETIC DRUGS CHANGE THERAPEUTIC STRATEGY OF DIABETES

In order to get the optimal compensation of the type 2 diabetic patients it is necessary to adapt therapy according the disease stage and the parameters of basic pathophysiological abnormalities. At the present time the formulation of the more effective approaches is the center of the current research, which is realised either new application of the known molecules of antidiabetic drugs, or by introduction of the new developed drugs.

Key words: therapy of diabetes, metabolic compensation, antidiabetic drugs.

Současná medicína dovede víceméně úspěšně léčit diabetes mellitus 2. typu, ale nedovede jej vyléčit. Roste význam této choroby, a to zejména v souvislosti se závažností problematiky chronických komplikací diabetu při trvale se zvyšující prevalenci. Do centra pozornosti se dostal vedle problematiky mikrovaskulárních komplikací i vztah diabetu a kardiovaskulárních komplikací, neboť se ukázalo, že jsou příčinou téměř 3/4 úmrtí diabetiků (10).

Trvale je diskutováno, zdali lze označit nějakou hodnotu sledovaného parametru (definující úroveň kompenzace diabetu) za bezpečnou hranici, jejíž dosažení je zárukou zabránění vzniku pozdních komplikací. V současnosti většina epidemiologických a experimentálních údajů svědčí pro tu skutečnost, že riziko rozvoje mikrovaskulárních komplikací se významně zvyšuje při překročení hodnoty glykémie 7 mmol/l, riziko makrovaskulárních komplikací se začíná významně zvyšovat již při překročení hodnoty lačné glykémie 6 mmol/l. Tyto údaje opět potvrzují význam základní snahy v léčbě diabetu – normalizace kompletně všech přítomných poruch metabolismu. Také ukazují oprávněnost požadavku striktní metabolické kontroly. Z tohoto důvodu je u řady nemocných nutno začít s medikamentózní léčbou dříve, než bylo doposud zvykem. Jakmile se ukáže, že nelze režimovými opatřeními udržet těsnou kompenzaci, je na řadě podání medikamentózní léčby. Není však možno opominout, že diabetes je dle dosavadních zkušeností skutečně chronická a pozvolna progredující nemoc. Z klinické zkušenosti i rozsáhlých studií vyplývá, že se kompenzace nemocných v průběhu let a desetiletí zhoršuje, a to přes veškerou snahu lékaře a současné terapeutické možnosti. Proto se pozornost soustřeďuje na hledání nových účinnějších postupů, ať již jsou realizovány novým použitím známých molekul perorálních antidiabetik, zaváděním nových či kombinací oběh.

Význam patofyziologie diabetu 2. typu pro strategii léčby

Účinek perorálních antidiabetik je vázán na přítomnost sekrece endogenního inzulínu. Podle mechanismu účinku a základní chemické struktury rozdělujeme tyto léky do několika skupin. Správná indikace těchto léků musí podle současných poznatků vycházet na jedné straně z mechanismu účinku daného léku, na druhé straně z definování poměru významností dvou základních poruch, které stojí za diabetem 2. typu – poměru po-

ruchy inzulínové sekrece a významnosti inzulínové rezistence – toto vše vždy individuálně u daného nemocného. Nemocní s převahou nedostatečnosti inzulínové sekrece jsou charakteristicky postiženi zejména významným zvýšením postprandiální glykémie, a to i při dodržování přísné diety. Proti tomu typickým projevem inzulínové rezistence je zvýšení glukoneogeneze a glykogenolýzy v jaterních buňkách, klinickým korelátem je lačná hyperglykémie. Zdá se, že u naprosté většiny nemocných jsou vyjádřeny v určité intenzitě obě základní poruchy. Důsledkem tohoto faktu je rostoucí počet nemocných, u kterých je indikována kombinovaná léčba různými typy perorálních antidiabetik. Z výše uvedeného však vyplývá, že pro správný výběr perorálního antidiabetika nestačí znát v současnosti pouze lačnou glykémii, ale je třeba měřit i glykémii postprandiální.

