

Nová farmaka v terapii diabetu 2. typu

MUDr. Martina Lášticová, doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

Klinika gerontologická a metabolická LF UK a FN Hradec Králové

Přístup k léčbě diabetu 2. typu se v posledních letech výrazně změnil. Základem léčby jsou i nadále nefarmakologická opatření – dieta a změna životního stylu diabetika. Současně je nutná i včasná farmakologická léčba, kterou obvykle zahajujeme již v čase diagnózy diabetu. K dispozici jsou nové skupiny antidiabetických léků, ovlivňující různé patogenetické mechanismy, což umožňuje individualizovat léčbu specifickým potřebám diabetika.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, thiazolidindiony, inkretinová mimetika, gliptiny, inzulinová analogá.

New antidiabetic drugs in the treatment of type 2 diabetes mellitus

Therapeutical approach to type 2 diabetes has changed over last years. Non-pharmacological intervention, dietary and lifestyle modification, remain mainstay of therapy. At the same time, it is usually necessary to start pharmacological treatment. There are new antidiabetic drug classes targeting different pathogenetic mechanisms, that allow us to individualize therapy to specific needs of a patient with type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes mellitus, thiazolidinediones, incretin mimetics, gliptins, insulin analogues.

Interní Med. 2010; 12(4): 178–180

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu je skupina heterogenních onemocnění charakterizovaných přítomností hyperglykemie a různého stupně deficitu inzulínu a inzulínové rezistence. Na vzniku onemocnění se podílí genetické faktory a faktory zevního prostředí. Prevalence diabetu v poslední době výrazně stoupá, a to v důsledku epidemie obezity při snižující se fyzické aktivitě, sedavém způsobu života a nepřiměřeném příjmu potravy (1).

Léčba diabetu je orientována jednak na ovlivnění akutních symptomů a metabolické dekompenzace, jednak na zabránění rozvoje chronických komplikací. Protože rozvoj chronických komplikací souvisí s kompenzací diabetu, cílem léčby je dosažení normoglykemie. Cíle léčby musí být individualizovány potřebám jednotlivých pacientů. Do úvahy je nutno brát aspekty zdravotní, sociální, ale i dosavadní životní styl diabetika. Dalšími důležitými faktory jsou věk pacienta, schopnost pochopit a podrobit se komplexnímu léčebnému režimu, přítomnost a závažnost komplikací diabetu, schopnost rozpoznat symptomy hypoglykemie a možnost podpory okolí. Kromě dobré kompenzace diabetu je nutné věnovat pozornost obezitě, hypertenzi, dyslipidemii a přítomným kardiovaskulárním onemocněním, která jsou u diabetu 2. typu většinou přítomná. Již v čase diagnózy diabetu 2. typu jsou asi u 20–50 % pacientů přítomny mikro- a nebo makrovaskulární komplikace, které je důležité včas rozpoznat a léčit. Hlavní příčinou mortality u těchto pacientů jsou kardiovaskulární

onemocnění, proto je kromě dobré kompenzace diabetu současně nutné léčit krevní tlak a dyslipidemii.

Nefarmakologická léčba diabetu 2. typu

Nevyhnutnou součástí léčby jsou nefarmakologická opatření – dieta a úprava životního stylu. Dnešní přístup k diabetické dietě je odlišný od doporučení platných v minulosti. Dietní režim je díky možnostem selfmonitoringu volnější. Dieta musí být individualizována potřebám pacienta. Cílem nutriční léčby je snížení hmotnosti, ale i ovlivnění dalších rizikových faktorů – hyperlipidemie a hypertenze (2). Redukce hmotnosti a fyzická aktivita vedou ke zlepšení inzulínové rezistence. U vybraných pacientů je vhodná farmakologická léčba obezity, případně je možné dosáhnout redukce hmotnosti pomocí bariatrické chirurgie.

