

Antidiabetika

*historie, současnost
a perspektivy*

Štěpán Svačina

Úvod



Farmakoterapie je jednou z nejdůležitějších součástí oboru diabetologie. Farmakologicky navozená korekce hyperglykemie je významná ve všech fázích rozvoje diabetu. Cílem léčby je především snížení rizika komplikací diabetu a zvýšení kvality života diabetika. Dnes lze vhodnou farmakoterapií dosáhnout nejen korekce hyperglykemie, ale i výrazného snížení rizika kardiovaskulárního a do značné míry i rizika vzniku nádorů a dalších komplikací. Kardiovaskulární onemocnění jsou hlavní příčinou úmrtí diabetiků, zkrácení jejich života a zhoršení jeho kvality. Je významné, že řada nových antidiabetik má právě významný efekt kardiovaskulární.

Farmakoterapie diabetu se za posledních několik let změnila velmi výrazně – tolik jako v málokterém jiném oboru medicíny. Farmakoterapii diabetu je však třeba vidět v historickém kontextu. Začíná pokusy o léčbu přírodními látkami a pokračuje izolací inzulinu – důležitého přírodního hormonu korigujícího hyperglykémii – a jeho klinickým využitím od počátku 20. let 20. století.

V následujících desetiletích se léčba začala ubírat k látkám nevyskytujícím se v přírodě, ať už k syntetickým molekulám, či k analogům hormonů včetně analog inzulinu a inkretinů. V minulosti léčba ovlivňovala jen dva mechanismy – zlepšení či náhradu sekrece inzulinu a zlepšení citlivosti na inzulin. Dnes zasahujeme léčebně mnoho dalších mechanismů od jater, přes ledviny, střevo až po mozek. Významných efektů je dosahováno také kombinací léků s novými technologiemi. Objevují se léčebné principy zcela nové jako tzv. biologická léčba či hybridní molekuly hormonů nevyskytující se v přírodě. Léčba zasahuje i další orgány. Nadějně je třeba ovlivnění mozku, svalů či tukové tkáně.

Právě výzkum nových farmak ukazuje, jak složitým a komplexním onemocněním cukrovka je a že změny léčby diabetu, které nastanou v příštích desetiletích, budou ještě výraznější než ty, které jsme zažili v minulém desetiletí.

Za cenné rady při psaní této knihy děkuji prof. MUDr. Janu Petráškoví, DrSc.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

1 Proč a jak léčíme diabetes

Diabetes je onemocnění známé již od starověku. Stejně jako u mnoha dalších onemocnění bylo vždy cílem léčby odstranění symptomů cukrovky. Diabetes se projevoval především polyurií a polydipsií, v pokročilém rozvoji nemoci pak hmotnostním úbytkem a poruchami vědomí. Až v druhé polovině 20. století bylo zjištěno, že cílem léčby nemůže být jen odstranění symptomů. Cíle léčby jsou dnes další dva: zlepšení kvality života a zabránění rozvoji komplikací. K dosažení těchto dvou cílů v současnosti odstranění symptomů nestačí. Komplikace diabetu se rozvíjejí již při mírně zvýšené glykemii, kdy nejsou přítomny žádné příznaky. Diabetes 2. typu by tedy dnes neměl být diagnostikován při objevení symptomů, ale měl by být zjištěn při preventivním vyšetřování. Víme, že komplikace se mohou dokonce rozvíjet již při tzv. prediabetu. Diabetes 1. typu se zatím nedaří predikovat a zahájit léčbu v asymptomatickém stadiu. Rozhodně by však měl být v poučené populaci diagnostikován velmi časně po vzniku symptomů. Špatně léčený diabetes může vést k rozvoji akutních komplikací, a obvykle vede k chronickým komplikacím a tím dochází k ohrožení života pacienta nebo ke zhoršení jeho kvality. To platí pro oba typy diabetu.

Diabetes léčíme vždy režimovými opatřeními – zejména dietou a pravidelnou fyzickou aktivitou. Samozřejmostí je odstranění všech dalších aterogenních vlivů, např. kouření. Součástí léčby diabetu jsou někdy i psychologické postupy, ev. postupy bariatrické chirurgie. Léčba diabetu dnes není jen korekcí glykemie. Víme totiž, že rozvoj komplikací u diabetiků také významně redukuje léčba hypertenze, dyslipidemie a obezity.

Tato kniha nezahrnuje celou diabetologii. Patogeneze diabetu se dotýká jen stručně. Také se nezabývá celou problematikou léčby diabetu. Zabývá se zejména farmakoterapií, a to v širším slova smyslu: tedy jak vlastními antidiabetiky, tak léky u diabetiků běžně používanými k léčbě komorbidit. Antidiabetika jsou jednou z oblastí medicíny, která zaznamenává v posledních letech bouřlivý rozvoj. Dříve používaný pojem perorální antidiabetika, který zahrnoval prakticky všechna antidiabetika kromě inzulínu, se postupně přestává používat, protože antidiabetika dnes zahrnují mnoho dalších léků a léků podávaných i injekčně. V Evropě se běžně používá 9 skupin antidiabetik a ve Spojených státech nejméně 3 skupiny další. Dále platí, že se do klinické praxe blíží několik dalších skupin antidiabetik. Obou typů diabetu se brzy bude týkat i cílená neboli biologická léčba využívající stimulace či blokády receptorů a látek humorní povahy. Paralelně s vývojem nových antidiabetik se vyvíjejí i nové skupiny hypolipidemik a antiobezitik. Rozvíjejí se rovněž nové technologie, které s podáváním antidiabetik souvisejí. Jde jak o technické pomůcky jako např. inzulínové pumpy, tak o nové technologie vazby a uvolňování léků. Přestože tato publikace vynechává mnoho částí klasické diabetologie, zabývá se právě tou nejdynamičtěji se rozvíjející částí oboru – farmakoterapií.

2 Stručně o patogenezi DM1

V roce 1936 byly poprvé popsány dvě formy klinického diabetu, inzulin-senzitivní (později označovaný jako inzulin-dependentní a ještě později tzv. 1. typ) a inzulin-insenzitivní diabetes (později non-inzulin-dependentní a ještě později tzv. 2. typ). Základní patofyziologické rozdíly mezi těmito dvěma hlavními formami diabetu pomohla odhalit teprve možnost stanovit imunoreaktivní inzulin v séru v 50. letech. Pacientům s inzulin-senzitivním diabetem zcela chyběl vlastní inzulin v důsledku zničení všech Langerhansových ostrůvků pankreatu. Pacienti s diabetem 2. typu byli inzulin-rezistentní a měli inzulinu jen relativní nedostatek. Cukrovka 1. typu je typicky provázena autoimunitním zánětem, Ten probíhá řadu měsíců a někdy i let a má určité projevy již před vznikem hyperglykemie.

Jako cukrovku 1. typu (dříve tzv. inzulin-dependentní diabetes – diabetes závislý na inzulinu, IDDM) tedy označujeme onemocnění, které typicky začíná hyperglykemií a ketoacidózou a vyžaduje již od počátku léčbu inzulinem. Může se vyskytnout v jakémkoli věku, ale nejčastěji vzniká v pubertě, druhý vrchol výskytu je kolem 25 let. Onemocnění patří mezi tzv. autoimunitní endokrinopatie a osoby náchylné k vytváření autoprotilátek proti vlastním endokrinním žlázám mají obvykle typickou konfiguraci genů HLA. Ne každý s touto výbavou onemocnění dostane, a proto screening pomocí antigenů HLA nemá význam. Autoimunitní destrukci beta-buněk pankreatu nastartuje obvykle viróza. Podílet se může téměř 20 velmi proměnlivých virů a vakcinace proti nim by neměla žádný význam. Hyperglykemie vzniká v době, kdy autoimunitní zánět probíhal již delší dobu a sekreční kapacita beta-buněk klesla asi na 20 %. Po zahájení léčby inzulinem se zvýší citlivost na inzulin a pacient může být léčen po dobu měsíců až vzácně let velmi malou dávkou inzulinu a teoreticky i bez inzulinu, což není vhodné. Tomuto období se obvykle říká remise diabetu či *honeymoon perioda*. Riziko diabetu 1. typu pro příbuzné diabetika 1. typu je malé, jen několik procent, riziko v celé populaci je kolem půl procenta.

V průběhu onemocnění pak dochází obvykle k postupnému zániku sekrece inzulinu. U onemocnění jsou prokazatelné autoprotilátky, např. ICA, ICSA, anti-GAD. Na stejném genetickém základě mohou vznikat i další autoimunitní onemocnění, tzv. polyglandulární autoimunitní syndrom. Do okruhu těchto onemocnění patří např. autoimunitní tyreoiditidy, Basedowova choroba, idiopatický periferní hypokortikalismus, časný klimax, idiopatická hypofyzární hypofunkce, perniciózní anémie a celiakální sprue. Na tato onemocnění myslí zejména endokrinolog u tyreopatií a u hypokortikálních nemocných a diabetolog u diabetiků 1. typu. Jen u menší části pacientů se autoimunitní endokrinní onemocnění manifestuje nejprve jako diabetes 1. typu. Před více než 10 lety bylo zavedeno stanovení protilátek anti-GAD (proti dekarboxyláze glutamové kyseliny). Tyto

3 Stručně o patogenezi DM2

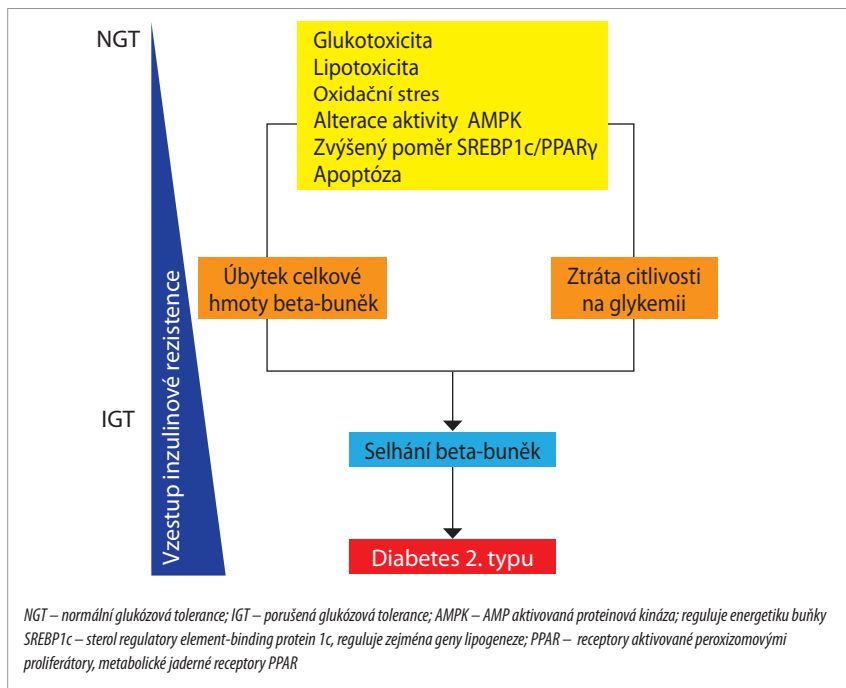
Diabetes 2. typu je v současnosti jedním z nejzávažnějších onemocnění hromadného výskytu. Diabetiků v celém světě významně přibývá. Dnes dosahuje výskyt diabetu v České republice kolem 8 %, pravděpodobně každý třetí občan cukrovku 2. typu během života dostane. WHO předpokládá, že během následujících dvaceti let se výskyt cukrovky ve světě zdvojnásobí. Diabetes 2. typu představuje přes 90 % případů cukrovky. U nás stále mírně stoupá také incidence diabetu 1. typu.

3.1 Změny provázející rozvoj diabetu 2. typu

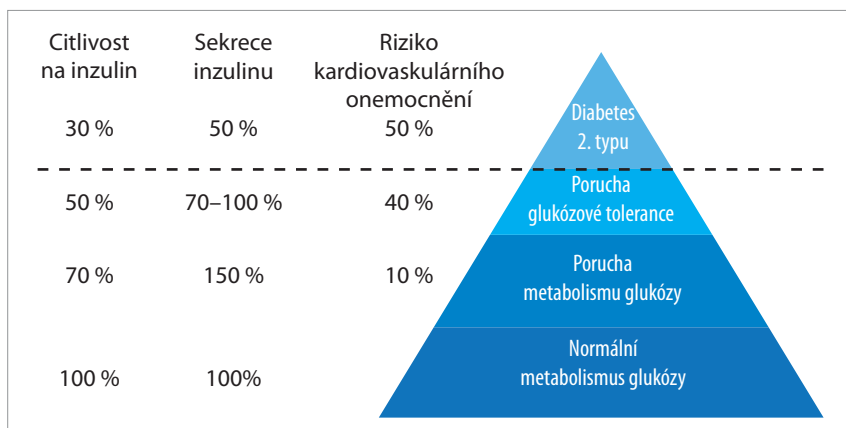
Cukrovka 2. typu je však onemocněním celoživotní a má určité projevy již před vznikem hyperglykemie. U diabetika 2. typu prokážeme cukrovku obvykle v rodině; má tendenci se narodit malý (fetální malnutrice, small baby syndrom, Barkerův syndrom). V pubertě se objeví vyšší sympatikotonie a inzulinová rezistence. V dospělosti je pak častý rozvoj nadváhy i obezity a hypertenze. Přichází fáze prediabetu. Prediabetes není dnes pouhý předstupň cukrovky, je to onemocnění, které vyžaduje léčbu a přináší kardiovaskulární riziko. Ateroskleróza, často i neuropatie se vyvíjejí již u prediabetu, dříve než pacient splní diagnostická kritéria diabetu. Naopak mikroangiopatické komplikace vznikají až při déletrvající hyperglykemií.

