

# Oralni antidiabetici

---

**Mažar, Petar; Zorc, Branka; Perković, Ivana**

*Source / Izvornik:* **Farmaceutski glasnik, 2011, 67, 145 - 160**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:973083>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-19**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



## Oralni antidijabetici

PETAR MAŽAR, BRANKA ZORC I IVANA PERKOVIĆ

Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

### UVOD

Šećerna bolest (diabetes melitus) je metabolički poremećaj s trajno povišenom razinom glukoze u krvi. S približno 250 milijuna oboljelih, šećerna bolest je jedna od najraširenijih kroničnih bolesti današnjice. Stručnjaci Svjetske zdravstvene organizacije predviđaju da će taj broj do 2025. doseći 370 milijuna (1). U stalnom porastu je i broj oboljele djece, što može biti posljedica neodgovarajuće prehrane i sve manje tjelesne aktivnosti. Procjenjuje se da u Hrvatskoj ima približno 250 tisuća dijabetičara od kojih je polovina neotkrivena.

Dijabetes tipa 2 je najrašireniji oblik dijabetesa (85% dijabetičke populacije), neizlječiv je, a pod kontrolom se drži dijetom, tjelovježbom i lijekovima – oralnim antidijabetici-ma. Ti lijekovi djeluju na različite načine: povećavaju izlučivanje inzulina iz  $\beta$ -stanica gušterače, usporavaju apsorpciju hrane iz crijeva, smanjuju biosintezu i oslobađanje glukoze iz jetre i/ili smanjuju rezistenciju na inzulín. Oralne antidijabetike možemo podijeliti na:

- bigvanide
- sulfoniluree
- meglitinide
- tiazolidindione
- mimetike inkretina
- inhibitore dipeptidil peptidaze 4 (DPP4)
- inhibitore  $\alpha$ -glukozidaze
- agoniste dopamina

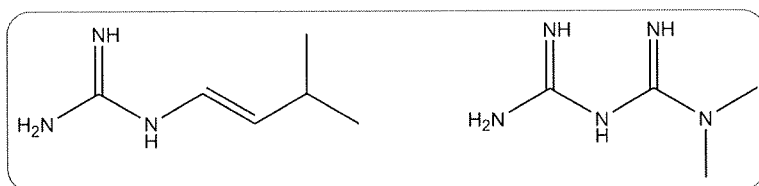
U ovome su radu prikazani oralni antidijabetici danas dostupni na tržištu, njihov mehanizam djelovanja, nepoželjni učinci, interakcije i kontraindikacije.

### Bigvanidi

Bigvanidi su uvedeni u terapiju pedesetih godina prošlog stoljeća. Prvi lijek iz te skupine, fenformin, rabio se do 1977. kada je povučen s tržišta, jer može uzrokovati fatalnu laktoacidozu. Fenformin je sintetiziran po uzoru na galegin, aktivni sastojak ždraljevine (*Galega officinalis*, L., *Fabaceae*) (slika 1.), biljke koja se primjenjivala u narodnoj medicini kao lijek za dijabetes. Jedini lijek iz skupine bigvanida zadržan u upotrebi je metformin (slika 2.) (2).



Slika 1. *Galega officinalis*, L. (ždraljevina, ždraljika, piskavica)



Slika 2. Galegin i metformin

### Mehanizam djelovanja

Metformin i drugi bigvanidi povećavaju osjetljivost na endogeni inzulin pa tako povećavaju iskorištenje glukoze. Za djelovanje bigvanida potrebna je prisutnost inzulina, jer oni ne stimuliraju izlučivanje inzulina iz  $\beta$ -stanica. Bigvanidi prije svega djeluju u jetri, gdje smanjuju prekomjerno stvaranje glukoze glukoneogenezom. U mitohondrijima stanica jetre aktiviraju adenozin-5'-monofosfatom aktiviranu protein kinazu (AMPK). Osim toga, bigvanidi smanjuju koncentraciju slobodnih masnih kiselina za 10–30% (2).

### Farmakokinetika i metabolizam

Metformin se brzo apsorbira iz tankog crijeva. Ne veže se na proteine plazme. Bioraspoloživost mu je 50–60%. Vršnu koncentraciju u plazmi doseže 2 h nakon primjene. Lijek se distribuira po organizmu te se pohranjuje u stjenkama tankoga crijeva, što je bitno za održavanje koncentracije u plazmi. Lijek se izlučuje urinom nepromijenjen, a poluvijek eliminacije mu je 2–5 h (2).

### Nepoželjni učinci

Najčešći nepoželjni učinci metformina su prolazni poremećaji gastrointestinalnoga trakta (anoreksija, proljev, mučnina) koji se mogu izbjeći postupnim povećavanjem doze te uzimanjem lijeka uz obrok. Laktoacidoza je rijedak, ali potencijalno fatalan učinak.

### *Interakcije i kontraindikacije*

Značajne interakcije metformina su interakcije s furosemidom (diuretik) i nifedipinom (blokator kalcijevih kanala, antihipertenziv) koji povećavaju koncentraciju metformina u plazmi te je potrebna prilagodba doze. Cimetidin (antagonist  $H_2$  receptora) kompetitivno inhibira tubularnu sekreciju metformina u bubrezima pa tako povećava njegovu koncentraciju u plazmi (3). Metformin je kontraindiciran u trudnoći, a njegova dulja upotreba može interferirati s apsorpcijom vitamina  $B_{12}$ . Taj se lijek ne smije davati osobama s bolesnom jetrom i bubrezima, hipoksičnim plućnim bolesnicima, bolesnicima sa zatajenjem srca i u stanju šoka. Ti su bolesnici skloniji laktoacidozi zbog smanjene eliminacije lijeka ili smanjene oksigenacije tkiva (2, 4).

### *Klinička primjena*

Metformin se primjenjuje u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim oralnim antidiijabeticima (najčešće s derivatima sulfoniluree). Održava euglikemiju te ima mali potencijal uzrokovanja hipoglikemije. Prvi je izbor u pretilih pacijenata, jer smanjuje koncentraciju triglicerida u plazmi za 15–20% te smanjuje tjelesnu masu. Dokazano je da metformin ubrzava fibrinolizu te na taj način smanjuje rizik od infarkta miokarda (2).

