

## NOVÝ PŘÍPRAVEK AVANDIA (ROSIGLITAZON) – FARMAKOLOGICKÝ PROFIL A KLINICKÉ POUŽITÍ

prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.  
Centrum diabetologie IKEM, Praha

Rosiglitazon je první látkou ze skupiny glitazonů, která byla registrována v České republice. Tato nová skupina perorálních antidiabetik působí mechanismem aktivace jaderných receptorů PPAR a přímo snižuje inzulinovou rezistenci. Je indikován v kombinaci s deriváty sulfonylurey či metforminem u nemocných s diabetem 2. typu, kteří nejsou uspokojivě kompenzováni při monoterapii těmito preparáty. Kromě poklesu glykémie a zlepšení hladin glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>) rosiglitazon příznivě ovlivňuje řadu dalších rizikových faktorů aterosklerózy a představuje tak nadějný způsob léčby těchto nemocných. Při běžně užívané dávce 4 mg na den je výskyt nežádoucích účinků minimální. Z nich nejzávažnější je retence tekutin a anémie, objevit se může i vzestup hmotnosti a LDL cholesterolu. Ačkoli v klinických studiích nebyl zaznamenán toxický vliv rosiglitazonu na játra, doporučuje výrobce provádět kontroly jaterních testů u všech nemocných při zahájení léčby a každé 2 měsíce během prvního roku léčby.

### Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2) je onemocnění se stále narůstající frekvencí výskytu, které je provázeno rozvojem závažných dlouhodobých cévních komplikací. V patogenezi onemocnění se uplatňuje jednak porucha sekrece inzulínu a dále inzulinová rezistence (IR), která má vedle hyperglykémie řadu dalších závažných projevů jako je dyslipidémie, esenciální hypertenze, centrální obezita, endoteliální dysfunkce, zvýšená pohotovost k tvorbě trombů a aktivace prozánětlivých systémů (4, 6). Je pravděpodobné, že uvedené projevy IR, které označujeme jako metabolický syndrom, jsou z hlediska rizika progresu cévních komplikací ještě závažnější než samotná hyperglykémie. Řada intervenčních studií ukončených v posledních letech prokázala, že vznikla a progresi mikro- a makrovaskulárních komplikací lze účinně bránit důslednou snahou o normalizaci krevního tlaku, krevních lipidů a hladin krevního cukru (8, 10, 11).

Ke kontrole hladin glykémie jsou u nemocných s DM2 v současné době využívána perorální antidiabetika (PAD), která se liší mechanismem účinku. Deriváty sulfonylurey a nesulfonylureová sekretagoga (repaglinid, nateglinid) ovlivňují sekreci inzulínu, akarbóza zpomaluje vstřebávání glukózy ze střeva a tak snižuje postprandiální glykémii a biguanidy (metformin), ne zcela jasným způsobem ovlivňují IR a snižují glykémii ovlivněním produkce glukózy v játrech (7).

Novou skupinou léčiv, která zcela odlišným mechanismem ovlivňují přímo IR a mají tak kromě hypoglykemizujícího účinku řadu dalších příznivých efektů na projevy metabolického syndromu, jsou thiazolidindiony (glitazony). První látkou z této skupiny uvedenou na trh v r. 1997 v USA a Japonsku byl troglitazon, který však byl po třech letech stažen z důvodů hepatotoxicity. V České republice jsou registrovány dvě látky této skupiny, a to rosiglitazon maleát a pioglitazon hydrochlorid, v nichž na rozdíl od troglitazonu není na účinnou látku navázána molekula tokoferolu, která je ze zvýšeného rizika hepatotoxicity obviňována.

**Rosiglitazon (Avandia)** je první látkou ze skupiny glitazonů dostupnou od r. 2000 na našem trhu. Další text je

věnován farmakologickým vlastnostem a klinickému postavení tohoto přípravku v léčbě DM2.