Diabetes 2. typu je onemocnění, které se typicky vyskytuje v rodinách. Potomek dvou diabetiků 2. typu a monozygotní dvojče diabetika 2. typu dostanou cukrovku téměř na 100 %. Potomek jednoho rodiče diabetika nebo sourozenec diabetika dostane cukrovku 2. typu ve více než 50 %. V poslední době se uvádí, že diabetes 2. typu je častější i u dizygotních dvojčat, což je dáno jejich obvykle nižší hmotností a projevy fetální malnutrice – Barkerova syndromu. Přes 90 % pacientů s diabetem 2. typu má nadváhu nebo obezitu. Ostatní mají vždy alespoň určitou kumulaci viscerálního tuku. V době diagnózy je hladina inzulinu či C-peptidu (C-peptid je částí molekuly proinzulinu, která je vhodná k posouzení vlastní sekrece inzulinu) obvykle vyšší než norma. Je však nižší, než by odpovídalo stupni přítomné obezity a inzulinové rezistenci. Proto i pro diabetes 2. typu platí, že ve chvíli, kdy cukrovka vzniká, je sekrece inzulinu v beta-buňkách pankreatu nedostatečná. V poslední době je tedy prokázano, že diabetes 2. typu nemůže vzniknout bez porušené sekrece inzulinu beta-buňkou. Významné jsou tak faktory, které beta-buňky ničí či sekreci inzulinu snižují. Zároveň chybějí protektivní faktory chránící beta-buňku. V této souvislosti se zkoumají například tzv. FOXO proteiny či některé formy cirkulující mikroRNA.

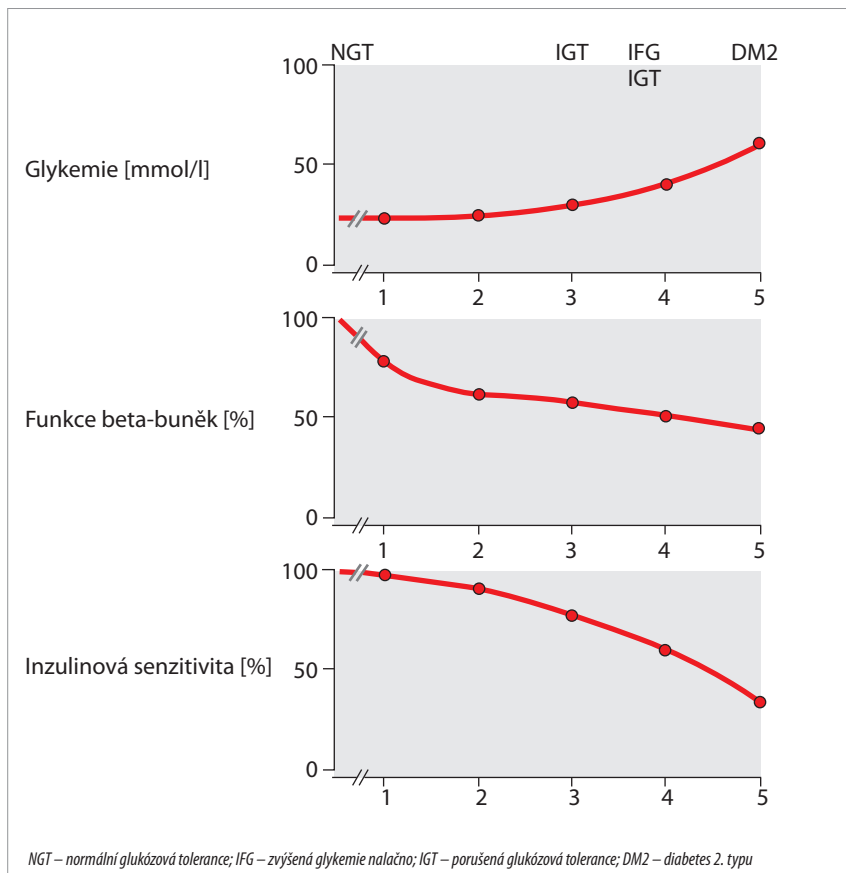
U konkrétního nemocného přichází obvykle nejprve fáze tzv. porušené (hraniční) glykemie nalačno (IFG – impaired fasting glucose 5,6–6,9 mmol/l) nebo porušené glukózové tolerance (IGT – glykemie 7,8–11 mmol/l ve 2. hodině oGTT). U některého pacienta může předcházet IGT, u jiného IFG a někdy se obě tyto diagnózy předcházející diabetes



Obr. 3.1 – Některé patogenetické mechanismy selhání sekrece inzulínu beta-buňkou. [Podle Korbonits M, et al., 2008.]



Obr. 3.2 – Souvislost změn sekrece inzulínu a citlivosti na inzulín s rozvojem diabetu 2. typu a kardiovaskulárním rizikem. [Podle Fisman EZ, et al., 2008.]



Obr. 3.3 – Vývoj glykemie, poruchy sekrece inzulinu a citlivosti na inzulin v čase. [Podrobněji ve Svačina Š. Obezitologie a terorie metabolického syndromu. Triton, 2013.]

2. typu rozvinou téměř současně. Oba tyto stavy jsou již výrazně aterogenní a současně oba predikují rozvoj skutečného diabetu 2. typu.

Obrázek 3.1 ukazuje, jak při přechodu od normální glukózové tolerance přes prediabetes k diabetu podobné faktory vedou k prohloubení inzulinové rezistence a zároveň ke snížení množství a zhoršení funkce beta-buněk. S kvantitativními změnami citlivosti na inzulin a sekrece inzulinu stoupá i kardiovaskulární riziko pacientů (obr. 3.2). Během několika let pak paralelně se ztrátou funkce beta-buněk a snížením citlivosti na inzulin stoupá glykemie do diabetických hodnot (obr. 3.3).

Proč dochází k selhání sekrece inzulinu jen u části osob, které po celý život trpěly inzulinorezistencí a měly tzv. metabolický syndrom, moderní medicína ještě nezjistila.

4 Komplikace diabetu

Komplikace diabetu dělíme na akutní (hyperglykemické stavy, laktátová acidóza a hypoglykemie) a chronické. Chronické pak rozdělujeme na:

A. Specifické komplikace se vyskytují jen u diabetu. Ke svému vzniku vyžadují chronickou hyperglykemii. K těmto komplikacím patří:

- diabetická mikroangiopatie (retinopatie, nefropatie)
- neuropatie (viscerální a somatická)
- syndrom diabetické nohy jako komplikace neuropatie a mikroangiopatie

B. Nespecifické komplikace se vyskytují i bez diabetu, ale u diabetiků jsou velmi časté – sem patří např. diabetická makroangiopatie; ta je synonymem pro rozvoj aterosklerózy u diabetika (vede k ischemické chorobě srdeční, centrálním mozkovým příhodám a k ischemické chorobě dolních končetin).

Výskyt obou typů komplikací neovlivňuje jen kompenzace glykemie, ale zároveň i léčba hypolipidemiky, antihypertenzivy, ovlivnění hmotnosti, antiagregační léčba a další komplexní vlivy. Proto jsou u diabetiků stanoveny specifické cílové hodnoty pro všechny výše uvedené sledované parametry. Velmi účinná je např. léčba statiny a také fibráty, které ovlivňují významně i mikrovaskulární komplikace.

Komplikací diabetu je však mnohem více. Patří sem například častější výskyt infekcí např. kožních či močových, oboustranný vztah k depresím – diabetes je častější při depresi a deprese je častější u diabetiků. Specifickou urologickou komplikací je nekróza renálních papil. U diabetu je častější srdeční selhání, syndrom polycystických ovarií, je zhoršena plodnost, je častější i deficit zevní pankreatické sekrece. Nebezpečnou komplikací diabetu je i diabetická gastroparéza. U diabetiků 2. typu je častější výskyt mnoha nádorů, např. gynekologických kromě karcinomu čípku, ale včetně karcinomu prsu, urologických nádorů kromě karcinomu prostaty, kde je naopak riziko diabetiků nižší, prakticky všech karcinomů trávicího traktu včetně jater a pankreatu, ale s výjimkou karcinomu žaludku.

Přítomnost komplikací zejména kardiovaskulárních, ale i dalších významně ovlivňuje volbu a dávkování antidiabetik, jak je uvedeno dále.

5 Režimová opatření v léčbě diabetu

Základem každé léčby diabetu je pravidelná fyzická aktivita a dietní léčba. Ještě před pár lety se běžně léčil diabetes jen těmito léčebnými opatřeními až u třetiny diabetiků. Dnes víme, že každý diabetik a část prediabetiků by měli být léčeni nejen režimovými opatřeními, ale i podáním antidiabetik.

Léčba dietou a fyzickou aktivitou by měla být podpořena vhodnými psychoterapeutickými postupy vedoucími k upevnění dietních změn a k fixaci upraveného životního stylu. U každého diabetika s obezitou či nadváhou se snažíme o redukci hmotnosti alespoň o 5–10 %. Dieta diabetika je založena na několika principech:

1. rovnoměrném příjmu sacharidů během celého dne,
2. antisklerotické úpravě jídel,
3. přizpůsobení dávky energie tak, aby byla upravena tělesná hmotnost,
4. i po vzniku diabetu 2. typu je namístě omezovat jídla, která diabetes vyvolávají, zejména druhotně zpracovaná masa (uzeniny, paštiky, mletá masa).

O problematice fyzické aktivity u diabetu byla vydána řada monografií. Hlavní efekt sportu u diabetika je pozitivní vliv kardiovaskulární. Sport nevede nutně ke zlepšení kompenzace diabetu a také nevede nutně k redukci hmotnosti. Pomáhá však hmotnost udržet. Dříve se dávala přednost aerobní fyzické aktivitě. Dnes je známo, že i silová cvičení jsou v léčbě diabetu významná a vhodné je oba typy fyzické aktivity kombinovat.

5.1 Rozdíly v dietní léčbě diabetu 1. a 2. typu

V dietní léčbě diabetu 1. a 2. typu jsou určité rozdíly:

1. Časové rozvržení jídel a množství sacharidů ve stravě

a) Diabetik 1. typu je nucen k velmi pravidelnému příjmu 6 jídel denně farmakodynamickým efektem inzulínových preparátů. Fyziologicky se do 2 hodin po jídle hyperinzulinemie normalizuje, u diabetika je nutno v důsledku přetrvávajícího efektu aplikovaného inzulínu vložit po 2 až 3 hodinách další jídlo, aby nedocházelo k hypoglykemii. Diabetik 1. typu má však i zvýšenou tendenci ke ketóze, a trvalý přísun malých dávek sacharidů jí brání. Dnes je při dobrém dávkování bazálním inzulínovým analogem a podáním krátkodobě působících analog potřeba vkládání malých jídel u diabetiků 1. typu již menší a i diabetik 1. typu může jíst 3× denně, ale důležitým jídlem je i druhá večeře.

b) Hyperinzulinemický diabetik 2. typu má malou tendenci ke ketóze a delší pauza mezi jídly mu nevádí. Vzhledem k neschopnosti zmetabolizovat větší dávku sacharidů naráz rozdělujeme přísun sacharidů do menších porcí, ale pokud pacient není léčen

6 Historie farmakoterapie diabetu

První zmínky o diabetu pocházejí ze starověkého Egypta a Indie. Kolem roku 100 n. l. Hippokratův žák Aretaus jako první používá termín diabetes (z řeckého protékat). Galén ve 2. století popisuje léčbu diabetu, jejíž podstatou je dostatek tělesného pohybu, málo jídla a hydroterapie. To je už základ racionální terapie. Až v novověku popisuje Angličan T. Willis sladkou chuť diabetické moči.