### *Sulfoniluree*

Četrdesetih godina dvadesetog stoljeća primjećeno je da 2-(p-aminobenzensulfonamid)-5-izopropiltiadiazol (IPTD), koji se upotrebljavao u liječenju tifusne groznice uzrokuje fatalnu hipoglikemiju. Antidiijabetici iz skupine sulfoniluree pronađeni su upravo među strukturnim analogima toga sulfonamida. Prvi lijek iz ove skupine, karbutamid, brzo je povučen iz uporabe zbog štetnog djelovanja na koštano srž. Nakon karbutamida otkriveno je mnogo derivata sulfoniluree od kojih se mnogi rabe i danas, npr. glibenklamid, glimepirid, gliklazid i glikvidon (slika 3.). Do 1994. sulfonamidi su bili jedini oralni antidiijabetici u terapiji (2).

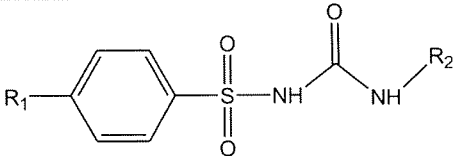
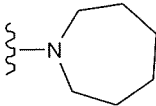
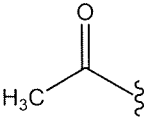
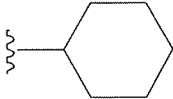
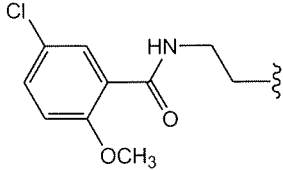
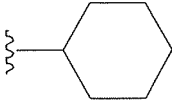
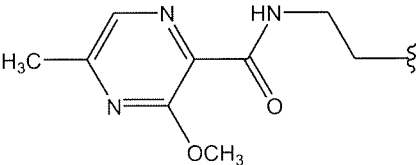
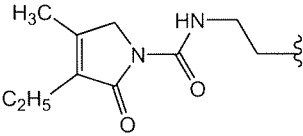
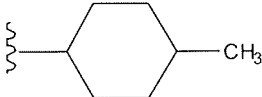
### *Mehanizam djelovanja*

Sulfoniluree stimuliraju izlučivanje inzulina iz  $\beta$ -stanica. Vežu se za ATP-osjetljive kalijeve kanale, točnije na njihovu podjedinicu SUR1. Vezanjem sulfonilurea za SUR1 sprječava se izlazak  $K^+$  iona, što dovodi do depolarizacije stanične membrane. Zbog depolarizacije se otvaraju kalcijevi kanali. Kalcijevi ioni ulaze u stanicu i aktiviraju proteine koji potiču izlučivanje inzulina. Derivati sulfoniluree su djelotvorni u pacijenata s dijabetesom tipa 2 kod kojih je očuvana funkcija  $\beta$ -stanica, ali je izgubljena mogućnost proizvodnje dovoljne količine inzulina u prisutnosti glukoze (5).

### *Farmakokinetika i metabolizam*

Sulfoniluree se vežu na proteine plazme, prije svega na albumin, zbog čega imaju veliki volumen distribucije od 0,2 L/kg. Hrana može odgoditi njihovu apsorpciju, ali ne utječe previše na bioraspoloživost. Sulfoniluree se metaboliziraju u jetri, a metaboliti se izlučuju urinom.



|  |                                                                                     |                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Naziv                                                                             | R <sub>1</sub>                                                                      | R <sub>2</sub>                                                                       |
| 1. generacija                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
| Tolbutamid                                                                        | CH <sub>3</sub> -                                                                   | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                     |
| Klorpropamid                                                                      | Cl-                                                                                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                     |
| Tolazamid                                                                         | CH <sub>3</sub> -                                                                   |     |
| Acetohexamid                                                                      |    |     |
| 2. generacija                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
| Glibenklamid<br>(gliburid)                                                        |    |     |
| Glipizid                                                                          |   |    |
| Glimepirid                                                                        |  |  |

Slika 3. Derivati sulfoniluree

Klorpropamid ima značajno dulji poluvijek eliminacije od drugih sulfonilurea zbog mnogo sporije biotransformacije. Oko 20% lijeka izlučuje se nepromijenjeno. Za razliku od njega, tolbutamid podliježe brzom oksidaciji do neaktivnog derivata benzojeve kiseline. Glipizid i glibenklamid se metaboliziraju do manje aktivnih ili neaktivnih metabolita. Metaboliti glipizida primarno se izlučuju urinom, a metaboliti glibenklamida podjednako urinom i putem žuči. Glimepirid se metabolizira u jetri prvo u aktivni, a zatim u inaktivni metabolit (2).

### *Nepoželjni učinci*

Derivati sulfoniluree općenito se dobro podnose. Najčešća nuspojava je hipoglikemija, koja može biti jaka i dugotrajna, osobito uz klorpropamid i glibenklamid, a rijetko uz tolbutamid. Derivati sulfoniluree povećavaju apetit, te često dovode do povećanja tjelesne mase, što je nepoželjno u pretilih bolesnika. U 3% bolesnika pojavljuju se gastrointestinalne nuspojave. Moguće su i alergijske reakcije te oštećenje koštane srži koje, premda rijetko, može biti vrlo teško. U akutnom infarktu miokarda u bolesnika s dijabetesom tipa 2, prekida se primjena derivata sulfoniluree i liječenje se nastavlja inzulinom (3).

### *Interakcije i kontraindikacije*

Nekoliko lijekova pojačava hipoglikemijski učinak derivata sulfoniluree. Nesteroidni protuupalni lijekovi, pojedini urikozurici (npr. sulfinpirazon), alkohol, inhibitori monoaminoooksigenaze, pojedini antibiotici (uključujući sulfonamide, trimetoprim i kloramfenikol) i poneki imidazolni antimikotici mogu dovesti do jake hipoglikemije pri istodobnoj primjeni s derivatima sulfoniluree. Vjerojatni mehanizmi tih interakcija su kompetitivna inhibicija enzima koji metaboliziraju sulfoniluree te istiskivanje s veznih proteina u plazmi. Među lijekove koji smanjuju učinak derivata sulfoniluree spadaju tiazidski diuretici i kortikosteroidi u visokim dozama (4).