Farmakologická léčba diabetu 2. typu

Farmakoterapie diabetu 2. typu se za posledních 10 let výrazně změnila. K dispozici jsou nové skupiny léků, které ovlivňují různé patofyziologické procesy. Obecně můžeme antidiabetické léky rozdělit na léky zvyšující sekreci inzulínu, snižující produkci glukózy, zvyšující inzulínovou senzitivitu a podporující aktivitu GLP-1, a inzulín.

Inzulínová sekretagoga

Do této skupiny patří léky stimulující sekreci inzulínu – deriváty sulfonylurey a glinidy.

Deriváty sulfonylurey

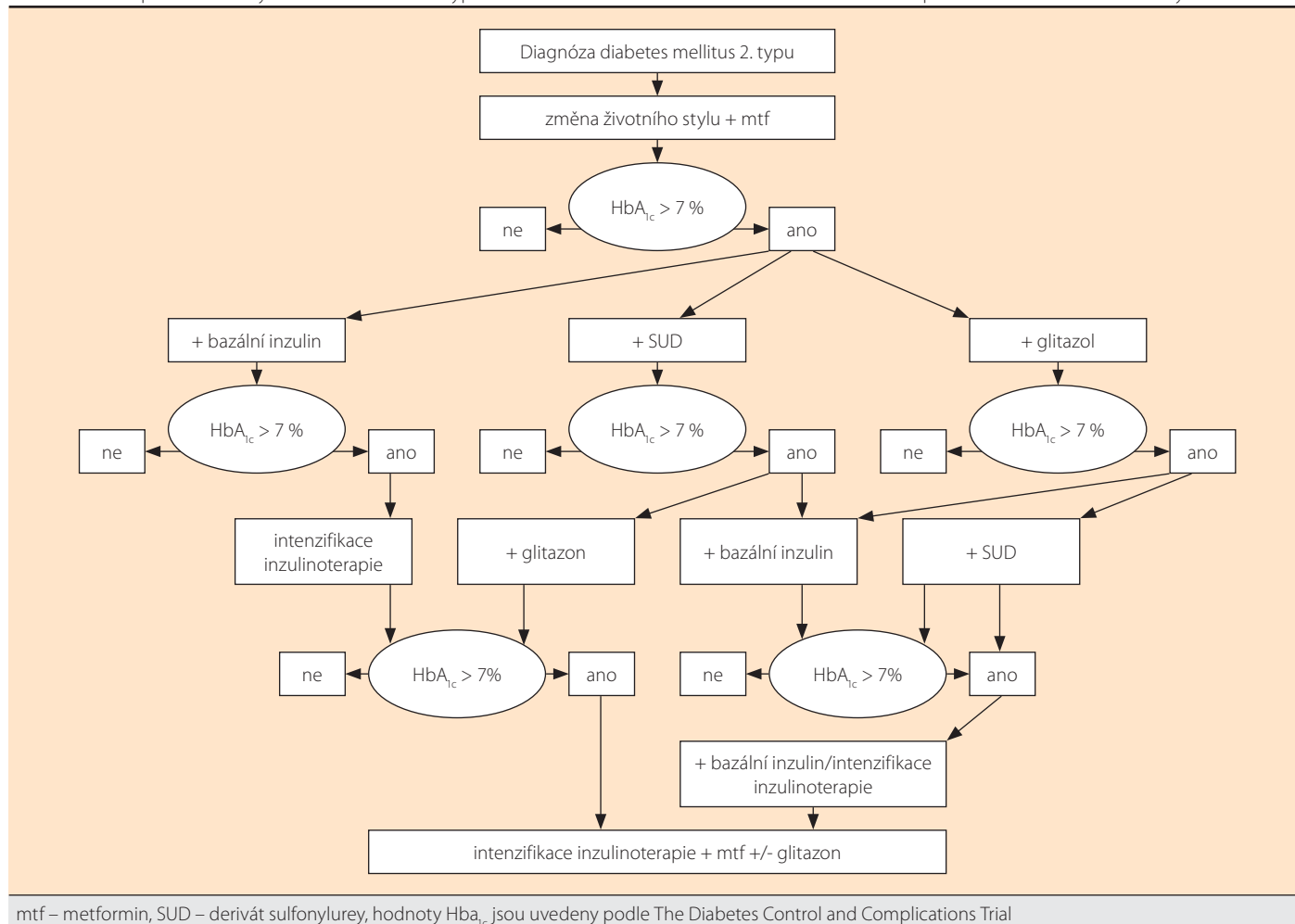
Jedná se o léky používané v klinické praxi již několik desítek let. Účinné jsou u diabetiků 2. typu se zachovalou reziduální produkcí inzulínu. V současnosti se používají prakticky výhradně látky 2. generace, které mají kratší dobu účinku, menší riziko hypoglykemie a méně lékových interakcí. Deriváty sulfonylurey snižují lačnou i postprandiální glykémii. Výhodou glimepiridu a gliklazidu s řízeným uvolňováním je možnost podávání v jedné denní dávce. Glibenklamid má ze současně používaných derivátů sulfonylurey největší riziko hypoglykemií. Glipidon je vylučován převážně žlučí, což umožňuje jeho použití u nemocných s renální insuficiencí (3).

