Nová image antidiabetik

MUDr. Jiří Slíva

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

Diabetes mellitus je onemocněním se stále se zvyšující prevalencí. Současně proto představuje i velice zajímavou oblast vývoje a výzkumu nových, potenciálně účinných léčiv, jejichž možný mechanismus účinku je zcela odlišný než u stávajících perorálních antidiabetik.

Několik slov k inkretinovému systému

Každodenní příjem potravy je, jak je dobře známo, spojen se sekrecí celé řady hormonů bezprostředně ovlivňujících motilitu gastrointestinálního traktu, sekreci žaludeční šťávy a pankreatických enzymů či kontrakci žlučníku, což v konečném důsledku vyústí v absorpci tolik pro náš život potřebných živin. Hormony trávicí soustavy jsou mimo jiné rovněž velmi důležité pro vstřebávání glukózy, a to prostřednictvím stimulace inkrece inzulinu endokrinními buňkami pankreatu. Snad právě proto se v posledních letech těší velkému zájmu odborné veřejnosti tzv. *inkretinový systém*. Prvním identifikovaným inkretinovým hormonem, izolovaným ze střeva vepře, je tzv. GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide), jenž je produkován enteroendokrinními K-buňkami tenkého střeva. Je mu vlastní schopnost ovlivnit sekreci kyseliny chlorovodíkové parietálními buňkami žaludku, ale mnohem významnější se zdají být jeho inzulinotropní vlastnosti. Druhým inkretinovým hormonem je GLP-1 (glucagon-like peptide-1), jenž je produkován L-buňkami v distálním ileu či v kolon a jeho plazmatická koncentrace se výrazně zvyšuje krátce po požití potravy (při lačnění jsou jeho hodnoty velmi nízké). Účinek obou inkretinových hormonů je zprostředkován receptory spřaženými s G-proteiny. Receptory pro GIP jsou preferenčně lokalizovány na β-buňkách pankreatu; v menším množství též v tukové tkáni či v centrálním nervovém systému. Naproti tomu receptory GLP-1 jsou přítomny na α- i β-buňkách pankreatu, dále pak v periferních tkáních (ledviny, srdce, plíce, gastrointestinální trakt).

Plazmatické koncentrace obou zmiňovaných inkretinových působků (GLP-1 a GIP) jsou výrazně limitovány aktivitou jejich hlavního degradačního enzymu, *dipeptidylpeptidázy-4* (DPP-4), menší měrou se uplatňuje i renální clearance (diskutována je rovněž úloha např. neutrálních endopeptidáz).

V preklinických studiích se např. podařilo prokázat, že u myší s vyřazeným genem pro DPP-4 tak byla zjištěna vyšší plazmatická nabídka GIP i GLP-1, zvýšená inkrece inzulinu a omezení výkyvů glykemie. Popisována je i souvislost mezi aktivací inkretinových receptorů a vyšší rezistencí β-buněk pankreatu vůči apoptóze, a to u hlodavců i u člověka. GLP-1 je zmiňován také v souvislosti s inhibicí uvolňování glukagonu, vyprazdňováním žaludku či trávením; antagonizace GLP-1 i GIP omezuje produkci inzulinu a zvyšuje glykemii. Obě látky jsou rovněž nezbytné pro optimální kontrolu hodnoty glykemie nalačno.

Nové skupiny antidiabetik

Vzhledem ke skutečnosti, že aktivita GLP-1 je zachována i u diabetických pacientů, je farmaceutický vývoj antidiabeticky působících přípravků zacílen právě na potenciaci inkretinového systému, a to prostřednictvím agonistů jeho receptorů (**GLP-1R agonisté**). S cílem povzbudit aktivitu inkretinového systému jsou vyvíjeny i látky s potenciálem inhibice dipeptidylpeptidázy-4 (**inhibitory DPP-4**).

GLP-1R agonisté (inkretinomimetika)

Z této lékové skupiny jsou diskutovány především látky exenatid a liraglutid.

Exenatid je agonista savčích GLP-1R, původně popisovaný jako součást ještěřího jedu. V České republice je dostupný v přípravku Byetta (Eli Lilly) ve formě injekčního roztoku určeného pro subkutánní aplikaci v množství 5 či 10 g u diabetiků 2. typu v kombinaci s metforminem a/nebo deriváty sulfonylurey.

