

# Actos

*léčivý přípravek*

Diabetes mellitus 2. typu je onemocněním charakterizované především inzulinovou rezistencí a z toho vyplývajících následných progresivních komplikací. Velmi zajímavou možností léčby přineslo odhalení funkce specifických jaderných receptorů – receptorů aktivovaných proliferátorem peroxizomu (PPAR). Receptory ze skupiny PPAR působí především jako významné regulátory metabolismu mastných kyselin, lipidů a sacharidů. Přírodními ligandy těchto receptorů jsou různé mastné kyseliny a jejich metabolity. Dnes rozeznáváme tři typy PPAR receptorů:  $\alpha$ ,  $\beta$  a  $\gamma$ . Mezi látky ovlivňující senzitivitu PPAR- $\alpha$  patří např. aktuálně používaná hypolipidemika, fibráty. Posunem specificity k PPAR- $\gamma$  receptorů u látek typu glitazonů se podařilo získat významný antidiabetický účinek. Molekulární struktura glitazonů byla původně odvozená právě od fibrátů. Do klinické praxe se dostaly rosiglitazon a pioglitazon a staly se uznávanou novou skupinou antidiabetik. Specifický mechanismus pioglitazonu přitom přináší další benefity.

## Charakteristika

Pioglitazon je moderní účinné antidiabetikum s mnoha přednostmi. Patří do skupiny glitazonů – tzv. inzulinových senzitivizérů, které stimulují metabolické jaderné receptory PPAR- $\gamma$ . Účinky pioglitazonu jsou zprostředkovány zejména snížením inzulinové rezistence. Aktivace jaderných receptorů PPAR- $\gamma$  vede ke zvýšení citlivosti na inzulin v buňkách jater, tukové tkáni a kosterního svalstva. Zjistilo se, že v případě inzulinové rezistence pioglitazon snižuje tvorbu glukózy v játrech a zvyšuje periferní eliminaci glukózy. Pioglitazon má však poměrně specifické postavení. Působí mírně i na receptory PPAR- $\alpha$  a jde tedy o tzv. „double senzitivizér“. Jeho výhodný hypolipidemický účinek je daný pravděpodobně jako u fibrátů působením na receptorech PPAR- $\alpha$ . Jejich aktivací způsobuje pokles hladiny triglyceridů, volných mastných kyselin, pokles aterogenního indexu plazmy, zvětšení velikosti LDL částic a zvýšení hladiny HDL cholesterolu.

## Terapeutické indikace

Pioglitazon je indikován k léčbě diabetes mellitus 2. typu:

- **v monoterapii:** u pacientů s nedostatečnou kompenzací dietou a fyzickou aktivitou, kterým nelze podávat metformin,

- **v dvojkombinaci:** - s metforminem u pacientů s nedostatečnou glykemickou kontrolou i přes maximální tolerovanou dávku metforminu v monoterapii, - se sulfonylureou u pacientů s nedostatečnou glykemickou kontrolou i přes maximální tolerovanou dávku sulfonylurey v monoterapii, a to pouze u pacientů, kterým nelze podávat metformin,

- **v trojkombinaci:** - s metforminem a sulfonylureou u pacientů s nedostatečnou glykemickou kontrolou při této dvojkombinaci.

Pioglitazon je také indikován v kombinaci s inzulinem u pacientů s diabetes mellitus 2. typu s nedostatečnou kontrolou glykémie inzulinem, u kterých není možné použít metformin.

## Klinické studie

Po 3měsíční optimalizaci inzulinové léčby pacientů s nedostatečnou kontrolou glykémie se sledovalo podávání pioglitazonu nebo placebo. U pacientů ve skupině s pioglitazonem došlo k redukci HbA<sub>1c</sub> o 0,45% ve srovnání s pacienty léčenými pouze inzulinem a ve skupině s pioglitazonem došlo také k redukci potřebné dávky inzulinu.

