

Lékové interakce u starších diabetiků

T. Hendrychová, J. Vlček

Katedra sociální a klinické farmacie Farmaceutické fakulty UK Hradec Králové, vedoucí prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Předneseno na 13. celostátním diabetologickém sympoziu „Diabetes a specifická životní období“ v Hradci Králové ve dnech 3.–4. června 2011.

Souhrn: Starší pacienti s diabetes mellitus užívají většinou řadu léků. To, spolu s farmakokinetickými a farmakodynamickými změnami ve stáří, může vést k výskytu lékových interakcí. Jejich projevem bývá často hypoglykemie, dekompenzace diabetu nebo zvýšení četnosti a závažnosti nežádoucích účinků současně podávaných léčiv. U seniorů je třeba věnovat pozornost především hypoglykemii, která jim přináší mnohá rizika. Článek se zaměřuje na možné lékové interakce při kombinaci několika antidiabetik a souběžné léčbě antidiabetiky s hypolipidemiky a antihypertenzivy. Ač ACE-inhibitory a beta-blokátory mohou kompenzaci diabetiků ovlivňovat, není u nich léčba danými látkami kontraindikována pro jejich obrovský přínos v kardiovaskulární prevenci pacientů. Dále práce podává přehled antidiabetik metabolizovaných systémem cytochromu P 450 a z toho vyplývajících interakcí s inhibitory či induktory těchto enzymů. Dané interakce však v klinické praxi většinou nemají větší význam a lze jim účinně předcházet pečlivým monitorováním glykemie, poučením pacienta a případně úpravou dávek hypoglykemizujících látek po ukončení léčby příslušným induktorem či inhibitorem.

Klíčová slova: léková interakce – diabetes mellitus – antidiabetika – cytochrom P 450 – hypoglykemie

Drug interactions in the elderly with diabetes mellitus

Summary: The elderly with diabetes mellitus are usually treated with many types of drugs. This, together with pharmacokinetic and pharmacodynamic changes connected with aging, can lead to an occurrence of drug interactions. They are often manifested as hypoglycaemia, decompensation of diabetes or an increase of frequency of adverse effects of drugs used together. It is important to pay an attention especially to hypoglycaemia, which brings many risks in the elderly. An article is focused on probable drug interactions when combination of various antidiabetics, antidiabetics with antihypertensives or hypolipidemics is used. Despite ACE-inhibitors and beta-blockers can influence the compensation of diabetics, their use is not contraindicated in these patients, because of their huge benefit in the prevention of cardiovascular events. An article brings an overview of antidiabetics metabolised by means of the system of cytochrome P 450 and resulting drug interactions with inhibitors and inducers of these enzymes. These drug interactions are not usually important in clinical practice and it is possible to prevent them with careful monitoring of glycaemia, instruction of patients and alternatively modification of the doses of hypoglycaemic medication after a termination of the treatment of responsible inductor or inhibitor.

Key words: drug interaction – diabetes mellitus – antidiabetics – cytochrome P 450 – hypoglycaemia

Úvod

Stárnutí populace, stejně jako neustále vzrůstající prevalence diabetes mellitus (DM), je celosvětovým problémem, který představuje významnou ekonomickou zátěž nejen pro zdravotnické systémy. U seniorů, tedy osob ve věku nad 65 let, je kvůli vlivům vlastního stárnutí na organismus, nevhodnému životnímu stylu či efektům vnějšího prostředí často nutná léčba několika současně se vyskytujícími onemocněními. Z toho logicky plyne potřeba polyfarmakoterapie. I racionálně vedená léčba, vyžadující kombinaci několika látek, však může pacienta ohrožovat výskytem lékových interakcí (LI). Jejich riziko se dále zvyšuje přirozenými změnami ve fungování a složení orga-

nismu, k nimž během stárnutí dochází a které mají nemalý vliv na farmakokinetiku i farmakodynamiku podávaných léčiv [1].