Při navrhování schématu léčby diabetu 2. typu je třeba také zohlednit dobu jeho trvání. Progrese diabetu (ve smyslu zhoršování jeho kompenzace) v souvislosti s délkou jeho trvání je obvykle způsobována prohlubující se deteriorací inzulínové sekrece, přičemž úroveň porušení inzulínové senzitivity se obvykle (bez terapeutických zásahů) mnoho nemění. U řady nemocných je pak po delší době trvání nemoci nutné lékem volby exogenní inzulín.

1. Nové efekty derivátů sulfonylurey

Základním účinkem derivátů sulfonylurey je zvýšení sekrece inzulínu. Je již dlouho známo, že jsou u různých preparátů vyznačeny další účinky – potlačení produkce glukózy v hepatocytech, obnovení první fáze inzulínové sekrece, zlepšení účinku inzulínu na periférii. K tomu, aby mělo smysl zavést novou molekulu sulfonylurey na trh, bylo nutno ji vyvinout tak, aby snižovala rizika hypoglykémie a případného poškození myokardu, zlepšovala complianci nemocných a vykazovala terapeutický potenciál srovnatelný se stávajícími látkami. Toto se podařilo, již několik let je k dispozici glimepirid, který v zásadě splňuje výše uvedené požadavky. Avšak podrobné studium efektu osvědčených molekul (gliklazid) přineslo překvapivé zjištění – například i tato látka vykazuje vysokou specifitu k ATP dependentním kaliovým kanálům B buněk pankreatu – což je vlastnost významně snižující nebezpečí myokardiální toxicity. Současně se ukázalo, že tato molekula snižuje oxidační stres a zlepšuje endoteliální dys-

funkci, ovlivňuje tedy pozitivně dva procesy, které patrně významnou měrou přispívají u diabetiků k rozvoji pozdních komplikací (5).

Pro obě výše zmíněné molekuly sulfonylurey byly provedeny studie, které prokazují snižování hmotnosti při jejich podávání. Tyto nálezy je třeba interpretovat v klinickém kontextu tak, že při dobře vedené komplexní léčbě a správné indikaci sulfonylurey (gliklazid, glimepirid) nemusí být její podání provázeno zvýšením hmotnosti, ba naopak, tato léčba může vést k jejímu snížení.

2. Biguanidy – nový pohled na „starý“ metformin

Základní mechanismus *účinku* tkví ve zvýšení senzitivity periferních tkání k inzulinu a tudíž ve zlepšené utilizaci glukózy a zejména ve snížení produkce glukózy v játrech (3). V současné době je užívána prakticky pouze jediná látka – metformin. Buformin pro nižší účinnost a relativně nižší bezpečnost je opuštěn. Po vyčerpání možností nefarmakologické léčby je metformin indikován jako lék první volby u většiny nemocných s obezitou (nejsou-li přítomny kontraindikace jeho podání – porucha funkce jater, ledvin, kardiální insuficience, respirační insuficience, požívání alkoholu. Absolutní věk není jasnou kontraindikací podání metforminu, avšak se zvyšujícím se věkem roste počet nemocných, kteří mají onemocnění kontraindikující podání tohoto léku (ve vyšších věkových skupinách je to až 30 % osob)).

Na opětovné vysluní zájmu se dostal metformin po zveřejnění výsledků UKPDS (United Kingdom Prevention Diabetes Study) studie. Podávání metforminu významně snížilo riziko smrti a komplikací kardiovaskulárních u velmi obézních nemocných. Zřejmě to souvisí s prokázanými nepřímými efekty – zvýšení trombotické aktivity, zlepšení hemoreologické vlastnosti krve, zvýšení nutritivního prokrvení periferie, inhibici cévní permeability, snížení glykace a oxidativního stresu, redukce neovaskularizace (11, 13)

Pro praxi má největší význam zjištění, že snížení glykémie je závislé na dávce, kdežto gastrointestinální dyskomfort a incidence laktátové acidózy ne. U nemocných, kteří tolerují metformin, lze tedy podávat podstatně větší dávky než jsou zvyklé (nad 2 g denně) bez zvýšení nebezpečí rozvoje nežádoucích účinků. Proto byly uvedeny na trh tablety s obsahem 1 g účinné látky.

