

# VYBŘLI JSME PRO VÁS Z WEBOVÝCH STRÁNEK WWW.EDUKAFARM.CZ



MUDR. PAVEL KOSTIUK, CSC.  
EDUKAFARM, PRAHA

## FDA SCHVÁLILA NOVÉ ANTIDIABETIKUM: LINAGLIPTIN

Americká agentura FDA schválila v květnu 2011 používání nového perorálního antidiabetika linagliptinu pro terapii pacientů s diabetem 2. typu.

Linagliptin patří do skupiny léčiv, označovaných jako inhibitory dipeptidylpeptidázy IV. Mechanismus účinku těchto antidiabetik je založen na tzv. inkretinovém principu. Inkretiny jsou hormony produkované ve střevě jako regulační odpověď na perorální příjem glukózy. Hlavním zástupcem inkretinů je glukagon-like peptid-1 (GLP-1) který snižuje glykemii, zvyšuje sekreci inzulínu, zvyšuje citlivost a přežívání B-buněk pankreatu, inhibuje vychytávání inzulínu játry, potlačuje sekreci glukagonu. Navíc zpomaluje vyprazdňování žaludku, podporuje pocit sytosti a snižuje hmotnost.

U pacientů s diabetem 2. typu je koncentrace přirozeného GLP-1 snižena. Cesta ke zvýšení jeho účinku je v podstatě dvojitá, proto inkretinová antidiabetika dělíme na dvě skupiny. První skupina léčiv (tzv. inkretinová mimetika či agonisté GLP-1) jsou vlastně analogy GLP-1.

Druhá skupina, do které patří i nové antidiabetikum linagliptin, jsou tzv. inhibitory DPP-IV (gliptiny), tedy léčiva, která inhibují činnost enzymu dipeptidylpeptidázy IV (DPP-IV), jenž rozkládá GLP-1 a tím způsobují delší přežívání GLP-1 v aktivním stavu. Novým přírůstkem do této skupiny je právě linagliptin, který blokuje enzym DPP-IV, což vede k několikanásobnému zvýšení koncentrací GLP-1 a zvýšení citlivosti B-buněk ostrůvků, podpoře inzulínové sekrece, snížení koncentrace glukagonu a k výslednému snížení glykémie.

## TIOTROPIUM VERSUS SALMETEROL PŘI SNIŽOVÁNÍ RIZIKA EXACERBACÍ CHOPN: NOVÁ STUDIE

Tiotropium je parasympatolytikum, které svou vazbou na muskarinové receptory bronchů snižují bronchokonstrikční působení acetylcholinu. Salmeterol je agonista beta2-adrenergických receptorů, působící dlouhodobou bronchodilataci. Obě tato léčiva

se užívají v terapii CHOPN. Roční studie prevence exacerbací u CHOPN (POET-CHOPN - Prevention Of Exacerbations with Tiotropium in COPD) ukázala, že tiotropium (přípravek Spiriva), podávané pomocí inhalátoru HandiHaler, je při snižování rizika exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci účinnější než salmeterol, podávaný pomocí inhalátoru HFA (metered dose inhaler). POET-CHOPN byla velká, roční studie navržena pro porovnání účinků tiotropia a salmeterolu na výskyt středně těžkých až těžkých exacerbací CHOPN.(1) Exacerbace, které mají závažný dopad na zdraví pacientů, jsou klíčovým ukazatelem dalšího progresu onemocnění a poklesu plicních funkcí. Jejich prevence je hlavním cílem léčby.

Výsledky studie POET-CHOPN, která zahrnovala 7376 pacientů se středně těžkou až velmi těžkou CHOPN, ukazují, že tiotropium významně oddaluje výskyt první exacerbace CHOPN. Ve srovnání se salmeterolem bylo pozorováno 17procentní snížení rizika ( $p < 0,001$ ).

V roční studii Spiriva dále snížila riziko výskytu středně těžké exacerbace o 14 procent ( $p < 0,001$ ) a riziko závažné exacerbace vyžadující hospitalizaci bylo sníženo o 28 procent ( $p < 0,001$ ) ve srovnání s dlouhodobě působící beta-agonistou salmeterolem.

