

# Antidiabetice Non-Insulinice Disponibile pe Plan Mondial și în România: o Actualizare pentru Iunie 2015

Autor: Dr. Adrian Copcea, medic specialist Diabet Zaharat, Nutriție și Boli Metabolice

Centrul Medical Asteco, Cluj-Napoca

@NutritionistCluj.Ro. publicat online: 15.iunie.2015

ARTICOL ONLINE DE SINTEZĂ

Cuvinte cheie: antidiabetice orale, România, tabel, clasificare, listă, denumiri comune internaționale, denumiri comerciale.

*În prezent terapia antidiabetică non-insulinică (termen actualizat pentru "antidiabetice orale" în contextul apariției noilor clase injectabile) cuprinde 12 clase de medicamente plus combinații. Dintre acestea, 8 clase de antidiabetice plus combinații sunt disponibile în România pentru prescripție în diabetul zaharat tip 2 prin Programul Național de Diabet.*

## INTRODUCERE

Necesitatea unei liste actualizate a antidiabeticelor derivă din viteza cu care industria farmaceutică a dezvoltat în ultimele două decade terapii antidiabetice, în mod particular molecule ce acționează pe căi metabolice noi. Astfel de agenți farmacologici sunt terapiile incretinice (inhibitorii DPP-4 și agoniștii de GLP-1) și inhibitorii de SGLT-2. În același timp unii reprezentanți aparținând familiilor clasice de antidiabetice au fost retrași de pe piață sau din lista agenților subvenționați (de ex. preparatul buformin din clasa biguanidelor, care a figurat pe lista de medicamente compensate până în anii trecuți în România; preparatul rosiglitazona din clasa tiazolidindionelor, retrasă din Europa) sau clase întregi de medicamente care fie nu au demonstrat un profil favorabil în diabetul zaharat în studiile clinice (de ex. glitazarii) fie au fost retrase (de ex. antidiabeticul benfluorex, retras după 20 de ani de utilizare în unele state europene sau blocanții sistemului endocannabinoid : preparatul rimonabant, retras la scurt timp după comercializare etc.).

Motivația redactării prezentei sinteze constă în faptul că, deși informațiile cu privire la listele de medicamente utilizate în România sunt ușor accesibile și transparent expuse de autorități, adeseori apare ca necesar în activitatea clinică curentă accesul rapid la informație de sinteză, în mod particular cu privire la denumiri comerciale și apartenență la o clasă de medicamente, atât pentru medicii diabetologi cât și pentru medici de familie, medici de alte specialități și alți profesioniști din domeniul sănătății implicați în îngrijirea pacienților cu diabet tip 2. În sprijinul acestei necesități vine și expunerea succintă a principalelor mecanisme de acțiune a claselor de antidiabetice non-insulinice actuale, într-un paragraf separat.

Termenul "antidiabetice" este utilizat în prezentul document ca substitut pentru "terapii antihyperglicemice", clasele descrise fiind cele cu efecte primordiale asupra hiper-glicemiei, alte clase de terapii vizând indirect hiper-glicemia sau adresând prevenția și complicațiile prin alte mecanisme decât scăderea glicemiei nefiind incluse în această sinteză, de exemplu farmacoterapia obezității sau terapiile neuropatiei diabetice. Utilizarea termenului "antidiabetice non-insulinice" reflectă faptul că împărțirea terapiilor diabetului în antidiabetice orale și insulină este depășită prin apariția claselor de antidiabetice non-insulinice injectabile (clasa agoniștilor receptorilor GLP-1, clasa amilin-mimeticilor).

## SCOP

Prezentul document își propune elaborarea unei liste exhaustive a arsenalului de antidiabetice non-insulinice disponibile în România și fixarea într-un cadru mai larg, european și internațional, al disponibilității claselor și preparatelor. Articolul se dorește a fi un ajutor practic în activitatea curentă a medicilor diabetologi, medicilor de familie și altor profesioniști din domeniul sănătății.

## METODOLOGIE

Informațiile care stau la baza elaborării prezentei sinteze sunt disponibile public și transparent populației generale și profesioniștilor din domeniul sănătății pe paginile Ministerului Sănătății din România, producătorilor, instituțiilor de reglementare (Agenția Națională a Medicamentului, Agenția Europeană a Medicamentului – EMEA, Agenția Federală pentru Aliment și Medicament – FDA), precum și în lucrările și tratatele de specialitate. Instituțiile mai sus precizate au pagini și baze de date accesibile online, menționate în referințe (1-4).