3. Inhibitory α glukozidáz není vhodné zatratit

Látky, které blokují α glukozidázy ve střevě, zpomalují štěpení polysacharidů a oligosacharidů. Důsledkem inhibice uvedeného enzymu je snížení postprandiálního vzestupu glykémie, ale také rozvoj typických nežádoucích účinků. Nejrozšířenější látkou je akarbóza, dále voglibóza, miglitol. Indikovány jsou zejména u obézních diabetiků 2. typu, s relativně uspokojivou lačnou glykemií a výraznou postprandiální hyperglykemií. Kombinace se sulfonylureou i s metforminem je možná a účelná. V praxi se osvědčují spíše menší dávky (50 mg akarbózy) u nemocných s primární adhezí k dietě.

Kontraindikace: chronická gastrointestinální onemocnění, autonomní neuropatie s klinickými projevy postižení gastrointestinálního traktu.

Nežádoucí účinky: dyspepsie, flatulence, diarrhoe.

4. Glinidy (inzulinová sekretagoga, prandiální regulátory)

Nová skupina léků, které působí velmi rychle a krátce. Krátce po požití významně zvyšují sekreci inzulinu, čímž zlepšují postprandiální glykémii. Do praxe je v současnosti zaveden repaglinide (v naší republice již registrován) a nateglinide, na vývoji dalších preparátů se pracuje. Tato skupina léků je významným rozšířením spektra perorálních antidiabetik, zejména pro léčbu nemocných s významným nárůstem postprandiální glykémie. Vhodná se jeví kombinace s depotním inzulinem podávaným na noc. Výhodou repaglinidu je jeho dávkování společně s hlavními jídly s možností vynechat tento lék při vynechání hlavního jídla. Takto se dosahuje podstatného snížení incidence hypoglykemických příhod. Užívání léku nenutí nemocné jíst i v okamžiku, kdy nechťejí či nemají hlad (7). Novější klinické zkušenosti ukazují, že patrně nebude účelné jejich podávání u nemocných, kteří ztrácejí schopnost jakéhokoli zvýšení sekrece inzulinu po zátěži (9).

5. Glitazony, thiazolidindiony

Účinek je zprostředkován ovlivněním exprese některých jaderných genů (po navázání na speciální receptory tzv. PPAR gamma). Výsledkem je komplexní ovlivnění metabolismu, nejdůležitější je všeobecné snížení inzulinové rezistence včetně snížení glukoneogeneze v játrech. Důsledkem je snížení glykovaného hemoglobinu o cca 1 %. Zlepšení inzulinové senzitivity má odraz i v pozitivním ovlivnění rizikových faktorů aterosklerózy – krevního tlaku, mikroalbuminurie, inhibitor aktivátoru plazminogenu (PAI-I). Tyto nálezy vedou k velkým očekáváním – ovlivní glitazony stejně jako metformin kardiovaskulární mortalitu? Dlouhodobé mortalitní studie byly započaty, výsledků se dočkáme do 3–5 let.

Poté, co byla stažena z trhu první látka z této skupiny (troglitazon, pro prokázanou závažnou hepatotoxicitu), zbývají dvě sloučeniny – pioglitazon a rosiglitazon. Druhý z nich je již registrován a k dispozici i v naší republice, jeho předpis je však vázán na přísně vymezenou skupinu nemocných (v kombinaci se sulfonylureou pro diabetiky 2. typu s vyjádřenou inzulinorezistencí s prokázanou nesnášenlivostí metforminu, nebo v kombinaci s metforminem u nemocných s významnými kardiovaskulárními riziky a neuspokojivou kompenzací při monoterapii metforminem).

Indikace: diabetes 2. typu s klinicky významnou inzulinovou rezistencí, kombinace se sulfonylureou, metforminem, prakticky bez omezení věku. Je třeba zdůraznit, že s ohledem na mechanismus účinku se dostavuje plný efekt až po několika (4–6) týdnech. Proto nemá smysl po prvním týdnu lék pro tzv. nedostatečný efekt vysazovat.

