

Perorální antidiabetika – současnost

prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

Diabetologické centrum FN Motol a 2. LF UK, Praha

Jednou z nejvýznamnějších změn v léčbě nemocných s DM 2. typu pomocí PAD jsou vydaná „Nová doporučení (guidelines) pro DM 2. typu“, která připravily IDF, EASD a ADA. Strategie léčby se mění s důrazem na časně zahájení farmakologické léčby lékem 1. volby metforminem. K 5 třídám PAD přibyla v současné době 6. třída – gliptiny, která zastupuje novou inkretinovou strategii léčby DM 2. typu. Od perorální antidiabetika nevyžadujeme pouze snížení glykemií, ale řadu dalších schopností jako dlouze trvající a nezměněný účinek, nezvyšování hmotnosti, minimální vedlejší účinky a pozitivní ovlivnění kardiovaskulárního rizika.

Klíčová slova: perorální antidiabetika, gliptiny.

Diabetes mellitus (DM) 2. typu je závažné a progresivní onemocnění, charakterizované 2 základními defekty:

- inzulinovou rezistencí
- B-buněčnou dysfunkcí (inzulinovou deficiencí).

DM 2. typu postihuje 90% všech případů diabetu a reprezentuje chorobu spojenou nejenom s rizikem chronických cévních komplikací (mikroangiopatických a makroangiopatických), ale také onemocnění významně zatěžující celkové zdravotní náklady.

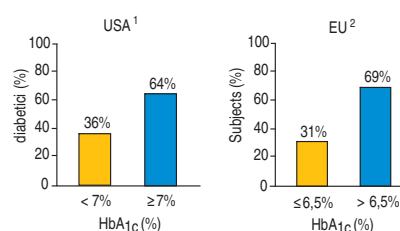
Přitom je jednoznačně a opakovaně prokázáno, že frekvence diabetických komplikací úzce souvisí s úrovní kompenzace diabetu. Již celosvětově známá a uznávaná studie UKPDS potvrdila vzájemný vztah mezi hladinami HbA_{1c} a prevalencí cévních komplikací diabetu (obrázek 1). Jedinou možnou (známou) prevencí cévních komplikací je terapeutické docílení glykemií (a HbA_{1c}) blízkých normálnímu rozmezí. Nicméně většina diabetiků 2. typu v USA, Evropské unii i ostatních státech přes veškeré léčebné úsilí nedosahuje navržených cílových hodnot HbA_{1c}, které by byly prevencí před rozvojem cévních komplikací (obrázek 2, 3, 4).

V čem jsou (mimo nedodržování nefarmakologických léčebných opatření ze strany dia-

betiků) limitace úspěšné terapie DM 2. typu? Jistě lze obvinít tradiční léčebné prostředky, které nejsou primárně zaměřeny na duální patofyziologii nemoci. Dále je nutné změnit konzervativní přístup ke snižování i mírných hyperglykemií na **časnější** léčbu DM 2. typu a důrazné užívání léků s různým a aditivním mechanismem účinku, zaměřeným na **patofyziologii** diabetu.

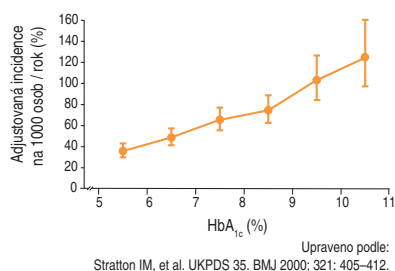
Nejvýznamnější novinkou poslední doby v diabetologii jsou celosvětově publikovaná „Nová doporučení (guidelines) pro DM 2. typu“, která připravily nejuznávanější diabetologické instituce: IDF – Mezinárodní diabetologická federace, EASD – Evropská asociace pro studium diabetu a ADA – Americká diabetologická asociace.

Obrázek 2. Většina diabetiků 2. typu v USA a Evropě nedosahuje cílových hodnot HbA_{1c}

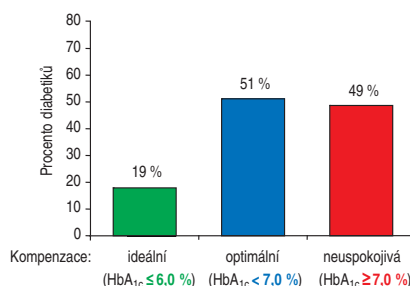


¹Adaptováno podle Koro CE, et al. Diabetes Care 2004; 27: 17–20.
²Adaptováno podle Liebl A. Diabetologia 2002; 45: S23–S28.