Ordinea expunerii nu are o semnificație aparte. Pentru majoritatea preparatelor disponibile în România ordinea aleasă pentru redactare coincide cu ordinea apariției pe lista medicamentelor compensate prin Programul Național de Diabet publicată de MS/CNAS. Pentru medicamente nedisponibile în România au fost prezentate exhaustiv denumirile comerciale prezente în baza de date EMEA și selectiv alte denumiri comerciale din baza de date FDA și/sau DrugBank[4]. Sistematizarea claselor de antidiabetice este aliniată ghidurilor terapeutice publicate de Asociația Diabetologilor Americani (American Diabetes Association) în 2015(5).

Nu au fost incluse în listă medicamente care nu aparțin claselor antidiabetice și care sunt susținute prin Programul Național de Diabet și coexistă pe lista C2 cu antidiabeticele (benfotiamina)[1]. De asemenea, clasele nedisponibile în prezent pentru prescripție, respectiv agenți în fază experimentală cu rezultate preliminare negative (de ex. glitazarii, agoniști duali PPAR $\alpha/\gamma$ ), agenți care au fost comercializați și retrași (inhibitorii receptorilor endocanabinoizi CB1, respectiv rimonabant) sau alte terapii experimentale (activatori AMPk/sirtuine, imunomodulatori etc.) nu au fost incluse datorită absenței relevanței pentru obiectivul stabilit.

## TERAPIA ANTIHIPERGLICEMIANȚĂ: MECANISME DE ACȚIUNE ȘI CLASIFICARE

Antidiabeticele au ca obiectiv remedierea principalelor defecte patogenice ce stau la baza hiperglicemiei din diabetul zaharat tip 2: deficitul insulinosecretor și insulinorezistența. Din această perspectivă, clasificările clasice au delimitat terapiile ce stimulează sau substituie secreția de insulină (secretagoge: sulfoniluree, meglitinide și terapia cu insulină pe de o parte, și terapiile ce acționează prin diminuarea insulinorezistenței (terapiile insulinosensibilizante: biguanidele și tiazolidindionele) pe de altă parte. Acestor clase majore li s-au adăugat câteva clase de antidiabetice cu acțiuni pe alte căi biologice având ca efect final scăderea glicemiei. Mai multe verigi fiziopatologice sunt adresate atât de terapiile clasice (metforminul) cât mai ales de clasele moderne de antidiabetice: hiperproducția hepatică de glucoză, defectele sistemului incretinic, hiperproducția de glucagon sau alte căi la nivelul tubului digestiv, rinichilor, ficatului, țesutului muscular sau sistemului nervos central. O sistematizare a defectelor patogenice din diabetul tip 2 și a terapiilor ce vizează aceste defecte este prezentată în tabelul 1.

**Tabel 1. Principalele defecte patogenice în diabetul zaharat tip 2 și clase de antidiabetice cu acțiune pe respectivele defecte (adaptat după ref. 5-13)**

<b>Defect patogenic</b>	<b>Clase de antidiabetice cu acțiune pe defectul patogenic</b>
deficit insulinoscretor $\beta$ -pancreatic	sulfonilureice, meglitinide, agoniști GLP-1, inhibitori DPP-4, tiazolidindione
hiperproducție hepatică de glucoză, insulinorezistență hepatică	metformin, tiazolidindione, bromocriptină (? rezine)
insulinorezistență musculară	Tiazolidindione, (metformin)
insulinorezistență adipocitară	tiazolidindione
deficit incretinic: deficit secretor și rezistență la GLP-1, rezistență la GIP	inhibitori DPP-4, agoniști GLP-1 (? rezine)
hiperproducție $\alpha$ -pancreatică de glucagon	inhibitori DPP-4, agoniști GLP-1, amilino-mimetice
reabsorbție crescută de glucoză la nivel renal	inhibitori SGLT-2
insulinorezistență cerebrală și tulburări ale apetitului	agoniștii receptorului 2 de dopamină