Liraglutid není v současné době registrován.

Inhibitory DPP-4 (inkretinoenhancery)

Pozorování, že GLP-1 je poměrně rychle odbouráván působením DPP-4, vedlo k vyvinutí inhibitorů tohoto enzymu, tzv. *gliptinů*. V České republice jsou registrovány ***sitagliptin*** v přípravku Januvia (Merck) a ***vildagliptin*** v přípravku Galvus (Novartis), obojí ve formě perorálních tablet. Indikace je analogická jako u výše popisovaných inkretinomimetik.

Inhibitory SGLT2

Z předchozí skupiny je jistě zajímavý i ***saxagliptin***, který v kombinaci s dapagliflozinem vyvíjí firma Bristol-Myers Squibb ve spolupráci s firmou Astra Zeneca. Zatímco molekula saxagliptinu působí jako inhibitor DPP-4, ***dapagliflozin*** je inhibitor sodíko-glukózového kotransportéru-2 (SGLT2) v proximálních tubulech ledvin, čímž výrazně omezuje intenzitu zpětného vstřebávání glukózy z primární moči.

Zatímco u látek ovlivňujících inkretinový systém je předpokládána do budoucna velká účast na farmaceutickém trhu, v souvislosti s další vyvíjenou molekulou jsou takové odhady zmiňovány spíše poskromnu. Jedná se o modulátor receptorů PPAR-γ, tedy skupiny receptorů ovlivňované rovněž mj. též glinidy, ***metaglidasen***.

Neméně zajímavou molekulou je rovněž ***pramlintid acetát*** (Symlin), prozatím jediný zástupce tzv. *amylinomimetik*. Jedná se o syntetický analog lidského amylinu, který napomáhá kontrole postprandiální glykemie, a to omezením sekrece glukagonu, zpomalením vyprazdňování žaludku a tím i zpomalením absorpce glukózy ze střeva, a nakonec i pozitivním ovlivněním centra sytosti v mozku.

Ostatně však nejlépe uvidíme sami, čím nás farmakoterapie diabetu nakonec překvapí. Jistě řada z nás si vybavuje velké naděje vkládané do tzv. ***glitazarů*** (např. muraglitazar), duálních agonistů receptorů PPAR, nabízejících možnost současného ovlivnění receptorů α a γ – tedy jakousi kombinaci účinků fibrátů a glinidů. Naděje byly nakonec vystřídány velkým zklamáním, jehož příčinou byl výskyt závažných nežádoucích účinků. Ve vývoji jsou dále např. látky působící jako ***inhibitory glykogenolýzy*** či ***modulátory/aktivátory glukokinázy.***

Literatura u autora

Lékové interakce perorálních antidiabetik

MUDr. Michal Prokeš
INFOPHARM

V roce 2005 (aktuálnější informace bohužel ÚZIS neposkytuje) bylo pro diabetes mellitus v ČR léčeno celkem 739 000 osob, což je 7,2 % obyvatel. Tento počet každoročně narůstá přibližně o 3 %. Není daleko doba, kdy bude touto nemocí postižen každý desátý obyvatel, přičemž ve vyšších věkových kategoriích bude četnost ještě mnohem vyšší.

Základem léčby diabetu u všech pacientů je dieta. Pouze dietou bylo v roce 2005 léčeno 33,1 % diabetiků. Jejich podíl však každoročně klesá, a naopak narůstá podíl pacientů léčených perorálními antidiabetiky (PAD) nebo inzulinem, popřípadě kombinovanou léčbou. Samotná perorální antidiabetika v roce 2005 užívalo 44,2 % diabetiků, samotný inzulin 15,7 % a kombinovanou léčbu 7 % diabetiků.

Diabetici jsou léčeni v diabetologických ordinacích a u praktických lékařů pro dospělé – většina diabetiků je v péči diabetologických ordinací, menší část potom u svého praktického lékaře, jedná se zejména o pacienty se sníženou mobilitou. V diabetologických ordinacích bylo registrováno 83,7 % diabetiků, v péči praktických lékařů bylo 16,3 % nemocných.

