

Aktuální léčba perorálními antidiabetiky

Zuzana Vlasáková, Terezie Pelikánová

Centrum diabetologie Institutu klinické a experimentální medicíny, Praha

K zasáhnutí různých patologických defektů, vyskytujících se u DM2, vzniká potřeba kombinované léčby perorálními antidiabetiky. Vývoj nových léků, které ovlivňují inzulinovou sekreci, progresivní selhávání funkce beta buněk, dysfunkci alfa buněk i nadprodukcí glukózy játry, je proto dalším cílem v léčbě diabetu. Jen včasná a adekvátní kombinovaná léčba může u DM2 dlouhodobě zajistit dobrou kompenzaci a pokles diabetických i kardiovaskulárních komplikací.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, inzulinová sekrece, inzulinová rezistence.

Current oral antidiabetic therapy

To address the different underlying defects of pathology of type 2 diabetes, a combined therapy of oral antidiabetic agents is essential. The development of new agents that affect insulin secretion, alpha cell dysfunction, hepatic glucose overproduction and slow down the progression of beta cell failure, could be considered as an additional objective for the management of diabetes. The early and adequate combination therapy could provide a long-term effect on good glycaemic control and reduce diabetic and cardiovascular complication in type 2 diabetic patients.

Key words: diabetes mellitus type 2, insulin secretion, insulin resistance.

Klin Farmakol Farm 2012; 26(1): 43–48

Diabetes mellitus 2. typu (DM2) je chronické progresivní onemocnění, projevující se nedostatečným využitím glukózy a následnou hyperglykemií. Je výsledkem interakce mnoha faktorů zevního prostředí, genetické dispozice a četných metabolických abnormalit. Základní poruchou je 1) progresivní ztráta funkce beta buněk s nedostatečnou produkcí inzulinu, dále 2) inzulinová rezistence ve svalu a 3) inzulinová rezistence na úrovni jater. Podle nových výzkumů se na patofyziologii DM2 podílí ještě nejméně pět dalších důležitých faktorů: 1) změny enteroendokrinního (inkretinového) systému, 2) zvýšení sekrece glukagonu alfa buňkami pankreatu, 3) zvýšená lipolýza v tukové tkáni, 4) zvýšená reabsorpce glukózy ledvinami a 5) inzulinová rezistence na úrovni CNS s následnou poruchou regulace chuti k jídlu. Těchto 8 faktorů se nazývá „zlověstný“ oktet (1).

Z popsané složitosti procesů, které se uplatňují při rozvoji a progresi DM2, vyplývá i potřeba různých druhů léků, které by zasáhly co nejvíce jmenovaných abnormalit. Nelze léčit pouze zvýšené hodnoty krevního cukru a glykovaného hemoglobinu, ale je nutné korigovat různé typy patogenních mechanismů. Perorální antidiabetika (PAD) jsou léky, které snižují koncentraci krevního cukru různým mechanismem. Na to, aby bylo možné předejít a nebo zabránit ztrátě funkce beta buněk, je v první řadě nutné zkrátit dobu mezi vznikem DM2 a jeho diagnózou, aby mohla být cílená a účinná léčba zahájena co nejdříve, tj. v době, kdy je ještě sekreční kapacita beta buněk pankreatu dostatečná. Dále je zřej-

mé, že léčba by měla sestávat z kombinace terapeutických intervencí (1), kde PAD jsou jenom jedním kamínkem mozaiky. Neoddělitelnou a stejně důležitou součástí léčby DM2 totiž stále zůstávají dietní a režimová opatření, zvýšení fyzické aktivity a u obézních i snaha o pokles hmotnosti. Přestat kouřit by mělo být se stanovením diagnózy DM2 samozřejmostí.