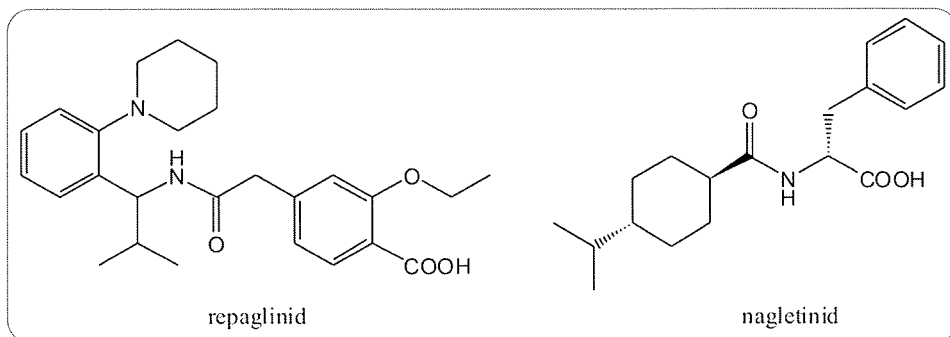
Glibenklamid je najbolje izbjegavati u starijih bolesnika i u bolesnika s oštećenjem bubrega, zbog rizika od hipoglikemije, jer se nekoliko njegovih metabolita umjerenog hipoglikemijskog učinka izlučuje urinom.

### **Meglitinidi**

Meglitinidi su noviji oralni antidijabetici, odobreni prije desetak godina: repaglinid 1998., a nateglinid 2000. (slika 4.). Primjenjuju se u monoterapiji, neposredno prije jela, te u kombinaciji s metforminom ili tiazolidindionima (6). Najznačajniji klinički učinak ostvaruju tijekom prvih nekoliko tjedana terapije.

### *Mehanizam djelovanja*

Meglitinidi su stimulatori izlučivanja inzulina. Za razliku od sulfonilurea, meglitinidi ne potiču izlučivanje inzulina u odsutnosti glukoze, što čini veliki potencijal u liječenju dijabetesa tipa 2. Imaju isti mehanizam djelovanja kao i derivati sulfoniluree. Vežu se za SUR1 receptore na  $K^+$  kanalima na  $\beta$ -stanicama Langerhansovih otočića te tako blokiraju kalijeve kanale što dovodi do depolarizacije stanice, ulaska  $Ca^{2+}$  iona u stanicu i izlučivanja inzulina. Postoji više veznih mjesta za repaglinid na  $\beta$ -stanicama gušterače. Ta mjesta imaju mnogo veći afinitet za repaglinid, nego za derivate sulfoniluree. Nateglinid se veže točno na određeno vezno mjesto. Inhibira kalijeve kanale brže i kraće od repaglinida što dovodi do bržeg odgovora na porast razine glukoze nakon obroka te do još manjeg rizika od hipoglikemije. Osim u  $\beta$ -stanicama gušterače, kalijevi kanali se nalaze i u stanicama krvnih žila i srca. Blokiranje tih kanala potencijalno može dovesti do kardiovaskularnih poremećaja. Nateglinid ima 1000 puta veću selektivnost za kalijeve kanale u gušterači, dok je selektivnost sulfonilurea i repaglinida mnogo manja.



#### Slika 4. Meglitinidi

### Farmakokinetika i metabolizam

Klinička ispitivanja su pokazala da repaglinid, uzet prije jela, uzrokuje brzi inzulinski odgovor na hranu. Njegov kratki poluvijek osigurava da se vršna koncentracija inzulina postigne nakon 1–2 h, a nakon 4 h više nije prisutan u cirkulaciji. Repaglinid se većinom metabolizira u jetri enzimom CYP3A4. Iz organizma se u potpunosti izluči nakon 96 h (90% fecesom, 8% urinom).

Nateglinid se brzo apsorbira iz probavnog sustava i postiže vršnu koncentraciju u plazmi nakon 1 h. Apsorpcija je brža ako se lijek uzme pola sata prije jela. Veliki udio nateglinida veže se na proteine plazme (98%), a volumen distribucije mu je 10,5 L. Metabolizira se u jetri, enzimima CYP2C9 i CYP3A4 te izlučuje urinom. Poluvijek eliminacije je 1,5 h.

### Nepoželjni učinci

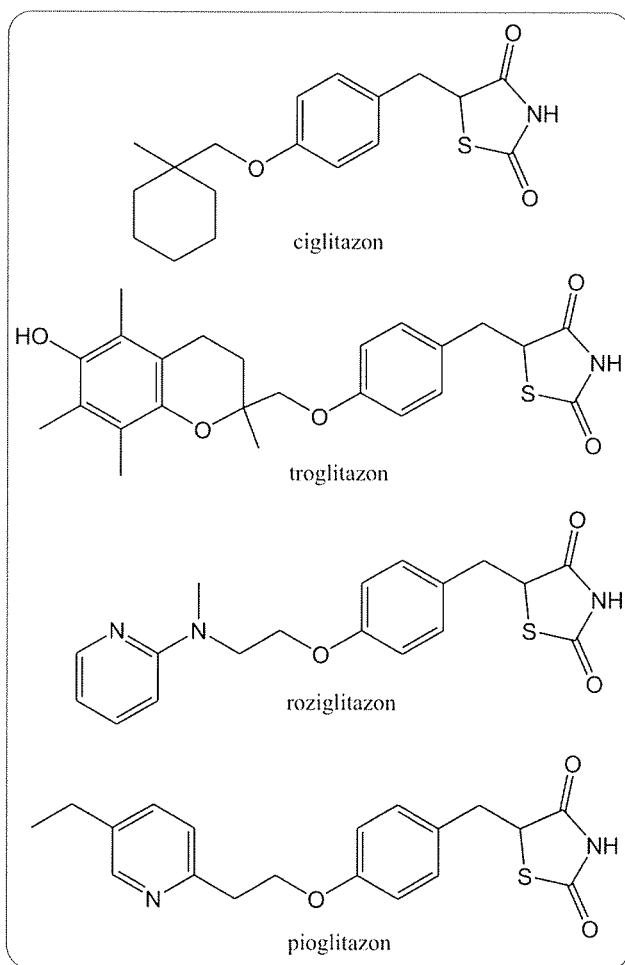
Meglitinidi imaju manje štetnih učinaka od sulfonilurea. Rizik od hipoglikemije u slučaju propuštanja obroka manji je za 50% nego kod sulfonilurea. Doza lijeka se ne uzima u slučaju propuštanja obroka. Prednost meglitinida pred sulfonilureama je i što uzrokuju manji porast tjelesne mase: zbog smanjenog rizika od hipoglikemije umanjeni su osjet gladi i želja za hranom.