Obrázek 1. UKPDS: Korelace HbA_{1c} s frekvencí diabetických komplikací (věk při manifestaci DM: 50–54 let, trvání diabetu 10 let)



Obrázek 3. Téměř polovina diabetiků 2. typu v Kanadě nedosáhla cílových HbA_{1c} (podle Kanadské diabetologické asociace < 7%)



Ambulantná terapie, 2009, roč. 7 (1): 44–47

Obě doporučení se shodují na nových pravidlech péče o diabetiky 2. typu vycházejících ze závěrů *medicíny založené na důkazech* a z nové strategie léčby, která je důležitá pro zajištění uspokojivé kompenzace diabetu jako podmínky pro prevenci cévních komplikací.

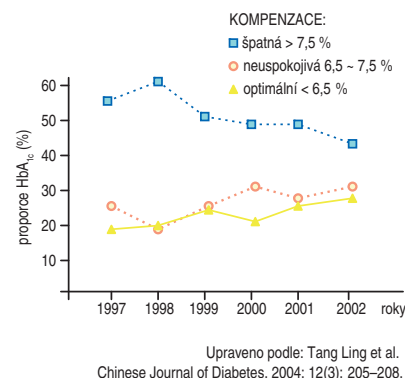
Strategie léčby nemocných s DM 2. typu se mění v přístupu k farmakologické léčbě. Ta má být zahájena časně (co nejdříve po odhalení diabetu), nebo dokonce ihned současně s nefarmakologickou léčbou (dle IDF).

Základními změnami v postupech léčby je: a) doporučení podávat všem diabetikům 2. typu (bez ohledu na jejich BMI) **METFORMIN jako lék 1. volby**

b) časně zahájení podávání inzulinoaterapie při inzulínové deficienci (i relativní), nikoliv jako poslední léčebný krok při dlouhodobé špatné kompenzaci diabetu.

V současné době máme celosvětově k dispozici 5 skupin perorálních antidiabetik (PAD), z nichž první dvě skupiny používáme již 50 let. Nově přichází na trh šestá skupina označovaná jako gliptiny, jejíž mechanismus účinku je odlišný od ostatních skupin a využívá fyziologické „enteroinzulínární“ cesty (tabulka 1).

Obrázek 4. Polovina diabetiků 2. typu v Číně je špatně kompenzovaná



Pokud jde o deriváty sulfonylurey (SU), je v naší republice k dispozici 5 preparátů II. generace, které se mezi sebou liší z několika aspektů:

- farmakokinetikou (absorpce, distribuce, exkrece, biotransformace)
- délkou trvání hypoglykemizujícího účinku
- potencí hypoglykemizujícího účinku
- vazbou na SUR 1 a SUR 2 (A, B) (sulfonylureové receptory)
- vedlejšími účinky.

Patofyziologie DM 2. typu je duální, podílí se na ní inzulínová rezistence a inzulínová deficiencie. Podle mechanismu účinku PAD, to znamená podle toho, kterou z výše uvedených patofyziologických situací anti-diabetika ovlivňují, dělíme PAD do tří skupin:

- 1) **inzulinová sekretagoga**, ovlivňující inzulínovou deficienci (zvyšující sekreci inzulínu):
 - sulfonylureové deriváty
 - glinidy (nesulfonylureová sekretagoga).
- 2) **inzulinové senzitivizéry**, snižující inzulínovou rezistenci (zvyšující citlivost periferních tkání na inzulín):
 - metformin (jediný zástupce biguanidů)
 - glitazony (deriváty TZD).
- 3) **ostatní**:
 - inhibitory α -glukosidáz (dočasně blokující štěpení disacharidů ve střevě).

Nově se vytváří skupina inkretinových zvyšovačů, které zvyšují hladiny GLP-1 tím, že dočasně blokují jejich degradační enzymy dipeptidylpeptidázy-4. Do inkretinové skupiny hypoglykemizujících léků patří také *inkretinová mimitika*, látky, které jsou agonisty glukagon-like peptidových receptorů. Tato anti-diabetika je však nutné podávat injekčně (subkutánně), proto je mezi PAD neuvádím.

V minulosti bylo hlavním požadavkem na účinné perorální anti-diabetikum snižování zvýšených hladin krevního cukru. V dnešní době, kdy již máme podrobnější znalosti o etiopatogenezi DM 2. typu a nové poznatky o rizikových faktorech rozvoje cévních komplikací, vybíráme ze skupiny PAD podle několika dalších kritérií:

Významné snížení hyperglykemií

Kimmelel v roce 2005 porovnával výsledky studií zaznamenávajících pokles hladin HbA_{1c} při terapii různými PAD v porovnání s placebem (obrázek 5). Metformin a SU-PAD (glipizid, glimepirid, gliklazid) dosáhly podobného zlepšení kompenzace diabetu. Obdobných závěrů se dopracovala řada dalších (menších i rozsáhlejších, retrospektivních i prospektivních) studií a šetření.

