Novinky v léčbě diabetes mellitus 2. typu perorálními antidiabetiky

MUDr. Jan Škrha jr.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN

Článek uvádí základní principy a novinky v terapii diabetu 2. typu perorálními antidiabetiky. Zdůrazňuje nutnost individualizace terapie, a to nejen ve výběru vhodných antidiabetik pro konkrétního pacienta, ale také v nastavení cílových hodnot kompenzace diabetu.

Klíčová slova: diabetes 2. typu, glifloziny, gliptiny, inkretiny.

Novelty in treatment of Type 2 diabetes by oral antidiabetic drugs

The paper highlights basic principles and novelty in treatment of Type 2 diabetes mellitus. Individualization of diabetes therapy is emphasized, both in oral antidiabetic drugs selection, and in reaching of individual targets of diabetes control.

Key words: type 2 diabetes, gliflozins, gliptins, incretins.

Málokterý medicínský obor v posledních dvaceti letech zažil takový vývoj farmakologických možností jako diabetologie. Zatímco v celé druhé polovině minulého století byla farmakologická léčba diabetu 2. typu omezena na použití biguanidů, derivátů sulfonylurey a inzulinu, poslední dvě dekády přinesly zcela nové skupiny perorálních antidiabetik, mj. inhibitory alfa-glukozidázy, glitazony, inkretinovou léčbu a konečně i glifloziny. Tyto skupiny se liší nejen mechanismem účinku, schopností snižovat glykemii, ale i možnými nežádoucími účinky. Současná terapie diabetu 2. typu je tak kromě velkého důrazu na nefarmakologická opatření založena hlavně na vybírání vhodných antidiabetik či jejich kombinací pro konkrétního pacienta. V dalším textu jsou uvedeny aktuální pohledy na jednotlivé skupiny antidiabetik.

Metformin

Police metforminu, jakožto léku první volby v léčbě diabetu 2. typu, je zatím stále neotřesitelná. Třebaže dodnes neznáme zcela přesný mechanismus účinku metforminu,

jeho klinicky velmi příznivý efekt na glukózový i energetický metabolismus ho právem řadí do první linie léčby. Uplatňuje se nejen v potlačování jaterní glukoneogeneze, ale i v lepší utilizaci glukózy ve svalech. Konečně bylo prokázáno, že metformin rovněž zlepšuje sekreci inzulinu beta buňkami. V posledních letech byl navíc opakovaně doložen i jeho univerzální protinádorový vliv. Racionální indikací pro jeho podávání pak je i prediabetes, byť zatím v režimu „off-label“, a zvažuje se i jeho podávání pacientům s obezitou doposud bez známek diabetu (1). Léčba metforminem nezvyšuje riziko hypoglykemií a je celkově velmi bezpečná při respektování základních kontraindikací. Těmi nejvýznamnějšími zůstává renální insuficience a srdeční selhávání, byť i zde dochází v posledních letech k částečné relativizaci.

Léky s inkretinovým působením

Antidiabetika založená na inkretinovém efektu, tedy na endogenní stimulaci beta buňky k regulovaně vyšší produkci inzulinu, nedáv-

no oslavila desetileté výročí na trhu a jistě patří mezi často vybírané preparáty v kombinaci s metforminem, popř. i v monoterapii při jeho nesnášenlivosti či kontraindikaci. Obě skupiny inkretinových antidiabetik, tedy jak perorální inhibitory DPP4 (gliptiny), tak agonisté receptoru GLP-1 (GLP-1 RA) aplikované zatím pouze v injekční formě, mají významný vliv na snížení glykovaného hemoglobinu, v průměru a s velkými interindividuálními rozdíly až o 10%. Ke svému účinku však vyžadují zachovalou funkci beta buňek pankreatu. Efekt inkretinové léčby je závislý na aktuální glykemii, a tudíž mají minimální riziko rozvoje hypoglykemie. Na rozdíl např. od derivátů sulfonylurey jsou hmotnostně neutrální (inhibitory DPP4) či dokonce vedou ke snížení tělesné hmotnosti (GLP-1 RA). Centrálním působením snižují chuť k jídlu, zpomalují vyprazdňování žaludku (GLP-1 RA) a v neposlední řadě omezují sekreci glukagonu alfa buňkami pankreatu, čímž mj. snižují jaterní glukoneogenezi (gliptiny i GLP-1 RA).