### Interakcije i kontraindikacije

Gemfibrozil (antihiperlipemik) inhibira metabolizam repaglinida kompetitivno se vezujući za CYP3A4. To produljuje djelovanje repaglinida što može rezultirati teškom hipoglikemijom. Zbog toga je primjena ta dva lijeka istovremeno kontraindicirana. Nateglinid ne pokazuje ozbiljne interakcije s drugim lijekovima, iako se metabolizira CYP enzimima te snažno veže za proteine plazme (6).

## Tiazolidindioni

Tiazolidindioni (glitazoni) su otkriveni slučajno, pri opažanju da analog klofibrata, ciglitazon, neočekivano snižava glukozu u krvi. Prvi lijek iz te skupine, troglitazon, zadržao se u uporabi samo tri godine. Godine 1999. u uporabu su puštena dva nova lijeka, roziglitazon i pioglitazon (slika 5.), ali je i roziglitazon 2010. povučen (2).



Slika 5. Tiazolidindioni

Tiazolidindioni se u SAD-u često propisuju, dok se u Europi rabe kao lijekovi drugog izbora. Najčešće se upotrebljavaju u kombinaciji s drugim oralnim antidijetabeticima kao dvojna (metformin/sulfonilurea + roziglitazon/pioglitazon) ili trojna terapija (metformin + sulfonilurea + roziglitazon/pioglitazon). Tiazolidindioni se uvode u terapiju kada kombinacija metformina i sulfoniluree ne daje dobre rezultate ili je jedan od ta dva lijeka kontraindiciran. Prije propisivanja tiazolidindiona treba testirati enzime jetre i kontrolirati ih svaka dva mjeseca. Ako je koncentracija alanin aminotransferaze 2,5 puta veća od normalne, terapiju treba prekinuti.

#### *Mehanizam djelovanja*

Učinak tiazolidindiona na glukozu u krvi je polagan, a maksimalni učinak postiže se nakon 1–2 mjeseca liječenja. Smanjuju proizvodnju glukoze u jetri i povećavaju unos

glukoze u mišiće, čime se povećava djelotvornost endogenog inzulina i smanjuje količina potrebnog egzogenog inzulina za približno 30%. Sniženje glukoze u krvi obično je praćeno smanjenjem cirkulirajućeg inzulina i slobodnih masnih kiselina. Ostali učinci tiazolidindiona su smanjenje triglicerida, povećanje LDL i HDL kolesterola, blagi pad krvnoga tlaka, smanjenje fibrinogena, vazorelaksacija, protuupalni učinci, povećanje tjelesne mase (3).

Tiazolidindioni se vežu za nuklearni receptor PPAR $\gamma$  (*peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*) koji se udružuje s retinoidnim X-receptorom (RXR). PPAR $\gamma$  se uglavnom nalazi u masnom tkivu, te u mišićima i jetri. Tiazolidindioni su egzogeni agonisti PPAR $\gamma$  receptora. Vezujući se za kompleks PPAR $\gamma$ -RXR, dovode do vezanja kompleksa za DNA (na DNA postoji točno određen slijed nukleotida koji predstavljaju mjesto prepoznavanja za PPAR $\gamma$ -RXR kompleks) te se potiče transkripcija nekoliko gena odgovornih za sintezu proteina važnih za signalizacijski mehanizam inzulina, poput lipoprotein lipaze, proteinskog prijenosnika za unos masnih kiselina, proteina koji veže masne kiseline adipocita, Glut-4, fosfoenolpiruvat karboksikinaze i dr. Nije posve jasno zašto je homeostaza glukoze toliko osjetljiva na lijekove koji se vežu za receptore u masnim stanicama. Smatra se da bi objašnjenje moglo biti u obnavljanju ciklusa glukoza-masne kiseline, zbog smanjenja cirkulirajućih slobodnih masnih kiselina (2).

### *Farmakokinetika i metabolizam*

I roziglitazon i pioglitazon brzo se i gotovo potpuno apsorbiraju. Vršnu koncentraciju u plazmi postižu za manje od dva sata. Oba se podjednako snažno vežu za proteine plazme (> 99%) te biotransformiraju u jetri. Izvorne lijekovite tvari imaju kratki poluvijek eliminacije (< 7 h), a njihovi metaboliti znatno dulji (do 150 h metaboliti roziglitazona, do 24 h metaboliti pioglitazona). Roziglitazon se metabolizira putem CYP2C8 do slabo aktivnih metabolita, a pioglitazon putem CYP2C izoenzima i CYP3A4 do aktivnih metabolita. Metaboliti roziglitazona izlučuju se uglavnom mokraćom, a metaboliti pioglitazona putem žuči (7).

### *Nepoželjni učinci*

Tijekom kliničkih pokusa s roziglitazonom i pioglitazonom nije uočena ozbiljna hepatotoksičnost kao kod troglitazona. Glavni nepoželjni učinci roziglitazona i pioglitazona su povećanje tjelesne mase (1–4 kg tijekom šest mjeseci), zastoj tekućine te anemija. Povećanje tjelesne mase je u izravnoj vezi sa zastojem tekućine te povećanjem potkožnih masnih naslaga. Do zastoja tekućine dolazi najvjerojatnije zbog povećanja permeabilnosti stanica endotela, utjecaja tiazolidindiona na funkciju bubrega te zbog njihovog vazodilatacijskog učinka. U 5–15% pacijenata razvija se periferni edem, a u 2–3% tih pacijenata dolazi do srčanog zatajenja. Uzimanje roziglitazona povećava rizik srčanog zatajenja za 70%, zbog čega je 2010. povučen s tržišta (3, 8).

