

Zahájení farmakoterapie diabetu 2. typu praktickým lékařem

Johana Venerová

Diabetes mellitus (DM) 2. typu je chronické komplexní onemocnění charakterizované poruchou metabolismu cukrů a zvýšenou koncentrací glukózy v krvi způsobenou sníženou účinností a nedostatečnou produkcí inzulínu. V České republice trpí DM 2. typu více než 1 milion lidí a každým rokem se jejich počet zvyšuje. I při zavedené léčbě diabetu jsou kardiovaskulární (KV) onemocnění u diabetiků stále nejčastější příčinou úmrtnosti. Také mezi dialyzovanými pacienty bylo podle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR v roce 2016 celkem 41 % pacientů s diabetem. Cílem léčby pacientů s diabetem 2. typu je snížení KV mortality, prevence rozvoje cévních komplikací a udržení co nejlepší kvality života.

Správná farmakoterapie diabetu od počátku onemocnění je nezbytná pro dobrou kontrolu glykémie a prevenci dlouhodobých komplikací. Nově dnes máme k dispozici léky, které mají kromě antidiabetických účinků také účinky kardioprotektivní a renoprotektivní a u rizikových pacientů s DM 2. typu významně snižují KV riziko, riziko srdečního selhání a zpomalují progresi chronického onemocnění ledvin (CKD).

K záchytu DM 2. typu dochází nejčastěji v ambulanci praktického lékaře v rámci preventivních kontrol, a proto hraje praktický lékař zásadní roli v managementu kardio-metabolických rizikových faktorů. Aktivní přístup lékaře k diagnostice a včasné odhalení přítomnosti diabetického onemocnění ledvin či srdečního selhání a odeslání těchto rizikových diabetiků do ambulance specialisty (kardiolog, nefrolog, diabetolog a internista) umožní pacientům léčbu s prokázaným snížením KV rizika. Diagnostická kritéria pro stanovení diagnózy diabetu, pro jeho léčbu včetně přidružených onemocnění a orgánových komplikací a doporučení dispenzarizace podrobně popisuje Doporučený postup pro všeobecné praktické lékaře Diabetes mellitus a komorbiditu novelizovaný v roce 2021.

Tématem našeho článku je zahájení farmakoterapie u pacienta s nově diagnostikovaným DM 2. typu v ambulanci praktického lékaře. Nejedná se o přehledový článek, postup vychází z aktuálních mezinárodních doporučení léčby diabetu 2. typu a z klinické praxe autorky.

Léčba pacientů s diabetem 2. typu zahrnuje edukaci, zhodnocení přítomnosti mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací, dosažení a udržení téměř normální glykémie, minimalizaci kardiovaskulárních a jiných dlouhodobě působících rizikových faktorů a vyhýbání se lékům, které mohou narušit metabolismus lipidů a ovlivnit působení inzulínu. Všechny léčebné postupy a cílové hodnoty musejí být pro konkrétního pacienta stanoveny individuálně, na základě věku, přítomnosti komorbidit a podle předpokládané délky života. Většina pacientů s DM 2. typu potřebuje k udržení cílové kontroly glykémie kontinuální léčbu a dlouhodobé sledování. Léčba, kterou používáme ke zlepšení kontroly glykémie, zvyšuje dostupnost inzulínu v těle (aplikace inzulínu nebo stimulace jeho endogenní sekrece), zlepšuje inzulínovou senzitivitu, zpomaluje dodávku a vstřebávání sacharidů ze zažívacího traktu, snižuje glykémii bloádou vstřebávání glukózy v ledvinách nebo tyto principy

kombinuje. U diabetiků s nadváhou a obezitou je vedle kontroly glykemie stejně důležitým cílem redukce tělesné hmotnosti a její dlouhodobé udržení.

Cíle léčby

Glykemické cíle: Cílové hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) u každého pacienta stanovujeme individuálně, snažíme se najít optimální poměr mezi přínosem a rizikem. Na jedné straně jde o snížení rizika rozvoje mikrovaskulárních komplikací v průběhu času, na druhé straně hrozí bezprostřední riziko hypoglykemie a dalších nežádoucích účinků léčby. Zlepšení kontroly glykemie v klinických studiích snížilo riziko rozvoje mikrovaskulárních komplikací, avšak výsledky redukce KV rizika nebyly jednoznačné. Pro většinu pacientů je rozumným cílem hodnota $HbA_{1c} \leq 53$ mmol/mol. Vyšší glykemické cíle jsou obecně stanoveny pro starší pacienty nebo pro pacienty s komorbiditami nebo omezenou délkou života, u kterých je pravděpodobnost přínosu intenzivní léčby malá.