Pokud jde o deriváty TZD, je nutné mít na paměti, že jejich plný hypoglykemizující účinek se projeví až po přibližně 3 měsících podávání.

Dlouhotrvající nezměněný účinek

U derivátů SU je známé nejenom primární selhání léčby, ale také sekundární selhání, kdy po určitém několikaměsíčním až několikaletém úspěšném podávání těchto anti-diabetik dochází opět ke zhoršování kompenzace DM (zvyšování hladin HbA_{1c}). Příčinou může být jednak nedostatečné ovlivnění přítomné inzulínové rezistence, či její prohlubování nebo postupné snižování schopnosti B-buněk reagovat na podnět SU PAD zvyšováním sekrece inzulínu. Chronická léčba **SU PAD** může otupit akutní odpověď B-buněk na SU (down regulace SUR1 receptorů?) a vyvolávat postupnou desenzitizaci inzulín-uvolňujícího efektu těchto anti-diabetik (inzulinových sekretagog). Nižší riziko sekundárního selhání mají SU-PAD s kratším poločasem (gliklazid + glimepirid).

Chronická hyperglykemie determinuje inzulínovou sekreci (čím vyšší lačná glykemie, tím menší odpověď inzulínové sekrece na nutriční podněty). Hyperglykemie vyšší než 15 mmol/l (některé studie uvádějí než 12) sama inhibuje inzulínovou sekreci (*glukotoxičita*), a hypoglykemizující účinek SU-PAD je tedy limitován:

- hladinou hyperglykemie
- dávkou SU-PAD (nižší dávka je účinnější)
- délkou podávání SU-PAD.

Léčba **metforminem** v indikovaných případech není spojena s pravým selháním této léčby (ani primárním, ani sekundárním) – dlouhodobý hypoglykemizující účinek metforminu je jednoznačně prokázán. Hypoglykemizující účinek metforminu je závislý na dávce (s dávkou

se zvyšuje). Metformin má být proto podáván nemocným i nadále v kombinaci s ostatními PAD nebo inzulínem, pokud monoterapií metforminem nelze dosáhnout doporučených cílových hladin krevního cukru.

U glitazonů a glinidů chybějí klinické zkušenosti podávání těchto léků v monoterapii a zatím není dokumentováno, zda jejich působení má dlouhotrvající nezměněný účinek.

Pozitivní (neutrální) ovlivnění BMI

Přibývání na hmotnosti vlivem anti-diabetické léčby je nežádoucím vedlejším účinkem, který může být následně provázen prohloubením inzulínové rezistence a ve svém důsledku může být překážkou v docílení uspokojivé kompenzace diabetu. Nejčastěji provází zvyšování hmotnosti léčbu sulfonylureovými deriváty, méně glinidy. Velkým dílem se na tomto nepříjemném průvodním jevu léčby SU-PAD podílí zvýšení uvolňování inzulínu do krevního řečiště, které je provázeno zvýšeným rizikem hypoglykemií (a jejich nutným „zajídáním“) a častěji i zvýšenou chutí k jídlu.

Léčba deriváty thiazolidindionů bývá také provázena zvyšováním BMI způsobeným jednak zadržováním tekutin (vznik otoků), jednak redistribucí tukové tkáně z abdominální oblasti do periferní subkutánní oblasti. Diskutována je otázka: jakým mechanismem metformin snižuje hmotnost? Nabízí se několik aspektů:

- snížení IR je současně provázeno snížením hyperinzulinemie
 - metformin má mírný anorektický účinek
 - absence hypoglykemií při léčbě metforminem znamená i absenci přídatných jídel.
- Nejpříznivější je v tomto ohledu podávání metforminu, který na BMI působí buď neutrálně, nebo vede ke snížení hmotnosti.