Glinidy

Nateglinid a repaglinid působí stejným mechanismem jako deriváty sulfonylurey, ale mají krátký poločas účinku. Používají se těsně před jídlem k ovlivnění postprandiální glykemie (3).

Biguanidy

Tuto skupinu léků v současnosti reprezentuje jediný lék – metformin, který je podle mezinárodního konsenzu lékem 1. volby již v době diagnózy diabetu 2. typu v případě, že nejsou přítomny kontraindikace jeho podávání (4, obrázek 1). Rovněž nová verze konsenzu podtrhuje význam metforminu jako základního perorálního antidiabetika (5). Ve studii UKPDS snížil riziko makrovaskulárních komplikací ve skupině obézních diabetiků (6). Je označován jako látka šetřící inzulín. Působí snížením glukoneogene-

Obrázek 1. Doporučení léčby diabetes mellitus 2. typu – konsenzus American Diabetes Association a European Association for the Study of Diabetes

ze v játrech, inhibuje glykogenolýzu, zvyšuje transport glukózy do svalů a snižuje oxidaci mastných kyselin. Obávaná komplikace léčby metforminem, laktátová acidóza, je vzácná, je však nutné pečlivě dodržovat kontraindikace léčby. Metformin nemá být podáván pacientům s renální insuficiencí (sérový kreatinin >133 μmol/l u mužů a >120 μmol/l u žen), u jakékoliv formy acidózy, chronického srdečního selhávání, onemocnění jater a nebo při těžké hypoxii. Metformin je nutné vysadit u závažně nemocných pacientů, u pacientů bez perorálního příjmu a při podání rtg-kontrastní látky (7).

Inhibitory α-glukosidáz

U nás je dostupný jediný preparát z této skupiny léků – akarboza (Glucobay). Tyto léky snižují postprandiální hyperglykémii zpomalením absorpce glukózy v zažívacím traktu. Neovlivňují utilizaci glukózy ani sekreci inzulínu. Podávají se těsně před jídlem. Je možné používat je v monoterapii i v kombináční léčbě. Nevýhodou jsou časté vedlejší účinky – průjem, flatulence, nadýmání. Kontraindikovány jsou u pacientů s nespecifickými střevními záněty,

gastroparézou, středně těžkou a těžkou renální insuficiencí (3).

