

Leczenie cukrzycy typu 2 trzema doustnymi lekami hipoglikemizującymi – ograniczenia



prof. dr hab. med. Józef Drzewoski
Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii
i Farmakologii Klinicznej,
Uniwersytet Medyczny, Łódź

Opracowano na podstawie: Gross JL, Kramer CK, Leitão CB, et al. Effect of Antihyperglycemic Agents Added to Metformin and a Sulfonyleurea on Glycemic Control and Weight Gain in Type 2 Diabetes: A Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;154:672-9.

Opis badania

Metaanaliza wyników badań klinicznych, w których oceniano, w jaki sposób dodanie jednego z następujących leków: inhibitora gluko-

zydazy (akarbozy), tiazolidynodionu (rozyglitazonu lub pioglitazonu), agonisty receptora GLP-1 (eksenatydu lub liraglutytu), inhibitora dipeptydylo-peptydazy 4 (sytagliptyny) lub insuliny (protaminowo-cynkowej [NPH – *neutral protamine Hagedorn*], głarginy, mieszanki) do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika wpływa na wartość HbA_{1c}, zmianę masy ciała oraz częstość występowania ciężkich hipoglikemii u chorych z niewyrównaną cukrzycą typu 2.

Metodyka

Dane pozyskiwano z rejestrów badań klinicznych przeprowadzonych w latach 1950-2010, znajdujących się w bazach: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, LILACS oraz ClinicalTrials.gov. Spośród ponad 24 tys. wyszukanych badań zakwalifikowano tylko 18. Obejmowały one łącznie 4535 uczestników. Uwzględniono tylko te badania, w których kryterium włączenia stanowiły:

- cukrzyca typu 2
- wiek > 18 lat
- leczenie skojarzone metforminą (w dawce ≥ 1000 mg lub maksymalnie tolerowanej) z pochodną sulfonilomocznika (w dawce $\geq 50\%$ maksymalnej) przez co najmniej 3 miesiące przed wizytą skринingową kwalifikującą do udziału w badaniach
- odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) > 7%
- okres obserwacji po dołączeniu trzeciego leku hipoglikemizującego co najmniej 24 tygodnie.

Wyniki

Charakterystyka pacjentów przed intensyfikacją farmakoterapii cukrzycy przedstawiała się następująco: średni czas trwania choroby – 8,9 lat (8,1-13,6 lat), odsetek HbA_{1c} – 8,8% (7,5-10,6%), BMI – 28,8 kg/m² (24,0-34,2 kg/m²).

Po wzmocnieniu nieskutecznej terapii dwulekowej kolejnym lekiem, hipoglikemizującym, odsetek HbA_{1c} zmniejszył się w porównaniu do placebo średnio o 0,96%, przy czym stopień redukcji nie zależał istotnie od klasy dodanego leku. Odsetek HbA_{1c} zmienił się o: od -0,70% w przypadku dodania akarbozy do -1,08% w przypadku dołączenia insuliny.

W grupach, w których dodano insulinę, zanotowano przyrost masy ciała średnio o 2,84 kg oraz dwukrotnie częstsze występowanie ciężkich niedocukrzeń niż w pozostałych grupach. W przypadku dodania tiazolidynodionów pacjenci przybierali na wadze średnio 4,25 kg. Natomiast u osób, u których dołączono lek z grupy agonistów receptora GLP-1, stwierdzono zmniejszenie masy ciała średnio o 1,63 kg.

Wnioski

Żaden z analizowanych schematów trójlekowej terapii hiperglikemii nie wykazywał istotnej przewagi nad innymi w zakresie wpływu na kontrolę metaboliczną w cukrzycy typu 2. Wobec ryzyka wystąpienia reakcji niepożądanych (przyrost masy ciała, ciężkie niedocukrzeń) intensyfikacja nieskutecznego leczenia dwulekowego poprzez dodanie kolejnego leku hipoglikemizującego wymaga uwzględnienia klinicznej charakterystyki pacjenta.

