

Καρδιαγγειακή Ασφάλεια Μη
Καρδιαγγειακών Φαρμάκων.
Αντιδιαβητικά.

Ελένη Μπιλιανού
Καρδιολόγος
Τζάνειο Νοσοκομείο

ΣΔ2 Παθοφυσιολογικό Έλλειμμα

- Δυσλειτουργία των β κυττάρων
- Αντίσταση στην ινσουλίνη
- Αυξημένη παραγωγή γλυκόζης

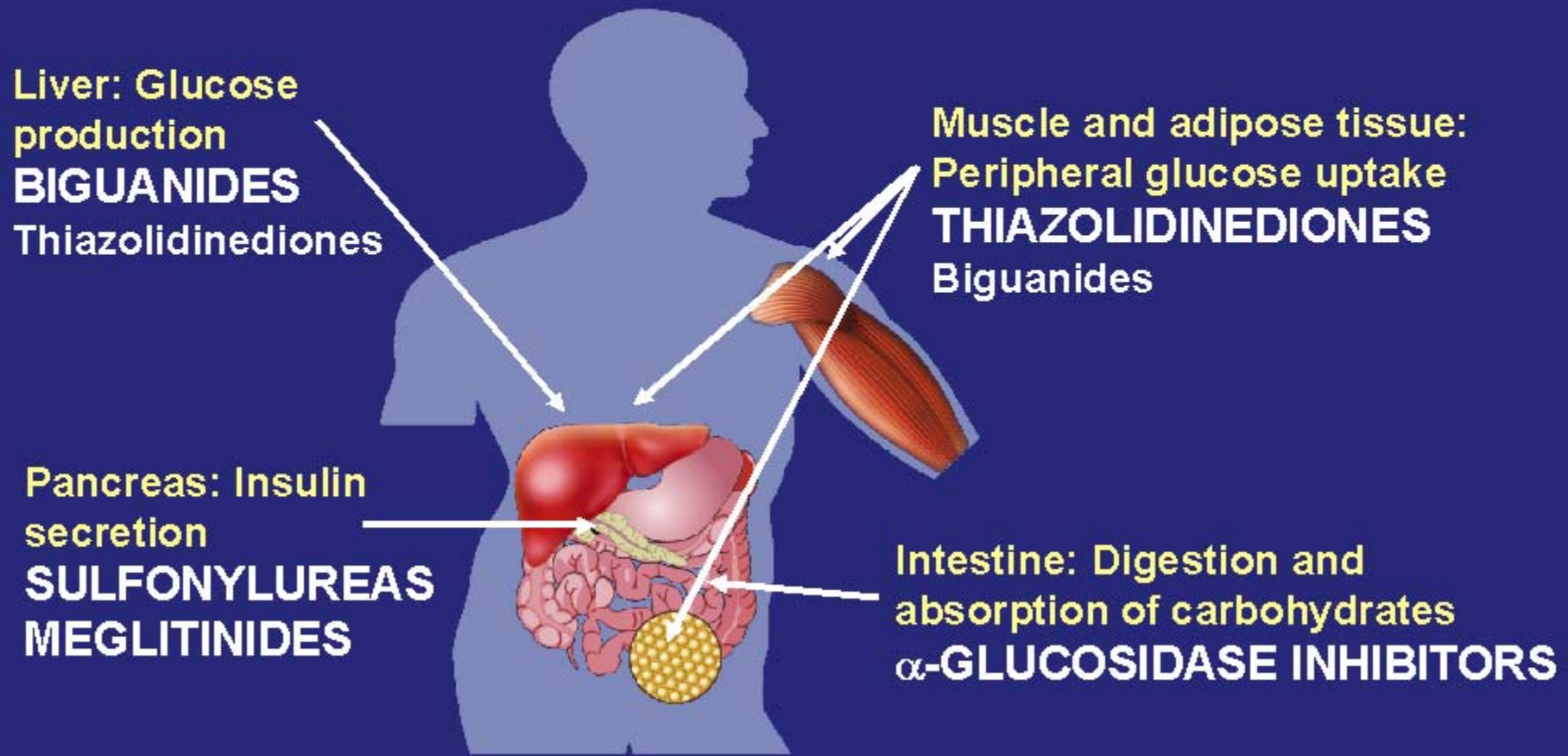
Οι μηχανισμοί δράσης των μονοθεραπειών δεν είναι ικανοί να στοχεύσουν στις 3 παθοφυσιολογικές διαταραχές στον ΣΔ τύπου 2

		Oral Monotherapies					
		SUs	Meglitinides	TZDs	Metformin	A Glucosidase Inhibitors	DPP4 Inhibitors
Mechanisms of Action	Improves insulin secretion	✓	✓				✓
	Improves insulin resistance			✓	✓		
	Lowers hepatic glucose production			✓	✓		✓

SUs=sulfonylureas; TZD=thiazolidinediones; DPP-4=dipeptidyl peptidase 4.

Inzucchi SE. *JAMA* 2002;287:360–372; Gallwitz B. *Minerva Endocrinol.* 2006;31:133–147; Nathan DM et al. *Diabetologia.* 2006;49:1711–1721.

