

Univerzita Karlova v Praze  
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

**Úspěšnost léčby deriváty sulfonylurey u diabetes  
mellitus 2.typu**

Rigorózní práce

Vedoucí rigorózní práce: PharmDr. Marie Vopršalová, CSc

Praha 2010

Mgr. Michaela Černá

## **Poděkování:**

Chtěla bych poděkovat paní PharmDr. Marii Vopršalové, CSc za odborné vedení a všestrannou pomoc, cenné rady a podnětné připomínky při zpracování této práce, a kolegyni paní Mgr.

Šárce Kročilové za pomoc při zpracování celkového souboru pacientů.

Dále děkuji pracovníkům diabetologické poradny Dům zdraví Havířov za ochotu a vytvoření příjemných pracovních podmínek pro sběr a zpracování dat.

Prohlašuji, že jsem tuto rigorózní práci s názvem „Úspěšnost léčby deriváty sulfonylurey u diabetes mellitus 2.typu“ vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

V Praze dne

podpis

## Osnova

1. ÚVOD .....	8
2. TEORETICKÁ ČÁST .....	10
2.1. DIABETES MELLITUS .....	11
2.1.1. Epidemiologie .....	11
2.1.2. Definice onemocnění .....	11
2.1.3. Klasifikace onemocnění .....	12
2.1.4. Screening diabetu .....	12
2.1.5. Diagnóza diabetu .....	13
2.1.5.1. Stanovení C-peptidu .....	14
2.1.5.2. Stanovení glykovaného hemoglobinu .....	15
2.1.6. Klinický obraz .....	16
2.2. LÉČBA DIABETU .....	16
2.2.1. Cíl terapie .....	16
2.2.2. Algoritmus léčby a dispenzarizace diabetu .....	17
2.2.3. Nefarmakologická léčba .....	18
2.2.4. Farmakologická léčba .....	19
2.3. PERORÁLNÍ ANTIDIABETIKA .....	19
2.3.1. Inzulinová sekretagoga .....	19
2.3.1.1. Deriváty sulfonylurey .....	19
2.3.1.2. Glinidy .....	19
2.3.2. Léčiva ovlivňující inzulinovou rezistenci .....	20
2.3.2.1. Biguanidy .....	20
2.3.2.2. Glitazony (thiazolidindiony) .....	22
2.3.2.3. Inhibitora alfa-glukozidáz .....	23
2.3.3. Léky s komplexním účinkem na metabolismus cukrů a inzulinu – inkretiny .....	24
2.3.3.1. Inkretinová mimetika (analoga GLP-1) .....	24
2.3.3.2. Inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-IV) – gliptiny .....	25
2.3.4. Další léčiva v léčbě .....	26
2.3.4.1. Inzulin .....	26
2.3.4.2. Antiobezitika .....	26
2.3.4.3. Kys. acetylsalicylová .....	27
2.3.4.4. Kmenové buňky .....	27
2.4. DERIVÁTY SULFONYLUREY .....	27
2.4.1. Historie .....	27
2.4.2. Mechanismus účinku .....	28
2.4.3. Účinek .....	29
2.4.4. Dávkování .....	30
2.4.5. Farmakokinetika .....	31
2.4.6. Zástupci .....	31
2.4.6.1. Glibenklamid .....	31
2.4.6.2. Gliclazid .....	32
2.4.6.3. Glipizid .....	32
2.4.6.4. Gliquidon .....	32
2.4.6.5. Glimepirid .....	33
2.4.7. Účinnost v monoterapii .....	33
2.4.8. Účinnost v kombinaci s jinými PAD .....	34
2.4.8.1. Kombinace s metforminem .....	34

2.4.8.2. Kombinace s thiazolidindiony .....	35
2.4.9. Fixní kombinace .....	35
2.4.10. Přímé srovnání jednotlivých perorálních antidiabetik ze skupiny derivátů sulfonylurey .....	36
2.4.11. Nežádoucí účinky .....	36
2.4.11.1. Ovlivnění hmotnosti .....	37
2.4.11.2. Riziko hypoglykémie .....	38
2.4.11.3. Kardiovaskulární riziko .....	38
2.4.12. Interakce .....	39
3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....	41
3.1. METODIKA .....	42
4. VÝSLEDKY .....	43
4.1. CELKOVÝ SOUBOR .....	44
4.1.1. Obecný popis .....	44
4.1.1.1. Prevalence .....	44
4.1.1.2. Hmotnost (BMI) pacientů .....	44
4.1.1.3. Závislost na inzulinu .....	45
4.1.2. Počáteční léčba .....	45
4.1.3. Úspěšnost počáteční léčby .....	46
4.2. ZÁKLADNÍ SOUBOR .....	47
4.2.1. Obecný popis .....	47
4.2.1.1. Prevalence .....	47
4.2.1.2. Hmotnost (BMI) pacientů .....	47
4.2.1.3. Závislost na inzulinu .....	48
4.2.2. Počáteční léčba .....	49
4.2.3. Zkušenosti s léčbou der. sulfonylurey .....	50
4.2.4. Vztahy mezi jednotlivými faktory a léčbou .....	51
4.2.4.1. Vztah BMI a léčby .....	51
4.2.4.2. Vztah věku a léčby .....	52
4.2.4.3. Vztah pohlaví a léčby .....	52
4.2.5. Léčba glimepiridem .....	53
4.2.5.1. Obecný popis pacientů .....	53
4.2.5.2. Úspěšnost léčby .....	53
4.2.5.3. Důvody změny .....	53
4.2.5.4. Konkretizace změn .....	54
4.2.5.5. Zhodnocení .....	55
4.2.6. Léčba glipizidem .....	55
4.2.6.1. Obecný popis pacientů .....	55
4.2.6.2. Úspěšnost léčby .....	56
4.2.6.3. Důvody změn .....	56
4.2.6.4. Konkretizace změn .....	57
4.2.6.5. Zhodnocení .....	58
4.2.7. Léčba gliclazidem .....	58
4.2.7.1. Obecný popis pacientů .....	58
4.2.7.2. Úspěšnost léčby .....	59
4.2.7.3. Důvody změn .....	59
4.2.7.4. Konkretizace změn .....	59
4.2.7.5. Zhodnocení .....	61
4.2.8. Léčba gliquidonem .....	61
4.2.8.1. Obecný popis pacientů .....	61

4.2.8.2. Úspěšnost léčby .....	61
4.2.8.3. Důvody změn .....	61
4.2.8.4. Konkretizace změn .....	61
4.2.8.5. Zhodnocení .....	62
4.2.9. Léčba glibenclamidem .....	62
4.2.9.1. Obecný popis pacientů .....	62
4.2.9.2. Úspěšnost léčby .....	62
4.2.9.3. Důvody změn .....	62
4.2.9.4. Konkretizace změn .....	62
4.2.9.5. Zhodnocení .....	63
4.2.10. Kombinace der. sulfonylurey .....	63
4.2.10.1. Kombinace s biguanidy .....	63
4.2.10.2. Kombinace s thiazolidindiony.....	65
4.2.10.3. Kombinace s thiazolidindiony a s metforminem .....	66
4.2.10.4. Kombinace dvou derivátů sulfonylurey .....	66
4.2.10.5. Kombinace s inzulinem .....	67
4.2.10.6. Kombinace s gliptiny .....	67
4.3. DISKUZE .....	68
5. ZÁVĚR .....	72
6. LITERATURA .....	73
7. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK .....	77

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Mgr. Michaela Černá

Konzultant: PharmDr. Marie Vopršalová, CSc

Název rigorózní práce: Úspěšnost léčby derivátů sulfonylurey u diabetes mellitus 2.typu

Předkládaná práce se zabývá analýzou úspěšnosti léčby perorálními antidiabetiky - deriváty sulfonylurey u diabetiků 2.typu.

V teoretické části jsou shrnuty základní principy screeningu a diagnózy diabetu 2.typu, nastíněn algoritmus výběru léčby a stručně popsány jednotlivé skupiny perorálních antidiabetik. Je zde i zmínka o dalších možnostech farmakoterapie diabetu. Bližší pozornost je věnována perorálním diabetikům ze skupiny derivátů sulfonylmočoviny, kde jsou jednotlivé poznatky podloženy vědeckými studiemi.

Cílem experimentální části studie bylo sledovat na souboru pacientů léčených ve zdravotnickém zařízení Dům zdraví Havířov zkušenosti s terapií deriváty sulfonylurey. Byla sledována úspěšnost terapie a důvody vysazení jednotlivých léčivých látek.

Z našich výsledků vyplývá, že nejvíce pacientů mělo zkušenosti s glimepiridem a dále s kombinacemi perorálních antidiabetik ze skupiny derivátů sulfonylurey (SU-PAD) s metforminem. Gliquidon byl nejčastěji ordinován u starších pacientů, naopak glimepirid u mladších. Volba SU-PAD nezávisela na pohlaví pacienta.

Preference při výběru SU-PAD v terapii u jednotlivých pacientů byla hodnocena podle jednotlivých parametrů, a to úspěšnosti terapie, účinnosti léčby, nežádoucích účinků, úspěšnosti kombinací a snižování hmotnosti pacienta.

Klíčová slova: diabetes mellitus, perorální antidiabetika, úspěšnost léčby, deriváty sulfonylurey

## ABSTRACT

Charles University in Prague

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmacology and Toxicology

Candidate: Mgr. Michaela Černá

Consultant: PharmDr. Marie Vopršalová, CSc

Title of Thesis: Treatment success sulphonylureas in type 2 diabetes

This construed examination paper deals with the analysis of the effectiveness of treatment with peroral antidiabetic drugs – sulphonylurea derivatives for 2nd type diabetics. In the theoretical section there are summarized the basic principles of screening and diagnosis of 2nd type diabetes. There is outlined algorithm of the selection of treatment and briefly described individual classes of peroral antidiabetic drugs. There is also a mention of other possibilities for pharmacotherapy of diabetes. More attention is given to peroral diabetic drugs from a group of sulphonylureas derivatives, where individual knowledge are supported by scientific studies.

The aim of experimental part of study was to follow experiences with sulphonylurea derivatives therapy on a group of patients treated in the medical facility Dům zdraví Havířov. There was followed the advantageousness of therapy and reasons for laying off the particular medicinal substances.

I found that most patients had experience with glimepiride, and combinations of peroral antidiabetic drugs from sulphonylurea group (SU-PAD) with metformin; gliquidon was most often ordained to elderly patients, whereas glimepiride to younger ones; and that the choice of SU-PAD was independent of patient's gender.

Preference in the selection of SU-PAD in the therapy of individual patients was assessed according to various parameters, the advantageousness of therapy, the treatment efficiency, side effects, the advantageousness of the combinations and weight reduction.

Keywords: diabetes mellitus, peroral antidiabetics, treatment success, sulphonylureas

# 1. ÚVOD



Rostoucí incidence a prevalence diabetes mellitus 2. typu budí oprávněně zájem odborné veřejnosti a je důvodem, proč je toto onemocnění označováno za pandemii [25]. V šedesátých letech se u nás odhadovala prevalence diabetu na 2,5%, dnes dosahuje počet registrovaných diabetiků asi 7% populace. Z toho kolem 90% tvoří DM 2. typu (non-inzulin dependentní diabetes, NIDD). Přitom se DM obecně (u nás i v zahraničí) považuje za chorobu, která je značně poddiagnostikována [7].

Vinu na této skutečnosti nese rozvoj cévních komplikací, a to jak mikrovaskulárních, pro onemocnění diabetem specifických, tak makrovaskulárních, která představují diabetem akcelerovanou aterosklerózu. Právě morbidita a mortalita na kardiovaskulární komplikace je u diabetiků 2. typu alarmující. Více než 75 % diabetiků umírá na cévní komplikace [25].

DM je sám o sobě stále závažnějším zdravotnickým a společenským problémem, který podle zahraničních údajů spotřebovává asi jednu šestinu nákladů na zdravotnictví. Mortalita diabetiků je proti populaci nepostížené cukrovkou 11x vyšší. Diabetes je dnes hlavní příčinou oslepnutí, selhání ledvin a amputací dolních končetin u dospělých [7].

Pozornost se soustřeďuje na prevenci, ale potřeba léčit hyperglykémii představuje i terapeutickou výzvu. Výzkum a vývoj farmaceutického průmyslu přináší stále nové léky, umožňující s větším nebo menším potenciálem kompenzovat diabetes mellitus, a zlepšit tak prognózu nemocného ve smyslu prevence mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací [25].

V této souvislosti bylo cílem předkládané práce sledovat úspěšnost léčby deriváty sulfonylurey u diabetes mellitus 2. typu. Byla hodnocena úspěšnost terapie a důvody vysazení jednotlivých léčivých látek.

## **2. TEORETICKÁ ČÁST**

## 2.1. DIABETES MELLITUS

### 2.1.1. Epidemiologie

V současné době je v České republice registrováno cca 7–8 % diabetiků z celkové populace. Podle posledních údajů se jednalo o více než 750 000 pacientů, kdežto další část pacientů s diabetem zůstává stále ještě nediagnostikována (více než 2 % obyvatel). Výskyt diabetu s věkem narůstá, takže v populaci nad 65 let lze očekávat více než 20 % diabetiků. Počet diabetiků se neustále zvyšuje, za posledních 20 let se jejich počet zdvojnásobil a současný roční přírůstek registrovaných diabetiků je asi kolem 25 000 – 30 000. Rostoucí prevalence zejména DM 2. typu vede celosvětově k označení výskytu diabetu za epidemii. Podle Světové zdravotnické organizace je v současnosti na světě diabetem postiženo asi 200 milionů obyvatel a očekává se, že v roce 2025 to bude více než 330 milionů. Metabolický syndrom, jehož součástí bývá často diabetes mellitus 2. typu, může zahrnovat až 25 %–30 % dospělé populace [12].

### 2.1.2. Definice onemocnění

Diabetes mellitus je chronické onemocnění, které vzniká v důsledku absolutního nebo relativního nedostatku inzulínu vedoucího k poruše metabolismu. Hlavním projevem je hyperglykémie, neboť organismus není schopen zacházet s glukózou jako za fyziologických podmínek [11]. Diabetes mellitus 2. typu představuje velmi heterogenní skupinu onemocnění s velmi různě vyjádřenou poruchou sekrece inzulínu – inzulíndeficiencí (ID) – a poruchou citlivosti na inzulín – inzulínorezistencí (IR). Každá z uvedených poruch vzájemně sekundárně zhoršuje i druhou poruchu. Přes tuto skutečnost v poslední době sílí názory, že inzulínová rezistence významněji generuje inzulíndeficienci, a to nejen glukotoxicitou, ale významně i lipotoxicitou s následnou apoptózou  $\beta$ -buněk. Redukce hmotnosti  $\beta$ -buněk je zřejmě přítomna u časných stadií diabetes mellitus, již při porušené glukózové toleranci [24].

K nedostatku inzulínu může dojít z mnoha příčin:

- při chybění tvorby inzulínu v  $\beta$ -buněkách ostrůvků pankreatu
- při snížené produkci inzulínu v  $\beta$ -buněkách ostrůvků pankreatu či při tvorbě defektního inzulínu
- při poruše uvolňování inzulínu z  $\beta$ -buněk
- při transportní poruše inzulínu (vazba na plazmatické bílkoviny, např. protilátky)

- při poruše působení inzulínu v cílovém orgánu (při poruchách vazby inzulínu na receptor nebo působení inzulínu uvnitř buňky)
- při poruše odbourávání inzulínu
- při zvýšeném účinku antagonistů inzulínu (glukagon, adrenalin, noradrenalin, růstový hormon, kortikoidy)

Glykosurie souvisí s překročením renálního prahu pro glukózu při hyperglykémii [11].

### **2.1.3. Klasifikace onemocnění**

Současná klasifikace zahrnuje čtyři skupiny diabetu a dvě skupiny označované jako hraniční poruchy glukózové homeostázy

- 1) Diabetes mellitus typ 1- DM typ 1 (dříve IDDM )
  - a) imunitně podmíněný
  - b) idiopatický
- 2) Diabetes mellitus typ 2 - DM typ 2 (dříve NIDDM )
- 3) Ostatní specifické typy diabetu
  - a) Gestační diabetes mellitus - GDM
- 4) Hraniční poruchy glukózové homeostázy - HPGH
  - a) Zvýšená (hraniční) glykémie nalačno - IFG (impaired fasting glucose)
  - b) Porušená glukózová tolerance – PGT [12].

### **2.1.4. Screening diabetu**

K vyhledávání diabetu se používá hodnocení glykémie, kdežto vyšetření moče (glykosurie) nepostačuje. Glykémie se provádí:

- jednou za dva roky (u nerizikových jedinců jako součást preventivních prohlídek)
- jednou ročně u osob se zvýšeným rizikem (diabetes v rodinné anamnéze, věk nad 40 let, obezita, arteriální hypertenze, dyslipidémie či hyperlipoproteinémie, výskyt poruchy glukózové tolerance v anamnéze, gestační diabetes či porod plodu o hmotnosti nad 4 kg)
- okamžitě u osob se zjevnými klinickými příznaky [3].

## 2.1.5. Diagnóza diabetu

Diagnóza diabetu je založena na průkazu hyperglykémie za stanovených podmínek. Přítomnost klinické symptomatologie je nekonstantní, a proto její absence diagnózu diabetu nevylučuje.

Diagnóza diabetu a hraničních poruch glukózové homeostázy (HPGH) se určuje na základě měření glykémie (= koncentrace glukózy) ve venózní plazmě standardními metodami [12].

Rozeznává se:

- glykémie nalačno (nejméně 8 hod po příjmu poslední potravy)
- náhodná glykémie (kdykoli během dne bez ohledu na příjem potravy)
- glykémie ve 120. minutě orálního glukózového tolerančního testu (oGTT) se 75 g glukózy [12].

Diabetes mellitus může být diagnostikován třemi různými způsoby:

- přítomnost klasických příznaků cukrovky + náhodná glykémie  $\geq 11,1$  mmol/l
- glykémie nalačno  $\geq 7,0$  mmol/l
- glykémie ve 120. minutě oGTT  $\geq 11,1$  mmol/l [12].

Hraniční porucha glukózové homeostázy

Zvýšená (hraniční) glykémie nalačno je charakterizovaná glykemií nalačno 5,6–6,9 mmol/l

Porušená glukózová tolerance se vyznačuje glykemií ve 120. minutě při oGTT 7,8–11,0 mmol/l [12].

Normální hodnoty

Normální glykémie nalačno jsou hodnoty 3,8–5,6 mmol/l. Normální glukózová tolerance znamená glykémii ve 120. min. oGTT  $< 7,8$  mmol/l při normální glykémii nalačno [12].

Náhodná glykémie

Náhodná glykémie vyšší než 11,0 mmol/l v kapilární krvi u symptomatického jedince vede k diagnóze diabetu, kterou je třeba potvrdit nálezem glykémie nalačno vyšší než 6,9 mmol/l. Nejsou-li přítomny příznaky, provede se vyšetření glykémie nalačno za standardních podmínek. Glykémie nalačno opakovaně nižší než 5,6 mmol/l vylučuje diabetes. Naopak glykémie nalačno opakovaně vyšší než 6,9 mmol/l svědčí pro diagnózu diabetu. Glykémie mezi 5,6 a 6,9 mmol/l (tzv. hraniční glykémie nalačno) vyžaduje vyšetření pomocí oGTT [12].

Při oGTT pro diagnózu DM svědčí nález glykémie za 2 hodiny vyšší nebo rovné 11,1 mmol/l. Vyšetření glykémie při diagnostice diabetu je třeba jednou opakovat a vycházet ze dvou stanovení [12].

Tab.1.: Kriteria kompenzace diabetu 2.typu [34]

	Kompenzace		
	Neuspokojivá	Uspokojivá	Výborná
Glykémie nalačno* (mmol/l)	4.0-6.0	6.0-7.0	> 7.0
Glykémie po jídle** (mmol/l)	5.0-7.5	7.5-9.0	>9.0
Glykovaný hemoglobin (%)			
dle IFCC	<4.5	4.5-6.0	> 6.0
dle DCCT (do 31.12.2003)	<6.5	6.5-7.5	> 7.5
Celkový cholesterol (mmol/l)	<4.5	4.5-5.0	> 5.0
HDL-cholesterol (mmol/l)	> 1.1	1.1- 0.9	< 0,9
LDL-cholesterol (mmol/l)	< 2.6	2.6 - 3.0	> 3.0
Triacylglyceroly (mmol/l)	< 1.7	1.7-2.0	> 2.0
Krevní tlak (mm Hg)	< 130/80		>130/80
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
muži	21-25	25-27	> 27
ženy	20-24	24-26	> 26
* Glykémie stanovená v kapilární krvi aspoň po osmihodinovém lačnění			
** Glykémie stanovená v kapilární krvi za 60-120 min po jídle			

### 2.1.5.1. Stanovení C-peptidu

K diferenciální diagnóze mezi 1. a 2. typem diabetu lze využít stanovení C-peptidu jako ukazatele endogenní sekrece inzulínu, pokud vzniknou nejasnosti v klinickém obrazu. Doporučuje se vyšetření za bazálních podmínek nalačno a po stimulaci obvykle standardní snídaní. U diabetiků 1. typu bývá již jeho bazální hodnota snížena někdy až k nule. U diabetiků 2. typu bývá jeho hodnota normální, ale při přítomné inzulínové rezistenci i zvýšená. S progresí diabetu 2. typu však hodnota C-peptidu klesá [12].

C-peptid je část molekuly prohormonu (proinzulínu), která spojuje koncovou N-skupinu A-řetězce inzulínu s koncovou C-skupinou B-řetězce. Proinzulin je syntetizován v  $\beta$ -buňkách Langerhansových ostrůvků jako prekurzor inzulínu. V dozrávajících sekrečních granulích v  $\beta$ -buňkách se účinkem specifických enzymů proinzulin štěpí za vzniku ekvimolárního množství C-peptidu a inzulínu. Protože inzulín je vylučován do portálního oběhu, musí veškerý inzulín, který se objevuje v periferním oběhu, projít játry. Játra vychytávají 50 – 70 % inzulínu, který přichází portální žilou. Množství zachyceného jaterního inzulínu není konstantní, ale mění se

v závislosti na koncentraci inzulínu a glukózy. Metabolismus inzulínu je velmi rychlý, s biologickým poločasem 4 – 10 minut. C-peptid cirkuluje v plazmě s delším poločasem (11 - 33 minut). Játra zachycují téměř konstantní množství C-peptidu (kolem 12 %), proto stanovení C-peptidu v séru nebo plazmě poskytuje mnohem spolehlivější informaci o sekreci beta-buněk než samotný inzulín. Podstatná část C-peptidu se z oběhu prostřednictvím ledvin vylučuje do moči [18].