Kardiovaskulární cíle: Kromě kontroly glykemie je součástí léčby management kardiovaskulárních rizikových faktorů – normalizace koncentrací lipidů a krevního tlaku, snížení hyperinzulinismu (snížení nadváhy a obezity, zvýšení fyzické zdatnosti), zákaz kouření a antiagregační léčba v rámci sekundární prevence KV onemocnění.

Kdy zahájit léčbu?

Farmakologická léčba se zahajuje ihned po stanovení diagnózy diabetu současně s režimovými opatřeními a s edukací o zdravém životním stylu (změna stravovacích zvyklostí, fyzická aktivita, kvalitní a dostatečný spánek, management tělesné hmotnosti a zákaz kouření). Stejně nezbytná je edukace o prevenci komplikací diabetu (se zvláštním zřetelem na diabetickou nohu a prevenci aterosklerózy). Pro pacienty, kteří jsou motivováni ke změně a příčinou hyperglykemie je u nich konzumace sladkých nápojů, je před zahájením farmakoterapie možný tříměsíční pokus pouze s režimovými opatřeními.

Léčba by měla být dostatečně agresivní, s kontrolou HbA_{1c} každé tři měsíce, s opakovanou revizí režimových opatření, dokud není dosaženo cílové hodnoty HbA_{1c} . Po dosažení cílové hodnoty HbA_{1c} je minimální frekvence kontrol jednou za šest měsíců. Intenzifikaci režimu provádíme nejpozději při hodnotách HbA_{1c} 53 mmol/mol.

Výběr iniciační léčby

Při výběru iniciační léčby zvažujeme klinickou manifestaci diabetu (přítomnost/absenci příznaků hyperglykemie), přítomné komorbity, vstupní hodnotu HbA_{1c} , individuální cíle a preference pacienta, účinnost jednotlivých léků, jejich snášenlivost, profil nežádoucích účinků a cenu.

Pacient s DM 2. typu s rozvinutým KV onemocněním a/nebo s chronickým onemocněním ledvin má být léčen terapií snižující glykémii s prokázaným kardioprotektivním

nebo nefroprotektivním účinkem, a to bez ohledu na hodnotu HbA_{1c} a nezávisle na léčbě metforminem.

Aterosklerotické KV onemocnění

Pro pacienty, u kterých dominuje aterosklerotické KV onemocnění, zejména při vyšší vstupní hodnotě HbA_{1c} a motivaci pacienta snížit tělesnou hmotnost, jsou lékem volby analogy GLP-1 (glucagon-like peptide 1, glukagonu podobný peptid 1) s prokázaným KV přínosem (liraglutid, injekční semaglutid nebo dulaglutid). Není-li léčba analogy GLP-1 možná, jsou vhodnou alternativou glifloziny s prokázaným KV přínosem, zejména je-li přítomno srdeční selhání (empagliflozin, kanagliflozin).

Srdeční selhání a/nebo diabetické onemocnění ledvin

Pro pacienty, u kterých dominuje srdeční selhání nebo diabetické onemocnění ledvin (DKD, albuminurie > 200 mg/24 h, odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] v rozmezí < 60 , ale ≥ 20 ml/min/1,73 m²), jsou lékem volby glifloziny s prokázaným přínosem u těchto populací (empagliflozin, kanagliflozin, dapagliflozin). Cílem léčby je zpomalení progresu DKD. Pro léčbu hyperglykemie není doporučeno nasazovat glifloziny při eGFR < 30 až 45 ml/min/1,73 m². Jejich účinnost na snížení glykemie se sice s poklesem eGFR snižuje, ale jejich kardioprotektivní a nefroprotektivní účinky přetrvávají i při poklesu eGFR pod tuto hranici.

