

Obsah

Hypoglykemická terapie u diabetu typu II – část 2 1

HYPOGLYKEMICKÁ TERAPIE U DIABETU TYPU II

Část 2

Prescrire International May 2015; Volume 24, No. 160:130

Výběr antidiabetika po metforminu by měl být založen především na nežádoucích účincích.

Monoterapie metforminem je léčbou první volby pro pacienty s diabetem II typu, protože se zdá, že snižuje mortalitu a kardiovaskulární komplikace bez nepříjemných nežádoucích účinků^{1/}. Glibenklamid, derivát sulfonylurey 2. generace, může také předcházet některým diabetickým komplikacím, ale důkazy jsou slabé. V roce 2014 pro žádnou jinou orálně nebo injekčně podávanou látku snižující hladinu glukózy nebylo prokázáno, že preventivně ovlivňuje vaskulární komplikace diabetu, ať již v monoterapii nebo v kombinaci (viz část 1)^{2/}. Jsou nežádoucí účinky glibenklamidu a dalších antidiabetik důležitým kritériem, které by mělo být zvaženo při léčbě pacientů s diabetem typu II, u nichž je léčba metforminem nemožná nebo neúčinná? Jaký je vliv alternativních léků na hladiny HbA1c? Aby odpověděl na tyto otázky, Prescrire připravil systematický přehled dostupných informací.

Deriváty sulfonylurey

Deriváty sulfonylurey jsou používány již mnoho let, ale v roce 2014 byla k dispozici komparativní data pouze pro glibenklamid (z Ukpds studie), která naznačují jistou účinnost v prevenci diabetických komplikací. Podpůrné důkazy jsou slabé, ale v porovnání s placebem deriváty sulfonylurey snižují hladiny HbA1c v průměru zhruba o 1,5 % při podání samostatně a v průměru o 0,8–1 %, pokud jsou přidány k metforminu^{3,4,5/}.

Deriváty sulfonylurey mohou způsobit hypoglykémii závislou na dávce, přírůstek váhy a mnohem vzácněji gastrointestinální, kožní, hematologické a hepatologické nežádoucí účinky^{6/}. V placebem kontrolovaných studiích byl průměrný přírůstek váhy 3,8 kg při monoterapii sulfonylureou a 2 kg při podávání s metforminem^{3,4,5/}.

Deriváty sulfonylurey jsou metabolizovány v játrech a z velké části vylučovány ledvinami. Selhání ledvin a závažné jaterní poškození proto zvyšují riziko závažného předávkování^{6/}.

Riziko hypoglykémie se zvyšuje kvůli lékovým interakcím. Hypoglykémie je hlavní nežádoucí účinek derivátů sulfonylurey. Mnoho dalších léků může zvýšit frekvenci nebo závažnost hypoglykémie, když jsou podávány společně s deriváty sulfonylurey: azolová antimykotika (orální, vaginální a bukalní cesta podání), ciprofloxacín a norfloxacín, antibakteriální sulfonamidy, makrolidy, antagonisté vitamínu K, inhibitory cytochromu P 450 izoenzymu CYP 2C9 (např. sildenafil užívaný u erektilní dysfunkce) a léků, které zvyšují riziko rozvoje ledvinového selhání^{6/}.

Hypoglykémie závislá na dávce. Ve studii Ukpds u 18 % pacientů byla zaznamenána alespoň jedna středně závažná hypoglykémie každý rok, zatímco 0,6 % pacientů mělo epizodu vyžadující intervenci další osoby^{7/}. Všichni pacienti léčení sulfonylureou mají riziko hypoglykémie závislé na dávce. Závažnost rizika vyplývá z délky účinku léku. Například glipizid s prodlouženým uvolňováním je spojen se zvýšeným rizikem akumulace a tedy i rozvoje hypoglykémie u starších pacientů a u pacientů s renálním selháním^{6/}.

Účinek glibenklamidu, gliklazidu, glimepiridu a glipizidu v lékové formě se standardním způsobem uvolňování přetrvává podobně dlouho (do 24 hodin)^{6/}.

Snižují nebo zvyšují deriváty sulfonylurey kardiovaskulární mortalitu? Studie UDGP ukázala zvýšení kardiovaskulární mortality po tolbutaminu z 1. generace derivátů sulfonylurey.