Lékové interakce

LI jsou jevem, kdy při současném podávání 2 nebo více léků dojde ke změně účinku některého z nich. Výsledek může být synergický, antagonistický nebo kvalitativně modifikovaný. Podle mechanismu vzniku dělíme lékové interakce na **farmaceutické** (lékové inkompatibility, k nimž dochází ještě před podáním léčiva do organismu), **farmakokinetické** (na úrovni absorpce, distribuce, metabolismu a exkrece léků) a **farmakodynamické**, které probíhají většinou na úrovni re-

ceptorů [2]. Při řešení lékových interakcí je potřeba nejen znalost dávek, časového vztahu podávání, mechanismů účinku a farmakokinetických parametrů současně podávaných léčiv, ale i mnoho dalších informací týkajících se přímo konkrétního pacienta nebo záměru lékaře, s nímž byla kombinace daných léčiv nasazena. Důležité je vnímat i odlišnou míru rizika LI u různých populací. Co se týká konkrétního nemocného, je potřeba znát kromě osobní a lékové anamnézy i jeho compliance, která významně ovlivňuje účinnost i bezpečnost farmakoterapie. Různé typy interakcí mohou mít různé projevy, v některých případech je lze účinně kvantifikovat či jiným způsobem kontrolovat. Při nalezení inter-

akce je třeba přijmout příslušná opatření a konkrétní problém vyřešit ve prospěch pacienta.

Senior s diabetes mellitus

U seniorů komplikuje terapii DM řada faktorů. Celkový zdravotní stav pacienta, souběžně probíhající onemocnění, psychologické vlivy a stav kognice i sociální prostředí. Většina klinických studií se však zaměřuje na pacienty středního věku a jejich výsledky jsou pak zobecňovány na celou populaci, včetně seniorů [3,4]. Pokud si toto neuvedomíme a nevezmeme při volbě terapie v potaz změny např. v metabolismu a exkreci léčiv, k nimž ve stárnoucím organismu dochází, můžeme seniora dobře míněnou terapií v mnoha případech ohrozit. Na druhou stranu by nemělo docházet k tomu, že ze strachu z poškození pacienta léky, nebude některé jeho onemocnění léčeno vůbec. Rozlišovat je třeba seniory v dobrém fyzickém i psychickém stavu a tzv. křehké seniory s redukovanou funkční kapacitou a dále pacienty s nově vzniklým diabetem s minimem komplikací a ostatní s dlouhodobě přítomnou cukrovkou a pokročilými mikro- a makrovaskulárními komplikacemi [5].

Většina starších diabetiků má alespoň jednu komorbiditu [6,7]. Často je u nich indikována souběžná léčba anti-hypertenze, hypolipidemiky a anti-agregancii [8]. Z hlediska LI je třeba pečlivě monitorovat konkomitanti léčbu antidiabetiky a léčiv s úzkým terapeutickým indexem (např. warfarin, digoxin) a ve farmakoterapii se zaměřit i na přítomnost významných induktorů (např. rifampicin), inhibitorů (např. flukonazol) či substrátů (např. simvastatin) cytochromu P 450 (CYP 450), protože daný systém je významný pro metabolismus derivátů sulfonylurey (DSU), glinidů i thiazolidindionů (TZD). Ač antidiabetika obecně mnoho LI nevykazují, na jejich potenciální reakce s výše uvedenými skupinami léčiv se v tomto sdělení zaměříme. Zmíníme i možná úskalí souběžné terapie 2 a více antidiabetiky a probereme

Tab. 1. Léčiva zvyšující účinnost DSU s možností vyvolání hypoglykemie [8,9,11,12,14–16].

Léčiva zvyšující účinnost DSU	Předpokládaný mechanismus interakce
kyselina acetylsalicylová	vytěsnění z vazby na albumin
fibráty	vytěsnění z vazby na albumin
kotrimoxazol	vytěsnění z vazby na albumin/zpomalení biotransformace
inhibitory MAO	zpomalení biotransformace
azolová antimykotika (flukonazol, mikonazol, vorikonazol)	zpomalení biotransformace
SSRI (fluoxetin, fluvoxamin, sertralin)	zpomalení biotransformace
deriváty pyrazolonů	zpomalení biotransformace
H2 antihistaminika (ranitidin)	zpomalení biotransformace
probenecid	snížení vylučování
allopurinol	snížení vylučování
neselektivní beta-blokátory	snížení schopnosti organismu reagovat na hypoglykémii
inhibitory ACE (enalapril, kaptopril)	zvýšení inzulínové senzitivity
klaritromycin	?
antacida (hydroxid hlinitý)	?
fluorochinolony (gatifloxacin, ciprofloxacin)	?

SSRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, MAO – monoaminoxidáza, ACE – angiotenzin konvertující enzym

riziko kombinované léčby starších diabetiků a hypoglykemie, která bývá u seniorů často podceňována i přesto, že vyšší věk, předchozí hospitalizace či 5 a více současně užívaných léčiv jsou významnými rizikovými faktory tohoto nežádoucího jevu [3,10].

Hypoglykemie jako následek LI u seniorů léčených antidiabetiky

Vnímání příznaků hypoglykemie u seniorů může být narušeno nebo mohou být její symptomy připisovány jiným patologickým podmínkám souvisejícím s věkem. Při výskytu hypoglykemie jsou starší pacienti významně ohroženi pády a následnými zraněními, infarktem myokardu nebo mrtvicí. Na druhé straně strach z hypoglykemie může vést k suboptimální kontrole diabetu a z toho plynoucím komplikacím. Z hlediska LI je z používaných perorálních antidiabetik (PAD) riziko hypoglykemie nejvyšší u DSU, tím spíše, že u seniorů dochází k významnému poklesu renálních funkcí. Nejnebezpečnější z hlediska vzniku hypoglykemie je léčba glibenklamidem, nižší riziko provází terapii glimepiridem, glipizidem a glikla-

zidem. Léčiva zvyšující účinnost DSU s možností vyvolání hypoglykemie shrnuje tab. 1. Mechanismus interakce není vždy znám. Riziko klinicky významných LI je při léčbě současnými DSU relativně nízké, přesto musí být bráno v potaz. Hypoglykémii lze účinně předcházet pečlivým monitorováním glykemie a edukací pacienta [3,11–14].

Kombinace DSU s dalšími inzulinovými sekretagogy (glinidy) riziko hypoglykemie zvyšuje. Inzulínové senzitizer (metformin, TZD) mohou vzácně přispívat k jejímu snadnějšímu vzniku. U novějších látek typu inhibitorů dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4) a analogů glukagonu podobného peptidu 1 (GLP-1) je riziko hypoglykemie při kombinaci s DSU nejnižší ze všech PAD pro jejich glukózo-dependentní účinek, který vede k tomu, že po normalizaci glykemie přestávají působit [11,17,18].

Kvůli nebezpečí kumulace, a tím pádem i zvýšení efektu antidiabetik je třeba v klinické praxi věnovat pozornost také současnému podávání inhibitorů CYP 450 (tab. 2) a ostatních hypoglykemizujících léčiv metabolizovaných daným systémem (tab. 3). Bylo

popsáno např. zvýšení plazmatických hladin repaglinidu při současné terapii cyklosporinem, azolovými antimykotiky, klaritromycinem, trimetoprimem

a kotrimoxazolem. I když většinou nedošlo k významnému ovlivnění glykemie ve smyslu jejího snížení, je třeba na možnost vzniku hypoglykemie pacienty

upozornit. Podobné interakce mohou být očekávány i v případě TZD a saxagliptinu, taktéž substrátů CYP 2C8 a CYP 3A4 [9,19–21].

Tab. 2. Přehled hlavních inhibitorů izoform CYP 450 významných pro metabolismu antidiabetik [9,22,23].

Léčivo	CYP 2C8	CYP 2C9	CYP 3A4
amiodaron		+	+
cyklosporin			+
diltiazem			+
ethinylestradiol			+
flukonazol		+	+
fluvoxamin		+	+
gemfibrozil	+		
indinavir			+
itrakonazol		+	+
ketokonazol			+
klaritromycin			+
klopidogrel		+	
klotrimazol		+	
metylprednisolon			+
metronidazol		+	+
midazolam			+
nifedipin			+
omeprazol			+
ritonavir		+	+
sertralin		+	
trimetoprim	+	+	
verapamil			+
zafirlukast		+	

Tab. 3. Antidiabetika metabolizovaná systémem CYP 450 [9,15,16,19–21].

Léčivo	Metabolizace na CYP 450
deriváty sulfonylurey	CYP 2C9
repaglinid	CYP 2C8 , CYP 3A4
nateglinid	CYP 2C9 , CYP 3A4
pioglitazon	CYP 2C8 , CYP 3A4
rosiglitazon	CYP 2C8 , CYP 2C9
sitagliptin	CYP 3A4 , CYP 2C8 (metabolizován pouze omezeně, interakce patrná pouze při významném snížení funkce ledvin)
saxagliptin	CYP 3A4, CYP 3A5

Tučně jsou zvýrazněny izoformy enzymu CYP 450, které se účastní metabolismu léčiva přednostně.