6.1 Objev inzulinu

Roku 1869 Paul Langerhans popsal nově objevené ostrůvky pankreatu ve své disertační práci. Roku 1889 O. Minkowski a J. von Mering zjistili vztah mezi pankreatem a diabetem. Neúspěšně se pak řada lékařů včetně českých pokoušela léčit diabetes perorálně podávaným extraktem z pankreatu. O podání těchto extraktů informuje již v roce 1893 Časopis lékařů českých. M. A. Lane roku 1907 rozlišil v Langerhansových ostrůvcích A a B buňky. J. de Meyer nazval hypotetický hormon inzulin. Objev inzulinu a jeho první využití realizovali až v roce 1921 kanadský chirurg Frederick Banting a student medicíny Charles Best. U nás byl inzulin poprvé využit roku 1923. Depotní inzuliny se objevují koncem 30. a začátkem 40. let. Historie inzulinoterapie je pak cestou přes depotní inzuliny k purifikovaným inzulinům, humánnímu inzulinu a inzulinovým analogům krátce a extrémně dlouze působícím a perspektivně k extrémně dlouze a vyrovnaně a extrémně krátce působícím inzulinům.

I dietní léčba má svou kontroverzní historii s diskusí, zda ztrátu glukózy substituovat, či naopak příjem cukru omezovat. Od 18. století dochází k užití extrémně tučných a hyperproteinových diet a později k léčbě minerálními vodami.

6.2 Nejstarší perorální antidiabetika

Koncem 19. století se v léčbě diabetu užívala kyselina salicylová a karbolová. I po objevu inzulinu docházelo ve 30. letech k pokusům léčit diabetes řadou perorálně podávaných látek, což připomíná mnoho dnešních potravinových doplňků bez prokázaného efektu. V roce 1942 se objevilo první perorální antidiabetikum na bázi sulfonylurey a tento přípravek byl klinicky zkoumán např. francouzským farmakologem M. J. Janbonem na univerzitě v Montpellier. Uvádí se, že historie biguanidů se datuje do středověku, kdy bylo známo, že odvar z byliny *Galega officinalis* (jestřábina lékařská) pomáhá léčit příznaky cukrovky. Alkaloid této rostliny, galegin, obsahuje látky podobné biguanidům. To je ovšem historie bez jasné kontinuity. Prvním široce užívaným derivátem biguanidů

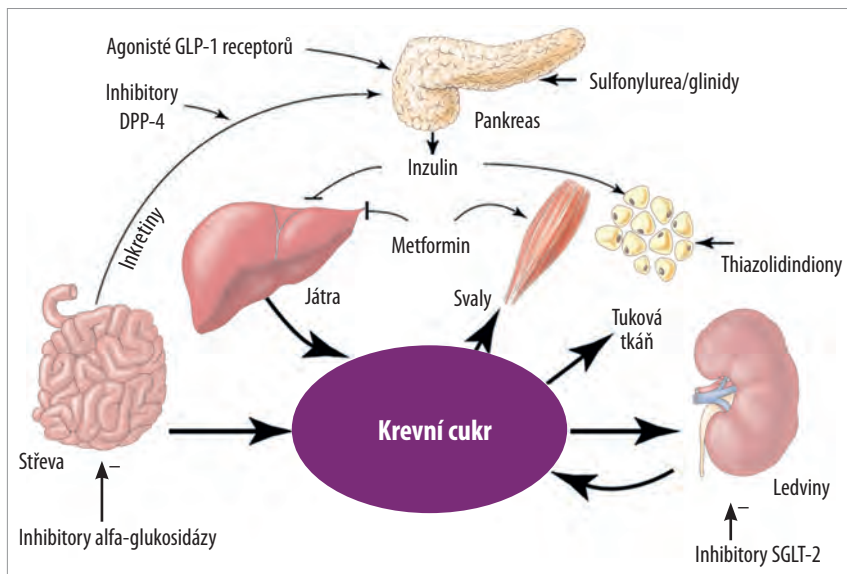
byl v 60. letech fenformin. I když poměrně úspěšně snižoval hladinu cukru v krvi a měl příznivý vliv na hladinu lipoproteinů, časem byl pro vysoký výskyt laktátové acidózy a podezření z iniciace kardiovaskulárních rizik stažen z trhu, a to v řadě zemí spolu s metforminem. Metformin se ovšem později začal znovu používat a je v současnosti ve většině zemí jediným zástupcem této lékové skupiny používaným v klinické praxi. Od počátku 70. let se v kontrole léčby používají první glukometry.

6.3 Rozvoj moderní farmakoterapie

V sedmdesátých letech byl do Československa dovážen cerbutamid z NDR pod názvem Oranil (ve světě také pod názvy Invenol, Nadisan, Glucidoral, Midosal, Glucofren). Dále byl dovážen maďarský glycyklamidový preparát Oradian a glibenklamid Maninil z NDR (Daonil v NSR). V Evropě se dále používal glibornurid firmy Roche pod názvem Glutril a acetoexamid firmy Lilly pod názvem Dymetor. Také se objevily sulfonamidopyridinové deriváty, jako je glycodiazin (Condafon, Redul, Lycanol). Firma SPOFA vyráběla a dodávala na domácí trh tolbutamid Dirastan (v cizině také pod názvy Rastinon, Orinase, Dolipol, Arcosol, Ipoglicon, Tolbutol) a chlorpropamid (také jako Diabinase, Melinase, Catanil). Mezi deriváty biguanidů patřil butylbiguanid Buformin dovážený z NDR a Silubin dovážený z NSR. Na trh se také dostaly retardované formy s účinkem 8–12 hodin (nedepotní 4–6 hodin), např. Buformin retard a Silubin retard. Z Anglie se dovážel fenformin (fenylethylbiguanid) Dibotin a na evropských trzích bylo možné koupit metformin (dimethylbiguanid) Glucophage a Obin (Pfizer). U nás se ale metformin velmi málo používal. V roce 1996 se na trhu objevuje první inzulínový analog vyrobený rekombinantní DNA technologií nazvaný Humalog (inzulín lispro).

Mezi nejvýznamnější zástupce inkretinů dnes patří glucagon-like peptid 1 (GLP-1) a glucose dependent insulinotropic polypeptid/gastric inhibitory polypeptid (GIP). Historie objevu těchto hormonů je dávná, byly popsány již počátkem 20. století Baylissem a Starlingem. Podávání extraktů střevní sliznice diabetikům ale nebylo úspěšné. V 60. letech byl popsán tzv. inkretinový efekt – podání glukózy orálně vyvolá větší sekreci inzulínu než podání stejné dávky inzulínu parenterálně. Až po desítkách let byly popsány GLP-1 a GIP. V roce 1980 byl ze slin ještěrky *Gila monster* izolován exendin stimulující produkci inzulínu. Endokrinolog John Eng požádal o patent a v roce 1990 prodal licenci firmě Amylin Pharmaceuticals. Na základě výsledků těchto výzkumů byl vyvinut první preparát působící na bázi GLP-1 exenatid, tzv. GLP agonista neboli inkretinové mimetikum. Tato molekula je na rozdíl od původního GLP-1 produkovaného střevními buňkami odolná proti rychlému rozložení. Exenatid byl jako Byetta americkým úřadem FDA (Food and Drug Administration) povolen v USA pro léčbu diabetiků 2. typu v dubnu 2005 a v Evropě získal souhlas začátkem roku 2007. Nevýhodou subkutánně podávaného analoga GLP-1 exenatidu s poločasem 2,4 hodiny je jeho krátký hypoglykemizující efekt (6–8 hodin), který znamená nutnost podávání léku dvakrát denně. Později byla vyvinuta inkretinová analoga podávaná 1× denně, a dokonce 1× týdně.

Historie výzkumu dipeptidylpeptidázy-4 je rovněž dlouhá. Tento enzym byl popsán již v 60. letech a první inhibitory byly vyvinuty koncem 80. let. V roce 1994 se začaly zkoumat tzv. cyanopyrrolidiny. Úpravami těchto molekul se podařilo vyvinout antidiabeticky



Obr. 6.1 – Antiadiabetika a ovlivnění orgánů podílejících se na patogeneze diabetu 2. typu. [Podle Kuecker CM., 2016.]

působící látky koncem 90. let a byly zahájeny pokusy na zvířatech a později klinické studie. Sitagliptin pak byl v roce 2006 – právě před 10 lety – první FDA schválený DPP-4 inhibitor. Vývoj léků byl komplikován problematikou selektivity, kdy starší látky inhibovaly rovněž dipeptidázy 8 a 9 s mnoha potenciálními nežádoucími účinky.

Historie vývoje další úspěšné skupiny antidiabetik – gliflozinů – je ještě delší. Florizin, glykosid z kůry stromů, byl izolován v roce 1835 a bylo zjištěno, že blokuje vstřebávání glukózy v trávicím traktu a zvyšuje vylučování glukózy v ledvinách. Florizin se štěpil v trávicím traktu a nebyl vhodný k perorálnímu podání, zkoumán byl jeho aktivní metabolit floretin. První malé studie byly provedeny již v 50. letech. Až později byly objeveny další odvozené látky, které blokuji selektivně reabsorpci glukózy v ledvině SGLT-2 inhibitory a neštěpí se v trávicím traktu. Klinické studie byly zahájeny kolem roku 2000. Ve Spojených státech byl jako první lék této skupiny schválen kanagliflozin v roce 2013 a v roce 2014 následovaly dapagliflozin a empagliflozin. V Evropě byl jako první k použití schválen dapagliflozin v roce 2012 a až později empagliflozin a kanagliflozin. V Japonsku se již běžně užívá i další gliflozin.

Dnes u nás používaná antiadiabetika završují dlouhou historii jak zkušeností s léčbou diabetu, tak na diabetes zaměřeného farmaceutického výzkumu. Jak ukazuje obrázek 6.1, dotýkají se při jednoduchém pohledu různých orgánů. Ve skutečnosti je situace komplexnější a antiadiabetika mají obvykle více efektů, jak je uvedeno v oddíle 3.4 o tzv. de Fronzově oktetu.

7 Metformin

Metformin se dnes považuje u diabetiků 2. typu za antidiabetikum první volby, které je vhodné i pro pacienty s prediabetem. Kromě významného antidiabetického efektu jsou významné i další systémové účinky metforminu. Jde o jediného dnes používaného zástupce skupiny biguanidů. Za hlavní účinek se pokládá inhibice výdeje glukózy z jater. Metformin zvyšuje inhibici glukoneogeneze zprostředkovanou inzulinem a blokuje glukoneogenezi stimulovanou glukagonem. Podporuje transport glukózy do svalů, čímž se zvyšuje utilizace glukózy až o 40 %. Snižuje oxidaci volných mastných kyselin až o 30 %, snižuje inzulinovou rezistenci a nepřímo zlepšuje funkci beta-buněk. Metformin nemění na rozdíl od starších již nepoužívaných biguanidů významně koncentraci laktátu v krvi po lačnění, zvyšuje jeho oxidaci a zrychluje přeměnu laktátu na glukózu. Postupně se v klinické praxi ukázalo, že se při léčbě metforminem nemusí kontrolovat hladina laktátu v krvi. Proč je metformin účinným antidiabetikem, nebylo donedávna jasné. Diskutováno bylo až 10 různých mechanismů působení a objevují se další. Nedávno byl publikován možná klíčový objev vysvětlující efekt metforminu. Metformin inaktivuje komplex tzv. *mammalian target of rapamycin* (mTOR). Tento komplex je u diabetiků 2. typu a starších pacientů nadměrně aktivován a fyziologicky je jeho aktivace a inaktivace řízena jinými mechanismy. Metformin tyto kroky obchází a působí přímo. Metformin takto suprimuje tvorbu glukózy v játrech a zvyšuje periferní citlivost tkání na inzulin. Tento efekt se pravděpodobně podílí i na dalších systémových efektech metforminu.

Překvapivé rozdíly se nedávno zjistily při srovnání perorálního a parenterálního podání metforminu, kdy perorální podání bylo výrazně efektivnější. Je pravděpodobné, že metformin působí významně ve střevě. Také bylo prokázáno, že při podávání metforminu se ve střevě rozmnožuje střevní flóra, která působí antidiabeticky. Rozmnožuje se zejména *Akkermansia muciniphila*, která u zvířat snižuje systémový zánět, působí pozitivně na glykoregulaci a koreluje negativně s výskytem obezity a diabetu. Mnoho let bylo známo, že metformin u části pacientů vyvolává dyspeptické obtíže, a působí tedy nějak i ve střevu. Recentně se prokázalo, že podávání metforminu zvyšuje právě ve střevu přítomnost *Akkermansia muciniphila*, která pak působí na střevní buňky a má antiaterosklerotické, protizánětlivé a antidiabetické efekty. Při podání metforminu se mění flóra pozitivním směrem k vyššímu výskytu bakterií *Firmicutes* a *Eubacteroides*. Po jeho vysazení klesne plazmatická hladina GLP-1 a stoupne hladina žlučových kyselin. Efekt metforminu na sekreci GLP-1 je pravděpodobně způsobován střevní flórou. Metformin má výraznou afinitu k mitochondriální membráně, která vede k alteraci elektronového transportu a snížení spotřeby kyslíku, a to i ve střevu. Dochází tím k inhibici aktivního transportu glukózy v intestinální sliznici, snížení aktivity glukózových transportérů.