### Chemická charakteristika

Rosiglitazon maleát je chemicky ( $\pm$ )-5-[[4-[2-(methyl-2-pyridinylamino)-ethoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, (Z)-2-butenedioat (1:1), jehož sumární vzorec je C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> a molekulová hmotnost je 473,52.

### Mechanismus účinku glitazonů (farmakodynamika)

Glitazony působí jako selektivní agonisté PPAR $\gamma$ . PPAR $\gamma$  patří do rodiny nukleárních receptorů, které hrají roli transkripčních faktorů a mění expresi genů pro řadu proteinů, jež se uplatňují v metabolismu tuků a cukrů. Tyto receptory jsou v hlavních cílových tkáních účinku inzulínu jako je kosterní sval, játra a tuková tkáň, kde je jejich koncentrace až 20–30× vyšší. Jejich přítomnost však byla prokázána i v B buňkách Langerhansových ostrůvků. Glitazony jsou první farmaka, která ovlivňují přímo inzulinovou rezistenci v cílových tkáních a jejich podávání se projevuje řadou příznivých změn. Zlepšuje se utilizace glukózy v kosterním svalu ovlivněním PPAR $\gamma$  ve svalu, ale zejména nepřímo účinkem v tukové tkáni. V tukové tkáni se vlivem glitazonů snižuje produkce volných mastných kyselin a sekrece řady mediátorů, jako jsou TNF $\alpha$  a rezistin, které sekundárně indukují IR v jiných tkáních. Podobným mechanismem se zvyšuje účinek inzulínu v játrech a snižuje se endogenní produkce glukózy. Glitazony komplexně zasahují do regulace energetického metabolismu a zvyšují diferenciaci adipocytů v podkožním tuku a hnědé tukové tkáni, zatímco neovlivňují diferenciaci tuku intraabdominálního. Kromě již zmíněné produkce rezistinu a TNF mění rosiglitazon v tukové tkáni i tvorbu leptinu, expresi uncoupling proteinů a řady dalších látek charakteru prozánětlivých cytokinů a růstových faktorů. Další účinky glitazonů, které jsou v současné době předmětem výzkumu, patří jejich působení na imunokompetentní buňky, endotel a B buňky Langerhansových ostrůvků. Ačkoli v B buňkách není transport glukózy závislý na inzulínu, byla zde prokázána přítomnost struktur zajišťujících signalizaci inzulínu včetně PPAR $\gamma$ . Právě IR v B buňkách může být příčinou

poruch sekrece inzulínu u DM2. Není proto překvapující, že podávání rosiglitazonu bylo v experimentálních i klinických studiích spojeno ze zlepšením funkce B buněk (3,12). Klinicky podstatné je, že glitazony jsou látky, které přímo ovlivňují IR a mají kromě efektu na metabolismus glukózy řadu příznivých účinků na další klinické projevy metabolického syndromu, jako je například hypertenze, dyslipidémie, endoteliální dysfunkce, produkce prozánětlivých cytokinů a růstových faktorů, pohotovost k tvorbě trombů. Průkaz jejich případného efektu na snížení kardiovaskulární mortality u nemocných s DM2 je v současné době předmětem multicentrických prospektivních studií (např. ADOPT).

### Farmakokinetika (3, 5)

Rosiglitazon se po perorálním podání rychle a úplně vstřebává. Biologická dostupnost je 99 %. Příjem potravy jeho absorpci neovlivňuje, pouze zpomaluje její rychlost. Maximální koncentrace v séru je dosaženo po 1–2 hodinách. Biologický poločas je 3–3,5 hodiny a distribuční objem asi 17,6 l. Velice silně se váže na plazmatický albumin (99,8 %). Celková plazmatická clearance se pohybuje kolem 2,8–3 l/hod. Rosiglitazon je kompletně metabolizován v játrech demetylací a hydroxylací, která je následována konjugací se sulfáty a kyselinou glukuronovou. Metabolity jsou pak vylučovány ledvinami (64 %) a játry (23 %). Farmakokinetické parametry nejsou ovlivněny rasou, věkem a kouřením. Klinicky nevýznamně je ovlivňuje pohlaví a hmotnost. U nemocných v chronické renální insuficienci ani nemocných na hemodialýze není třeba snižovat dávku a není riziko kumulace rosiglitazonu při denní dávce 8 mg (9).