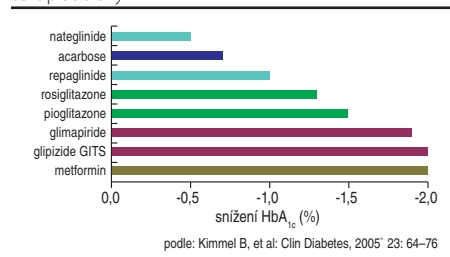
Minimální riziko hypoglykemií

Průběh hypoglykemických epizod vyvolaných perorálními anti-diabetiky sulfonylureového typu je odlišný od hypoglykemií při léčbě inzulínem. Z perorálních anti-diabetik jsou rizikem vzniku hypoglykemií inzulínová sekretagoga. Jde o látky, které podporují urychlené vyplavování již preformovaného inzulínu ze sekrečních granúl B-buněk pankreatických ostřůvků. Podmínkou jejich působení je tedy ještě zachovalá endogenní tvorba inzulínu. Výsledky studií, které srovnávaly varovné příznaky a průběh hypoglykemií mezi osobami s DM 1. typu (léčených inzulínem) a DM 2. typu (léčených PAD – inzulínovými sekretagogy, potvrdily některé významné odlišnosti. Na těchto rozdílech

Tabulka 1. Perorální anti-diabetika

1) deriváty sulfonylurey (1957)
2) deriváty biguanidů: metformin (1957)
3) inhibitory α -glukosidáz (1990)
4) glitazony (deriváty TZD) (1997)
5) „krátká/rychlá“ sekretagoga (1998) (nesulfonylureová) – glinidy
6) gliptiny (2007)

Obrázek 5. Perorální anti-diabetika – maximální terapeutický vliv



se nepodílí pouze odlišné hypoglykemizujícími léky, ale také věk nemocných. U diabetiků 2. typu, kteří jsou v průměru významně starší než diabetici 1. typu, bývají varovné symptomy mírnější intenzity. Často se objevují nespecifické a netypické reakce jako neadekvátní jednání, zmatenost, slabost, ospalost, zpomalené reakce. Odpověď kontraregulačních hormonů je u starších jedinců oslabená, a významně se tak podílí na riziku hypoglykemií. Snížená bývá i schopnost nejen hypoglykemií rozpoznat, ale také včas zabránit jejímu prohlubování (požití jídla, sladkého nápoje či cukru). Akutně vzniklá hypoglykemie může u starších diabetiků provokovat poruchy srdečního rytmu nebo vést k přechodné hemiplegii. Opakované nebo protrahované hypoglykemie mohou způsobit i trvalé poruchy kognitivních funkcí, které bývají nesprávně připisovány vlivu věku a aterosklerotických změn.

Zvláštní pozornost je u starších diabetiků potřeba věnovat lékovým interakcím, protože tito nemocní jsou často polymorbidní a užívají řadu dalších léků, které zvyšují hypoglykemizující účinek SU-PAD (kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antirevmatika, sulfonamidy, fibráty a inhibitory monoaminooxidázy). Pozornost bychom měli věnovat také současné léčbě ACE inhibitory.

Ze sulfonyleureových derivátů jsou nejčastější hypoglykemie při podávání glibenklamidu, ale důvodem může být mimo nejsilnějšího hypoglykemizujícího účinku tohoto dlouze působícího SU-PAD spíše skutečnost, že i v současné době jde o nejrozšířeněji používaný SU derivát. Z publikovaných studií a šetření vyplývá, že nejnižší riziko hypoglykemií vykazuje léčba gliklazidem a glimepiridem.

První pomoc při hypoglykemii vyvolané deriváty SU je podobná jako při léčbě inzulínem (sladké jídlo, nápoj). Pokud je nemocný v bezvědomí, pak je namísto i.v. podaná glukóza, která má ale odlišné schéma od podávání diabetikům 1. typu.

Především u SU derivátů s dlouhým poločasem účinku je nutné pamatovat na riziko opakování poklesu glykemií a protrahovaného průběhu hypoglykemie, protože hypoglykemizující lék zůstává dlouho v organizmu a riziko hypoglykemie mizí až po jeho eliminaci. U diabetiků 2. typu léčených SU-PAD je při hypoglykemii kontraindikován glukagon. Podání glukagonu je neúčinné po delším lačnění či hladovění (častá příčina hypoglykemií u diabetiků 2. typu), kdy jsou vyčerpány zásoby glykogenu.

Minimální vedlejší účinky (závažné)

Ze závažných vedlejších účinků je to u sulfonyleureových derivátů **hypoglykemie** a u metforminu **laktacidóza** (LA) a laktacidotické kóma (LAK). Jako u většiny jiných léků, také u PAD záleží výskyt závažných vedlejších účinků na správné indikaci léku a především na dodržování kontraindikací!

O závažné komplikaci léčby SU PAD je podrobněji uvedeno v odstavci o **hypoglykemii**. Zmíním se tedy pouze o laktacidóze.