8 Deriváty sulfonylurey

Inzulinová sekretagoga jsou látky stimulující porušenou sekreci inzulínu u diabetu 2. typu. Obnovují zejména tzv. časnou fázi sekrece inzulínu, která u diabetiků 2. typu chybí. Mezi klasická inzulínová sekretagoga patří deriváty sulfonylurey a glinidy. Inzulínovou sekreci upravují i látky působící inkretinovým mechanismem uvedené dále a částečně také tzv. inzulínové senzitizery.

Deriváty sulfonylurey jsou nejlevnější léky používané v druhém kroku po metforminu. Historie jejich užívání je velmi dlouhá. Jejich používání je celosvětově rozsáhlé a ve vyspělých zemích se nahrazují léky bezpečnějšími. U obézních diabetiků 2. typu je jejich nepříjemným nežádoucím účinkem zvyšování hmotnosti. Obnovují sice časnou fázi sekrece inzulínu, celkově však vedou k hyperinzulinemii. Redukce hmotnosti se za této léčby většinou nedaří. Dnes léčíme pacienty především sulfonylureovými přípravky dávkovanými jednou denně – glimepiridem a gliklazidem MR. U glimepiridu byla popsána v některých studiích určitá redukce hmotnosti, a je proto nejvhodnějším derivátem sulfonylurey u obézních diabetiků 2. typu.

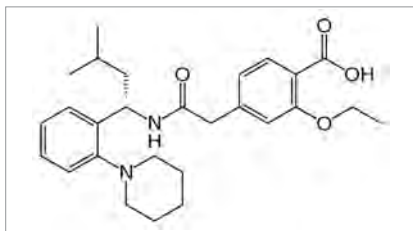
I v nových doporučeních pro léčbu diabetu 2. typu jsou v souvislosti s výběrem anti-diabetika do kombinace s metforminem popsány deriváty sulfonylurey jako levná a účinná léčiva, snižující glykovaný hemoglobin v průměru o 1,5 %, ale s nevýhodou zvyšování hmotnosti a rizika hypoglykemie. U moderních derivátů (glimepirid, gliklazid) jsou však riziko i výskyt hypoglykemie, a tedy přírůstek hmotnosti malé. Starší deriváty sulfonylurey se dnes prakticky neužívají s výjimkou gliquidonu a jeho podávání u renální insuficience. I zde máme však lepší možnosti. U pacientů je možno využít i fixní kombinace s metforminem, dostupné na našem trhu.

Deriváty sulfonylurey jsou (vedle metforminu a novějších anti-diabetik) dalšími anti-diabetiky, která potenciálně působí na cévní stěnu. Obecně antihyperglykemický efekt derivátů sulfonylurey vede samozřejmě k snížení výskytu mikrovaskulárních komplikací (důkazy přinesla např. studie UKPDS). Přímý efekt anti-diabetik na cévní stěnu může být velmi komplexní. Nejsilnější je pravděpodobně u metforminu, ale vyjádřen je i u glimepiridu a gliklazidu. Mírný antiagregační efekt anti-diabetik sulfonylureového typu je *in vitro* přítomen např. u gliklazidu a glimepiridu.

Některé klinické studie naznačovaly, že diabetici léčení sulfonylureou mohou mít po prodělaném infarktu myokardu horší výsledky. Zvýšení kardiiovaskulární mortality u diabetiků léčených tolbutamidem bylo publikováno již před více než třiceti lety jako výsledek rozporuplné klinické studie UGDS (University Group Diabetes Study). Tyto výsledky ale nepotvrdila kvalitní klinická studie UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), kde nebylo zjištěno zvýšení mortality u diabetiků, kteří užívali sulfonylureu v době, kdy prodělali infarkt myokardu.

9 Glinidy

Glinidy jsou odvozeny od derivátů sulfonylurey. Jsou to novější léčiva rovněž blokující ATP-senzitivní K⁺ kanál v membránách beta-buněk. Působí rychle, takže jsou ideální k užívání s jídlem ke kompenzaci postprandiální hyperglykemie a riziko hypoglykemie je relativně nižší než po derivátech sulfonylurey. Skupinu představují dva léky – repaglinid a nateglinid. Obecně platí, že se u nás používají poměrně málo. Obě látky jsou vhodné k léčbě časných stadií diabetu 2. typu, kde se předpokládá dostatečně zachovalá inzulinová sekrece. Podávají se v několika dávkách, ev. silách tablet, repaglinid tbl. od 0,5 do 2 mg, nateglinid 60 mg. Jsou indikovány u dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu, u nichž dieta, redukce tělesné hmotnosti a cvičení nestačí k úpravě hladin krevního cukru. Možná je kombinace s inzulinem. Jde o léky užívané méně, zejména s cílem eliminovat postprandiální hyperglykemii s menším rizikem následné hypoglykemie. V novém algoritmu léčby antidiabetiky nejsou uvedeny, lze je alternativně užít místo derivátů sulfonylurey. Užívají se obvykle 3× denně před jídlem a dávkování vyžaduje titraci se stanovením postprandiální glykemie. Nejvyšší doporučená jednotlivá dávka repaglinidu je 4 mg, nateglinidu 120 mg užívaná před hlavním jídlem. Nejvyšší celková denní dávka repaglinidu nemá překročit 16 mg, nateglinidu 360 mg. Menší část dávky se vylučuje ledvinami a celková plazmatická clearance přípravku se u osob s poškozením funkce ledvin snižuje. Jelikož diabetici s poškozením funkce ledvin mají zvýšenou inzulinovou senzitivitu, je třeba při titraci dávky u těchto pacientů postupovat opatrně, ev. se použití těchto látek vyhnout. Kontraindikací je diabetes mellitus 1. typu, diabetická ketoacidóza, závažné poškození jaterních funkcí, souběžné užívání gemfibrozilu. Repaglinid je metabolizován převážně CYP2C8, nateglinid CYP2C9, oba ale také CYP3A. Zvyšovat a/nebo prodlužovat hypoglykemizující účinek mohou dále klaritromycin, itraconazol, ketokonazol, trimethoprim, cyklosporin, deferasirox, klopidogrel, jiná antidiabetika, inhibitory monoaminoxidázy, neselektivní betablokátory, inhibitory ACE, salicyláty, NSAID, oktreotid, alkohol a anabolické steroidy. Nebezpečná je kombinace s rifampicinem, která může účinek zvyšovat i snižovat. Podobné interakce mohou nastat i při užívání trimethoprimu.



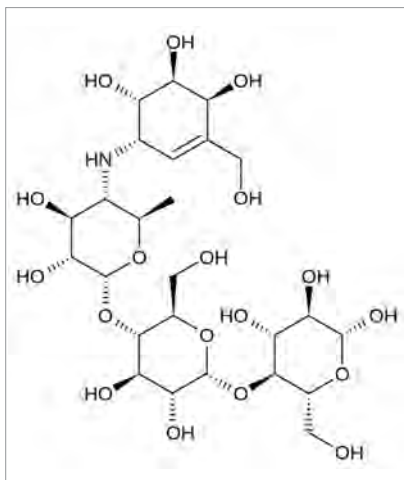
Obr. 9.1 – Chemická struktura glinidu.

Nebezpečná je kombinace s rifampicinem, která může účinek zvyšovat i snižovat. Podobné interakce mohou nastat i při užívání trimethoprimu.

Nateglinid i repaglinid jsou látky málo užívané a je třeba mít s nimi u indikovaných pacientů především vlastní zkušenosti a znát všechna rizika jejich podávání. Nateglinid u nás nebyl nikdy podáván.

10 Inhibitory alfa-glukosidázy

Ve světě se užívá několik látek, u nás prakticky jen akarbóza. Akarbóza je inhibitor střevní glukosidázy. Obvyklé denní dávkování je 3×100 mg. Hlavní indikací je snížení postprandiální glykemie. Toto relativně slabší antidiabetikum se obvykle podává v kombinální léčbě. Snižuje hladinu cukru v krvi tím, že blokuje enzym alfa-glukosidázu, který je nezbytný pro štěpení cukrů v tenkém střevě. Blokováním tohoto enzymu dochází ke zpomalení vstřebávání cukrů ze střeva, a inhibitory alfa-glukosidázy tedy mohou snižovat postprandiální zvýšení hladiny cukrů v krvi. Kombinuje se nejčastěji s deriváty sulfonylurey, metforminem nebo inzulinem. Častými nežádoucími účinky těchto léků je nadýmání a zvýšený odchod plynů. Akarbóza je jediným perorálním antidiabetikem, které lze použít u obou typů diabetu. Dávkování musí být u každého nemocného stanoveno ošetřujícím lékařem individuálně, protože účinnost i snášenlivost se u jednotlivých nemocných liší. Dávky je vhodné zvyšovat po 4 až 8 týdnech, není-li odpověď přiměřená, nebo i později; zpočátku se podává $3 \times$ denně 50 mg, např. půl tablety akarbózy Mylan. Průměrná dávka je 150 až 300 mg akarbózy/den v závislosti na potřebách jednotlivých pacientů. Ve výjimečných případech může být nezbytné dávku dále zvýšit až na 3×2 tablety, což odpovídá 600 mg akarbózy/den.



Obr. 10.1 – Chemická struktura akarbózy.

Podání je kontraindikováno při těžkých poruchách funkce ledvin (clearance kreatininu $< 0,4$ ml/s) a závažném poškození jater. V ojedinělých případech byl pozorován asymptomatický vzestup jaterních enzymů, včetně klinicky významných změn (až na trojnásobek horního rozmezí normálních hodnot).

Řada léků včetně thiazidových a jiných diuretik, kortikosteroidů, fenothiazinů, hormonů štítné žlázy, estrogenů, perorálních kontraceptiv, fenytoinu, kyseliny nikotinové, blokátorů kalciového kanálu a isoniazidů může způsobovat hyperglykémii a tím snižovat farmakologickou účinnost

11 Inzulinové senzitizerý

Inzulinové senzitizerý jsou dnes téměř synonymem pro thiazolidindiony – rosiglitazon a pioglitazon. Prvním thiazolidindionem, který byl uveden na trh v USA, byl troglitazon v roce 1997. Nedlouho po uvedení na trh v Evropě byl však tento lék z trhu stažen vzhledem k významnému výskytu nežádoucích hepatálních účinků. Po dlouhém a bezpečnost konstatujícím výzkumu byly od roku 1999 uvedeny na trh dva další thiazolidindiony: rosiglitazon a pioglitazon. Oba tyto preparáty jsou používány přes 10 let. V roce 2010 byl rosiglitazon přechodně stažen z trhu – po několik let byly diskutovány jeho negativní kardiovaskulární účinky. Pioglitazon tak zůstává jediným, významným a bezpečným lékem ze skupiny thiazolidindionů. V některých zemích je však znovu využíván i rosiglitazon.

Ve studiích vedlo podávání pioglitazonu, respektive rosiglitazonu, u diabetiků 2. typu ke snížení glykemie o 1,5–2,0 mmol/l a glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) o 1 až 1,5 %. U pacientů došlo rovněž ve všech studiích, kde byl tento parametr sledován, ke snížení sérových koncentrací volných mastných kyselin. Dosavadní výsledky zatím nenavštědčují tomu, že by thiazolidindiony byly v monoterapii výrazně účinnější než metformin. V současné době je k dispozici pouze jeden thiazolidindionový preparát – pioglitazon (tbl. 15 mg a 30 mg) a jeho kombinace s metforminem a chystají se kombinace s některými gliptiny.

U pioglitazonu bylo nedávno popsáno možné riziko vyššího výskytu karcinomu močového měchýře. Toto riziko je vázáno na vysoké kumulativní dávky při delším podání. Obecně platí, že pioglitazon riziko vzniku jiných nádorů snižuje.

I u pacientů dobře reagujících na podávání thiazolidindionů nelze účinky léčby očekávat dříve než za 6 až 8 týdnů léčby. Tato prodleva je dána především mechanismem účinku thiazolidindionů, kdy jejich plný účinek v tukové tkáni, kde působí diferenciaci tukových buněk, vyžaduje určitý minimální časový interval. Z hlediska dalších nežádoucích účinků je nutno pravidelně kontrolovat tělesnou hmotnost a pokusit se intenzivnější edukací zabránit jejímu zvyšování. Vzhledem ke známé tendenci k retenci tekutin je pacienty zapotřebí sledovat z hlediska příznaků srdečního selhání. V případě signifikantního zhoršení srdeční funkce je nutno léčbu thiazolidindionem ukončit.

Překvapivým zjištěním studie ADOPT byl vyšší výskyt fraktur dlouhých kostí ve skupině léčené rosiglitazonem. Fraktury se vyskytovaly pouze u žen. Nebyl zvýšen výskyt klasických osteoporotických fraktur (obratle a krček femuru). Mechanismus vzniku fraktur zůstává nejasný. V databázích ze studií s pioglitazonem bylo zjištěno, že podobný výskyt fraktur je také po použití pioglitazonu.