Tab. 4. Přehled hlavních induktorů izoform CYP 450 významných pro metabolismu antidiabetik [9,22,23].

Léčivo	CYP2C8	CYP2C9	CYP3A4
dexametazon			+
fenytoin		+	+
griseofulvin			+
karbamazepin		+	+
rifampicin	+	+	+

Hyperglykemie jako následek LI u seniorů léčených antidiabetiky

Problémem může být i opačný stav, hyperglykemie při současné terapii antidiabetiky a např. induktory CYP 450 (tab. 4). Biotransformace DSU, TZD, glinidů i saxagliptinu je ovlivněna současným podáváním rifampicinu, který jejím zrychlením vede k nižším hladinám daných antidiabetik v plazmě, a tím i horší kompenzaci diabetu. Při konkomitantní léčbě je tedy nutné monitorování glykemie a případné zvýšení dávek antidiabetik. Významnou se tato LI pro starší pacienty stává především tehdy, je-li ukončena léčba enzymovým induktorem (buď záměrně, nebo pro delší „lékové prázdniny“ podávaného induktoru při non-compliance pacienta). Proto je nezbytné vždy pacienta poučit a pro zabránění eventuální následné hypoglykemie myslet na nutnost intenzivnějšího monitoringu glykemie a případně opětovné snížení dávek antidiabetik [19–21].

Ke snížení účinku antidiabetik může dále docházet při současné léčbě glukokortikoidy, někdy výjimečně i pouze při lokální aplikaci, v počátcích terapie tyreoidálními hormony, během podávání některých antipsychotik (olanzapin, klozapin, chlorpromazin, risperidon) a antiretrovirotik. Pohlavní steroidy v pubertě zvyšují periferní inzulinovou senzitivitu, substituce estrogenů v postmenopauze však může kontrolu glykemie naopak zlepšit. Výsledný efekt zřejmě závisí na dosažené sérové hladině hormonů. O beta-blokátorech a thiazidových diuretikách bude v souvislosti s možným zhoršením kompenzace DM pojednáno níže [8,14,16,32,33].

LI při kombinované léčbě několika PAD

Současné doporučení léčby diabetu České diabetologické společnosti

Tab. 5. Další významné LI antidiabetik [9,14,16,17,32].

Antidiabetikum	Interagující léčivo	Neznámý mechanismus LI	Důsledek LI	Management LI
glibenklamid	cyklosporin	zpomalení biotransformace cyklosporinu inhibicí CYP 3A4	zvýšení toxicity cyklosporinu	monitorování plazmatických koncentrací cyklosporinu, snížení dávek cyklosporinu
metformin	jodové RTG kontrastní látky	?	zvýšení rizika laktátové acidózy a renálního selhání	vysazení metforminu 48 hod před vyšetřením, nasazení až po obnovení renálních funkcí
akarbóza	digoxin	?	snížení biologické dostupnosti digoxinu	monitorování plazmatických koncentrací digoxinu, zvýšení dávek digoxinu
exenatid	warfarin	?	změny INR	monitorování INR, úprava dávek warfarinu
analogy GLP-1	perorálně podávaná léčiva	zpomalení vyprazdňování žaludku	ovlivnění rozsahu a rychlosti absorpce perorálně podávaných léčiv	současné užívání léčiva podávat alespoň 1 hod před aplikací analog GLP-1

uvádí při nedostatečném účinku monoterapie možnost využít kombinované léčby několika PAD. Pokud však není dvojkombinace PAD dostačující, je doporučováno zahájit léčbu inzulinem, i když podle konsenzu Americké diabetologické asociace a Evropské asociace pro studium diabetu je přípustná i terapie trojkombinací PAD [24,25]. Doporučené kombinace PAD nevykazují klinicky významné LI, i když se mohou objevit mírné změny farmakokinetických parametrů jednotlivých látek. Co lze při současném podávání některých PAD očekávat, je vyšší riziko hypoglykemie, jak už bylo zmíněno výše. V případě kombinace metforminu a akarbózy dochází k vyššímu výskytu gastrointestinálních nežádoucích účinků. Při současném použití TZD a inzulinu je nutná opatrnost vzhledem k vyššímu riziku vzniku srdečního selhání [14,24].