Při eGFR nižší než 45 ml/min/1,73 m² je tedy někdy k dosažení cílové hodnoty glykemie nutno další léčbu přidat či podat alternativní variantu. Vhodnou alternativou u pacientů s DKD, u kterých léčba glifloziny není z různých důvodů možná, jsou analogy GLP-1. Jejich účinek na glykémii není vázán na eGFR a mají i nefroprotektivní účinky (snižují progresi poklesu eGFR a albuminurie).

Rizikové pacienty s již rozvinutým KV onemocněním, DKD a/nebo se srdečním selháním, kteří zatím nejsou dispenzarizováni, může praktický lékař při zachytu DM 2. typu odeslat do péče specialistů (diabetologů, kardiologů, nefrologů či internistů) s požadavkem zahájení této orgánově specifické ochranné léčby.

Lékem první volby je metformin

Většina pacientů s nově diagnostikovaným DM 2. typu je asymptomatická, bez katabolických příznaků (bez polyurie, polydipsie či necíleného úbytku hmotnosti). Bez přítomnosti kontraindikací zahajujeme léčbu metforminem v dávce 500 mg jednou denně během jídla či po něm s pomalým postupným navyšováním dávky podle snášenlivosti pacienta. Tablety s prodlouženým uvolňováním účinné látky (XR, prolog atd.) snášejí pacienti zpravidla lépe. Metformin pomáhá snižovat koncentraci cukru v krvi tím, že snižuje glukoneogenezi v játrech a zvyšuje citlivost tkání na inzulin, což umožňuje lepší využití inzulinu v těle. Odhadovaný pokles hodnoty HbA_{1c} při monoterapii metforminem je

1,0–2,0 % (účinnost vysoká), jeho vliv na tělesnou hmotnost je neutrální.

Metformin je kontraindikován při těžké renální insuficienci (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²). Pro běžnou klinickou praxi je rozumné nezačínat léčbu metforminem při poklesu eGFR pod 60 ml/min/1,73 m². Pokud je již nemocný metforminem léčen, je vhodné denní dávku snížit na polovinu za kontroly renálních funkcí nejméně čtyřikrát za rok. Při chronickém srdečním selhání se metformin podává s výjimkou stadia NYHA (funkční klasifikace srdečního selhání podle New York Heart Association) III a IV. Podávání metforminu nezvyšuje sekreci inzulínu, a není tedy provázeno rizikem hypoglykemií a hmotnostních přírůstků. Zvyšuje riziko laktátové acidózy, a proto je třeba dodržovat jeho kontraindikace. Výsledky studie UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) svědčí pro kardiovaskulární bezpečnost metforminu, v epidemiologických studiích metformin snižuje riziko nádorových onemocnění. Před plánovaným malým nebo ambulantním výkonem u dobře kompenzovaných diabetiků bez renálních či kardiálních komorbidit není potřeba léčbu metforminem přerušovat. U ostatních výkonů (včetně vyšetření CT s podáním nitrožilní jodové kontrastní látky) se doporučuje metformin vysadit v den výkonu a léčbu obnovit nejdříve po 24–48 hodinách, u pacientů se známou renální insuficiencí nebo po podání kontrastní látky až po kontrole renálních funkcí.

Pokud monoterapie metforminem spolu s režimovými opatřeními během tří měsíců nezajistí hodnoty HbA_{1c} nižší než 53 mmol/mol, přidáváme do kombinace další antidiabetikum.

Jestliže pacient metformin netoleruje či má kontraindikace k jeho podávání, vybíráme jiné léky snižující glykémii, zejména s ohledem na přítomnost komorbidit (zejména přítomnost KV onemocnění a diabetického onemocnění ledvin) a na preference pacienta. Léčbu vybíráme po dohodě s pacientem s vysvětlením výhod a možných nežádoucích účinků v kontextu závažnosti hyperglykemie a pacientových komorbidit.

