

### Obsah

Medikamentózní léčba benigní hyperplazie prostaty – dokončení.....	1
Hypoglykemická terapie u diabetu typu II – část 1 .....	2

## MEDIKAMENTÓZNÍ LÉČBA BENIGNÍ HYPERPLAZIE PROSTATY

Dokončení z FI 2/2016

### Agonisté $\beta_3$ -adrenergických receptorů ( $\beta_3$ -mimetika)

Anticholinergika jsou aktuálně doporučována v rámci „ad-on“ strategie pro léčbu M-LUTS, kde i při léčbě  $\alpha$ -blokátory přetrvávají symptomy OAB. Jejich alternativou mohou být nově dostupní agonisté  $\beta_3$ -adrenergických receptorů. Zástupci této skupiny jsou mirabegron a solabegron, dostupný je v ČR od roku 2014 pouze mirabegron (v Japonsku byl k dispozici již v roce 2011). Jde o periferně působícího agonistu adrenergických  $\beta_3$ -receptorů, který působí relaxaci svalových vláken detruzoru a příznivě ovlivňuje kapacitu i complianci močového měchýře<sup>49</sup>. Vzhledem k vysoké selektivitě k  $\beta_3$ -receptorům má minimální výskyt nežádoucích účinků oproti jiným méně selektivním  $\beta$ -mimetikům<sup>50</sup>.

Data dostupných studií ukazují, že mirabegron snižuje frekvenci močení i počet epizod inkontinence ve srovnání s placebem. Ve srovnání s anticholinergiky  $\beta_3$ -agonisté zvyšují kapacitu močového měchýře bez ovlivnění mikčního tlaku či postmikčního rezidua<sup>51</sup>. Byla prokázána srovnatelná účinnost s antimuskariniky<sup>52</sup>/ a také výborná snášenlivost mirabegronu s minimem nežádoucích účinků srovnatelných s placebem<sup>53</sup>. Byla již provedena i studie, která neprokázala vliv mirabegronu u mužů s M-LUTS na urodynamické parametry ( $Q_{max}$  a  $p_{det}/Q_{max}$  – detruzorový tlak při  $Q_{max}$ )<sup>54</sup>.

Proto se mirabegron jeví jako slibná alternativa léčby symptomů OAB, kdy při srovnatelné účinnosti s anticholinergiky má výrazně nižší výskyt nežádoucích účinků (zvláště sucho v ústech), pro které byli pacienti často nuceni léčbu antimuskariniky přerušit<sup>55</sup>. Nicméně pro jasné doporučení léčby  $\beta_3$ -agonisty u mužů s M-LUTS je třeba vyčkat na výsledky dalších studií.

### Závěr

Vzhledem k výše uvedenému, ale i novým poznatkům v patogenetice M-LUTS dochází k velkým změnám v oblasti farmakologické terapie a také i zvýšení významu této léčby oproti léčbě chirurgické, která bývá vyhrazena především pro muže s komplikovanou BHP nebo tam, kde farmakologická léčba již vyčerpala své možnosti. Z naší klinické praxe rovněž můžeme sledovat trend poklesu počtu pacientů indikovaných k chirurgické léčbě pro BHP, což nejspíše koresponduje s faktem účinné medikamentózní léčby.

Dle současných léčebných algoritmů jsou základními medikamenty pro léčbu M-LUTS  $\alpha$ -blokátory, inhibitory 5 $\alpha$ -reduktázy, anticholinergika a aktuálně i inhibitory fosfodiesterázy-5 – všechny v monoterapii nebo kombinaci. Stále více se klade důraz na včasné zahájení kombinované léčby ( $\alpha$ -blokátor s 5ARI) a tzv. cílenou terapii („tailored therapy“) u pacientů i se symptomy OAB nebo ED.