LI při kombinované léčbě PAD a hypolipidemií

Léčba dyslipidemie je u pacientů s diabetem klíčová pro snižování kardiovaskulárního rizika, které je u nich kvůli akcelerované ateroskleróze výrazně vyšší než v běžné populaci. Pro pacienty s diabetes mellitus 2. typu je typická tzv. aterogenní triáda (zvýšení malých denzních LDL a triglyceridů, snížení HDL-cholesterolu) vyžadující podávání do-

konce kombinace hypolipidemik pro korekci mnohočetných abnormalit lipidogramu současně. K základním statinům jsou nejčastěji přidávány fibráty, antidiabetikum pioglitazon a poměrně nově i kyselina nikotinová [26].

Různé statiny (mimo pravastatinu a rosuvastatinu) jsou metabolizovány dvěma různými izoenzymy CYP 450, a to CYP 3A4 (simvastatin, atorvastatin, lovastatin) a CYP 2C9 (fluvas-tatin). Při hledání potenciálních LI statinů a PAD je třeba se zaměřit na látky uvedené v tab. 3, jejichž metabolismu se některé izoformy CYP 450 účastní [8,14].

Ani přes mírné ovlivnění farmakokinetických parametrů jednotlivých souběžně užívaných antidiabetik a statinů nebyly žádné klinicky významné lékové interakce popsány. V některých sděleních byl však prokázán vliv současně užívaných TZD na vyšší četnost výskytu nežádoucích účinků atorvastatinu (hepatotoxicita), sitagliptinu na vyšší četnost výskytu rabdomyolýzy při podávání simvastatinu a efekt současně podávaného simvastatinu na vyšší četnost výskytu nežádoucích účinků repaglinidu (hypoglykemie). V posledním případě se předpokládá spíše farmakodynamická než farmakokinetická interakce, vyplývající zřejmě z vlivu simvastatinu na inzulinovou senzitivitu [19–21,27].

Gemfibrozil, významný inhibitor CYP 2C8, signifikantně zvyšuje plazmatické koncentrace TZD (> 2krát) i repaglinidu (8krát). V ČR se však dnes prakticky v preskripci neobjevuje, a navíc není dosud jasné, zda má tato farmakokinetická interakce nějaké klinicky významné důsledky ve smyslu ovlivnění kontroly glykemie nebo četnosti nežádoucích účinků daných antidiabetik. Každopádně při současném podávání gemfibrozilu a TZD (stejně jako při jiných LI antidiabetik vedoucích potenciálně ke změně glykemie) se doporučuje pečlivější monitorování glykemie a eventuálně úprava dávek antidiabetik. Pokud je nutné předepsat repaglinid s fibrátem současně, pak volba gemfibrozilu není vhodná, ale jeho náhrada fenofibrátem nebo bezafibrátem je bezpečná a není zatížena výše uvedenou LI [16,19,21].

Kyselina nikotinová může zhoršovat glukózovou toleranci. Přesto review z roku 2008 [28] prokázalo pouze mírný přechodný nebo reverzibilní vliv terapie tímto hypolipidemikem (v dávkách do 2,5 g/den) s jedinečnou schopností zvyšovat hladiny HDL-cholesterolu na kompenzaci diabetu. Ve většině případů stačilo pro potlačení negativního vlivu niacinu na glykemii mírně upravit antidiabetickou léčbu.

Tab. 6. Antidiabetika s vysokou vazbou na plazmatické proteiny [16].

glibenklamid
glimepirid
glipizid
gliklazid
glikvidon
nateglinid
repaglinid
pioglitazon
rosiglitazon
liraglutid