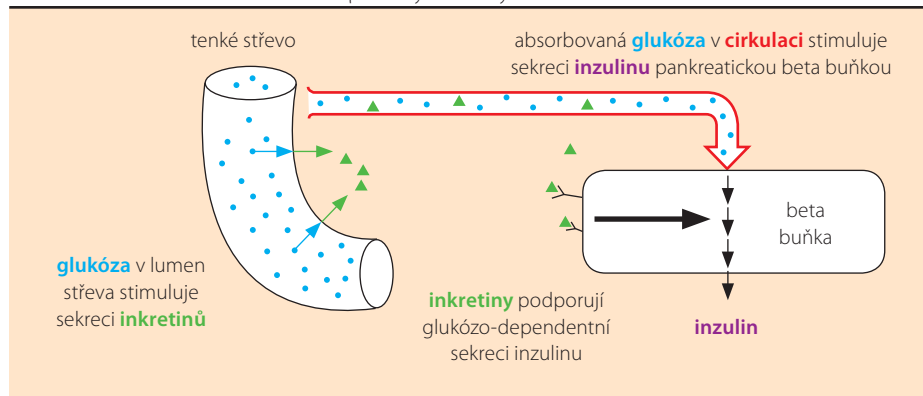
Thiazolidindiony (glitazony)

Glitazony jsou novější antidiabetické léky ovlivňující periferní inzulínovou rezistenci. Váží se na nukleární PPAR-γ receptory (peroxisome proliferator-activated receptor γ) exprimované v nejvyšší koncentraci adipocyty, v menší míře i buňkami jiných tkání. Agonisté těchto receptorů podporují diferenciaci adipocytů do jejich „zdravějších forem“, snižují akumulaci tuku v játrech a pravděpodobně snižují inzulínovou rezistenci nepřímým mechanismem – podporují ukládání mastných kyselin a zvyšují hladinu adiponektinu. Thiazolidindiony podporují redistribuci tuku z centrální do periferních lokalizací. Ukazatelem snížené inzulínové rezistence je pokles hladiny cirkulujícího inzulínu. První lék z této skupiny, troglitazon, byl stažen z trhu pro vysoký výskyt nežádoucích účinků (hepatotoxicita). V současnosti používané preparáty, rosiglitazon (Avandia) a pioglitazon (Actos), jsou bezpečné; před zahájením léčby je ale doporučováno vyšetření jaterních testů a jejich pravidelné kontroly při

léčbě. Tyto léky ovlivňují i lipidové spektrum. Rosiglitazon zvyšuje LDL, HDL a triglyceridy. Pioglitazon výrazněji zvyšuje HDL, LDL zvyšuje méně a snižuje triglyceridy. Při léčbě thiazolidindiony dochází v souvislosti s redistribucí tukové tkáně ke vzestupu tělesné hmotnosti o 2–4 kg. Opatrnost je nutná u nemocných se sklonem k retenci tekutin (závažná renální insuficience, chronické srdeční selhávání). Kontraindikovány jsou u nemocných s poškozením jater, chronickým srdečním selháváním funkční třídy III-IV dle NYHA a u pacientů s anamnézou srdeční ischemie a s ischemickou chorobou srdeční (8). Riziko vzniku periferních edémů je vyšší v případě současné léčby inzulínem. FDA (Food and Drug Administration) vydala varování před použitím glitazonů u pacientů s diabetickou makulopatií. U žen léčených thiazolidindiony je vyšší riziko fraktur na podkladě osteoporózy.

Léky ovlivňující GLP-1 receptorovou signalizaci

Tyto léky jsou též označovány jako inkretiny. „Inkretinový efekt“ byl popsán jako rozdíl ve stimulaci sekrece inzulínu při podání glukózy

Obrázek 2. Mechanismus ovlivnění β -buňky inkretiny

per os a intravenózně. Při udržení stejné hladiny glykémie byla při perorálním podání glukózy sekrece inzulínu vyšší než po aplikaci stejného množství intravenózně. Rozdíl je důsledkem aktivace inkretinového systému perorálním příjmem. K přirozeným inkretinům, důležitým u diabetu 2. typu, patří GLP-1 (glucagon-like peptide) a GIP (glukózodependentní inzulinotropní peptid). Jsou to peptidy, které se uvolňují z trávicího traktu jako odpověď na podání živin. Zvyšují glukózou stimulovanou sekreci inzulínu, suprimují uvolňování glukagonu a zpomalují vyprazdňování žaludku (obrázek 2). Nativní GLP-1 má velmi krátký poločas účinku (méně jako 5 minut). GLP-1 aktivitu ovlivňují 2 skupiny léků – analoga GLP-1, nazývaná též inkretinová mimetika, a inhibitory DPP-IV (3). Snižují hyperglykémii bez rizika hypoglykémie.