Systematický „COCHRAN“ přehled (Cochranova databáze) ukázal, že léčba metforminem není provázena zvýšeným rizikem laktacidózy, pokud jsou správně dodržována kontraindikací kritéria.

Studie COSMIC byla paralelní, otevřená, randomizovaná studie trvající 1 rok, která srovnávala výskyt závažných vedlejších účinků a příhod u 7227 diabetiků 2. typu léčených metforminem nebo deriváty SU. Incidence jakýchkoliv závažných vedlejších účinků byla u skupiny léčené SU 11,0% a metforminem 10,3%. Srovnatelné byly také výskyty úmrtí během studie (SU: 1,3 a metformin: 1,1%) a nutnost hospitalizace (SU: 10,4 a metformin: 9,4%). Laktátová acidóza se nevyskytla ani v jednom případě.

Publikované kazuistiky o LAK u diabetiků léčených metforminem ukazují, že v běžné praxi je nejčastější příčinou této život ohrožující situace selhání ledvin. Laktátová acidóza se může vyvinout při všech akutních stavech spojených s hypotenzí a hypoxií a pokud jde o diabetika užívajícího metformin, může tato léčba přispívat k rozvoji LA inhibicí trikarboxylového cyklu či oxidativní fosforylace v mitochondriích.

Absolutní kontraindikací léčby metforminem je a) chronická renální insuficience s glomerulární filtrací nižší než 40 ml/min. (podle některých autorů nižší než 50), b) chronické srdeční selhávání NYHA III a IV. Důležité je vyznění metforminu 2 dny před plánovaným kontrastním rentgenovým vyšetřením nebo chirurgickým zákrokem.

U derivátů thiazolidindionů již je zmíněné riziko otoků, které ale může precipitovat srdeční selhání u osob s již známým i nepoznaným mírným stupněm srdečního selhávání. Toto závažné vedlejší působení glitazonů si vynutilo úpravu doporučených kontraindikací jejich předepisování právě s ohledem na přítomné známky srdečního selhávání. Další vedlejší nežádoucí účinek glitazonů, na který upozorňují některé recentní práce, je zvýšení zlomenin kostí u žen. Také tato nová situace potřebuje další zkoumání a studie zaměřené i tímto směrem.

Positivní ovlivnění rizika KV komplikací

Sulfonyleureové deriváty byly dříve obviňovány ze zvýšeného rizika manifestace kardiovaskulárních (KV) komplikací. I v současné době se objevují práce ukazující na vyšší výskyt chronických makroangiopatických komplikací u diabetiků 2. typu léčených SU PAD. Nicméně, často jde o srovnávání s metforminem (nikoliv placebem) a často je prokazován významný rozdíl v riziku podle použitých derivátů SU. Je prokázáno, že nejnižší KV riziko vykazuje glimepirid a gliklazid. Díky jejich odlišnosti vazby na SU receptory se dokonce uvádí, že tyto dva preparáty mají ve srovnání s glibenklamidem, glipizidem a tolbutamidem spíše kardioprotektivní účinek. Vazba na SU receptory v myokardu a stěnách cév (SUR 2A a 2B) je významně slabší u gliklazidu a glimepiridu ve srovnání s ostatními SU PAD a studie dokladují nižší riziko vzniku infarktu myokardu při léčbě těmito dvěma sulfonyleureovými deriváty.

Výsledky studií, které dávají podklady pro Evidence Based Medicine (medicínu založenou na důkazech), přinesly **silný** důkaz o vazoprotektivním efektu **metforminu** a snížení KV rizika u DM 2. typu, který je nezávislý na hypoglykemizujícím účinku (na rozdíl od účinku SU a inzulínu). Léčba metforminem má příznivý ochranný vliv proti poškození endoteliálních buněk. Metformin v podstatě chrání lidské endoteliální buňky před poškozením hyperglykemií. Opakovaně je prokazováno i antioxidační působení metforminu.