- Diabetes mellitus, typ 1 je charakterizován značně sníženou sekrecí inzulínu a C-peptidu a necitlivostí nebo sníženou citlivostí na hlavní stimuly, glukózu a glukagon. Ze stanovení hladin C-peptidu po hladovění a po stimulaci lze usoudit na poškození beta-buněk autoimunitním zánětem ostrůvků [18].
- Diabetes mellitus, typ 2 je charakterizován hyperinzulinismem a odolností tkání vůči inzulínu na počátku onemocnění. Po několika letech trvání nemoci však hladiny C-peptidu a inzulínu také poklesnou. Obezita je spojena s výraznou sekrecí inzulínu a C-peptidu, a to jak v případě bazální sekrece, tak při odezvě na stimulaci. Normalizace tělesné váhy je často spojena s normalizací hladiny C-peptidu. Zhoršená tolerance pro glukózu (PGT) je obvykle spojena se slabě zvýšenými hladinami C-peptidu. Při orálním testu tolerance na glukózu lze často pozorovat zpoždění vrcholu křivky C-peptidu. Na druhé straně byly u některých pacientů s PGT nalezeny i snížené hodnoty hladiny C-peptidu [18].
- Insulinom (nesidiom, adenom secernující inzulín) je charakterizován záchvaty hypoglykémie, spojenými s vysokými hladinami inzulínu a C-peptidu nebo pouze nesouladem mezi sérovými hladinami inzulínu nebo C-peptidu a koncentrací glukózy. Adenomy často vykazují přehnanou odezvu na libovolnou stimulaci [18].
- U diabetiků léčených inzulínem sérové hladiny C-peptidu odrážejí sekreční kapacitu beta-buněk [18].

### **2.1.5.2. Stanovení glykovaného hemoglobinu**

HbA<sub>1c</sub> - glykovaný hemoglobin je produkt reakce mezi glukózou a N-terminálním valinem hemoglobinnového řetězce. Stabilní forma, GHbA<sub>1c</sub>, zůstává v krvi po celou dobu jejího života (tj. asi 4 měsíce) i když se hladina glukózy sníží. Vyšetření se používá ke kontrole dlouhodobé kompenzace diabetu, protože glykovaný hemoglobin není ovlivněn krátkodobou dietou [7].

Hodnocení kompenzace:

- Výborná: do 4,5 %
- Uspokojivá: 4,5-6,0 %
- Neuspokojivá: nad 6,0 %

Kontrola terapie:

- Cílová hodnota terapie do 5,0 %
- Změna terapie nad 6,0 %

Referenční meze - zdravá populace: 2,8 - 4,0 % [7].

U diabetu je důležité komplexní zvládnutí hodnot týkajících se nejen glykémie, ale i krevního tlaku, BMI, cholesterolu [7].

## **2.1.6. KLINICKÝ OBRAZ**

Rozvinuté příznaky diabetu zahrnují žízeň, polyurii, polydipsii a s nimi spojenou vystupňovanou únavu. Nechutenství či hmotnostní úbytek nemusí být přítomen. V mnoha případech diabetu 2. typu však typické příznaky zcela chybí. Pacient je asymptomatický a to i při hodnotách glykémie výrazně převyšujících 10 mmol/l. Jindy je podezření na diagnózu diabetu vysloveno při jiné symptomatologii (kožní zánětlivé onemocnění, pruritus, porucha zraku atd.) nebo v rámci jiného onemocnění (ischemická choroba dolních končetin, ischemická choroba srdeční, cévní mozková příhoda atd.). V tomto případě je pak zapotřebí ověřit diagnózu za standardních podmínek. Podrobnosti klinického obrazu jsou uvedeny v příslušných učebnicích [3].

## **2.2. LÉČBA DIABETU**

### **2.2.1. Cíl terapie**

1. Normalizovat glykémii nebo ji aspoň co nejvíce přiblížit k normálním hodnotám
2. Zabránit rozvoji časných i pozdních komplikací
3. Souběžně léčit další přidružená onemocnění a eventuálně jim preventivně předcházet [11].
  - úsilí o co nejlepší metabolickou kompenzaci diabetu (s ohledem na daného pacienta)
  - úsilí o co nejlepší kompenzaci krevního tlaku (důsledná léčba arteriální hypertenze)
  - účinná léčba dyslipidémie



- úsilí o dosažení optimální tělesné hmotnosti (léčba obezity)
- úsilí o realizaci správných režimových návyků (fyzická aktivita)
- zákaz kouření
- pravidelné vyšetřování dolních končetin jako součást jednotného plánu
- pravidelné vyšetřování očního pozadí a albuminurie ve stanovaných intervalech [34].

Hypoglykémie stimuluje adrenergí systém, což způsobuje arytmie nebo autonomní dysfunkce (nebo obojí). Hypoglykémie může mít podstatný negativní klinický účinek, pokud jde o úmrtnost, nemocnost, dodržování léčby a kvalitu života. Nedávno hlášeny klinické pokusy o intenzivní terapii (ACCORD, ADVANCE, VADT) ukázaly, že intenzivní glykemická kontrola byla spojena s 3 - až 4-násobným nárůstem incidence hypoglykémie. Riziko hypoglykémie se zvyšuje s přibývajícím věkem a trváním diabetu. Výskyt hypoglykémie u inzulinem léčených pacientů s diabetem typu 2 je jen 30% z výskytu hypoglykémie u pacientů s diabetem typu 1. U některých pacientů může být riziko hypoglykémie odůvodněním konkrétní volby terapie a přehodnocením terapeutických cílů. Tito pacienti jsou ti, kteří mají diagnostikovaný diabetes více než 15 let, mají pokročilé makrovaskulární onemocnění nebo jiné závažné komorbidity [28].

## 2.2.2. Algoritmus léčby a dispenzarizace diabetu

Nedojde-li během 3 měsíců k dosažení HbA<sub>1c</sub> pod 5% přistoupíme k další alternativě léčby podle některé z šipek. Metformin vynecháme, není-li snášen nebo je-li kontraindikován [12].

Terapii lze rozdělit do 3 skupin dle výšky HbA<sub>1c</sub>.

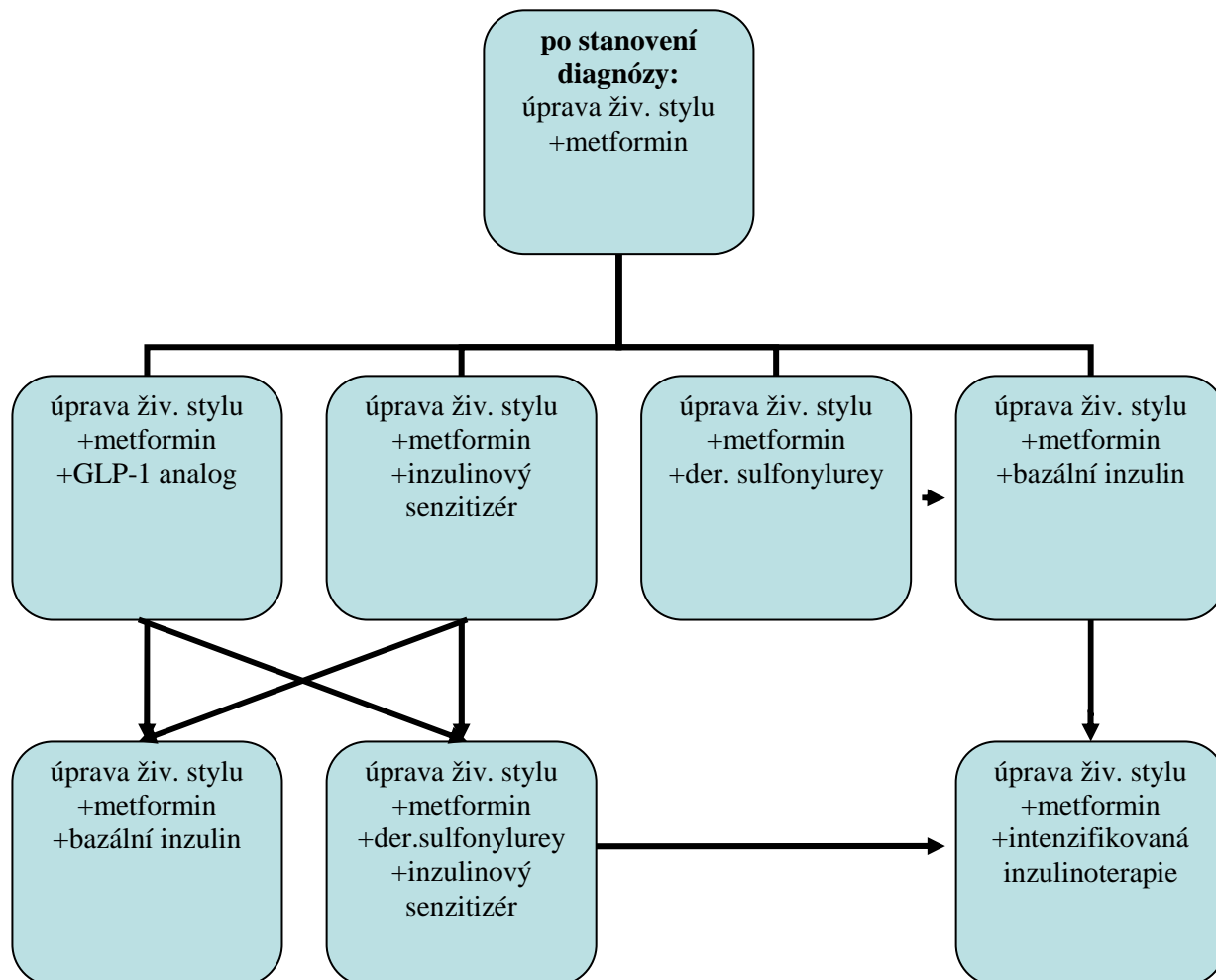
- 6,5-7,5%
- 7,6-9,0%
- více než 9%

V monoterapii se doporučuje metformin, thiazolidindiony, inhibitory alfa-glukozidáz. V duální terapii se používá metformin nebo thiazolidindion (v případě je-li metformin kontraindikován) jako inzulínový senzitizer v kombinaci s inkretinovými mimetiky – der. sulfonylurey, glinidy a inhibitory alfa-glukozidáz. Při výběru kombinace musíme vždy brát v úvahu potenciální nežádoucí účinek jednotlivých látek [28].

Pokud duální léčba selže, když každá komponenta má titraci na maximální účinné hladině, lze přejít na trojkombinaci nebo inzulínovou terapii. Základním kamenem trojkombinace je metformin. Druhou složkou je nejčastěji GLP-1 agonista a exenatid, protože je bezpečný

(stimuluje inzulin v závislosti na hladině glukózy), s téměř úplnou absencí hypoglykémie a hubnutí. Třetí člen kombinace je thiazolidindion, der. sulfonyleurey nebo glinid [28].

Graf 1: Algoritmus léčby DM 2.typu [12].



### 2.2.3. Nefarmakologická léčba

Tvoří základ léčby diabetu 2.typu. Zahrnuje volbu individuálně stanovených dietních opatření a fyzické aktivity (např. 30 min. chůze denně) [11][34].

Energetický obsah stravy je zvolen s přihlédnutím k tělesné hmotnosti, věku a režimu diabetika [34]. Ošetřující lékař stanoví, zda postačuje dieta diabetická (s limitem 175 g, 200 g či 225 g sacharidů), či zda je vhodnější u obézních jedinců dieta redukční s ohledem na stupeň nadváhy [35].

Základní principy diety u diabetika:

- nasycené mastné kyseliny: <10% kalorií
- polynenasycené tuky: <10% kalorií

- sacharidy: použití v potravinách s obsahem rozpustné vlákniny
- jednoduché cukry: nemusí být přísně vyloučeny ze stravy, ale měly by být omezeny
- proteiny: <15% kalorií
- mononenasycené tuky: pouze pro zachování chutnosti a vyvážený příjem kalorií
- celkem kalorií: jak je požadováno pro normální body mass index
- čerstvé ovoce a zelenina: nedílná součást jídla
- jednotlivě příjem: aby odpovídal potřebám, preferenci a kultuře [6].

## 2.2.4. Farmakologická léčba

Nevede-li důsledně prováděná nefarmakologická léčba podle stavu pacienta k výborné kompenzaci (tj. glykémii nalačno nižší než 6,0 mmol/l, glykémii po jídle pod 7,5 mmol/l a HbA<sub>1c</sub> pod 4,5 % dle IFCC, viz Tab.1) zpravidla za 4-6 týdnů nebo ji nelze realizovat, je zapotřebí zahájit léčbu medikamentózní a to vždy s nejmenší dávkou farmaka a při respektování všech kontraindikací léčby. Při léčbě je kladen důraz na postprandiální glykémie, které významně ovlivňují dlouhodobou kompenzaci diabetu, a vedení léčby (volba opatření) vyžaduje tudíž jejich znalost. Zvýšené postprandiální glykemie jsou rizikem rozvoje aterosklerotických komplikací [34].

## 2.3. PERORÁLNÍ ANTIDIABETIKA

Perorální antidiabetika (PAD) mohou upravovat sekreci inzulínu (množství inzulínu i dynamiku sekrece), ale také snižovat jaterní produkci glukózy, či zvyšovat utilizaci glukózy ve svalové a tukové tkáni. Dosud žádné PAD nedokáže vyléčit diabetes mellitus, neumí normalizovat současně i ID i IR, a nejsou ani důkazy, že by podávání PAD dokázalo zastavit přirozený vývoj nemoci [12].

### 2.3.1. Inzulinová sekretagoga

#### 2.3.1.1. Deriváty sulfonylurey

#### 2.3.1.2. Glinidy (tzv. rychlá sekretagoga)

##### Mechanismus účinku

Představují tzv. nesulfonylureová sekretagoga inzulínu. Působí stejným mechanismem jako SU-PAD, ale mají jiná vazebná místa a rychlý nástup účinku, což je dáno rychlým vstřebáváním z trávicího ústrojí. Ovlivňují zejména první fázi sekrece inzulínu, což bývá

nejčasnější porucha v rámci inzulínové deficiencie. Zapadají tak do fyziologické koncepcie terapie [25].

### **Účinek**

Nejvíce tedy zlepšují postprandiální hyperglykémii (proto bývají označovány jako regulátory prandiální sekrece) u nemocných s normální lačnou glykemií, ale lze je použít i při zvýšené glykémii nalačno. Průměrné snížení HbA<sub>1c</sub> je 1 – 2 % [25].

Glinidům se dává přednost před der. sulfonylmočoviny díky větší bezpečnosti [28].

Vhodná se jeví kombinace s depotním inzulinem podávaným na noc [16].

### **Dávkování**

Maximální předností zejména při snaze o redukci hmotnosti je flexibilita dietního režimu: 2 – 4 dávky jídla současně znamenají 2 – 4 dávky léčiva. Glinidy se podávají preprandiálně, repaglinid v dávce 0,5 – 2 mg před hlavním jídlem a nateglinid v dávce 30 – 60 mg před hlavním jídlem [25].

### **Nežádoucí účinky**

Také u těchto léčiv existuje riziko hypoglykemie, výhodou však je, že s vynecháním jídla lze vynechat dávku léku [25].

### **Zástupci**

**Repaglinid** – je téměř stejně účinný jako metformin nebo SU-PAD, snižuje HbA<sub>1c</sub> o 1,5 %.

**Nateglinid** – je méně účinný při snižování HbA<sub>1c</sub>, je používán v monoterapii nebo v kombinované terapii [24].

## **2.3.2. Léčiva ovlivňující inzulínovou rezistenci**

Lékem první volby jsou tedy pro pacienty s převahou IR. Takové nemocné lze rozpoznat laboratorně podle zvýšeného C-peptidu (nalačno i postprandiálně) a nepřímo podle laboratorních výsledků typických pro další projevy metabolického syndromu – např. dyslipidemii, hyperurikemii, hyperkoagulační stav [25].

### **2.3.2.1. Biguanidy**

#### **Mechanismus účinku**

Účinek je extrapancreatický, dosud není podrobněji odhalen. Citlivost na inzulín je výrazněji zlepšována v hepatocytech, kde se projevuje potlačením glukoneogeneze, než ve svalových a tukových buňkách, kde účinek na využití glukózy je menší. Na snížení hyperglykemie se podílí i zpomalené vyprazdňování žaludku a vstřebávání glukózy ve střevě [25].

## **Dávkování**

U obézních diabetiků 2. typu nebo diabetiků s nadváhou (tj. s BMI nad 25 kg/m<sup>2</sup>) je vhodné zahájit monoterapií metforminem v nejnižší dávce podané jednou až dvakrát denně. Chronická udržovací dávka obvykle nepřekračuje 2000 mg denně. Maximální doporučená dávka je 3000 g denně [34]. U metforminu totiž, na rozdíl od SU-PAD, s rostoucí dávkou roste i účinnost [25].

## **Účinek**

Metformin snižuje glykémii nalačno v průměru o 2,5 – 3,5 mmol/l a HbA<sub>1c</sub> v průměru o 1 – 2%. Zlepšením IR vede k poklesu hyperinzulinemie. Kromě snížení glykémie se upravuje i dyslipidemie a poruchy fibrinolýzy. Na rozdíl od SU-PAD je při metforminu možná redukce hmotnosti [25].

Pokud se při monoterapii derivátem sulfonylmočoviny nebo metforminem nedosáhne uspokojivé kompenzace, je vhodné kombinovat tuto základní antidiabetika s různým mechanismem účinku a to opět v co nejnižší dávce [34].

## **Nežádoucí účinky**

Nevýhodou mohou být dyspeptické obtíže (zejména průjem), jejichž výskyt lze omezit podáváním menších dávek a postupnou titrací do snášené dávky. Rizikem je laktátová acidóza, což je extrémně vzácné (méně než 1 případ na 100.000 léčených pacientů), ale potenciálně fatální komplikace [24]. Tomuto riziku lze předcházet důsledným dodržováním kontraindikací. Mezi ně patří zejména oběhové selhávání, respirační nedostatečnost, jaterní a ledvinová nedostatečnost (z obav z ledvinové nedostatečnosti je třeba opatrnosti v podávání metforminu při plánovaných kontrastních rentgenových vyšetřeních, nicméně, nedávné studie naznačují, že metformin je v bezpečí, pokud odhadovaná glomerulární filtrace klesá až <30 ml/min), alkoholismus a metabolická acidóza. Vylučování metforminu ledvinami snižuje cimetidin, naopak jeho vstřebávání v tenkém střevě snižuje současné podávání vlákniny ve vysokých dávkách [25][28].

Metformin také interferuje s vitamínem B<sub>12</sub>, anémie se však vyskytují jen velmi zřídka [24].

## **Zástupci**

**Metformin** je jediným doporučeným léčivem ze skupiny biguanidů, protože má nejmenší riziko laktátové acidózy [25].

### **2.3.2.2. Glitazony (thiazolidindiony)**

#### **Mechanismus účinku**

Jsou účinné zejména ve svalové a tukové tkáni, kde zvyšují utilizaci glukózy, ale méně výrazně také v jaterní tkáni s účinkem na potlačení glukoneogeneze. Působí na nukleární receptory PPAR- $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ), kde způsobují expresi genů kódujících procesy pozitivně ovlivňující citlivost na inzulín, proto jsou také nazývány „inzulinové senzitizery“ [25].

#### **Dávkování**

Rosiglitazon používaný v dávce 4 – 8 mg a pioglitazon podávaný v dávce 15 – 45 mg nejsou v Evropě určeny pro monoterapii, ale pro kombinovanou léčbu s metforminem nebo sekretagogy inzulínu [25].

#### **Účinek**

Jejich účinek se rozvíjí poměrně dlouho (4 – 6 týdnů), proto není možné považovat za jejich selhání nedostatečný účinek v kratším čase, ale je nutné vyčkat [25]. Jejich účinnost po vysazení velmi pomalu klesá. Přednostní je použití u pacientů s jasně prokázanou inzulínovou rezistencí, u pacientů s metabolickým syndromem a s nealkoholickým onemocněním jater [28].

Indikovány jsou jednak v kombinaci se sulfonylmočovinou, kde nelze použít metformin pro jeho nesnášenlivost, jednak v kombinaci s metforminem, kde monoterapie tímto preparátem nedosáhla požadované kompenzace diabetu, přičemž přetrvává neuspokojivá kompenzace (glykémie nalačno vyšší než 7,0 mmol/l, postprandiální glykémie nad 9,0 mmol/l, resp. glykovaný hemoglobin vyšší než 6,0 % dle IFCC) a současně je zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění (arteriální hypertenze, dyslipidémie a zvýšená albuminurie nad 20  $\mu$ mol/min nebo 2,5 g/mol kreatininu) [34].

V monoterapii prokázaly 0,5-1,4 procentního bodu snížení HbA<sub>1C</sub> [24].

#### **Nežádoucí účinky**

Za nevýhodu lze považovat možnou retenci tekutin se vznikem otoků a hemodiluci s poklesem hemoglobinu a hematokritu. Kontraindikací použití glitazonů jsou edémové stavy a závažnější jaterní postižení. Velká pozornost je věnována možnosti použití thiazolidindionů (TZD) u nemocných s chronickým srdečním selháním, kde je lze s opatrností podávat pacientům ve třídě I – II podle NYHA, opatrnosti je však třeba i u nemocných, kteří nemají známky chronického srdečního selhání, ale u kterých je prokázána snížená ejekční frakce levé komory. Opatrnost spočívá v podání malé dávky za monitorace klinických příznaků retence

tekutin. U TZD se velmi pozitivně projevuje zlepšená citlivost na inzulin a tím pokles hyperinzulinemie i zlepšení ostatních klinických projevů a laboratorních ukazatelů inzulinorezistence (krevní tlak, dyslipidemie, koagulační parametry apod.) [25]. Dalším častým nežádoucím účinkem je nárůst tělesné hmotnosti [24].

#### **Zástupci**

**Rosiglitazon** – příznivý vliv na aterogenní lipidový profil

**Pioglitazon** – neutrální vliv na aterogenní lipidový profil [24].

### **2.3.2.3. Inhibitory alfa-glukozidáz**

#### **Mechanismus účinku**

Inhibují střevní enzymy, které štěpí disacharidy a oligosacharidy a ovlivňují (tj. zpomalují) rychlost vstřebávání sacharidů po jídle, z toho vyplývá jejich vliv na postprandiální glykémii [25].

#### **Dávkování**

Inhibitory alfa-glukozidáz snižují postprandiální glykémii v průměru o 1,5 – 2 mmol/l, výjimečně více, HbA<sub>1c</sub> klesá o 0,5 – 2 %. Akarbosa se podává v dávce 50 – 100 mg 3x denně preprandiálně, při vynechání jídla se vynechává i dávka [25].

#### **Účinek**

Může se použít ke zlepšení kompenzace u jedinců s vysokým postprandiálním vzestupem glykémie, případně v kombinaci s jiným antidiabetikem a to v dávce do 200 mg denně [34].

#### **Nežádoucí účinky**

Nevýhodou jsou průvodní dyspeptické obtíže – nadýmání, průjem při zvýšeném příjmu sacharidů (nedodržování diety). Souvisí to se skutečností, že pokud se sacharidy nevstřebají při průchodu tenkým střevem, postoupí do tlustého střeva, kde převáží kvasné procesy. Obtíže vymizí při zlepšení dodržování diety, což je považováno za výchovný účinek léčby. Terapie je kontraindikovaná při onemocnění trávicího ústrojí [25].