Analoga GLP-1

Prvním dostupným analogem GLP-1 je exenatid (Byetta), syntetická verze peptidu izolovaného ve slinách Gila monster (exendin-4). Na rozdíl od nativního GLP-1, který je v organismu rychle inaktivován, je v důsledku změněné sekvence aminokyselin odolný vůči degradačnímu enzymu (dipeptidyl peptidáza IV, DPP-IV). Výhodou léku je pokles hmotnosti, který je způsoben sníženou chutí k jídlu a pacienti udávanou mírnou nauzeou. U zvířecích modelů bylo pozorováno snížení apoptózy B-buněk Langerhansových ostrůvků. Aplikuje se injekčně, ve dvou denních dávkách. Poměrně časté jsou nežádoucí účinky – nauzea, zvracení,

a jsou popsány i případy akutní pankreatitidy (3). Nauzea ve většině případů postupně ustupuje. V současnosti je na trh v České republice uváděn další agonista GLP-1, liraglutid, což je analog humánního GLP-1, aplikovaný jednou denně.

Inhibitory DPP-IV (gliptiny)

Gliptiny zvyšují aktivitu GLP-1 a GIP tím, že zabráňují jejich degradaci. U nás jsou k dispozici 2 léky: sitagliptin (Januvia) a vildagliptin (Galvus). Ovlivňují glykémii nalačno i postprandiální glykémii. Jsou váhově neutrální, hmotnost nesnižují. Tyto preparáty jsou podávány v tabletové formě a jsou k dispozici i ve fixní kombinaci s metforminem (Janumet, Eucreas).

Inzulinová léčba u diabetu 2. typu

Inzulin se jako iniciální léčba používá u diabetiků 2. typu při současném závažném renálním a nebo jaterním onemocnění, které neumožňují jinou antidiabetickou léčbu, a u hospitalizovaných, akutně nemocných pacientů. Je možné zvolit ho jako první léčbu u štíhlých jedinců a u pacientů s výrazným poklesem hmotnosti. Diabetes 2. typu je progresivní onemocnění; s progredujícím deficitem inzulínu u dlouhotrvajícího onemocnění je inzulinová léčba nevyhnutelná. Obvykle se léčba zahajuje 1 dávkou bazálního inzulínu a dle potřeby se počet dávek inzulínu zvyšuje. Inzulin je vhodné kombinovat s metforminem (v případě, že nejsou přítomny kontraindikace jeho užívání) a nebo s glitazony (8). Kromě humánních inzulínů jsou dnes k dispozici inzulinová analoga, která výrazně snižují

riziko hypoglykémie, způsobem aplikace (těsně před jídlem u krátkodobých analog) zlepšují kvalitu života pacientů a neméně cenným přínosem jsou u diabetiků 2. typu menší hmotnostní přírůstky při léčbě. Krátkodobě působící analoga (lispro, aspart, glulisin) je možné aplikovat těsně před jídlem, s jídlem a nebo v průběhu jídla. Dlouhodobá analoga glargine a levemir oproti humánním inzulínům více napodobují bazální sekreci inzulínu, mají plošší průběh účinku. Bezvrcholovou křivku působení má inzulin glargine; inzulin detemir má vrchol působení a kratší dobu účinku, proto je někdy nutné podávat ho ve 2 dávkách. Oproti glargine má pravidelně vstřebávání a více predikovatelný účinek (2, 9).