Ve studii UKPDS bylo prokázáno, že nemocní léčení metforminem a dosahující přísnou kompenzaci DM měli o 32% nižší riziko vývoje jakékoliv diabetické komplikace ve srovnání s nemocnými léčenými dietou a SU deriváty. Při stejné úrovni kompenzace DM měla skupina nemocných léčených metforminem významněji snížené riziko KV komplikací ve srovnání se skupinami léčenými SU nebo inzulínem a skupina

Tabuľka 2. Možnosti antiaterogenního účinku metforminu

následek snížení glykemií

- ↓ hyperglykemie
- ↓ inzulínové rezistence
- ↓ hyperinzulinemie

nezávisle na snížení glykemií

- ↓ BMI (viscerální tuková tkáň) ovlivňuje dyslipidemií (↓ VLDL-TAG, LDL-cholesterol)
- ↓ prozánětlivých cytokinů (CRP, PAI-1)
- ↓ fibrinogenu, agregace destiček, ↑ fibrinolýzy
- ↓ adheze monocytů k endotelu
- ↓ proliferace hladkých svalových buněk cévní stěny
- ↑ vazodilatace závislé na endotelu
- ↓ prostupnosti cév, ↑ nutritivního krevního průtoku
- ↓ neovaskularizace
- ↓ oxidativního stresu

Tabuľka 3. Jak splňujú jednotlivá PAD súčasné požiadavky na pôsobení perorálnych antidiabetik (shrnutí)?

	SU	metformin	glitazony	glinidy
významné snížení hyperglykemií	+++	+++	++	+
dlouhotrvající nezměněný účinek	++	+++	?	?
pozitivní (neutrální) ovlivnění BMI	-	+	-	?
minimální riziko hypoglykemií	-	+++	+	?
pozitivní ovlivnění rizika KV komplikací	?	+++	+	?

diabetiků léčených metforminem vykazovala o 36% nižší mortalitní riziko než v ostatních léčených skupinách. V tabulce 2 jsou uvedeny prokázané možnosti mechanismů, které se podílejí na snižování rizika KV chorob u diabetiků 2. typu léčených metforminem.

Glitazony účinně zlepšují následky tradičních rizikových faktorů syndromu inzulínové rezistence. Je prokázano jejich snížení hyperglykemie, hyperlipoproteinemie, mikroalbuminurie, C-reaktivního proteinu a hypertenze. To vše znamená potenciální benefit na KV riziko. Zatím ale chybí přímé důkazy o antiaterogenním působení glitazonů a otázku snížení KV rizika mohou prokázat jedině rozsáhlejší a dlouze trvající studie či sledování.

Tabuľka 3 uvádí v přehledu srovnání účinku jednotlivých PAD podle současných požadavků, které pro léčbu těmito léky vyžadujeme.

Gliptiny – inhibitory DPP-4

Látky, které dokáží reverzibilně inhibovat degradační účinek serinových proteáz = enzymů, které velmi rychle inaktivují působení vyplaveného glukagon-like peptidu 1 (GLP-1), působí jako inkretinové „zvýšovače“ a souhrnně se jim říká gliptiny. Zvyšují a prohlubují hladiny aktivního GLP-1, které bývají u diabetiků 2. typu snižované. V současné době a na základě zatím dostupných klinických studií jsou inhibitory DPP-4 pokládány za slibnou novou třídu PAD (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin a další). Předností léků této skupiny je mimo zvýšení

sekrece inzulínu současně i potlačení zvýšené sekrece glukagonu, zlepšení jak glykemie nalačno, tak i po jídle, jejich neutrální vliv na hmotnost a velmi dobrá snášenlivost této léčby. V tabulce 4 jsem se pokusila shrnout, jak pravděpodobně mohou léky této nové skupiny PAD splnit naše požadavky na působení perorálních antidiabetik.

*Článek bol uverejnený
v časopise Interní Med. 2008; 10(1): 15–18.*

Literatura

1. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. World Health Organization, Geneva, 1999.
2. Goldstein J. Clinical translation of "a diabetes outcome progression trial" – ADOPT (Appropriate Combination Oral Therapies in Type 2 diabetes). *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92: 1226–1228.
3. IDF clinical guidelines task force. Global guidelines for type 2 diabetes: recommendation for standard, comprehensive and minimal care. *Diabet Med*, 2006; 23: 579–593.
4. Johnson JA, Simpson SH, Toth EL, et al. Reduces cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22: 497–505.
5. Johnson JA, Majumdar SR, et al. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulphonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(1): 243–244.
6. Nathan DM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetologia*, 2006; 49: 1711–1721.
7. Pelikánová M. Sulfonylureová perorální antidiabetika, In: *Diabetologie 2007*, edit: J. Perušičová, Triton Praha 2007: 37–68.

Tabuľka 4. Jak splňujú gliptiny současné požadavky na perorální antidiabetika?

významné snížení hyperglykemií	ANO
dlouhotrvající nezměněný účinek	chybí důkazy
pozitivní (neutrální) ovlivnění BMI	ANO: neutrální
minimální riziko hypoglykemií	ANO
minimální vedlejší účinky (závažné)	ANO
pozitivní ovlivnění rizika KV komplikací	chybí důkazy

8. Perušičová J. Metformin-jeho úloha jako perorálního antidiabetika v novém tisíciletí. In: *Diabetologie 2006*, edit: J. Perušičová, Triton Praha 2006: 11–78.