#### **Zástupci**

**Akarbóza**

**Voglibóza**

**Miglitol**

### **2.3.3. Léky s komplexním účinkem na metabolismus cukrů a inzulínu – inkretiny**

Již v 60. letech 20. století bylo publikováno zjištění, že perorální podání glukózy vede k vyšší sekreci inzulínu v pankreatu, než podání parenterální. Později se ukázalo, že příčinou jsou tzv. inkretiny, hormony produkované ve střevě jako odpověď na perorální příjem glukózy. Významnými inkretiny jsou glukagon-like peptid-1 (GLP-1) a glukózo-dependentní inzulínotropní polypeptid (GIP). Mají řadu společných účinků, např. snižují glykémii, zvyšují sekreci inzulínu, zvyšují citlivost a přežívání  $\beta$ -buněk, inhibují vychytávání inzulínu játry. I svým extrahepatickým působením snižují glykémii. GLP-1 navíc potlačuje sekreci glukagonu, zpomaluje vyprazdňování žaludku, podporuje pocit sytosti a snižuje hmotnost [14].

V klinice však nemohlo být využito tohoto příznivého účinku na metabolismus diabetika, protože aktivita GLP-1 trvá v organismu jen dvě až tři minuty. Jeho účinnost je přerušena dipeptidylpeptidázou 4. Aktivní formy GLP-1 – GLP1(7-37) a GLP-1(7-36) amid – jsou za normálních okolností degradovány do 2–3 minut po svém uvolnění v neaktivní variantu GLP-1. Především tento fakt způsobený rychlou proteolytickou degradací a inaktivací všudypřítomným enzymem DPP-IV a renální eliminací vedl k vývoji dvou skupin léčiv [30].

#### **2.3.3.1. Inkretinová mimetika (analogá GLP-1)**

##### **Mechanismus účinku**

Exenatid je syntetická verze exendinu 4, který byl objeven v krvi a izolován ze slin ještěrky *Heloderma suspectum* (Gila monster) jako odpověď na potravu [30]. Jde o peptid se 39 aminokyselinami, který je vylučován ledvinami, bez ovlivnění při mírném stupni snížení ledvinných funkcí. Jeho farmakologické vlastnosti jsou obdobné jako u lidského GLP [26].

##### **Dávkování**

Aplikuje se subkutánně v základní dávce od 5 do 10  $\mu$ g 2x denně s dobrým efektem u pacientů s diabetem 2. typu. Aplikuje se pomocí předplněného pera. Významně ovlivňuje postprandiální glykémii aplikován před jídly, pokud je aplikován po jídle, není efekt tak dobrý [30].

##### **Účinek**

Exendin 4 je významně potentnější ve svém účinku než GLP-1 právě v důsledku rezistence k inaktivaci enzymu DPP-IV, a tím má i protražovanější fyziologické působení (18–41 minut). Zvláště příznivý je konzistentní pokles hmotnosti, který se pohybuje od 2 do 4 kg během půlroční léčby [30].



### **Nežádoucí účinky**

Mezi nejčastějšími nežádoucími účinky bývají uváděny projevy gastrointestinálního dyskomfortu, které jsou závislé na dávce a často spontánně v průběhu terapie mizí [30].

### **Zástupci**

**Exenatid** - jeho použití je indikováno v kombinaci s metforminem a sulfonylureou u diabetiků 2. typu, u nichž režimová opatření a uvedená léková kombinace nevedla k žádoucímu poklesu HbA<sub>1C</sub>. Nově byla vyvinuta i forma exenatidu s postupným uvolňováním pro podávání 1krát týdně [14].

**Liraglutid** - podává se jedenkrát denně subkutánně. Zvyšuje sekreční schopnost  $\beta$ -buněk pankreatu a tím zvyšuje sekreci inzulínu, což umožňuje snížení glykémie a HbA<sub>1C</sub>. Liraglutid snižuje tělesnou hmotnost jednak díky tomu, že zpomaluje vyprazdňování žaludku, a navíc zvýšeným pocitem sytosti a snížením příjmu potravy. Je pravděpodobné, že svým ochranným působením na  $\beta$ -buňky (antiapoptotický efekt) může zpomalovat progresi diabetu 2. typu [14].

## **2.3.3.2. Inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-IV) – gliptiny**

### **Mechanismus účinku**

Inhibice DPP-IV je druhá, velmi účinná cesta využití endogenních inkretinů (GLP-1, GIP) v terapii DM2. Dosáhne se tím prodloužení biologického poločasu cestou inhibice jejich degradace a tím dochází ke snížení glykémie zprostředkované zvýšením sekrece inzulínu (také však tím, že snižují koncentraci glukagonu). Plnohodnotný účinek je však vázán na přítomnost dostatečné sekrece vlastního GLP-1 [30].

### **Dávkování**

Velkou výhodou je perorální podání [14].

### **Účinek**

Nejvýznamnějším efektem gliptinů je zvýšení citlivosti  $\beta$ -buněk ostrůvků, obnovení první fáze inzulínové sekrece, nezvyšují hmotnost a jsou dobře tolerovány. DPP-IV snižují postprandiální exkurze glykémii. Ochranná funkce gliptinů na regeneraci ostrůvkových  $\beta$ -buněk byla prokázána experimentálně na zvířatech a zlepšení funkce  $\beta$ -buněk je popisováno i v humánních studiích [30].

### **Zástupci**

**Sitagliptin** - je indikován pro pacienty s DM2, a to ke zlepšení kontroly glykémie v kombinaci s metforminem v případech, kdy úprava stravy a cvičení při současném užívání samotného metforminu nezajistí dostatečnou úpravu glykémie. Dále ke zlepšení kontroly

glykemie v kombinaci s derivátem sulfonylurey v případech, kdy úprava stravy a cvičení při současném užívání maximální tolerované dávky samotného derivátu sulfonylurey nezajistí dostatečnou úpravu glykemie a kdy je metformin nevhodný z důvodu kontraindikací nebo nesnášenlivosti. Další indikací je zlepšení kontroly glykemie v kombinaci s derivátem sulfonylurey a metforminem v případech, kdy úprava stravy a cvičení při dvojkombinační terapii těmito léčivými látkami nezajistí dostatečnou kontrolu glykemie. Pro podání sitagliptinu jsou též indikováni pacienti s diabetes mellitus 2. typu, u kterých je vhodné použití agonisty PPAR- $\gamma$  (thiazolidindionu), je přípravek indikován v kombinaci s agonistou PPAR- $\gamma$  v případech, kdy úprava stravy a cvičení při současném užívání agonisty PPAR- $\gamma$  nezajistí dostatečnou kontrolu glykemie. Sitagliptin se podává jedenkrát denně perorálně [14].

**Vildagliptin** - je indikován k léčbě diabetes mellitus 2. typu jako dvojkombinační perorální léčba v kombinaci s metforminem u pacientů s nedostatečně kontrolovanou glykemií při užívání maximální tolerované dávky metforminu v monoterapii, dále v kombinaci s derivátem sulfonylurey u pacientů s nedostatečně kontrolovanou glykemií při užívání maximální tolerované dávky derivátu sulfonylurey, u kterých je metformin nevhodný z důvodu kontraindikace nebo nesnášenlivosti, a také v kombinaci s thiazolidindionem u pacientů s nedostatečně kontrolovanou glykemií, u kterých je vhodné užívání thiazolidindionu. Vildagliptin se podává perorálně 1-2krát denně [14].

## 2.3.4. Další léčiva v léčbě

### 2.3.4.1. Inzulin

V případě, že léčba perorálním antidiabetikem nevede k uspokojivým výsledkům nebo je kontraindikována, je třeba zahájit léčbu inzulinem. Její zahájení, určení formy a zvolení druhu preparátu má provádět diabetolog. Také zde platí doporučení volby co nejnižší účinné dávky inzulinu. Dává se přednost krátce působícím inzulinům (včetně analogů) podaným před hlavními jídly [34].

### 2.3.4.2. Antiobezitika

Antiobezitika se používají u obézních diabetiků s BMI nad 35 kg/m<sup>2</sup> se současnou arteriální hypertenzí, hyperlipoproteinémií nebo ISCHS (orlistat, u sibutraminu posoudit kontraindikace). Po 3 měsících léčby je zhodnocena účinnost, jejímž kritériem je pokles aspoň o 0,5 % HbA<sub>1c</sub>. Není-li léčba účinná se zřetelem k hmotnosti pacienta či kompenzaci diabetu, je další použití antiobezitika zastaveno [34].

Jako perspektivní antiobezitikum se jeví ribonabant, což je antagonist kanabinodních receptorů, snižuje hmotnost, omezuje kouření a snižuje hladinu lipidů [17].

#### **2.3.4.3. Kys. acetylsalicylová**

Dále se doporučuje podávání 100 mg kyseliny acetylsalicylové v primární prevenci u diabetiků s dalšími riziky a v rámci sekundární prevence. U starších nebo polymorbidních jedinců je nezbytné respektovat kontraindikace perorálních antidiabetik s obzvláštní důsledností. Nezbytnou součástí úspěšné léčby diabetu 2. typu je edukace nemocných s upevňováním návyků nefarmakologické léčby. Edukace diabetika je předmětem samostatného standardu. [34]

#### **2.3.4.4. Kmenové buňky**

Diabetologie se zcela jistě dotknou experimenty s kmenovými a embryonálními buňkami. Tyto experimenty určitou naději pro diabetiky představují. Zatím jsou prováděny jen klasické transplantace pankreatu a zkoušeno je podávání jen zralých buněk ostrůvků. Klasicky se uváděl výskyt pouze v beta-buňkách pankreatu a v buňkách thymu, překvapivý je však průkaz, že molekuly inzulinu jsou tvořeny prakticky ve všech buňkách těla [13].

## **2.4. DERIVÁTY SULFONYLUREY (SU-PAD)**

### **2.4.1. Historie**

Dnes jsou SU-PAD vnímána již jako osvědčená rutinně používaná léčiva, kontinuálně ale probíhá výzkum jejich efektů a vývoj nových látek. SU-PAD obsahují skupinu sulfonylurey a jsou odvozena od sulfonamidů. Jejich hypoglykemický účinek byl náhodně objeven v roce 1942, když byl v léčbě tyfu použit glyprothiazol. Další úpravy molekuly zvýšily jejich hypoglykemickou aktivitu a snížily toxicitu. V roce 1956 tak byly do klinické praxe uvedeni první zástupci tzv. první generace SU-PAD - karbutamid a tolbutamid. O několik let později byla novými zásahy do molekuly syntetizována SU-PAD druhé generace [37].

U nás byly používány chlorpropamid a tolbutamid, SU-PAD první generace, a glibenklamid jako zástupce druhé generace. Po stažení chlorpropamidu z trhu pro závažné nežádoucí účinky na konci sedmdesátých let dvacátého století se mohli diabetologové rozhodovat pouze mezi poměrně málo účinným tolbutamidem a dodnes nejpotentnějším glibenklamidem. Až v polovině osmdesátých let minulého století se u nás objevil nejprve gliclazid, který byl jako úzkoprofilový lék doporučen pouze diabetikům s retinopatií, a krátce potom rovněž pro

omezenou skupinu diabetiků glikvidon a glipizid. Teprve začátek devadesátých let umožnil volné individuální použití SU-PAD. Koncem devadesátých let minulého století obohatil jejich škálu nový derivát glimepirid. Dnes je k dispozici řada přípravků včetně fixních kombinací SU-PAD s metforminem. Gliclazid je dostupný i v tabletách s řízeným uvolňováním, tedy s rovnoměrným účinkem (gliclazid MR). Od SU-PAD byla odvozena krátkodobá inzulinová sekretagoga glinidy a jsou vyvíjena i další inzulinová sekretagoga, například antagonisté  $\alpha_2$ -adrenergických receptorů [37].

## 2.4.2. Mechanismus účinku

SU-PAD mají schopnost ovlivnit draslíkové kanály v buněčné membráně. Draslíkové kanály, jejichž činnost je závislá na množství adenosintrifosfátu (ATP) v buňce, se nacházejí i v  $\beta$ -buňkách pankreatu. V bazálním stavu jsou otevřeny a zajišťují polarizaci membrány  $\beta$ -buňky. Vápníkové kanály, jejichž činnost je závislá na napětí membrány, jsou naopak uzavřeny [37]. To má za následek přiblížení sekrečních granul k povrchu  $\beta$ -buňky a uvolnění v nich uloženého, tedy již preformovaného inzulinu do oběhu. Z toho vyplývá, že nedochází k tvorbě inzulinu de novo. Tato léčba nemůže být účinná u diabetika 1. typu, kde jsou autoimunitním procesem  $\beta$ -buňky destruovány. Selhává však i u diabetika 2. typu, který je velmi špatně kompenzován, protože při déletrvající hyperglykémii chybí inzulin v sekrečních granulech – tak lze vysvětlit tzv. primární selhání SU-PAD. Sekundární selhání SU-PAD bývá vysvětlováno prohlubující se ID v průběhu přirozeného vývoje onemocnění. Vzhledem k tomu, že dávka SU-PAD ovlivňuje počet receptorů pro sulfonylurey na povrchu  $\beta$ -buněk (tzv. down regulace – rostoucí dávka snižuje počet receptorů), může se při vysoké dávce léčiva z této skupiny účinek paradoxně snižovat [25].

Metabolismus glukózy a živin zvyšuje tvorbu ATP. Na úrovni Krebsova cyklu jsou to aminokyseliny a na úrovni acetylkoenzymu A mastné kyseliny. Zvýšený poměr ATP a adenosindifosfátu (ADP) způsobí uzavření draslíkových kanálů, tím stoupne množství draslíku v membráně a způsobí její depolarizaci. Vápníkový kanál závislý na napětí membrány se otevře a dovolí vstup vápníkových iontů do buňky. V cytosolu tedy stoupne koncentrace vápníku, což způsobí vyprázdnění inzulinu z endoplazmatického retikula, tedy z vnitřních buněčných rezerv. K němu dochází exocytózou ze sekrečních granulí v  $\beta$ -buňkách. Pohyb sekrečních granulí k membráně je zprostředkován mikrotubuly a mikrofilamenty, které jsou aktivovány přímo nebo zvýšením koncentrace vápníkových iontů v buňce. Tímto způsobem je aktivována i adenylátcykláza a fosfolipáza C. SU-PAD a produkty metabolismu

živin ovlivňují stejné draslíkové kanály, jejichž činnost je závislá na ATP, ale odlišným mechanismem. SU-PAD se váží na specifické receptory v membráně  $\beta$ -buňky, které jsou spojeny s draslíkovými kanály, a svou vazbou způsobí jejich uzavření. Zdá se, že důvodem necitlivosti  $\beta$ -buněk ke glukóze je také porucha jejího metabolismu. Estery kyseliny jantarové stimulují biosyntézu proinzulinu i inzulinu, zatímco estery jiných intermediárních metabolitů Krebsova cyklu na syntézu inzulinu nepůsobí. Tyto nálezy mohou pomoci zjistit defektní místa v metabolismu glukózy a umožnit vývoj sekretagog, účinkujících cíleně na konkrétní poruchu. Draslíkové kanály jsou přítomny i v jiných tkáních. Byly prokázány ve vysoké hustotě v srdečních, hladkých a příčně pruhovaných svalových buňkách a v některých mozkových neuronech. Jsou složeny ze dvou odlišných součástí - z podjednotky, která tvoří pór (Kir 6.2) a z receptoru pro sulfonylureu (SUR), které se spojují do jednoho heteromerního komplexu v poměru 4 : 4. Draslíkové kanály v různých tkáních obsahují různé typy podjednotky SUR. SUR1 je přítomen v  $\beta$ -buňkách, SUR2A v buňkách myokardu a SUR2B v hladké svalovině. V poslední době se řada experimentálních prací zabývá vazbou SU-PAD na extrapankreatické draslíkové kanály. Afinita SU-PAD v experimentech na zvířecích  $\beta$ -buňkách a na buňkách srdečního a hladkého svalu byla nízká k podjednotce Kir 6.2, ale vysoká k podjednotce SUR a její intenzita se lišila u jednotlivých zástupců. Gliclazid a tolbutamid inhibují selektivně kanály se SUR1 (tedy v  $\beta$ -buňce), glibenklamid a glimepirid blokují všechny tři typy SUR stejnou intenzitou. Inhibice proudů SUR gliclazidem a tolbutamidem je reverzibilní. Inhibice proudů Kir 6.2/SUR2A i Kir 6.2/SUR2B glibenklamidem a glimepiridem je rovněž reverzibilní, u Kir 6.2/SUR1 je po dobu 15 minut ireverzibilní [37].

Účinek SU-PAD na IR je sekundární, a to cestou eliminace hyperglykemie. Jedná se o léky první volby pro nemocné, u nichž převažuje ID, tedy je zachovaná sekrece, která však je nedostačující. Laboratorně je takový nemocný charakterizován koncentrací C-peptidu, která je nalačno normální, popřípadě i zvýšená, ale postprandiálně se již náležitě (fyziologicky 3- až 4násobek hodnoty nalačno) nezvyšuje. S trváním diabetes mellitus může později klesat i koncentrace C-peptidu nalačno [25].

### 2.4.3. Účinek

Žádoucím očekávaným účinkem SU-PAD je pokles lačné glykemie průměrně o 2 – 3 mmol/l, postprandiální glykemie o 3 – 5 mmol/l a HbA<sub>1c</sub> o 1 – 2 % [25].

Používají se jako monoterapie u pacientů s HbA<sub>1c</sub> pod 6,5%. Mnohdy mohou být účinnější než metformin, mají krátkou účinnost a jejich užívání je spojeno s rizikem hypoglykémie a přibývání na váze [28][24].

Antiagregační účinek SU-PAD nebyl dosud plně objasněn. Zdá se, že zatímco glimepid a glibenklamid inhibují metabolismus kyseliny arachidonové, gliclazid má spíše přímý inhibiční efekt na agregaci destiček. Významnější antiagregační efekt in vitro byl dále popsán u gliquidonu, potvrzen u glibenklamidu, gliclazidu, nejsilnější byl u glimepiridu. Ve starší práci byl popsán antiagregační a také scavengerový efekt u 30 diabetiků s retinopatií [37].

Antiaterogenní efekt byl nověji popsán u králíků, pravděpodobně v důsledku inhibice oxidace LDL částic. Jak prokázalo také ultrazvukové měření stěny karotické arterie u diabetiků 2. typu po třech letech sledování, zpomalila se při léčbě gliclazidem progresse aterosklerózy. Tento antiaterogenní efekt gliclazidu je vysvětlován jeho scavengerovým efektem, příznivým ovlivněním endoteliální funkce a snížením aktivity destiček. Předpokládá se, že antioxidační vlastnosti gliclazidu přispívají ke snížení rizika infarktu myokardu a snížení mortality u pacientů léčených gliclazidem [37].

#### **2.4.4. Dávkování**

SU-PAD podáváme v jedné, eventuálně dvou dávkách denně, optimálně 15 – 30 minut před jídlem. Důvodem k rozdělení dávky jsou nejčastěji pocity hladu, popřípadě skutečné epizody hypoglykémie v době maximálního účinku léku [25]. V praxi musíme přihlížet také k řadě dalších faktorů, a proto je někdy nutný i větší počet denních dávek (například u slabě účinného gliquidonu). V dlouhodobé léčbě je důležité nepřekračovat střední dávkování. Studie ukázaly, že vysoké dávky mohou zhoršit kompenzaci glykemií a zvýšit frekvenci protrahovaných hypoglykemií [34].

- Studie zhodnocující vztah dávky SU-PAD a reakce. I přes řadu jiných se ukazuje, že SU-PAD by měla být předepisována při nižších dávkách, jejich doporučené dávkování zůstávají beze změny. Kromě toho studie prokázaly, že vysoké dávky mohou mít za následek zhoršení kompenzace diabetu a zvýšení četnosti vleklých hypoglykemických epizod. S ohledem na kontroverzní vztah dávky a reakce se doporučuje, aby se dávka titrovala dle glykemických parametrů glukózy v krvi a glykovaného hemoglobinu [27].

Při zahájení léčby u neobézních jedinců se doporučují spíše krátce působící preparáty (glipizid, gliclazid) v nejnižší dávce a při nepostačující kompenzaci po několika týdnech je

možno zvýšit na průměrnou dávku (obvykle na dvoj- až trojnásobek) denně. Při chronické monoterapii se nedoporučuje překračovat střední dávky perorálního antidiabetika. Při glykemiích nad 15 mmol/l nelze očekávat významnější efekt této skupiny léků a další zvyšování dávek není tudíž vhodné [34].

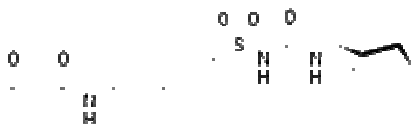
## 2.4.5. Farmakokinetika

SU-PAD jsou slabé kyseliny s malým distribučním objemem (10–15 l). V plazmě se z 90 % váží na albumin, jsou metabolizovány v játrech a vylučovány ledvinami nebo stolicí. Odlišnosti ve farmakokinetice jsou důležité při výběru léčiva u konkrétních pacientů. Plazmatické hladiny většiny krátce účinkujících SU-PAD klesnou před snídaní na nízké hodnoty. Z tohoto důvodu je považováno za optimální podání léčiva ráno 30 minut před snídaní a další dávky pak s jídlem. Absorpci SU-PAD ve střevě negativně ovlivňuje hyperglykémie a zpomalená motilita. Optimální je synchronizování maximální sekrece inzulínu vyvolané SU-PAD s maximálním vzestupem glykémie po jídle. Všechna SU-PAD jsou úplně metabolizována v játrech. Metabolity glibenklamidu a glimepiridu jsou zčásti slabě aktivní. Většina SU-PAD se vylučuje ledvinami, a proto je u pacientů s renální insuficiencí zvýšené riziko hypoglykémie. Pouze gliquidon se vylučuje takřka úplně (z 95 %) žlučí do stolice [37].

## 2.4.6. Zástupci

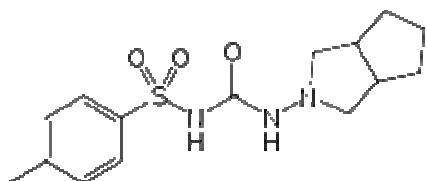
V sulfonylureové skupině PAD můžeme volit z pěti různých molekul (glibenclamid, glipizid, gliclazid, gliquidon a glimepirid).

### 2.4.6.1. Glibenklamid



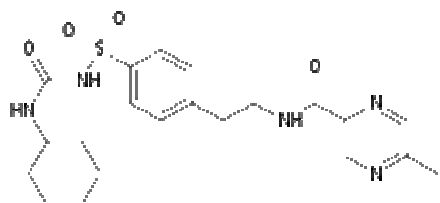
Glibenklamid je nejstarším a z pohledu hypoglykemizující síly nejsilnějším derivátem ze skupiny SU-PAD 2. generace [28]. Rychlost absorpce glibenklamidu kolísá a je individuální. Jeho účinnost může být vyšší, jestliže je podán před jídlem [37]. Má nejdelší biologický poločas eliminace, takže nejvýznamněji ovlivňuje i inzulínemii nalačno. Je spojen s největším rizikem hypoglykémie. U nás se nejčastěji používá v dávce 5 – 10 mg nebo v mikronizované formě v dávce 3,5 – 7 mg [28].

