

Inzuliny a perorální antidiabetika. Glukokortikoidy.

Farmakoterapie diabetu – inzulinoterapie

Nežádoucí účinky inzulínu: Hypoglykémie < 3 mmol/l

Lipodystrofie, tvorba specifických protilátek

1.) Humánní inzuliny

a) **Krátce působící** (ACTRAPID HM, HUMULIN R, INSUMAN RAPID, INSULIN HM-R)

b) **Střednědlouho působící** (INSULATARD HM, HUMULIN N, INSUMAN BASAL, INSULIN NPH)

c) **Stabilizované směsi inzulínu** (MIXTARD, HUMULIN M3, INSULIN HM-MIX30)

2.) Inzulinová analoga = záměna AMK ve struktuře inzulínu

a) **(Ultra)krátce působící** (LISPRO, ASPART, GLULISIN)

b) **Dlouhodobě působící** (GLARGIN, DETEMIR)

c) **Bifázická analoga (HVLP: NOVOMIX 30, HUMALOG MIX 50/50)**

Léčebné režimy

Konvenční režim = 1-2 injekce denně

- Střednědobě nebo dlouhodobě působící inzulín
- Směs středně-/dlouhodobě půs. + krátkodobě půs.

Intenzifikovaný režim = 3 a více injekcí denně / infuzní pumpa

- Jen krátkodobý humánní inzulín před jídlem
- Kombinace NPH + ultrakrátký analog
- Kombinace analog (3x ultrakrátký nebo 3x ultrakrátký + 1x dlouhodobý)
- Bifázická analoga
- Režim inzulinové pumpy

Farmakoterapie diabetu – Perorální antidiabetika

1.) Biguanidy – metformin

MÚ: ↑citlivost tkání k inzulínu, ↑utilizaci glc ve svalstvu, stimuluje anaerobní glykolýzu

NÚ: vzácně laktátová acidóza, častěji nevolnosti, bolesti břicha

2.) Deriváty sulfonylmočoviny – glibenklamid, gliklazid, glipirid, gliquidon...

MÚ: blokáda K⁺-kanálů → depolarizace β-buněk → vstup Ca²⁺ → uvolnění již nasyntetizovaného inzulínu ze zásobních granul

NÚ: epizody hypoglykémie, zvýšení chuti k jídlu

3.) Thiazolidindiony – pioglitazon (dříve také rosiglitazon – dereg.)

MÚ: agonisté PPAR-γ; zlepšení citlivosti tkání k inzulínu

NÚ: zvýšení tělesné hmotnosti, rosiglitazon – hepatotoxicita

4.) Inhibitory α-glukosidázy – akarbóza, miglitol

MÚ: brzdí štěpení di-, oligo- a polysacharidů = ↓ a zpomaluje absorpci glukózy → „šetří“ β-buňky

NÚ: bolesti břicha, průjemy, plynatost

5.) Glinidy – repaglinid

MÚ: podobný jako deriváty sulfonylmočoviny

6.) Inkretinová mimetika

a) Analoga GLP-1 = exenatid

– vedlejším účinkem je výrazné snížení tělesné hmotnosti pacienta

b) Inhibitory DPP-4 = sitagliptin

Glukokortikoidy

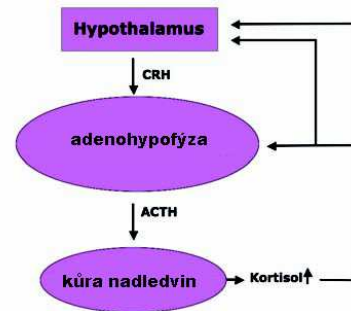
Hormony kůry nadledvin - tvoří se z cholesterolu (steroidní struktura)

- Mineralokortikoidy
- Glukokortikoidy
- Pohlavní hormony – v malé míře

Sekrece – viz fyziologie, biochemie

Regulace: Hypotalamus-hypofýza-nadledviny, negativní zpětné vazby

Pulzní sekrece (max. mezi 6. až 9. hod), při stresu ↑ až 10x



Mechanismus účinku

- **Specifický:** vazba na jaderný receptor po vstupu do buněk, ovlivnění syntézy proteinů po vazbě na DNA
- **Nespecifický:** ovlivnění membrán, citlivost jiných receptorových systémů (NA, GABA)

HLAVNÍ ÚČINKY GLUKOKORTIKOIDŮ

- **Metabolický – glukokortikoidní:** ↑ glykémie, katabolismus proteinů
- **Protizánětlivý:** ↓ všechny typy zánětlivých reakcí, inhibice tvorby cytokinů, mediátorů zánětu, uvolňování arachidonové kyseliny
- **Imunosupresivní:** inhibice rozpoznání antigenu, inh. T-lym aktivity, fagocytózy, antiproliferační účinek
- **Další účinky – dle orgánových systémů:**
 - o **Krev:** ↓ počet bílých krvinek, ↑ erytrocyty, trombocyty a hemoglobin
 - o **Ledviny a KVS:** permisivní účinek pro zachování normální funkce, zvýšení senzitivity ke katecholaminům a angiotenzinu II
 - o **CNS:** regulace nálady, vysoké dávky – psychotické poruchy
 - o **GIT:** zvyšují gastrickou sekreci HCl a pepsinu (nezpůsobují vředy, jen zhoršení)
 - o **Kostní metabolismus:** vyvolávají negativní Ca bilanci, sklon k osteoporóze
 - o **Vývoj plodu:** zrání plic, tvorba surfaktantu, podává se při hrozícím předčasném porodu

Nežádoucí účinky

Jednorázové podání i velké dávky je téměř úplně bezpečné, čím déle se podávají, tím vyšší riziko iatrogenního Cushingova syndromu:

- imunosuprese, zpomalené hojení ran, aktivace žaludečních a duodenálních vředů
- úbytek svalové hmoty a svalová slabost, hyperglykémie, diabetes, osteoporóza
- strie, atrofie kůže, retence sodíku a hypokalémie
- po dlouhodobém podání – atrofie nadledvin, nedostatečnost sekrece endogenního kortisolu

Indikace

- **Nízké dávky:** nedostatečnost nadledvin, Addisonova choroba
- **Vyšší („farmakologické dávky“):** protizánětlivá, imunosupresivní terapie (např. po transplantacích), asthma bronchiale, alergická onemocnění, hypersenzitivní reakce, lokálně v dermatologii, autoimunitní onemocnění (nespecifické střevní záněty, psoriáza, revmatoidní artritida)
- Onkologie: akutní lymfoblastická leukémie, tumor mozku
- **Intenzivní terapie vysokými dávkami:** ≥ 500 mg i.v. za 24 hodin, mozkový edém, poranění míchy, tyreotoxická krize, hypoglykemické koma, status asthmaticus, anafylaktický šok; max. 1 týden

Zástupci:

	Relativní účinek	
	protizánětlivý	mineralokortikoidní
kortizol - referenční	1	1
kortizon	0,8	0,8
prednison	4	0,8
prednisolon	4	0 / 0,8
triamcinolon	5-10	0
betametazon	25	0
dexametazon	25	0

Kontraindikace:

- hypertenze, srdeční nedostatečnost
- chronická nedostatečnost ledvin
- žaludeční a duodenální vřed
- diabetes, glaukom
- bakteriální infekce bez antibiotické léčby

