

PERORÁLNÍ ANTIDIABETIKA

Jana Bělobrádková

Diabetologické centrum, Interní gastroenterologická klinika, LF MU a FN Brno-Bohunice

Pandemie civilizačních onemocnění včetně diabetes mellitus a rizika kardiovaskulárních komplikací jsou výzvou pro primární prevenci. V současné době se nedaří pandemii zastavit, a proto je důležité věnovat pozornost léčebným opatřením. Perorální antidiabetika (PAD) jsou určena pro léčbu diabetes mellitus 2. typu a v léčbě diabetu jsou používána téměř stejně dlouho jako inzulin.

Klíčová slova: diabetes mellitus, perorální antidiabetika.

ORAL ANTIDIABETICS

The pandemic of civilization diseases including diabetes mellitus and the risk of cardiovascular complications represent a challenge for primary prevention. As the efforts to stop the pandemic have failed so far, attention has to be paid to therapeutic measures. Oral antidiabetics are indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus and have been used as such for nearly as long as insulin.

Key words: diabetes mellitus, oral antidiabetics.

Klin Farmakol Farm 2006; 20: 16–18

Z historie: A. F. Frank, M. Nothmann a A. Wagner představili světu v roce 1926 diguanidinový preparát Synthalin A jako první perorální antidiabetikum. V krátkém časovém horizontu následoval objev hypoglykemizujícího účinku karbutamidu (rok 1955), tolbutamidu (rok 1956) a biguanidů (rok 1957).

Perorální antidiabetika prošla od svého objevení dlouhým vývojem a podstatné změny se týkaly nejen minimalizace účinné dávky a vývoje nových preparátů s variabilitou rychlosti nástupu a síly účinku, ale zejména snížení rizika nežádoucích účinků a bezpečnosti léčby.

Pandemie diabetu s 90% zastoupením diabetes mellitus 2. typu znamená vysoké riziko kardiovaskulárních komplikací. Na cévní komplikace zemře 75% pacientů s DM 2. typu. Ischemická choroba srdeční se u pacientů s DM 2. typu vyskytuje 2–3× častěji, u žen je dokonce až 3–4× častější oproti nediabetické populaci. Ischemická choroba dolních končetin je 15–20× častější. Riziko kardiovaskulární smrti je natolik vysoké, že novodobá terapeutická doporučení jsou velmi přísná a doporučují diabetikům bez známek ischemické choroby srdeční léčbu stejně razantní, jako u nediabetiků, kteří již infarkt myokardu prodělali. Statistická data a výsledky studií vybízejí k multifaktoriální terapeutické intervenci již od momentu diagnostiky DM 2. typu. Výsledky studie STENO 2 jsou vodítkem ke snížení kardiovaskulárního rizika nemocných s DM 2. typu: léčba hyperglykémie, léčba dyslipidémie, podávání ACE-inhibitorů i nemocným s normotenzí a možné podávání malé dávky kyseliny acetylsalicylové.

Vysoké riziko kardiovaskulárních komplikací u diabetiků 2. typu vedlo také k vytvoření přísných kritérií na kompenzaci (tabulka 1).

V praxi výborných výsledků kompenzace dosahuje pouze malá část nemocných. Důsledné dodržování režimových opatření (dietní a pohybový program) i léčba medikamentózní vyžadují dlouhodobou

ochotu nemocného spolupracovat. Zodpovědný přístup k léčbě je ovlivněn věkem nemocného a jeho socioekonomickým zázemím, délkou trvání diabetu, přítomností a stupněm chronických komplikací diabetu, ostatními závažnými chorobami. DM 2. typu

je navíc heterogenní skupinou onemocnění s rozdílně zastoupeným podílem inzulinové rezistence (IR) a inzulinové deficiencie (ID). S délkou trvání diabetu se poměr obou složek mění a důsledkem progresu inzulinové deficiencie je nutnost změny léčby diabetu