Clasificarea actuală a antidiabeticelor cuprinde cele 11 clase mai jos detaliate (tabelul 3). Clasa biguanidelor este adeseori substituită în publicații cu unicul reprezentant actual disponibil, metforminul. Datorită similarității mecanismului de acțiune, meglitinidele (glinidele) sunt adeseori asimilate / grupate cu sulfonilureicele. Tiazolidindionele (glitazonele) au în România și Europa un unic reprezentant, pioglitazona. Terapiile incretinice reunesc două clase distincte: inhibitorii DPP-4 și agoniștii GLP-1. Două categorii aparte de antidiabetice cuprind medicamente comercializate cu altă indicație principală dar care, în contextul efectelor pe hiperglicemie, au primit indicație în diabet tip 2: rezinele (sechestrantii de acizi biliari) și agoniștii dopaminici (bromocriptina). Amilino-mimeticele, în schimb, sunt comercializate exclusiv pentru diabet, în special pentru tipul 1 în asociere cu injecții multiple de insulină. Ultimele 3 clase menționate nu sunt disponibile în România ca tratament antidiabetic. Principalele mecanisme de acțiune ale antidiabeticelor sunt prezentate în tabelul 2.

**Tabel 2. Principalele mecanisme de acțiune ale claselor de antidiabetice (adaptat după ref 5-13)**

<b>Clasa</b>	<b>Mecanisme de acțiune și efecte</b>
<b>Biguanide</b>	activarea AMPkinazei -> scăderea producției hepatice de glucoză; creșterea sensibilității la insulină
<b>Sulfonilureice</b>	închiderea canalelor $K_{ATP}$ din celula $\beta$ -> creșterea secreției de insulină
<b>Meglitinide</b>	închiderea canalelor $K_{ATP}$ din celula $\beta$ -> creșterea secreției de insulină
<b>Tiazolidindione</b>	activarea factorului nuclear de transcripție PPAR $\gamma$ -> creșterea sensibilității la insulină
<b>Inhibitori de alfa-glucozidază</b>	inhibiția alfa-glucozidazelor intestinale -> scăderea digestiei/absorbției carbohidraților
<b>Inhibitorii DPP-4</b>	Inhibiția enzimei DPP-4 din celula $\beta$ -> creșterea nivelelor endogene de GLP-1 și GIP
<b>Sechestrantii de acizi biliari</b>	legarea acizilor biliari intestinali cu creștere consecutivă a producției hepatice de bila -> (?) scăderea producției hepatice de glucoză; (?) efect incretinic
<b>Agoniștii receptorilor dopaminergici D2</b>	activarea receptorilor D2 dopaminici din hipotalamus (acțiune simpatolitică) -> scăderea producției hepatice de glucoză
<b>Inhibitori SGLT-2</b>	inhibiția SGLT-2 în tubul contort proximal -> scăderea reabsorbției de glucoză (creșterea glicozuriei)
<b>Agoniști GLP-1</b>	activarea receptorilor pentru GLP-1 -> creșterea secreției de insulină, scăderea secreției de glucagon, creșterea sațietății

## LISTA ANTIDIABETICELOR NON-INSULINICE DISPONIBILE ÎN IUNIE 2015 ÎN ROMÂNIA ȘI REPREZENTANȚI COMERCIALIZAȚI LA NIVEL INTERNAȚIONAL

Clasele de antidiabetice și lista exhaustivă de preparate comerciale disponibile în România și agenți nedisponibili în România dar comercializați în Uniunea Europeană/Statele Unite sunt prezentate în tabelul 3.

**Tabel 3. Antidiabetice disponibile în România și/sau pe plan internațional în iunie 2015 (adaptat după ref. 1-4)**

CLASA	Denumire comună internațională (lat.)	Denumire Comercială: (România / UE / branduri internaționale)	Producător
I. BIGUANIDE	metformin (metforminum)	Siofor	Berlin Chemie Ag Menarini Group
		Metformin Arena	Arena Group SA
		Glucophage, Glucophage XR	Merck Sante S.A.S.
		Serdenis	Romastru Trading S.R.L.
		Metformin Aurobindo	Aurobindo Pharma Limited
		Metfogamma	Worwag Pharma GMBH & CO. KG
		Dipimet	Antibiotice SA
		Meguan	Gedeon Richter Romania Sa
II. SULFONILUREICE	gliburid/glibenclamid (glibenclamidum)	Maninil	Berlin Chemie Ag Menarini Group
		Glibenclamid Arena	Arena Group SA
		Glibenclamid ATB	Antibiotice SA
	glipizid (glipizidum)	Glucotrol XL	Pfizer Europe Ma Eeig
		Glipizida ATB	Antibiotice SA
	gliquidona (gliquidonum)	Glurenorm	Boehringer Ingelheim International GmbH
	gliclazid (gliclazidum)	Diaprel MR	Les Laboratoires Servier
		Esquel	Gedeon Richter Romania Sa
		Glyclada	KRKA, D.D., NOVO MESTO
		Gliclazida Zentiva	ZENTIVA, K.S.
	glimepirid (lat. glimepiridum)	Amaryl	Sanofi-Aventis Romania S.R.L.
		Glimepirida ATB	Antibiotice SA
Meglimid		KRKA D.D.	
Glimepiride		Actavis Group HF	
III. MEGLITINIDE	repaglinida (repaglinidum)	Reneos	Zentiva KS
		Repaglinida Farnal	FARMAL INTERNATIONAL S.R.L.
IV. TIAZOLIDINDIONE	nateglinida (nateglinidum)	Starlix*	Novartis Pharma GmbH
	rosiglitazona (rosiglitazonum)	Avandia <sup>†</sup>	Glaxo-Smith-Kline
	pioglitazona (pioglitazonum)	Actos	Takeda Global Research and Development Centre Ltd

