

Starostlivosť lekárnika o pacientov s diabetom

PharmDr. Marcel Jusko, PhD.

Lekárneň U Samaritána, Michalovce

S narastajúcim počtom pacientov s ochorením diabetes mellitus stúpa v dôsledku zmeneného metabolizmu výskyt ochorení ciev, kĺbov, šliach a kože a ďalších ochorení. Cievne komplikácie sú hlavnou príčinou morbidít a mortality u diabetikov. V dôsledku toho je nevyhnutná správna kompenzácia diabetes mellitus, normalizácia hypertenzie a liečby dyslipidémie. S tým súvisí zvyšujúci sa počet liekov, ktoré pacient užíva. Osobitou skupinou je diabetes u tehotných žien. Lekárnik by mal okrem správnej edukácie pacienta v otázkach prevencie, správnej aplikácie a užívania liekov, starostlivo sledovať možné nežiaduce účinky a monitorovať výskyt interakcií v priebehu liečby diabetika.

Kľúčové slová: diabetes mellitus, nežiaduce účinky, interakcie.

Prakt. lekárn., 2013; 3(2): 69–71

Úvod

Každý desiaty človek prichádzajúci do lekárne môže byť potenciálne diabetik. U starších osôb to v súčasnosti môže byť každý tretí. Pri manifestných, ako aj latentných formách diabetes sú časté príznaky rôznych infekcií a kožných prejavov. Lekárnik môže odhadnúť riziko, prípadne aj prítomnosť diabetes na základe predpisovaných liekov, rôznych potravinových doplnkov a vitamínov, ktoré si pacient v lekárni zaobstaráva. Častým problémom, s ktorým pacienti prichádzajú do lekárne, sú dyspeptické ťažkosti, nevoľnosť po jedle, pocit plnosti, hnačky alebo zápcha. Netreba zabúdať na bolesť končatín, ktorú pacient pripisuje únave alebo ťažkostiam spojenými s chrbticou. Typické sú poruchy zraku, kde sa pacient mylne domnieva, že po použití bežných „očných kvapiek“ ťažkosti ustúpia. Najviac zastúpenými skupinami diabetikov, s ktorými prichádza lekárnik do styku v lekární, sú pacienti s diabetes mellitus 1. a 2. typu, ako aj pacientky s gestačným diabetes mellitus.

Diabetes mellitus 1. typu

Metabolická porucha charakterizovaná hyperglykémiou a glykosúriou pri absolútnom nedostatku endogénneho inzulínu.

Diabetes mellitus 1. typu (DM 1) vzniká v dôsledku deštrukcie β -buniek Langerhansových ostrovčekov pankreasu. Mechanizmus deštrukcie je najčastejši autoimunitný zápal ostrovčekov – inzulitída, ku ktorej sú viac náchylní nositelia HLA DR3, DR4 a niektorých haplotypov DQ. Najčastejšími spúšťajúcimi faktormi sú vírusy Cocksackie B, myxovírusy a paramyxovírusy. Inzulitída spočiatku prebieha bez príznakov. Ak poklesne množstvo β -buniek pod 20 % pôvodného stavu, manifestuje sa diabetes. K manifestácii dochádza v polovici prípadov pri záťaži: infekcií, napríklad angíny, vírusovej, psychickom strese. DM 1. typu sa môže manifestovať v každom veku. Manifestácia v detstve,

dospievaní a mladšom dospelom veku je často dramatická, a často aj ako ketoacidická kóma. Ak dochádza k rozvoju autoimunitného poškodenia pomaly, v staršom veku, označujeme DM 1 ako LADA (latent autoimmune diabetes of adults).

Ochorenie je podmienené absolútnym nedostatkom inzulínu. Glukóza neprechádza z extracelulárnej tekutiny (ECT) do intracelulárnej tekutiny (ICT) v orgánoch, kde je jej transport úplne závislý od inzulínu, najmä v kostrovom svalstve, tukovom tkanive a pečeni. Zvýšená koncentrácia glukózy v extracelulárnej tekutine predstavuje jej zvýšenú osmolaritu pre glomeruly obličiek, dochádza k polyúrii, dôsledkom čoho je dehydratácia a pocit smädu. Nedostatok inzulínu vedie k nedostatočnej proteosyntéze a zvýšenému odbúravaniu proteínov, najmä v kostrovom svalstve. Mastné kyseliny uvoľňované z tukového tkaniva sú pod vplyvom nedostatku inzulínu viac oxidované, stúpa hladina ketokyselín a dochádza k metabolickej acidóze. V moči sa objavia ketolátky. Pacient stráca hmotnosť, je fyzicky nevykonný a cíti sa unavený.