Tabulka 1. Kompenzace

	výborná	uspokojivá	neuspokojivá
glykémie nalačno (mmol/l)	4,0–6,0	6,0–7,0	nad 7,0
glykémie po jídle (mmol/l)	5,0–7,5	7,5–9,0	nad 9,0
HbA _{1c} %	pod 4,5	4,5–6,0	nad 6,0
celkový cholesterol (mmol/l)	pod 4,5	4,5–5,0	nad 5,0
HDL-cholesterol (mmol/l)	nad 1,1	1,1–0,9	pod 0,9
LDL-cholesterol (mmol/l)	pod 2,6	2,6–3,0	nad 3,0
triacylglyceroly (mmol/l)	pod 1,7	1,7–2,0	nad 2,0
hmotnostní index BMI (kg/m ²)			
– muži	21–25	25–27	nad 27
– ženy	20–24	24–26	nad 26
krevní tlak (mmHg)	pod 130/80	—	nad 130/80

Tabulka 2. Rozdělení PAD

Inzulinová sekretagoga	sulfonylmočovinová	gliklazid: Diaprel 80 mg, Glicirex 80 mg, Diaprel MR 30 mg glipizid: Minidiab 5 mg, Antidiab 5 mg gliquidon: Glurenorm 30 mg glibenklamid: Maninil 5 mg, Glucobene 1,75 mg a 3,5mg glipepirid: Amaryl 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg
	nesulfonylmočovinová	repaglinid: Novonorm 0,5 mg, 1 mg, 2 mg nateglinid: Starlix 60 mg
Ovlivnění inzulinové rezistence	metformin	metformin: Adimet 850 mg, Gluformin 850 mg, Glucophage 500 mg, 850 mg, 1000 mg, Glucophage XR 500 mg, Metfirex 500 mg, 850 mg, 1000 mg Metformin 500 mg, 850 mg, 1000 mg Siofor 500 mg, 850 mg, 1000 mg
	tiazolidindiony	rosiglitazon: Avandia 4 mg pioglitazon: Actos 15 mg, 30 mg
Ovlivnění vstřebání sacharidů ze střeva	inhibitory alfa-glukosidázy	acarboza: Glucobay 50 mg, 100 mg miglitol
Kombinované preparáty	sulfonylmočovina metformin tiazolidindiony metformin	glibenklamid + metformin: Glibomet 400 mg/ 2,5 mg, Glucovance 500 mg /2,5 mg, 500 mg/ 5 mg rosiglitazon + metformin: Avandamet 1 mg/ 500 mg, 2 mg/500 mg, 2 mg/ 1000 mg, 4 mg/ 1000 mg

mellitu a zahájení léčby inzulínem. Inzulínová rezistence je společně s glukozotoxicitou a lipotoxicitou považována za příčinu apoptózy β -buněk a prohloubení inzulínového deficitu nemocného. Nepříznivý efekt IR se projeví i v hyperglykémii v důsledku jaterní glukoneogeneze a současně i ve snížené utilizaci glukózy v buňkách tukové a svalové tkáně. Během 5 let léčby PAD dojde až u 50 % nemocných k selhání účinku antidiabetika.

1. Sekretagoga inzulínu

1. a) Sulfonylmočovinové preparáty

Působením sulfonylmočovinových perorálních antidiabetik (SU-PAD) dojde k uvolnění inzulínu ze sekrečních granul β -buněk. Princip účinku spočívá ve zvýšení hladiny kalcia v β -buňkách a následném přesunu sekrečních granul s inzulínem směrem k povrchu β -buněk. V moci působení SU-PAD není zvýšit tvorbu inzulínu v β -buňkách, ale pouze usnadnit jeho uvolnění do oběhu. SU-PAD nejsou určena k léčbě DM 1. typu s absolutním nedostatkem inzulínu, léčebný účinek selhává i u DM 2. typu s dlouhodobou špatnou kompenzací tehdy, je-li inzulín ze sekrečních granul β -buněk vyčerpán – primární selhání účinku SU-PAD. Deriváty SU-PAD nejsou vhodné pro léčbu diabetu LADA, neboť mohou zkrátit období zbytkové sekrece inzulínu. U SU-PAD neplatí teoretický předpoklad, že paralelně se zvýšením dávky léku vrůstá i hypoglykemizující účinek, protože dlouhodobě vysoká dávka SU-PAD může být příčinou poklesu počtu specifických SU-receptorů buněk (down-regulace) a paradoxně malého léčebného efektu. Snížením glykémie SU-PAD nepřímo snižují inzulínovou rezistenci.