LI při kombinované léčbě PAD a antihypertenziv

Současný výskyt hypertenze a diabetu významně zvyšuje kardiovaskulární morbiditu i mortalitu pacientů. Proto je u diabetiků nezbytné i toto onemocnění účinně léčit. Pro dosažení hodnot systolického tlaku < 130 mm Hg je obvykle nutná kombinační léčba. Jejím základem by měl být vždy ACE-inhibitor (ACEI) nebo AT₁-blokátor [28]. Výsledky studií hodnotících riziko hypoglykemie při současné terapii antidiabetiky a ACEI jsou rozporuplné. Existují práce naznačující, že ACEI, zvláště enalapril, mohou zvyšovat hypoglykemizující efekt DSU. Tento vliv je méně vyjádřen u pacientů aplikujících inzulin [14,29]. Velké studie však výše zmíněné nepotvrdily [30,31]. Riziko hypoglykemie u diabetiků léčených ACEI je obecně velmi nízké a může být považováno za bezvýznamné v porovnání s přínosem, který daná skupina antihypertenziv diabetikům poskytuje. Pravděpodobným mechanismem interakce je zvýšení inzulínové senzitivity prostřednictvím inhibice renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS). Při současné terapii léčivy ovlivňujícími RAAS a antidiabetiky je vhodné optimální dávku léků ovlivňujících RAAS postupně titrovat a pravidelně monitorovat glykemii [14,16,32].

Vysoké dávky neselektivních beta-blokátorů (BB) a thiazidových diuretik mohou zvyšováním inzulínové rezistence a snižováním sekrece inzulínu ovlivňovat účinek antidiabetik ve

smyslu horší kompenzace diabetu. BB mohou také snižovat přirozenou odpověď organismu na hypoglykemii a maskovat její klasické symptomy. Pro významný kardioprotektivní účinek však nejsou ani tato antihypertenziva u diabetiků kontraindikována. Tuto LI doporučujeme řešit v případě, že nemocný trpí často hypoglykemickými epizodami a/nebo tyto jsou pro něj nebezpečné. Je jasné, že u pacienta s DM má vyšší hodnotu podávání kardioprotektivních BB, i když bohužel všechny zatím mají částečně i β_2 -aktivitu. Ta snižuje kompenzační schopnosti organismu při výskytu hypoglykemie a zároveň redukuje výdej inzulínu, čímž může zhoršovat či nastartovat DM. Mezi pro diabetiky nejvhodnější BB v současnosti patří poměrně dost předepsovaný bisoprolol a z hlediska kardioprotektivity ještě výhodnější nebivolol, který zatím v praxi moc užíván není. Pokud je nutné diabetikovi předepsat BB, pak je lépe volit kardioprotektivní a pacienty pečlivě sledovat [8,14,16].

Další významné LI antidiabetik

Tab. 5 shrnuje další významné LI antidiabetik. Tab. 6 uvádí antidiabetika s vysokou vazností na plazmatické proteiny, z čehož mohou vyplývat interakce s léčivy s podobnými farmakokinetickými parametry (viz také tab. 1). Z farmakoepidemiologického pohledu však již není LI plynoucím z vytěsnění léčiva z vazby na bílkoviny krevní plazmy přisováván takový význam jako dřív. Navíc se zdá, že ne vždy dochází k LI skutečně změnou vazby léčiva na plazmatické proteiny, ale že se jedná o farmakokinetickou interakci podmíněnou enzymy [14].

Závěr

LI antidiabetik nejsou příliš časté a většinou mají minimální dopad v klinické praxi. Mnohé z nich byly popsány pouze ve studiích se zdravými dobrovolníky. V případě seniorů s DM by měl být brán zřetel především na možnost zvýšení rizika hypoglykemie při kombinační léčbě. Předepisující lékař vždy

musí vědět, jaké další léky senior užívá, a vhodná je opakovaná edukace pacienta ohledně rozpoznání příznaků hypoglykemie a zásad jejího řešení. Protože některá antidiabetika jsou biotransformována systémem CYP 450, je třeba mít na paměti možné vlivy inhibitorů a induktorů daného systému, i když u různých jedinců může být aktivita jeho jednotlivých součástí značně odlišná. Substráty CYP 450 nevykazují významné interakce s antidiabetiky téměř vůbec. Nejvyšší riziko LI je u seniorů s DM v případě léčby inzulinem, metforminem, inhibitory DPP-4 (kromě saxagliptinu) a analogy GLP-1, které jsou převážně v nezměněné podobě vylučovány močí. Minimální riziko lékových interakcí vykazuje i lokálně působící akarboza.

Práce byla podpořena SVV 263 005.