Diabetes mellitus 2. typu

Porucha metabolizmu glycidov spojená s ďalšími metabolickými odchýlkami pri rezistencii periférnych tkanív na inzulín a relatívnom nedostatku inzulínu.

Diabetes mellitus 2. typu (DM 2) vzniká v dôsledku pôsobenia dvoch patogenetických faktorov: rezistencie periférnych buniek na inzulín a nedostatočnej sekrécie postprandiálne vyplavenej inzulínu. K inzulínovej rezistencii dochádza najčastejšie v súvislosti s obezitou v dôsledku nadmerného prívodu energetických substrátov v potrave. Nadmerná sekrécia bazálneho, ako aj stimulovaného inzulínu je typická pre obezitu. Ak postupne klesá najmä stimulovaná sekrécia, dochádza k jej zníženiu pod úroveň, ktorá nedovoľuje dostatočne rýchlo transportovať vstrebánu

glukózu z ECT do ICT. Postihnutá je najmä 1. fáza stimulovanej sekrécie inzulínu. Glukoregulačná porucha sa manifestuje v dospelosti, zvyčajne po dosiahnutí 40. roku života. K nárastu výskytu však dochádza už v mladšom veku a detstve.

DM 2 je jedným z prejavov metabolického syndrómu. Ochorenie sa rozvíja pozvoľne. Medzi hlavné symptómy patrí únava, pokles duševnej výkonnosti, niekedy aj polyúria a polydipsia. U pacientov s DM 2 súčasne pozorujeme aj ďalšie abnormality, ako je dyslipidémia, hypertenzia, centrálna obezita, endotelálne dysfunkcie, vyššie riziko vzniku trombov, ktoré zvyšujú kardiovaskulárne riziko.

Prediabetes

Ide o intermediárny stav medzi normálnou glukózovou toleranciou a manifestáciou DM 2, ktorý sa podieľa na rozvoji kardiovaskulárnych komplikácií. Progresia prediabetes do diagnózy DM 2 je 6 – 10 %. Podľa súčasných kritérií sa sem zaraďujú jedinci s glykémiou nalačno 5,6 – 6,9 mmol/l (hyperglykémia nalačno (HGL)) a po záťaži glukózou pre orálny glukózový tolerančný test (oGTT) 7,8 – 11 mmol/l (porušená glukózová tolerancia (PGT)), alebo kombinácia obidvoch porúch glukózového metabolizmu. Glykovaný hemoglobín (HbA_{1c}) 39 – 47 mmol/mol. Ak je diagnostikovaná PGT alebo HGL, je potrebné odporučiť pacientovi redukciu hmotnosti o 5 – 7 % pôvodnej hmotnosti a venovať pozornosť úprave životného štýlu s dôrazom na pravidelnú fyzickú aktivitu. Rýchla chôdza a beh minimálne 5-krát týždenne 30 – 40 minút pozitívne vplyvajú na pokles hmotnosti a zníženie inzulínovej rezistencie.

Gestačný diabetes mellitus

Skupina rôznych závažných porúch glukózovej tolerancie, ktorá vzniká počas gravidity a po pôrode, často úplne vymizne. Gestačný diabetes mellitus (GDM) sa vyskytuje v našej populácii približne u 3 % gravidných žien.

GDM je ochorenie patogeneticky podobné DM 2 a je v súčasnosti považované za špecifický typ prediabetes. Je charakterizované normálnou alebo zvýšenou sekréciou inzulínu a rastúcou rezistenciou na inzulín. Tá súvisí s produkciou placentárnych hormónov, z ktorých najvýraznejší antiinzulínový efekt má kortizol a tzv. humánný placentárny laktogén. Sekrécia týchto hormónov produkovaných placentou stúpa približne od 15. týždňa gravidity. Maximálne hladiny dosahujú medzi 24. – 28. týždňom a po 36. týždni gravidity klesá.