#### 2.4.6.2. Gliclazid



Gliclazid je střednědobě působící derivát sulfonylurey, převážně je vylučován žlučí a ledvinami [28]. Absorpce gliclazidu je pomalejší u starších osob [37]. Je velmi dobře snášen a je spojen s menším rizikem hypoglykémie, používá se zejména u diabetiků 2. typu s rizikem či známkami kardiovaskulárního postižení. Navíc má i jistý antiagregační účinek. Používá se nejčastěji v dávce 80 – 160 mg/den (výjimečně 240 mg) a je k dispozici také ve formě s řízeným uvolňováním účinné látky pro podávání 1x denně v dávce 30 – 60 mg [34][28].

#### 2.4.6.3. Glipizid



Glipizid je střednědobě působící derivát sulfonylurey, má však rychlejší nástup účinku s maximem za 2 – 3 hodiny po podání – je tedy optimální u nemocných, u nichž je hlavním problémem významný vzestup glykémie postprandiálně. Podává se v dávce 5 – 10 mg denně [28]. Absorpce glipizidu je rychlá. Je-li podán před snídaní, je vstřebávání ještě rychlejší, účinek je vyšší a stimuluje časově uvolnění inzulínu k jídlu [37].

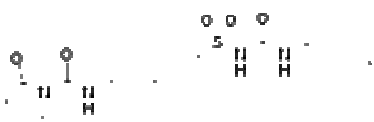
#### 2.4.6.4. Gliquidon



Gliquidon je SU-PAD s dlouhým biologickým poločasem eliminace při silné vazbě na bílkoviny plazmy [28]. U gliquidonu je biologická dostupnost 60%, není známo, zda je jeho účinnost vyšší, pokud se užívá před jídlem nebo s jídlem [37]. Je eliminován převážně žlučí, což umožňuje jeho využití i u nemocných s porušenou funkcí ledvin (koncentrace kreatininu v séru obvykle do 150  $\mu\text{mol/l}$ ). Je používán nejčastěji v dávce 30 – 90 mg/den [28][34].



### 2.4.6.5. Glimepirid



Glimepirid je nejnovější léčivo ze skupiny derivátů sulfonylurey. Má hypoglykemizující účinek srovnatelný s glibenklamidem, ale působí fyziologičtěji – méně ovlivňuje lačnou inzulinemii. Proto je také při jeho podávání menší riziko hypoglykemie [28]. U glimepiridu nebyl pozorován rozdíl v účinku při podání 30 minut před jídlem nebo bezprostředně před jídlem [37]. K dispozici jsou studie s menším nárůstem hmotnosti ve srovnání s některými jinými SU-PAD. Také u glimepiridu je uváděn antiagregační účinek. Nejčastěji se podává jednou denně 1 – 6 mg, eliminace převážně žlučí umožňuje použití do určitého stupně ledvinové nedostatečnosti [37].

### 2.4.7. Účinnost v monoterapii

SU-PAD jsou v současnosti vnímána jako účinná levná léčiva snižující hyperglykémii, s určitým rizikem hypoglykemie a vzestupu hmotnosti a ne zcela jasným vlivem na kardiovaskulární systém. Úspěch léčby SU-PAD je dán do značné míry tím, jak dobře jsme si vědomi jejich možností a indikací a zda pečlivě zvažujeme rizika této léčby (Tab.2). Doba, po kterou můžeme tato léčiva s úspěchem použít, je dána také tím, jak úspěšně bráníme jejich léčebnému selhání [37].

Tab.2: Indikace a kontraindikace perorálních antidiabetik ze skupiny derivátů sulfonylurey [20]

Pacienti indikovaní k léčbě perorálními antidiabetika ze skupiny der. sulfonylurey	Kontraindikace použití perorálních antidiabetik ze skupiny der. sulfonylurey
diabetes 2.typu s dostatečnou reziduální sekrecí inzulínu	diabetes 1. typu
začátek hyperglykémie po 30. roce života	těhotenství
hyperglykémie trvá méně než 5 let	velký chirurgický výkon
s normální hmotností nebo obezitou	těžká infekce, stres, trauma
dodržování dietního režimu	anamnéza těžkých nežádoucích reakcí na der. sulfonylurey
	predispozice k těžké hypoglykémii (závažné onemocnění jater nebo ledvin)

- Prospektivní studie ve Velké Británii (UKPDS) zaměřující se na míru selhání léčby u 1305 pacientů léčených glibenklamidem a chlorpropamidem (průměrný věk 53 let,

průměrná glykémie nalačno 9,1 mmol/l, BMI 26,8 kg/m<sup>2</sup>). Po šesti letech došlo k selhání terapie u 48% pacientů léčených glibenklamidem a 40% pacientů léčených chlorpropamidem. Vyšší míra selhání byla nalezena u pacientů s vyšší koncentrací glukózy, mladšího věku, pacientů s nižšími rezervami  $\beta$ -buněk a ve skupině glibenklamidu [23].

- Prospektivní multicentrická dvojitě zaslepená randomizovaná studie (ADOPT) hodnotící účinky monoterapie rosiglitazonu, metforminu a glyburidu. Do studie bylo zahrnuto 4360 pacientů, kteří byli sledováni 4 roky. Studie zaznamenala kumulativní selhání terapie u 34% pacientů užívajících glyburid (21% u metforminu, 15% u rosiglitazonu). Ve srovnání s rosiglitazonem se zvýšilo riziko selhání při léčbě glibenklamidem o 64 %, progrese zvyšování glykovaného hemoglobinu a riziko hypoglykemií byly při léčbě glibenklamidem největší. Efekt na zlepšení funkce  $\beta$ -buněk je nejvyšší při léčbě glibenklamidem, je však u všech tří antidiabetik pouze přechodný, po pěti letech se funkce  $\beta$ -buněk vrací k původnímu stavu [10]. Již dlouho je známo, že zvyšování středních dávek SU-PAD glykémii dále nesníží. Praktickou aplikací výsledků studie je včasná kombinace jednotlivých skupin perorálních antidiabetik, nikoli dlouhodobá léčba maximálními dávkami, a přidání dalšího perorálního antidiabetika až po delší době špatné kompenzace (tedy vyšší hladiny glykovaného hemoglobinu) [37].

## **2.4.8. Účinnost v kombinaci s jinými PAD**

### **2.4.8.1. Kombinace s metforminem**

Metformin a SU-PAD mají aditivní účinek na snižování glykémie. Metformin zlepšuje hlavně lačné glykémie a snižuje inzulínovou rezistenci, SU-PAD stimuluje sekreci inzulínu a snižují hlavně postprandiální glykémii. Metformin tlumí zvyšování hmotnosti, které provází léčbu SU-PAD, ale výskyt hypoglykémie se při kombináční léčbě ve srovnání s monoterapií metforminem může zvýšit [37].

- Randomizovaná multicentrická dvojitě zaslepená studie srovnávající účinek kombinace glimepiridu a metforminu s účinkem monoterapie jednotlivými látkami. Do studie bylo zařazeno 372 pacientů. Přídavek glimepiridu k metforminu u pacientů nedostatečně kompenzovaných metforminem samotným vyústil v lepší kontroly glykémie ve srovnání s glimepiridem a metforminem samotným [9].

### 2.4.8.2. Kombinace s thiazolidindiony

V poslední době je publikována řada prací upozorňujících na výhody včasného podávání kombinace SU-PAD a thiazolidindionů, která využívá odlišných mechanismů účinku SU-PAD – stimulační účinek na  $\beta$ -buňku, thiazolidindiony – inzulín-senzitizující účinek [37].

- Strategie přidání rosiglitazonu v kombinaci s glimepiridem byly hodnoceny daty ze dvou randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studií. Data poukazují na signifikantní snížení glykémie nalačno a snížení hladiny glykovaného hemoglobinu (o 0,63–1,17 %) léčbou kombinací glimepiridu a rosiglitazonu, i příznivý efekt na inzulínovou senzitivitu, funkci  $\beta$ -buněk a markery kardiovaskulárního rizika [29].
- Další studie (review) kombinace glimepiridu a pioglitazonu potvrzuje zlepšení kompenzace glykemií i neglykemických efektů, snášelnost a vliv na cévy [5].

### 2.4.9. Fixní kombinace

Polypragmazií lze v některých případech předejít použitím fixní kombinace. Při podávání fixní kombinace glibenklamidu a metforminu je vrchol koncentrace glibenklamidu v krvi časnější (za 1–3 hod.) oproti léčbě glibenklamidem v monoterapii (za 4–8 hod.) a závisí na požitém jídle. To je způsobeno vysokým podílem malých částic glibenklamidu v kombinované tabletě. Pacienti by měli léčbu zahajovat nejnižšími dávkami (1,25 mg glibenklamidu/250 mg metforminu), případně 2,5 mg glibenklamidu/400 mg nebo 500 mg metforminu. Jestliže koncentrace glykovaného hemoglobinu dosahuje více než 7 % (dle DCCT), popřípadě více než 5 % (dle IFCC), je obvykle doporučeno stejnou dávku podat dvakrát denně. Při hodnotách glykovaného hemoglobinu vyšších než 6 % by se mělo začít s podáváním jedné silnější tablety ráno, dále titrovat dávku na dvakrát denně jednu tabletu (ráno a večer) a postupovat podobně až do maximální denní dávky 10 mg glibenklamidu/2000 mg metforminu, rozdělené do dvou denních dávek. Nedoporučuje se zahajovat léčbu silnějším dávkováním (5 mg/500 mg) kvůli riziku hypoglykémie. Jestliže pacient již užívá maximální dávku metforminu nebo glibenklamidu, pak je vhodné zahájit kombinovanou terapii dávkou nižší. Například pacient s nedostatečnou kompenzací 2000 mg metforminu by mohl zahájit léčbu kombinací 2,5 mg/500 mg dvakrát denně. Maximální doporučená dávka je 10 mg/2000 mg, při kombinací léčbě je povolena dávka 20 mg/2000 mg [37].

## 2.4.10. Přímé srovnání jednotlivých perorálních antidiabetik ze skupiny derivátů sulfonylurey

- Randomizovaná dvojitě zaslepená evropská studie (GUIDE) srovnává účinek gliclazidu a glimepiridu. Studie zahrnuje 845 diabetiků 2. typu léčených 27 týdnů gliclazidem s řízeným uvolňováním (30–120 mg denně) a obvyklými dávkami (1–6 mg denně) glimepiridu v monoterapii nebo v kombinaci s jejich současnou léčbou (metforminem nebo inhibítorem  $\alpha$ -glukozidázy). Účinnost byla posuzována podle HbA<sub>1c</sub>. HbA<sub>1c</sub> se snížil podobně v obou skupinách z 8,4% na 7,2% u léčby gliclazidem MR a z 8,2% na 7,2% u léčby glimepiridem. Přibližně 50% pacientů dosáhnul hladiny HbA<sub>1c</sub> nižší než 7%, a 25% méně než 6,5%. Ukazuje se, že léčba gliclazidem s řízeným uvolňováním je přinejmenším stejně účinná jako léčba glimepiridem, buď jako monoterapie nebo v kombinaci. Bezpečnost gliclazidu byla výrazně lepší, což dokládá, přibližně o 50% méně hypoglykemických příhod ve srovnání s glimepiridem [32].

## 2.4.11. Nežádoucí účinky

Nežádoucí může být vzestup hmotnosti (nárůst hmotnosti o 2kg po zahájení léčby je běžný), riziko hypoglykémie (prolongovaná či život ohrožující hypoglykémie je mnohem častější u starších pacientů), již uvedené primární selhání (při glykemii nalačno > 15mmol/l), popřípadě sekundární selhání. Je třeba počítat i s interakcemi s některými léčivými [25][24].

S obecnými nežádoucími účinky léčby používanými SU-PAD se setkáváme jen zřídka ( $\leq 3\%$  léčených diabetiků). Projeví se zpravidla do dvou měsíců po zahájení terapie. Patří mezi ně kožní projevy (purpura, fotosenzitivita, pruritus, erythema nodosum, exfoliativní dermatitida), gastrointestinální nesnášenlivost (nauzea, zvracení), poruchy krvetvorby (agranulocytóza, trombocytopenie, dřeňová aplazie), granulomatózní hepatitida, cholestáza, retence vody nebo vazomotorické projevy (tachykardie, bolesti hlavy). Jak již bylo uvedeno, pacienti mají sklon přibývat na hmotnosti, protože SU-PAD podporují vylučování inzulínu. Neplatí to však u novějších léčiv, při podávání glimepiridu bylo naopak pozorováno snížení hmotnosti. To jistě souvisí se správnou strategií léčby, s compliance pacienta i s mechanismem účinku moderních SU-PAD, u kterých je velmi nízké riziko hypoglykémie [37].

### 2.4.11.1. Ovlivnění hmotnosti

Zvyšování hmotnosti je nejen v léčbě diabetu nežádoucí efekt. Nepochybně souvisí s jasnou vazbou zvýšeného rizika klinických abnormalit, sdružovaných dnes pod pojem metabolický syndrom, a s klinickou manifestací důsledků metabolického syndromu, aterosklerózy a dalších onemocnění (například nádory, deprese) [37].

SU-PAD jsou považována za léčiva s rizikem zvyšování hmotnosti. Obezita, především viscerálního typu, je jedním z diagnostických kritérií metabolického syndromu. I v nových doporučeních pro léčbu diabetu 2. typu jsou v souvislosti s výběrem antidiabetika do kombinace s metforminem popsána SU-PAD jako levná potentní léčiva, snižující koncentraci glykovaného hemoglobinu v průměru o 1,5 %, ale s nevýhodou zvyšování hmotnosti a rizika hypoglykémie [9].

- Ve studii UKPDS byl nejvyšší vzestup hmotnosti popsán při podávání inzulínu (4 kg), dále při podávání chlorpropamidu (2,6 kg) a glibenklamidu (1,7 kg). U moderních SU-PAD (glimepirid, glipizid, gliclazid) je však riziko i výskyt hypoglykémie a tedy přírůstku hmotnosti malý. Přibývání na váze byla výrazně vyšší u léčby intenzivní (průměr 2,9 kg) než ve skupině konvenčně léčených pacientů [8].
- Dvojitě zaslepená studie porovnávající léčbu 3700 diabetiků 2. typu pioglitazonem, metforminem nebo gliclazidem. Byla srovnávána snášenlivost a bezpečnostní profily. Pouze 6% pacientů bylo vyřazeno pro výskyt nežádoucích účinků. U pioglitazonu se jednalo o otoky, u metforminu o GIT obtíže a u gliclazidu o hypoglykémii. Vliv na kardiovaskulární systém byl u všech léčiv srovnatelný. U pioglitazonu a gliclazidu došlo ke zvyšování hmotnosti, zatímco u metforminu se hmotnost snížila. Výsledky ukazují, že všechny 3 léčivé látky jsou bezpečné, liší se pouze snášenlivostí. Každá léčba tedy poskytuje alternativu v léčbě diabetu 2. typu [1].
- Multicentrická retrospektivní studie srovnávající vliv na tělesnou hmotnost u 520 pacientů léčených 12 měsíců glimepiridem a glibenklamidem v běžné klinické praxi. Průměrný pokles hmotnosti a snížení BMI od výchozí hodnoty do endpointu studie byly vyšší u glimepiridu než u glibenklamidu. Obě léčby byly spojeny s poklesem celkového cholesterolu a nízkou hustotou lipoproteinů v séru. Počáteční léčba diabetu 2. typu s glimepiridem byla spojena s významně větším poklesem tělesné hmotnosti a BMI než léčba glibenklamidem, a zároveň poskytovala odpovídající kompenzaci diabetu [22].

### **2.4.11.2. Riziko hypoglykémie**

Hypoglykémie je nejzávažnějším nežádoucím účinkem a může se objevit kdykoli v průběhu léčby. Není sice častá, je však prolongovanější a v důsledcích nebezpečnější než hypoglykémie po podávání inzulínu. Nejvyšší riziko hypoglykémie provází léčbu glibenklamidem, jehož absorpce i vylučování jsou pomalé a jehož některé metabolity jsou slabě aktivní. Souvislost účinku léčiva a hypoglykémie je v menší míře dokladována u glipizidu, ještě méně u gliclazidu a nejméně u tolbutamidu. Hypoglykémie se vyskytuje častěji na začátku léčby, zejména podáváme-li vysoké dávky. I to je důvod k doporučeným nízkým počátečním dávkám. Pravděpodobnost hypoglykémie stoupá s vyšším věkem, dále ji zvyšuje menší příjem potravy, porucha funkce ledvin a jater a kardiovaskulární onemocnění. Starší polymorbidní pacienti užívají také často další léčiva, která mohou hypoglykemizující účinek zvyšovat (např. nesteroidní antirevmatika, fibráty, allopurinol,  $\beta$ -blokátory). Největší pozornost, pokud jde o možný výskyt hypoglykémie, vyžaduje tedy léčba glibenklamidem, zejména u pacientů s poškozením renálních funkcí nebo u starších diabetiků [37].

- Retrospektivní dvojité zaslepená studie hodnotící hypoglykemické účinky maximálních dávek SU-PAD podávaných u 52 starších pacientů (s průměrem ve věku 65,1let) jednou denně na lačno (po 23 hodinách lačnění). U těchto pacientů byl půst dobře tolerován. Starší věk by neměl být považován za kontraindikaci k medikaci SU-PAD. Stimulace sekrece adrenalinu při normální nebo zvýšené plazmatické hladině glukózy se zdá být primárním mechanismem ochrany proti hypoglykemii [2]. Rovněž klinická praxe potvrzuje, že riziko hypoglykémie spojené s novějšími deriváty (glimepirid, gliclazid) je nízké [37].

### **2.4.11.3. Kardiovaskulární riziko**

Účinky SU-PAD na kardiovaskulární systém nejsou stále zcela vyjasněny. SU-PAD blokují draslíkové kanály, účinky v myokardu se u jednotlivých zástupců liší. Glimepirid a gliclazid mají například k draslíkovým kanálům v myokardu slabší vazbu než glibenklamid. Z experimentů vyplývá, že by SU-PAD mohly zhoršovat ischemické a reperfuční poškození myokardu. Na druhou stranu ale existují experimentální práce, které prokazují snížení výskytu ischemické fibrilace komor. Klinický význam tento účinek však pravděpodobně nemá, jak dokládají výsledky velkých klinických studií [37].

- Randomizovaná kontrolovaná studie 3867 pacientů s nově diagnostikovaným diabetem 2. typu, kteří byli léčeni intenzivní metodou - der. sulfonylurey (chlorpropamid, glibenclamid, glipizid), inzulínem nebo konvenční metodou -

dieteticky. 10 let byl sledován vliv na mikrovaskulární a makrovaskulární komplikace. Intenzivní terapie buď sulfonylureou nebo inzulinem podstatně snižuje riziko mikrovaskulárních komplikací, ale ne makrovaskulárních onemocněním, u pacientů s diabetem 2. typu [8].

- Studie, které se účastnilo 443 jednotek intenzivní péče monitorující infarkt myokardu ve Francii. V tomto celostátním registru odrážejícím praxi, bylo zjištěno, že používání derivátů sulfonylurey u diabetiků není spojeno se zvýšenou úmrtností [4].
- Multicentrická randomizovaná dvojité zaslepená studie vyhodnocující závislost účinků léčby snižování krevního tlaku kombinací perindoprilu s indapamidem a intenzivní kontroly glykémie u DM2. Hodnotila 11 140 pacientů po dobu 4,3 let. Účinky rutinního snižování krevního tlaku a intenzivní kontroly glykémie byly nezávislé na sobě [38].

## 2.4.12. Interakce

Řada běžně používaných léčiv může zvýšit účinek SU-PAD, a tím i riziko hypoglykémie, nebo naopak zhoršit kompenzaci glykemií (Tab.3). Alkohol a kyselina acetylsalicylová mohou způsobit těžkou protražovanou hypoglykémii,  $\beta$ -blokátory interferují jak s rozpoznáním, tak i s kontraregulací hypoglykémie. Antikoagulancia jsou kompetitivní inhibitory metabolismu SU-PAD a při společném podávání by měly být redukovány dávky obou léčiv. Riziko klinicky významných interakcí je však při léčbě současnými SU-PAD relativně nízké [37].

- vorikonazol (triazolové antimykotikum), který je metabolizován cytochromem P450 (CYP2C9 inhibitor) díky svým farmakokinetickým vlastnostem a schopnosti genetického polymorfismu CYP2C9 enzymů interaguje s glimepiridem a vede k prodloužení až trvalé hypoglykémii po dobu 48 hodin [31].
- Exenatid v kombinaci s deriváty sulfonylurey může u diabetiků 2.typu vyvolat častější hypoglykémie (díky účinkům na draselné kanály beta buněk) [21].

Tab.3: Lékové interakce s perorálními antidiabetiky der. sulfonylurey (SU-PAD) [20]

<b>Lékové interakce s perorálními antidiabetika der. sulfonylurey (SU-PAD)</b>	
<b>zvýšení rizika hypoglykémie</b>	<b>zhoršení kompenzace glykemií</b>
léčiva vytěsňující SU-PAD z vazebných míst (kys.acetylsalicylová, trimetoprim, fibráty)	léčiva zvyšující metabolismus SU-PAD (barbituráty, rifampicin)
kompetitivní inhibitory metabolismu SU-PAD (alkohol, H <sub>2</sub> -blokátory, antikoagulantia)	antagonisté SU-PAD (β-blokátory)
inhibitory vylučování SU-PAD močí (probenecid, allopurinol)	inhibitory sekrece nebo účinku inzulínu (thiazidová a kličková diuretika, β-blokátory, kortikoidy, estrogeny, fenytoin)
současné použití látek s hypoglykemizujícím účinkem (alkohol, kys. acetylsalicylová)	



### **3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST**

### **3.1. METODIKA ZÍSKÁNÍ DAT**

Celkový soubor je soubor pacientů léčených diabetology ve zdravotnickém zařízení s názvem Dům zdraví Havířov. Vybíraly jsme chorobopisy pacientů s diagnózou diabetu závislého na inzulinu, diabetu nezávislého na inzulinu, s komplikacemi i bez nich.

Pro zjednodušení jsme zpracovávaly pouze období od roku 1998 do roku 2010. Nejprve jsme stručně zhodnotily tento celkový soubor (věk, pohlaví, BMI, diagnóza a léčba), zjistily léčbu a nadále pracovaly pouze se základním souborem, který byl vyčleněn právě dle terapie.

V základním souboru jsme pak pracovaly s pacienty, kteří se v průběhu léčby setkali s deriváty sulfonylurey a sledovaly účinnost léčby, důvody ke změně, konkrétní změny v léčbě a vztahy obecných demografických faktorů k jednotlivým léčivým látkám.