Podle mezinárodních (2) i českých doporučení je nutné zintenzivnit léčbu DM tak, aby bylo dosaženo cílových hodnot glykovaného hemoglobinu. Dle našich norem je to hodnota 5,3 % a méně. Při takto dobré kompenzaci je reálná šance, že nebudou progredovat cévní komplikace, které jsou u DM2 jednou z nejčastějších příčin morbidit a mortality (3–5). Z recentních studií, v nichž byla léčba intenzifikována na doporučené hodnoty glykovaného hemoglobinu, však vyplynula určitá varování. Týkají se zejména rizika hypoglykemií. Ukázalo se, že zvýšení počtu hypoglykemií je v těsné souvislosti se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Hypoglykemie jsou podstatným limitujícím faktorem pro dosažení dobré kompenzace u mnoha pacientů. Platí však, že mladší diabetici bez komplikací profitují z agresivnější léčby a těsnější kompenzace (HbA_{1c} kolem 4,5 %), u starších DM2 s kardiovaskulárním rizikem považujeme za uspokojivou kompenzaci s HbA_{1c} do 6 %, ale s cílem zabránit u nich hypoglykemiím (4). Dalším požadavkem na moderní typ perorálního antidiabetika je to, aby při jeho užívání nedocházelo ke zvyšování hmotnosti a aby tento lék působil kladně nejen na poruchu sekrece inzulinu, citlivost na inzulin,

ale také na další metabolické odchylky, které se často u DM2 vyskytují společně – změny v lipidovém spektru a hypertenze. Pro příklad, jak sulfonylureové preparáty, tak léčba inzulinem zlepšují sice velmi účinně kompenzaci DM, avšak oba způsoby léčby vedou ke zvýšení hmotnosti a četným hypoglykemiím.

Oproti tomu léčba na bázi inkretinů splňuje hned několik požadavků na moderní terapii DM2 (1, 2). Významně totiž zlepšuje lačné i postprandiální glykemie, nezvyšuje přitom riziko hypoglykemií a tyto léky navíc nevedou ke zvyšování hmotnosti. Po parenterálně podávaných preparátech (analogy inkretinů) dokonce dochází k tak významným úbytkům hmotnosti, že se o nich do budoucna uvažuje i jako o antiobezitících.

Přehled PAD, kterými máme v současné době možnost léčebně ovlivňovat různé typy patologických mechanismů u DM2, dává tabulka 1.

Látky, které zvyšují inzulinovou sekreci, jsou sulfonylureová (SU) a nesulfonylureová sekretagoga (NSU) – glinidy. V poslední době byla zařazena do této skupiny i PAD s inkretinovým účinkem, která navíc upravují i dysfunkci alfa buněk pankreatu a nadprodukcí glukagonu.

Metformin a thiazolidindiony (TZD) ovlivňují inzulinovou rezistenci. Inhibitory střevních alfa glukozidáz zpomalují vstřebávání glukózy střevem a významně snižují postprandiální glykemie. Ovlivňují také kladně lipidové spektrum, krevní tlak a při dlouhodobějším podávání vedly k poklesu kardiovaskulárního rizika.

Mezi perspektivní PAD, zatím však ve stadiu preklinického a klinického hodnocení, řadíme