### Klinické studie

Podávání rosiglitazonu v dávce 4–8 mg snižuje v kontrolovaných studiích trvajících kolem 6 měsíců a dvouletých otevřených studiích u nemocných s DM2 hladiny lačné glykémie a HbA<sub>1c</sub> (3, 5). V monoterapii rosiglitazonem je patrný průměrný pokles HbA<sub>1c</sub> o 0,8–1,5 %, který je závislý na dávce. Studie srovnávající efekt monoterapie rosiglitazonem s běžně užívanými deriváty sulfonylurey (SU) či metforminem nejsou k dispozici, nicméně údaje o účinnosti těchto látek svědčí ve prospěch standardně užívaných antidiabetik jako léků první volby. Přidání rosiglitazonu v dávce 4–8 mg/den k metforminu snižuje hladiny HbA<sub>1c</sub> 0,8–1,2 % stejně jako jeho přidání ke stávající terapii deriváty SU. Dvojkombinace s rosiglitazonem však není z pohledu hladin krevního cukru účinnější než klasická kombinace derivátů SU a metforminu. Obdobně snižuje rosiglitazon v dávce 2–4 mg za den hladiny HbA<sub>1c</sub> (o 0,6–1,2 %) po přidání k inzulínu, podávanému ve dvou denních dávkách.

Zatím chybí klinické doklady o tom, že by podávání rosiglitazonu snižovalo kardiovaskulární mortalitu, ale přibývají důkazy o účinku rosiglitazonu na snížení rizikových faktorů souvisejících s IR, například na hladiny PAI-1 (1), C reaktivního proteinu a interleukinu 6 (2), mikroalbumi-

nurie a krevního tlaku (13). Ve srovnání s podáváním samotného derivátu SU či metforminu vede kombinace s rosiglitazonem k významnějšímu vzestupu HDL cholesterolu, avšak při vzestupu LDL cholesterolu (5).

### Nežádoucí účinky

Hodnocení nežádoucích účinků rosiglitazonu proběhlo před uvedením na trh v rámci klinického hodnocení u 4598 nemocných s DM 2. typu (3, 5). Preparát je ve všech doporučených dávkách dobře snášen. Mezi nejpočetnější nežádoucí účinky patří infekce horních cest dýchacích (9,9 %) a bolesti hlavy (5,9 %). Nezvyšuje frekvenci gastrointestinálních obtíží po přidání k metforminu, naopak vyšší riziko hypoglykemií může nastat v kombinaci s deriváty SU či inzulínu a je třeba přiměřeného snížení dávek těchto farmak.

Závažným nežádoucím účinkem může být retence tekutin, která může u predisponovaných osob vést k srdečnímu selhání, dále výskyt edémů a anémie. Stejně jako u ostatních glitazonů je podávání rosiglitazonu spojeno s hmotnostními přírůstky, které jsou na vrub zmnožení subkutánního tuku, zatímco množství abdominálního tuku a obsahu tuku v játrech klesá. Mezi nežádoucí účinky lze řadit už zmíněný vzestup LDL cholesterolu.

Na rozdíl od troglitazonu nebyly v klinických a preklinických studiích zaznamenány známky hepatotoxicity rosiglitazonu. Přesto výrobce doporučuje testovat jaterní enzymy před zahájením léčby a každé 2 měsíce během léčby. Při přetrvávajícím vzestupu ALT nad trojnásobek normy je třeba preparát vysadit.

### Indikace

V České republice byl rosiglitazon, stejně jako v ostatních evropských zemích, registrován pro podávání v kombinaci s metforminem nebo deriváty SU u nemocných s DM2, kteří nejsou uspokojivě kompenzováni při monoterapii deriváty SU či metforminem.