Metaanalýza, která zkoumala výsledky studií porovnávajících deriváty sulfonylurey s placebem nebo žádnou léčbou, včetně studií UDGP a Ukpds, nerozlišovala mezi první a druhou generací derivátů sulfonylurey^{8/}. Studie neprokázala, že by deriváty sulfonylurey měly významný vliv na celkovou mortalitu (odds ratio: 1,2; 95% CI: 0,4–3,8) nebo kardiovaskulární mortalitu (odds ratio: 1,6; 95% CI: 0,2–13,6). Interval spolehlivosti (CI) však byly příliš široké, než aby bylo možné vyloučit skutečný nárůst nebo pokles v kardiovaskulární mortalitě u pacientů léčených deriváty sulfonylurey.

Zvýšená mortalita po metforminu v kombinaci s deriváty sulfonylurey? Dvě randomizované studie porovnávaly mortalitu po kombinaci metforminu a derivátu sulfonylurey oproti jiné léčbě snižující hladinu glukózy. Studie Ukpds porovnávala přidání metforminu oproti kontinuální monoterapii derivátem sulfonylurey u 537 pacientů léčených chlorpropamidem nebo glibenklamidem^{9/}. Medián sledování byl 7 let. Během 4 let po randomizaci byl medián HbA1c 7,7 % u skupiny metformin plus derivát sulfonylurey a 8,2 % u monoterapie derivátem sulfonylurey. Přidání metforminu k probíhající monoterapii derivátem sulfonylurey zvýšilo celkovou mortalitu na 30 oproti 19 úmrtím na 100 pacientů sledovaných 10 let (p=0,04)^{9/}.

Ve studii Record, ve které bylo 4 458 pacientů sledováno v průměru 6 let, byla mortalita podobná u kombinace metforminu a derivátu sulfonylurey (glibenklamid, gliklazid nebo glimepirid) a u kombinace rosuvastatinu s metforminem nebo derivátem sulfonylurey (celková mortalita okolo 7 % a kardiovaskulární mortalita okolo 3 %)^{10/}.

Nebyla nalezena žádná randomizovaná studie porovnáující mortalitu po přidání derivátu sulfonylurey oproti kontinuální monoterapii metforminem.

Inzulin: potentní ve snižování hladin glukózy a dlouhé zkušenosti s jeho používáním

Rekombinantní lidský inzulin a lidský inzulin isofan byly oba poprvé uvedeny na trh v osmdesátých letech^{11/}. Inzulin glargin, inzulin detemir a inzulin degludec byly uvedeny později a zdá se, že u diabetu typu II nemají žádné významné výhody oproti lidskému inzulinu Ispanu, kromě jejich mírně pohodlnějšímu užívání^{12–15/}.

Trí randomizované studie hodnotily účinek některých inzulinů v prevenci komplikací diabetu typu II, ale žádná neukázala významný přínos pro pacienty s mírnou hyperglykémií.

Hypoglykémie, přírůstek váhy. Spektrum nežádoucích účinků humánních inzulinů zahrnuje: hypoglykémii, přírůstek váhy, lipodystrofii v místě podání, lokální nebo velmi vzácně systémové hypersenzitivní reakce, hypokalémii^{6/}. Ve studii Ukpds terapie inzulinem

bez přidání orálních léků snižujících glukózu způsobovala průměrný váhový přírůstek 4 kg^{7/}. Inzulin nemá farmakokinetické interakce^{6/}.

Zvýšené riziko nádorů? Některé epidemiologické studie ukázaly statisticky signifikantní souvislost mezi užíváním inzulinu a rizikem vzniku nádorového onemocnění s relativním nárůstem od 10 do 50 %^{6,16,17/}. Souvislost byla nalezena u inzulinu glarginu i ostatních inzulinů. Popsány byly hlavně karcinomy prsu, pankreatu a prostaty.

Onkogenní aktivita je biologicky pravděpodobná, protože inzulin je růstový faktor. Údaje dostupné v roce 2014 však nejsou dostatečně silné pro stanovení kauzální souvislosti. Navíc zvýšení hladin glukózy v krvi někdy předchází diagnóze onkologického onemocnění, což může vysvětlovat predepsání inzulinu.

Kontinuální terapie metforminem omezuje váhový přírůstek a dále snižuje HbA1c. Autoři nenalezli žádnou studii porovávající výskyt diabetických komplikací při podání metforminu s inzulinem oproti samotnému metforminu.