### *Interakcije i kontraindikacije*

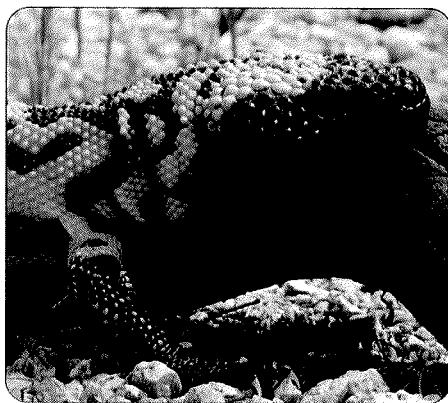
Pioglitazon se metabolizira enzimom CYP3A4, na čije djelovanje utječu brojni lijekovi, no nije zabilježena niti jedna ozbiljna interakcija. Roziglitazon se metabolizira enzimom

CYP2C8. Gemfibrozil inhibira djelovanje CYP2C8 te tako povećava koncentraciju roziglitazona u plazmi. U Europi je kontraindicirana primjena roziglitazona i pioglitazona s inzulinom, jer povećava rizik od zatajenja srca. U SAD-u je ta kombinacija uobičajena (7, 8).

Tiazolidindioni su kontraindicirani u pacijenata s povišenim rizikom od zatajenja srca, u trudnica i dojilja te u žena s policističnim jajnicima (8).

### Mimetici inkretina

Inkretini su hormoni koje izlučuju L- i K-stanice gastrointestinalnog trakta (duodenuma, jejunuma, ileuma i kolona) kao odgovor na hranu. U inkretine spadaju peptidi GLP-1 i GIP koji su spomenuti u prethodnom poglavlju. Oni potiču izlučivanje inzulina iz  $\beta$ -stanica gušterače i tako neizravno djeluju na koncentraciju glukoze u krvi. U bolesnika s dijabetesom ustanovljena je smanjena koncentracija inkretina nakon konzumiranja hrane. Najvažniji mimetik inkretina je eksenatid, peptid sintetiziran po uzoru na peptide otrovnoga guštera *Heloderma suspectum* (slika 6.). Eksenatid je odobren 2005. Primjenjuje se u obliku supkutanih injekcija, ali je u ATK klasifikaciji lijekova svrstan u skupinu oralnih antidijabetika, jer nije inzulinski pripravak (9).



Slika 6. Otrovni gušter *Heloderma suspectum*

### Mehanizam djelovanja

Eksenatid se veže na iste receptore kao i GLP-1, ali ima 100 puta jače djelovanje od njega. Eksenatid, za razliku od GLP-1, nema alanin na mjestu 2 koji je mjesto prepoznavanja za enzim DPP4 koji razgrađuje GLP-1. Eksenatid preko G-proteina aktivira adenilciklazu te povećava razinu cAMP-a u stanici. Učinci eksenatida mogu se podijeliti u dvije skupine: neposredne (pojačano postprandijalno lučenje inzulina, smanjeno postprandijalno lučenje glukagona, usporeno pražnjenje želuca) i odgođene (smanjenje tjelesne mase, povećanje broja  $\beta$ -stanica te poboljšanje njihove funkcije). Eksenatid pojačava lučenje inzulina isključivo pri povišenim razinama glukoze što sprječava pojavu hipoglikemije. Eksenatid usporava pražnjenje želuca, izaziva osjećaj ispunjenosti i sitosti te tako smanjuje apetit (9).

### *Farmakokinetika i metabolizam*

Eksenatid je peptid te se mora primijenjivati parenteralno da se ne bi razgradio u probavnom traktu. Vršnu koncentraciju u plazmi postiže 2 h nakon primjene. Volumen distribucije mu je 28,3 L. Eliminira se glomerularnom filtracijom nakon prethodne razgradnje proteolitičkim enzimima. Poluvijek eliminacije eksenatida je 2,5 h, a klirens mu je 9,1 L/h. Prilagodba doze je potrebna samo pri teškim bubrežnim zatajenjima, kada klirens padne ispod 1 L/h. Pri blagim i umjerenim bubrežnim zatajenjima, prilagodba doze nije potrebna (9,10).

### *Nepoželjni učinci*

Nepoželjni učinci eksenatida prije svega su vezani za središnji živčani i gastrointestinalni sustav. Moguća je pojava vrtoglavice, glavobolje te rjeđe uzbuđenosti i euforije. Do poremećaja gastrointestinalnog sustava (mučnine, proljev i povraćanje) dolazi rijetko.

### *Interakcije i kontraindikacije*

Eksenatid usporava prolazak hrane i lijekova kroz probavni sustav te može smanjiti apsorpciju lijekova uzetih *per os*. Da bi se izbjegla ta interakcija, *per os* lijekovi bi se trebali uzeti sat vremena prije primjene eksenatida (4).

Lijek se ne bi smio davati osobama s dijabetičkom ketoacidozom, bubrežnim bolestima te teškim gastrointestinalnim poremećajima (10).