Analýza HOMA uvádí zlepšení funkce beta-buněk stejně jako zvýšení citlivosti na inzulin při podávání pioglitazonu. Dvouleté klinické studie ukázaly přetrvání tohoto účinku.

U pacientů s diabetes mellitus 2. typu se vlivem léčby pioglitazonem zlepšily hodnoty glykémie nalačno i po jídle. Zlepšení kontroly glykémie bylo spojeno se sníženou koncentrací inzulinu nalačno i po jídle. Srovnání pioglitazonu s gliklazidem prokázalo kratší dobu do selhání léčby než u gliklazidu. Po dvou letech byla kontrola glykémie udržena u 69% pacientů léčených pioglitazonem ve srovnání s 50% pacientů léčených gliklazidem.

Ve dvouleté studii, srovnávající kombinované podávání metforminu společně s pioglitazonem nebo gliklazidem, byla kontrola glykémie (HbA<sub>1c</sub>) v prvním roce léčby podobná v obou skupinách. Ve druhém roce však bylo zhoršení HbA<sub>1c</sub> menší u pioglitazonu.

Podávání pioglitazonu ve studii u diabetiků 2. typu vedlo k signifikantnímu zvýšení tělesné hmotnosti, přičemž množství viscerálního tuku bylo významně nižší, zatímco objem extraabdominálního tuku vzrostl. Změny distribuce tělesného tuku při podávání pioglitazonu provázelo zlepšení citlivosti na inzulin.

Studie PROactive dokázala dlouhodobou kardiovaskulární bezpečnost pioglitazonu u nemocných s kardiovaskulárním onemocněním a diabetem. Ve většině klinických studií bylo v porovnání s placebem pozorováno snížení celkové plazmatické hladiny triglyceridů a volných mastných kyselin a zvýšení hladiny HDL cholesterolu. Při srovnání s placebem, metforminem nebo gliklazidem, pioglitazon redukoval celkové plazmatické hladiny triglyceridů a volných mastných kyselin a zvyšoval hladinu HDL cholesterolu.

Snížením hladiny absorbovaných triglyceridů i triglyceridů syntetizovaných v játrech pioglitazon redukoval hypertriglyceridemii nalačno i postprandiálně. Tyto účinky byly nezávislé na ovlivnění glykémie a byly statisticky významně odlišné od účinků glibenklamidu.

## Nežádoucí účinky

Pioglitazon je pacienty relativně dobře snášen. Nejčastějšími zaznamenanými nežádoucími účinky byly bolest hlavy, myalgie, hypoglykemie a infekce dýchacích cest. Incidence přerušení užívání z jiných důvodů než hypoglykemie byla u pioglitazonu stejná jako u placebo. Při monoterapii pioglitazonem se objevuje nárůst tělesné hmotnosti.

## Kontraindikace, interakce

Pioglitazon je kontraindikován u pacientů s přecitlivělostí na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, se srdečním selháním nebo anamnézou srdečního selhání (NYHA I. až IV.), s poruchou funkce jater a diabetickou ketoacidózou.

O použití pioglitazonu u dětí a mladistvých do 18 let nejsou žádné údaje, proto se pioglitazon nedoporučuje. V preklinických pokusech na zvířatech se pozorovalo omezení růstu plodu, pioglitazon se proto nesmí podávat těhotným a kojícím matkám.

Nebyly pozorovány žádné závažné lékové interakce kromě současného podávání s gemfibrozilem, které má za následek trojnásobné zvýšení AUC pioglitazonu.

## Dávkování a způsob podání

Pioglitazon se užívá perorálně jednou denně nezávisle na jídle. Léčba se zahajuje dávkou 15 mg nebo 30 mg jednou denně. Dávka může být postupně zvyšována až na 45 mg jednou denně. V kombinaci s inzulinem je možné podávat dosavadní dávky inzulinu, v případě hypoglykemie je potřebné upravit dávku inzulinu.