Výskyt diabetu je dlouhodobě mírně vyšší u žen, jež tvořily 54 % z celkového počtu léčených diabetiků – tuto skutečnost pravděpodobně ovlivňuje fakt, že ženy se v průměru dožívají vyššího věku. Na začátku roku 2005 bylo evidováno 704 000 osob s diabetem, z toho bylo 1 644 dětí a mladých dospělých (0–19 let). Během roku bylo nově zjištěno onemocnění u téměř 30 000 žen a 27 000 mužů, z toho 200 jedinců bylo ve věku do 19 let. Nejvyšší počet nově zjištěných případů na 1 000 obyvatel zaznamenaly kraje Plzeňský a Moravskoslezský (oba 6,7), nejméně kraje Liberecký (4,4 případy) a Jihomoravský (4,5); republikový průměr činil 5,5 nově zjištěných případů na 1 000 obyvatel. V průběhu roku zemřelo 23 000 osob s diabetickým onemocněním, mírně převažovaly ženy, v 8 případech se jednalo o osoby ve věku 15–19 let. Počty osob s diabetem v roce 2005 uvádí **tabulka 1**, vývoj počtu léčených diabetiků je znázorněn na **obrázku 1**. Vývoj komplikací diabetu v letech 2000–2005 podává **obrázek 2**.

Lékové interakce

DERIVÁTY SULFONYLUREY

Glibenklamid a glipizid – antacida: zvýšení účinku PAD

Po podání glibenklamidu spolu s kombinací hydroxidu hořečnatého a hlinitého (Maalox®) došlo v jedné studii ke zvýšení biologické dostupnosti glibenklamidu o 33 %, ve druhé o 200 %, přičemž hypoglykemická odpověď na podání glibenklamidu byla zvýšena násobně. Důležité je, že Maalox neovlivnil biologickou dostupnost mikronizované formy glibenklamidu. Z toho vyplývá, že při terapii nemikronizovanými formami glibenklamidu je třeba se vyhýbat současnému podávání antacid. Nevhodné je zejména jejich nepravidelné užívání, neboť může dojít k významným výkyvům glykemie. Podobně hydroxid horečnatý zvyšuje biologickou dostupnost glipizidu.

Glibenklamid a glipizid – orlistat (antiobezitikum): zvýšení účinku PAD

Z jedné studie provedené u obézních diabetiků vyplývá, že orlistat může snížit dávku glibenklamidu, která je potřebná k udržení kompenzace diabetu. Jedná se zřejmě o farmakodynamický účinek, neboť orlistat farmakokinetiku glibenklamidu nemění. Z toho vyplývá, že současné podávání orlistatu může být pro obézní diabetiky výhodné, avšak je třeba častěji stanovovat glykemii.

Podobně orlistat zvyšuje účinek **glipizidu.**

Glibenklamid – warfarin: zvýšení účinku warfarinu

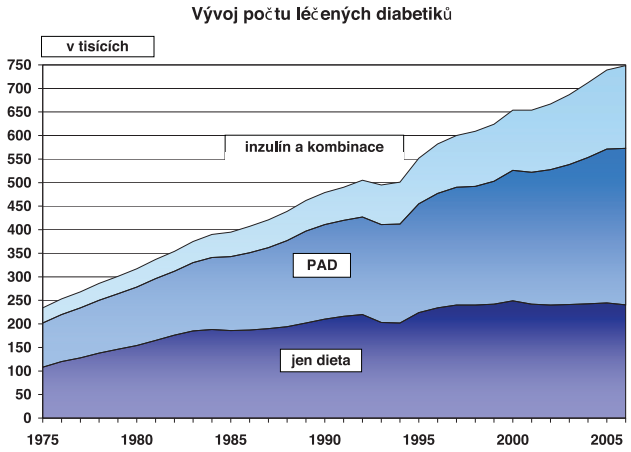
Byl popsán ojedinělý případ 77leté pacientky léčené warfarinem, u které se čtyři dny po zahájení léčby glibenklamidem objevila krvácivá komplikace, přičemž hodnota INR stoupla na 6,6. Pacientka zemřela na septickou komplikaci z infikovaného hematomu. S **tolbutamidem** warfarin zřejmě neinteraguje.