Klinická hodnocení naznačila, že přidání každodenní injekce dlouhodobě působícího inzulinu k perorálním antidiabetikům snižuje v průměru o 0,7–2,5 % hladinu HbA1c, ale vede k průměrnému přírůstku váhy od 2,5 do 4 kg^{12/}.

Systematické přehodnocení randomizovaných studií porovávajících inzulin a inzulin s metforminem u pacientů s diabetem typu II naznačilo, že kombinace dále snižuje hladiny HbA1c v průměru o dalších 0,6 %. Tento postup snížil potřebu inzulinu o 19 jednotek a přírůstek na váze o 2 kg, ale nebyl prokázán vliv na prevenci diabetických komplikací^{18/}.

Inhibitory alfa glukosidázy

Ve Francii byly na konci devadesátých let obchodovány dva inhibitory střevní alfa glukosidázy^{19,20/}. Nejsou k dispozici žádné studie hodnotící jejich účinek v prevenci diabetických komplikací u diabetu typu II.

Účinek na hladinu glukózy je u inhibitorů alfa glukosidázy mírný. Snižují hladinu HbA1c v průměru o zhruba 0,7 %, když jsou použity buď v monoterapii nebo v kombinaci s metforminem^{3,4/}. Účinek inhibitorů alfa glukosidázy na přírůstek váhy je buď neutrální, nebo mírně příznivý. Je u nich také malé riziko hypoglykémie^{3,4,5/}.

Na dávce závislé gastrointestinální poruchy. Spektrum nežádoucích účinků inhibitorů alfa glukosidázy zahrnuje především časté, na dávce závislé gastrointestinální poruchy, jako je flatulence, průjem a bolest břicha^{6/}.

Inhibitory alfa glukosidázy mohou způsobovat plynové cysty ve střevní sliznici (pneumosis cystoides intestinalis), které vedou k nespecifickým břišním symptomům a mohou být příčinnou série diagnostických vyšetření^{21/}.

Farmakologický účinek a většina nežádoucích účinků inhibitorů střevní alfa glukosidázy jsou způsobeny jejich lokálním mechanismem účinku, i když mignitol a některé metabolity akarbozy jsou systémově vstřebávány^{6/}. Byly popsány případy závažného poškození jaterních buněk stejně jako kožní nežádoucí účinky^{6,22/}.

Glinidy: riziko interakcí a hypoglykémie

Repaglinid je jediným meglitinidem (glinidem) dostupným ve Francii od konce devadesátých let^{23/}. Není žádná kontrolovaná klinická studie hodnotící, zda má vliv na prevenci diabetických komplikací.

Monoterapie repaglinidem snižuje HbA1c v průměru o 1,3 %^{3/}. Přímé srovnání naznačuje, že potenciál snižovat hladinu glukózy je srovnatelný s deriváty sulfonylurey^{2/}.

Jediné údaje srovnávající podání kombinace repaglinidu a metforminu pochází z randomizované studie s 84 pacienty trávající

4 měsíce^{4,5,23/}. Přidání repaglinidu k metforminu snížilo HbA1c v průměru o 1,1 % a vedlo k přírůstku váhy okolo 3 kg^{2,5,23/}.

Hypoglykémie kvůli lékovým interakcím. Hypoglykémie je hlavní nežádoucí účinek repaglinidu a je stejně častá jako u derivátů sulfonylurey^{23/}. Repaglinid také způsobuje přírůstek váhy, gastrointestinální poruchy, kožní hypersenzitivní reakce a jaterní poškození^{5,6/}.

Repaglinid je metabolizován izoenzymem CYP3A4 a 2C8, a je proto zvýšené riziko lékových interakcí, včetně zvýšeného rizika hypoglykémie při současném podání s inhibitory těchto izoenzymů, jako jsou například gemfibrozil, tikagrelor, trimethoprim, amiodaron, dronedaron, diltiazem, verapamil, většinou makrolidů a azolových antimykotik. Ze stejného důvodu zvyšuje riziko hypoglykémie u pacientů užívajících repaglinid i grepfruitová šťáva^{6/}.

Glitazony: disproporcionální nežádoucí účinky

Thiazolidindiony (glitazony) včetně pioglitazonu a rosiglitazonu byly uvedeny na trh roku 2000.