Perorálně užívané gliptiny jsou první skupinou antidiabetik, která byla cíleně

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jan Škrha jr., jan.skrha@seznam.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 1, 128 08, Praha 2

Cit. zkr.: Med. praxi 2016; 13(4): 168–170

Článek přijat redakcí: 31. 5. 2016

Článek přijat k publikaci: 4. 7. 2016

Obr. 1. Algoritmus terapie z roku 2016 (podle (7))

testována v rozsáhlých mezinárodních studiích z hlediska kardiovaskulární bezpečnosti. Byla doložena non-inferiorita oproti placebo, tedy srovnatelná bezpečnost z hlediska úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody u sitagliptinu (studie TECOS) (2), alogliptinu (studie EXAMINE) (3) i saxagliptinu (studie SAVOR-53) (4). U posledních dvou preparátů však byl v uvedených studiích dokumentován vyšší počet hospitalizací pro srdeční selhání. Kardiovaskulární studie s linagliptinem stále probíhá a na vyhodnocení se ještě čeká.

V souvislosti s inkretinovou léčbou byla opakovaně diskutována problematika karcinomu pankreatu, kdy převážně v buněčných kulturách resp. u hlodavců byly pozorovány častější neoplazie vycházející z ductálních buněk pankreatu. Ve velkých klinických studiích však tato obava nebyla potvrzena a ani desetileté zkušenosti s inkretinovou léčbou tomuto nenasvědčují (5).

Glifloziny

Glifloziny neboli SGLT2 inhibitory si během několika let své klinické existence vydobýly mezi perorálními antidiabetiky velmi silnou pozici. Působí primárně v ledvinách, kde inhibují zpětnou reabsorpci glukózy prostřednictvím transportéru SGLT2 v proximálních tubulech, čímž dochází ke zvýšeným ztrátám glukózy močí a tím k poklesu glykémie. Vyšší ztráty glukózy (až 70–100 g glukózy denně) jsou současně spojeny

s velmi vítanými ztrátami kalorií. To také vysvětluje pokles tělesné hmotnosti při jejich užívání. Arteficiální glykosurie vede k osmotické diuréze, která je jednou z příčin mírného hypotenzivního účinku těchto preparátů. Efekt gliflozinů ve snižování glykémie narůstá se zvyšující se průměrnou glykemií. Proto jsou glifloziny velmi účinné právě u dekompenzovaných pacientů s diabetem zatím převážně 2. typu. Naopak svým mechanismem účinku glifloziny samy o sobě nezpůsobují hypoglykémii.

Glifloziny jsou obecně poměrně dobře tolerovány. Byly pozorovány lehce častější gynekologické infekce, zatímco četnost močových infekcí je srovnatelná s placebem.

Při užívání gliflozinů byly ve světě popsány ojedinělé případy ketoacidózy, často jen s nevýznamnou hyperglykemií. Za hlavní problém je považována reaktivně nižší produkce inzulínu (popř. jeho nedostatečné dávkování) v kombinaci se zvýšenou hladinou glukagonu, obzvláště v akutních stavech. Je tedy jisté na místě pacienta o tomto riziku poučit a v případě akutního zhoršení stavu (cefalea, nauzea, zvracení) mu doporučit včasné kontaktování ošetřujícího lékaře popř. diabetologa.

V loňském roce byly prezentovány výsledky první kardiovaskulární studie s empagliflozinem u diabetiků 2. typu, které ukázaly významné snížení celkové mortality, úmrtí z kardiovaskulárních příčin i snížení hospitalizací pro srdeční

selhání (pokles rizika o 32 %, 38 % a 35 %) (6). To jsou velice nadějné výsledky, jaké doposud nebyly pozorovány u žádného jiného antidiabetika. Podobné studie s canagliflozinem a dapagliflozinem probíhají, ale zatím nebyly ukončeny. Zůstává částečně záhadou, jaké mechanismy se na tomto významném snížení kardiovaskulárního rizika podílejí. Zcela jistě za tento efekt nemůže jen zlepšení glykémie.

Glitazony

Podávání thiazolidindionů neboli glitazonů v posledních letech klesá. Jistě hlavní příčinou bylo stažení rosiglitazonu z evropského trhu pro jeho zjištěnou kardiotoxicitu v roce 2010. Jeho pověst byla později sice mírně rehabilitována, ale z doporučených postupů se vytratil. Jediným dostupným zástupcem tak zbývá pioglitazon s výrazným efektem na snižování glykémie, navíc jako jeden z mála antidiabetik snižuje inzulínovou rezistenci. Vede však k mírné redistribuci tekutin, zvyšování tělesné hmotnosti, a není proto vhodný pro pacienty s kardiální insuficiencí. Rovněž by se neměl podávat osobám s vyšším rizikem osteoporózy, kterou může dále zhoršovat.