### **Inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (DPP4)**

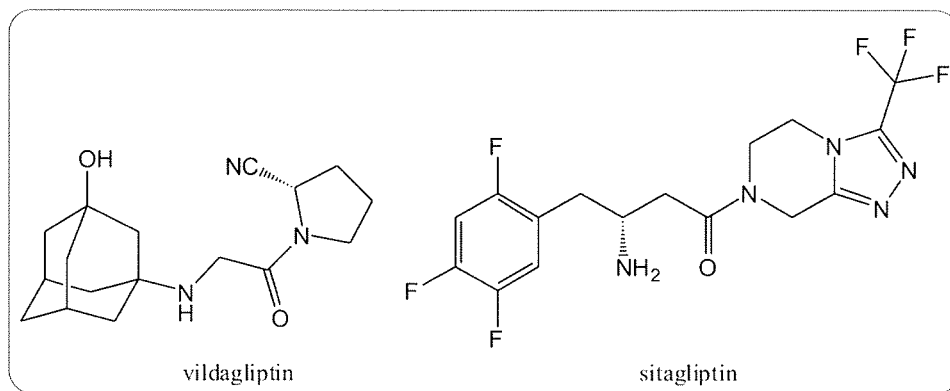
Inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (DPP4) povećavaju razinu inkretina, probavnih hormona koji pojačavaju inzulinski odgovor na glukozu unesenu hranom. Najvažniji inkretini su glukagonu sličan peptid (GLP-1, *glucagon like peptide-1*) i inzulintropni polipeptid ovisan o glukozu (GIP, *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*). GLP-1 i GIP su od malog kliničkog značaja, jer se odmah nakon unosa u organizam razgrađuju enzimom DPP4. Dva su inhibitora DPP4 u upotrebi: vildagliptin i sitagliptin (slika 7.).

### *Mehanizam djelovanja*

Kao što i naziv kaže, lijekovi iz ove skupine kompetitivno i reverzibilno inhibiraju DPP4 (90% tijekom 24 h). Na taj način povećavaju razinu endogenog GLP-1 i GIP, a time i inzulina (5, 11). Upotrebom vildagliptina ili sitagliptina usporava se propadanje  $\beta$ -stanica gušterače i povećava njihova osjetljivost na glukozu.

### *Farmakokinetika i metabolizam*

Vildagliptin i sitagliptin brzo se apsorbiraju nakon peroralne primjene i postižu vršnu koncentraciju u plazmi nakon 1–4 h. Bioraspoloživost im je veća od 85%. Istodobni unos hrane nema značajan učinak na apsorpciju pa se lijekovi mogu uzimati i prije i poslije jela. Slabo se vežu za proteine plazme (< 40%). Sitagliptin se većim dijelom izlučuje nepromijenjen (79%), urinom (87%) i fecesom (13%). Približno petina lijeka se metabolizira



Slika 7. Inhibitori dipeptidil peptidaze 4

enzimima CYP3A4 i CYP2C8. Vildagliptin se većim dijelom metabolizira enzimima CYP2D6, CYP2C9 i CYP2C19. Izlučuje se urinom (85%) i fecesom (5%) (5, 11).

#### Nepoželjni učinci

Nepoželjni učinci inhibitora DPP4 su vrlo rijetki. Kao i kod svih oralnih antidijabetika moguća je hipoglikemija, no ona je vrlo rijetka. Upale gornjih dišnih puteva su najčešće nuspojave. Moguće su također glavobolja, vrtoglavica i akutna upala gušterače. Inhibitori DPP4 mogu dovesti do alergijske reakcije (kožni osip, svrbež, anafilaksija). Alergijska reakcija se javlja jako rijetko i to u prva tri mjeseca uporabe lijeka. U tom slučaju terapiju treba prekinuti i uvesti alternativni lijek (5). Inhibitori DPP4 ne uzrokuju povećanje tjelesne mase.

#### Interakcije

Inhibitori DPP4 nisu ni inhibitori ni induktori CYP enzima pa tako ne djeluju na metabolizam drugih lijekova u čijoj biotransformaciji sudjeluju CYP enzimi. Ne pokazuju ozbiljne interakcije s drugim lijekovima.

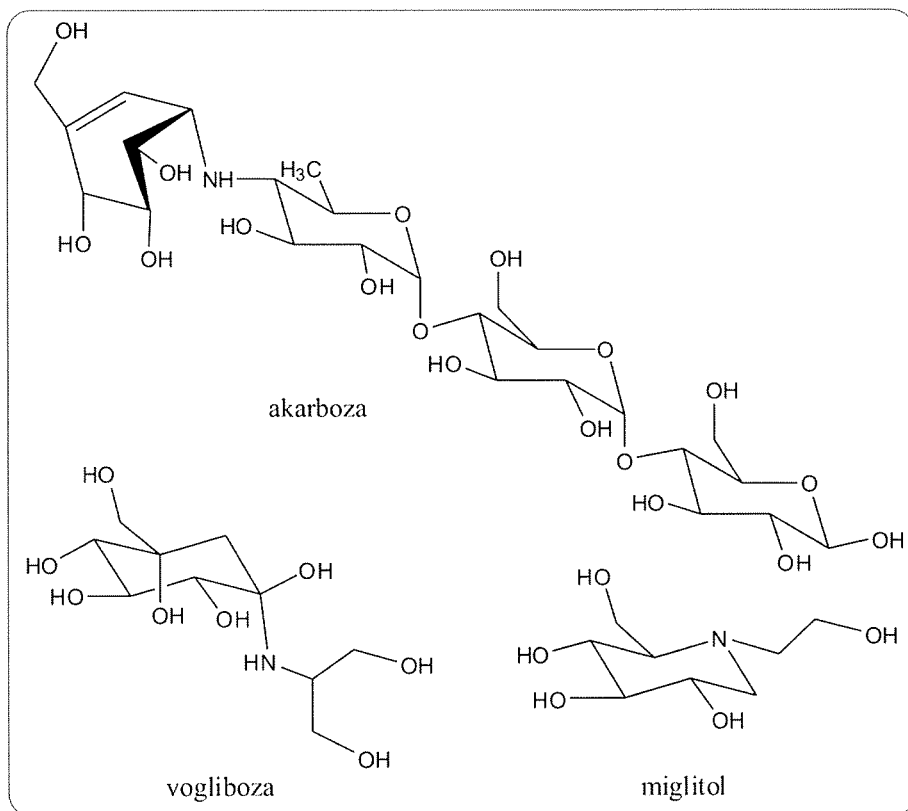
#### Inhibitori $\alpha$ -glukozidaze

Inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze su lijekovi koji djeluju u probavnom sustavu i usporavaju apsorpciju ugljikohidrata. Prvi, i do nedavno jedini lijek iz ove skupine bila je akarboza, (slika 8.), spoj izoliran iz aktinomiceta. U novije vrijeme otkriveni su jednostavni aminošećeri koji također inhibiraju  $\alpha$ -glukozidazu, vogliboza i miglitol (slika 8.). Inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze primjenjuju se u pacijenata kod kojih je inzulinski odgovor usporen i slab te se usporavanjem apsorpcije ugljikohidrata smanjuje mogućnost hiperglikemije.