Glibenklamid a tolbutamid – kyselina acetylsalicylová: zvýšení účinku PAD

Z jedné klinické studie na 16 zdravých dobrovolnících vyplývá následující: Kyselina acetylsalicylová vytěsňuje glibenklamid z vazby na

Onemocnění	Primární diabetes				Sekundární diabetes		Porucha glukózové tolerance
	I. typu počet	%	II. typu počet	%	počet	%	počet
Muži	24 328	7,1	311 477	91,3	5 293	1,6	21 759
Ženy	26 178	6,6	367 283	92,2	4 746	1,2	25 915
Celkem	50 506	6,8	678 760	91,8	10 039	1,4	47 647

Tabulka 1: Počty osob s diabetem a porušenou glukózovou tolerancí v roce 2005 **Zdroj:** ÚZIS ČR Aktuální informace č. 25/2006



Obrázek 1: *Vývoj počtu léčených diabetiků v letech 1975–2005.*

Zdroj: Zdravotnická ročenka České republiky 2006.

plazmatické bílkoviny a zvyšuje tak volnou (aktivní) frakci glibenklamidu. I když celkové plasmatické koncentrace glibenklamidu klesají, jeho hypoglykemizující účinek mírně stoupá (o 14 %). Podobně působí ASA na tolbutamid.

Glibenklamid – bosentan: zvýšení hepatotoxicity bosentanu

Bosentan je nový lék k terapii plicní hypertenze. Bylo zjištěno, že při jeho současném podávání s glibenklamidem klesají plazmatické koncentrace obou těchto léků, avšak riziko vzniku hepatopatie výrazně narůstá. Proto by se tyto léky neměly podávat současně.

Glibenklamid – eplerenon: zvýšení biologické dostupnost i PAD i eplerenonu

Biologická dostupnost eplerenonu se zvyšuje o 60–90 % a inzulinu o 17 %. Při současném podávání těchto léků by neměla dávka eplerenonu překročit 50 mg denně.

Glibenklamid, glimepirid – ciprofloxacin, gatifloxacin: zvýšení účinku PAD

Byly popsány případy závažných a protrahovaných hypoglykemií. Je třeba častěji monitorovat glykemii a dávky PAD včas upravit. Podobně působí gatifloxacin na pacienty léčené glimepiridem.

Glibenklamid – flukonazol: zpravidla k interakci nedochází, avšak v ojedinělých případech se může vyskytnout hypoglykemie.

Glimepirid – flukonazol: zvýšení biologické dostupnosti PAD

Glibenklamid, glimepirid – rifampicin: snížení biologické dostupnosti PAD, což může vést ke zhoršení kompenzace diabetu.

Rifampicin snižuje biologickou dostupnost tolbutamidu a glipzidu a v ojedinělých případech i gliklazidu.

Tolbutamid – klarithromycin, ketokonazol: zvýšení biologické dostupnosti tolbutamidu, nebezpečí hypoglykemie. Klarithromycin zvyšuje též biologickou dostupnost **glipizidu** a v ojedinělých případech i gliklazidu.

Alkohol podaný s tolbutamidem přibližně u poloviny pacientů vyvolává zčervenání obličeje (flush-fenomén), podobně jako když je podán alkohol s disulfiramem – **antabusová reakce**. Akohol po jednorázovém podání prodlužuje plazmatický poločas tolbutamidu, avšak u chronických alkoholiků je poločas tolbutamidu zkrácen a jeho účinek snížen. **Alkohol prohlubuje hypoglykemii způsobenou tolbutamidem i glipizidem.**

Glipizid

Zatímco hydroxid hořečnatý biologickou dostupnost glipizidu zvyšuje, aktivní (živočišné) **uhlí** jeho dostupnost snižuje na 20 % původních hodnot. Poněkud menší měrou snižuje biologickou dostupnost i **cholestyramin**. Mezi podáním obou látek je vhodné dodržet interval alespoň 2 hodiny.

Gemfibrozil zvyšuje biologickou dostupnost **glimepiridu** přibližně o čtvrtinu.

METFORMIN

Podávání metforminu je třeba ukončit 48 hodin před podáním **RTG kontrastních médií**, jeho podávání je možno zahájit nejdříve za 48 hodin po podání těchto médií.

V ojedinělých případech metformin zvyšuje účinek **warfarinu**. Byla popsána kasuistika pacientky se závažnou krvácivou komplikací, retroperitoneálním hematomem – do 8 hodin po přijetí k hospitalizaci došlo k vývoji závažné, život ohrožující laktátové acidózy, po intenzivní terapii se stav pacientky podařilo upravit.