Pacienti s DM 2. typu bez prokázaného aterosklerotického KV onemocnění či DKD, kteří netolerují metformin: U pacientů, kteří mají vstupně při záchytu diabetu 2. typu katabolické příznaky nebo závažnou hyperglykémii s ketonurií, je indikována iniciační léčba inzulínem. Inzulinoterapii také indikujeme v případě podezření na DM 1. typu (štíhlý pacient, katabolické příznaky, pozitivní osobní a rodinná anamnéza na autoimunitní onemocnění, negativní rodinná anamnéza na DM 2. typu). U pacientů s hodnotou HbA_{1c} vyšší než 75 mmol/mol je vhodná iniciační injekční terapie inzulínem nebo analogy GLP-1. Rychlé dosažení téměř normální glykemie inzulínovou léčbou vede ke zlepšení endogenní sekrece inzulínu a inzulínové senzitivity, po zkompenzování je možné většinou přejít na perorální léčbu. K zahájení inzulinoterapie odesílá tyto pacienty praktický lékař k hospitalizaci na spádové interní oddělení.

U pacientů se závažnou hyperglykemií bez ketonurie a bez katabolických příznaků je po vyloučení diabetu 1. typu alternativou inzulínu léčba analogy GLP-1. Takové pacienty odesílá praktický lékař do spádové diabetologické ambulance.

U pacientů s hodnotou HbA_{1c} < 75 mmol/mol máme (kromě inzulínu a analogu GLP-1) k dispozici různá další

antidiabetika: deriváty sulfonylurey (SU), glifloziny, gliptiny, glinidy nebo thiazolidindiony (v praxi dnes pouze pioglitazon). Jednotlivé léčebné možnosti mají individuální výhody, benefity a rizika.

Jestliže má pacient nadváhu či je obézní, preferujeme analogu GLP-1 nebo glifloziny. Jestliže je problémem cena léků, jsou vhodnou možností deriváty SU nebo pioglitazon. Je-li hlavním požadavkem léčby minimalizovat riziko hypoglykemie, pak volíme některou z těchto možností: analogu GLP-1, glifloziny, gliptiny nebo pioglitazon.

Glifloziny

Glifloziny snižují hladinu krevního cukru tím, že brání zpětnému vstřebávání glukózy v proximálním tubulu přes transportér pro sodík a glukózu 2 (SGLT2) zpět do krve a navozují glykosurii. Velikost glykosurie závisí na renální funkci a u pacientů se sníženou eGFR mají vliv na snížení glykemie nižší. Zahájení léčby glifloziny není doporučeno u pacientů s eGFR < 20 ml/min/1,73 m². Kromě toho mají glifloziny i další účinky, jako je snižování krevního tlaku a snižování hmotnosti. Odhadovaný pokles hodnoty HbA_{1c} při monoterapii glifloziny je 0,5–0,7 % (účinnost střední), léčba je spojena se snížením tělesné hmotnosti.

Vliv gliflozinů na ledviny je nezávislý na kontrole glykemie a spočívá v redukcí reabsorpce sodíku. Navozená natriureza snižuje intravaskulární objem a krevní tlak a zvyšuje koncentraci sodíku v *macula densa* glomerulu. To vede k normalizaci tzv. tubuloglomerulární zpětné vazby a následně ke snížení intraglomerulárního tlaku konstrikcí abnormálně dilatované aferentní arterioly glomerulu. Snížení glomerulární hyperfiltrace snižuje progresi ledvinového onemocnění, efekt gliflozinů je vyšší u pacientů s albuminurií.

Glifloziny snižují KV riziko u pacientů trpících DM 2. typu s rozvinutým KV onemocněním a snižují riziko hospitalizace a mortalitu pacientů se srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí. U pacientů s DM 2. typu a chronickým onemocněním ledvin vede léčba glifloziny ke snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání, kardiovaskulárních příhod a kardiovaskulární mortality.

V současné době jsou v České republice na trhu tyto přípravky: **dapagliflozin**, **empagliflozin** a **kanagliflozin**. Jsou k dispozici v tabletách a jsou schváleny pro použití u pacientů s DM 2. typu jako lék druhé volby. Podle posledních mezinárodních doporučení jsou nově indikovány u pacientů s DM 2. typu s aterosklerotickým KV onemocněním, srdečním selháním a s diabetickým onemocněním ledvin, a to bez ohledu na hodnotu HbA_{1c} a nezávisle na léčbě metforminem.

Mezi možné nežádoucí účinky spojené s léčbou glifloziny patří urogenitální infekce, vzácně nekrotizující fasciitida perinea, euglykemická diabetická ketoacidóza (DKA), riziko fraktur a amputací.