### Literatura

1. Anderson JB, Roehrborn CG, Schalken JA, et al. The progression of benign prostatic hyperplasia: examining the evidence and determining the risk. *Eur Urol* 2001; 39: 390–399.
2. Chapple CR, Sein AJ, Abrams P. Lower urinary tract symptoms revise: a broader clinical perspective. *Eur Urol* 2008; 54: 563–569.
3. Chapple CR, Roehrborn CG. Shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol* 2006; 49(4): 651–8.
4. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 2013; 64: 118–40.
5. Emberton M, Andriole GL, de la Rosette J, et al. Benign prostatic hyperplasia: a progressive disease of aging men. *Urology* 2003; 61: 267–273.
6. Djavan B, Fong YK, Harik M, Milani S, Reissigl A, Chaudry A, et al. Longitudinal study of men with mild symptoms of bladder outlet obstruction treated with watchful waiting for four years. *Urology* 2004; 64: 1144–8.
7. Roehrborn CC, Nickel JC, Andriole GL, Gagnier RP, Black L, Wilson TH, Ritmaster RS. Dutasteride improves outcomes of benign prostatic hyperplasia when evaluated for prostate cancer risk reduction: secondary analysis of the REDuction by DUTasteride of prostate Cancer Events (REDUCE) trial. *Urology* 2011; 78(3): 641–6.
8. Dreikorn K, Borkowski A, Braekman J. Proceedings of the Fourth International Consultation on Benign Prostate Hyperplasia (BPH). Plymouth, UK. Health Publications 1998; 635–59.
9. MacDonald R, Tacklind JW, Rutks I, Wilt TJ. Serenoa repens monotherapy for benign prostatic hyperplasia (BPH): an updated Cochrane systematic review. *BJU Int* 2012; 109(12): 1756–61.
10. Caine M, Raz S, Zeigler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsula and bladder neck. *Brit J Urol* 1975; 47:193.
11. Marshall I, Burt RP, Chapple R. Noradrenaline contractions of human prostate mediated by alpha 1-A(alpha 1C-) adreno-receptor subtype. *Br J Pharmacol* 1995; 115: 781.
12. Andersson KE, Gratzke C. Pharmacology of alpha1-adrenoceptor antagonists in the lower urinary tract and central nervous system. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4(7): 368–78.
13. Kortmann BBM, Floratos DL, Kiemeny LA, et al. Urodynamic effects of alpha-adrenoceptor blockers: a review of clinical trials. *Urology* 2003; 62(1):1–9.
14. Barendrecht MM, Abrams P, Schumacher H, et al. Do  $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? *Neurourol Urodyn* 2008; 27(3): 226–30.
15. Djavan B, Chapple C, Milani S, et al. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004; 64: 1081–8.
16. Nickel JC, Sander S, Moon TD. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alpha-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1547–59.
17. Strittmatter F, Gratzke C, Stief CG, Hedlund P. Current pharmacological treatment options for male lower urinary tract symptoms. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14(8): 1043–54.
18. Yamaguchi S, Osanai H, Numata A, et al. Alpha1D/A-adrenoceptor antagonist naftopidil for the male lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: efficacy of dose increase therapy. *Int J Urol* 2013; 20(5): 513–9.
19. Nickel JC, Sander S, Moon TD. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alpha-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract* 2008; 62(10): 1547–59.
20. van Dijk MM, de la Rosette JJ, Michel MC. Effects of  $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonists on male sexual function. *Drugs* 2006; 66(3): 287–301.
21. Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL, et al. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol* 2011; 59(3): 342–52.

22. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31(4): 664–673.
23. Cantrell MA, Bream-Rouwenhorst HR, Steffensmeier A, et al. Intraoperative floppy iris syndrome associated with alpha1-adrenergic receptor antagonists. *Ann Pharmacother* 2008; 42(4): 558–63.
24. Abdel-Aziz S, Mamalis N. Intraoperative floppy iris syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20(1): 37–41.
25. Carson C III, Rittmaster R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003; 61(Suppl 1): 2–7.
26. Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther* 2007; 29(1): 17–25.
27. Smith AB, Carson CC. Finasteride in the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5: 535–45.
28. Keam SJ, Scott LJ. Dutasteride: a review of its use in the management of prostate disorders. *Drugs* 2008; 68: 463–85.
29. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al; CombAT Study Group. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol* 2008; 179(2): 616–21.
30. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O, et al; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349(25): 2387–98.
31. Roehrborn CG. BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE. *BJU Int* 2008; 101 Suppl. 3: 17–21.
32. Nickel JC, Gillling P, Tammela T, et al. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int* 2011; 108: 388–394.
33. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 215–224.
34. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Lucia MS, Klein EA. Chemoprevention of prostate cancer. *J Urol* 2009; 182(2): 499–507.
35. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1192–1202.
36. Ückert S, Kütke A, Jonas U, et al. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. *J Urol* 2001; 166(6): 2484–90.
37. Truss MC, Stief CG, Ückert S et al. Phosphodiesterase 1 inhibition in the treatment of lower urinary tract dysfunction: from bench to bedside. *World J. Urol.* 2001; 19: 344–50.
38. Yamaguchi O. Latest treatment for lower urinary tract dysfunction: therapeutic agents and mechanism of action. *Int J Urol.* 2013; 20(1): 28–39.
39. Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA, et al. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2002; 90(9): 836–9.
40. Mulhall JP, Guhring P, Parker M, et al. Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2006; 3: 662–7.
41. Füllhase C, Chapelle C, Cornu JN, et al. Systematic Review of Combination Drug Therapy for Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol.* 2013; 64(2): 228–43.
42. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 2387–98.
43. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al; CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombATstudy. *Eur Urol* 2010; 57(1): 123–31.
44. Montorsi F, Roehrborn C, Garcia-Penit J, et al. The effects of dutasteride or tamsulosin alone and in combination on storage and voiding symptoms in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH): 4-year data from the Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) study. *BJU Int* 2011; 107: 1426–31.
45. Naslund M, Eaddy MT, Hogue SL, Kruep EJ, Shah MB. Impact of delaying 5-alpha reductase inhibitor therapy in men on alpha-blocker therapy to treat BPH: assessment of acute urinary retention and prostate-related surgery. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(11): 2663–9.
46. Kaplan AS, Roehrborn CG, Abrams P et al. Antimuscarinics for treatment of storage LUTS in men: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2011; 65(4): 487–507.
47. Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, et al. Solifenacin as add-on therapy for overactive bladder symptoms in men treated for lower urinary tract symptoms-ASSIST, randomized controlled study. *Urology.* 2011; 78(1): 126–33.
48. Gacci M, Corona G, Salvi M, et al. A systematic review and metaanalysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2012; 61: 994–1003.
49. Anderson 2013 Andersson KE, Martin N, Nitti V. Selective  $\beta_3$ -Adrenoceptor Agonists for the Treatment of Overactive Bladder. *J Urol* 2013; 190: 1173–1180.
50. Tyagi P, Tyagi V. Mirabegron, a  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist for the potential treatment of urinary frequency, urinary incontinence or urgency associated with overactive bladder. *Drugs* 2010; 13(10): 713–22.
51. Takasu T, Ukai M, Sato S, et al. Effect of (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4'-{2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino}ethyl acetanilide (YM178), a novel selective beta3-adrenoceptor agonist, on bladder function. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007; 321(2): 642–647.
52. Nitti VW, Khullar V, van Kerrebroeck P, et al. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. *Int J Clin Pract.* 2013; 67(7): 619–632.
53. Khullar V, Amarencu G, Angulo JC et al: Efficacy and tolerability of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol* 2013; 63: 283–295.
54. Nitti VW, Rosenberg S, Mitcheson DH, He W, Fakhoury A, Martin NE. Urodynamics and safety of the  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction *J Urol.* 2013; 190(4): 1320–7.
55. D'Souza MJ, Smith, Miller LA, Doyle J, Ariely R. Persistence, adherence, and switch rates among extended-release and immediate-release overactive bladder medications in a regional managed care plan. *J Manag Care Pharm.* 2008; 14: 291–301.

## HYPOGLYKEMICKÁ TERAPIE U DIABETU TYPU II

### Část 1

*Prescrire International* April 2015; Volume 24, No 159:103

**Metformin je jediný lék snižující hladinu glukózy se známým účinkem na prevenci komplikací diabetu.**

Základním cílem léčby diabetu druhého typu je předejít nebo oddálit nástup závažných potenciálně život ohrožujících komplikací. Doložené přínosy mají různé způsoby léčby.

Některá antihypertenziva snižují mortalitu související s diabetem stejně jako incidenci mikroangiopatických komplikací u hypertenzních pacientů s diabetem typu II<sup>1,2</sup>. Některé statiny snižují riziko kardiovaskulárních přehod u pacientů s diabetem typu II, zvýšené hladiny LDL cholesterolu (nad 3mmol/l) a ostatní kardiovaskulární rizikové faktory<sup>3</sup>.