#### Mehanizam djelovanja

Da bi se ugljikohidrati uneseni hranom apsorbirali iz probavnog sustava u krvotok, moraju se prvo hidrolizirati u monosaharide. Razgradnja ugljikohidrata počinje u ustima,



Slika 8. Inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze

a završava u tankom crijevu. Ptijalin iz sline razgrađuje polisaharide do oligosaharida i disaharida, a  $\beta$ -galaktozidaze i  $\alpha$ -glukozidaze razgrađuju disaharide do monosaharida u tankom crijevu. Inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze usporavaju hidrolizu ugljikohidrata i tako smanjuju i njihovu apsorpciju. Na taj se način onemogućava nagli porast razine glukoze u krvi nakon obroka.

#### *Farmakokinetika i metabolizam*

Akarboza se minimalno apsorbira iz probavnog sustava pa je mogućnost toksičnoga učinka mala. U tankom crijevu se razgrađuje pod utjecajem amilaza i bakterija. Neki produkti razgradnje apsorbiraju se u krvotok i izlučuju urinom. Za razliku od akarboze, miglitol se nakon peroralne primjene brzo i potpuno apsorbira, distribuira u ekstracelularnu tekućinu i bez biotransformacije izlučuje urinom.

#### *Nepoželjni učinci*

Nuspojave akarboze vezane su uz probavni sustav, a uključuju nadutost, dijareju, flatulenciju i abdominalne bolove (2, 5).

### Interakcije i kontraindikacije

Pri teškim bubrežnim zatajenjima i upalnim bolestima probavnoga sustava, primjena inhibitora  $\alpha$ -glukozidaze se ne preporuča.

### Agonisti dopamina

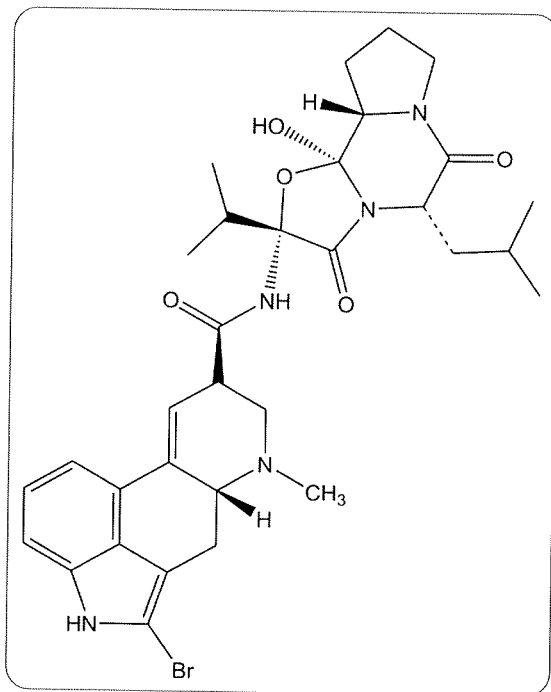
U novije je vrijeme otkriveno da agonisti dopaminskih receptora snižuju razinu glukoze u krvi, a da pri tome ne utječu na koncentraciju inzulina. Godine 2009. za terapiju dijabetesa odobren je bromokriptin (slika 9.), koji se prije svega rabi za liječenje hiperprolaktinemije, akromegalije i Parkinsonove bolesti. Kao antidijabetik upotrebljava se u obliku bromokriptin mesilata, u pacijenata s dijabetesom tipa 2 koji ne pokazuju zadovoljavajući odgovor na terapiju drugim oralnim antidijabeticima. Upotrebljava se sam ili u kombinaciji s derivatima sulfoniluree. Kao oralni antidijabetik bromokriptin nije registriran u Hrvatskoj. U SAD-u je registriran pod imenom Cycloset<sup>(12)</sup>.

### Mehanizam djelovanja

Točan mehanizam hipoglikemijskog djelovanja bromokriptina je nepoznat.

### Farmakokinetika i metabolizam

Uzet peroralno, 65–90% bromokriptina se apsorbira, ali samo 7% doze dospijeva u sistemska cirkulaciju. Vršnu koncentraciju u plazmi postiže približno nakon 1 h, ako je



Slika 9. Bromokriptin

uzet natašte, odnosno nakon 1,5 do 2 h, ako je uzet nakon obroka bogatog masnoćama. Veže se na proteine plazme te biotransformira pod utjecajem enzima CYP3A4. Izlučuje se uglavnom putem žuči. Poluvrijeme eliminacije je približno 6 h.

### *Nepoželjni učinci*

Bromokriptin ima niz nepoželjnih učinaka, osobito na središnji živčani sustav. Može uzrokovati halucinacije, psihičke poremećaje i gubitak svijesti. Uzrokuje i nuspojave vezane za kardiovaskularni sustav (angina pectoris, infarkt miokarda, moždani udar) te plućnu fibrozu.

### *Interakcije i kontraindikacije*

Zabilježene su brojne interakcije bromokriptina s drugim lijekovima. U velikom se postotku veže za proteine plazme te može povećati koncentraciju drugih lijekova koji se isto vežu na te proteine (salicilati, sulfonamidi, kloramfenikol). S obzirom da je bromokriptin dopaminski agonist, istodobna upotreba dopaminskih antagonista (fenotiazin,