Pioglitazon významně snižuje hladiny triglyceridů i volných mastných kyselin, zvyšuje množství HDL-cholesterolu a podle většiny studií neovlivňuje hladinu LDL-cholesterolu

(troglitazon i rosiglitazon LDL-cholesterol obvykle mírně zvyšovaly). Ve studii PROACTIVE byly jako sekundární složený endpoint prokázány pozitivní účinky pioglitazonu na výskyt kardiovaskulárních příhod. V tuto chvíli tedy máme k dispozici 4 antidiabetika s prokázaným pozitivním kardiovaskulárním efektem: metformin, pioglitazon, empagliflozin a liraglutid.

Zatímco rosiglitazon je přímý senzitizer receptorů PPAR gama, je pioglitazon kombinovaný senzitizer alfa a gama. Proto má i účinek hypolipidemický. Prokázán byl také pozitivní účinek na endoteliální dysfunkci a určitý efekt na zvýšení inzulinové sekrece.

Léčba inzulinovými senzitizery je významná prakticky u každého diabetika 2. typu. Metformin je antidiabetikem první volby, a pokud je to možné, provází tato léčba diabetika trvale. Obecně platí, že největší efekt přinese léčba inzulinovým senzitizerem u diabetiků hyperglykemických nalačno, a tak přidání pioglitazonu (což je jedna ze 6 možností léčby) je na místě především tam, kde přetrvává hyperglykemie nalačno.

Přednost pioglitazonu před metforminem je možno dát za těchto situací:

1. u pacientů, kde je metformin kontraindikován
2. u pacientů, kteří metformin nesnáší
3. v renální insuficienci je možno pioglitazon podávat až do filtrace 0,25 ml/s, zatímco metformin jen do 1,0 ml /s. Pod tuto hranici léčbu nezahajujeme a do filtrace 0,5 ml/s je možno podávat sníženou dávku. Podání pioglitazonu v renální insuficienci je tak často výhodnější a možné i v pokročilých fázích onemocnění.

Přes rozsáhlé využití 3 nových skupin antidiabetik gliptinů, gliflozinů a GLP-1 analogů si tzv. inzulinové senzitizery ponechávají významnou pozici v léčbě diabetu 2. typu i dnes.

Pioglitazon je k dispozici v tabletách 15, 30 a 45 mg i jako generikum. Pioglitazon je indikován jako lék druhé nebo třetí volby k léčbě dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu:

1. V monoterapii
 - u dospělých pacientů (především s nadváhou) s nedostatečnou kompenzací dietou a fyzickou aktivitou, kterým nelze podávat metformin pro intoleranci nebo kontraindikaci.
2. V perorální terapii v dvojkombinaci
 - s metforminem u dospělých pacientů (především s nadváhou) s nedostatečnou glykemickou kontrolou i přes maximální tolerovanou dávku metforminu v perorální monoterapii,
 - se sulfonylureou u dospělých pacientů s nedostatečnou glykemickou kontrolou i přes maximální tolerovanou dávku sulfonylurey v perorální monoterapii, a to pouze u pacientů, kterým nelze podávat metformin pro intoleranci nebo kontraindikaci.
3. V perorální terapii v trojkombinaci
 - s metforminem a sulfonylureou, u dospělých pacientů (především s nadváhou) s nedostatečnou glykemickou kontrolou při perorální terapii v dvojkombinaci.

Pioglitazon je také indikován v kombinaci s inzulinem u dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu s nedostatečnou kontrolou glykemie inzulinem, u kterých není možné použít metformin z důvodu kontraindikace nebo intolerance.

Po zahájení léčby pioglitazonem by měla být odpověď pacientů na léčbu posouzena po 3–6 měsících. Pokud u pacientů není dosaženo adekvátní odpovědi, léčba pioglitazonem by měla být ukončena. Vzhledem k potenciálnímu riziku při dlouhodobé léčbě by mělo být trvání dosaženého přínosu léčby potvrzováno při následných běžných kontrolách.

Léčbu pioglitazonem lze zahájit úvodní dávkou 15 mg nebo 30 mg jednou denně. Dávka může být postupně zvyšována až na 45 mg jednou denně.

V kombinaci s inzulinem lze podávat dosavadní dávky inzulínu i po zahájení léčby pioglitazonem. V případě hypoglykemie je třeba snížit dávku inzulínu.

U starších pacientů není úprava dávky obvykle nutná. Je vhodné zahájit léčbu co nejnižšími dávkami a zvyšovat tyto dávky postupně, zejména pokud je pioglitazon podáván v kombinaci s inzulinem, kdy hrozí retence tekutin a srdeční selhání.

U pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu $< 0,06$ ml/s) není úprava dávky nutná. O použití pioglitazonu u dialyzovaných pacientů nejsou žádné údaje, proto se pioglitazon nesmí u těchto pacientů používat.

U pacientů s poruchou funkce jater se pioglitazon nesmí používat.

Pioglitazon je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivou látku,
- se srdečním selháním nebo anamnézou srdečního selhání (NYHA funkční třída I až IV),
- s poruchou funkce jater,
- s diabetickou ketoacidózou,
- s probíhající nebo prodělanou malignitou močového měchýře,
- s nevyšetřenou makroskopickou hematurií.

Pioglitazon může vyvolat retenci tekutin, která může vést k exacerbaci nebo prohloubení srdečního selhání. Při léčbě pacientů s alespoň jedním rizikovým faktorem pro rozvoj srdečního selhání (např. předchozí infarkt myokardu nebo symptomatická ischemická choroba srdeční či u starších pacientů) by lékaři měli zahájit léčbu nejnížší možnou dávkou a její zvyšování by mělo být postupné. U pacientů by se měly sledovat možné symptomy srdečního selhání, přírůstek hmotnosti nebo edémy, obzvláště pokud mají sníženou srdeční rezervu. Z postmarketingového období byly hlášeny případy srdečního selhání u pacientů léčených pioglitazonem v kombinaci s inzulinem nebo u pacientů se selháním srdce v anamnéze. Pokud je pioglitazon podáván společně s inzulinem, měly by být u pacientů sledovány možné symptomy srdečního selhání, přírůstek hmotnosti nebo edémy. Vzhledem k tomu, že oba léky, inzulín a pioglitazon, mohou způsobovat retenci tekutin, může jejich současné užívání zvyšovat riziko edémů. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy periferního edému a srdečního selhání u pacientů užívajících souběžně pioglitazon a nesteroidní antirevmatika včetně selektivních inhibitorů COX-2. V případě zhoršení srdečních funkcí je třeba léčbu pioglitazonem přerušit.

Případy karcinomu močového měchýře byly zjištěny v metaanalýze kontrolovaných klinických hodnocení častěji s pioglitazonem (19 případů z 12 506 pacientů, 0,15 %) než v kontrolních skupinách (7 případů z 10 212 pacientů, 0,07 %), HR: 2,64 (95% CI:

1,11–6,31, $p = 0,029$). Po vyloučení pacientů, u kterých byla expozice pioglitazonu kratší než 1 rok v okamžiku diagnózy karcinomu močového měchýře, bylo 7 případů (0,06 %) ve skupině pioglitazonu a 2 případy (0,02 %) v kontrolní skupině. Epidemiologické studie také naznačily malé zvýšení rizika karcinomu močového měchýře u diabetických pacientů léčených pioglitazonem, přestože ne ve všech studiích bylo zjištěno statisticky významně zvýšené riziko.

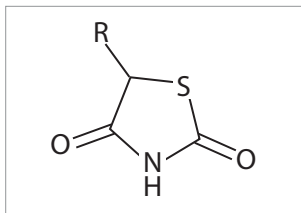
Před zahájením léčby pioglitazonem by měly být posouzeny rizikové faktory pro vznik karcinomu močového měchýře (rizika včetně věku, kouření v anamnéze, expozice některým profesním nebo chemoterapeutickým látkám, např. cyklofosamid nebo předchozí ozařování v pánevní oblasti).

Před zahájením léčby pioglitazonem by měla být vyšetřena moč, zda není přítomna hematurie. Pacienti by měli být poučeni, že by měli okamžitě hlásit svému lékaři makroskopickou hematurii nebo jiné symptomy jako dysurii nebo náhlé nucení na močení, které se objeví během léčby.

U pacientů léčených pioglitazonem se také doporučuje pravidelná kontrola jaterních testů. Kontrola jaterních transamináz by měla být provedena u všech pacientů před zahájením léčby. Léčbu pioglitazonem není možno zahájit u pacientů se zvýšenou hladinou jaterních transamináz ($\text{ALT} > 2,5$ násobek horní hranice normy) nebo s jinými příznaky onemocnění jater. Po zahájení léčby pioglitazonem je doporučena kontrola hladiny jaterních enzymů v pravidelných intervalech podle posouzení klinického stavu. Dojde-li během léčby ke zvýšení hodnot ALT na trojnásobek horní hranice, je třeba jaterní testy co nejdříve zopakovat. Pokud je i nadále hodnota ALT trojnásobně vyšší oproti normě, musí být léčba pioglitazonem přerušena.

Jako důsledek zvýšené senzitivity k inzulinu může být u pacientů užívajících pioglitazon v dvojkominci nebo trojkominci se sulfonylureou nebo v dvojkominci s inzulinem přítomno vyšší riziko hypoglykemie související s dávkou léků. Může být nezbytná redukce dávky sulfonylurey nebo inzulinu.

Při léčbě thiazolidindiony, včetně pioglitazonu, byly v rámci postmarketingového sledování hlášeny případy nového vzniku, případně zhoršení diabetického makulárního edému se snížením zrakové ostrosti. Mnozí z těchto pacientů hlásili současný výskyt periferních otoků. Není jasné, zda existuje přímá souvislost mezi pioglitazonem a makulárním edémem, předepisující lékaři by si však měli být vědomi možnosti vzniku makulárního edému, pokud pacienti udávají poruchy zrakové ostrosti. V těchto případech by měl být pacient ihned odeslán k oftalmologovi.



Obr. 11.1 – Chemická struktura thiazolidindionu.

Ve studiích interakcí se ukázalo, že pioglitazon neovlivňuje významně farmakokinetiku nebo farmakodynamiku digoxinu, warfarinu, fenpropionu a metforminu. Nezdá se, že by současné podání pioglitazonu a sulfonylurey ovlivnilo její farmakokinetiku. Ve studiích u lidí nebyla zjištěna indukce hlavních indukovaných podtypů cytochromu P450, 1A, 2C8/9 a 3A4. Nepředpokládají se žádné interakce s léky, které

jsou těmito enzymy metabolizovány, jako je např. perorální antikoncepce, cyklosporin, blokátory vápníkového kanálu a inhibitory HMG-CoA-reduktázy. Současné podávání pioglitazonu s gemfibrozilem má za následek trojnásobné zvýšení hladiny pioglitazonu. Vzhledem k možnému zvýšení výskytu nežádoucích účinků souvisejících s dávkou může být zapotřebí snížit dávku pioglitazonu, pokud je podáván současně s gemfibrozilem. Současné podávání pioglitazonu s rifampicinem (induktor cytochromu P450 2C8) má za následek snížení hladiny pioglitazonu. Pokud je podáván pioglitazon společně s rifampicinem, může být zapotřebí zvýšení dávky pioglitazonu. Pioglitazon se nesmí podávat v těhotenství a při kojení. O bezpečnosti pioglitazonu v těhotenství nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Riziko vzniku karcinomu močového měchýře bylo v roce 2011 vyhodnoceno takto: Výbor pro humánní léčivé přípravky Evropské lékové agentury (EMA) ukončil přehodnocení rizika karcinomu močového měchýře ve vztahu k léčbě pioglitazonem. Výbor potvrdil, že pioglitazon nadále zůstává důležitou léčebnou možností pro určitou populaci pacientů s diabetes mellitus 2. typu, i když bylo zjištěno mírně zvýšené riziko karcinomu močového měchýře u léčených pacientů. Výbor však konstatoval, že toto mírné riziko lze omezit vhodným výběrem pacientů k léčbě a účinnost i bezpečnost léčby má být u každého pacienta pravidelně přehodnocována. Výbor CHMP zhodnotil veškeré údaje o výskytu karcinomu močového měchýře včetně výsledků preklinických, klinických a epidemiologických studií, údajů ze spontánních hlášení a závěrů jednání Odborné poradní skupiny pro diabetes a endokrinologii. Údaje z těchto různých zdrojů poukazují na možné mírně zvýšené riziko karcinomu močového měchýře. Především z nedávno dostupných studií (Kaiser Permanente Northern California cohort study, French CNAMTS cohort study, GPRD case control study) bylo zjištěno malé zvýšení rizika (relativní riziko 1,12–1,33), zejména u pacientů léčených dlouhodobě a s vysokou kumulativní dávkou. Podle výsledků metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných klinických studií byl výskyt karcinomu močového měchýře zjištěn u 19 z 12 506 pacientů léčených pioglitazonem (0,15 %) a u 7 z 10 212 pacientů, kteří neužívali pioglitazon (0,07 %). V souladu s doporučením Odborné poradní skupiny pro diabetes a endokrinologii rozhodl výbor, že pro některé pacienty s diabetes mellitus 2. typu je léčba pioglitazonem důležitá, protože s pomocí jiné léčby nedosahují dostatečné kompenzace diabetu. Indikace pro léčbu pioglitazonem nelze omezit, ale lékaři by měli pečlivě zvážovat význam léčby pro každého pacienta a sledovat odpověď na léčbu. Pokud léčba pioglitazonem působí dobrou kompenzací diabetu, potom přínos léčby převyšuje její možná rizika.