Tabulka 1. Perorální antidiabetika – přípravky a dávkování

Generický název	Účinná látka v tabletě	Trvání účinku	Dávkování		
			počáteční dávka	denní dávka	počet dílčích dávek
DERIVÁTY SULFONYLUREY (II. generace)					
glibenklamid (Maninil) (Glucobene)	5 mg 3,5 mg	16–24 hod	2,5 mg 1,75 mg	2,5–10 (15) mg 1,75–10,5 mg	1–2
glipizid (Minidiab)	5 mg	12–24 hod	2,5 mg	2,5–20 (30) mg	1–3
gliklazid (Diaprel)	80 mg	10–15 hod	80 mg	80–240 (320) mg	1–2
gliklazid s řízeným uvolňováním (Diaprel MR)	30 mg	24 hod	30 mg	30–120 mg	1
gliquidon (Glurenorm)	30 mg	5–7 hod	15 mg	15–120 mg	1–3
glimepirid (Amaryl, Glimepirid, Oltar atd.)	1, 2, 3, 4 a 6 mg	10–15 hod	1 mg	2–4 (6) mg	1
NESULFONYLUREOVÁ SEKRETAGOGA (GLINIDY)					
repaglinid (Novonorm)	0,5, 1, 2 mg	3–4 hod	0,5 mg	4–16 mg	3–4
BIGUANIDY (METFORMIN)					
metformin (Glucophage, Glucophage prášek, Adimet, Siofor atd.)	500, 850, 1000 mg	8–12 hod	500 mg	500–3000 mg	1–3
metformin s prodlouženým uvolňováním (Glucophage XR atd.)	500 mg	24 hod	500 mg	500–2000 mg	1
THIAZOLIDINDIONY (GLITAZONY)					
pioglitazon (Actos)	15, 30 mg	24 hod	15 mg	15–45 mg	1
GLIPTINY (INHIBITORY DPP-4)					
sitagliptin (Januvia)	100 mg	24 hod	100 mg	100 mg	1
vildagliptin (Galvus)	50 mg	24 hod	50 mg	50–100 mg	1–2
saxagliptin (Onglyza)	5 mg	24 hod	5 mg	5 mg	1

například blokátory zpětného vstřebávání glukózy v proximálních tubulech ledvin – glifloziny. Indukují řízenou exkreci glukózy do moči, zvyšují glykosurii a účinně tak snižují hyperglykémii, ale také celkovou hmotnost, neboť organismus ztrácí močí velké množství kalorií. Výhodou gliflozinů navíc je, že mají malé riziko hypoglykemií, nejsou závislé na sekreci inzulinu a příznivě ovlivňují i krevní tlak.

Deriváty sulfonylurey (SU)

Tato PAD zvyšují vnímavost beta buněk ke glukóze, ale i dalším neglukózovým sekretagogům a stimulují sekreci inzulinu z beta buněk pankreatu. Neovlivňují syntézu inzulinu, ale zvyšují jeho uvolňování ze sekrečních granulí. Nutným předpokladem pro účinek inzulinu je proto zachovaná sekreční schopnost beta buněk pankreatu. SU se váží na specifické sulfonylureové receptory, jichž existuje několik typů, a vyskytují se v různých tkáních, v pankreatu, cévách, myokardu a dalších. Diabetický myokard má méně K_{ATP} kanálů a jejich zablokováním některými typy PAD dochází ke zhoršení tzv. ischemic preconditioning. Z kardiovaskulárního hlediska se zdají být výhodné svojí selektivní vazbou na beta buňky pankreatu zejména gliklazid a glimepirid. Naopak glibenklamid a glipizid se váží kromě beta buněk pankreatu též na myokard. Dávku SU je nutné titrovat na účinnou hladinu,

protože se ve vysokém procentu váží na plazmatické bílkoviny, což s sebou nese zvýšené riziko lékových interakcí.

SU preparáty snižují glykémii nalačno, protože se inzulin dostává rychle venou portae do jater a tam účinně blokuje glukoneogenezu. Jejich efekt na časnou fázi sekrece je nižší, a proto jsou jimi postprandiální glykémie ovlivněny menší mírou. Jednotliví zástupci této skupiny se liší délkou trvání účinku, metabolickou clearancí a četností výskytu hypoglykemií. Některé typy SU II. generace jsou dostupné i ve formě preparátů s prodlouženým vstřebáváním z traktu a delším biologickým poločasem (gliklazid MR). SU I. generace (tolbutamid a chlorpropamid) se v dnešní době již neužívají.