9. Perušičová J. Léčba obézních pacientů perorálními antidiabetiky. *Medinews* 2003; 1: 178–181.

10. Pithová P. Thiazolidindiony – rozkvet a soumrak nové skupiny perorálních antidiabetik, In *Diabetologie 2007*, edit: J. Perušičová, Triton Praha 2007: 37–68,

11. Rosenberg DE, Jabour SA, Goldstein BJ: Insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk: approaches to treatment. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 642–653.

12. Saenz A. Metformin monotherapy for type 2 diabetes. *The Cochrane Database of System Rev* 2005; 3: CD002966.

13. Salpeter S, Greyber E, Paternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2594–2602.

14. Škrha J, et al. Endothelial function and oxidative stress are changed by metformin in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48 (Suppl. 1): 278.

15. UKPDS 28. A randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulphonylurea-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 87–92.

16. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet* 1998; 352: 854–89–65.

17. Vitale C et al. Metformin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005; 258 (3): 250–256.

18. Wulflele MG, Kooy A, de Zeeuw D, et al. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 549P–550P.

prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.
Diabetologické centrum FN v Motole a 2. LF UK
V úvalu 84, 150 18 Praha 5
jindra.perusicova@lfmotol.cuni.cz

Komentár k článku

J. Perušičová: Perorálna antidiabetika – súčasnosť

doc. MUDr. Juraj Mokry, PhD.

Ústav farmakológie JLF UK, Martin

Diabetes mellitus patrí k závažným chronickým ochoreniam, ktoré počas svojho priebehu vedie k poškodeniu mnohých orgánov a tým k početným komplikáciám. Keďže dosahovanie špecifických glykemických cieľov je spojené s významným potlačením morbidity u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2), efektívna liečba hyperglykémie je považovaná za prioritnú. Jednoznačne to uvádza aj autorka článku Perorálna antidiabetika – súčasnosť prof. Perušičová, ktorá vybrala niekoľko dôkazov z klinických štúdií dokumentujúcich vzájomný vzťah medzi hladinami HbA_{1c} a prevalenciou cievnych komplikácií diabetu. Snahou by preto malo byť dosiahnuť také terapeutické glykémie a hodnoty HbA_{1c}, ktoré sa blížia normálnym hodnotám. Žiaľ, nie vždy sa to darí, čo dokazuje aj skutočnosť, že cieľové hodnoty HbA_{1c} pod 7% dosahuje menej než polovica diabetikov (5), a to aj napriek dostupnosti relatívne širokej palety antidiabetík.

V poslednom období bolo publikovaných viacero odporúčaní a konsenzov najmä z „dielne“ Americkej diabetologickej asociácie (ADA) a Európskej asociácie pre štúdiu diabetu (EASD) ako aj od ďalších autorov (1, 4). Odporúčaný algoritmus manažmentu hyperglykémie pri DM2 vychádza z EBM (medicína založená na dôkazoch), kedy perorálna liečba by mala nasledovať relatívne rýchlo po nefarmakologickej liečbe, prípadne by sa s ňou malo začať hneď po diagnostikovaní. Liekom prvej voľby je v tomto prípade metformín ako jediný v súčasnosti používaný predstaviteľ biguanidov (6, 7).

Kým v minulosti sa za hlavnú požiadavku účinnosti perorálnych antidiabetík považovala ich schopnosť znižovať hyperglykémiu, v súčasnosti sa na túto skupinu liekov kladú podstatne vyššie nároky. Profesorka Perušičová ich prehľadne zaradila do týchto kategórií: 1. významné zníženie hyperglykémie, 2. dlhotrvajúci nezmenený účinok, 3. priaznivý alebo neutrálny vplyv na BMI, 4. minimálne riziko hypoglykémii, 5. minimum závažných vedľajších účinkov, a v neposlednom rade 6. priaznivé ovplyvnenie rizika kardiovaskulárnych komplikácií. Na základe týchto kritérií je potrebné pristupovať aj k voľbe samotného perorálneho antidiabetika alebo ich kombinácie medzi sebou, prípadne s inzulíni. Okrem vyššie uvedených faktorov vplyvajú na výber vhodného lieku aj vplyv na inzulínovú rezistenciu a inzulínovú sekrečnú kapacitu, frekvenciu podávania, compliance pacienta (dodržiavanie liečebného režimu a dlhodobá adherencia pacienta k liečbe) ako aj cena prípravku (8).