Podle autorů studie (vedených Clausem Vogelmeierem z interní kliniky oddělení plicních nemocí univerzity v německém Marburgu) má exacerbace podstatný dopad na kvalitu života pacientů, nemocnost a zvýšení rizika úmrtí a tato studie prokázala, že používání tiotropia jako první volby pro udržovací léčbu u pacientů s CHOPN vede k minimalizaci rizika vzniku exacerbací a umožňuje tak vést pacientům zlepšit kvalitu života.

Ve studii bylo zaznamenáno 4 411 exacerbací u 2 691 pacientů a z toho 44 procent pacientů s exacerbací mělo středně těžkou CHOPN - II. stadiem dle parametrů GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung disease).

Účinky tiotropia v ovlivnění doby do první exacerbace a roční míře počtu exacerbací na pacienta byly konzistentní napříč všemi předem stanovenými analýzami podskupin, včetně věku, pohlaví, kouření, míry závažnosti CHOPN (stadia dle GOLD), indexu tělesné hmotnosti a použití inhalačních kortikoidů. Rozdíl mezi tiotropiem a salmeterolem se objevil již jeden měsíc od začátku léčby a trval po celou dobu této studie.

## ÚČINNOST PŘIDÁNÍ EZETIMIBU K SIMVASTATINU U PACIENTŮ S DIABETEM 2.TYPU A HYPERCHOLESTEROLÉMIÍ

U diabetiků se k poruše glycidového metabolismu přidružuje i proaterogenní porucha metabolismu lipidů, která zvyšuje kardiovaskulární morbiditu i mortalitu a představuje často terapeutický problém. V klinické studii, jejíž výsledky byly uveřejněny v časopise *Diabetes care*, autoři zkoumali účinnost přidání ezetimibu k simvastatinu u diabetiků s hypercholesterolémií, u nichž monoterapie statinem nebyla dostatečně účinná.

Do randomizované, multicentrické, prospektivní, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie bylo zařazeno 108 pacientů s diabetem 2.typu s perzistující hypercholesterolémií při léčbě simvastatinem (40 mg denně). Po zařazení do studie byl u části pacientů k pokračující terapii simvastatinem přidán po dobu 2 měsíců ezetimib v dávce 10 mg denně, u druhé podskupiny bylo k simvastatinu přidáváno placebo.

Výsledky po dvou měsících léčby ukázaly, že ve skupině, v které bylo pokračováno v monoterapii simvastatinem (resp. bylo přidáno placebo) zůstala hladina lipidů téměř nezměněna, zatímco ve skupině ezetimibu poklesla průměrná hladina LDL-cholesterolu z 99 na 66 mg/dl a hladina celkového cholesterolu v průměru z 162 na 124 mg/dl. Hladina apolipoproteinu B poklesla v této skupině z průměrné hladiny 83 mg/dl na hladinu 64 mg/dl. Všechny změny při léčbě ezetimibem byly oproti skupině placebo významné ( $p < 0,0001$ ).

72% pacientů léčených ezetimibem dosáhla hladiny LDL cholesterolu pod 70 mg/dL, zatímco ve skupině placebo (resp. monoterapie ezetimibem) odpovídal podíl pacientů se srovnatelnou hladinou pouze 17% (rozdíl mezi skupinami byl významný -  $p < 0,0001$ ).

Autoři studie zdůrazňují, že přidání ezetimibu k simvastatinu umožnilo dosáhnout cílových hodnot LDL-cholesterolu u čtyřnásobku pacientů než při léčbě samotným simvastatinem. Léčba kombinací simvastatin/ezetimib byla pacienty dobře tolerována, pouze u 4 pacientů ve skupině léčených kombinací se vyskytla přechodná sinusová bradykardie, proto autoři doporučují opatrnost u diabetiků s bradyarytmiemi.

## VÝZNAM AZITHROMYCINU V LÉČBĚ INFEKČÍ DOLNÍCH DÝCHACÍCH CEST

Makrolidy představují osvědčenou skupinu antibiotik. Jsou hned po beta-laktamových antibiotikách nejčastěji předepisovanými antibakteriálními léčivy. Vyznačují se širokým antibakteriálním spektrem. Velmi dobře pronikají do většiny tkání a tělesných tekutin. Pokrok oproti makrolidům 1.generace (např. erythromycinu) znamenalo zavedení semisyntetických makrolidů 2. druhé generace. Jejich výhodou je možnost podávání ve 3- až 5krát nižších dávkách, delší sérový poločas, aplikace 1- až 2krát denně, větší stabilita v žaludečním prostředí (a proto lepší snášenlivost) a menší počet interakcí.