Kontraindikace: přítomnost klinicky významné jaterní léze. Při zavedení léčby je nutno sledování aktivity jaterních transamináz v pravidelných intervalech. Pokročilá srdeční selhání.

Nežádoucí účinky: minimální, dyspepsie, anémie, retence tekutin, vzestup hmotnosti (8).

6. Úprava farmakokinetiky – staré léky v novém účinnějším hávu

Známé molekuly (gliklazid a glipizid) jsou zabudovány do nově konstruovaných tablet. Je tak dosaženo prodloužení absorpce. Výsledkem je menší celková dávka nutná k dosažení

stejného efektu se současnou minimalizací rizik rozvoje nežádoucích účinků. Diaprel MR (gliclazid) bude vbrzku uveden na náš trh (6).

7. Kombinace nových typů perorálních antidiabetik

Jak glitazony, tak i glinidy jsou zkoušeny v kombinacích s ostatními perorálními antidiabetiky, povětšinou jsou účinné. Zajímavá je kombinace metforminu a glitazonu. Obě látky ovlivňují inzulinorezistenci. Na první pohled tedy neúčelná kombinace se ukazuje jako výhodná u osob s významně vyjádřeným syndromem inzulinové rezistence. To proto, že účinky látek se sčítají, neboť ovlivňují inzulinorezistenci každá jiným mechanismem (4).

8. Fixní kombinace perorálních antidiabetik – méně tablet – lepší compliance

Společně s tím, jak jsou zpřísnována kritéria pro posouzení optimální kompenzace diabetu, roste počet nemocných, kteří jsou indikováni pro léčbu perorálními antidiabetiky (a to i v kombinaci). Tato skutečnost vedla k zavedení kombinovaných preparátů (obsahují fixní dávku dvou základních léků – obvykle metforminu a derivátu sulfonylurey) do výroby a distribuce. Výhodou je, velmi zjednodušeně, postižení obou základních poruch u diabetu spolu se zlepšením compliance nemocných, protože tito berou méně tablet (1, 2, 12).

Ostatní léčba

Do poslední doby spíše okrajová záležitost, nyní nabývá v kontextu současné diabetologie a dosažené průměrné úrovně metabolické kompenzace nejméně stejné důležitosti jako léčba hyperglykémie. Z velkých klinických studií, které byly provedeny v posledních letech, vyplývá nesporně důležitá skutečnost. Nemocní s diabetem 2. typu jsou natolik ohroženi makrovaskulárními komplikacemi (kardiovaskulárními příhodami), že je třeba na ně z hlediska rizikové stratifikace pohlížet jako na nediabetiky po přestálém infarktu myokardu. Jinými slovy, diabetik 2. typu vyžaduje péči na úrovni sekundární prevence ischemické choroby srdeční. Ukázalo se, že tito nemocní maximálně profitují z důsledné léčby krevního tlaku a normalizace lipidového spektra. Je tedy třeba opakovaně zdůrazňovat, že léčba nemocného s diabetem 2. typu se nemůže omezit pouze na snahu o normalizaci glykémie, ale musí být vpravdě **komplexní** (10).

Ne nevýznamnou v praxi je koincidence léčby „diabetogenními léky“ s přítomným diabetem. Je třeba pečlivě vážit

nenahraditelnost této léčby ve vztahu k aktuální kompenzaci nemocného, tedy přínos a riziko. Čím dál tím více vystupuje do popředí význam přítomnosti depresivního ladění či přímo deprese u diabetiků, v řadě případů může být ovlivnění této nemoci klíčem k úspěšné léčbě diabetu.