Vyšetrenie tehotných na prítomnosť GDM sa robí medzi 24. – 28. týždňom tehotenstva orálnym glukózovým tolerančným testom (oGTT) po záťaži 75 g glukózy s vyšetrením glykémie nalačno a po 1 a 2 hodinách. V prípade vyššieho rizika možného vzniku GDM je potrebné vykonať diagnostický test už na začiatku gravidity. Do skupiny pacientok s vyšším rizikom patria tie, ktoré majú pozitívnu rodinnú anamnézu diabetu (najmä DM 2), sú obézne, v predchádzajúcich tehotenstvách porodili plod s hmotnosťou vyššou ako 4 000 g, vek nad 30 rokov. Výsledky štúdie HAPA (Hyperglycemia Adverse Pregnancy Outcome) poukazujú na potrebu prísnejšieho hodnotenia oGTT počas gravidity v súvislosti s možným negatívnym vplyvom pomerne mierne zvýšenej glykémie na plod. Podobne ako diabetičky 1. typu sú tieto ženy vystavené vyššiemu riziku urogenitálnej infekcie, najmä mykotického pôvodu. Po pôrode by mala byť pacientka naďalej sledovaná, kontrolný oGTT by mala absolvovať do troch mesiacov po pôrode a ďalej v jednoročných intervaloch.

GDM je multifaktoriálne ochorenie a body mass index (BMI) > 25 kg/m² pred otehotnením zohráva dôležitú úlohu pri jeho vzniku. Bolo potvrdené zníženie rizika GDM u tých žien, ktoré pred graviditou znížili svoju hmotnosť. Štúdia ATLANTIC DIP, kde bolo testovaných 520 žien, preukázala, že dojčenie zlepšuje glukózovú toleranciu u matiek s GDM po pôrode, kde prevalencia perzistujúcej hyperglykémie bola signifikantne nižšia. Dôležitú úlohu v patogenéze diabetes mellitus zohráva porušená inzulínová sekrécia na stimuláciu glukózou glukagon-like peptidom (GLP-1). Sekrécia GLP-1 je u žien s GDM neadekvátna pre zabezpečenie normoglykémie nielen počas tehotenstva, ale aj po pôrode. Analýza prospektívnych a retrospektívnych štúdií odhalila, že expozícia plodu pri zvýšenej glykémii u matiek s GDM je jediným rizikom možného rozvoja metabolického syndrómu (MS) u týchto detí počas dospievania a v dospelosti. Nateraz sa nedá jednoznačne povedať, či kompenzácia glykémie u matky počas tehotenstva je dostatočnou prevenciou MS u dospelých potomkov.

Perorálne antidiabetiká a liekové interakcie

Diabetici 2. typu, ale aj 1. typu, často užívajú viacero liekov súčasne, čím sa zvyšuje riziko liekových interakcií a komplikácií. Riziko možných interakcií sa naďalej zvyšuje pri súčasnom užívaní antibiotík a analgetík. Mnohé liečivá (betablokátory, glukokortikoidy, hydrochlorothiazid, ACE inhibítory, anabolické hormóny atď.) môžu ovplyvňovať hladinu glykémie, a tým aj výsledný efekt užívania antidiabetík alebo znižujú schopnosť organizmu kompenzovať hypoglykémii, prípadne ju maskovať (blokátory β_2 -receptorov).

Perorálne diabetiká (PAD) sú látky s hypoglykemizujúcim účinkom, ktorých podávanie je indikované u pacientov s DM 2. Vo farmakologickej liečbe sa uplatňujú nasledujúce prístupy:

- zníženie inzulínovej rezistencie (biguanidy, thiazolidindióny)
- ovplyvnenie sekrécie inzulínu (deriváty sulfonylurey, nesulfonylureové sekretagoga, liečivá s inkretínovým účinkom)
- spomalenie vstrebávania glukózy z čreva (inhibítory črevných α -glukozidáz)
- zásah do intermediárneho metabolizmu a ovplyvnenie ďalších prejavov inzulínovej rezistencie

Bigvanidy

V súčasnosti je jediným bigvanidom používaným v klinickej praxi metformín. Jeho najzávažnejší nežiaduci účinok je laktátová acidóza. Jeho podávanie je kontraindikované u osôb s S-kreatinínom nad 130 μ mol/l. Častým nežiaducim účinkom sú gastrointestinálne ťažkosti (nechutenstvo, nauzea, vracanie a meteorizmus), ktoré sa vyskytujú u 5 – 20 % pacientov, ktoré ustúpia po znížení dávky. Prevenciou je pomalá titrácia účinnej dávky. Objaviť sa môže zvýšený sklon ku krvácaniu, alergické reakcie, intolerancia k alkoholu a výnimočne hypoglykémia.