Randomizovaná kontrolovaná studie s pioglitazonem neukázala jasný účinek v prevenci kardiovaskulárních komplikací diabetu. Mnohé metaanalýzy selhaly při prokazování příznivého vlivu pioglitazonu na kardiovaskulární mortalitu. Naopak pioglitazon a rosiglitazon jsou spojeny s 40% relativním nárůstem rizika srdečního selhání a rosiglitazon je spojován se zvýšeným rizikem infarktu myokardu^{24/}.

V porovnání s placebem glitazony v monoterapii nebo v kombinaci s metforminem snižují HbA1c o zhruba 1 % a vedou v průměru k nárůstu váhy o 2–3 kg^{3,4/}. Jen vzácně způsobují hypoglykémii^{4,5/}.

Srdeční selhání, fraktury, kardiovaskulární příhody, nádory atd.

Glitazony mají tíživý profil nežádoucích účinků zahrnující především: bolest hlavy, závratě, gastrointestinální poruchy, křeče a bolesti svalů, retenci sodíku a vody spojenou s anémií a srdečním selháním, přibývání na váze (nárůst tukové hmoty); kopřivku a angioedém, zlomeniny kostí u žen, makulární edém se snížením vízu a jaterní poškození^{6/}.

Rosiglitazon byl pro zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod stažen z evropského trhu v roce 2010^{6,25/}.

Pioglitazon zvyšuje riziko karcinomu močového měchýře^{26/}. Ve Francii bylo jeho používání pozastaveno v roce 2011, v ostatních zemích EU byl 17.10.2014 ještě s restrikcemi registrován^{27/}.

Gliptiny

V roce 2014 bylo v EU registrováno pět gliptinů neboli inhibitorů dipeptidyl dipeptidázy 4 (DDP-4): alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin a vildagliptin. Randomizovaná placebem kontrolovaná studie s alogliptinem a další se saxagliptinem selhaly, protože ukázaly, že tyto léky ovlivňují kardiovaskulární komplikace diabetu.

V porovnání s placebem tyto gliptiny snižují HbA1c v průměru o zhruba 0,7 %, ať jsou používány samostatně či v kombinaci s metforminem^{2,4,28–31/}. Mají neutrální vliv na tělesnou hmotnost a představují malé riziko hypoglykémie^{4,5/}.

Neznámý nežádoucí účinek při dlouhodobém podání. Nežádoucí účinky gliptinů při dlouhodobém podání jsou jen málo dokumentovány. Sitagliptin byl v USA poprvé uveden na trh v roce 2006 a v EU v roce 2007, ostatní gliptiny byly uvedeny ještě později^{31,32/}.

Nežádoucí účinky gliptinů zahrnují především: závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe a Stevens-Johnsonova syndromu, bolest hlavy, nauzeu a zácpu, infekce včetně infekcí močových cest a infekcí horních cest dýchacích, deprese, myalgie, periferní edémy, vyrážku a pemphigus bulosus a zvýšení sérového kreatininu^{6,33/}.

Vildagliptin způsobuje i poruchy srdečního vedení, zatímco saxagliptin poškozuje játra a možná způsobuje fraktury a srdeční selhání^{6,34/}.

Pankreatitida a karcinom pankreatu: možné. Různé bezpečnostní signály naznačují, že gliptiny mohou zvyšovat riziko akutní pankreatitidy a karcinomu pankreatu^{32,35/}.

V roce 2014 Americká federální agentura pro léky a potraviny (FDA) a Evropská léková agentura zveřejnily výsledky analýz údajů pocházejících ze zvířecích i lidských studií zaměřených na onemocnění pankreatu. Závěry hodnocení vyzněly uspokojivě, přesto se obě agentury shodly na nutnosti dále pečlivě sledovat pankreatické nežádoucí účinky spojené s gliptiny^{32/}.

Analogy GLP-1

Dva injekční analogy GLP 1 (glukagonu podobný peptid 1) byly obchodovány ve Francii v roce 2014: exenatid od roku 2008 a liraglutid od roku 2010^{36,37/}. Nejsou žádné randomizované kontrolované studie zaměřené na jejich účinek v prevenci komplikací diabetu typu II.

V porovnání s placebem exenatid a liraglutid snižují hladinu HbA1c v průměru o 0,8–1 %, když jsou přidávány k metforminu^{4,5/}. Jedna randomizovaná studie naznačila, že liraglutid je účinnější při snižování hladiny HbA1c než exenatid s rozdílem 0,3 %^{37/}. Další randomizovaná studie ukázala, že kombinace metformin plus liraglutid je účinnější než kombinace metformin plus sitagliptin při snižování hladiny HbA1c s rozdílem mezi 0,3 % a 0,6 % v závislosti na dávce liraglutidu^{2/}.

