

2. tüüpi diabeedi ravimid III: glitasoonid

Vallo Volke – Lõuna-Eesti Haigla, TÜ Kliinikumi sisekliinik, TÜ füsioloogia instituut

Glitasoonid ehk täpsema nimega tiasolidiindioonid on olnud aktiivses kliinilises kasutuses kümnekond aastat. Kuna glitasoonid mõjustavad diabeedi patogeneesi olulist lüli – insuliinitundlikkust, on nende ravimitega olnud seotud küllaltki suured lootused. Kliinilisse kasutusse on praeguseks jäänud vaid kaks selle grupi esindajat: pioglitason ja rosiglitason (vt tabel 1). Esimesena kasutusse tulnud molekul troglitasoon võeti turult ära seoses ravi käigus tekkinud mak-sakahjustuse juhtudega.

Tabel 1. Eestis kasutatavad glitasoonid

Ravim	Kaubamärk	Tableti suurus, mg
Pioglitason	Actos	15, 30
Rosiglitason	Avandia	2, 4, 8

GLITASOONIDE TOIMEMECHANISM

Need ravimid toimivad kui PPAR- γ (peroksisoomi proliferaatori aktiveeritud retseptorite) agonistid (1). PPAR- γ on olemuselt geenide transkriptsiooni regulaator rakutuumas. See molekul on organismi eri kudedes väga laialt levinud ning reguleerib muu hulgas ka glükoosi ja lipiidide ainevahetusega seotud gene. Glitasoonid aktiveerivad PPAR- γ ja nende glükoositaset langetav toime tekib peamiselt tänu insuliinitundlikkuse suurendamisele lihaskoes, rasvkoos ning maksas.

KLIINILINE TOIME JA EFEKTIIVSUS

Kliiniliselt vähendavad glitasoonid nii söögi-järgse kui paastuglühkoosi taset. Pioglitasoni ja rosiglitasoni tõhusus hüperglükeemia ravis on võrdne. Glitasoonid vähendavad glükohemoglobiini taset umbes 0,5–1,5% võrra, olles seega ligikaudu niisama efektiivsed kui metformiin või sulfonüüluuread (2). Glitasoonide raviefekt saabub sarnaselt metformiiniga aeglaselt, maksimaalse toime saabumine kestab ca 2–3 kuud.

RAVI ALUSTAMINE JA KASUTATAVAD ANNUSED

Ravi glitasooniga peaks alustama väikeses annuses, ja juhul kui kõrvaltoimeid ei teki, annust kõrgemaks tiitrima. Hea raviefekti saamiseks peaks pioglitasoni päevaannus olema vähemalt 30 mg ja rosiglitasonil 4 mg. Kliiniliste uuringute tulemusi hinnates peab tähele panema, et enamik suuri glitasoonide uuringuid (RECORD, DREAM, ADOPT, PROACTIVE) on protokollist lähtudes püüdnud kasutada maksimaalseid lubatud annuseid (vastavalt 8 mg ja 45 mg päevas) (3–6). Nii oli kasutatav pioglitasoni annus PROACTIVE uuringus maksimaalne ehk 45 mg üle 90%-l patsientidest (4). Pioglitasoni kasutatakse üks kord päevas, rosiglitasoni kas üks või kaks korda päevas.

VASTUNÄIDUSTUSED

Peamiseks vastunäidustuseks on maksafunktsiooni häire, glitasoone ei tohiks kasutada, kuialaniinaminotransferaasi (ALAT) tase veres on > 2,5 korra normist. Lisaks on glitasoonide kasutamine vastunäidustatud südamepuudulikkuse korral.

Rosiglitason on vastunäidustatud äge- da koronaarsündroomi korral. Lisaks tuleb rosiglitasoni kasutamist vältida südame isheemiatõvega patsientidel (7) (vt ka kardiovaskulaarse ohutuse alalõiku).

KÕRVALTOIMED

Glitasoonide peamiseks kõrvaltoimeteks on vedeliku retentsioon (ka südamepuudulikkuse tekkega), suurem luumurdude risk ja kaalutõus. Rosiglitasoni korral on võimalik ka müokardiinfarkti riski suurenemine.

VEDELIKU RETENTSION JA SÜDAMEPUUDULIKKUS

Mõlemad glitasoonid põhjustavad vedeliku peetust organismis. Tursete tekkimise risk sõltub patsientide populatsioonist, tursed tekivad 2,5–16%–l kasutajaist (8). Tursete tekkimise risk on suurem vanemaealistel, naistel, neerupuudlikkuse korral ja glitasooni kombineerimisel insuliiniga.