Monoterapie metforminem, biguanidem snižujícím hladinu glukózy, snižuje mortalitu a předchází některým chronickým klinickým komplikacím. Obecně má akceptovatelný bezpečnostní profil<sup>4</sup>. Přesto metformin může způsobovat špatně tolerovatelné gastrointestinální poruchy a někdy selhává při kontrole hladin glukózy.

Aby zjistili, jestli i u ostatních léků snižujících glukózu bylo prokázáno, že jejich podání předchází nebo oddaluje rozvoj chronických komplikací diabetu, provedli autoři článku systematický přehled literatury s využitím standardní metodologie vyhledávání dle *Prescrire*, ze kterého je článek přejatý.

### Nedostatek relevantních randomizovaných studií

Studie s léky snižujícími hladinu glukózy, ve kterých byly sledovány klinické parametry, jsou vzácné, protože většina komparativních studií je jednoduše naplánovaná k prokázání účinku na

snížení hladiny glukózy. Autoři našli šest randomizovaných studií srovnávajících orální nebo injekční látky snižující hladinu glukózy s placebem nebo žádnou léčbou, ve kterých byly komplikace diabetu primárními sledovanými parametry.

**Tolbutamid versus orální placebo nebo inzulin: zvýšení kardiovaskulární mortality za pět let.** Studie UDPG byla zahájena v roce 1961. Jednalo se o randomizované klinické hodnocení, ve kterém bylo 823 pacientů s nově diagnostikovaným diabetem typu II rozděleno do čtyř skupin: jedna skupina byla léčena tolbutamidem, derivátem sulfonylurey 1. generace; dvě skupiny inzulinem (fixní nebo proměnnou dávkou) a jedna skupina léčena placebem k tolbutamidu<sup>5,6</sup>. Průměrný věk pacientů byl 53 let a jejich průměrná hladina glukózy na lačno byla 1,4 g/l (7,7 mmol/l) v době zařazení do studie (bez terapie snižující hladinu glukózy). Následné sledování trvalo u 80 % pacientů nejméně pět let. Tolbutamid byl spojen se signifikantním zvýšením kardiovaskulární mortality (13 % vs 5 % v placebové skupině), zatímco inzulin neměl žádný zaznamatelný efekt na celkovou nebo kardiovaskulární mortalitu<sup>5</sup>. Výsledky jsou však zpochybněny potenciálními systematickými chybami včetně sporného způsobu určování příčiny úmrtí<sup>7</sup>.

**Glibenklamid oproti inzulinu nebo žádné léčbě.** Studie Ukpds byla zahájena v roce 1977<sup>8</sup>. V této randomizované, ale nezaslepené studii, bylo 3 041 pacientů s nedávno diagnostikovaným diabetem typu II jejichž glukóza nalačno byla 1,08 g/l (6 mmol/l) po třech měsících dietních opatření, rozděleno do následujících 4 skupin: pouze dietní opatření (896 pacientů), derivát sulfonylurey 1. generace chlorpropamid (619 pacientů), derivát sulfonylurey 2. generace glibenklamid (615 pacientů) nebo inzulin (911 pacientů)<sup>8,9</sup>. Průměrný věk byl 54 let a průměrná hladina HbA1c byla 6,2 % při zařazení do studie<sup>8</sup>. Průměrné sledování trvalo 11 let<sup>8</sup>.

Ve srovnání s dietními opatřeními žádná ze zkoumaných terapií neměla efekt ani na celkovou mortalitu (19 % po 10 letech) ani na mortalitu související s diabetem. Pouze u glibenklamidu byl pozorován „statisticky významný“ vliv na jeden ze tří klinických parametrů: výskyt první komplikace související s diabetem, odhadovaná incidence je 39 % po deseti letech oproti 47 % v kontrolní skupině<sup>8</sup>. Tyto výsledky jsou nepřekvapivé, protože sledované parametry byly složeny z příhod velmi různorodé závažnosti (od operace katarakty po úmrtí), a protože velké množství provedených statistických analýz snížilo jejich významnost<sup>10</sup>.