V súčasnosti používané perorálne antidiabetiká sa už tradične delia na **inzulínové sekretagóga** (deriváty sulfonylurey – *glibenklamid, gliklazid, glimepirid, glipizid, gliquidon*; deriváty meglitinidu – *glinidy* – *repaglinid, nateglinid*), **inzulínové senzitivizéry** (biguanidy – *metformín*; tiazolidindióny – *glitazóny* – *roziglitazón, pioglitazón*), **inhibitory α -glukozidáz** (*akarbóza, miglitol*) a **kombinované prípravky**. Okrem nich sa objavili aj novšie terapeutické možnosti, akými sú **inkretíny a inkretínové mimitiká** (analógy glucagon like peptid

1 – *exenatid, liraglutid* – aj keď tieto sú podávané subkutánne a preto by nemali patriť priamo k perorálnym antidiabetikám), **inhibitory dipeptidylpeptidázy IV** (gliptíny – *sitagliptín, vildagliptín*), **amylín a amylínové analógy** (*pramlintid*), ako aj **blokátory endokanaboidných CB₁-receptorov** (*rimonabant*) (8). Z nich sa ako sľubné ukazujú práve **gliptíny** (2), ktoré sú dostupné už aj na Slovensku. Prehľad perorálnych antidiabetík dostupných v SR je uvedený v tabuľke 1.

Profesorka Perušičová vo svojom článku porovnáva jednotlivé skupiny liekov z hľadiska požadovaných vlastností a poskytuje tak čitateľovi stručný, ale pritom systematický prehľad o ich vzájomných prednostiach a nedostatkoch. Aj z vyššie uvedeného vyplýva, že snahou diabetológa je zvoliť pre pacienta také antidiabetikum, ktoré by malo čo najviac priaznivých účinkov, bolo nenáročné na pacientovu spoluprácu a príliš nevyčerpávalo finančné zdroje zdravotníctva.

Literatúra

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the
2. Amori RE, Lau J, Pittas, AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis. JAMA 2007; 298: 194–206.
3. IDF clinical guidelines task force. Global guidelines for type 2 diabetes: Recommendation for standard, comprehensive and minimal care. Diabet Med 2006; 23: 579–563.
4. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2008 (Position statement). Diabetes Care 2008; 31: 12–54.
5. Resnick HE, Foster GL, Bardsley J, Ratner RE. Achievement of American Diabetes Association clinical practice recommendations among US adults with diabetes, 1999–2002: the National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Care 2006; 29: 531–537.
6. Stolar MW, Hoogwerf BJ, Boyle PJ, Gorshov SM, Wales DO. Managing type 2 diabetes: going beyond glycemic control. J Managed Care Pharm 2008; 14: S1–S19.
7. Ripsin CM, Kang H, Urban RJ. Management of blood glucose in type 2 diabetes mellitus. Am Fam Physician 2009; 79: 29–36.
8. Uličiansky V. Liečba diabetes mellitus 2. Typu. In: Mokáň M, Martinka E, Galajda P a kol. Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Martin, Vydavateľstvo P+M, 2008, 276–322.

Tabuľka 1. Prehľad perorálnych antidiabetík dostupných v SR v januári 2009.

Lieková skupina	Liečivo	Liek
biguanidy	metformín	GLUCOPHAGE, SIOFOR, STADAMET, LANGERIN, METFORMIN, GLUMETSAN
glinidy	repaglinid	NOVONORM
deriváty sulfonylurey	glibenklamid glipizid gliquidon gliklazid glimepirid	GLUCOBENE, MANINIL MINIDIAB, GLUCONTROL GLURENORM EUKLAZID, GLICLADA, DIAPREL AMARYL, GLIMEPIRID, GLIBEZID, OLTAR, AMYX, GLEMID, METIS, MELYD
tiazolidindióny	roziglitazón pioglitazón	AVANDIA ACTOS
inhibitory α -glukozidáz	akarbóza	GLUCOBAY
gliptíny	sitagliptin vildagliptin	JANUVIA GALVUS
kombinácie	metformín + glibenklamid metformín + roziglitazón metformín + pioglitazón metformín + vildagliptin roziglitazón + glimepirid	GLIBOMET, GLUCOVANCE AVANDAMET COMPETACT EUCREAS AVAGLIM
inkretínové mimitiká	exenatid	BYETTA (s.c.)