Deriváty sulfonylurey

Deriváty sulfonylurey stále patří mezi často předepisovaná antidiabetika. Je to dáno nejen jejich velmi dobrým účinkem na snižování glykémie, ale i jejich příznivou cenou. Na druhou stranu však přinášejí nezanedbatelné riziko hypoglykémie, které se významně zvyšuje hlavně ve vyšším věku nebo při akutních stavech. Navíc se ukazuje, že deriváty sulfonylurey svým mechanismem účinku nejen nechrání beta buňky pankreatu, ale dokonce zvyšují jejich zánik (apoptózu). Pokud již volíme léčbu preparátem z této skupiny, měl by být preferován zejména gliklazid v retardované formě, optimálně v nejnižší dávce 30 mg.

Inzulín a ostatní antidiabetika

Nezastupitelnou roli v terapii diabetu 2. typu má inzulín, resp. jeho krátkodobě i dlouhodobě působící analoga. Podrobnější popis však přesahuje rámec tohoto článku.

Pozice zbývajících antidiabetik v léčebném algoritmu je jistě slabší. Inhibitory alfa-glukosidázy i nesulfonylureová sekretagoga glinidy jsou využívány v terapii jen omezeně, nejčastěji v dvoj- či trojkombinaci s jinými antidiabetiky.

Algoritmus terapie

Lékem volby v terapii diabetu 2. typu zůstává i dle nejnovějšího algoritmu České diabetologické společnosti z roku 2016 metformin (Obrázek 1) (7). Při jeho nesnášenlivosti, kontraindikaci nebo nedostatečném účinku lze zvolit jakékoliv další antidiabetikum, optimálně je vhodné preferovat to s nízkým rizikem hypoglykemie, např. gliptiny, agonisty GLP-1 receptorů, popř. pioglitazon u pacientů s výraznější inzulinovou rezistencí. Při přetrvávající neuspokojivé kompenzaci lze metformin kombinovat s gliflozinem. Otázka, jak časně nasadit inzulinoterapii, je sporná a opět přesahuje rámec tohoto sdělení.

Podstatným faktorem jsou rovněž preskripční omezení perorálních antidiabetik. Zatímco metformin a deriváty sulfonylurey může předepisovat i praktický lékař, ostatní antidiabetika a inzuliny jsou zatím preskripčně vázány jen na diabetologa či internistu.

Základním ukazatelem dlouhodobé (zhruba 2–3měsíční) kompenzace diabetu je glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}). Cílovou hodnotou by pro osoby s krátce trvajícím diabetem a nízkým rizikem nežádoucích příhod měl být $HbA_{1c} < 45$ mmol/mol, zatímco pro osoby s komorbiditami a vysokým rizikem hypoglykemií dostačuje $HbA_{1c} < 60$ mmol/mol.

Jak přibývá pacientů léčených několika antidiabetickými preparáty, je vhodné pro

zlepšení compliance pacientů volit kombinované preparáty v jedné tabletě – nejčastěji metformin s glitazonem, gliptinem nebo gliflozinem, výhledově gliptin s gliflozinem, popř. kombinovaná injekční GLP-1 analoga s dlouze působícím inzulinem.

Základní koncept terapie diabetu 2. typu se nemění. Vzhledem k obrovské heterogenitě pacientů je však maximální důraz kladen na individualizaci léčby jak v otázce cílové kompenzace, tak ve výběru farmak. Zcela nezbytnou součástí péče o pacienty s diabetem je léčba jejich přidružených komorbidit, zejména arteriální hypertenze a dyslipidemie. Teprve taková komplexní léčba vede k významnému snížení morbidity i mortality našich pacientů.

LITERATURA

1. Igel LI, Sinha A, Saunders KH, Apovian CM, Vojta D, Aronne LJ. Metformin: an Old Therapy that Deserves a New Indication for the Treatment of Obesity. *Curr Atheroscler Rep* 2016; 18: 16.
2. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232–242.
3. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute

- coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–1335.
4. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–1326.
5. Williams JA. GLP-1 mimetic drugs and the risk of exocrine pancreatic disease: Cell and animal studies. *Pancreatol* 2016; 16(1): 2–7.

6. Zinman B, Wanner Ch, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128.
7. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. Doporučení České diabetologické společnosti ČLS JEP. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa* 2016, 19(2), 1–9.