Cíle léčby diabetu 2. typu a metabolická kompenzace

Základním cílem léčby diabetu je zabránit rozvoji akutních komplikací a prevence vzniku komplikací chronických. Podmínkou dosažení tohoto cíle je normalizace hodnot glykémie a vyrovnání všech dalších odchylek metabolismu (diabetické dyslipidémie), normalizace krevního tlaku, dosažení normální hmotnosti, odstranění klinických příznaků dekompenzovaného diabetu. Splnění těchto cílů je základním předpokladem naplnění obecného cíle léčby diabetu – snížení morbidity a mortality diabetické populace současně se zlepšením kvality života. Proti dobám nedávno minulým má v současnosti diabetolog poměrně široké spektrum léčebných postupů, z nichž by měl pro každého jednoho nemocného vytvořit individualizované léčebné schéma. Pro chronicitu nemoci a její vývoj v čase však toto schéma nemůže být neměnným rigidním kánonem, nýbrž dynamicky se měnícím doporučením, které zohledňuje všechny myslitelné parametry interakce vrcholů základního trojúhelníku pacient – nemoc – lékař.

V současnosti jsou připravována vyborem České diabetologické společnosti nová doporučení (standards), která by měla zohlednit nejnovější poznatky a definovat maximálně efektivní, bezpečnou a racionální strategii pro léčbu diabetu 2. typu. V blízké budoucnosti lze očekávat nové léčebné přístupy, nové léky a změny ve stávajících názorech na to, jaké léčebné postupy jsou ty nejefektivnější a nejlepší. S přibývajícími možnostmi se ale jednoznačně do popředí dostane význam schopnosti lékaře individualizovat léčbu pro každého nemocného s diabetem 2. typu – pro heterogenitu této nemoci a proto, že výsledek léčebných snah je snad více než v kterékoliv jiné oblasti interní medicíny závislý na vlastní struktuře osobnosti nemocného. Ne všechny nálezy a poznatky, které jsou uvedeny v předchozím textu, jsou prověřeny dostatečně velkými, dlouhodobými a kvalitními klinickými studiemi. Je proto zatím velmi obtížné stanovit, zdali nálezy slibné na úrovni buněčné popř. experimentální budou mít skutečně významný korelát v klinickém efektu. Nicméně jsem přesvědčen, že tyto informace mohou přispět ke kvalitnějšímu rozhodování v individuálních případech.

Literatura

1. Alberti KGMM, Zimmet P, Defronzo RA. International Textbook of Diabetes Mellitus. Chichester: John Wiley and Sons Ltd. 1997; 1827 s.
2. Allvoine TH, et al. Efficacy a fixed combination metformin/glibenclamide in metformin failure type 2 diabetes patients. Diabetes Res Clin Pract, 2000; 50, (Suppl 1): 1368.
3. Dunn JC, Peters DH. Metformin. Drugs, 1995; 49: 721–749.
4. Fonseca J, et al. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA, 2000; 283: 1695–1702
5. Gribble FM, Ashcroft FM. Differential sensitivity of beta-cell and extrapancreatic K channels to gliclazide. Diabetologia, 1999; 42: 845–848.
6. Harrower A. Gliclazide modified release: from once-daily administration to 24-hour blood glucose control. Metabolism, 2000; 49: Suppl 2, 7–11.
7. Kvapil M, Pelikánová T, Škarpová O, Olšovský J, Kubátová H, Pichlerová D, Kárová R. Výsledky studie AGE/DCD/080: multicentrická, randomizovaná, paralelní, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie repaglinidu užívaného jak

- prandiální glukózový regulátor v léčbě pacientů s DM 2, dříve neléčených PAD. Abstrakta XXXV. Diabetologické dny v Luhačovicích, 15.–17. 4. 1999, 42.
8. Matthews DR, et al. Rosiglitazone decreases insulin resistance and improves beta-cell function in patients with type 2 diabetes. Diabetologia, 1999; 42, Suppl. 1, A228.
9. Mosses RG, et al. Flexible meal-related dosing with repaglinide facilitates glycemic control in therapy-naive type 2 diabetes. Diabetes Care, 2001; 24: 11–15.
10. Perušičová J. (Eds) Diabetes mellitus 2. typu. 1. vydání, Praha: Galén, 1996.
11. Pickup J, Williams G. Textbook of Diabetes, Blackwell Scientific Publications, Oxford 1991.
12. UKPDS Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352 (9131): 854–865.
13. Wiensperger NF. Metformin: Intrinsic vasculoprotective properties. Diabetes technology and Therapeutics, 2000; 2: 259–272.