Vzhledem k uvedeným nežádoucím účinkům se snažíme léčbě glifloziny vyhnout u pacientů trpících častými bakteriálními močovými či genitálními kvasinkovými infekcemi, u pacientů s nízkou kostní denzitou a s rizikem pádů a zlomenin, u pacientů s diabetickou ulcerací a těch, kteří jsou náchylní k rozvoji DKA (pankreatogenní insuficience,

abúzus alkoholu). Jako prevenci rozvoje DKA vysazujeme glifloziny 3–4 dny před plánovaným operačním výkonem, ale i před kolonoskopií. Ve srovnání s jinými antidiabetiky je léčba glifloziny (zejména **kanagliflozinem**) spojena se zvýšeným rizikem amputací. Obecně by glifloziny neměly být předepisovány pacientům rizikovým pro rozvoj diabetické nohy (přítomnost závažné neuropatie, ICHDK, deformity nohou a anamnéza diabetické ulcerace). Při užívání gliflozinů musí lékař nohy pacientů pravidelně kontrolovat a edukovat nemocné o preventivní péči a vhodné obuvi pro diabetiky.

Analoga GLP-1

Analoga GLP-1 se váží na receptor pro GLP-1, aktivují ho a mají s přirozeným GLP-1 stejný účinek. Všechna analoga GLP-1 mají společný mechanismus účinku snižující glykémii, který zahrnuje: na glykémii závislé zvýšení sekrece inzulínu, potlačení sekrece glukagonu, zpomalení vyprazdňování žaludku a snížení postprandiální glykémie, dále snížení chuti k jídlu a snížení kalorického příjmu a tělesné hmotnosti. V současnosti jsou na trhu v ČR **dostupné exenatid LAR, lixisenatid, liraglutid, injekční i perorálně (p.o.)**

podávaný semaglutid a dulaglutid. Analoga GLP-1 se aplikují subkutánně denně nebo jednou týdně, pouze semaglutid se užívá p.o. v tabletách. Odhadovaný pokles hodnoty HbA_{1c} při monoterapii analogem GLP-1 je 0,5–1,5 % (účinnost vysoká až velmi vysoká), léčba je spojena se snížením tělesné hmotnosti.

Podle aktuálních mezinárodních doporučení je léčba analogy GLP-1 s prokázaným KV benefitem (platí to pro injekční **semaglutid, liraglutid, dulaglutid**) doporučena u osob s DM 2. typu, u nichž je již diagnostikováno aterosklerotické KV onemocnění (IM, CMP, jakákoliv revaskularizace) nebo mají vysoké KV riziko (věk ≥ 55 let + 2 a více rizikových faktorů: arteriální hypertenze, dyslipidemie, kouření, obezita nebo albuminurie). Léčba snižuje riziko vzniku velkých KV příhod, a to bez ohledu na hodnotu HbA_{1c} a na to, zda jsou pacienti léčeni metforminem.

Do léčby DM 2. typu jsou analoga GLP-1 obvykle zařazena v okamžiku, kdy pacient léčený perorálními antidiabetiky nedosahuje cílové kompenzace glykémie nebo ji není schopen udržet. Přidávají se obvykle jako lék druhé volby nejčastěji do kombinace s metforminem, ale i s ostatními antidiabetiky (pioglitazon, glifloziny, deriváty SU, inzulin). Lze je ale použít i v monoterapii při nesnášenlivosti metforminu a u pacientů s aterosklerotickým KV onemocněním či



Ilustrace foto. Všechny osoby jsou modelem. Zdroj: iStock

vysokým KV rizikem (viz výše). Díky své klinické účinnosti na snížení glykemie a zlepšení kompenzace diabetu, při nízkém riziku hypoglykemie a středním až vysokém vlivu na snížení tělesné hmotnosti jsou často první nasazenou injekční léčbou. Současně jsou však také tyto přípravky často přidávány do kombinace s bazálním inzulínem, kdy kromě zlepšení kontroly glykemie pozitivně působí zejména na snížení tělesné hmotnosti a snižují riziko hypoglykemie. Při přidání analog GLP-1 ke stávající hypoglykemizující léčbě (inzulín a deriváty SU) je nutné dávku těchto léků snížit či je vysadit a předejít tak hypoglykemii. Před plánovaným operačním výkonem léčbu analogy GLP-1 nepřerušujeme. V případě perioperačních zažívacích obtíží převádíme hospitalizovaného pacienta na léčbu inzulínem.