Glitasoonide kasutamine suurendab ka südamepuudulikkuse tekke riski. Hiljutine metaanalüüs leidis, et südamepuudulikkuse tekke suhteline risk glitasoonraviga on 1,7 korda suurem (95% CI 1,21–2,42) võrreldes kontrollrühma patsientidega (9).

Tursete tekkimisel on võimalikke lahendusi mitu: ravi katkestamine, annuse vähenemine, nõrga diureetikumi kasutamine. Südamepuudulikkuse tekke korral peaks ravi glitasooniga katkestama.

LUUMURRU RISK

Glitasoonide kasutamine suurendab naistel luumurru tekke riski ligikaudu kaks korda (4, 6). Meestel luumurru risk ei suurene. Luumurru tekke risk on suurenenud nii pioglitasoni kui ka rosiglitasoni korral. Luumurrud on üldjuhul distaalsed jäsemeluude murrud. Olenevalt inimeste luumurruriskist põhjustab glitasooni kasutamine naistel 100 patiendaasta kohta 2–5 luumurdu (10).

TOIME KAALULE

Glitasoonid põhjustavad platseeboga võrreldes umbes 2–4 kg kaalutõusu. Kaalutõusuga kaas-

neb nahaaluse rasvkoe suurenemine ja intraabdominaalse rasvkoe mõningane vähenemine.

KARDIOVASKULAARNE OHUTUS

Hiljutised metaanalüüsid on näidanud, et rosiglitasoni kasutamine võib suurendada müokardiinfarkti riski umbes 30% (11, 12). Sellest tulenevalt ei tohiks rosiglitasoni kasutada südame isheemiatõvega patsientidel. Senised kliinilised uuringud ei ole olnud piisavalt suured, et infarktirisiki tõusu veenvalt tõestada. Pioglitason müokardiinfarkti riski ei suurenda ja pigem on lootus, et ravim võib raskeid vaskulaarseid haigusi vähendada.

HÜPOGLÜKEEMIA

Glitasoonid ei põhjusta tavaliselt hüpoplükeemiat.

GLITASOONIDE TOIMED VERE LIPIIDIDE TASEMELE

Glitasoonid mõjustavad vere lipiidide taset pisut erinevalt. Täpsemalt on muutused toodud tabelis 2. Nagu tabelist näha, on pioglitason lipiidide osas soodsama toimega kui rosiglitason. Kas neil muutustel on ka kliiniline tähendus, ei ole päris selge.

Tabel 2. Glitasoonide poolt põhjustatud muutused vere lipiidide tasemes (4, 13)

	Pioglitason	Rosiglitason
LDL-kolesterool	0 v ↑	↑ 0,26–0,39 mmol/l
HDL-kolesterool	↑ 0,08–0,13 mmol/l	↑ 0,05 mmol/l
Triglütseriidid	↓ 0,29 mmol/l	↑ 0,11 mmol/l

KOHT RAVISKEEMIS JA KOMBINEERIMINE TEISTE DIABEEDIRAVIMITEGA

Eesti ravijuhend paigutab glitasoonid diabeedi ravis 2. valiku preparaateks (14). Arvestades glitasoonide kasulikke toimeid ja kõrvaltoimeid, on tegemist pigem 3. valiku preparaatidega. Seega oleksid kõige sobivamad kombinatsioonid

- 1) SU + glitasoon, kui patsient ei saa võtta metformiini;
- 2) metformiin + SU + glitasoon, kui mingil põhjusel ei soovita veel alustada insuliinraviga.

Praegu kehtiv 75% ravimisoodustus võimaldab glitasoone kasutada kolmikravi osana (metformiin + SU + glitasoon).

Ka viimane ADA (Ameerika diabeediasotsiatsioon) ja EASD (Euroopa suhkurtõve uurimise liit) ravijuhend on glitasooni positsiooni võrreldes eelnevaga muutnud: praegu kuulub see koos eksenatiidiga nn vähem tõestatud ravimite rühma. Väga järsu positsiooni on see juhend võtnud rosiglitasooni suhtes: „rosiglitasooni kasutamist ei saa soovitada”, ja nii on rosiglitasoon ravijuhendist välja jäetud (14).

PIOGLITASOONI KASUTAMINE KOOS INSULIINIGA

Glitasoonide kasutamist koos insuliiniga peaks üldiselt vältima, kuna see kombinat-

sioon suurendab südamepuudulikkuse tekkemise riski. Kui tegemist on tugeva insuliiniresistentsusega, võib kaaluda pioglitasooni ja insuliini kooskasutamist.