SU v zásadě jsou indikovány jako léky druhé volby, tudíž do dvojkombinace po nasazení metforminu. Další možností je kombinace s pioglitazonem, alfa-glukozidázou a nebo večerní dávkou středně a nebo dlouhodobě působícího inzulinu. Kombinace s inkretiny je také schválena, i když z patofyziologického hlediska není ideální kombinovat dvě různá sekretagoga. Dávka SU musí být po přidání inkretinů často snížena, aby se zabránilo hypoglykemiím. SU preparáty nejsou v průběhu času tak úspěšné v udržení dobré kompenzace jako metformin a nebo TZD (6).

Kontraindikací SU jsou zejména DM1, respirační či oběhová insuficience, snížená renální funkce (neplatí pro gliquidon a gliklazid).

Hypoglykemie jsou častým nepříjemným nežádoucím účinkem (7). Provázejí častěji léčbu glibenklamidem, který má nejdelší biologický poločas. Jak bylo řečeno, i hypoglykemie způsobené PAD mohou být, stejně jako při inzulinoterapii, významným kardiovaskulárním rizikovým faktorem. Dalším nežádoucím účinkem léčby SU, podobně jako u TZD, je přírůstek na hmotnosti. Kombinace s inkretinem sniží většinou dávku SU a může také zmírnit váhový přírůstek.

Při volbě SU je vhodné postupovat individuálně. V úvahu je třeba vzít stáří pacienta, celkový zdravotní stav, jeho hmotnost, spolupráci v dietě, pohybový režim atd. Výběr SU se dále řídí nástupem, požadovanou délkou trvání účinku a respektováním kontraindikací.

Dlouhý biologický poločas, nejsilnější hypoglykemizující efekt, ale také nejvyšší procento hypoglykemií má glibenklamid. Glipizid patří mezi deriváty s kratším biologickým poločasem a má menší riziko hypoglykemie. Glimepirid a gliklazid MR mají sice velmi dlouhý poločas (až 24 hod.), ale vykazují nízké riziko hypoglykemií. Jejich výhodou je možnost podávání v jedné denní dávce. Při těžké renální insuficienci a nebo už při dialyzační léčbě je možné podávat gliquidon, gliklazid jen při lehkém a středně závažném poškození ledvinné funkce. Dávkování SU je také individuální. Vhodné je začít co nejnižší dávkou, po 2 týdnech pak zvyšovat do co nejnižší účinné dávky.

Nesulfonylureová sekretagoga (NSU) – glinidy

Nateglinid a repaglinid jsou hlavními zástupci této skupiny. V ČR je zaregistrován ke klinickému podávání pouze repaglinid. NSU působí přímo na beta buňky pankreatu, avšak sekreci inzulínu zvyšují prostřednictvím jiných receptorů než SU, nicméně mají obdobný účinek jako SU. Vzhledem k tomu, že lačné glykemie téměř neovlivní, jsou označovány jako regulátory postprandiální glykemie. Mají velmi rychlý nástup účinku a krátké trvání efektu. Výhodou oproti SU je nižší výskyt hypoglykemií (8). Repaglinid se metabolizuje v játrech a více než z 90 % vylučuje žlučí, je tedy možné podávat ho u nemocných v renální insuficienci. V současné době je nevýhodou doplatek, a tedy vyšší cena oproti SU.

Kontraindikací NSU je DM1, věk do 18 let, gravidita, laktace a těžší poruchy jater. Dávku je možné lehce titrovat od nejnižší – 1 mg až po maximální denní dávku 16 mg, která je rozdělena do čtyř jednotlivých dávek před hlavními jídly. Rozhodne-li se pacient např. v případě diety nejíst, nemusí se NSU podávat.