Závažnou interakciou u bigvanidov je podanie kontrastných látok (jopamidol, jopentol, jodipranol a ďalšie) pri rtg vyšetrení (znížená funkcia obličiek). Alkohol môže pri užívaní metformínu zvyšovať riziko laktátovej acidózy. Hladinu metformínu môžu znižovať inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEi).

Thiazolidindióny (Glitazóny)

Thiazolidindióny sú látky znižujúce inzulínovú rezistenciu a sú označované ako inzulínové senzitivizéry. Sem patria látky (ciglitazon, englitazon, troglitazon, rosiglitazon). V klinickej praxi sa používa pioglitazon. Kontraindikáciou užívania sú precitlivenosť na zložky prípravku, poškodenie

nie pečene diabetická ketoacidóza, DM 1, srdcové zlyhanie. Užívanie glitazónov sa neodporúča do 18 rokov a v tehotenstve a počas dojčenia. Medzi nežiaduce účinky glitazónov patrí prírastok hmotnosti, retencia tekutín, riziko poškodenia pečene, riziko výskytu zlomenín drobných kostí u žien a riziko makulárneho edému.

Zvýšenú opatrnosť je potrebné venovať súčasnému podávaniu glitazónov a liečiv, ktoré ovplyvňujú aktivitu CYP2C8. Gemfibrozil (inhibítory CYP2C8) zvyšuje hladiny pioglitazónu a, naopak, rifampicín (induktor CYP2C8) ich znižuje. Glitazóny neovplyvňujú cytochróm P450 a nepredpokladajú sa interakcie s liekmi, ktoré sú týmito enzýmami metabolizované (perorálne kontraceptíva, cyclosporín, blokátory vápnikového kanála a inhibítory HMG-CoA reduktázy).

Deriváty sulfonylurey

Kontraindikáciou užívania derivátov sulfonylurey je DM 1, obehová alebo respiračná nedostatočnosť, znížená funkcia obličiek (s výnimkou gliquidónu), nadobličiek a pečene. Nežiaducim účinkom je hypoglykémia najmä pri diéte s nízkym obsahom sacharidov alebo pri neúmernej fyzickej záťaži. Zvlášť nebezpečná je u starších pacientov, kde často imituje cievnu mozgovú príhodu a je závažnejšia než hypoglykémia vyvolaná inzulínom. Najväčšie riziko hypoglykémii je pri liečbe glibenklamidom, ktorý má najdlhší biologický polčas a hypoglykemizujúci účinok majú aj jeho metabolity. Ďalej sa môžu objaviť alergické reakcie, gastrointestinálne ťažkosti, nauzea, vracanie a bolesti hlavy. Podávanie derivátov sulfonylurey sa najviac podieľa na zvyšovaní hmotnosti v porovnaní s ostatnými perorálnymi antidiabetikami.

Deriváty sulfonylurey disponujú množstvom interakcií farmakokinetických a farmakodynamických. Pri ich podávaní vzniká riziko predĺženia účinku barbiturátov, hypnotík a sedatív. Klinicky najdôležitejšie sú interakcie vedúce k riziku hypoglykémie (perorálne antikoagulanty, inhibítory monoaminoxidázy, chloramfenikol, probenecid, kyselina acetylsalicylová, flukonazol, mikonazol, klaritromycín, nesteroidové antiflogistiká, ACEi, fluoxetín, sertralín, kotrimoxazol, ranitidín, chinolóny (okrem ofloxacínu), blokátory β_2 receptorov.

Nesulfonylové sekretagoga (Glinidy)

V klinickej praxi sú zaregistrované repaglinid a nateglinid. Ich podávanie je kontraindikované pri precitlivenosti na liečivo, u pacientov s DM 1, v gravidite a počas laktácie. V porovnaní s deri-

vátni sulfonyleurey majú nižšie riziko hypoglykémie a nižšie riziko prírastku hmotnosti.

Z hľadiska interakčného potenciálu ide o substráty CYP2C9 a liečivá (vorikonazol, flukonazol, amiodaron a gemfibrozil) zvyšujú plazmatické hladiny týchto glinidov.

Inhibítory črevných alfa-glukozidáz

Do tejto skupiny zaraďujeme pseudoterasacharid akarbózu. Kontraindikáciou používania akakarbózy sú črevné ochorenia vrátane ulceróznej kolitídy a gastroparéza. Častým nežiaducim účinkom sú meteorizmus, ktorý je spôsobený metanom vznikajúcim z nerozštiepených sacharidov v hrubom čreve, najmä pri vyššom obsahu sacharidov v potrave. V monoterapii akarbóza nevyvoláva hypoglykémiu.