## **4. VÝSLEDKY**

## 4.1. CELKOVÝ SOUBOR

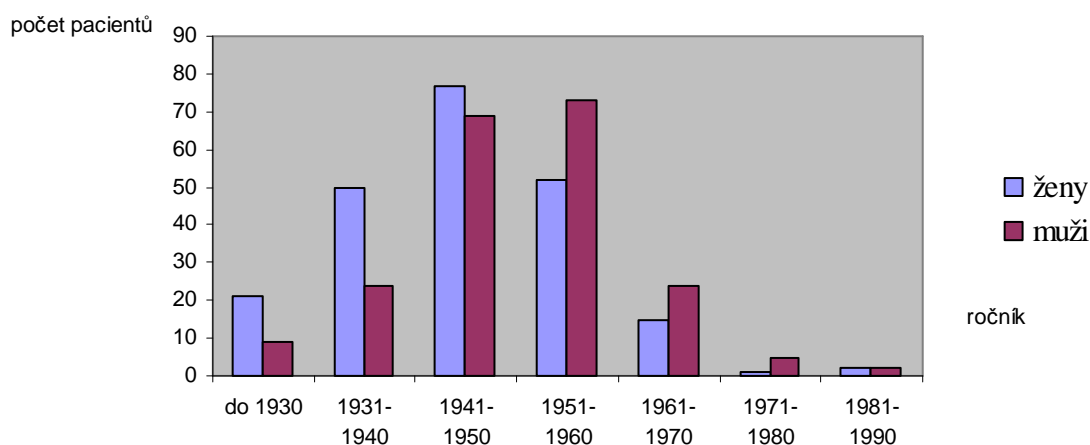
### 4.1.1. Obecný popis celkového souboru

Celkem jsme prohlédly a zpracovaly záznamy 425 pacientů léčených s diagnózou diabetes mellitus. Jednalo se o pacienty s diabetem závislým na inzulinu, nezávislým na inzulinu s komplikacemi i bez nich léčených v Domě zdraví Havířov, Karvinská 5/1518, 736 01 Havířov-město.

#### 4.1.1.1. Prevalence

V tomto celkovém souboru bylo 219 žen a 206 mužů v různém věku (ročník 1920 – 1989). Průměrný věk pacientů v celkovém souboru byl 45let  $\pm$  11,26. Z grafu (Graf 2) je patrné typické Gaussovo rozložení jednotlivých věkových kategorií. Nejvíce pacientů je ročník 1941 – 1960.

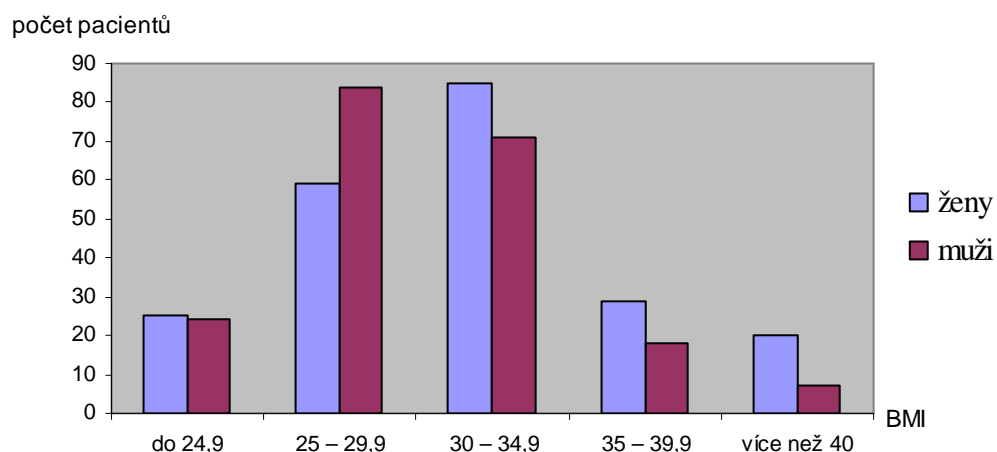
Graf 2: Věkové rozložení pacientů celkového souboru. Je patrné Gaussovo rozložení jednotlivých věkových kategorií.



#### 4.1.1.2. Hmotnost (BMI) pacientů

Pro objektivnější zpracování hmotnosti jako ukazatele, jsme sledovali BMI (Body Mass Index). Průměrné BMI bylo 30,8  $\pm$  5,27, šlo tedy hlavně o obézní pacienty či pacienty s nadváhou. Z grafu (Graf 3) je opět patrné Gaussovo rozložení BMI pacientů. Převládají pacienti s nadváhou, velké procento pacientů trpí dokonce obezitou.

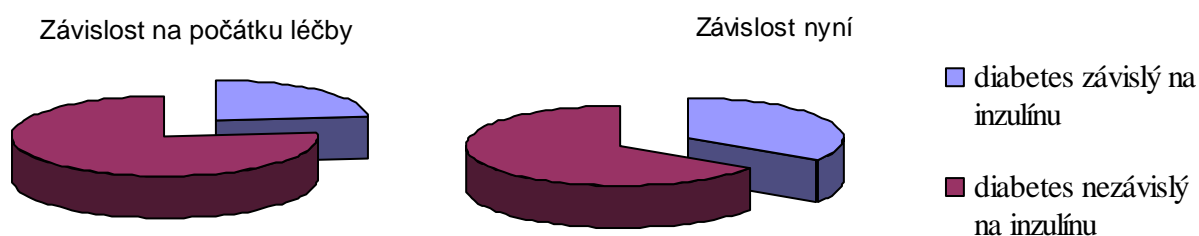
Graf 3: Rozložení BMI pacientů celkového souboru



#### 4.1.1.3. Závislost na inzulinu

Při sledování závislosti diabetu na inzulinu musíme hodnotit situaci ze dvou hledisek. Nejprve závislost na inzulinu na počátku léčby a poté závislost na inzulinu na konci léčby.

Graf 4: Hodnocení diagnózy na počátku léčby a nyní. V průběhu léčby přibývá počet diabetiků závislých na inzulinu.



#### 4.1.2. Počáteční léčba

Pacienti byli léčeni širokou škálou antidiabetik, ať už perorálních či inzulinem. Počáteční léčba byla velmi různorodá (Graf 4), nejedná se však o léčbu, která se nasazuje v první linii, ale léčbu, která byla námi zaznamenána jako prvotní. Nevylučujeme předchozí léčbu jinými antidiabetiky.

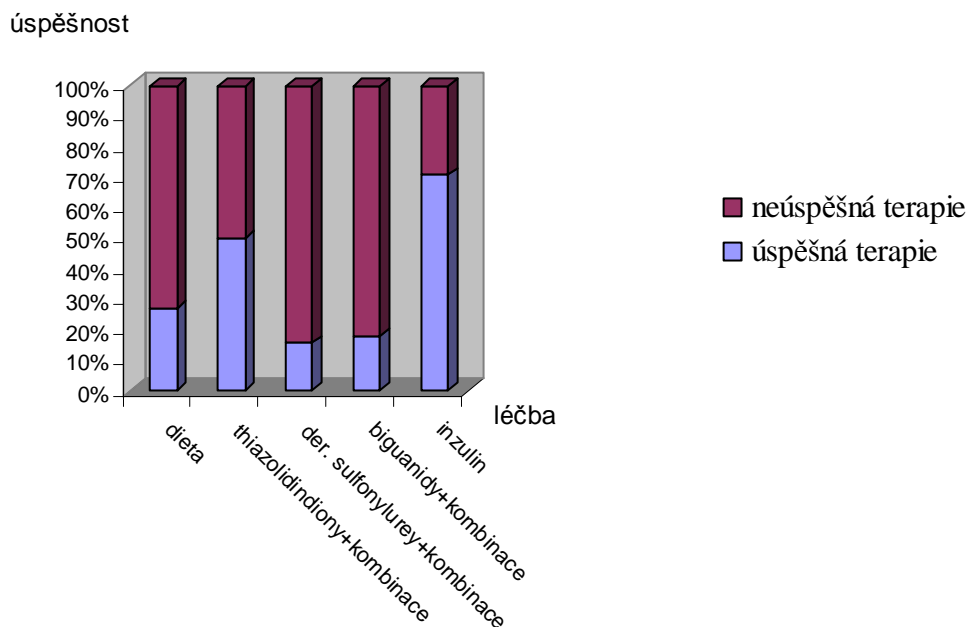
Tab.4: Variabilita v preskripci u počáteční léčby diabetiků celkového souboru (425 pacientů)

počáteční léčba	počet pacientů
dieta	63
deriváty. sulfonylurey	106
kombinace s der. sulfonylurey	35
biguanidy	107
kombinace s biguanidy	34
kombinace s thiazolidindiony	2
inzulin	111
kombinace s inzulinou	2

### 4.1.3. Úspěšnost počáteční léčby

Ačkoli byla počáteční léčba hodně variabilní, byla u 131 pacientů úspěšná. To znamená, že došlo k plné kompenzaci a nemusely se už nadále dělat žádné změny v preskripci. Úspěšnost na počátku léčby v celkovém souboru je tedy 30,8%. Největší úspěšnost měla terapie inzulinem (u 80 pacientů), což je pochopitelné vzhledem k jedinečnosti terapeutických možností u pacientů s diabetem závislým na inzulinu. Relativně velkou úspěšnost měla i samotná dietní opatření (u 17 pacientů). Necelou šestiprocentní úspěšnost jsme zaznamenali u kombinací s der. sulfonylurey a biguanidy.

Graf 5: Procentuální zhodnocení úspěšnosti terapie v celkovém souboru pacientů



## 4.2. ZÁKLADNÍ SOUBOR

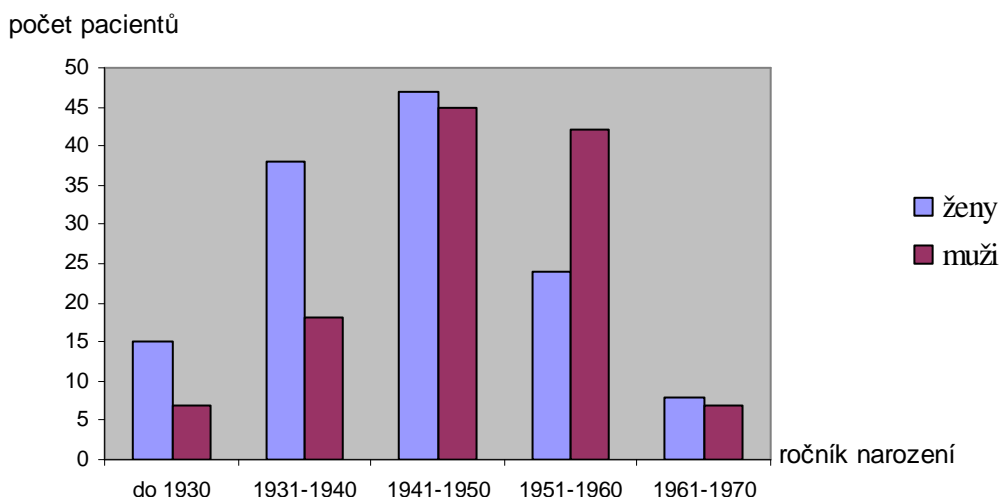
### 4.2.1. Obecný popis

Základní soubor zahrnuje 251 pacientů, kteří se ve sledovaném období setkali s deriváty sulfonylurey a jejich kombinacemi.

#### 4.2.1.1. Prevalence

Je zastoupeno 119 mužů a 132 žen. Věkové rozložení jednotlivých pohlaví je znázorněno v grafu níže (Graf 6). Průměrný věk celého souboru je  $64,8 \text{ let} \pm 9,94$ . Z grafu je však patrné, že průměrný věk žen je nižší než průměrný věk mužů, stejně jako u celkového souboru, lze vyčíst i klasické Gaussovo rozložení jednotlivých věkových kategorií jak u mužů tak u žen. V základním souboru je nejvíce žen ročník 1931 – 1950 a mužů ročník narození 1941 – 1960.

Graf 6: Věkové rozložení pacientů základního souboru zahrnuto do intervalů po desetiletích.



Je patrné, že v souboru je více starších žen a mladších mužů.

#### 4.2.1.2. Hmotnost (BMI) pacientů

Stejně jako u celkového souboru jsme i v základním souboru sledovali hmotnost pacientů. Opět jsem se zaměřila na objektivnější ukazatel – BMI - Body mass index, který se vypočte tak, že se hmotnost vyjádřena v kilogramech dělí druhou mocninou výšky, která je vyjádřena v metrech. Kategorie BMI, jak je definovala Světová zdravotnická organizace -WHO IOTF (World Health Organization International Obesity Taskforce) [39].

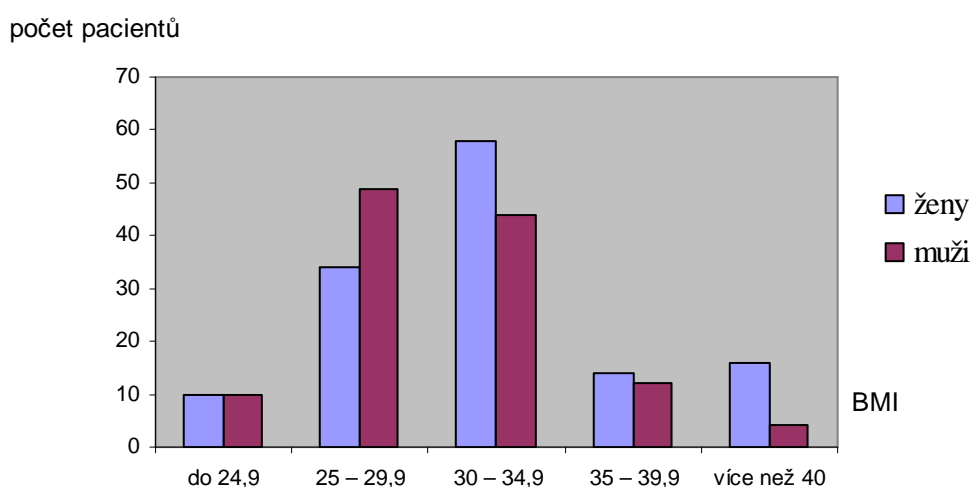
- 18,5 – 24,9 normální váha – zdravotní rizika jsou minimální
- 25 – 29,9 nadváha - nízká až lehce zvýšená zdravotní rizika
- 30 – 34,9 obezita 1.stupně – vysoká zdravotní rizika
- 35 – 39,9 obezita 2. stupně – vysoká zdravotní rizika
- více než 40 obezita 3. stupně - velmi vysoká zdravotní rizika [39]

Tab.5: Rozdělení pacientů základního souboru do kategorií dle BMI. Uvádíme kategorie BMI dle definice WHO a rozdělení mužů a žen do jednotlivých kategorií.

BMI	Počet pacientů	
	ženy	muži
do 24,9	10	10
25 – 29,9	34	49
30 – 34,9	58	44
35 – 39,9	14	12
více než 40	16	4

Průměrné BMI v základním souboru bylo  $31,5 \pm 5,05$ . Jednalo se tedy opět hlavně o obézní pacienty a pacienty s nadváhou.

Graf 7: Grafické znázornění rozdělení pacientů základního souboru do kategorií dle BMI.



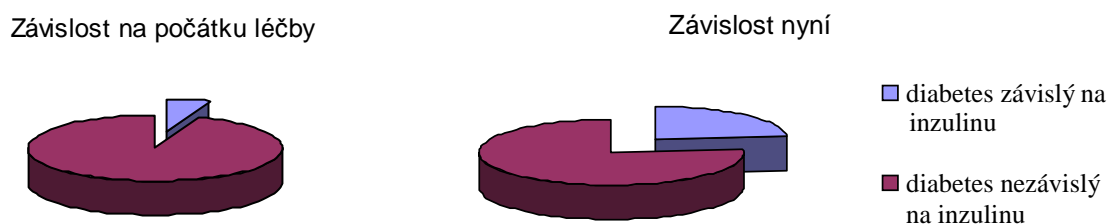
Pouze 20 pacientů z 251 pacientů léčených perorálními antidiabetiky mělo normální váhu. Zbylých 231 pacientů mělo nadváhu či dokonce obezitu.

#### 4.2.1.3. Závislost na inzulinu

Opět je třeba hodnotit závislost na inzulinu na počátku léčby a nyní. Na počátku léčby bylo 15 pacientů s diagnózou diabetu nezávislého na inzulinu. Nyní se změnila diagnóza na 45 pacientů, kteří jsou na inzulinu závislí.



Graf 8: Hodnocení diagnózy na počátku léčby a nyní.



V průběhu léčby přibyl počet diabetiků závislých na inzulinu. Z původních necelých 6% pacientů na téměř 18% diabetiků s diabetem závislým na inzulinu.

## 4.2.2. Počáteční léčba

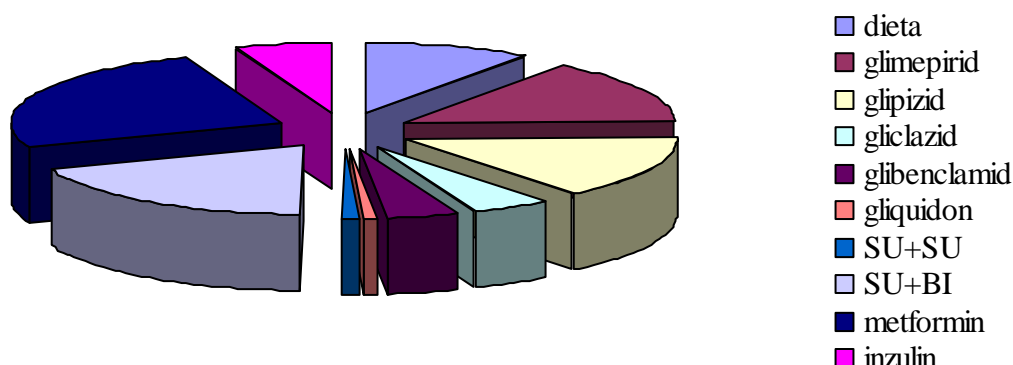
Do základního souboru jsou zahrnuti nejen pacienti, u kterých byla perorální antidiabetika ze skupiny der. sulfonylurey indikována na počátku léčby, ale veškerí pacienti, kteří se s der. sulfonylurey v průběhu léčby setkali. Počáteční léčba je léčba v době, kdy jsme ji začali sledovat, nikoli reálná léčba ve chvíli, kdy byl diabetes diagnostikován.

Část pacientů (27 pacientů) byla léčena dieteticky, metforminem (67 pacientů), der. sulfonylurey (105 pacientů), jejich kombinacemi (3 pacienti) či kombinacemi s metforminem (51 pacientů). Zvláštní skupinu tvoří pacienti, kteří na počátku léčby užívali inzulin (16 pacientů). Jsou to většinou pacienti, kterým byl inzulin indikován v rámci hospitalizace či pacienti, kteří odmítali inzulinovou terapii a později byli převedeni na perorální antidiabetika.

Tab.6: Variabilita v preskripci počáteční léčby diabetiků základního souboru

Počáteční léčba	Počet pacientů
dieta	27
glimepirid	39
glipizid	40
gliclazid	13
glibenclamid	11
gliquidon	2
SU+SU	3
SU+BI	51
metformin	67
inzulin	16

Graf 9: Počáteční léčba pacientů ze základního souboru (SU je derivát sulfonylurey a BI biguanid.)



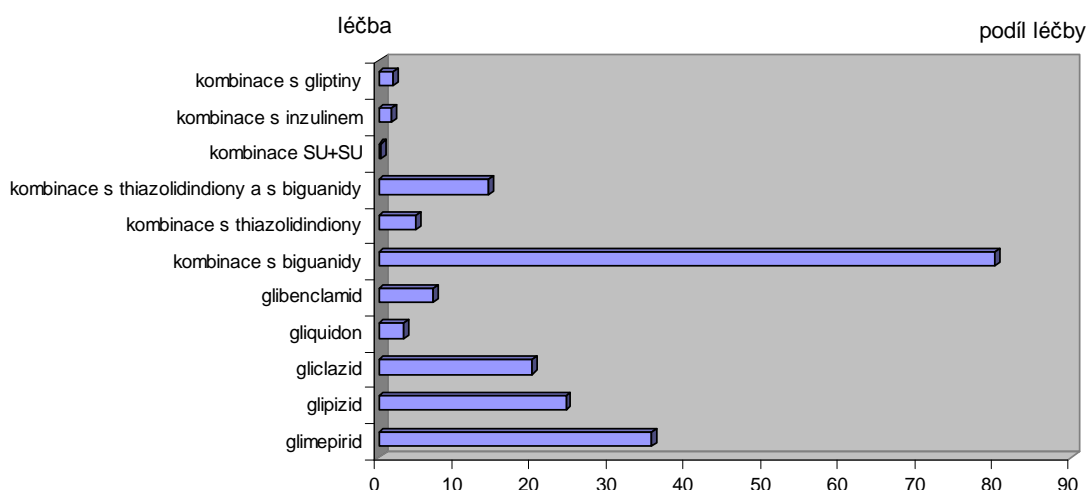
Z grafu je patrné rovnoměrné rozložení užívání jednotlivých léčivých látek a kombinací léčivých látek. Výsek pacientů léčených pouze dietními opatřeními není úplně vypovídající, neboť většina pacientů byla odeslána na specializované pracoviště až ve chvíli, kdy dietní opatření nestačila a bylo nutno nasadit farmakologickou léčbu. V průběhu léčby byl kladen velký důraz na dietní opatření, což se v našem sledování nezobrazuje.

Vzhledem k doporučovaným postupům pro léčbu diabetu bych očekávala větší podíl pacientů léčených biguanidy. Pravděpodobně je v námi sledovaném základním souboru velké množství pacientů, u kterých jsou biguanidy kontraindikovány či byli léčeni před rokem 1998. I pacienti léčení inzulinem zkoušeli terapii perorálními antidiabetiky.

### 4.2.3. Zkušenosti s léčbou der. sulfonylurey

V průběhu léčby se s der. sulfonylurey setkali všichni pacienti ze základního souboru. Popisu jednotlivých skupin se věnujeme níže. Z grafu (Graf 10) lze vyčíst, že nejvíce zkušeností mají pacienti s kombinací der. sulfonylurey s biguanidy, dále s glimepiridem.

Graf 10: Procentuální zastoupení užívání jednotlivých léčivých látek a jejich kombinací

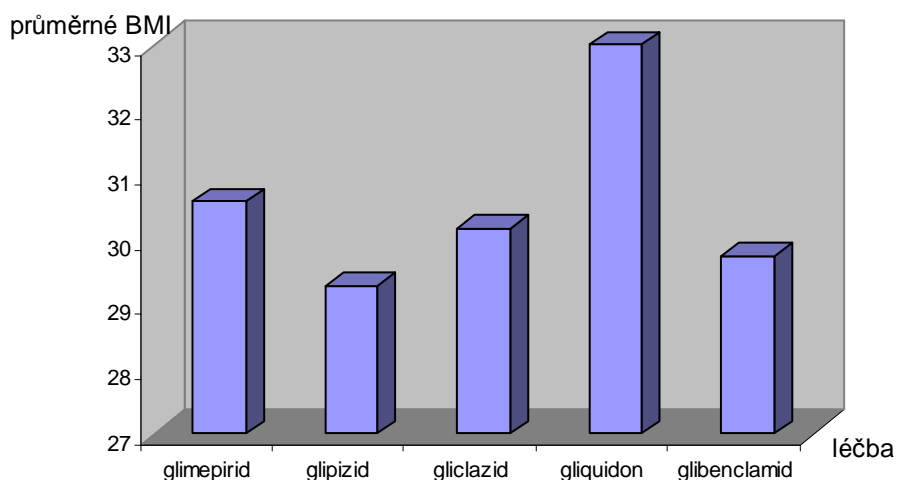


## 4.2.4 Vztahy mezi obecnými faktory a léčbou

### 4.2.4.1. Vztah BMI a léčby

Porovnání průměrné hodnoty BMI u pacientů léčených jednotlivými léčivými látkami nám přináší zajímavé výsledky, ze kterých se dá posuzovat a předpokládat potenciál jednotlivých látek ke zvyšování hmotnosti. Za předpokladu, že léčivá látka je nasazena dle aktuální hmotnosti pacienta se dá usuzovat, že nejmenší potenciál ke zvyšování hmotnosti má gliquidon, další v pořadí je glimepirid, dále gliclazid, glibenclamid a poslední v řadě glipizid.