Inkretinová PAD – gliptiny (inhibitory DPP-4)

Při průchodu potravy traktem jsou buňkami tenkého střeva produkovány hormony – inkretiny. Známé jsou dva – inzulinotropní polypeptid závislý na glukóze (GIP) a glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Terapeutickým přístupem, využívajícím inkretinového efektu, je blokáda nebo inhibice enzymu DPP-4, štěpícího inkretinové hormony. Ta přetrvává u gliptinů více než 24 hod., na rozdíl od inkretinů tělu vlastních, jejichž poločas je řádově několik minut. Zvýšením hladiny inkretinů a prodlouženým působením gliptinů se zesílí efekt na sekreci inzulínu beta buňkou v závislosti na potravě a hladině glykemie (9). Gliptiny také pozitivně ovlivňují funkci alfa buněk pankreatu, snižují nadprodukcí glukagonu a vedou k poklesu glukoneogeneze v játrech. Gliptiny mají i mnoho dalších velmi pozitivních efektů spojených s přímým účinkem GLP-1 v CNS. U pacientů s DM2 snižují příjem potravy, snižují lačnou i postprandiální glykémii, vedou k poklesu glykovaného hemoglobinu, zlepšují funkci beta buněk i citlivost na inzulín (10). Velká část DM2 je obézních, a proto je neutrální vliv na hmotnost u této lékové skupiny velmi pozitivní. Mezi další kladné efekty pro pacienty s metabolickým syndromem a DM2 patří pokles krevního tlaku, zlepšení některých ukazatelů lipidového spektra

a minimální riziko hypoglykemií, pokud nejsou podávány spolu se SU. Navíc bylo na zvířecích modelech prokázáno, že gliptiny jsou schopny zvýšit masu beta buněk urychlením replikace a poklesem apoptózy beta buněk.

Do praxe byl jako první zaveden sitagliptin (11), po něm vildagliptin (12) a od roku 2009 je schválen ke klinickému užívání i saxagliptin (13), který byl na počátku roku 2011 zaveden i na náš trh.

Gliptiny by se měly u DM2 indikovat až jako lék druhé volby při nedostatečné kompenzaci monoterapií metforminem nebo glitazonem a nebo SU. Do trojkombinace se užívají s metforminem a SU a nebo metforminem a glitazony. Do kombinace s inzulínem je zatím schválen pouze sitagliptin. V monoterapii je lze užít jen při intoleranci metforminu.

Kontraindikací je DM1, ketoacidóza, středně těžká až těžká porucha funkce ledvin a jater, gravidita a laktace. Zatím nejsou dostatečné zkušenosti s podáváním v kategoriích do 18 let a nad 75 let. Pro polymorbidní pacienty je velmi pozitivní, že gliptiny nemají téměř žádné nežádoucí účinky ani významné lékové interakce. Preklinická data svědčí pro to, že inhibitory DPP-4 mohou mít kardioprotektivní vliv (14). Jak už bylo řečeno, je hypoglykemie spojena se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Inhibitory DPP-4 se svým nízkým hypoglykemizujícím potenciálem (9) se tedy ukazují jako velmi perspektivní léky. Zatím jsou schválené pouze pro podávání do kombinační léčby, avšak vezmeme-li do úvahy jejich protektivní vliv na beta buňky, zpomalení ztráty funkce beta buněk a další kladné efekty, je velmi opodstatněné počítat s nimi i pro léčbu metabolického syndromu a časných stadií DM2, resp. prediabetu.

Biguanidy

Podle současných mezinárodních i českých doporučení je metformin lékem první volby, který se má nasadit ihned po stanovení diagnózy DM2 současně s dietou a režimovými opatřeními. Výhodný je zejména pro obézní pacienty s inzulínovou rezistencí, i když profitovat z jeho léčby budou i neobézní DM2. Je jediným biguanidem používaným v klinické praxi, protože buformin i fenformin byly již staženy z oběhu pro vyšší výskyt nežádoucích účinků. Hypoglykemizující účinek a zlepšení utilizace glukózy při léčbě metforminem není stále zcela objasněno, ale nejpravděpodobnější se zdá být ovlivnění inzulínové rezistence na úrovni jater, snížení produkce glukózy játry a možné omezení vstřebávání glukózy střevem. Mírný anorektic-

ký efekt je velmi prospěšný pro obézní DM2. Metformin samotný nezvyšuje sekreci inzulínu, a proto nevyvolává hypoglykemie. V souvislosti s léčbou metforminem se udává pokles kardiovaskulárního rizika u pacientů s DM2 (5) a snížení rizika u některých typů nádorů.