Komentarz:

Zapewnienie dobrej kontroli metabolicznej w cukrzycy typu 2 nie jest zadaniem łatwym, wymaga bowiem uwzględnienia wielu czynników, które w sposób bezpośredni lub pośredni decydują o skuteczności i bezpieczeństwie terapii hipoglikemizującej. Do najważniejszych należą wiek pacjenta, czas trwania cukrzycy, stopień rozchwiania metabolicznego, obecność przewlekłych powikłań oraz choroby współistniejące. Konieczna jest również dobra znajomość działania leków hipoglikemizujących, a także skutków interakcji między nimi i interakcji z innymi lekami. Ważną rolę przy ustalaniu strategii leczenia odgrywa ponadto ocena możliwości wypełniania przez pacjenta zaleceń dotyczących sposobu stosowania leków. Nie można również pominąć kosztów i dostępności leków hipoglikemizujących.

Cukrzyca typu 2 jest chorobą postępującą i wcześniej lub później dotychczasowe leczenie farmakologiczne może stać się nieskuteczne i będzie wymagało dodania kolejnego leku hipoglikemizującego albo całkowitej zmiany strategii terapeutycznej. Jestem przekonany, że nie muszę tego stwierdzenia wspierać wynikami dużych, międzynarodowych badań klinicznych, ponieważ zjawisko to obserwuje każdy lekarz sprawujący opiekę medyczną nad chorymi na cukrzycę typu 2.

Zgodnie z algorytmem farmakoterapii cukrzycy typu 2 proponowanym przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) na każdym etapie leczenia kluczowe znaczenie odgrywa modyfikacja stylu życia. Lekiem pierwszego wyboru, zalecanym do stosowania równoległe ze zmianą stylu życia, jest metformina. Jeżeli monoterapia metforminą nie pozwala osiągnąć celu terapeutycznego, dodaje się drugi lek hipoglikemizujący: pochodną sulfonilomocznika lub – wyjątkowo rzadko w naszym kraju – lek inkretynowy. Można również rozważyć terapię trójlekową, obejmującą obok metforminy pochodną sulfonilomocznika, lek inkretynowy lub akarbozę. Na kolejnym etapie proponuje się leczenie skojarzone metforminą z insuliną bazową lub z intensywną insulinoterapią.¹

Metaanaliza Grossa i wsp. nasuwa bardzo ważne pytanie kliniczne o racjonalność wieloetapowego procesu leczenia cukrzycy typu 2.² DeFronzo, uwzględniając złożony patomechanizm rozwoju tej choroby, sugeruje zastosowanie kilku leków o różnym mechanizmie działania już w świeżo rozpoznanej chorobie.³ Gross i wsp. wskazują natomiast na zasadność stosowania terapii trójlekowej również w wieloletniej, źle kontrolowanej chorobie, przy czym wg autorów podstawowym kryterium wyboru trzeciego leku hipoglikemizującego powinna być kliniczna charakterystyka pacjenta.

Osobiście nie jestem zwolennikiem prowadzenia terapii trójlekowej u chorych, których charakterystyka jest zbliżona do opisu podanego przez Grossa i wsp., tj. w przypadku wieloletniego procesu chorobowego i wysokiego odsetka HbA_{1c}. Przychyłam się natomiast zdecydowanie do stanowiska tych klinicystów, którzy uważają, że trójlekowa terapia, zwłaszcza doustnymi lekami hipoglikemizującymi, nie zwiększa szansy na istotną, długotrwałą poprawę kontroli glikemii. Politerapia zwiększa natomiast ryzyko niewypełniania zaleceń lekarskich

dotyczących sposobu przyjmowania leków. Należy podkreślić, że w przypadku świeżo rozpoznanej cukrzycy z dużymi zaburzeniami metabolicznymi PTD proponuje pominąć drugi etap leczenia (terapia trójlekowa!) i rozpocząć podawanie metforminy w skojarzeniu z insuliną.