		Zipion	ZENTIVA K.S.
		Lispecip	ALVOGEN IPCO S.A.R.L
		Pioglitazona Aurobindo	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED
		Pioglitazona Polipharma	POLIPHARMA INDUSTRIES S.R.L.
		Glidipion	ACTAVIS GROUP PTC EHF.
<b>V. INHIBITORI DE ALFA-GLUCOZIDAZĂ</b>	acarboza (acarbosum)	Glucobay	Bayer Pharma Ag
	vogliboza	Voglib*	Mascot Health Series
	miglitol	Glycet*	Pharmacia and Upjohn Company
<b>VI. INHIBITORI DPP-4</b>	sitagliptina (sitagliptinum)	Januvia	Merck Sharp & Dohme
	vildagliptina (vildagliptinum)	Galvus*	Novartis Pharma GmbH
	vildagliptina (vildagliptinum)	Jalra*	
	vildagliptina (vildagliptinum)	Xiliarx*	
	saxagliptina (saxagliptinum)	Onglyza	Bristol-Mayers Squibb/Astra Zeneca EEIG
	linagliptina (linagliptinum)	Trajenta*	Boehringer-Ingelheim
	alogliptina	Vipidia*	Takeda
<b>VII. SECHESTRANȚI DE ACIZI BILIARI</b>	colesevelam	Welchol <sup>‡</sup>	Daiichi Sankyo Inc.
<b>VIII. AGONIȘTI RECEPTORULUI-2 DE DOPAMINĂ</b>	bromocriptina	Cycloset <sup>‡</sup>	Salix Pharmaceuticals, Inc.
<b>IX. INHIBITORI DE SGLT-2</b>	dapaglifozina (dapaglifozinum)	Forxiga	Bristol-Mayers Squibb/Astra Zeneca EEIG
	canaglifozina (canaglifozinum)	Invokana*	Janssen Pharmaceuticals
	empaglifozina (empaglifozinum)	Jardiance*	Boehringer Ingelheim International GmbH
<b>X. AGONIȘTI DE RECEPTORI GLP-1</b>	exenatida (exenatidum)	Byetta	Bristol-Mayers Squibb/Astra Zeneca EEIG
	exenatida (exenatidum) (eliberare prelungită)	Bydureon	Bristol-Mayers Squibb/Astra Zeneca EEIG
	liraglutid	Victoza* / Saxenda*	Novo Nordisk A/S
	albiglutid	Eperzan* / Tanzeum*	Glaxo-Smith-Kline
	lixisenatida	Lyxumia*	Sanofi-Aventis Romania S.R.L.
	dulaglutid	Trulicity*	Eli Lilly Nederland Bv
<b>XI. Amilino-mimetice</b>	pramlintid	Symlin*	Amylin Pharmaceuticals
<b>COMBINAȚII DE ANTIDIABETICE</b>	metformin + glibenclamid	Glibomet	LAB. GUIDOTTI SPA
		Bidiab	ARENA GROUP SA
		Glucovance	MERCK SANTE
	pioglitazona + metformin	Competact	TAKEDA GLOBAL RESEARCH AND DEVELOPMENT CENTRE LTD
	sitagliptina + metformin	Janumet	MERCK SHARP & DOHME
saxagliptina + metformin	Komboglyze	BRISTOL-MYERS SQUIBB/ASTRAZENECA EEIG	