Nestačí-li monoterapie metforminem, doporučuje se kombinace se SU i NSU, inkretiny, TZD i inzulínem. Metformin se může výhodně podávat s jednou dávkou dlouhodobě působícího inzulínu na noc, která pomáhá snížit noční glukoneogenezu. Může se také přidat k léčbě čtyřmi denními dávkami inzulínu, kdy metformin účinně redukuje inzulínovou rezistenci a tím i celkovou denní dávku inzulínu.

Vhodné je začít podávání metforminu v malé dávce – 500 mg denně a postupně ji pak zvyšovat. Zabrání se tak významnějším nežádoucím účinkům, zejména gastrointestinálního charakteru. Dávka se může navyšovat až do 3000 mg denně. U metforminu s prodlouženým účinkem, jehož výhodou je dávkování v jedné večerní dávce a menší negativní účinky, je maximální dávka 2000 mg denně, tj. 4 tbl.

Vezmeme-li v úvahu bezpečný profil metforminu, jeho prokázaný vliv na prevenci DM2, pokles kardiovaskulární mortality a nádorových onemocnění, jistě se dočkáme okamžiku, kdy bude indikován pro širší spektrum pacientů. Jako vhodný lék by se jevil pro jedince s ukazateli metabolického syndromu a nebo již s pouhou poruchou glukózové homeostázy, u nichž by mohl zpomalit či oddálit rozvoj DM2.

V současné době je doporučeno podávání metforminu nediabetickým osobám pouze v případě pacientek se syndromem polycystických ovarií, pokud jsou přítomny i další známky metabolického syndromu.

Při terapii metforminem je nutné pravidelně kontrolovat renální funkce, nicméně studie z poslední doby naznačují, že používání metforminu je bezpečné, pokud GF neklesne pod 30 ml/min. (15), nebo hladina sérového kreatininu nevystoupí nad 130 $\mu\text{mol/l}$. Metformin je kontraindikován při těžkých a akutních stavech, těžší poruše jaterní funkce a stavech s rizikem lokální nebo celkové hypoxie, jako jsou akutní infarkt myokardu, kardiální insuficience, těžká plicní onemocnění, kdy by mohl hrozit rozvoj laktátové acidózy. Uvažuje se o prospěšnosti léčby metforminem u DM1 s obezitou, známkami metabolického syndromu a inzulínovou rezistencí, u nichž by mohl pomoci snížit velkou denní dávku inzulínu. Kontraindikací metforminu stále zůstává gravidita a laktace. Ve světle nových poznatků o bezpečnosti

podávání se však metformin jeví jako vhodná léčba i pro gestační diabetes. Při plánování vyšetření radiokontrastními látkami, v rámci rentgenologických vyšetření, před vyšetřením počítačovou tomografií a magnetickou rezonancí, je vhodné metformin vysadit v den vyšetření a následujících 48 hod. po výkonu. Po vyšetření je nutné monitorovat renální funkce a zajistit dostatečnou hydrataci pacienta.

Thiazolidiony (TZD) – glitazony

Jsou vedle metforminu druhou lékovou skupinou, která snižuje inzulínovou rezistenci. V mnoha tkáních organismu působí jako selektivní agonisté nukleárních receptorů, ovlivňující transkripci velkého počtu genů nejen glycidového, ale i lipidového metabolismu. Na našem trhu byly donedávna dva – pioglitazon a rosiglitazon. 23. 9. 2010 doporučila EMA (Evropská léková agentura) pozastavit registraci rosiglitazonu poté, co byly publikovány některé studie naznačující zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací v souvislosti s léčbou tímto TZD (16). Naopak pro pioglitazon dokládají metaanalýzy kladný kardiovaskulární efekt (17).