Tablica 1. Oralni antidijabetici registrirani u Hrvatskoj

| Ljekovita tvar                                    | Lijek                                            |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Bigvanidi</b>                                  |                                                  |
| metformin                                         | Aglurab, Glucophage, Gluformin, Meglucon, Siofor |
| <b>Sulfoniluree</b>                               |                                                  |
| glibenklamid                                      | Glibenclamid Genericon                           |
| gliklazid                                         | Diaprel MR, Diglical, Gliclada                   |
| glikvidon                                         | Glurenorm                                        |
| glimepirid                                        | Amaryl, Betaglid, Dibiglim, Limeral, Meglimid    |
| <b>Meglitinidi</b>                                |                                                  |
| repaglinid                                        | Enyglid, Novagid, NovoNorm, Reodon               |
| <b>Tiazolidindioni</b>                            |                                                  |
| pioglitazon                                       | Pioglitazon Pliva                                |
| <b>Inhibitori DPP4</b>                            |                                                  |
| sitagliptin                                       | Januvia, Tesavel                                 |
| vildagliptin                                      | Glavus                                           |
| <b>Mimetici inkretina</b>                         |                                                  |
| eksenatid                                         | Byetta                                           |
| <b>Inhibitori <math>\alpha</math>-glukozidaze</b> |                                                  |
| akarboza                                          | Glucobay                                         |
| <b>Kombinacije oralnih antidijabetika</b>         |                                                  |
| vildagliptin/metformin                            | Eucreas                                          |
| sitagliptin/metformin                             | Efficib                                          |
| metformin/glibenklamid                            | Glukovance                                       |
| sitagliptin/metformin                             | Janumet                                          |

butirofenon, metoklopramid) umanjiti će njegovo djelovanje. U kombinaciji s drugim ergot alkaloidima djelovanje bromokriptina se pojačava. Metabolizira se u jetri preko CYP3A4 enzima te zbog toga stupa u interakcije s induktorima ili inhibitorima tog enzima.

### Oralni antidijabetici registrirani u Hrvatskoj 2010.

Popis oralnih antidijabetika navedenih u Registru gotovih lijekova za 2010. prikazan je u tablici 1. (13). S popisa su izdvojeni lijekovi s roziglitazonom (Avaglim, Avandamet, Avandia, Roziglitazon Pliva) navedeni u Registru, jer su u međuvremenu povučeni s europskog i hrvatskog tržišta.

### SAŽETAK

Oralni antidijabetici su lijekovi koji se rabe u terapiji šećerne bolesti (diabetes melitus) tipa 2. Dijabetes tipa 2 karakterizira smanjena sekrecija inzulina te rezistencija perifernih tkiva na inzulin. Bolest zahvaća stariju populaciju, neizlječiva je, a kontrolira se dijetom, tjelovježbom te upotrebom oralnih antidijabetika. Postoji nekoliko vrsta oralnih antidijabetika. Bigvanidi su lijekovi koji povećavaju osjetljivost na inzulin u perifernim tkivima, smanjuju proizvodnju glukoze u jetri te uzrokuju gubitak tjelesne mase. Derivati sulfoniluree i meglitinidi pojačavaju izlučivanje inzulina iz  $\beta$ -stanica te djeluju samo ako je funkcija  $\beta$ -stanica očuvana. Ti lijekovi uzrokuju povećanje tjelesne mase. Tiazolidindioni kao i bigvanidi povećavaju osjetljivost na inzulin te smanjuju proizvodnju glukoze u jetri. Povećavaju rizik od infarkta miokarda, zbog čega je lijek roziglitazon povučen s tržišta. Inhibitori dipeptidil peptidaze 4 i mimetici inkretina su lijekovi koji pojačavaju prirodni inkretinski odgovor (inkretini su hormoni koji pojačavaju postprandijalno izlučivanje inzulina). Inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze sprječavaju hidrolizu disaharida u crijevima te time njihovu apsorpciju u krvotok. Najnoviji oralni antidijabetik na tržištu je agonist dopaminskih receptora bromokriptin mesilat. Način na koji snižuje razinu glukoze, nije u potpunosti razjašnjen.

### Oral antidiabetics

by P. Mažar, B. Zorc and I. Perković

### A b s t r a c t

Oral antidiabetics are drugs used in therapy of type-2 diabetes melitus. This type of diabetes affects the elderly population, it is incurable, and is kept under control by restrictive nutrition, physical activity and oral antidiabetics. There are several types of oral antidiabetics. Bigvanides are drugs which enhance insuline sensivity and decrease glucose synthesis in liver. The main adverse effect is weight-loss. Sulphonylureas and meglitinides enhance insulin secretion from  $\beta$ -cells only when the function of  $\beta$ -cell is not damaged. The main adverse effect is weight increase. Thiazolidinediones like bigvanides enhance insuline sensitivity and decrease glucose synthesis in liver. They increase

the risk of heart failure and therefore the drug rosiglitazone has been recently taken off the market. Dipeptidylpeptidase 4 inhibitors and incretine mimetics are drugs that enhance natural incretine response (incretines are hormones which enhance postprandial insulin secretion).  $\alpha$ -Glucosidase inhibitors slow down disaccharide hydrolysis in intestine and therefore its absorption in blood. The newest oral antidiabetic on the market is dopamine receptors agonist, bromocriptine mesylate, but its mechanism of decreasing glucose level is still not fully known.

### Literatura – References

1. Šećerna bolest, <http://www.diabetesatlas.org/>, datum pristupa: 23.10.2010.
2. Lemke TL, Williams DA, Roche VF, Zito SW. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 6. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
3. Interakcije lijekova, <http://www.drugs.com/>, datum pristupa: 3.10.2010.
4. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK (J. Geber, urednik hrvatskog izdanja). Farmakologija. 5. izd. Zagreb: Golden marketing-Tehnička knjiga, 2006.
5. Sulfoniluree, <http://www.medscape.com/>, datum pristupa: 27.9.2010.
6. Dornhorst A, Lancet **358** (2001) 1709.
7. Greenfield JR, Chisholm DJ, Aust. Prescr. **27** (2004) 67.
8. Järvinen H, N. Engl. J. Med. **351** (2004) 1106.
9. Prins J, Aust. Prescr. **31** (2008) 102.
10. Roziglitazon, <http://www.medicinenet.com/>, datum pristupa: 27.9.2010.
11. Vildagliptin, <http://www.drugdevelopment-technology.com/>, datum pristupa: 4.10.2010.
12. Bromokriptin, <http://www.fda.gov/>, datum pristupa: 7.10.2010.
13. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. Zagreb: Udruga poslodavaca u zdravstvu, 2010.

Primljeno 20. prosinca 2010.