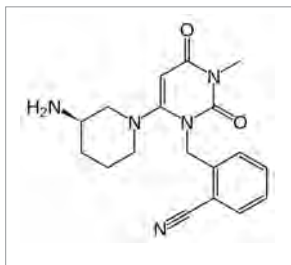
12 DPP-4 inhibitory

Gliptiny se staly v současnosti běžně používanou skupinou perorálních antidiabetik. Inhibují dipeptidylpeptidázu-4 a tím blokují inaktivaci inkretinových hormonů. Nepřímo tak modulují funkci alfa- i beta-buněk a sekreci inzulínu a glukagonu bez rizika hypoglykemie a hmotnostního vzestupu. Za poslední léta se postupně do klinického užívání dostalo 5 látek, které jsou z klinického hlediska v efektu na diabetes málo odlišné – sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin a alogliptin. Látky používáme v kombináční léčbě s dalšími perorálními antidiabetiky u diabetu 2. typu.

Gliptiny jsou léky, které fungují na tzv. inkretinovém principu. Po jídle jsou fyziologicky uvolňovány přirozené peptidy (inkretiny) glucagon-like peptid 1 (GLP-1) a glukózo-dependentní inzulinotropní polypeptid (GIP), které stimulují inzulinovou sekreci. Oba inkretinové hormony snižují glykemii, zvyšují glukózo-dependentní sekreci inzulínu, zvyšují odpověď, expresi, diferenciaci a přežívání beta-buněk. Ovlivňují také extrapankreatické děje s výsledným snížením glykemie, inhibují extrakci inzulínu jaterními buňkami. GLP-1 navíc potlačuje sekreci glukagonu a somatostatinu, dále zpomaluje vyprazdňování žaludku, podporuje pocit sytosti.

Gliptiny inhibují enzym dipeptidylpeptidázu-4, která přirozené inkretiny fyziologicky velmi rychle odbourává. Na rozdíl od inkretinových analogů mají blokátory dipeptidylpeptidázy-4 neboli gliptiny výhodu v perorální tabletové formě podání a jsou celosvětově považovány za jednu z nejperspektivnějších skupin perorálních antidiabetik, kterou lze kombinovat s mnoha dalšími antidiabetiky včetně inzulínu. Zvyšují tvorbu inzulínu pouze při hyperglykemii a snižují rovněž jaterní glukoneogenezi. Upravují tedy sekreci inzulínu úměrně glykemii. Účinkují na alfa- i beta-buňky, užívají se obvykle jednou denně perorálně a neovlivňují tělesnou hmotnost.

U celé skupiny je opakovaně diskutováno o selektivitě k dipeptidylpeptidáze-4 a možném ovlivnění dalších dipeptidáz s efekty imunologickými a onkologickými. Jedná se o léky, které mohou nahradit podání derivátů sulfonylurey, od nichž se liší tím, že nevyvolávají hypoglykemie. Diabetes 2. typu je nemoc celoživotní a zkušenosti s těmito léky nejsou velké a i malý vedlejší účinek se může po léta při dlouhodobé léčbě kumulovat. Je tedy na místě nebát se dobře a výhodně fungující lékovou skupinu používat, ale přitom je vhodné hlavně dlouhodobé účinky dobře monitorovat.



Obr. 12.1 – Příklad chemické struktury gliptinu (alogliptin).

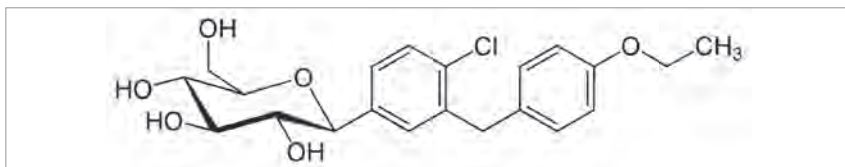
V posledních 5 letech se spektrum podávaných gliptinů významně rozšířilo a rozšiřuje. Jedná se o léky, které

14 Glifloziny (dapa-, empa- a kanagliflozin)

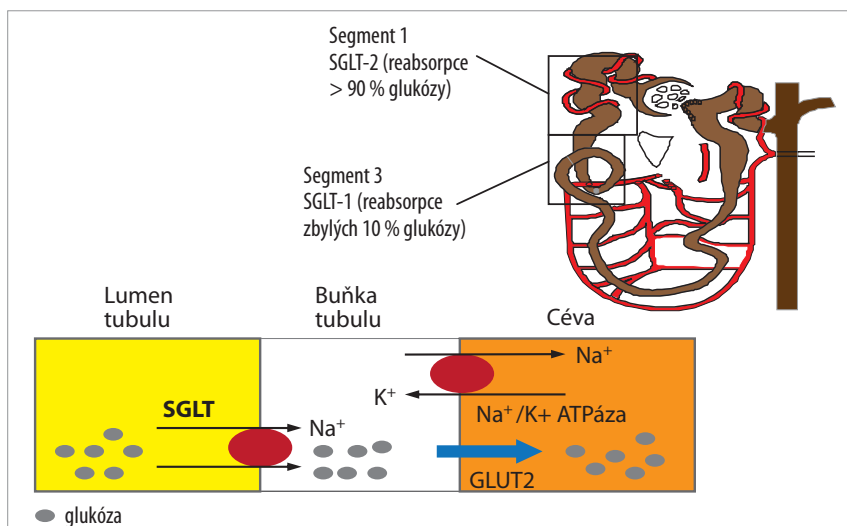
K zásadním změnám v léčbě diabetu 2. typu v posledních letech přibyla po inkretinové léčbě další skupina látek – glifloziny.

14.1 Mechanismus účinku

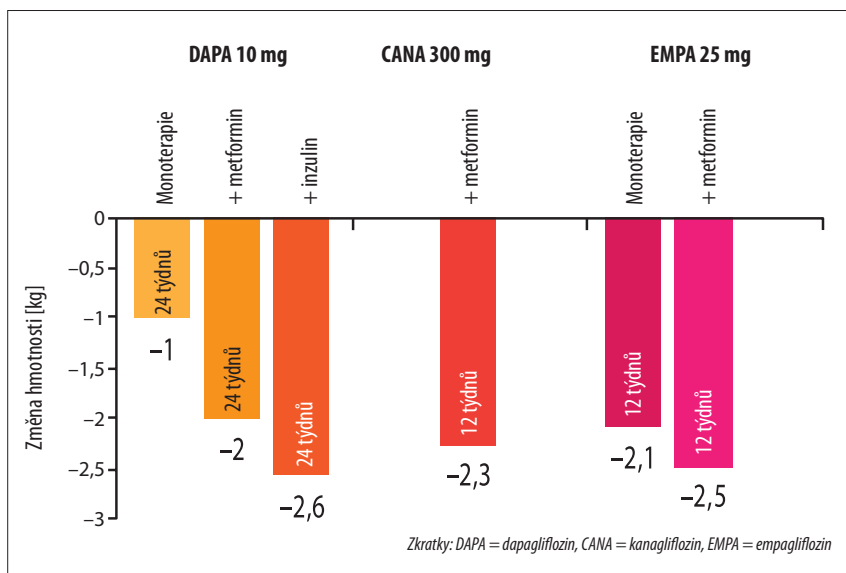
Glifloziny jsou blokátory renální reabsorpce glukózy (blokátory SGLT-2). Glifloziny jsou novou skupinou antidiabetik, která zvyšují renální ztráty glukózy. Princip působení gliflozinů je znázorněn na obrázku 14.2. Jsou u nás zastoupeny třemi přípravky – dapagliflozinem,



Obr. 14.1 – Příklad chemické struktury gliflozinu (dapagliflozin).



Obr. 14.2 – Schematické znázornění blokády SGLT-2. [Podle de Fronzo RA, 2009.]

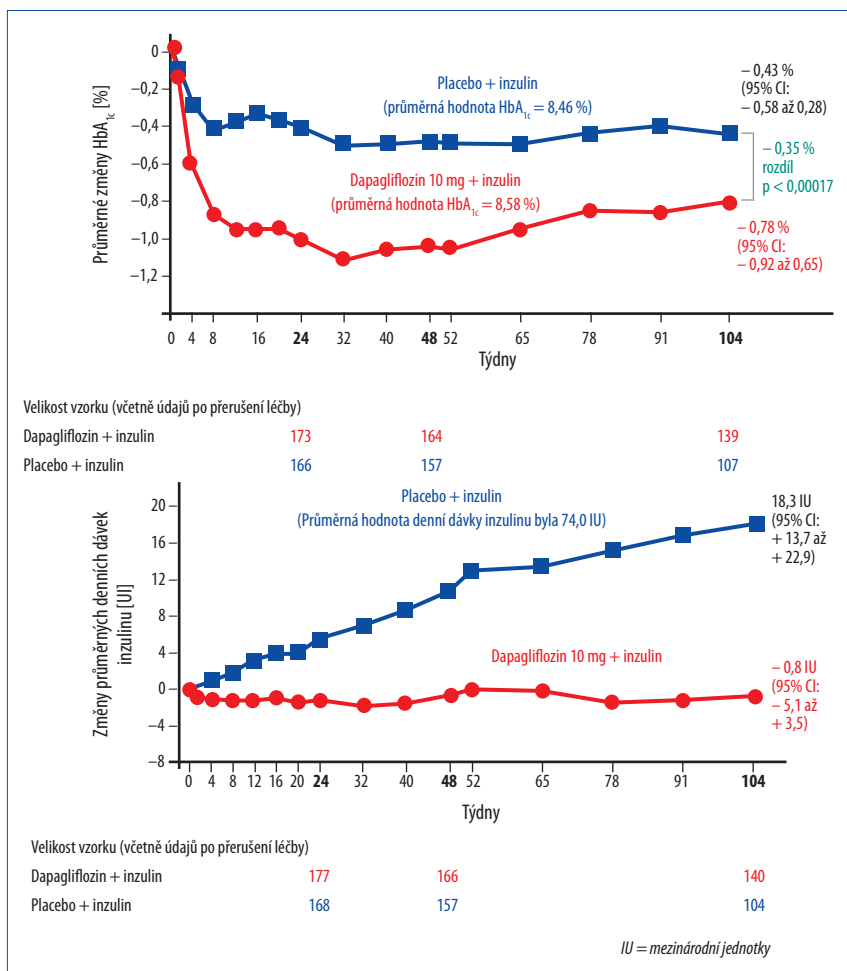


Obr. 14.3 – Efekt blokády SGLT-2 na hmotnost. [Podle Ferrannini E, et al., 2010, 2013; Bailey CJ, et al., 2010; Wilding JP, et al., 2009; Rosenstock J, et al., 2012, 2013.]

kanagliflozinem a empagliflozinem. Se všemi již u nás máme bohaté zkušenosti. Všechny glifloziny vedou k redukci hmotnosti v monoterapii (obr. 14.3). V kombinační léčbě záleží na tom, s jakými léky se kombinují, dochází však k redukci hmotnosti v kombinaci s inzulinem (obr. 14.4).

Dapagliflozin a empagliflozin jsou poměrně čisté inhibitory SGLT-2, kanagliflozin působí i na střevní SGLT-1 a tak se zdůvodňuje jeho mírně vyšší působení na postprandiální glykémii, ale i možné střevní nežádoucí účinky. Kromě snížení glykemií a glykovaného hemoglobinu snižují glifloziny výrazně i hmotnost a krevní tlak. Toto snížení je klinicky významné a dlouhodobé. Pokles tlaku se týká i pacientů s hypertenzí rezistentní na klasická antihypertenziva. Mechanismus snížení krevního tlaku zůstává nejasný a může souviset s velmi komplexními nepřímými metabolickými efekty této skupiny léků. V patofyziologické studii Ferranniniho měl empagliflozin kromě renální ztráty a snížení glykemie a HbA_{1c} i řadu nepřímých metabolických efektů: pokles hmotnosti, snížení triglyceridů, zvýšenou inzulinovou senzitivitu, zvýšení GLP-1 a glukagonu, zlepšenou funkci beta-buněk, zvýšenou endogenní produkci glukózy, zvýšenou utilizaci tuku a sekreci mastných kyselin, menší supresi lipolýzy, snížení oxidace glukózy i neoxidační clearance glukózy.