Při terapii TZD se zlepšuje citlivost na inzulín, kompenzace diabetu, poklesne hladina glykemie a glykovaného hemoglobinu. TZD ale mají kladný vliv i na lipidové spektrum a působí na lipolýzu v tukové tkáni. Ovlivňují v mnoha směrech endokrinní funkci tukové tkáně, produkci řady endokrinně aktivních látek, ale i ukazatele subklinického zánětu, endoteliální dysfunkci a další markery metabolického syndromu. Inzulínová senzitivita se nejspíše druhotně zvýší nejen v tukové, ale i v dalších tkáních, zejména v kosterním svalu, játrech, ale i pankreatu. Zdají se být perspektivní i z hlediska zpomalení progresu selhávání funkce beta buněk u DM2. Jejich účinnost je srovnatelná s metforminem či SU preparáty, avšak dobrého efektu dosahuje léčba až po 6–8 týdnech. Maximální účinek se může dostavit dokonce až po půl roce.

Pioglitazon je indikován jako lék druhé volby do dvojkombinace při nedostatečné kompenzaci monoterapií maximální dávkou metforminu. Do dvojkombinace se SU se přidává tehdy, netolerují-li pacienti metformin, je-li u nich kontraindikován a nebo ho již užívají v maximální dávce bez dostatečného efektu na kompenzaci diabetu. Pioglitazon lze výhodně kombinovat s inkretiny, a to jak blokátory DPP-4, tak s.c. aplikovanými inkretinovými mimetiky. Je doporučen i pro trojkombinaci s metforminem a SU při nedostatečné kompenzaci dvojkombinací PAD. U paci-

Tabulka 2. Kombinované perorální přípravky s hypoglykemizujícím účinkem

glibenklamid + metformin	(Gliobomet)	2,5 mg / 400 mg
	(Glucovance)	2,5 mg / 500 mg; 5 mg / 500 mg
pioglitazon + metformin	(Competact)	15 mg / 850 mg
sitagliptin + metformin	(Janumet)	50 mg / 850 mg, 50 mg / 1000 mg
vildagliptin + metformin	(Eucreas)	50 mg / 850 mg, 50 mg / 1000 mg

entů s vyšším rizikem hypoglykemie při léčbě SU a metforminem, kteří nejsou touto dvojkombinací PAD dobře kompenzováni, je možné vyměnit SU za inkretiny a přidat ke zvýšení účinnosti léčby pioglitazon. V monoterapii ho lze podat těm diabetikům, kteří mají intoleranci metforminu nejčastěji pro gastrointestinální obtíže a nebo je u nich metformin kontraindikován. Pioglitazon je možné podávat i v kombinaci s inzulínem. Tato kombinace však může vést u rizikových pacientů ke vzniku otoků, při vystupňování retence tekutin až ke kardiálnímu selhávání (18). Pacient má být poučen, že se má pravidelně vážit a vzestup hmotnosti hlásit ošetřujícímu lékaři. Při známkách kardiálního selhávání je samozřejmě nutné pioglitazon ihned vysadit. Mezi nežádoucí účinky patří také riziko fraktur krátkých kostí zejména u žen.