Nejčastějšími nežádoucími účinky léčby analogy GLP-1 jsou zažívací obtíže: nauzea, zvracení, pocit tíhy v žaludku, průjem, bolesti břicha a zácpa. Ve většině případů jsou mírné a přechodné, vázané na zahájení léčby či zvyšování dávky. Ke snížení jejich výskytu doporučíme pacientovi zmenšit porce, jíst pouze při pocitu hladu a při pocitu plnosti jídlo ukončit, vyhýbat se tučným a kořeněným jídlům, omezit konzumaci alkoholu a bublinkových nápojů. V případě zažívacích obtíží dávku titrujeme podle individuálního schématu, pomaleji. Dříve obávané nežádoucí účinky analog GLP-1 z preklinických studií – zvýšené riziko akutní pankreatitidy, karcinomu pankreatu a karcinomu štítné žlázy – se v kardiiovaskulárních studiích neprokázaly. Platí však, že pacienti s medulárním karcinomem štítné žlázy (C buňky štítné žlázy exprimují receptory GLP-1) nebo s jeho zvýšeným rizikem by analogy GLP-1 léčení být neměli.

Gliptiny

Gliptiny inhibují enzymovou inaktivaci endogenních inkretinových hormonů GLP-1 a GIP. Stimulují na glykemii závislé uvolnění inzulínu z B buňky a snižují sekreci glukagonu.

Aktuálně jsou v ČR na trhu saxagliptin, alogliptin, sitagliptin, vildagliptin a linagliptin.

Odhadovaný pokles hodnoty HbA_{1c} při monoterapii gliptiny je 0,5–0,8 % (účinnost střední) a vliv na tělesnou hmotnost je neutrální. Snázejí se dobře a mají minimální riziko hypoglykemie. Kardiiovaskulární studie s gliptiny prokázaly kardiiovaskulární bezpečnost bez snížení KV rizika (saxagliptin, alogliptin, sitagliptin a linagliptin). Gliptiny lze kombinovat s metforminem, pioglitazonem, glifloziny, deriváty SU či s inzulínem.

Gliptin je možné podávat v monoterapii při nesnášenlivosti či kontraindikaci metforminu např. u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Dá se používat v kombinaci s metforminem, deriváty SU či s thiazolidindiony v případě, že tříměsíční léčba nevedla k poklesu hodnoty HbA_{1c} na méně než 60 mmol/mol. Gliptiny nejsou aktuálně hrazeny ze zdravotního pojištění v kombinaci s inzulínem. Při snížení eGFR pod 45 ml/min/1,73 m² je u všech gliptinů kromě linagliptinu nutná redukce dávky. Mezi možné nežádoucí účinky patří nazofaryngitidy, bulózní pemfigoid, angioedém, bolesti kloubů a svalů a srdeční selhání (saxagliptin, alogliptin). Před plánovaným operačním výkonem není nutné gliptiny z medikace vysazovat.

Deriváty sulfonylurey a glinidy

Deriváty sulfonylurey (SU) a glinidy stimulují sekreci inzulínu z B buněk Langerhansových ostrůvků. Předpokladem jejich účinnosti je zachovaná sekreční schopnost B buněk. Jejich podávání je provázáno rizikem hypoglykemie a hmotnostních přírůstků. Obecně se vzhledem k riziku hypoglykemie od podávání derivátů SU ustupuje a v léčbě DM 2. typu jsou preferována jiná, bezpečnější antidiabetika.

Deriváty sulfonylurey (SU): Receptor pro vazbu sulfonylurey je součástí kalium senzitivního ATP (K-ATP) kanálu, který se nachází na povrchu pankreatické B buňky a reguluje uvolňování inzulínu. Vazba SU vede k uzavření K-ATP kanálu s následnou depolarizací membrány a k otevření kalciových kanálů, ke vzestupu koncentrace intracelulárního kalcia a následně ke stimulaci sekrece inzulínu z B buňky. Odhadovaný pokles hodnoty HbA_{1c} při monoterapii SU je okolo 1,0–2,0 % (účinnost vysoká), nevýhodou léčby je vzestup tělesné hmotnosti a riziko hypoglykemie.