Ke ztrátě glukózy dochází podle Ferranniniho studie i při normoglykémii (obr. 14.5). Pravděpodobně tedy v budoucnu může dojít i k využití této skupiny léků v terapii obezity bez diabetu.



Obr. 14.4 – Změny HbA_{1c} a dávky inzulínu ve studii po podání dapagliflozinu s inzulínem. [Podle Wilding JP, et al., 2014.]

14.2 Kardiovaskulární a renální efekty gliflozinů

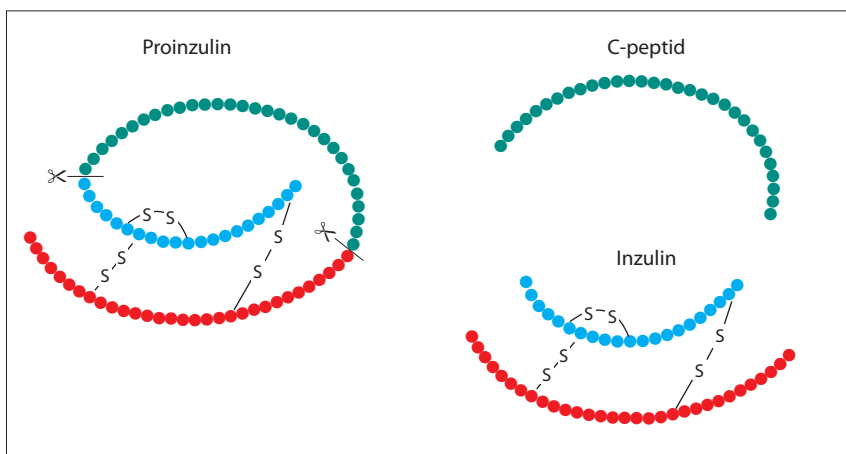
Velmi zajímavý je kardiovaskulární efekt, který byl poprvé přesvědčivě prokázán u empagliflozinu ve studii EMPA-REG OUTCOME.

Studie EMPA-REG OUTCOME byla prezentována na Evropském diabetologickém kongresu ve Stockholmu v září 2015 a následně publikována – je to randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, která zkoumala dlouhodobý efekt

15 Inzuliny a inzulínová analoga

15.1 Molekula inzulínu a její úpravy

Inzulín je hormonálně aktivní polypeptid. Skládá se ze dvou polypeptidických řetězců (A, B), které jsou spojeny disulfidickými můstky a které dohromady mají 51 aminokyselin – řetězec A obsahuje 21 aminokyselin a řetězec B 30 aminokyselin (obr. 15.1). Jak bylo uvedeno v historickém přehledu, inzulín je v klinickém užívání již od dvacátých let minulého století. Po mnoho let se používá zvířecí inzulín vepřový či hovězí, později purifikovaný. Dnes se u nás používá jen biosyntetický humánní (HM) inzulín, který je totožný s molekulou lidského inzulínu. Inzulínová analoga se nevyskytují v přírodě a získávají se změnou aminokyselin v řetězci inzulínu, eventuálně jinými úpravami molekuly. Po této změně získávají analoga některé výhodné vlastnosti, a zejména se mění délka jejich působení. Krátkodobá analoga se rychleji vstřebávají z místa aplikace, účinek je kratší a nastupuje prakticky okamžitě. Dlouhodobá analoga se vstřebávají z místa aplikace pomalu, s dlouhodobým a rovnoměrným účinkem s pomalým nástupem. Humánní inzulín i inzulínová analoga se dnes vyrábějí rekombinantní DNA technologií bakterií *Escherichia coli* nebo kvasinkami. Inzuliny tedy dělíme podle jejich původu a výroby na:



Obr. 15.1 – Inzulín vzniká štěpením proinzulinu na C-peptid a inzulín.

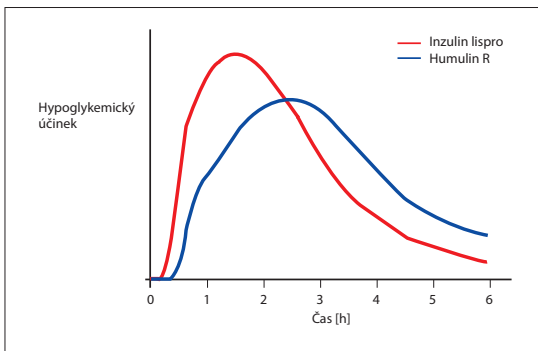
- zvířecí inzuliny, u nás již nepoužívané,
- lidské inzuliny (humánní) – vyráběné biosynteticky,
- inzulínová analoga – nevyskytují se v přírodě a jsou připravená změnou aminokyselin nebo dalšími substitucemi.

15.2 Léčebně využívané inzuliny a inzulínová analoga

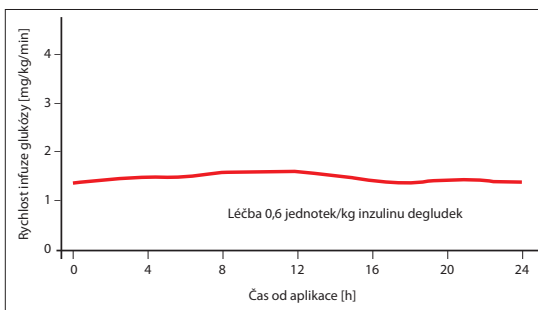
Inzuliny a inzulínová analoga také dělíme podle ná stupu účinku a jeho délky:

- **rychle působící** – podávají se před jídlem, účinek nastupuje do 10 až 30 minut, maximum nastává za 30–90 minut, délka trvání je 2–6 hodin; tyto inzuliny lze podávat i do žíly (Humulin R, Actrapid, Insuman Rapid, Humalog, NovoRapid, Apidra),
- **středně rychle působící** – navázány na zinečnaté ionty nebo na protamin, doba trvání účinku je obvykle 10–12 hodin i více (např. Humulin N, Insulatard, Insuman Basal),
- **premixované inzuliny** – jsou směsi rychle působícího a středně rychle působícího inzulínu, jejich účinek je od 10 do 24 hodin s podáním obvykle dvakrát denně (např. Humulin M3, Insuman Comb 15, 25, 30, 50, Mixtard 10, 20, 30, 40, 50, Humalog Mix 25 nebo 50, NovoMix 30, 50, 70),
- **dlouho působící** – účinek je 24 hodin i výrazně déle (např. glargin, detemir, degludek). Inzulínová analoga působí rychleji než humánní inzulín a je možno je podávat těsně před jídlem (obr. 15.2).

Glargin a detemir vynikají svou ustálenou hladinou a garantují tak 24hodinový ustálený efekt. Efekt inzulínu degludek je delší než 42 hodin, ale po klinických studiích s delším intervalem podání se v SPC doporučuje podávání 1× denně. Ustálený stav nastane po 2–3 dnech aplikace přípravku (obr. 15.3). Dosahuje se rovněž výrazně nižší variabilita účinku než po inzulínu glargin.



Obr. 15.2 – Srovnání efektu humánního inzulínu a inzulínového analoga lispro. [Podle SPC.]



Obr. 15.3 – Vyrovnaný efekt inzulínu degludek. [Podle SPC.]

16 Léčba diabetu 1. typu

Diabetes 1. typu léčíme vždy inzulinem, i když se nesmí zapomínat na režimová opatření – dietu a fyzickou aktivitu. Léčba moderními krátkodobými inzulinovými analogy činí život diabetika volnějším protože si inzulin může podávat velmi flexibilně podle výsledků selfmonitoringu, podle konzumované stravy a fyzické aktivity. Bazální vyrovnanou potřebu inzulinu zajišťují dlouhodobá inzulinová analoga.

U diabetu 1. typu jde o tzv. substituční léčbu chybějícím hormonem podobně jako u jiných hormonálních hypofunkcí. Protože inzulin je na rozdíl od jiných hormonů secernován velmi dynamicky, je i substituce složitější. Dnes využíváme především intenzifikované režimy s obvykle třemi aplikacemi krátkodobého inzulinu nebo analogu a podáním obvykle jedné dávky dlouhodobě působícího analogu.

Jako bazální dávku označujeme dávku inzulinu, která kryje denní potřebu nezávisle na jídle. U diabetiků 1. typu nahrazuje bazální inzulinemii aplikace injekce tzv. bazálního inzulinu. Je to jedna nebo dvě denní dávky dlouze účinkujícího inzulinového analogu nebo bazální režim u inzulinové pumpy. Jako bolusovou dávku označujeme dávku krátce působícího inzulinu, který pokrývá potřebu inzulinu při jídle. Někdy se používá ještě termín korekční dávka, tedy aplikace inzulinu ke korekci aktuální hyperglykemie mimo bolusovou dávku či s korekčním navýšením bolusové dávky. Obecně začínáme s nejnižší možnou dávkou. Optimálně by celková denní dávka inzulinu u diabetika 1. typu neměla překročit 40 jednotek (méně než 0,8 j./kg) za den. Dávka inzulinu se pohybuje v průměru okolo 0,5 IU/kg/den, přičemž dávka bazálního inzulinu by měla tvořit přibližně 50 % celkové dávky inzulinu. Je však nezbytné vzít v úvahu, že inzulin se aplikuje přímo do periferní krve (obchází se tedy jeho pasáž játry) a také variabilitu absorpce inzulinu při podkožním podání.

Ranní dávka krátkodobého inzulinu k snídani by měla být aplikována co nejdříve a bývá o 4–8 jednotek vyšší než večer. K pokrytí bazální potřeby stačí zpočátku zpravidla 0,8–1 jednotka inzulinu za hodinu (8–12 jednotek dlouhodobého analogu kolem 22. hodiny). Krátkodobý inzulin se aplikuje asi půl hodiny před jídlem. Účinek krátkého analogu nastupuje prakticky hned po aplikaci, takže může být podán těsně před jídlem.

Potřeba inzulinu obvykle klesá při rozvoji diabetické nefropatie. U diabetu 1. typu je třeba myslet i na další komorbiditry a komplikace diabetu, které léčbu ovlivňují (retinopatie, hypertenze, ischemická choroba srdeční a další).

Diabetes 1. typu neléčíme žádnými jinými antidiabetiky, i když prakticky všechna antidiabetika byla ve studiích zkoušena. Nejvíce diskutována je léčba metforminem a tzv. inkretinová léčba – i ta však nemá žádnou uznanou indikaci vyplývající z SPC. Někdy se uvádí, že jediným perorálním antidiabetikem použitelným u diabetika 1. typu jsou blokátory střevní disacharidázy, např. akarbóza. Jejich užití připadá v úvahu při potřebě korigovat vysokou postprandiální glykémii.

Prognóza diabetika 1. typu může být při kvalitním selfmonitoringu, dobré edukaci a dobře dynamicky vedené inzulinoterapii srovnatelná s pacientem bez diabetu. Určitou novou nadějí v léčbě je tzv. biologická léčba a další postupy uvedené v kapitole o perspektivách léčby diabetu.

19 Antidiabetika u gestačního diabetu

19.1 Typy diabetu v graviditě

V těhotenství může jít o diabetes existující již před těhotenstvím, tzv. pregestační – tedy diabetes dříve jen 1., dnes i 2. typu. Se zvyšujícím se věkem rodiček přestaly být těhotné s diabetem 2. typu vzácností. V každém případě je vhodná prekoncepční příprava a početí v době co nejlepší kompenzace diabetu. Diabetičky 1. typu často již prekoncepčně převádíme na inzulínovou pumpu.

Takzvaný gestační diabetes vzniklý během gravidity se vyskytuje asi u 7 % gravidit. Predikuje vznik diabetu 2. typu u matky i u dítěte. Jde o jev, který je nepochybně součástí genotypu i fenotypu metabolického syndromu a diabetu 2. typu. Skutečný diabetes se vyvine v prvních letech po porodu asi u třetiny pacientek, celkově do konce života vznikne diabetes u více než poloviny pacientek s anamnézou gestačního diabetu. Gestačním diabetem jsou ohroženy zejména obézní ženy, které přibraly před graviditou, i ty, které výrazně přibraly během gravidity. Je třeba zdůraznit, že gynooidně obézní ženy mají toto riziko menší. Problematikou diabetu v těhotenství se tato publikace zabývá jen z hlediska farmakoterapie.

19.2 Léčba inzulínem v graviditě

Pokud nestačí dietní a režimová opatření, léčíme diabetičky gestační a diabetičky 2. typu inzulínem. U diabetiček 1. typu pochopitelně pokračujeme v inzulínové léčbě aplikované již před graviditou. Vždy se snažíme dosáhnout cílových hodnot HbA_{1c} pro gravidní.