V kontrolované randomizované studii byl pokles HbA1c podobný při přidání exenatidu či liraglutidu k dlouhodobě působícímu inzulínu v jedné nebo dvou injekcích denně^{37,38/}. Analogy GLP 1 mají tendenci snižovat tělesnou hmotnost v průměru o 1,6 kg, zatímco inzulín snižuje hmotnost o 1,5–3 kg. GLP-1 analogy nezvyšují riziko hypoglykémie při přidání k metforminu^{4,5/}.

Nauzea, zvracení, selhání ledvin atd. Spektrum nežádoucích účinků exenatidu a liraglutidu zahrnuje především zpomalení vyprazdňování žaludku a na dávce závislou nauzeu (především při zahájení léčby), zvracení, průjem, dyspepsie, snížení chuti k jídlu, velký úbytek na váze, gastroesofageální reflux, intestinální obstrukce a renální selhání^{6/}.

Pankreatitida, karcinom pankreatu a karcinom štítné žlázy: možné. Různé bezpečnostní signály naznačily zvýšené riziko pankreatitidy, karcinomu pankreatu a karcinomu štítné žlázy u pacientů léčených GLP-1^{32,35–37/}. V roce 2014 FDA a Evropská léková agentura zveřejnily výsledky analýz údajů pocházejících ze zvířecích i lidských studií zaměřených na onemocnění pankreatu. Závěry hodnocení vyzněly uspokojivě, přesto se obě agentury shodly na nutnosti dále pečlivě sledovat pankreatické nežádoucí účinky^{32/}.

Souhrnně – profil nežádoucích účinků GLP 1 analogů se zdá o něco méně nepříznivý než profil gliptinů, ale se srovnatelnými nejistotami okolo dlouhodobého účinku.

Glifloziny

Dapagliflozin a kanagliflozin jsou dva glifloziny registrované v EU^{39,40/}. Glifloziny snižují hladinu glukózy zvyšováním vylučování glukózy ledvinami. Nejsou žádné kontrolované randomizované studie zaměřené na jejich účinek v prevenci komplikací diabetu typu II.

V kombinaci s dalšími perorálními antidiabetiky dapagliflozin a kanagliflozin snižují hladinu HbA1c o v průměru zhruba 0,6 % nebo 0,7 %^{39,40/}. Úbytek na váze může dosáhnout 1,5–2 kg po 6 měsících, částečně díky úbytku tukové hmoty. Tyto látky mají malé riziko hypoglykémie.

Nepřiměřené nežádoucí účinky. Dapagliflozin a kanagliflozin mají nežádoucí účinky související s jejich mechanismem účinku včetně hypotenze (kvůli zvýšené diuréze a hypovolémii); urogenitální infekce (kvůli glukóze v moči) a renální selhání.

Dlouhodobé nežádoucí účinky těchto novějších látek jsou prakticky neznámé. Různé údaje naznačují možné zvýšené riziko mortality, vyšší incidenci kardiovaskulárních účinků časně po zahájení terapie, hepatitidy, kostních fraktur a nádorů (zvláště karcinomu měchýře)^{39,40/}. Kanagliflozin se zdá být fototoxický^{40/}.

Poznámka překladatele: v červnu 2015 bylo Evropskou lékovou agenturou zahájeno přehodnocení rizika diabetické ketoacidózy s netypickým průběhem, která se vyskytla u pacientů s diabetem typu II.

Opusťte striktní kontrolu hyperglykémie: malé riziko pokud je HbA1c okolo 8 %

Hyperglykémie může vést k příznakům jako je únava, žízeň, vydatné močení až k dehydrataci. Ale pokud je hladina glukózy zvýšena jen mírně, bez příznaků hyperglykémie, jaká jsou rizika spojená s opusťtím striktní glykemické kontroly?

Zvýšené riziko mikroangiopatických komplikací. Zdá se, že méně striktní kontrola hyperglykémie zvyšuje riziko mikroangiopatických komplikací, včetně závažné retinopatie.

V epidemiologických studiích bylo u pacientů s dlouhotrvajícím diabetem a vysokými hladinami HbA1c vyšší riziko vzniku závažných retinopatií^{41/}. Tedy pro určitou koncentraci HbA1c se liší riziko závažné retinopatie u mladého pacienta s očekávaným dlouhodobým přežitím a u starého pacienta s kratším předpokládaným přežitím. A pro danou délku trvání diabetu se riziko závažné retinopatie snižuje s hladinou HbA1c.