**Inzulin glargin oproti standardní péči u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem: žádný přínos po 6 letech.** Studie Origin byla zahájena v roce 2000. Porovnávala standardní péči oproti podávání inzulinu glarginu během 10 let u 12 537 hyperglykemických pacientů s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod, z nichž 88 % mělo diabetes typu II<sup>11</sup>. Při zahájení byl průměrný věk 64 let a kolem 60 % pacientů užívalo metformin nebo sulfonylureu. Průměrný HbA1c byl 6,4 %<sup>11</sup>.

Po zhruba 6 letech (medián sledování) byla mortalita okolo 15 % v obou skupinách. Inzulin glargin neměl statisticky významný vliv na incidenci dvou primárních složených sledovaných parametrů (úmrtí z kardiovaskulárních příčin a nefatální infarkt myokardu nebo mozková mrtvice), které se objevily u cca 16 % pacientů<sup>11</sup>.

**Pioglitazon oproti placebo u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem: žádný přínos za 3 roky.** Dvojitě zaslepená studie Proactive začala v roce 2001 a porovnávala přidání pioglitazonu oproti přidání placeba u 5 238 pacientů s ischemickou chorobou v anamnéze<sup>12,13</sup>. Průměrný věk byl 62 let, 62 % pacientů dostávalo metformin, 62 % sulfonylureu a více než 30% inzulin. Průměrný HbA1c při zařazení do studie byl 8 %<sup>12</sup>.

Po třech letech (průměrná doba sledování) byla mortalita okolo 7 % v obou skupinách. Pioglitazon neměl žádný významný vliv na výskyt primárního sledovaného parametru složeného z úmrtí a ostatních kardiovaskulárních příhod různé závažnosti, který byl popsán u zhruba 21 % pacientů<sup>12,13</sup>. Ve skupině s pioglitazonem bylo kvůli srdečnímu selhání hospitalizováno 6 % pacientů oproti 4% v kontrolní skupině. Vzhledem k relativně krátkému trvání studie nevyloučila, že by pioglitazon mohl mít nějaký účinek, ať již příznivý nebo nepříznivý, na celkovou mortalitu nebo kardiovaskulární morbiditu při dlouhodobém podávání.

**Gliptiny oproti placebo: žádný přínos po 2 letech.** Studie Examine, randomizovaná dvojitě zaslepená studie, která byla zahájena v roce 2009, porovnávala přidání alogliptinu nebo placebo k podávané léčbě u 5 380 pacientů s diabetem typu II a s nedávným koronárním syndromem<sup>14</sup>. Při zařazení do studie byl průměrný věk pacientů 61 let, 66 % pacientů bylo léčeno metforminem, 47 % sulfonylureou, 2 % glitazonem a 30 % inzulinem. Průměrná hladina HbA1c byla 8 %.

Po 18ti měsících (medián sledování) nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v celkové mortalitě (okolo 6 %) nebo frekvenci primárně sledovaných parametrů – úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální mrtvice (okolo 12 %)<sup>14</sup>.

V Savor-Timi studii, randomizovaném dvojitě zaslepeném klinickém hodnocení zahájeném v roce 2010, bylo srovnáváno přidání saxagliptinu oproti přidání placeba k již podávané léčbě u 16 492 pacientů s diabetem typu II s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod. Při zařazení do studie byl průměrný věk pacientů 65 let a 70 % z nich bylo léčeno metforminem, 41 % sulfonylureou, 6 % glitazonem a 41 % inzulinem. Průměrná hladina HbA1c byla 8 %.

Po zhruba 2 letech (medián sledování) nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v celkové mortalitě (okolo 5 %) nebo incidenci primárně sledovaných složených parametrů – úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu nebo ischemická mrtvice (okolo 7 %)<sup>15</sup>. Ve skupině se saxagliptinem bylo 3,5 % pacientů hospitalizováno pro srdeční selhání oproti 2,8 % ve skupině s placebem (p= 0,007).

Obě studie byly příliš krátké k potvrzení možných účinků gliptinů, ať již příznivých nebo nepříznivých, na celkovou mortalitu nebo kardiovaskulární mortalitu při dlouhodobém podávání.

**Žádný systematický přehled podporující preventivní účinek léků specificky snižujících hladinu glukózy.** Mnoho dalších randomizovaných dvojitě zaslepených studií hodnotilo vliv různých léků snižujících hladinu glukózy na surrogate parametry, jako je například hladina HbA1c. Výsledky těchto studií byly analyzovány v mnoha systematických přehledech. Žádný z přehledů, které autoři článku hodnotili, neuzavíral, že by některý z léků snižujících hladinu glukózy, kromě metforminu, byl účinný v prevenci komplikací diabetu typu II.