V graviditě lze využít tyto typy inzulínů:

1. krátkodobě působící inzuliny (Actrapid, Humulin R, Inzuman Rapid),
2. krátkodobá inzulínová analoga (NovoRapid, Humalog, Apidra),
3. střednědobě působící depotní inzuliny (Insulatard, Humulin N, Inzuman Bazal),
4. dlouhodobá inzulínová analoga (Lantus, Levemir), která dříve nebyla v těhotenství doporučována. Dnes nejsou v graviditě vysloveně kontraindikována, ale SPC obvykle uvádí určitá omezení. Například SPC glarginu uvádí: Nejsou k dispozici klinické údaje z kontrolovaných klinických studií o podávání inzulínu glargin během těhotenství. Velké množství údajů u těhotných žen (více než 1000 těhotenství) nenaznačuje žádné specifické nežádoucí účinky inzulínu glargin na těhotenství ani žádnou specifickou malformační či fetální/neonatální toxicitu inzulínu glargin. Údaje získané u zvířat neodhalily reprodukční toxicitu. V případě klinické potřeby je možné zvážit použití přípravku Lantus

během těhotenství. Podobně je to i u dalších dlouhodobě působících inzulinových analog. Rovněž během kojení nejsou kontraindikace k žádnému z inzulinů a inzulinových analog.

19.3 Dávky inzulinu v graviditě

U pacientek s preexistujícím diabetem na inzulinu nebo s těhotenským diabetem léčeným inzulinem potřeba inzulinu může klesat během prvního trimestru a obecně se zvyšuje během druhého a třetího trimestru. Okamžitě po porodu potřeba inzulinu rapidně poklesne a existuje zvýšené riziko hypoglykemie. Je nutný pečlivý monitoring.

19.4 Léčba jinými antidiabetiky v graviditě

Použití perorálních antidiabetik v graviditě se v Evropě stále nedoporučuje. Pokud dostává diabetička 2. typu perorální antidiabetika a otěhotní, je vhodné antidiabetika vysadit a převést pacientku na léčbu inzulinem. Specifická je problematika metforminu. Ten se například běžně podává v graviditě ve Spojených státech a u nás se užívá např. u syndromu polycystických ovarií k usnadnění koncepce. Metformin se podle evropských SPC nemá podávat ani v graviditě, ani při kojení. Existují práce, které uvádějí vyšší riziko eklampsie a perinatálních komplikací při léčbě metforminem, ale i práce, které žádné riziko neprokazují. Z podávání derivátů sulfonylurey v graviditě vyplývá vyšší riziko hypoglykemie a makrosomie plodu, a proto se rovněž nedoporučuje. Na druhou stranu jiní autoři nepotvrzují negativní vliv léčby metforminem na průběh gravidity. Z řady prací se zdá, že léčba metforminem nemá teratogenní efekt. Nová antidiabetika gliptiny, glifloziny a inkretinová analoga se v těhotenství zatím nepoužívají.

20 Antiadiabetika ve stáří

20.1 Faktory ovlivňující léčbu diabetu ve stáří

Většina dnes užívaných antiadiabetik má provedeny studie pro populaci starší než 65 a často i než 75 let. Takzvané zdatné geriatrické pacienty léčíme stejně jako pacienty mladší. U pacientů křehkých je vždy větší riziko hypoglykemie dané mnoha fenomény typickými pro stáří (nepravidelnosti v jídle a příjmu tekutin, nižší fyzická aktivita, sarcopenie, časté komorbidity, zejména kardiovaskulární, kognitivní poruchy a další).

Cílové hodnoty léčby uvedené již výše lze konkretizovat pro starší populaci podle doporučení ADA a EASD 2012, která by měla minimalizovat riziko pacienta (tab. 20.1).

Tab. 20.1 – Cílové hodnoty léčby pro starší populaci podle doporučení ADA a EASD 2012

	HbA _{1c} [mmol/mol]	Glykemie nalačno	Glykemie postprandiální	Z geriatrického hlediska
Většina pacientů	pod 54	do 7,2 mmol/l	do 10 mmol/l	obvykle zdatní
Pacient s krátkým trváním diabetu, dobrou životní prognózou, bez přítomnosti cévních komplikací	43–48	normoglykemie		zdatní
Pacienti s některým z následujících stavů: anamnéza těžké hypoglykemie, horší životní prognóza, pokročilé komplikace a komorbidity, pacienti s hůře dosažitelnou kompenzací	59–65			obvykle křehcí

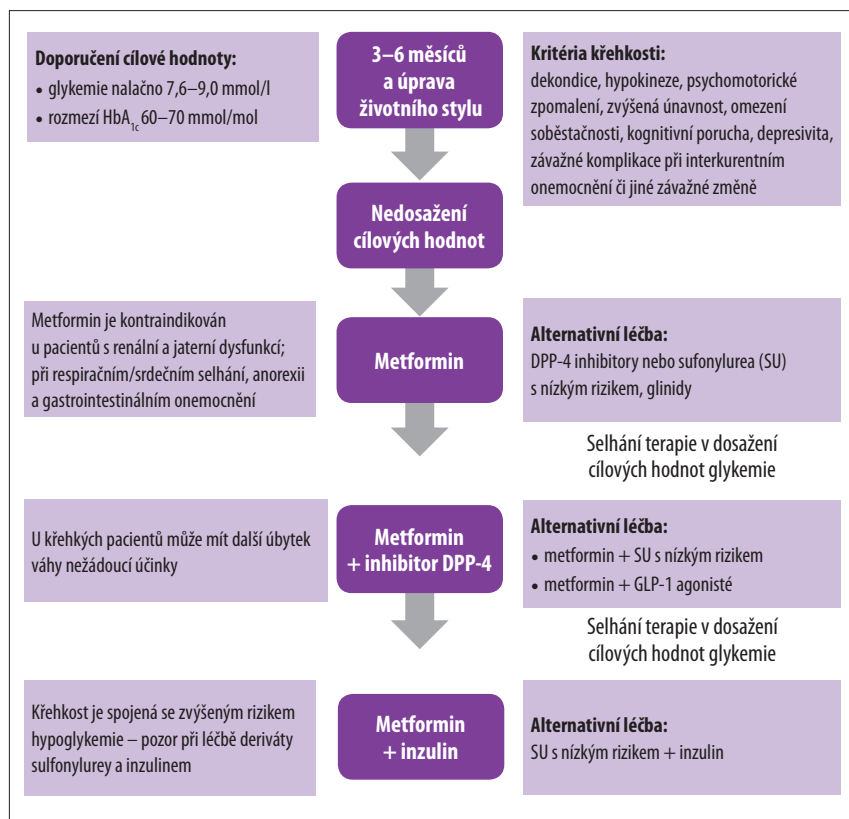
Riziko hypoglykemie se zvyšuje při léčbě inzulinem a deriváty sulfonylurey, s vyšším věkem, s délkou trvání diabetu, při jaterní a renální insuficienci, při nepravidelných stravovacích návycích, při období hladovění, malnutrici (např. spojené s onkologickým onemocněním), nepravidelném a nadměrném cvičení, nadměrném příjmu alkoholu, při opakovaném výskytu hypoglykemií či jejich sníženém vnímání. Riziko hypoglykemie se zvyšuje vlivem léků s rizikem hypoglykemie, při poruše kognitivních funkcí či jiných závažných psychických poruchách, např. při depresi.

Starší pacient s hypoglykemií po perorálních antiadiabetikách by měl být vždy hospitalizován, protože hrozí riziko recidivy. Pacienty s hypoglykemií po inzulinu hospitalizujeme při komplikacích a závažných projevech.

Hyperosmolární stav je ve vyšším věku častější zejména pro snížený pocit žízně, zpravidla nižší příjem tekutin, častou terapii diuretiky. Za nutné potřebujeme upozornit na malou symptomatologii, která se týká i příznaků dekompenzace diabetu. Riziko zvyšuje i léčba léky prohlubujícími inzulinorezistenci, např. nejčastěji thiazidovými diuretiky. Diabetická ketoacidóza může souviset také s podáváním psychofarmak. U diabetiků ve stáří pátráme aktivně po známkách dekompenzace diabetu.

Specifická je skupina pacientů např. v LDN s krátkou životní prognózou. Tito křehcí geriatřičtí pacienti s diabetem by měli být individuálně léčeni tak, aby klinické symptomy hyperglykemie (žížeň, polyurie, ztráta hmotnosti) nebyly přítomny, přičemž není vždy nutné dosahovat cílových hodnot léčby, jak v glykemii, tak v HbA_{1c} .

Prognózu u starších diabetiků zlepšuje úspěšná léčba hypertenze a do jisté míry i léčba dyslipidemie. Efekt redukce hmotnosti na zlepšení prognózy není obvykle po 70. roce



Obr. 20.1 – Postup léčby hyperglykemie u „křehkých“ nemocných s diabetem 2. typu. [Podle Sinclair AJ, et al., 2011.]

věku prokazatelný a obézní mohou mít i lepší prognózu než štíhlí – tzv. paradox obezity. Po 70. roce obvykle již neindikujeme bariatrické chirurgické výkony.

20.2 Algoritmus farmakoterapie diabetu 2. typu u starších pacientů

V zásadě postupujeme podle doporučených postupů ADA a EASD 2015 (obr. 18.2 a tab. 18.2). Křehkost a věk významně ovlivňují všech sedm uvedených kritérií, která zvažujeme při nastavení cílů léčby.

Lékem volby je metformin a při intoleranci, kontraindikacích či nesplnění stanovených cílů léčby postupujeme k dalšímu kroku a volíme jedno ze šesti možných antidiabetik v 2. kroku a podobně ve 3. kroku (obr. 18.2).

Starší křehký pacient je však příkladem pacienta, kde postupy ve druhém a třetím léčebném kroku nejsou ekvivalentní. Vyhýbáme se lékům vyvolávajícím hypoglykémii (inzulin, deriváty sulfonylurey) a rovněž se snažíme eliminovat riziko retence tekutin a srdečního selhání (thiazolidindiony).

Vhodným léčebným schématem je např. evropské doporučení (European Diabetes Working Party for Older People 2011 Clinical guidelines – EDWPOP), kdy se preferují inhibitory DPP-4, které nepůsobí hypoglykémie, a v alternativní volbě deriváty sulfonylurey s jejím nízkým rizikem (gliklazid, glimepirid) (obr. 20.1).

20.3 Inzulinoterapie ve stáří

Inzulinoterapii volíme ve stáří obezřetně a zvažujeme výhody a nevýhody léčebných strategií (tab. 20.2).

Tab. 20.2 – Obecná doporučení pro inzulinovou léčbu u starších diabetiků (podle Karen I. a kol. Léčba diabetes mellitus u starších pacientů. Doporučený postup pro praktické lékaře, 2013.)

Inzulinový režim	Charakteristika pacienta	Výhody	Nevýhody
Bazální analog	křehký geriatrický	aplikace 1× denně	horší kompenzace glykémie
	polymorbidní a paliativní		méně hypoglykemií
Bazální nebo premixovaný analog	geriatrický	aplikace 2× denně	normoglykémie obtížně dosažitelná
	možno i u DM1	rozumná kompenzace	
Bazál-bolus (bazální + krátký analog)	geriatrický	možná těsná kompenzace	riziko hypoglykémie
	dobře motivovaný nebo přechodně při hospitalizaci	flexibilní režim	nutný častý monitoring glykemií
Bazální analog + PAD	křehký geriatrický a geriatrický	nižší vzestup hmotnosti	riziko hypoglykémie (při SU)
	nedostatečný efekt PAD		

Zahájení inzulínové léčby se u starších diabetiků poměrně často odkládá. Důvodem jsou obavy jak lékařů, tak i pacientů a jejich rodin z rizik, která inzulínová léčba ve vyšším věku přináší (hypoglykemie, složitost aplikace). Starší diabetici často připisují své potíže, které jsou příznakem hyperglykemie (slabost, únava), nesprávně stáří. Jedna či dvě denní dávky inzulínu však u mnoha starších diabetiků podstatně zlepšují kvalitu života. Perorální antidiabetika můžeme případně v kombinaci s inzulínem ponechat – vždy je třeba ale posoudit riziko hypoglykemie (deriváty sulfonylurey) a riziko retence tekutin (v kombinaci s glitazony).

U starších diabetiků jsou obvykle nejvhodnější a dostačující jednoduché inzulínové režimy. Frekvence aplikace inzulínu je limitována podmínkami pacienta. Pro křehké geriatrické pacienty je dostačující aplikace dlouze účinkujícího inzulínového analoga (glargin, detemir) jednou denně. Je možno použít premixované směsi krátce a středně dlouho účinkujícího inzulínu, v současné době se často využívají také výhody premixovaných inzulínových analog. Intenzifikované inzulínové režimy, které jsou nutné pro dosažení hodnot blízkých normoglykemiím, je možné použít pouze u zdatných starších diabetiků s velmi dobrou motivací, mobilních a mentálně zdatných, kteří jsou nezávislí na pomoci druhých a nemají jiná závažná onemocnění, nebo u pacientů s vynikajícím sociálním zázemím.

Ve stáří je běžné zhoršení renálních funkcí, u diabetiků navíc může jít o projevy diabetické nefropatie, antidiabetika volíme podle schématu uvedeného v tabulce 18.3.