Deriváty SU jsou indikovány jako léky druhé volby v kombinaci s metforminem. Jako iniciální terapii po zachytu diabetu je používáme výjimečně, v těchto situacích:

- u pacientů s intolerancí či kontraindikací k léčbě metforminem;
- u pacientů s výraznou hyperglykemií (lačná glykemie > 14 mmol/l, HbA_{1c} > 75 mmol/mol, bez ketonurie a bez nečleněného hmotnostního úbytku), kteří nechťejí být léčeni injekční léčbou. Někteří z těchto pacientů mohou být později při pozitivě protilátce (proti dekarboxyláze kyseliny glutamové GAD-65, proti izoformám tyrozinové fosfatázy IA-2) překlaskifikováni na diabetes mellitus 1. typu;
- při průkazu MODY diabetu (Maturity onset diabetes of young). MODY je charakterizován časným začátkem (věk < 25 let), autozomálně dominantním typem dědičnosti a je způsoben genetickým defektem B buněk. Zejména pacienti s nejčastějšími variantami MODY transkripčních faktorů s mutacemi v HNF1A a HNF4A (dříve nazývanými MODY 3 a MODY 1) mohou být deriváty SU úspěšně léčeni.

Z derivátů SU používáme dnes výhradně selektivní přípravky 2. generace (**gliklazid**, **glimepirid**), některé ve formě s prodlouženým vstřebáváním a delším biologickým poločasem (**gliklazid MR**). Léčbu deriváty SU zahajujeme nejnížší dávkou, která se užívá půl hodiny před jídlem, a postupně ji titrujeme. Nedoporučuje se překračovat střední denní dávky (**gliklazid** 160 mg a pro MR formu 60 mg, **glimepirid** 2–4 mg). Nižší dávky volíme u starších a štíhlých pacientů s CKD.

Pacienty, kteří mají nepravidelný jak stravovací režim, tak režim fyzické aktivity, je třeba poučit, že dávky SU je nutné upravovat podle velikosti jídla a podle fyzické aktivity a v případě sníženého příjmu jídla medikaci třeba i zcela vynechat. Doporučujeme jim občasné monitorování glykemie glukometrem před jídlem a před spaním a vždy, když se necítí dobře. Pacienti musejí být edukováni o příznacích hypoglykemie a o tom, jak ji řešit.

Kontraindikací k léčbě deriváty SU je snížená funkce ledvin s eGFR nižší než 30 ml/min/1,73 m² (s výjimkou

gliquidonu, který můžeme podávat i v terminální fázi CKD 5. stadia).

Glinidy: Glinidy zvyšují sekreci inzulínu z B buněk pankreatu podobně jako deriváty SU, ale vážou se na jiné vazebné místo. V léčbě diabetu 2. typu jsou indikovány u pacientů s postprandiální hyperglykemií. Mohou se podávat v monoterapii či v kombinaci s dalšími antidiabetiky či inzulínem. Odhadovaný pokles hodnoty HbA_{1c} při monoterapii glinidy je 0,5–1,5 % (účinnost vysoká). Ve srovnání s deriváty SU je léčba glinidy spojena s nižším rizikem hypoglykemie a menším rizikem hmotnostních přírůstků.

Aktuálně je na trhu v ČR pouze **repaglinid**. Léčbu zahajujeme dávkou 0,5 mg podanou 30 minut před hlavním jídlem a postupně ji titrujeme podle postprandiální glykemie.

Inhibitory střevních alfa-glukosidáz

Inhibitory střevních alfa-glukosidáz snižují glykemii snížením střevní absorpce sacharidů. Jediným zástupcem na trhu v ČR je v současné době **akarboza**.

Její podání snižuje postprandiální vzestup glykemie. Odhadovaný pokles hodnoty HbA_{1c} při monoterapii akarbozou je 0,5–0,8 % (účinnost střední), vliv na tělesnou hmotnost je neutrální. Akarboza v monoterapii není vhodná k iniciální léčbě DM 2. typu zejména pro sníženou snášenlivost a relativně nízkou účinnost. Naopak je vhodná do kombinace léčby s metforminem, deriváty SU, gliptiny nebo s inzulínem u pacientů s postprandiální hyperglykemií. Dojde-li k hypoglykémii při kombinované léčbě akarbozou s deriváty SU nebo inzulínem, je nutné léčit hypoglykémii výhradně podáním glukózy (např. Glukopurem), a ne běžným cukrem (sacharóza).