Azithromycin je první azalidové antibiotikum ze skupiny makrolidů. Mechanismem jeho účinku je vazba na 50S ribosomální podjednotku v buňce citlivých mikroorganismů. Následkem vazby antibiotika na podjednotku ribosomu dochází k zástavě růstu bakterie. Azithromycin velmi dobře proniká do většiny tkání

i fagocytujících buněk. Ve tkáních dosahuje koncentrací až padesátkrát vyšších, než jsou koncentrace plazmatické. Ve tkáních postižených infekcí dosahuje vyšších koncentrací než ve tkáních bez infekce. Terapeutické koncentrace azithromycinu ve tkáních přetrvávají po dobu pěti až sedmi dnů po podání poslední dávky. Zajímavou vlastností azithromycinu je jeho vstup do fagocytů, které migrují do tkání postižených infekcí. Důsledkem tohoto jevu je vysoká koncentrace antibiotika v infikované tkáni. Je ze tkání uvolňován pomalu, proto pro dosažení dlouhodobě účinné antibakteriální koncentrace postačuje jeho krátkodobé podávání. Azithromycin se vyznačuje širokým antimikrobiálním spektrem. Byla prokázána jeho účinnost proti většině kmenů gramnegativních, grampozitivních, anaerobních, intracelulárních a dalších mikroorganismů. Azithromycin je (kromě jiných patogenních bakterií) účinný proti nejčastějším původcům bakteriálních infekcí dolních dýchacích cest, typickým či atypickým, např. - *Mycoplasma pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*. K dalším prospěšným vlastnostem azithromycinu patří, že i v subinhibičních koncentracích působí proti bakteriální adhezi k epitelu. Azithromycin se uplatňuje v léčbě respiračních infekcí, infekcí kůže a měkkých tkání, urogenitálních infekcí a v dalších indikacích.

## VLIV CANDESARTANU NA SNÍŽENÍ RIZIKA KARDIOVASKULÁRNÍCH PŘÍHOD U PACIENTŮ S HYPERTENZÍ A ICHS

Základem současné léčby hypertenze je kombinace antihypertenzivních léčiv. Jednou z možností je kombinace blokátorů kalciových kanálů s antagonisty receptorů AT1 pro angiotenzin II (sartany). Japonská studie, jejíž výsledky byly publikovány v *American Journal of Cardiology*, se zabývala účinností přidání zástupce skupiny sartanů - candesartanu k léčbě amlodipinem. Candesartan způsobuje u pacientů s hypertenzí dlouhodobý pokles krevního tlaku, jeho antihypertenzní účinek je vyvolán poklesem systémové periferní rezistence. Ve studii bylo hodnoceno, nakolik přidání candesartanu snižuje výskyt významných kardiovaskulárních příhod (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, nestabilní angina pectoris). Do studie bylo zařazeno celkem 388 pacientů s hypertenzí a angiograficky dokumentovanou ischemickou chorobou srdeční (ICHS). Šlo o pacienty zařazené do větší studie The Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE).

Všichni pacienti měli jako základ antihypertenzní léčby amlodipin. U 170 pacientů byl k amlodipinu přidán candesartan, u ostatních bylo v případě potřeby k amlodipinu přidáno antihypertenzivum z „nesartanové“ skupiny (u velké části z nich ze skupiny ACE inhibitorů). Během sledování, které trvalo v průměru 4,3 let, byl hodnocen výskyt závažných kardiovaskulárních příhod. Výsledky ukázaly, že některá z těchto příhod se vyskytla u 21,8% pacientů ve skupině léčené kombinací s candesartanem a u 32,1% pacientů ve srovnávací skupině. Candesartan snižoval výrazně riziko těchto příhod (poměr šancí - hazard ratio - HR 0,61,  $p = 0,015$ ). Výskyt nejčastější z těchto kardiovaskulárních příhod, nestabilní anginy pectoris vyžadující hospitalizaci, snižoval amlodipin z 21,6% na 11,2% (HR=0,48,  $p = 0,007$ ). Jak ukázaly výsledky studie, přidání candesartanu k amlodipinu snižuje u hypertenzních pacientů s ICHS významně výskyt závažných kardiovaskulárních příhod.

(Literatura k zařazeným článkům u autora)