Inhibitory střevních alfa-glukosidáz

Na našem trhu je dostupná pouze akarbóza. Jedná se o nevstřebatelný pseudotetrapolysacharid, s afinitou ke glukosidázám, štěpícím v trávicím traktu poly a disacharidy. Akarbóza významně omezuje vstřebávání glukózy z potravy a účinně snižuje postprandiální glykemie. Při dlouhodobém užívání dochází k poklesu glykovaného hemoglobinu, zlepšení hladin krevních lipidů i dalších markerů metabolického syndromu. Podávání akarbózy není vhodné u gastroparéz a střevních onemocnění. Akarbóza se má zpočátku podávat v nízké dávce – 50 mg 3x denně s hlavním jídlem. Při dobré toleranci je možné dávku zvyšovat v odstupe alespoň 14 dnů až na maximální, tj. až 3x 300 mg. Časté jsou však nežádoucí gastrointestinální účinky, které u části pacientů vedou k přerušení léčby. Při kombinované terapii se SU a nebo inzulínem se mohou vyskytnout hypoglykemie. Pacienty je nutné upozornit, že na zvládnutí hypoglykemie je třeba vzhledem k účinku akarbózy užít ne sacharózu, ale pouze glukózu (Glukopur).

U polymorbidních DM2, již léčených množstvím tablet na hypertenzi, dyslipidemii, ischemickou chorobu srdce a další, můžeme s výhodou nabídnout kombinovanou PAD. V současné době je na trhu velké množství fixních kombinací jak metforminu se SU, tak metforminu s pioglitazonem a nebo inkretinem (tabulka 2).

Závěr

Víme, že přes veškerá doporučení dosahuje cílových hodnot kompenzace diabetu jen velmi malé procento pacientů. Proto se stále klade důraz na rozvoj nových terapeutických přístupů a léčebných strategií. Epidemiologická data ze studií v posledních dekádách poukazují na prospěch léčby DM2 zvláště tehdy, je-li zahájena v časném stadiu nebo tam, kde onemocnění trvá kratší dobu (7). Je tedy nutné aktivní a cílené vyhledávání nově vzniklých pacientů s DM2, sledování jedinců s poruchami glukózové homeostázy a metabolickým syndromem. Důležitá je však i edukace široké veřejnosti ve smyslu úpravy stravovacích návyků, zvýšení pohybové aktivity, a to už od dětského věku.

Převzato a upraveno z Interní Med. 2011; 13(6): 236–240.

Literatura

1. DeFronzo RA. Banting Lecture: from the triumvirate to the omnious octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes 2009; 58(4): 773–795.
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical 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.
3. Fox CS, Lullivan L, D’Agostino RB Sr, Wilson PW. Framingham Heart Study. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. Diabetes Care 2004; 27(3): 704–708.
4. Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2009; 373: 1765–1772.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352: 854–865.
6. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or gliburide monotherapy. N Engl J Med 2006; 355: 2427–2443.
7. Gangji AS, Kukiernan T, Gerstein HC, et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. Diabetes Care 2007; 30: 389–394.
8. Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, et al. PRESERVE-beta: two year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or gliburide plus metformin. Diabetes Care 2005; 28: 2093–2099.
9. Lovshin JA, Drucker DJ. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol 2009; 5: 262–269.
10. Ahrén B. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: Clinical data and clinical implications. Diabetes Care 2007; 30: 1344–1350.

11. Goldstein B, Feinglos M, Lunceford J, et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1979–1987.
12. Ahrén B, Schweizer A, Dejager S, et al. Vildagliptin enhances islet responsiveness to both hyper- and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1236–1243.
13. DeFronzo RA, Hiss MN, Gerber AJ, et al. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care* 2009; 32(9): 1649–1655.
14. Ban K, Hui S, Drucker DJ, et al. Cardiovascular consequence of drugs used for the treatment of diabetes: poten-

tial promise of incretin-based therapies. *J Am Soc Hypertens* 2009; 3: 245–259.

15. Shaw JS, Wilmoth RL, Kilpatrick ES. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med* 2007; 24: 1160–1163.

16. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457–2471.

17. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised trials. *JAMA* 2007; 298: 1180–1188.

18. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and heart failure: a teleo-analysis. *Diabetes Care* 2007; 30: 2248–2254.

19. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39(Suppl 1): S1–S266.

MUDr. Zuzana Vlasáková, CSc.

Centrum diabetologie IKEM

Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4 – Krč

zuvl@ikem.cz