Byl popsán případ, kdy současné podávání **enalaprilu** zřejmě přispělo ke vzniku laktátové acidózy a hyperkaliemie u 71letého diabetika léčeného metforminem, který měl pouze nevelkou poruchu funkce ledvin.

Cefalexin (cefalosporin) zvyšuje biologickou dostupnost metforminu přibližně o čtvrtinu.

Alkohol je při užívání metforminu zakázán z důvodu rizika vzniku velmi závažného stavu laktátové acidózy.

AKARBÓZA

Zvýšení účinnosti **warfarinu.**

Snížení biologické dostupnosti **digoxinu.**

ROSIGLITAZON, PIOGLITAZON

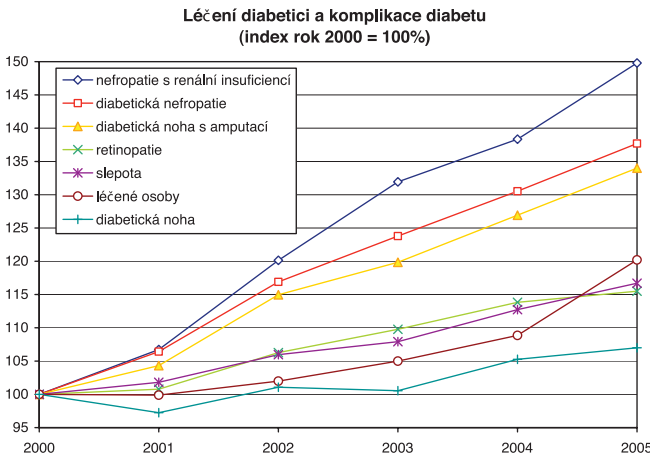
Rosiglitazon nebo pioglitazon podávané s **inzulinem** vedou k retenci tekutin a tím i k vyvolání, respektive zhoršení srdečního selhání. Proto je taková kombinace kontraindikovaná.

Rosiglitazon podávaný s **nifedipinem** může vést ke snížení, ale i zvýšení biologické dostupnosti nifedipinu, jak vyplývá ze studie provedené u 26 zdravých dobrovolníků. U 9 z nich totiž došlo ke zvýšení biologické dostupnosti nifedipinu (a to až o 50 %), u 17 naopak k jejímu snížení (až o 56 %). Proto je třeba klinický stav pacientů pečlivě sledovat a dávky nifedipinu podle potřeby upravit.

Třezalka tečkovaná o 25 % snižuje biologickou dostupnost rosiglitazonu.

Trimetoprim průměrně o 31–37 % zvyšuje biologickou dostupnost rosiglitazonu, což však není považováno za klinicky významné.

Ketokonazol zvyšuje biologickou dostupnost rosiglitazonu přibližně o polovinu.



Obrázek 2: *Vývoj komplikací diabetu v letech 2000–2005.*

Zdroj: UZIS ČR Aktuální informace č_25/2006.

Rifampicin snižuje biologickou dostupnost rosiglitazonu i pioglitazonu o více než polovinu.

REPAGLINID

Simvastatin zvyšuje biologickou dostupnost repaglinidu přibližně o čtvrtinu.

Trimetoprim zvyšuje biologickou dostupnost repaglinidu přibližně o 60 %.

Klarithromycin zvyšuje biologickou dostupnost repaglinidu přibližně o 40 %.

Telithromycin zvyšuje biologickou dostupnost repaglinidu přibližně o 70 % a jeho metabolitů o více než 100 %. Bylo prokázáno, že hypoglykemizující účinek repaglinidu je zvýšen.

Rifampicin snižuje biologickou dostupnost repaglinidu přibližně o 60 %.

Ciklosporin zvyšuje biologickou dostupnost repaglinidu na více než dvojnásobek, proto je třeba pečlivě sledovat glykemii.

EXENATID

Exenatid snižuje biologickou dostupnost **paracetamolu**. Snížená absorpce paracetamolu je zřejmě závislá na zpomaleném vyprazdňování žaludku.

Exenatid snižuje biologickou dostupnost **lovastatinu**, mechanismus účinku je obdobný jako u paracetamolu.

Exenatid zvyšuje INR u pacientů léčených **warfarinem**, což vede ke krvácení.