TÄHTSAD FAKTID GLITASOONIDE KOHTA

- Kolmanda valiku preparaat.
- Peamisteks kõrvaltoimeteks on vedeliku retentsioon, luumurru risk ja kaalutõus.
- Vastunäidustused on maksapuudulikkus, südamepuudulikkus.

HUVIDE DEKLARATSIOON

Loengutasud: MSD, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi Aventis, Servier; reisisoetused: Novo Nordisk, Sanofi Aventis, Eli Lilly, MSD; konsultatsioonid: Eli Lilly.

vallo.volke@ut.ee

LP KOLLEEG

Lugenud tähelepanelikult artikli läbi ja vastanud õigesti artikli lõpus esitatud küsimustele, on võimalik saada täienduskoolituse punkte, märkides õige vastuse (nt 5a, 6b; esitatud näited on suvalised). Vastused saata Eesti Arsti toimetusele kirja teel või elektroonselt.

Vastuste esitamise tähtaeg on 31. mai 2009. Vastaja peab teatama oma nime, töökoha, ameti, eriala ja aadressi, kuhu saata tõenduskoolituse läbimise kohta. Vastused saata aadressil Eesti Arst, Pepleri 32, 51010 Tartu või e-postiaadressil estiarst@estiarst.ee.

KÜSIMUSED

1. Glitasoonid vähendavad glükoosi taset, sest
 - a) pärsivad glükoosi imendumist soolest,
 - b) suurendavad insuliini vabanemist beetarakust,
 - c) suurendavad kudede tundlikkust insuliini suhtes.
 - d) Kõik eelnevad on õiged.
2. Pioglitasoon ja rosiglitasoon ei ole hüperglükeemia ravis võrdse efektiivsusega.
 - a) õige
 - b) vale
3. Glitasooni kasutamine on vastunäidustatud, kui esineb
 - a) maksakahjustus,
 - b) südamepuudulikkus,
 - c) kerge neerupuudulikkus,
 - d) a või b,
 - e) b või c.
4. Enamikus suurtest kliinilistest uuringutest on kasutatud glitasoonide
 - a) maksimaalseid annuseid,
 - b) minimaalseid annuseid,
 - c) keskmisi annuseid.

5. Glitasoni kasutamise 100 patsiendiaasta jooksul tekib naistel ravimi tõttu
 - a) 0 luumurdu,
 - b) 2–5 luumurdu,
 - c) 10–15 luumurdu.
6. Metaanalüüsid näitavad, et rosiglitason suurendab müokardiinfarkti riski.
 - a) õige
 - b) vale

KIRJANDUS

1. Spiegelman BM. PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* 1998;47(4):507–14.
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2008;31:1–11.
3. Home PD, Jones NP, Pocock SJ, et al. Rosiglitazone RECORD study: glucose control outcomes at 18 months. *Diabet Med* 2007;24(6):626–34.
4. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9493):1279–89.
5. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368(9541):1096–1105.
6. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355(23):2427–443.
7. Avandia SPC, <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Avandia/H-268-PI-en.pdf>
8. McGuire DK, Inzucchi SE. New drugs for the treatment of diabetes mellitus: part I: thiazolidinediones and their evolving cardiovascular implications. *Circulation* 2008;117(3):440–9.
9. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007;370(9593):1129–36.
10. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180(1):32–9.
11. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356(24):2457–71.
12. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007;298(10):1189–95.
13. Bolen S, Feldman L, Vassy J et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147(6):386–99.
14. Eesti 2. tüüpi diabeedi juhend 2008. *Eesti Arst* 2008;87(7-8): Lisa1.

SUMMARY

Drugs of type 2 diabetes III: glitazones

Glitazones (thiazolidinediones) are effective antihyperglycaemic agents which are able to modulate the key processes of type 2 diabetes- insulin resistance. Much hope and enthusiasm has surrounded this class of drugs. Glitazones decrease both fasting and postprandial glucose levels and in terms of HbA1c change are as effective as metformin or sulfonylureas (SU). Pioglitazone and rosiglitazone are equally effective in lowering hyperglycaemia. It is important to note that most clinical trials have used nearly maximal

doses of glitazones. The main side effects are fluid retention, congestive heart failure and increased risk of fractures. Lately, several metaanalyses have linked rosiglitazone to increased risk of myocardial infarction. Recent treatment consensus of ADA and EASD has placed pioglitazone (use of rosiglitazone is not recommended) to a slightly less favourable position. Pioglitazone is now considered to belong to less validated therapies and use of SU or basal insulin is preferred when metformin monotherapy fails.