

## Inzuliny a perorální antidiabetika. Glukokortikoidy.

### Farmakoterapie diabetu – inzulinoaterapie

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.) Inzulínová 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 inzulínové 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<sup>+</sup>-kanálů → depolarizace β-buněk → vstup Ca<sup>2+</sup> → 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 – akarboza, 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**



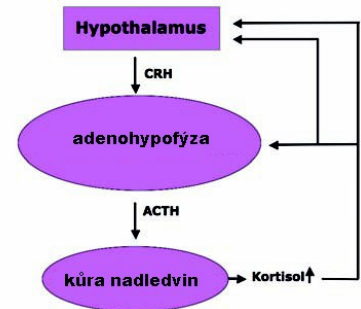
**Glukokortikoidy****Hormony kůry nadledvin** - tvoří se z cholesterolu (steroidní struktura)

- 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:**
  - **Krev:** ↓ počet bílých krvinek, ↑ erytrocyty, trombocyty a hemoglobin
  - **Ledviny a KVS:** permissivní účinek pro zachování normální funkce, zvýšení senzitivity ke katecholaminům a angiotenzinu II
  - **CNS:** regulace nálady, vysoké dávky – psychotické poruchy
  - **GIT:** zvyšují gastrickou sekreci HCl a pepsinu (nezpůsobují vředy, jen zhoršení)
  - **Kostní metabolismus:** vyvolávají negativní Ca bilanci, sklon k osteoporóze
  - **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:**  $\geq 500$  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