Inkretinové mimetiká (agonisty GLP-1 receptora)

Sú to látky, ktoré majú schopnosť väzba a aktivácie receptora pre GLP-1. Patrí medzi ne exenatid, liraglutid, samaglutid, albiglutid a taspoglutid. V štádiu klinického skúšania je lixisenatid. Agonistil GLP-1 receptora sa nesmie podávať pri DM 1a diabetickej ketoacidóze. Kontraindikáciou je ťažká renálna insuficiencia, ochorenia tráviaceho traktu a anamnéza pankreatitídy.

Najčastejšími nežiaducimi účinkami je nevoľnosť, nauzea a vracanie, častejšie pri exenatide v porovnaní s liraglutidom. Pri agonistoch GLP-1 receptorov neboli opísané významné

liekové interakcie (spomalené vyprázdňovanie žalúdka po ich užívaní môže vplývať na účinok liečby warfarínom, paracetamolom a statínov). Hypoglykémia sa môže prejavovať pri súčasnom užívaní s derivátmi sulfonyleurey.

Gliptíny (inhibítorydipeptidylpeptidázy-4)

Do tejto skupiny liečiv s inkretínovým účinkom určeným k perorálnemu podaniu patria sitagliptín, vildagliptín, saxagliptín a linagliptín. Gliptíny prakticky nemajú nežiaduce účinky. Nevedú k hypoglykémii (riziko porovnateľné s placebom). Riziko vzniku hypoglykémie zvyšujú iba v prípade, ak sú podané v kombinácii s inzulínom alebo sulfonyleureou. Pri ich používaní sa takmer nevyskytujú gastrointestinálne ťažkosti.

Gliptíny nie sú substrátom pre enzýmy cytochrómu P450 a neovplyvňujú jeho hladiny, v dôsledku toho je riziko klinicky významných interakcií nízke (najmenej pri vildagliptíne). Sitagliptin interaguje s cyklosporínom pri súčasnom podávaní inhibítorov CYP2A4 (ketokonazol a klaritromycín). Podobne ako pri iných perorálnych antidiabetikách pri súčasnom užívaní s thiazidmi, kortikosteroidmi, tyreoidálnymi liečivami a sympatomimetikami môže byť ich hypoglykemický účinok znížený.

Záver

Diabetici často užívajú viacero liekov súčasne, pretože sú prítomné aj ďalšie ochorenia, ako je obezita, arteriálna hypertenzia, dys-

lipidémia, poruchy koagulácie a pod.). V liečbe je nutné použiť kombinácie viacerých liekov, čím sa zvyšuje riziko vzniku liekových interakcií. V tejto situácii lekárnik môže aktívne prispievať k racionalizácii farmakoterapie. Veľmi dôležitou je komunikácia lekárnik-lekár-pacient, na základe ktorej sa minimalizujú nepriaznivé vplyvy na pacienta.

Literatúra

1. Burguet A. Long-term outcome in children of mothers with gestational diabetes. *Diabetes Metab.* 2010; 36(6): 682–94.
2. Lencioni C, Resi V, Romero F, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) secretion in women with gestational diabetes mellitus during and after pregnancy. *J Endocrinol Invest.* 2011; 34(9): 278–90.
3. McNeely MJ, Boyko EJ, Leonetti DL, et al. Comparison of clinical model the oral glucose tolerance test, and fasting glucose for prediction of type 2 diabetes risk in Japanese Americans. *Diabetes Care* 2003; 26: 758–63.
4. O'Reilly MW, Avalos G, Dennedy MC, et al. ATLANTIC DIP: High prevalence of abnormal glucose tolerance postpartum is reduced by breast-feeding in women with prior gestational diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2011; 165(6): 935–9.
5. Pelikánová T, Bartoš V, et al. *Praktická diabetologie.* Maxdorf, s. r. o. 2011; 194: 227.
6. Šmahelová A, Lášticová M. *Diabetologie pro farmaceuty.* Mladá fronta, a. s. 2011; 111: 115.



PharmDr. Marcel Jusko, PhD.

Lekáreň U Samaritána
Ul. prof. Hlaváča 21, Michalovce
marcel.jusko@gmail.com