Z léčby SU-PAD budou profitovat nemocní se zachovanou či mírně vyšší hladinou vlastního inzulínu a s deficitem prandiální sekrece inzulínu (C-peptid nalačno v normě či mírně vyšší, C-peptid po záteži ale bez nárůstu na 2–3 násobek hodnoty lačného). Preparát volíme podle rychlosti nástupu a síly hypoglykemizujícího účinku, podle délky působení, způsobu eliminace. U moderních preparátů (glimepirid a gliklazid) je preferenční vazba na K-ATP kanál β -buněk pankreatu oproti vazbě na SU-receptory cévní stěny a myokardu výhodná, snižuje riziko omezení fyziologické reakce na ischemii.

SU-PAD mohou být příčinou hypoglykémie a nárůstu váhy nemocného. Pečlivá volba preparátu je proto důležitá zejména u starších nemocných. Za vinu bývá SU-PAD dáván i podíl na vyčerpání sekreční aktivity β -buněk a na progresi inzulínodficience. Léky podáváme většinou v jedné či dvou dávkách denně 15–30 minut před jídlem. Očekáváme snížení lačné glykémie nemocného o 2–3 mmol/l, postprandiální glykémie o 3–5 mmol/l a HbA_{1c} o 1–2 %.

Při podávání SU-PAD vzniká riziko prodlouženého účinku barbiturátů, hypnotik a sedativ.

Gliklazid (Diaprel, Diaprel MR, Glicirex) je látkou se středně dlouhodobým efektem, k jeho přednostem patří antiagregační vlastnosti a malé riziko hypoglykémie. Preparát je vylučován žlučí a ledvinami. Doporučená dávka Diaprelu či Glicirexu je 80 až 240 mg v jedné nebo 2 denních dávkách, mikronizovaná forma v podobě Diaprelu MR 30 až 60 mg denně v jedné dávce. Vyšší než doporučené dávky gliklazidu nejsou spojeny s odpovídajícím klinickým efektem. Preparát je nemocnými dobře tolerován a bezpečný je i pro diabetiky 2. typu vyšší věkové kategorie.

Glipizid (Minidiab, Antidiab) má rychlý nástup a působí středně dlouhodobě. Výraznější hypoglykemizující efekt a maximální účinek již za 2–3 hodiny po podání jsou výhodné pro nemocné s postprandiální hyperglykemií. Celkovou denní dávku 5–10 mg dělíme většinou do 2 dávek ráno a večer před jídlo.

Gliquidon (Glurenorm) působí dlouhodobě. Eliminován je převážně žlučí a jen z 5 % ledvinami a je bezpečným preparátem pro diabetiky s nedostatečností ledvinových funkcí, podávat jej lze i u pacientů v chronickém hemodialyzačním programu. Doporučená denní dávka: 30–90 mg v jedné či dvou dávkách.

Glibenklamid (Maninil, Glucobene) je nejstarším a v hypoglykemizujícím efektu nejsilnějším lékem ze skupiny SU-PAD 2. generace. Významně snižuje i lačnou glykémii, eliminován je žlučí a ledvinami. Doporučena je denní dávka 5–10 mg v jedné nebo 2 porcích, mikronizovaná forma Glucobene je doporučena v denní dávce 3,5 až 7 mg.

Glimepirid (Amaryl) má silný hypoglykemizující účinek a výhodou jsou antiagregační vlastnosti. Glimepirid je moderním preparátem, v porovnání s glibenklamidem s menším rizikem hypoglykémie a zvýšení váhy nemocného. Glimepirid je eliminován převážně žlučí, doporučena je denní dávka 1–6 mg v ranní dávce. Lze jej použít i pacientů s mírným stupněm renální nedostatečnosti.