Literatura

1. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol* 2003; 38: 843-853.
2. Květina J, Grundmann M. Farmakologická interakce. *Klin Farmakol Farm* 2003; 1: 17-21.
3. Oiknine R, Mooradian AD. Drug therapy of diabetes in the elderly. *Biomed Pharmacother* 2003; 57: 231-239.
4. Herrlinger C, Klotz U. Drug metabolism and drug interactions in the elderly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 897-918.
5. Cayea D, Boyd C, Durso SC. Individualising therapy for older adults with diabetes mellitus. *Drugs Aging* 2007; 24: 851-863.
6. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2269-2276.
7. Niefeld MR, Braunstein JB, Wu AW et al. Preventable hospitalization among elderly medicare beneficiaries with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1344-1349.
8. Prokeš M. Lékové interakce u diabetiků v ČR. *Interní Med* 2008; 10: 562-566.
9. Suchopár J et al. Kompendium lékových interakcí. *Infopharm* 2005. Praha: Infopharm a. s. 2004.
10. Beyth RJ, Shorr RI. Epidemiology of adverse drug reactions in the elderly by drug class. *Drugs Aging* 1999; 14: 231-239.
11. Škrha J. Hypoglykémie – důležitý fenomén moderní léčby diabetu mellitu. *Remedia* 2008; 18 (Suppl 1): S34-S41.
12. Šmahelová A. Perorální antidiabetika skupiny derivátů sulfonylurey. *Remedia* 2008; 18 (Suppl 1): S56-S60.
13. Abbatecola AM, Paolisso G, Corsonello A. Antidiabetic oral treatment in older people. Does frailty matter? *Drugs Aging* 2009; 26 (Suppl 1): S3-S62.

14. Scheen AJ. Drug interactions of clinical importance with antihyperglycaemic agents: An update. *Drug Saf* 2005; 28: 601–631.
15. Databáze registrovaných léčivých přípravků SÚKL [online]. [cit. 18. 7. 2011]. Dostupný na WWW: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
16. MICROMEDEX®2.0 [Online]. [cit. 1. 8. 2011]. Dostupný na WWW: <http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/>.
17. Perušičová J. Exenatid. *Remedia* 2008; 18 (Suppl 1): S18–S23.
18. Kvapil M. Sitagliptin. *Remedia* 2008; 18 (Suppl 1): S4–S10.
19. Scheen AJ. Pharmacokinetics interactions with thiazolidinediones. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 1–12.
20. Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): Focus on drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 573–588.
21. Scheen AJ. Drug-drug and food-drug pharmacokinetic interactions with new insulinotropic agents repaglinide and nateglinide. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 93–108.
22. Fialová D, Vlček J, Pelíšková D et al. Metabolické interakce ve stáří a faktory ovlivňující jejich klinickou významnost. *Prakt Lékár* 2006; 2: 76–80.
23. Kousalová L, Baranová J, Anzenbacher P. Lékové interakce na úrovni cytochromů P 450 – část I. Interakce na úrovni CYP 3A4. *Klin Farmakol Farm* 2003; 17: 151–157.
24. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu [online]. Česká diabetologická společnost 2011. [citováno 19.7.2011]. Dostupný na : http://www.diab.cz/dokumenty/dm2_2011.pdf.
25. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193–203.
26. Bláha V, Mistřík E. Hypolipidemia a diabetes mellitus. *Vnitř Lék* 2009; 55: 357–362.
27. Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Adverse Events With Concomitant Use of Simvastatin and Thiazolidinediones. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1417–1418.
28. Souček M. Cílové hodnoty krevního tlaku u pacientů s diabetes mellitus. *Vnitř Lék* 2009; 55: 363–367.
29. Thamer M, Ray NF, Taylor T. Association Between Antihypertensive Drug Use and Hypoglycemia: A Case-Control Study of Diabetic Users of Insulin or Sulfonylureas. *Clin Ther* 1999; 21: 1387–1400.
30. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR et al. Anti-hypertensives and the risk of serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *JAMA* 1997; 278: 40–43.
31. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Brit Med J* 1998; 317: 713–720.
32. Prokeš M, Suchopár J. Lékové interakce vybraných léků užívaných pacienty s diabetes mellitus. *Vnitř Lék* 2009; 55: 395–402.
33. Sadloňová J. Možnosti hormonální antikoncepce a substituce u diabetiček. *Vnitř Lék* 2009; 55: 375–383.

Mgr. Tereza Hendrychová

www.faf.cuni.cz

e-mail: Tereza.Hendrychova@faf.cuni.cz

Doručeno do redakce: 1. 9. 2011

www.csnn.eu