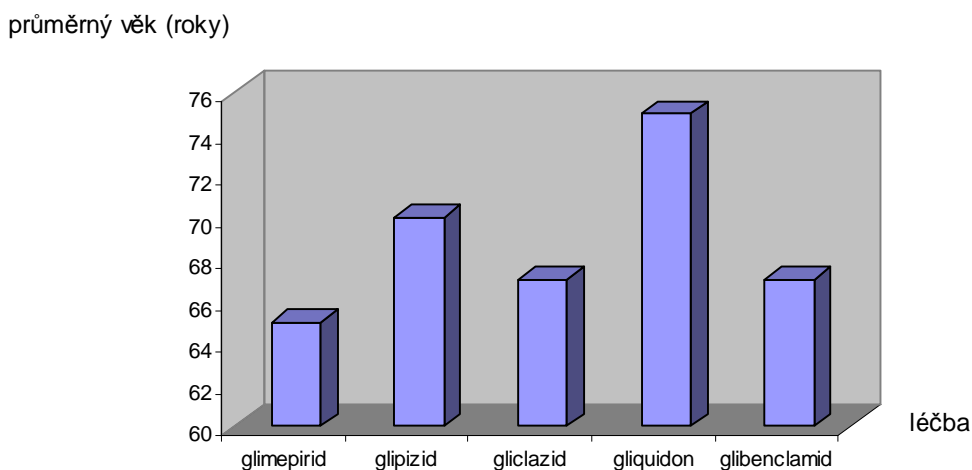
Graf 11: Vztah průměrného BMI a léčby deriváty sulfonylurey. Z grafu lze usuzovat na potenciál látky ke zvyšování tělesné hmotnosti.



#### 4.2.4.2. Vztah věku a léčby

Při sledování vztahu průměrného věku u skupiny pacientů léčených deriváty sulfonylurey jsme zjistili, že gliquidon je nejčastěji ordinován u starších pacientů, naopak glimepirid u mladších.

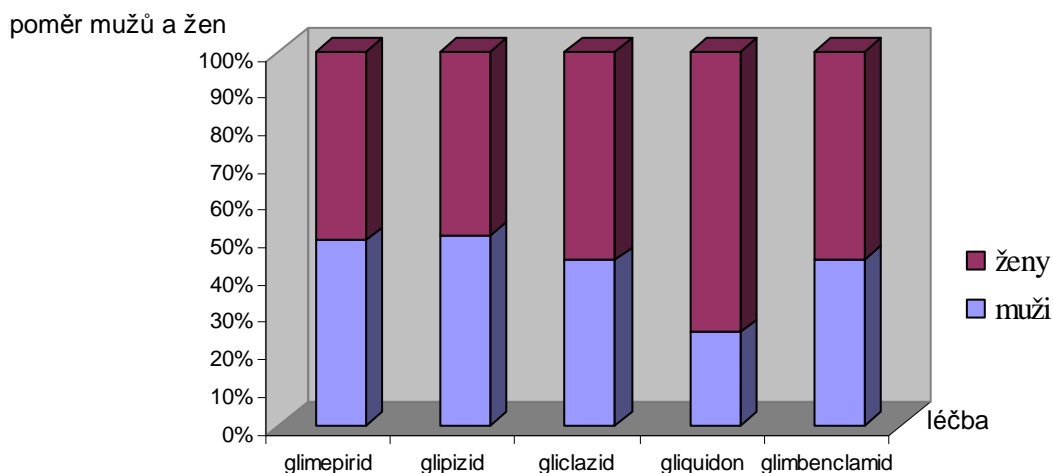
Graf 12: Vztah průměrného věku pacientů základní skupiny a léčby deriváty sulfonylurey.



#### 4.2.4.3. Vztah pohlaví a léčby

Dále jsme zkoumali, zda je volba der. sulfonylurey závislá na pohlaví pacienta. Volba derivátu sulfonylurey nezávisí na pohlaví pacienta. Pouze u léčby gliquidonom je patrný menší rozdíl, který však může být chybou díky malému množství pacientů majících s gliquidonom zkušenosti.

Graf 13: Vztah pohlaví a léčby deriváty sulfonylurey. Udává procentuální zastoupení mužů a žen v preskripci der. sulfonylurey



## 4.2.5. Léčba glimepiridem

### 4.2.5.1. Obecný popis pacientů

Preskripce glimepiridu byla zaznamenána u 89 pacientů. Jednalo se o 44 mužů a 45 žen, průměrně ve věku 65 let. Průměrné BMI bylo 30,58.

### 4.2.5.2. Úspěšnost léčby

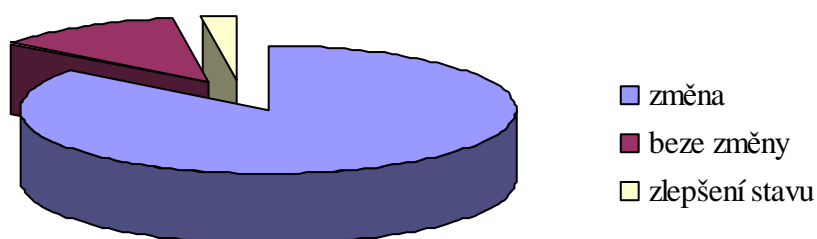
V 12,36% (u 11 pacientů) byla léčba úspěšná a finální, nedošlo tedy ke změně terapie. U 2,25% (2 pacientů) dokonce vedla ke zlepšení stavu.

### 4.2.5.3. Důvody změn

U 87,64% pacientů léčených glimepiridem došlo ke změně terapie. Důvody změny byly různé. Nejčastěji se jednalo o dekompenzaci pacienta (47 pacientů). Při dekompenzaci měli pacienti oschlé rty, vyšší glykémii a výkyvy v chuti na jídlo. Zvláštní skupinu tvořili dekompenzovaní pacienti, kterým bylo doporučováno přejít na aplikaci inzulínu (7 pacientů). Tito pacienti však inzulínovou terapii odmítali a žádali o perorální antidiabetika. 64% těchto non-compliantních pacientů však nakonec muselo inzulín užívat. GIT obtíže donutili 2 pacienty ke změně léčby. Z GIT obtíží se objevil průjem a nechutenství. Velmi častým důvodem ke změně terapie byla hospitalizace. 9 pacientů, hospitalizovaných z různých příčin, byli převedeni na jinou léčbu. Z grafu (Graf 16) je patrné, že nejčastěji byli pacienti převáděni na inzulínovou léčbu. Vyrážka se objevila u glimepiridu u jednoho pacienta. Posledním důvodem změny terapie u základní skupiny sledovaných pacientů byla vysoká hladina C-peptidu. U dvou pacientů došlo k zlepšení stavu, který vedl k vysazení perorálního antidiabetika. Dietní opatření posléze stačila k udržení nepatologické glykémie.

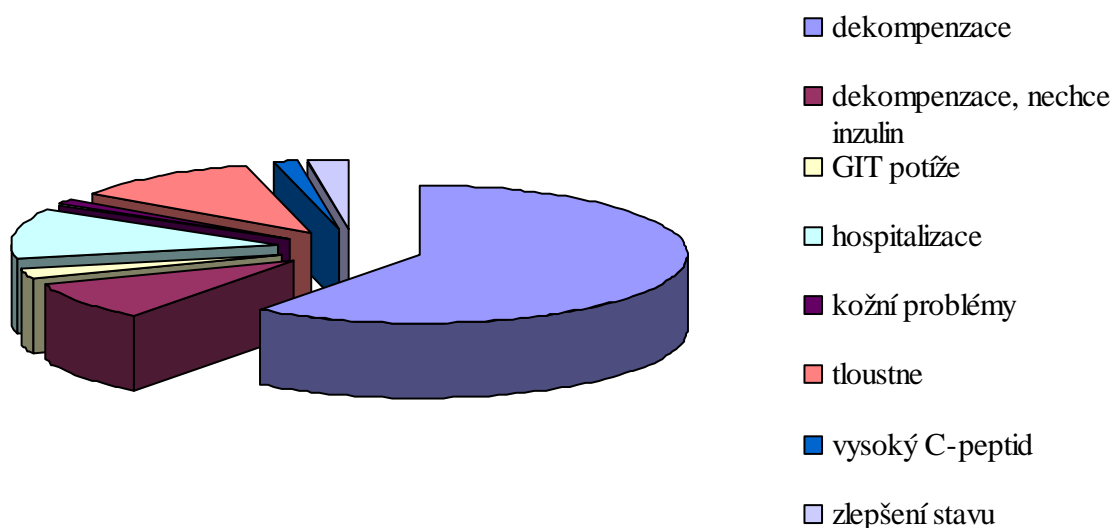
Graf 14: Zhodnocení úspěšnosti terapie glimepiridem.

Z celkového počtu 89 pacientů, kteří se setkali s glimepiridem zůstalo 12,36% u monoterapie glimepiridem, u 2,25% došlo ke zlepšení stavu.



Graf 15: Důvody změn v preskripci glimepiridu.

Nejčastějším důvodem změny v preskripci bylo neudržení normoglykémie, často také tloustnutí.



#### **4.2.5.4. Konkretizace změn**

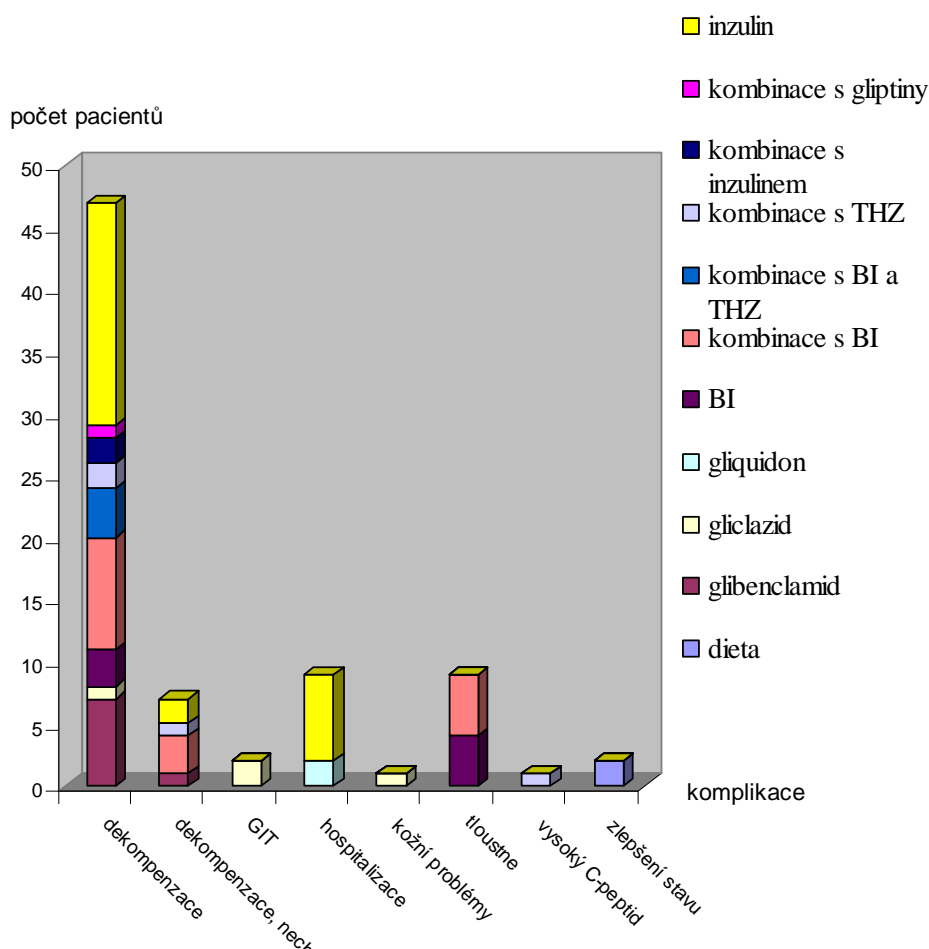
Po zlepšení stavu glykémie byli všichni pacienti převedeni na dietu. Pokud pacient tloustl, indikovala se terapie metforminem nebo kombinace derivátu sulfonylurey s metforminem. V případě kožních nebo GIT obtíží byl volen gliclazid, v případě vysoké hladiny C-peptidu gliquidon. Dekompenzace pacienta byla řešena různými způsoby - buď jiným derivátem sulfonylurey nebo kombinací s preparáty z jiných skupin perorálních antidiabetik.

Další kroky v preskripci v případě neúspěchu glimepiridu a počet pacientů, kterým je tato změna indikována jsou uvedeny v Tab. 7.

Tab.7: Popis změn v preskripci glimepiridu.

<b>změna preskripce na:</b>	<b>počet pacientů</b>
dieta	2
glibenclamid	8
gliclazid	4
gliquidon	2
biguanidy	7
kombinace s biguanidy	17
kombinace s biguanidy a thiazolidindiony	4
kombinace s thiazolidindiony	4
kombinace s inzulinem	2
kombinace s gliptiny	1
inzulin	27

Graf 16: Konkretizace změn v preskripci glimepiridu. Z grafu lze posuzovat účinnost jednotlivých antidiabetik, jejich nežádoucí účinky a potenciál ke zvyšování hmotnosti ve vztahu ke glimepiridu.



#### 4.2.5.5. Zhodnocení

Ze skupiny derivátů sulfonylurey je z hlediska účinnosti glibenclamid a částečně gliclazid účinnější než glimepirid. Velmi účinné se jeví kombinace glimepiridu s léčivy z jiných skupin perorálních antidiabetik. Glimepirid má více nežádoucích účinků (gastrointestinálních a kožních) než gliclazid. Pokud se objeví tloušťnutí, přechází se hned na biguanidy či kombinaci s biguanidy.

### 4.2.6. Léčba glipizidem

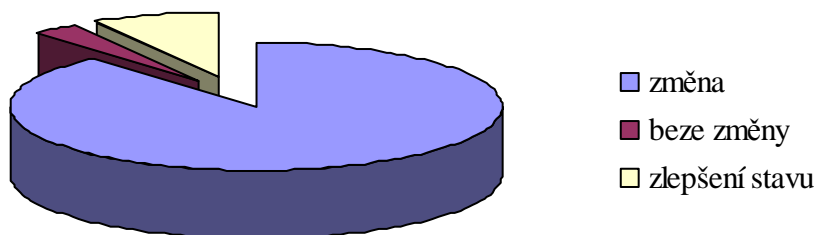
#### 4.2.6.1. Obecný popis pacientů

S glipizidem se setkala 61 pacientů. Jednalo se o 31 mužů a 30 žen, průměrně ve věku 70 let. Průměrné BMI bylo 29,29.

#### **4.2.6.2. Úspěšnost léčby**

U léčby glipizidem zůstali 2 pacienti (3,3%), u 5 pacientů (8,2%) došlo dokonce ke zlepšení stavu. Celková úspěšnost terapie glipizidem v základním souboru byla 11,5%.

Graf 17: Zhodnocení úspěšnosti terapie glipizidem. Celková úspěšnost terapie glipizidem v základním souboru byla 11,5%.



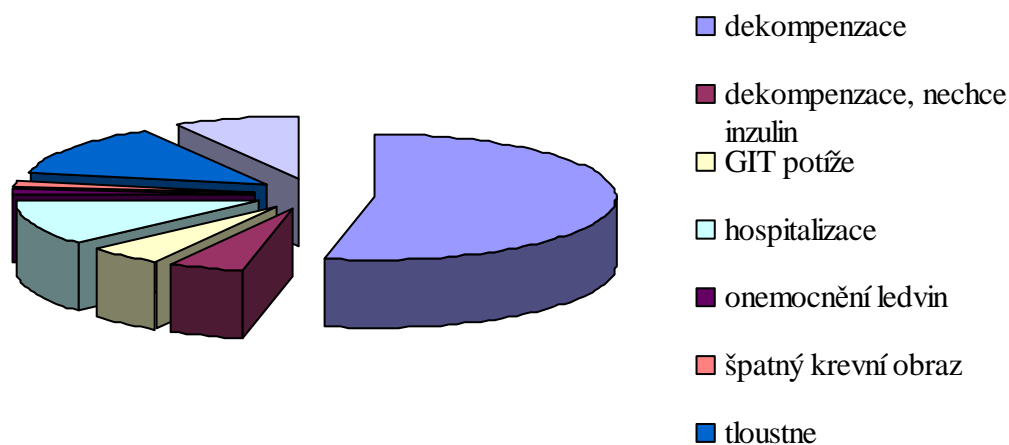
#### **4.2.6.3. Důvody změn**

Stejně jako u glimepiridu byla nejčastějším důvodem změny léčby dekompenzace pacienta (32 pacientů). Při dekompenzaci měli pacienti oschlé rty, vyšší glykémii a výkyvy v chuti na jídlo. Zvláštní skupinu tvořili dekompenzovaní pacienti, kterým bylo doporučováno přejít na aplikaci inzulínu (3 pacientů). Tito pacienti však inzulínovou terapii odmítali a žádali o perorální antidiabetika. GIT obtíže donutili 3 pacienty ke změně léčby. Z GIT obtíží se objevil průjem, nechutenství a zvracení. Naopak tloustnutí bylo důvodem u 8 pacientů. Velmi častým důvodem ke změně terapie byla hospitalizace. 7 hospitalizovaných pacientů bylo převedeno na jinou léčbu. Onemocnění ledvin a špatné výsledky krevního obrazu byli dalšími důvody ke změně léčby. Změnou léčby bylo také vysazení perorálního antidiabetika v důsledku zlepšení stavu.



Graf 18: Důvody změn v preskripci glipizidu

Nejčastějším důvodem změny v preskripci bylo neudržení normoglykémie, často také tloustnutí.



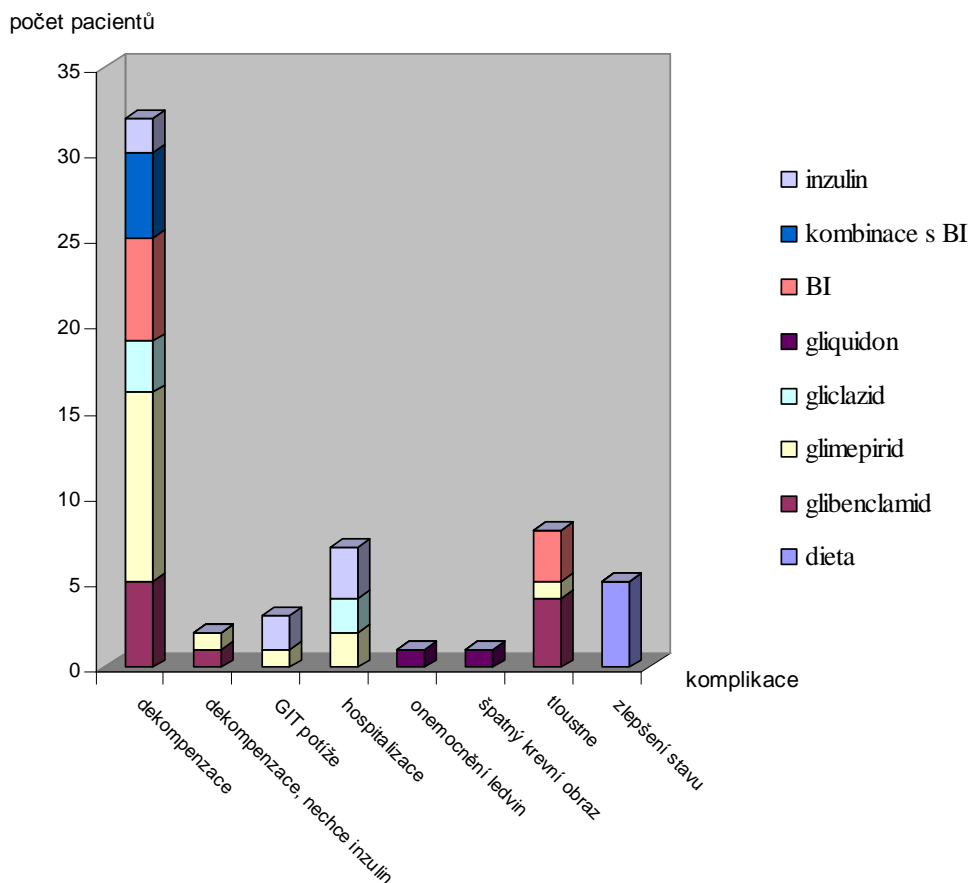
#### **4.2.6.4. Konkrétní změny**

Dekompenzace většinou vedla k převedení pacienta na glimepirid, glibenclamid či gliclazid. Neméně často se volili preparáty z jiných skupin perorálních antidiabetik a to hlavně biguanidy nebo kombinace glipizidu s biguanidy (metforminem). Onemocnění ledvin a špatný krevní obraz vedly ke změně na gliquidon, gastrointestinální obtíže na inzulin nebo glimepirid. Při hospitalizaci lékaři volili inzulin, gliclazid nebo glimepirid.

Tab.8: Popis změn v preskripci glipizidu. Popisuje další kroky v preskripci v případě neúspěchu glipizidu a počet pacientů, kterým je tato změna indikována.

<b>změna preskripce na:</b>	<b>počet pacientů</b>
dieta	5
glibenclamid	10
glimepirid	16
gliclazid	5
gliquidon	2
biguanidy	8
kombinace s biguanidy	6
inzulin	7

Graf 19: Konkretizace změn v preskripci glipizidu. Z grafu lze posuzovat účinnost jednotlivých antidiabetik, jejich nežádoucí účinky a potenciál ke zvyšování hmotnosti ve vztahu ke glimepiridu.



#### **4.2.6.5. Zhodnocení**

Do skupiny léčené glipizidem spadali starší a hubenější pacienti než do skupiny léčené glimepiridem. Glimepirid, glibenclamid a gliclazid jsou účinnější než glipizid. Gliquidon má méně nežádoucích účinků (onemocnění ledvin, změny v krevním obraze). Glimepirid má méně GIT potíží. Glipizid má větší vliv na vzestup tělesné hmotnosti než glibenclamid a glimepirid.

### **4.2.7. Léčba gliclazidem**

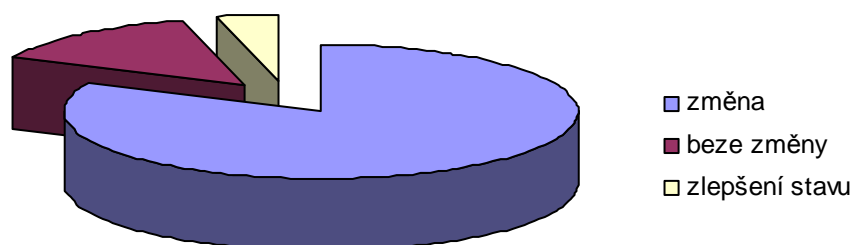
#### **4.2.7.1. Obecný popis pacientů**

S gliclazidem se v průběhu léčby diabetu setkala 50 pacientů - 28 žen a 22 mužů. Průměrný věk byl 67 let a průměrné BMI 30,17.