1. b) Nesulfonylmočovinová sekretagoga

Rychlá sekretagoga inzulínu – glinidy (*repaglinid* – Novonorm, *nateglinid* – Starlix) se rychle vstřebávají z GIT a jsou označovány také jako regulátory postprandiální glykémie. Mechanismus působení je obdobný jako SU-PAD s odlišnými vazebnými místy. Fyziologičtější účinek s rychlým uvolněním inzulínu postprandiálně nezhoršuje lačnou hyperglykémii nemocných s DM 2. typu. Vhodným lékem jsou zejména pro nemocné s uspokojivou glykemií nalačno a se vzestupem glykémie po jídle, očekávat lze pokles HbA_{1c} o 1–2 %. Glinidy nabízejí flexibilitu den-

ního režimu – při vynechání jídla nemocný lék neužije, riziko hypoglykémie je předvídatelné a vázáno na období po jídle, je minimalizováno riziko zvýšení váhy. Doporučená dávka se pohybuje kolem 0,5 až 2 mg Novonormu a 30–60 mg Starlixu před hlavními jídly, většinou tedy 3x denně.

2. Léky ovlivňující inzulínovou rezistenci

Převaha inzulínové rezistence (IR) se pojí s nadváhou/obezitou, dyslipidemií, hyperurikémií, hyperkoagulačním stavem a s hypertenzí pod obraz metabolického syndromu. IR můžeme objevit i u neobéznic nemocných. Lékem volby pro tyto nemocné jsou preparáty ze skupiny snižující IR-metformin a tiazolidindiony.

2. a) Metformin

S ohledem na vysoké riziko laktátové acidózy při léčbě biguanidy byla od doby jejich objevu skupina zredukována na jedinou v současné době užívanou látku metformin. *Metformin* (Adimet, Diaphage, Glucophage, Gluformin, Metfirex, Metfogamma, Metformin, Ekofor) má extrapancreatický účinek a riziko vzniku laktátové acidózy je u něj nejnižší. Metformin ovlivňuje metabolismus buněk svalové a tukové tkáně, v hepatocytech tlumí glukoneogenezu a zvyšuje citlivost vůči inzulínu. Brzdí vyprazdňování žaludku a zpomaluje střebávání glukózy z GIT. Léčebný efekt metforminu je široký – snížením IR klesá hyperinzulinémie, hyperglykémie a současně i hladina sérových lipidů, příznivě ovlivňuje hyperkoagulační stav. Při léčbě metforminem je možné docílit redukce hmotnosti, očekávat lze pokles glykémie o 2–3,5 mmol/l a snížení HbA_{1c} o 2 %. Při monoterapii biguanidy nebývají hypoglykémie. K nežádoucím účinkům metforminu patří zažívací potíže, nejčastěji průjemovitý charakter stolice. Nežádoucí účinky můžeme minimalizovat snížením dávky. Riziko laktátové acidózy nabádá k pečlivému výběru pacienta. Metformin není vhodným lékem pro pacienta s rizikem hypoxie či anoxie tkání (nemocní s oběhovou a respirační nedostatečností, pacienti s porušenou funkcí ledvin a jater, alkoholici a nespoupracující nemocní). Také 48 hodin před plánovaným rtg vyšetřením s použitím kontrastní látky je doporučeno metformin z léčby vysadit. Běžně užívaná dávka metforminu je 500 mg až 2000 mg, řada nemocných dobře toleruje i dávku vyšší (až 3000 mg). Na rozdíl od SU-PAD se léčebný efekt metforminu paralelně zvyšuje s užívanou dávkou. Novinkou v současné době v ČR je mikronizovaná forma metforminu s prodlouženým uvolňováním (Glucophage XR) s nižším rizikem GIT potíží. Uvolnění účinné látky je preparátu plynulejší a nemocní jej mohou užívat v jediné večerní dávce 500 až 1500 mg. Cefalexin a cimetidin snižují renální clearance metforminu. Enalapril a rent-

genové kontrastní látky zvyšují riziko vzniku laktátové acidózy při léčbě metforminem. Metformin zesiluje antikoagulační účinek warfarinu.