Systematický přehled analyzoval výsledky randomizovaných hodnocení porovnávajících pečlivou kontrolu glykémie s méně striktní kontrolou glykémie^{42/}. V těchto studiích byly používány především metformin, deriváty sulfonylurey, glitazony a inzulín.

Po pěti až deseti letech (medián sledování) snižoval absolutní pokles HbA1c o zhruba 1 % riziko mikroangiopatických komplikací, včetně vzniku nebo zhoršení diabetické retinopatie (průměrná incidence ve skupině se striktně kontrolovanou glykemií byla 13 % oproti 16 % v kontrolní skupině)^{42/}. V kontrolní skupině byl medián HbA1c většinou mezi 7–9 %. Laserová fotokoagulace byla nezbytná u 6,3 % respektive 7,2 % pacientů.

Žádné významné zvýšení kardiovaskulárního rizika. V této kombinované analýze studií, porovnávajících pečlivou kontrolu glykémie oproti méně striktní, striktní kontrola glykémie nesnižovala celkovou úmrtnost ani kardiovaskulární mortalitu^{42/}.

Nejsou tedy jasné důkazy, že snižování hladiny HbA1c léky snižujícími hladinu glukózy dostupnými v roce 2014 snižuje riziko kardiovaskulárních příhod u diabetických pacientů.

Zvažte všechny možnosti včetně terapie nevyužívající léky snižující hladinu glukózy

U některých diabetických pacientů se zdá rozumné vzdát se striktní kontroly glykémie, i přes zvýšené riziko mikroangiopatických komplikací, a tím se vyhnout omezením a nežádoucím účinkům látek snižujících hladinu glukózy, které ani nemusí být přínosné. Tato možnost se zdá vhodnější pro pacienty s nízkým rizikem mikroangiopatických komplikací, především u těch s krátkým předpokládaným přežitím a nízkou koncentrací HbA1c.

Dobře informovaná a rozumná sázka. V roce 2014, když je metformin nevhodný nebo neúčinný a hyperglykémie je buď symptomatická, nebo je pravděpodobné, že bude mít krátkodobé následky, představuje výběr dalšího léku snižujícího hladinu glukózy sázku, že snížení HbA1c předejde některým komplikacím diabetu, a přínosy tak převáží nad riziky. Tato sázka stojí za to, pokud je HbA1c vysoké nebo je dlouhé předpokládané přežití.

Výběr založený na délce přítomnosti na trhu, nežádoucích účincích a účinnosti snížení hladiny glukózy. Pokud je učiněno

rozhodnutí snižovat hladinu HbA1c, je nejlepší volit lék s dlouhou dobou sledování, s příznivým spektrem nežádoucích účinků a relativně silným potenciálem snižovat hladinu glukózy. Tak zvaná druhá generace derivátů sulfonylurey a humánní inzuliny jsou léky nejlépe naplňující tato kritéria. Výběr mezi jednotlivými deriváty sulfonylurey druhé generace může být založen pouze na slabých důkazech. Komparativní studie naznačují, že kombinace metforminu a derivátů sulfonylurey by neměla být používána, kvůli možnosti zvýšené mortality.

Inhibitory alfa glykosidázy mají málo závažných nežádoucích účinků, ale jejich slabá účinnost může být nedostatečná k vyvážení gastrointestinálních poruch, které vyvolávají. Glitazony mají jasně nepříznivý poměr přínosů a rizik. Gliptiny a glifloziny mají slabý účinek na snižování hladiny glukózy, jsou na trhu relativně krátkou dobu a zdá se, že jejich poměr přínosů a rizik je také nepříznivý.

Přidání analogů GLP 1 k metforminu představuje výhodu, snižují hladinu glukózy v podobném rozsahu, jako podání inzulinu jednou či dvakrát denně, bez rizika přírůstku váhy a zvýšeného rizika hypoglykémie. Stanovení jejich poměru přínosů a rizik je komplikováno nejistotami okolo jejich dlouhodobého podávání.

V praxi: dvakrát zvažte předtím, než pacienta vystavíte působení nedostatečně zhodnocených léků

V současnosti je k léčbě pacientů s diabetem typu II, pro které je metformin neúčinný nebo nevhodný, dostupných mnoho léků snižujících hladinu glukózy, neexistují však spolehlivé důkazy, že tyto léky pomáhají předcházet komplikacím diabetu.

Ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod u pacientů s diabetem typu II je výhodnější přijmout jiný přístup, než snižování hladin glukózy, jako je středomořská dieta, cvičení, odvykání kouření, léčba arteriální hypertenze, v některých případech podání statinů či chirurgické řešení v případě závažné obezity⁴³.

Na základě dostupných důkazů o klinickém přínosu je vhodné dvakrát zvážit zahájení léčby lékem snižujícím hladinu glukózy se známými a v některých případech závažnými nežádoucími účinky u asymptomatického pacienta. Na základě analýzy dostupných údajů a při zvážení mnohých nejistot formulovali autoři článku praktické návrhy na volbu léku snižujícího hladinu glukózy po metforminu.

Diabetes typu II: který lék snižující hladinu glukózy po metforminu, pokud nějaký?

- Pacienti s diabetem jsou v riziku dlouhodobých komplikací, včetně kardiovaskulárních příhod, retinopatie se ztrátou vízu, závažného renálního selhání, neuropatie a onemocnění cév dolních končetin, které v některých případech vyžaduje amputaci.

- Ke snížení mortality a prevenci kardiovaskulárních příhod se doporučuje u pacientů s diabetem léčit hypertenzi, pokud je přítomna, předepisovat některé statiny u pacientů se zvýšeným LDL cholesterolem. Zdá se, že metformin snižuje mortalitu a předchází některým komplikacím u pacientů s diabetem typu II.
- Pokud je metformin nevhodný nebo jeho podání nevede ke snížení hladin HbA1c na zhruba 7 %, nejsou žádné důkazy, že jiné léky snižující hladinu glukózy snižují mortalitu nebo předchází rozvoji dlouhodobých komplikací diabetu.
- Při kontrole vysokých hladin glukózy je někdy lepší soustředit se na adhezenci k léčbě, cvičení, dietu, nebo i chirurgický zákrok v případě závažné obezity, spíše než předepisovat více léků snižujících glukózu s nejistými přínosy.
- Pokud je metformin nevhodný jsou možnosti léčby následující:
 - Vzdát se striktní kontroly glykémie a cílit léčbu k hladinám HbA1c okolo 8 % (to může být méně vhodná možnost pro pacienty s velmi dlouhým předpokládaným přežitím).
 - Snižovat hladinu HbA1c pomocí derivátů sulfonylurey, jako jsou glibenklamid (na základě křehkých výsledků studie Ukpds) nebo gliklazidem, glimepiridem a glipizidem se standardní formou uvolňování, přestože nejsou důkazy, že poměr přínosů a rizik těchto posledních léků je lepší než ten u glibenklamidu. Pokud jsou tyto léky užívány samostatně, v maximální dávce snižují HbA1c v průměru o zhruba 1,5 %. Vždy je nutné myslet na riziko hypoglykémie, především v souvislosti s lékovými interakcemi a renálními funkcemi.
 - Pokud je nutné zvažovat větší snížení HbA1c, je s výhodou předepsat inzulin jednou či vícekrát za den.
- Když se u pacientů nepodaří metforminem dosáhnout hladiny HbA1c okolo 7 % možnosti zahrnují:
 - Vzdát se striktní kontroly glykémie a cílit na hladiny okolo 8 % HbA1c (opět tato možnost je méně vhodná pro pacienty s velmi dlouhým předpokládaným přežitím).
 - Přidat k metforminu každodenní injekci humánního inzulinu isofanu, přičemž je nutné monitorovat riziko hypoglykémie a snažit se dosáhnout hladiny HbA1c okolo 7,5 %.
 - Pokud je největším problémem přibývání na váze či hypoglykémie, je možné zvážit přidání exenatidu či liraglutidu k metforminu, na základě individuálního zvážení pro každého pacienta kvůli nejistému dlouhodobému poměru přínosů a rizik.
- U starých pacientů může být nejlepší směřovat léčbu k hladinám HbA1c mezi 7,5–8,5 % (nebo mezi 8–9 % u velmi křehkých pacientů).

Citovaná literatura je na vyžádání dostupná na informačním středisku info@sukl.cz.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a AM Review.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktoři: MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; PharmDr. M. Halačová, PhD., Nemocnice na Homolce, doc. MUDr. F. Málek, PhD.; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Prof. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz).