#### 4.2.7.2. Úspěšnost léčby

Léčba gliclazidem byla úspěšná u 7 pacientů, ke zlepšení stavu došlo u 2 pacientů, kteří přešli na dietní opatření. Celková úspěšnost byla tedy 18%.

Graf 20.: Zhodnocení úspěšnosti terapie gliclazidem

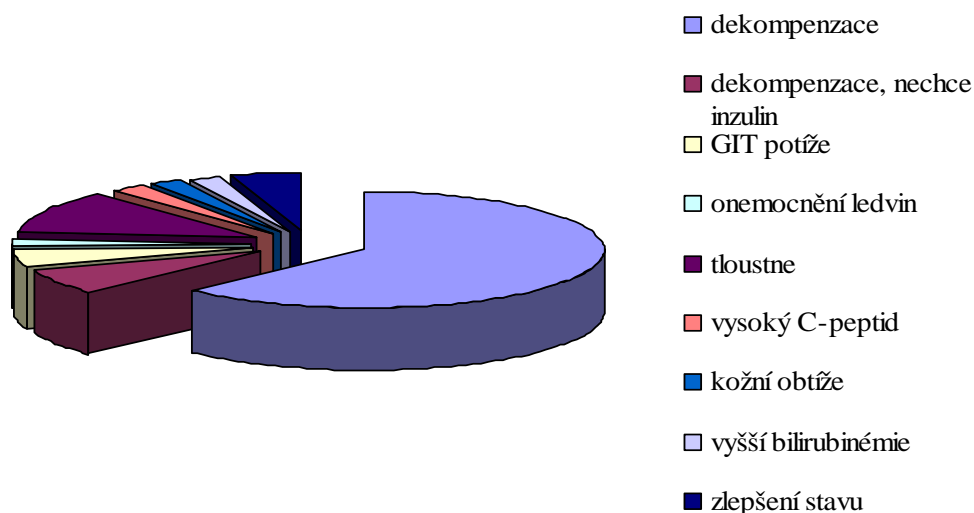


#### 4.2.7.3. Důvody změn

Hlavním důvodem ke změně preskripce gliclazidu je opět dekompenzace. Ve větší míře (u 5 pacientů) se vyskytuje tloušťnutí. Z dalších nežádoucích účinků jde o GIT obtíže (jedná se především o nechutenství), onemocnění ledvin, kožní problémy, vyšší bilirubinémie a vysoká hodnota C- peptidu (vždy u jednoho pacienta).

Graf 21: Důvody změn v preskripci gliclazidu

Nejčastějším důvodem změny v preskripci bylo neudržení normoglykémie, často také tloušťnutí.



#### 4.2.7.4. Konkretizace změn

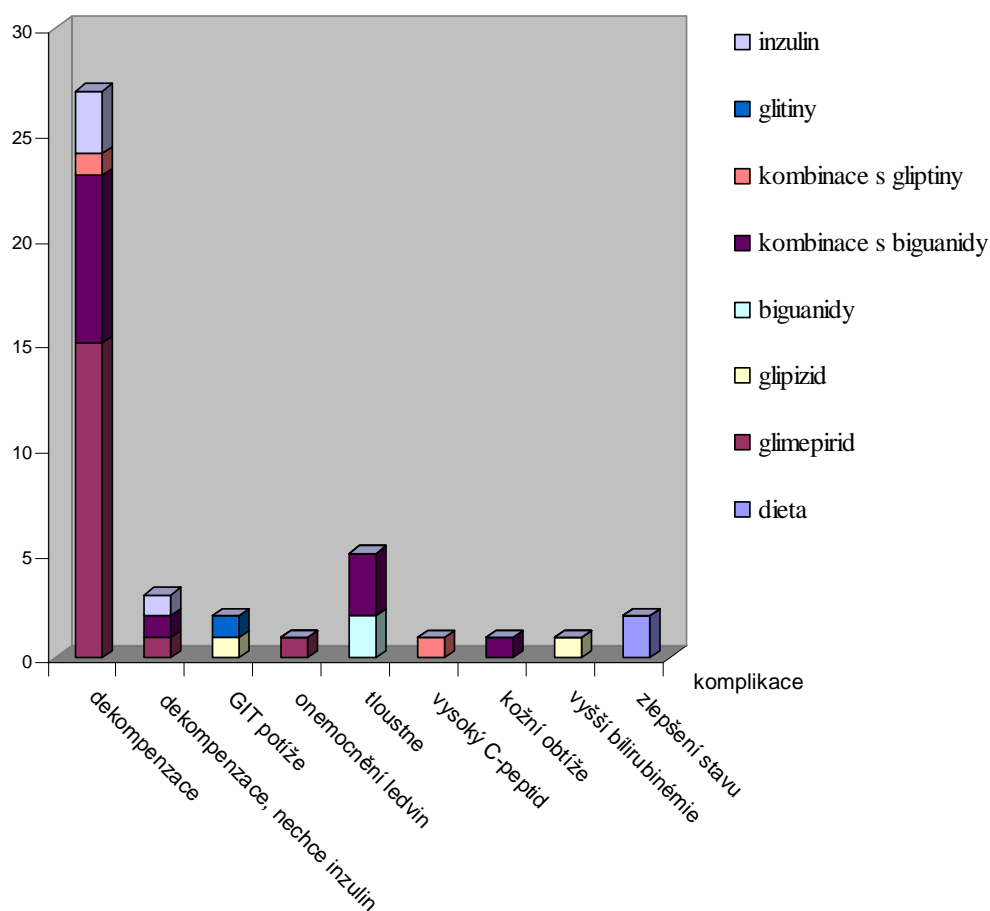
Z preskripce je patrné, že silnějším perorálním antidiabetikem ze skupiny derivátů sulfonylurey než gliclazid je glimepirid (změna u 15 dekompenzovaných pacientů). Dále se

při dekompenzaci volila kombinace s biguanidy (u 8 pacientů) a nebo inzulin (1 pacient). Při gastrointestinálních obtížích byl ordinován glipizid nebo novější vildagliptin. Tloušťnutí je důvodem k přidání biguanidu nebo přechod na samotný biguanid. Další nežádoucí účinky měly za následek volbu silnějšího perorálního antidiabetika.

Tab.9: Popis změn v preskripci gliclazidu. Popisuje další kroky v preskripci v případě neúspěchu glipizidu a počet pacientů, kterým je tato změna indikována.

změna preskripce na:	počet pac.
dieta	2
glimepirid	17
glipizid	2
biguanidy	2
kombinace s biguanidy	13
kombinace s gliptiny	2
gliptiny	1
inzulin	4

Graf 22: Konkretizace změn v léčbě gliclazidem



#### 4.2.7.5. Zhodnocení

Dalším krokem v léčbě diabetu po gliclazidu je silnější derivát sulfonylurey, kterým je glimepirid. Častá je taky kombinace s biguanidy. Gliclazid má více gastrointestinálních nežádoucích účinků a větší vliv na výši bilirubinu než glipizid.

### 4.2.8. Léčba gliquidonem

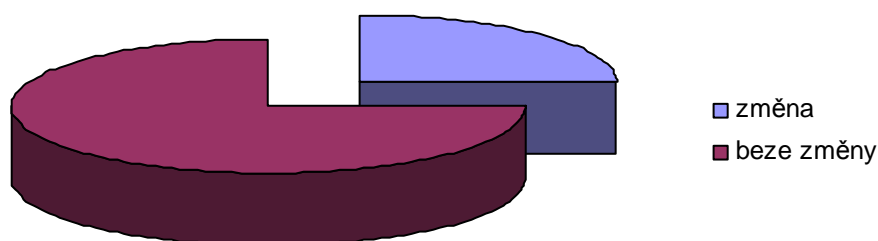
#### 4.2.8.1. Obecný popis pacientů

V léčbě diabetu se s gliquidonem setkala jen velmi malá množství pacientů. V našem souboru se jednalo o 8 pacientů, 2 muži a 6 žen. Průměrné BMI těchto pacientů bylo 33 a průměrný věk 75 let. Jedná se tedy o skupinu starších a obéznějších pacientů.

#### 4.2.8.2. Úspěšnost léčby

Léčba gliquidonem byla úspěšná u 6 pacientů, což je 75% pacientů. Zlepšení jsme nezaznamenali.

Graf 23: Zhodnocení úspěšnosti léčby gliquidonem



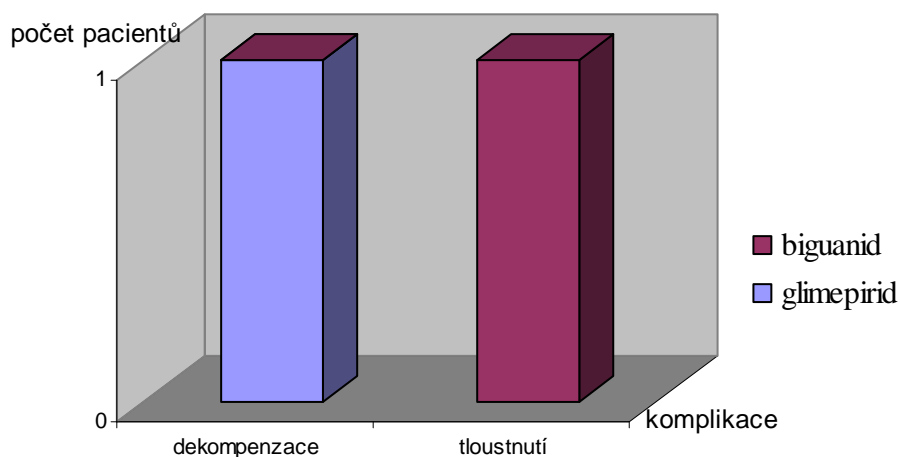
#### 4.2.8.3. Důvody změny

Důvodů ke změně bylo jen velmi málo. Jednalo se o tloustnutí a dekompenzaci pacienta.

#### 4.2.8.4. Konkretizace změn

Tloustnutí vedlo ke změně na biguanid. Po dekompenzaci byl ordinován glimepirid.

Graf 24: Konkretizace změn v léčbě gliquidonu



#### 4.2.8.5. Zhodnocení

Ačkoli se skupina nedá považovat za reprezentativní, dala by se léčba gliquidonem považovat za nejúspěšnější a prakticky bez nežádoucích účinků. Účinnější se zdá být pouze glimepirid.

### 4.2.9. Léčba glibenclamidem

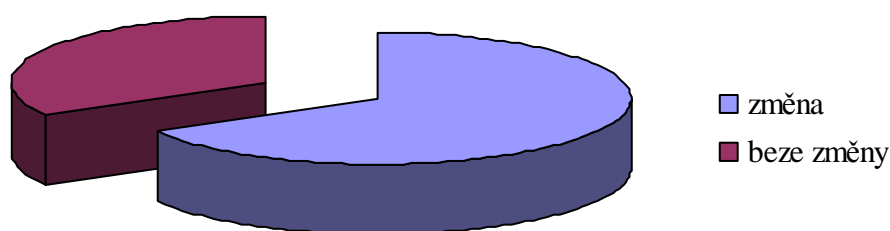
#### 4.2.9.1. Obecný popis pacientů

S glibenclamidem se v průběhu léčby setkala pouze 18 pacientů – 10 žen a 8 mužů, průměrně ve věku 67 let a s průměrným BMI 29,73.

#### 4.2.9.2. Úspěšnost léčby

Léčba glibenclamidem byla úspěšná u 6 pacientů (33%), ke zlepšení stavu nedošlo.

Graf 25: Zhodnocení úspěšnosti terapie glibenclamidem



#### 4.2.9.3. Důvody změn

Hlavním důvodem ke změně preskripce glibenclamidu je opět dekompenzace (8 pacientů). Velmi častá je taky změna z důvodu hospitalizace pacienta (3 pacienti). Z nežádoucích účinků se vyskytly u jednoho pacienta kožní problémy ve formě kopřivky.

#### 4.2.9.4. Konkretizace změn

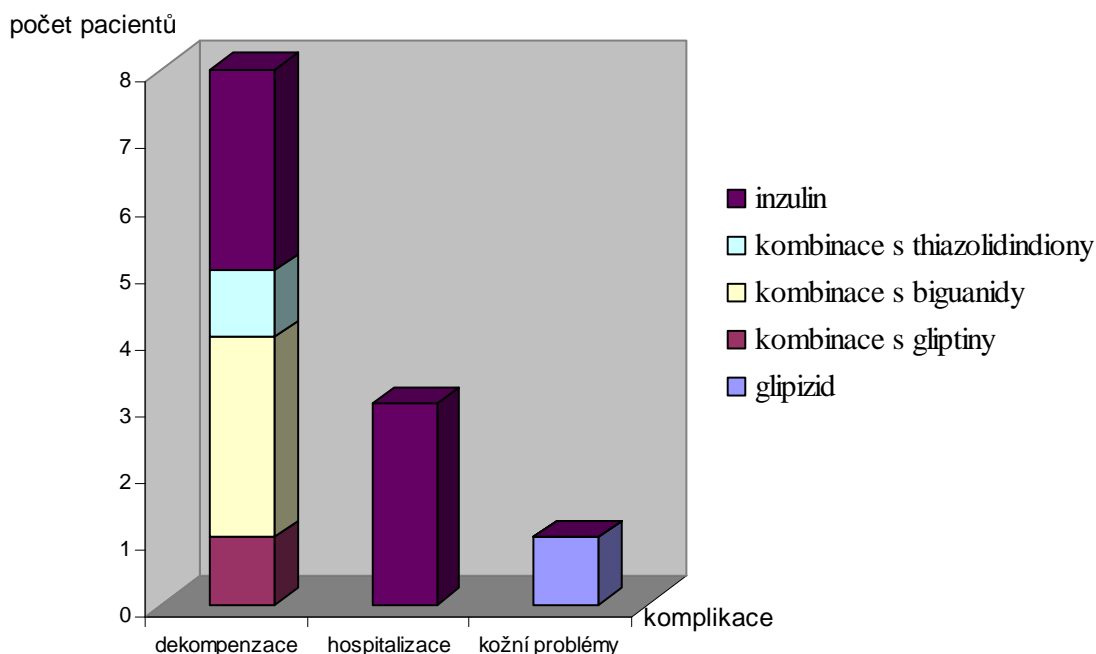
V případě dekompenzace jsme volili nečastěji kombinace s jinými antidiabetiky. Jednalo se hlavně o kombinaci s biguanidy (3 pacienti), s thiazolidindiony (1 pacient) a gliptiny (1 pacient). Často byli pacienti převáděni na inzulin (3 pacienti). V případě hospitalizace bylo 100% pacientů převedeno na inzulin (3 pacienti).

Tab.10: Popis změn v preskripci glibenclamidu.

změna preskripce na:	počet pac.
kombinace s biguanidy	3
kombinace s thiazolidindiony	1
kombinace s gliptiny	1
inzulin	3

## Graf 26: Konkretizace změn v preskripci glibenclamidu

Nejčastějším důvodem změny v preskripci bylo neudržení normoglykémie, často také hospitalizace.



### 4.2.9.5. Zhodnocení

Jako účinnější se jeví kombinace s jinými antidiabetiky. Glipizid jako der. sulfonylurey s menšími kožními nežádoucími účinky.

## 4.2.10. Kombinace der. sulfonylurey

### 4.2.10.1. Kombinace s biguanidy

V základním souboru se setkala s kombinací der. sulfonylurey s biguanidy celkem 201 pacientů. Jednalo se o kombinaci glimepiridu, glipizidu, gliclazidu a glibenclamidu s jediným zástupcem biguanidů na českém trhu a to metforminem.

#### **Glimepirid + metformin**

Zkušenosti s touto kombinací mělo 89 pacientů. Úspěšnost léčby byla 50,56% (u 45 pacientů již nedošlo ke změně léčby), ke zlepšení stavu nedošlo.

Důvodem změny kombinace byla nejčastěji dekompenzace, kdy kombinace nestačila k udržení normoglykémie (27 pacientů). Dalším častým nežádoucím účinkem byla vysoká hladina C-peptidu (5 pacientů). Z těch méně častých než. účinků se vyskytla laktátová acidóza (2 pacienti, zřejmě přídatkem metforminu), GIT obtíže (2 pacienti), tloušťnutí a

hypoglykemické obtíže (2 pacienti), u jednoho pacienta se vyskytly kožní problémy či renální obtíže.

Dekompenzace vedla nejčastěji ke změně na inzulin (13 pacientů), dále na kombinaci s thiazolidindiony (7 pacientů) eventuálně byl volen jiný SU a to glibenclamid v kombinaci s metforminem (7 pacientů). Vysoká hladina C-peptidu a laktátová acidóza vedly kvůli zvýšení citlivosti tkání na inzulin k přidání thiazolidindionů (6 pacientů) či k převodu pacienta na inzulínoterapii. GIT obtíže vedly k vysazení glimepiridu či kombinaci s gliptiny, tloušťnutí a kožní obtíže ke změně SU na glibenclamid, renální obtíže ke změně SU na gliquidon, hypoglykemické obtíže k vysazení SU.

Dalo by se tedy usuzovat, že glibenclamid je v kombinaci účinnější, má méně nežádoucích účinků a menší potenciál k tloušťnutí, gliquidon má menší vliv na ledvinné funkce. Kombinace s thiazolidindiony se jeví účinnější než s biguanidy.

### **Glipizid+ metformin**

Tato kombinace byla ordinována u 28 pacientů. Úspěšnost léčby byla 17,86% (u 5 pacientů), ke zlepšení došlo u 2 pacientů. Takže celková úspěšnost byla 25%.

Důvodem změny léčby byla nejčastěji dekompenzace (15 pac.) či odmítání inzulinu (2 pac.). Dále byla léčba změněna v důsledku hospitalizace (2 pac.). Z nežádoucích účinků se vyskytly GIT obtíže a pálení dolních končetin (1 pac.).

Dekompenzace vedla ke změně SU na gliclazid (5 pac.) či glimepirid (8 pac.), méně často ke kombinaci s thiazolidindiony (1 pac.) či na samotný inzulin (1 pac.) nebo metformin (2 pac.). Při hospitalizaci byli pacienti převedeni na inzulínoterapii. GIT obtíže a pálení dolních končetin vedly ke změně na kombinaci glimepiridu s metforminem.

Kombinace gliclazidu a glimepiridu s metforminem se jeví účinnější, glimepirid navíc s menším množstvím nežádoucích účinků jako bezpečnější.

### **Gliclazid+ metformin**

31 pacientů užívalo v průběhu léčby kombinaci gliclazidu s metforminem. U 17 pacientů byla terapie úspěšná, tedy u necelých 55%.

Změna byla zaznamenána u 11 pacientů z důvodu dekompenzace a u 2 pacientů z různých nežádoucích účinků jako GIT obtíží, vzniku laktátové acidózy. Jeden pacient byl převeden na jinou léčbu při hospitalizaci ve zdravotnickém zařízení.



Dekompenzace vedla ke změně SU na glimepirid (10 pac.) či glibenclamid (1 pac.), GIT obtíže ke změně SU na glimepirid, laktátová acidóza k vysazení metformin. Hospitalizace nečekaně vedla ke změna na kombinaci metforminu s thiazolidindiony.

Kombinace glimepiridu a glibenclamidu se jeví jako účinnější der. sulfonylurey než gliclazid, glimepirid zároveň jako bezpečnější derivát.

### **Glibenclamid+ metformin**

Tato kombinace byla ordinována 53 pacientům. Léčba byla finální u 28,3% (u 15 pac.), ke zlepšení došlo u 2 pacientů. Takže celková úspěšnost byla 32%.

Nejčastějším důvodem změny léčby byla dekompenzace (19 pac.) či dokonce odmítání inzulinové léčby pacientem (4 pac.), GIT obtíže (4 pac.), hospitalizace (4 pac.), tloušťnutí (2 pac.). Hypoglykemické a kardiovaskulární obtíže byly zaznamenány pouze u jednoho pacienta.

Dekompenzace vedla k převedení na terapii kombinacemi glimepiridu (10 pac.), inzulinem (6 pac.) a kombinacemi metforminu (3 pac.), při odmítání inzulinoterapie jsme opět volili kombinace glimepiridu s metforminem, při gastrointestinálních obtížích glipizid (2 pac.) či samostatný glibenclamid (2 pac.), při hospitalizaci byli všichni pacienti převedeni na inzulinoterapii a pokud tloušťli, byl změněn SU na glimepirid či jme přidali metforminu. Při hypoglykemických obtížích byly přidány thiazolidindiony a při dalších nežádoucích účincích (laktátová acidóza a kardiovaskulární potíže) byl změněn glibenclamid na glimepirid.

Glibenclamid má větší vliv na tloušťnutí a více nežádoucích účinků než glimepirid.

### **4.2.10.2. Kombinace s thiazolidindiony**

S kombinací der.sulfonylurey a thiazolidindionů se v průběhu léčby setkalo 12 pacientů. Jednalo se o kombinaci glimepiridu s pioglitazonem a rosiglitazonem a glibenclamidu s rosiglitazonem.

### **glimepirid+pioglitazon**

Kombinaci glimepiridu s pioglitazonem užívalo 7 pacientů. U 5 pacientů (71%) byla léčba úspěšná, jeden pacient byl převeden na inzulin a jednomu pacientovi byl kvůli tloušťnutí přidán metformin

### **glimepirid+rosiglitazon**

Všem 4 pacientům užívajícím kombinaci glimepiridu s rosiglitazonem musel být kvůli tloušťnutí přidán metformin.

### **glibenclamid+rosiglitazon**

S kombinací glibenclamidu a rosiglitazonu se setkal jeden pacient, který byl následně převeden na samotný rosiglitazon.

### **4.2.10.3. Kombinace s thiazolidindiony a s metforminem**

Kombinace der. sulfonylurey s thiazolidindiony a s metforminem byla ordinována u 40 pacientů. Nejčastěji se kombinoval glimepirid s rosiglitazonem a metforminem, dále jsem se setkala s kombinací glimepiridu, pioglitazonu a metforminu a kombinací glibenclamidu, rosiglitazonu a metforminu.

### **glimepirid+pioglitazon+metformin**

2 pacienti byli léčeni touto kombinací se 100% úspěšností.

### **glimepirid+rosiglitazon+metformin**

Kombinace glimepiridu, rosiglitazonu a metforminu byla použita u 33 pacientů. Úspěšnost byla zaznamenána u 24 pacientů (72%), zlepšení u jednoho pacienta (3%). Hlavním důvodem změny léčby byla dekompenzace pacienta, která vedla u všech 5 pacientů ke změně na inzulinoterapii. Dalšími důvody bylo vypadávání vlasů a špatné jaterní testy, které vedly k převedení pacienta na glimepirid a tloušťnutí, po kterém byl SU zaměněn za gliclazid.

Glimepirid má méně nežádoucích účinků než kombinace glimepiridu s rosiglitazonem a s metforminem. Kombinace gliclazidu má menší vliv na tloušťnutí než kombinace glimepiridu.

### **glibenclamid+rosiglitazon+metformin**

1 pacient užívající tuto kombinaci byl při hospitalizaci převeden na inzulin.