Závěr

Z výše uvedené statistiky ÚZIS za rok 2006 vyplývá používání PAD při léčbě diabetes mellitus jak ve specializovaných diabetologických ambulancích, tak i v ordinacích praktických lékařů. Zároveň je třeba upozornit na stále vzrůstající trend farmakoterapeutické léčby diabetu. A konečně je zde stále vzrůstající počet komplikací provázejících diabetes. Z těchto skutečností je nutné vyvodit závěry, uvědomit si některá rizika polypragmazie u polymorbidních pacientů s diabetem a v případě potřeby upozornit lékaře na signály rizik lékových interakcí zachycené lékárníkem v lékárně.

Převzato z archivu Edukafarm
a aktualizováno Mgr. Lucií Kotlářovou

STUDIE PERISCOPE: PIOGLITAZON V PREVENCI PROGRESE ATEROSKLERÓZY U DIABETIKŮ

Pacienti s diabetem jsou významně ohroženi vznikem aterosklerózy a jejími následky, které mohou být fatální. Ovlivnění vzniku a progrese aterosklerózy je proto u těchto pacientů velmi důležitým cílem léčby. Nově publikované výsledky studie PERISCOPE ukazují, jak k tomuto cíli přispívá perorální antidiabetikum pioglitazon. Problémem je, že u pacientů s diabetem a současným výskytem aterosklerózy koronárních cév dochází při léčbě některými z perorálních antidiabetik k výrazné progresi aterosklerotického plátu, a tím i ke zvýšení rizika fatálních následků (infarktu myokardu, cévních mozkových příhod).

Studie PERISCOPE (Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation), jejíž výsledky byly prezentovány na vědeckém kongresu Americké kardiologické společnosti (American College of Cardiology 2008 Scientific Sessions) ukázaly, že perorální antidiabetikum pioglitazon ve srovnání s glimepiridem může významně přispět k prevenci progrese aterosklerózy a ke snížení kardiovaskulárního rizika. Studie byla také publikována on-line v *Journal of American Medical Association (JAMA)*.

Autoři studie PERISCOPE si dali za úkol porovnat u pacientů s diabetem 2. typu účinek inzulinového senzitizéru pioglitazonu a inzulinového sekretagoga glimepiridu, pokud jde o vliv těchto přípravků nejen na klasické ukazatele diabetu, ale především na progresi aterosklerózy. Studie byla randomizovaná, dvojitě zaslepená a multicentrická. Bylo do ní zařazeno 543 pacientů s diabetem 2. typu a koronární aterosklerózou.

Pacienti byli na počátku studie vyšetřeni s použitím koronární intravaskulární ultrasonografie a poté byli randomizováni na skupinu glimepiridu (1 až 4 mg denně) a pioglitazonu (15 až 45 mg denně) s titrací na maximální tolerovanou dávku v doporučeném rozmezí. Studie trvala 18 měsíců. Na konci sledování byla pacientům provedena opět koronární intravaskulární ultrasonografie. Hlavním sledovaným parametrem byla změna objemu ateromového plátu v koronárních cévách od počátku studie do jejího dokončení (percent atheroma volume – PAV).

Objem plátu ve skupině glimepiridu vzrostl v průměru o 0,73 %, zatímco ve skupině pioglitazonu poklesl o 0,16 %. Rozdíl byl statisticky významný. Hladina glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) poklesla ve skupině glimepiridu o 0,36 %, ve skupině pioglitazonu výrazněji – o 0,55 %. Koncentrace HDL-cholesterolu stoupla výrazněji ve skupině pioglitazonu a koncentrace triglyceridů klesla rovněž více ve skupině pioglitazonu, přičemž u obou parametrů byl rozdíl statisticky významný ($p = 0{,}001$). Střední hodnota hladiny inzulinu nalačno klesla ve skupině pioglitazonu a stoupla ve skupině glimepiridu. U pacientů s diabetem 2. typu a koronární aterosklerózou je při podávání pioglitazonu progrese aterosklerotického plátu významně pomalejší než při léčbě glimepiridem. Tato studie je první, ve které u diabetiků došlo vlivem perorálního antidiabetika ke zpomalení progrese aterosklerózy.

Steg PG, Marre M. Does PERISCOPE provide a new perspective on diabetic treatment? *JAMA* 2008;299:1603–1604.

Připravil MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.