Wiadomo, że w wieloletniej cukrzycy typu 2 dominuje bezwzględny niedobór insuliny, wynikający z postępującej dysfunkcji oraz utraty masy komórek β trzustki. Utrzymywanie leków doustnych, zwłaszcza pochodnej sulfonilomocznika, jest w takiej sytuacji co najmniej kontrowersyjne. Skuteczność hipoglikemiczna leków tej grupy, zwłaszcza glibenklamidu, zmniejsza się szybciej niż w przypadku stosowania metforminy lub rozyglitazonu.⁴ Za główną przyczynę tego zjawiska uważa się wyczerpanie możliwości sekrecyjnych komórek β trzustki oraz nasilenie ich apoptozy pod wpływem stosowania pochodnych sulfonilomocznika. Należy podkreślić jednak, że nie ma również silnych dowodów klinicznych, aby jakkolwiek inny doustny lek hipoglikemizujący wykazywał działanie antyapoptotyczne, przypisuje się je natomiast insulinie.⁵

Działanie hipoglikemiczne insuliny jest zachowane w każdym okresie naturalnego rozwoju cukrzycy. Warunkiem niezbędnym jest jednak stosowanie odpowiednich dawek leku. Nie ulega wątpliwości, że brak różnicy w sile działania leków nieinsulinowych i insuliny zanotowany w metaanalizie był następstwem mało intensywnej insulinoterapii.

Decyzja o włączeniu insuliny u pacjentów leczonych nieskutecznie metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika nie powinna być odwlekana. Preferowane jest skojarzenie metforminy z insuliną, ponieważ ten sposób leczenia umożliwia skuteczne i długotrwałe zmniejszenie glikemii przy równoczesnym ograniczeniu ryzyka przyrostu masy ciała i ciężkich hipoglikemii.⁶ Natomiast opóźnianie insulinoterapii poprzez próby poprawy kontroli glikemii za pomocą trójlekowej terapii lekami doustnymi może narazić chorego na poważne ogólnoustrojowe konsekwencje gluko- i lipotoksyczności.

Terapia trójlekowa doustnymi lekami hipoglikemizującymi jest w Polsce rzadko stosowana. W moim przekonaniu słusznie. Wynika to z następujących faktów:

- preparaty z grupy tiazolidynodionów nie są używane nie tylko ze względu na ich ograniczoną dostępność, ale głównie z powodu groźnych działań niepożądanych
- akarboza jest lekiem o słabym działaniu hipoglikemizującym oraz źle tolerowanym przez znaczny odsetek pacjentów
- leki inkretynowe są wykorzystywane tylko w minimalnym stopniu, ponieważ wydatki związane z ich stosowaniem przekraczają znacznie koszty leczenia skojarzonego tanimi preparatami metforminy i insuliny ludzkiej.

Podsumowując, ze względu na liczne ograniczenia omawiana metaanaliza nie udziela odpowiedzi na pytanie, jak długo terapia trójlekowa niezawierająca insuliny jest skuteczna i czy w tym zakresie istnieją różnice w zależności od grupy leków wchodzących w jej skład. Autorzy nie podają też, jaki odsetek

pacjentów osiągnął założony cel terapeutyczny po dodaniu kolejnego leku. Nie znajdujemy ponadto danych o wpływie terapii trójlekowej na występowanie zasadniczych klinicznych punktów końcowych.

Piśmiennictwo:

1. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. Stanowisko PTD 2011. Diabetologia Praktyczna 2011;12, suppl A.
2. Gross JL, Kramer CK, Leliao CB, et al. Effect of Antihyperglycemic Agents Added to Metformin and a Sulfonylurea on Glycemic Control and Weight Gain in Type 2 Diabetes: A Network Meta-analysis. Ann Intern Med 2011;154:672-9.
3. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a New paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. The Banmting Lecture 2008, Diabetes 2009;58:773-95.
4. Kahn SE. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy A Diabetes Outcome Progression Trial. NEJM 2006;355:2427.
5. Alvarsson M, Sundkvist G, Lager I, et al. Beneficial effects of insulin versus sulphonylurea on insulin secretion and metabolic control in recently diagnosed type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2003;26:2231-2237.
6. Drzewoski J, Czupryniak L. Long-term efficacy of steady-dose metformin in type 2 diabetes mellitus: a retrospective study. Med Sci Monit 2003;9:CR240-3.