### **4.2.10.4. Kombinace dvou derivátů sulfonylurey**

Pouze jeden pacient se setkal s kombinací dvou derivátů sulfonylurey - gliclazidu a gliquidonu. Léčba však nebyla úspěšná a po třech měsících vedla k inzulinoterapii.

#### **4.2.10.5. Kombinace s inzulinem**

4 pacienti se setkali s kombinací inzulínu a glimepiridu. U 2 pacientů šlo pouze o přechodnou terapii při převodu pacienta na inzulínoterapii.

#### **4.2.10.6. Kombinace s gliptiny**

Nově se taky zavádí kombinace der. sulfonylurey s gliptiny (5 pac.). Setkali jsme se s kombinací glimepiridu, gliclazidu se sitagliptinem a glibenclamidu, gliclazidu s vildagliptinem. Tyto kombinace byly nasazeny až v posledních dvou letech, proto posuzovat úspěšnost léčby není možné.

## 4.3. DISKUZE

### Obecný úvod

Tato práce je subanalýzou studie, která byla realizována v diabetickém centru „Dům zdraví Havířov“ a při které byla zpracována preskripce pacientů a sledována účinnost perorálních antidiabetik (PAD). Do skupiny nazvané celkový soubor bylo zahrnuto 425 pacientů, u kterých byl diagnostikován diabetes mellitus závislý na inzulinu, nezávislý na inzulinu s komplikacemi i bez nich. Je to soubor pacientů léčených v diabetickém centru „Dům zdraví Havířov“, průměrného věku 45 let, průměrného BMI 30,8 - tedy hlavně obézní pacienti a pacienti s nadváhou. Všechny výše uvedené sledované hodnoty měly typické Gaussovo rozložení, šlo tedy o homogenní skupinu pacientů. Na počátku sledování, tj. v roce 1998 či později, bylo 63 pacientů na dietě, 141 pacientů užívalo deriváty sulfonylurey nebo jejich kombinace, 141 pacientů užívalo biguanidy a kombinace biguanidů, 113 pacientů užívalo inzulin a pouze 2 pacienti deriváty thiazolidindionů. Zaměřili jsme se na dvě nejčastěji zastoupené skupiny PAD a analyzovali léčbu deriváty sulfonylurey (SU-PAD) a biguanidy. Analýza úspěšnosti léčby biguanidy bude obsahem další rigorózní práce .

Úspěšnost počáteční léčby v celkovém souboru byla 30,8% - tzn. 131 pacientů, kteří do konce sledování nezměnili léčbu. Nejúspěšnější byla dle očekávání léčba inzulinem.

### Charakteristika základního souboru

Bližšímu zkoumání bylo podrobena 251 pacientů, kteří se ve sledovaném období setkali s SU-PAD a jejich kombinacemi. Soubor těchto pacientů byl pojmenován jako základní soubor. Z obecných vlastností jsme sledovali zastoupení mužů a žen, věk, BMI a počáteční léčbu. Opět měly všechny sledované hodnoty typické Gaussovo rozložení, šlo tedy o homogenní skupinu pacientů.

Průměrný věk v souboru byl 65 let, jednalo se tedy o poměrně starší pacienty než v celkovém souboru. Vyšší věkový průměr je zřejmě zapříčiněn tím, že základní soubor vznikl odejmutím diabetiků 1. typu z celkového souboru, tedy pacientů s mnohem nižším věkovým průměrem [34]. Zajímavé je zjištění, že v souboru je více starších žen a mladších mužů.

Průměrné BMI pacientů bylo 31,5. Pouze 20 pacientů má normální váhu, zbylých 231 má nadváhu či dokonce obezitu. Toto dokazuje, že diabetes 2. typu je často součástí komplexního onemocnění s názvem metabolický syndrom. Jednalo se tedy o ještě obéznější pacienty než v celkovém souboru. Vyšší průměrná hmotnost v základním souboru je odezvou na odfiltrování diabetiků závislých na inzulinu z celkového souboru.

Počáteční léčba byla velmi variabilní – dieta (27 pacientů), metformin (67 pac.), SU-PAD (105 pac.), SU+SU (3 pac.), kombinace s metforminem (51 pac.), inzulin (16 pac.). Pacienti kteří na počátku léčby užívali inzulin, jsou především diabetici, kterým byl inzulin indikován v rámci hospitalizace či pacienti, kteří odmítali inzulinovou terapii a později byli převedeni na PAD. Počet diabetiků léčených pouze dietními opatřeními není úplně vypovídající, neboť většina z nich byla odeslána na specializované pracoviště až ve chvíli, kdy dietní opatření nestačila a bylo nutno nasadit farmakologickou léčbu. V průběhu léčby byl kladen velký důraz na dietní opatření, což se v našem sledování nezobrazuje. Vzhledem k algoritmu léčby DM2 by se dal očekávat větší podíl pacientů léčených biguanidy. Pravděpodobně je v námi sledovaném základním souboru velké množství pacientů, u kterých jsou biguanidy kontraindikovány nebo nejsou snášeny.

Co se týče zkušeností se SU-PAD měli pacienti nejvíce zkušeností s glimepiridem a s kombinací SU-PAD s metforminem. Studie hodnotící kvalitu léčby diabetu 2. typu uvádějí v posledních letech mírný pokles v užívání SU-PAD v České republice [15]. Dle údajů Státního ústavu pro kontrolu léčiv měli pacienti nejvíce zkušeností s glimepiridem, dále s gliclazidem. Z celé skupiny perorálních antidiabetik se nejvíce dle dostupné statistiky SUKLu používal v letech 2003 - 2009 metformin [33].

### **Vztah obecných vlastností k léčbě**

Dále jsme sledovali vztah obecných vlastností základního souboru a léčby jednotlivými SU-PAD. Za předpokladu, že je léčivá látka nasazena dle aktuální hmotnosti pacienta, se dá usuzovat, že nejmenší potenciál ke zvyšování hmotnosti nebo nejvyšší potenciál ke snižování hmotnosti má gliquidon, další v pořadí je glimepirid, poté gliclazid, glibenclamid a poslední v řadě glipizid. Multicentrická studie srovnávající vliv na tělesnou hmotnost u glimepiridu a glibenklamidu potvrzuje větší vliv glimepiridu na snížení hmotnosti [22]. Ze sledování vztahu věku a léčby je patrné, že gliquidon je nejčastěji ordinován u starších pacientů, naopak glimepirid u mladších. Dále jsme zjistili, že volba SU-PAD nezávisí na pohlaví pacienta. Pouze u léčby gliquidonem byl zaznamenán menší rozdíl, který však může být chybou díky malému množství pacientů majících s gliquidonem zkušenosti.

### **Jednotlivé perorální antidiabetika, deriváty sulfonylurey**

Ze získaných dat jsem se podrobněji zaměřila na léčbu jednotlivými SU-PAD.

Léčba glimepiridem byla úspěšná u necelých 15% pacientů. Ze sledování účinnosti glimepiridu je patrné několik závěrů: ze skupiny SU-PAD je z hlediska účinnosti glibenclamid a částečně gliclazid účinnější než glimepirid. Velmi účinné se jeví kombinace

glimepiridu s léčivy z jiných skupin perorálních antidiabetik. Glimepirid má více nežádoucích účinků (gastrointestinálních a kožních) než gliclazid. Pokud se objeví tloušťnutí, přechází se hned na biguanidy či kombinaci s biguanidy.

Léčba glipizidem byla úspěšná u 11,5%. Do skupiny pacientů léčených glipizidem patří starší a hubenější pacienti než do skupiny léčené glimepiridem. Glimepirid, glibenclamid a gliclazid jsou účinnější než glipizid. Gliquidon má méně nežádoucích účinků (onemocnění ledvin, změny v krevním obraze). Glimepirid má méně GIT potíží. Glipizid má větší vliv na vzestup tělesné hmotnosti než glibenclamid a glimepirid.

Léčba gliclazidem byla úspěšná u 18% pac. Dalším krokem v léčbě diabetu po gliclazidu je silnější SU-PAD, kterým je dle našich pozorování glimepirid. Častá je rovněž kombinace s biguanidy. Gliclazid má více gastrointestinálních nežádoucích účinků a větší vliv na výši bilirubinu než glipizid.

Léčba gliquidonom byla úspěšná u 75% pac. a dala by se považovat za nejúspěšnější a prakticky bez významných nežádoucích účinků. Účinnější se zdá být pouze glimepirid. Námi sledovaná skupina však zřejmě nebyla dosti reprezentativní, poněvadž údaje z literatury tento závěr nepotvrzují a za nejúčinnější SU-PAD označuje glibenclamid [15].

Léčba glibenclamidem byla úspěšná u 33% pacientů. Jako účinnější se jeví kombinace s jinými antidiabetiky. Glipizid se jeví jako der. sulfonylurey s menšími kožními nežádoucími účinky.

### **Kombinace perorálních antidiabetik, derivátů sulfonylurey**

Nejčastěji zaznamenanou kombinační terapií byla kombinace s biguanidy. V námi sledovaném souboru byla nejčastější kombinace glimepiridu s metforminem. S touto terapií se setkala 89 pac. a úspěšnost byla 50,56%. Dalším častým léčebným přístupem byla kombinace glipizidu s metforminem. Úspěšnost této kombinace byla 25%. Kombinace gliclazidu s metforminem se vyskytla u 31 pac., úspěšnost necelých 55% a kombinace glibenclamidu s metforminem u 53 pac. s úspěšností 32%.

S kombinací s thiazolidindiony se celkem setkala 12 pacientů a úspěšnost léčby byla 41,7%. Z této skupiny se nejčastěji kombinoval glimepirid s pioglitazonem (7 pac., úspěšnost 71%) a s rosiglitazonem (4 pac., úspěšnost 0%), dále se kombinoval glibenclamid s rosiglitazonem (1 pac., úspěšnost 0%).

Trojkombová SU-PAD (glimepirid, glibenclamid) s thiazolidindiony (rosiglitazon a pioglitazon) a metforminem se vyskytla u 40 pac. Tato trojkombová byla úspěšná u 65% pacientů. Nejúspěšnější se jeví terapie s kombinací glimepirid + pioglitazon (rosiglitazon) +

metformin. Kombinace dvou derivátů sulfonylurey se vyskytla pouze u jednoho pacienta, avšak byla neúspěšná.

Dále jsme zaznamenali i kombinaci s inzulinem (u 4 pac.), především kombinaci s glimepiridem. Tato kombinační terapie se objevila hlavně při přechodu na inzulínoterapii, poté se přešlo na samotný inzulin.

Kombinace s gliptiny se vyskytuje až v posledních dvou letech, proto posuzování úspěšnosti této léčby není možné. Jednalo se o kombinaci glimepiridu, gliclazidu se sitagliptinem a glibenclamidu, gliclazidu s vildagliptinem. Klinická praxe potvrzuje nejen synergický účinek gliptinů s metforminem, se kterým se velmi často vyskytuje ve fixní kombinaci, ale i synergický účinek se SU-PAD. Tato kombinace se využívá u pacientů s nedostatečnou kompenzací při maximální dávce derivátu sulfonylurey, u kterých je metformin nevhodný z důvodu kontraindikace nebo nesnášenlivosti [36].

## 5. ZÁVĚR

V práci byla analyzována současná preskripce perorálních antidiabetik se zaměřením na deriváty sulfonylurey. Na základě rozboru celkového a základního souboru bylo zjištěno:

- 1) Průměrný věk pacientů, kteří měli zkušenosti se SU-PAD byl 65 let a byl nižší než v souboru všech sledovaných diabetických pacientů.
- 2) 92 % pacientů léčených SU-PAD bylo s nadváhou či obézních.
- 3) Nejvíce pacientů mělo zkušenosti s glimepiridem a s kombinacemi SU-PAD s metforminem.
- 4) Gliquidon byl nejčastěji ordinován u starších pacientů, naopak glimepirid u mladších
- 5) Volba SU-PAD nezávisela na pohlaví pacienta

Byla potvrzena úspěšnost jednotlivých SU-PAD a preference při výběru SU-PAD v terapii u jednotlivých pacientů. Preferenci lze shrnout následovně (uvedeno sestupně dle jednotlivých parametrů):

- 1) dle úspěšnosti terapie:  
(gliquidon) – glibenclamid – gliclazid – glimepirid – glipizid
- 2) dle účinnosti terapie:  
(gliquidon) – kombinace glibenclamidu – glibenclamid – kombinace glimepiridu - gliclazid/glimepirid - glipizid
- 3) dle nežádoucích účinků:  
(gliquidon) – glimepirid (onem. GIT) – glipizid (onem. ledvin) – gliclazid
- 4) dle úspěšnosti kombinací:  
(kombinace s gliptiny, s inzulinem) – trojkombinace s thiazolidindiony a metforminem – kombinace s biguanidy – kombinace s thiazolidindiony
- 5) dle snižování hmotnosti pacienta:  
(gliquidon) – glimepirid – gliclazid - glibenclamid - glipizid



## 6. LITERATURA

- [1] Belcher G, Lambert C, Edwards G, et al.: Safety and tolerability of pioglitazone, metformin and gliclazide in the treatment of type 2 diabetes, *Diabetes Res Clin Pract* 2005, 70: 53-62
- [2] Burge M, Schmitz-Florentino K, Fischette C, et al.: A prospective trial of risk factors for sulfonylurea-induced hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus, *JAMA* 1998, 279: 137-143
- [3] Česká diabetická společnost: Standardy péče o diabetes mellitus 2.typu. Dostupné z: <http://diazivot.cz/OLD/data/standardy/4-dm2.pdf> (staženo 4/2010)
- [4] Danchin N, Charpentier G, Ledru F, et al.: Role of previous treatment with sulfonylureas in diabetic patients with acute myocardial infarction: results from a nationwide French registry, *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, March/April 2005, 21:143-149
- [5] Dorkhan M, Fried A: A review of pioglitazone HCL and glimepiride in the treatment of type 2 diabetes, *Vasc Health Risk Manag* 2007, 3: 721-731
- [6] European Diabetes Policy Group: Guidelines for Diabetes Care. A Desktop Guide to Type 2 Diabetes Mellitus, IDF European region, August 1999. Dostupné z: <http://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/guidelines> (staženo 5/2010)
- [7] Florence A: Léčba diabetu 2. typu, *Medicína, Farmakoterapie* 1999, 4-5
- [8] Hayden M, et al.: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes(UDPDS 33),UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, *Lancet* 1998, 352: 837-53
- [9] Charpentier G, Fleury F, Kabir M, et al.: Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients, *Diabet Med* 2001, 18: 828-834
- [10] Kahn S, Haffner S, Heise M, et al.: ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy, *N Engl J Med* 2006, 355: 2427-2443
- [11] Karen I, Škrha J, Býma S, et al.: Diabetes mellitus, doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře 2005. Dostupné z: [http://www.svl.cz/Files/nastenka/page\\_4766/Version1/Diabetes-mellitus.pdf](http://www.svl.cz/Files/nastenka/page_4766/Version1/Diabetes-mellitus.pdf) (staženo 3/2010)

- [12] Karen I, Škrha J, Býma S, at al. : Diabetes mellitus, doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře, novelizace 2009. Dostupné z: [http://www.svl.cz/Files/nastenka/page\\_4771/Version1/Diabetes-meliitus.pdf](http://www.svl.cz/Files/nastenka/page_4771/Version1/Diabetes-meliitus.pdf) (staženo 3/2010)
- [13] Kojima H, et al.: Extrapancreatic insulin-producing cells in multiple organs in diabetes, Proc Natl Acad Sci, 2004, 101, p. 2458-2463
- [14] Kostiuk P: Nová antidiabetika: využití inkretinového mechanismu. Dostupné z: [www.pharmos.cz/data/File/Nova%20antidiabetika.doc](http://www.pharmos.cz/data/File/Nova%20antidiabetika.doc) (staženo 5/2010)
- [15] Kvapil M, Doležal T: Kvalita léčby diabetu 2. typu v ČR. Dostupné z: <http://www.rok1.cz/priloha/4bf543fbb5a41/iheta,-cda---kvalita-lecby-diabetu-v-cr---unor-2010-4bf544158ba62.pdf> (staženo 10/2010)
- [16] Kvapil M: Nová perorální antidiabetika mění strategii léčby diabetu, Interní medicína pro praxi 2002 / 1, 21-22
- [17] Kvasnička T: Význam endokannabinoidního systému v regulaci energetické rovnováhy, Vnitř Lék 2008, 54(2):191-194
- [18] Laboratorní příručka OKBH ON Kladno a.s., březen 2010. Dostupné z: [www.sekk.cz/lpkladno](http://www.sekk.cz/lpkladno) (staženo 6/2010)
- [19] Laboratorní příručka OKBH Poliklinika Budějovická. Dostupné z: [www.okbh.euromedic.biz](http://www.okbh.euromedic.biz) (staženo 6/2010)
- [20] Lebovitz H: Therapy for Diabetes mellitus and related disorders, Fourth ed. American Diabetes Association, Virginia 2004, 543
- [21] Leech C, Dzhura I, Chepurny O, at al.: Facilitation of beta-cell KATP channel sulfonylurea sensitivity by a cAMP analog selective for the cAMP-regulated guanine nucleotide exchange factor Epac, Islets. 2010 Mar, 2(2): 72-81
- [22] Martin S, Kolb H, Beuth J, et al.: Change in patients body weight after 12 months of treatment with glimepiride or glibenclamide in Type 2 diabetes: a multicentre retrospective cohort study, Diabetologia 2003, 46: 1611-1617
- [23] Matthews D, Cull C, Stratton I, et al.: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS26) Group, Diabet Med 1998, 15: 297-303
- [24] Nathan D, Buse J, Davidson M, at al.: Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: a Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy, Diab Care, 31, Dec 2008, 31: 173-175

- [25] Olšovský J: Jak používat perorální antidiabetika - algoritmy výběru, Farmakoterapie 1, 2005; 1: 81-85
- [26] Perušičová J: Exenatid a jeho místo v léčbě diabetes mellitus 2. typu, Vnitř Lék 2008, 54(4): 377-386
- [27] Rambiritch V, Naidoo P, Butkow N: Dose-response relationships of sulfonylureas: will doubling the dose double the response, South Med J 2007, 100: 1072-1073
- [28] Rodbard W, Jellinger P: Glycemic Control Algorithm, Endocr Pract. 2009, 15(No. 6), s.540-559
- [29] Rosenstock J, Chou H, Matthaei S, et al.: Potential benefits of early addition of rosiglitazone in combination with glimepiride in the treatment of type 2 diabetes, Diabetes Obes Metab 2008, 10: 862–873
- [30] Rybka J: Inkretinový přístup v terapii diabetu mellitu 2. typu. Dostupný z: <http://www.zdn.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/inkretinovy-pristup-v-terapii-diabetu-mellitu-2-typu-450199> (staženo 6/2010)
- [31] Shobha J, Muppidi M: Interaction between voriconazole and glimepiride, J Postgrad Med 2010, Jan-Mar, 56(1):44-5
- [32] Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al.: GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients, Eur J Clin Invest 2004, 34: 535-542
- [33] Spotřeba léčiv-léčivé látky a cesty podání, Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/spotreba-leciv-lecive-latky-a-cesty-podani> (staženo 9/2010)
- [34] Standardy České diabetologické společnosti. Dostupné z: <http://www.diab.cz/modules.php?name=Standardy> (staženo 5/2010)
- [35] Svačina Š, at al. : Klinická dietologie, Grada Publishing, Praha 2008, 135-153
- [36] Svačina Š: Diabetologie - lékařské repertorium. Dostupné z: [http://www.medicabaze.cz/index.php?sec=term\\_detail&categId=35&cname=Diabetologie&what=full&termId=3132&tname=L%E9%E8ba+diabetu+2.+typu+-+inkretiny&h=empty#jump](http://www.medicabaze.cz/index.php?sec=term_detail&categId=35&cname=Diabetologie&what=full&termId=3132&tname=L%E9%E8ba+diabetu+2.+typu+-+inkretiny&h=empty#jump) (staženo 10/2010)
- [37] Šmahelová A: Perorální antidiabetika skupiny derivátů sulfonylurey, inzulinová sekretagoga. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Clanky/Prehledy-nazory-diskuse/Peroralni-antidiabetika-skupiny-derivatu-sulfonylurey/6-F-zN.magarticle.aspx> (staženo 6/2010)
- [38] Zoungas S, Galan B, Ninomiya T, at al: Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in

patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial, *Diabetes Care* 2009, 32(11):2068-74

[39] World Health Organization International Obesity Taskforce

[http://www.who.int/diabetes/obesity/2004-06/The\\_challenge\\_to\\_movers\\_and\\_shakers\\_broad\\_strategies\\_to\\_prevent\\_obesity\\_and\\_dia.pdf](http://www.who.int/diabetes/obesity/2004-06/The_challenge_to_movers_and_shakers_broad_strategies_to_prevent_obesity_and_dia.pdf) (staženo 7/2010)

## 7. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ADOPT -studie hodnotící účinky monoterapie rosiglitazonu, metforminu a glyburidu

ADP – adenzindifosfát

Atd. – a tak dále

ATP – adenzintrifosfát

BMI – body mass index

C-peptid – část molekuly proinzulinu sloužící k diagnostice diabetu

CYP2C9 – cytochrom P450 podtyp 2C9

DCCT - Diabetes Control and Complications Trial – referenční metoda stanovení HbA<sub>1c</sub>

DM – diabetes mellitus

DM2 – diabetes mellitus typ 2

DPP-IV – enzym dipeptidyl peptidáza 4

GDM – gestační diabetes

GHbA<sub>1c</sub> - stabilní forma HbA<sub>1c</sub>

GIP - glukózo-dependentní inzulinotropní polypeptid

GIT – gastrointestinální trakt

GLP-1 - glukagon-like peptid-1

GLYBURID – starší název pro glibenclamid

GUIDE – studie srovnávající účinek gliclazidu a glimepiridu

HbA<sub>1c</sub> – glykovaný hemoglobin

HPGH – hraniční porucha glukózové tolerance

ID – inzulinodeficiencie

IDDM – diabetes mellitus typ 1

IFCC - International Federation of Clinical Chemistry – referenční metoda stanovení HbA<sub>1c</sub>

IFG - zvýšená (hraniční) glykémie nalačno

IR – inzulinorezistence

ISCHS – ischemická choroba srdeční

Kir 6.2. - část podjednotky draslíkového kanálu- pór

NIDDM – diabetes mellitus typ 2

NÚ- nežádoucí účinek

NYHA - New York Heart Association - funkční klasifikace srdečního selhání

oGTT – orální glukózový toleranční test

OKBH – oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie

ON – okresní nemocnice

Pac. - pacient

PAD – perorální antidiabetika

PGT – porušená glukózová tolerance

PPAR- $\gamma$  - (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ )

SU-PAD – perorální antidiabetika ze skupiny derivátů sulfonylurey

SU+SU – kombinace dvou derivátů sulfonylurey

SUR – část podjednotky draslíkového kanálu- receptor pro sulfonylureu

TZD – thiazolidindiony

Tzv. - tak zvaná

UKPDS - studie zaměřující se na míru selhání léčby u 1305 pacientůn léčených glibenclamidem a chlorpropamidem

WHO – světová zdravotnická organizace