	rosiglitazona + metformin	Avandamet <sup>‡</sup>	Glaxo-Smith-Kline
	vildagliptina + metformin	Eucreas*	Novartis
		Icandra*	Abbott Laboratories
	alogliptina + pioglitazona	Incresync*	TAKEDA GLOBAL RESEARCH AND DEVELOPMENT CENTRE LTD
	linagliptina + metformin	Jentaduetto*	Boehringer Ingelheim International GmbH / Eli Lilly
	empaglifozina + metformin	Synjardy*	Boehringer Ingelheim International GmbH / Eli Lilly
	canaglifozina + metformin	Vokanamet*	Janssen-Cilag International NV
	liraglutid + insulină degludec	Xultophy*	Novo Nordisk A/S
	dapaglifozin + metformin	Xigduo*	Bristol-Mayers Squibb/Astra Zeneca EEIG

\*medicamente care la data redactării materialului nu sunt disponibile pentru prescripție în România, dar sunt disponibile în Uniunea Europeană; ‡ medicamente care la data redactării materialului nu sunt disponibile pentru prescripție în România și Uniunea Europeană, dar sunt disponibile în alte țări (ex. Statele Unite)

## Mențiuni

Nu există potențiale conflicte de interese relevante pentru acest articol.

## REFERINȚE (SELECTIV)

1. Ministerul Sănătății - Casa Națională de Asigurări de Sănătate. SECȚIUNEA C2 - LISTA MEDICAMENTELOR CU PROCENT DE COMPENSARE 100% din pret de decontare - conform denumirilor comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiaza asiguratii inclusi in programele nationale de sănătate cu scop curativ in tratamentul ambulatoriu si spitalicesc din HG nr. 720/2008 cu modificarile si completarile ulterioare si ordinul MS/CNAS nr. 1605/875 valabilă începând cu 01 ianuarie 2015. Online la: <http://www.cnas.ro/media/pageFiles/Lista%20medicamentelor%20din%20SECTIUNEA%20C2%20valabila%20de%20la%2001.01.2015.pdf>. Accesat: 12 iunie 2015
2. European Medicines Agency: European Public Assessment Reports (EPAR) for human medicines. Online la: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125). Accesat: 12 iunie 2015.
3. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH OFFICE OF MEDICAL PRODUCTS AND TOBACCO OFFICE OF GENERIC DRUGS. APPROVED DRUG PRODUCTS WITH THERPAUTIC EQUIVALENCE EVALUATIONS, 35th edition, 2015. Online la <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/UCM071436.pdf>. Accesat: 14 iunie 2015
4. DrugBank 4.0: shedding new light on drug metabolism. Law V, Knox C, Djoumbou Y, Jewison T, Guo AC, Liu Y, Maciejewski A, Arndt D, Wilson M, Neveu V, Tang A, Gabriel G, Ly C, Adamjee S, Dame ZT, Han B, Zhou Y, Wishart DS. Nucleic Acids Res. 2014 Jan 1;42(1):D1091-7. PubMed ID: 24203711. Online: <http://www.drugbank.ca/drugs>. Accesat: 14 iunie 2015
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2015. Online la: [http://professional.diabetes.org/admin/userfiles/0%20-%20sean/documents/january%20supplement%20combined\\_final.pdf](http://professional.diabetes.org/admin/userfiles/0%20-%20sean/documents/january%20supplement%20combined_final.pdf). Accesat: 15 iunie 2015
6. Inzucchi SE1, Bergenstal RM, Buse JB et al; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012 Jun;35(6):1364-79
8. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015; 38:140-149
9. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2009 Apr;58(4):773-95. doi: 10.2337/db09-9028
10. Serban V. (ed.). Tratat roman de boli metabolice. Ed Brumar, 2010. Vol 1: 309-367
11. Hancu N., Roman G., Veresiu IA. Farmacoterapia diabetului zaharat, editia a II-a. Ed. Echinox, 2008:82-321
12. Ionescu-Tîrgoviște C., Lichiardopol R., Guja C. Diabetul zaharat. Manual pentru studenți, medici de familie și rezidenți. Ed. Ilex, 2007: 150-156
13. Blicke JF. Hypoglycemiants oraux (cap.) in Grimaldi A. (coord). Traité de diabetologie, Ed. Flammarion, 2005. Vol 1: 382-397

Autor: Dr Adrian Copcea, Medic specialist Diabet zaharat, Nutriție și Boli Metabolice, Centrul Medical Asteco Cluj-Napoca. [www.astecommedical.ro](http://www.astecommedical.ro)