2. b) Tiazolidindiony

Tiazolidindiony (*rosiglitazon* – Avandia a *pioglitazon* – Actos) jsou nejmladší skupinou PAD. Jejich účinek je zaměřen na PPAR-gama receptory buněčných jader, kde podporují expresi genů kódujících procesy s pozitivním efektem na zvýšení citlivosti vůči inzulinu. Tiazolidindiony blokují glukoneogenezu v játrech, zvyšují využití glukózy ve svalové a tukové tkáni. Inzulinové senzitivizéry, jak jsou tiazolidindiony označovány, jsou v ČR určeny do kombinované léčby s metforminem nebo s preparáty ze skupiny inzulinových sekretagog. V monoterapii či v kombinaci s inzulinem se v ČR neužívají. Léčebný efekt lze očekávat až po 4–6 týdnech od nasazení, zvýšení inzulinové senzitivity je teoretickou nadějí před vyčerpáním sekreční aktivity β -buněk. Velkou předností je příznivý efekt na dyslipidemii, hyperkoagulační stav a hypertenzi. Nevýhodou je možnost retence tekutin se vznikem otoků, hemodiluce s poklesem hemoglobinu a hematokritu. Velké opatrnosti je třeba u nemocných i s mírným stupněm kardiálního selhávání NYHA I a NYHA II a s poklesem ejekční frakce levé komory.

3. Inhibitory alfa-glukosidáz

Účinek inhibitorů alfa-glukosidáz (*akarbóza* – Glucobay) je soustředěn do střeva, kde blokují štěpení sacharidů a následné vstřebání jednoduchých

cukrů ze střeva do krve. Snižují postprandiální glykémii, vhodné jsou pro léčbu DM 1. i 2. typu. Očekávat lze pokles HbA_{1c} o 2% a postprandiální glykémie o 2–3 mmol/l. Akarbózu podáváme v dávce 50 až 100 mg před hlavními jídly, při vynechání hlavního jídla lze vynechat i dávku akarbózy. K nežádoucím účinkům patří dyspeptické potíže – nadýmání, flatulence a průjem, zejména při nedodržení dietního režimu, kdy dojde k obrazu kvasné dyspepsie s tvorbou metanu. Kontraindikací k léčbě akarbózou jsou onemocnění GIT včetně ulcerózní kolitidy. V monoterapii akarbóza nezpůsobuje hypoglykémii, pokud je užitá v kombinaci s PAD či inzulinem, je k perorální léčbě hypoglykémie nutno užít čistou glukózu (např. Glukopur). Akarbóza zvyšuje účinek warfarinu.

Fixní kombinace PAD

Preparáty s fixní kombinací PAD jsou výhodné zejména z pohledu pohodlnosti léčby a jednoduchému podávání. Preparáty užívají nejčastěji po-

užívané kombinace léčiv: *glibenklamid* + *metformin* (Glibomet, Glucovance) či *rosiglitazon* + *metformin* (Avandamet).

Závěr

Léčba nemocného s DM 2. typu je obtížná. Jedním z důležitých momentů léčby je správná volba či kombinace perorálního antidiabetika. Pomůckou v orientaci při výběru preparátu je převaha inzulinové rezistence či inzulinové deficiencie nemocného, jeho věk, BMI, tíže a charakter chronických komplikací diabetu, přítomnost dalších přidružených onemocnění i cíle léčby. Medicína založená na důkazech vybízí ke včasné režimové i farmakologické intervenci v léčbě diabetu, dyslipidemie, hypertenze i hyperkoagulačního stavu s cílem snížit riziko kardiovaskulárních komplikací diabetiků.

MUDr. Jana Bělobrádková

DC IGK, FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: jbelohradkova@seznam.cz

Literatura

1. Anděl M. Diabetes mellitus a další poruchy metabolismu, Galén, 2001; 57–62.
2. Bartoš V. Praktická diabetologie, Maxdorf, 2000; 128–140.
3. Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD. Compliance of therapy. Diabet Med 2002; 19: 279–284.
4. Dunn JC, Peters DH. Metformin. Druha 1995; 49: 721–749.
5. DeFronzo RA, et al. International textbook of diabetes mellitus. 3rd ed. Chichester:Wiley, 2004; 1899.
6. Lebovitz HE, et al. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with diabetes 2 type. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 280–288.
7. Lister CA, et al. Rosiglitazone but not metformin or glibenclamide improves glycemic control and increases islet cell content. Diabetologia 1999; 42 (suppl 1): A150.
8. Perušičová J. Desatero léčby perorálními antidiabetiky, Triton, 2004.
9. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595–1531.
10. Rybka J. Současnost a budoucnost perorálních antidiabetik v léčbě diabetu 2. typu, Vnitřní lékařství, 2001; 47: 285–290.
11. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. N Engl J Med 2004; 351: 1106–1118.