### Neprokázané snížení mortality u jiných léků než metformin

I přes vysokou incidenci diabetu typu II zůstával v roce 2014 přínos dostupných léků snižujících hladinu glukózy velmi chabě dokumentovaný. Nejsou k dispozici žádné publikované studie, které by ukazovaly, že jiné léky než metformin (a i pro ten jsou dostupné důkazy poněkud slabé) snižují celkovou mortalitu nebo mortalitu související s diabetem.



## HYPOGLYKEMICKÁ TERAPIE U DIABETU TYPU II

Komparativní studie naznačují, že glibenklamid je kromě metforminu jediný lék snižující hladinu glukózy, u kterého se zdá, že má vliv na komplikace diabetu typu II, i když jsou důkazy velmi slabé.

Když není možné podávat metformin nebo je neúčinný, měl by být výběr alternativní medikace, vzhledem k nedostatku robustních údajů o účinnosti, založen především na profilu nežádoucích účinků.

**Mnohé nežádoucí účinky.** Navíc k účinku na hladinu glukózy v krvi mají tyto léky i mnohé nežádoucí účinky včetně snížení imunity, výskytu nádorů, zlomenin a kardiovaskulárních onemocnění. Výsledek hodnocení jejich poměru přínosů a rizik při dlouhodobém podávání je často nepřiměřený a neuspokojivý.

Citovaná literatura je na vyžádání dostupná na informačním středisku [infs@sukl.cz](mailto:infs@sukl.cz).

### Přehled skupin léčivých látek snižujících hladinu glukózy a mechanismus jejich účinku

Biguanidy	metformin	Účinkuje především snížením syntézy glukózy v játrech.
Deriváty sulfonylurey		Deriváty sulfonylurey stimulují beta buňky k sekreci inzulínu. Jsou metabolizovány v játrech a metabolity jsou vylučovány ledvinami. Pacienti s jaterním a ledvinným poškozením jsou v riziku předávkování.
první generace	chlorpropamid tolbutamid	
druhá generace	glibenklamid gliklazid glimepirid glipizid	
Meglitinidy (glinidy)	repaglinid nateglinid	Mají stejný mechanismus účinku jako deriváty sulfonylurey, jejich účinek je však krátkodobý a jsou vylučovány do žluče.
Agonisté GLP-1 receptoru	exenatid liraglutid lixisenatid	Glukagonu podobný peptid 1 je peptidový hormon patřící do rodiny inkretinů, které jsou produkovány ve střevě po jídle. GLP-1 zvyšuje sekreci inzulínu, potlačuje sekreci glukagonu, zpomaluje vyprazdňování žaludku a redukuje příjem potravy. Agonisté receptoru GLP-1 jako jsou exenatid, liraglutid a lixisenatid napodobují účinky glukagonu podobného peptidu 1. Jakožto peptidy jsou degradovány v žaludku a jsou aktivní pouze při parenterálním podání.
Inhibitory DPP-4 (gliptiny)	alogliptin linagliptin saxagliptin sitagliptin vildagliptin	DPP-4 je proteáza, která se kromě dalších účinků podílí i na inaktivaci GLP-1. Inhibicí tohoto enzymu DPP-4 inhibitory prodlužují a posilují aktivitu GLP-1.
Glitazony (thiazolidindiony)	rosiglitazon pioglitazon	Aktivují PPAR receptory gama (gama receptory aktivované proliferátorem peroxizomu). Jde o skupinu jaderných hormonálních receptorů, které regulují geny zapojené do glukózového a lipidového mechanismu. Zvyšují citlivost na inzulín především v tukové tkáni a ve svalech.
Inhibitory alfa glukosidázy	akarboza miglitol	Zpomalují intestinální vstřebávání karbohydrátů ze střeva, což snižuje posprandiální glykemickou špičku.
Inhibitory kotransportéru sodík – glukóza 2 (SGCT – 2)	dapagliflozin kanagliflozin	Zvyšují exkreci glukózy do moči, čímž snižují hladinu glukózy v krvi.

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](http://www.sukl.cz).