Častým nežádoucím účinkem je flatulence a průjem (zejména při vyšším obsahu sacharidů v dietě). Léčbu akarbozou zahajujeme dávkou 3 × 50 mg s užitím tablety s prvním soustem hlavního jídla, po 4–8 týdnech je při dobré toleranci možné dávku zvýšit na 100 mg 3 × denně.

Thiazolidindiony

Thiazolidindiony (TZD) zvyšují inzulínovou senzitivitu působením na tukovou a svalovou tkáň a zvyšují využití glukózy v těle. Snižují také mírně glukoneogenezi v játrech. Váží se na jeden či více PPAR (receptory aktivované

peroxizomovými proliferátory), které aktivují. Nejčastěji jsou to PPAR-gamma, které ovlivňují transkripci genů zapojených do metabolismu glukózy a lipidů. V současnosti je jediným zástupcem této skupiny pioglitazon. Odhadovaný pokles hodnoty HbA_{1c} při monoterapii je 0,5–1,4 % (účinnost vysoká), léčba vede k hmotnostním přírůstkům.

Pioglitazon není obecně indikován k iniciální léčbě diabetu 2. typu, je to lék druhé a třetí volby u pacientů nespokojivě kompenzovaných stávající léčbou. Nicméně za určitých okolností je možné podávat ho i v monoterapii u pacientů s kontraindikací či intolerancí antidiabetik (metformin, deriváty SU), dále u pacientů, kteří odmítají injekční léčbu nebo kteří mají klinicky manifestovanou inzulínovou rezistenci. Léčba pioglitazonem je výhodná, jestliže chceme minimalizovat riziko hypoglykemie, u pacientů s nealkoholovou steatohepatitidou nebo s recentní cévní mozkovou příhodou.

Mezi nežádoucí účinky léčby pioglitazonem patří hmotnostní přírůstky, retence tekutin s rizikem kardiálního selhání, riziko jaterního poškození, vyšší riziko zlomenin kostí u žen v menopauze a riziko makulárního edému. Léčbu zahajujeme dávkou 15 mg nebo 30 mg jednou denně, zvyšujeme ji po osmi týdnech. Účinek pioglitazonu nastupuje pozvolna, klinicky významný efekt je patrný po 3–6 měsících. Při léčbě pioglitazonem není u starších pacientů nutná úprava dávkování, stejně jako u pacientů s renální insuficiencí.

Závěr

Uvádíme postup zahájení farmakologické léčby pacienta s diabetem 2. typu vycházející z aktualizovaných mezinárodních doporučení Americké diabetologické asociace (American Diabetes Association, ADA) a Evropské asociace pro studium diabetu (European Association for the Study of Diabetes, EASD). Doporučení zdůrazňují individuální přístup při volbě terapie zohledňující jednak důležité komorbidity a rizika (KV onemocnění, srdeční selhání, chronické onemocnění ledvin, nadváha a obezita, riziko hypoglykemie), jednak pacientovy preference a možnosti úhrady léčby.

MUDr. Johana Venerová

Diabetologické centrum 1. LF UK a ÚVN-VFN Praha
E-mail: johanavenerova@uvn.cz

Literatura

1. Daves MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes. 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2022;65:1925–1966.
2. Pelikánová T, Bartoš V a kol. Praktická diabetologie. Praha: Maxdorf, 6. vydání, aktualizované a doplněné, 2018.
3. UpToDate <https://www.uptodate.com.ezproxy.is.cuni.cz>

OPRAVA:

V článku **Je možná remise diabetu 2. typu?**, který byl uveřejněn v minulém čísle, je zmíněno, že ve studii DiRECT byla použita náhradní strava ve formě hotových a instantních výrobků, která je v České republice dostupná pod názvem Cambridge Weight Plan s nutričním poradenstvím u komerčního subjektu NUTRIADAPT. Správný název je The 1 : 1 Diet, www.spolkiladolu.cz.