Literatura

1. Narayan KM, et al. Lifetime risk for diabetes mellitus in the US. JAMA 2003; 290: 1884–1890.
2. Pelikánová T. Inzulin. In: Škrha J, et al. Diabetologie. Praha, Galén 2009: 298–324.
3. Svačina Š, Šmahelová A, Haluzík M. Perorální antidiabetika. In: Škrha J, et al. Diabetologie. Praha, Galén 2009: 284–298.
4. Nathan DM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetologia 2006; 49: 1711–1721.
5. Nathan DM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009; 32(1): 193–203.
6. UKPDS 34. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. Lancet 1998; 35: 854–865.
7. Šmahelová A. Metformin. In: Haluzík M, et al. Trendy současné diabetologie. Praha, Galén 2008: 61–103.
8. Nesto RW, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. Circulation 2003; 108: 2941–2948.
9. Kvapil M, et al. Konsensus k léčbě inzulínovými analogy. Postgraduální medicína 2009; 4: 417–422.
10. Svačina Š, Bretšnajdrová A, Šmahelová A. Dietní léčba diabetu 2. typu. In: Svačina Š, et al. Klinická dietologie. Praha, Grada Publishing 2008: 135–153.

MUDr. Martina Lásticová

Klinika gerontologická a metabolická
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
lastimar@fnhk.cz



DIAPREL[®] MR

gliklazid 30 mg



UŽÍVAT A ŽÍT

Zkrácená informace o léku

Název: Diaprel MR. **Složení:** 30 mg gliklazidu v jedné tabletě s řízným uvolňováním účinné látky. **Indikace:** Diabetes mellitus 2. typu u dospělých pacientů v kombinaci s dietou, pokud dodržování dietního režimu nestačí ke kompenzaci glykémie. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na gliklazid, jiné deriváty sulfonylurey nebo jakoukoli pomocnou látku, diabetes mellitus 1. typu, těžká ketóza, acidóza, diabetické překóma a kóma, těžké renální nebo jaterní selhání, kombinace s mikonazolem, těhotenství a laktace. **Balení:** 60 tablet, 120 tablet. **Dávkování a způsob podání:** Denní dávka se pohybuje mezi 30 až 120 mg (1–4 tablety) užitými perorálně jedenkrát denně, nejlépe v průběhu snídani. Počáteční dávka je 30 mg denně, a to i u pacientů nad 65 let, přičemž úprava dávky

by měla probíhat postupně po 30 mg podle hodnot glykémie. Jedna denní dávka zajišťuje účinnou kontrolu glykémie. **Interakce:** Danazol, chlorpromazin a glukokortikoidy mohou snížit účinek léku. Hypoglykemická účinnost může být potencována podáním derivátů pyrazolu, salicylátů, fenylobutazonu, sulfonamidů a β -blokátorů. **Nežádoucí účinky:** Gastrointestinální potíže (bolesti břicha, nevolnost, zvracení, dyspepsie, průjem a zácpa), ve vzácných případech reverzibilní mukokutánní reakce, výjimečně reverzibilní změny krevního obrazu, vzácně byly zaznamenány poruchy jater a žlučových cest, na počátku léčby se mohou vyskytnout přechodné poruchy zraku (z důvodu změn v hladinách glykémie). **Zvláštní upozornění:** Po podání derivátů sulfonylurey se můžou vyskytnout hypoglykémie. Léčba derivátů sulfonylurey u pacientů s deficitem glukosa-6-fos-

fátdehydrogenázy může vést k hemolytické anémii. Úplná informace – viz „Souhrn údajů o přípravku“. Přípravek je k dispozici v lékárnách na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Informace o podmínkách úhrady Vám podají zástupci společnosti Servier. **Podmínky uchování:** Při teplotě do 30 °C. **Držitel registračního rozhodnutí:** Les Laboratoires Servier, 22, rue Garnier, 92200 Neuilly-sur-Seine, Francie. **Registrační číslo:** 18/469/00-C. **Datum poslední revize textu:** 18. 2. 2009. **Adresa v ČR:** Servier s.r.o., Praha City Center, Klimentská 46, 110 02 Praha 1, tel.: 222 118 510; fax: 222 118 501. www.servier.cz