- Přidává se k léčbě deriváty SU u nemocných, kteří nesnášejí metformin či mají kontraindikace jeho podávání. V této indikaci je již částečně hrazen zdravotními pojišťovnami.
- Přidává se k léčbě metforminem. Tato kombinace je výhodná zejména pro obézní nemocné. V současné době je úhrada rosiglitazonu v kombinaci s metforminem předmětem jednání kategorizační komise.

Rosiglitazon není registrován pro použití v monoterapii a v kombinaci s inzulínem. Také není dostatek klinických zkušeností s podáváním rosiglitazonu v trojkombinaci. Stejně tak není zatím doporučen k léčbě osob s metabolickým syndromem bez diabetu.

### Kontraindikace

Podávání rosiglitazonu je kontraindikováno u nemocných se známou hypersenzitivitou na rosiglitazon, nemocných s anamnézou srdečního selhání či srdeční insuficience III. a IV. stupně NYHA, u nemocných s poškozením jater (ALT nad 2,5 násobek normy či jakékoli známky ja-

terní insuficience) a pacientů s těžkou renální insuficiencí. Není doporučen ženám v těhotenství a laktaci a osobám mladším 18 let.

### Dávkování

Léčbu zahajujeme dávkou 4 mg rosiglitazonu (Avandia) jedenkrát denně. V kombinaci s metforminem je mož-

né dávku zvýšit po 8 týdnech léčby na 8 mg denně, které podáváme v jedné či ve dvou rozdělených dávkách. Dávku není třeba upravovat v souvislosti s vyšším věkem či při lehké a středně těžké renální insuficienci. Respektovat je třeba kontraindikace podávání rosiglitazonu a provádět kontroly jaterních testů – při zahájení léčby a každé 2 měsíce během prvního roku léčby.

### Literatura

1. Freed, M., Fuell, D., Menci, L., Heise, M., Goldstein, B. (2000): Effect of combination therapy with rosiglitazone and glibenclamide on PAI-I antigen, PAI-I activity, and tPA in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 43:A1024.
2. Fuell, D.L., Freed, M.I., Greenberg, A.S., Hafner, S., Chen, H. (2001): The effect of treatment with rosiglitazone on C-reactive protein and interleukin-6 in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 50:A1813-PO.
3. Lord, J., Paisley, S., Taylor, R. (2000): The clinical effectiveness and cost-effectiveness of rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. London: National Institute for Clinical Excellence. August 2000. Available from: <http://www.nice.org.uk>.
4. Pelikánová, T. (2000): Patogeneze a průběh diabetu 2. typu. In: Bartoš, V., Pelikánová, T. (ed) *Praktická diabetologie*. 2. vydání, Praha, Maxdorf: 63–72.
5. Porter, L.E., Freed, M., Jones, N.P., Biswas, N. (2000): Rosiglitazone improves b-cell function as measured by proinsulin/insulin ratio in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 49: A122.
6. Reaven, G. (1999): Syndrome X: 10 years after. *Drugs*, 58 (Suppl. 1): 19–20.
7. Saudek, F. (2001): Perorální antidiabetika. *Remedia*, 11: 261–270.
8. Steiner, G. (2000): Lipid intervention trials in diabetes. *Diabetes Care*, 23 (Suppl 2): B49–53.
9. Thompson, K., Zussman, B., Miller, A., Jorkasky, D., Freed, M. (1999): Pharmacokinetics of rosiglitazone are unaltered in hemodialysis patients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 65:186.
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998): Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *B. M. J.*, 317: 703–713.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998): Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 352: 837–853.
12. Werner, A.L., Travaglini, M.T. (2001): A review of rosiglitazone in type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*, 21: 1082–1099.
13. Weston, W. M., heise, M. A., Porter, L., Bakris, G., Viberti, G., Freed, M.I. (2001): Rosiglitazone-mediated reductions in urinary albumin excretion are associated with changes in ambulatory blood pressure in type 2 diabetes. *Diabetes*, 50: A541-P.