Sites of Action of Therapeutic Options for Type 2 Diabetes



Ποιο είναι το φάρμακο δεύτερης επιλογής σε διαβητικούς ασθενείς;

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΛΗΦΘΟΥΝ ΥΠΟΨΗ

- ❖ σωματικό βάρος
- ❖ κίνδυνος υπογλυκαιμίας
- ❖ κίνδυνος εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας
- ❖ οστική πυκνότητα
- ❖ αύξηση καρδιαγγειακού κινδύνου

Από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα

Δραστική ουσία	Σκεύασμα	Περιεκτικότητα mg/tab	Ημερήσια δόση mg	Χορήγηση ανά ώρες	Χρόνος ημίσειας ζωής (ώρες)
Σουλφονουλουρίες					
Γλιβενκαμίδη	Daonil	5	2.5-15	12 ή 24	5
Γλικλαζίδη	Diamicron	80	40-320	12 ή 24	12
	Diamicron MR	30	30-120	Εφάπαξ	3-6
	Solosa	1,2,3,4	1-6		
Γλιμεπιρίδη					
Μεγλιτινίδες					
Νατεγλιρίδη	Starlix	60,120,180	(60-180) X 3	Πριν τα γεύματα	1.5
	Novonorm	0.5,1,2	(0.5-4) X 3	Πριν τα γεύματα	1
Ρεπαγλιρίδη					
Διγουανίδες					
Μετφορμίνη	Glucophage	850	850-2500	Μετά τα γεύματα	3
				12 ή 24	
Αναστολείς των α-γλυκοσιδασών					
Ακαρβόζη	Glucobay	50,100	150-300	Αμέσως προ του γεύματος	
TZD ή γλιταζόνες					
Πιογλιταζόνη	Actos	15,30	15-30	Εφάπαξ	5-6
Ροσιγλιταζόνη	Avandia	4,8	4-8	Εφάπαξ	3-4



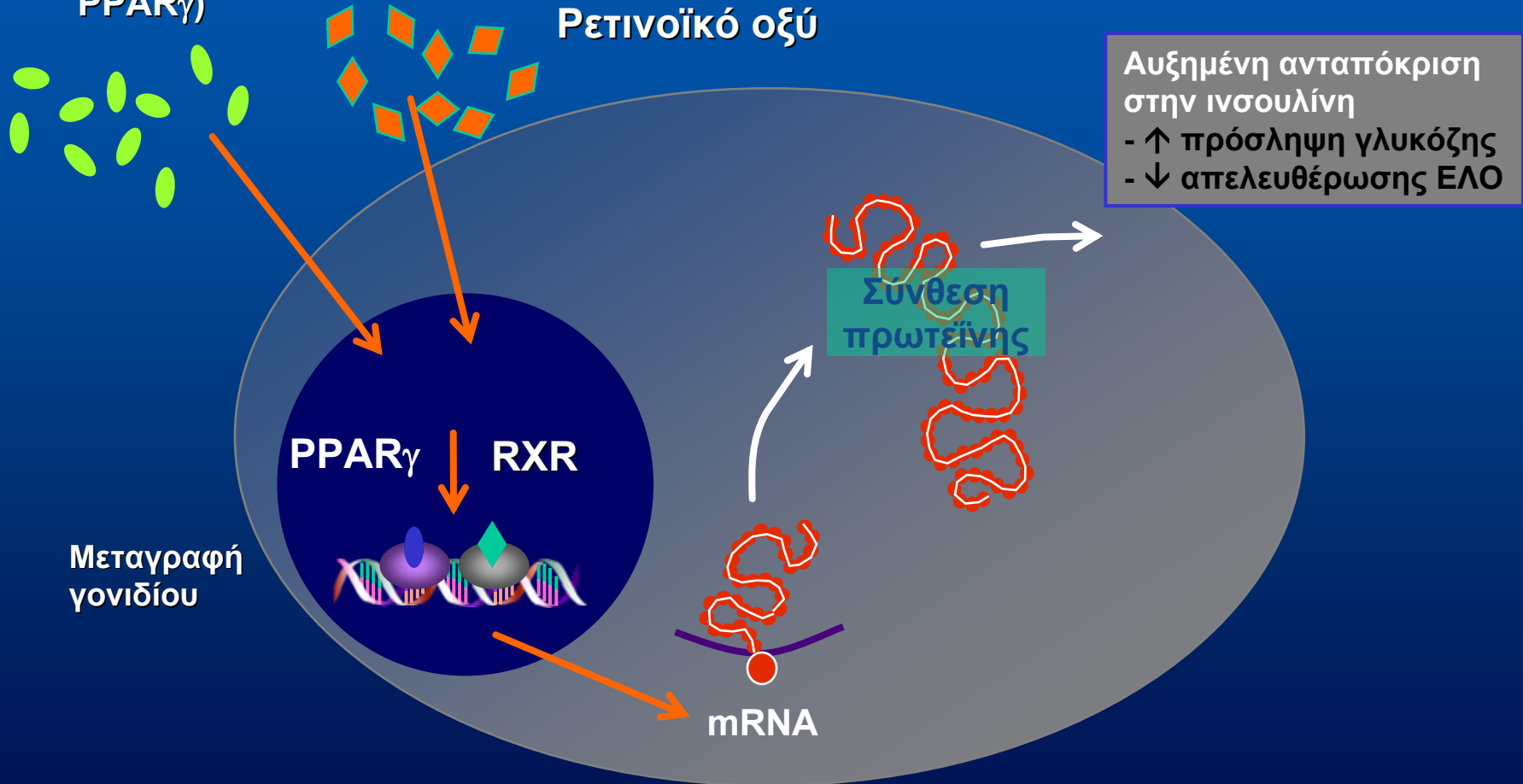
Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma agonists (PPAR γ s) Thiazolidinediones (TZDs) or glitazones



Η ενεργοποίηση του PPAR γ αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη

Actos (Αγωνιστής PPAR γ)

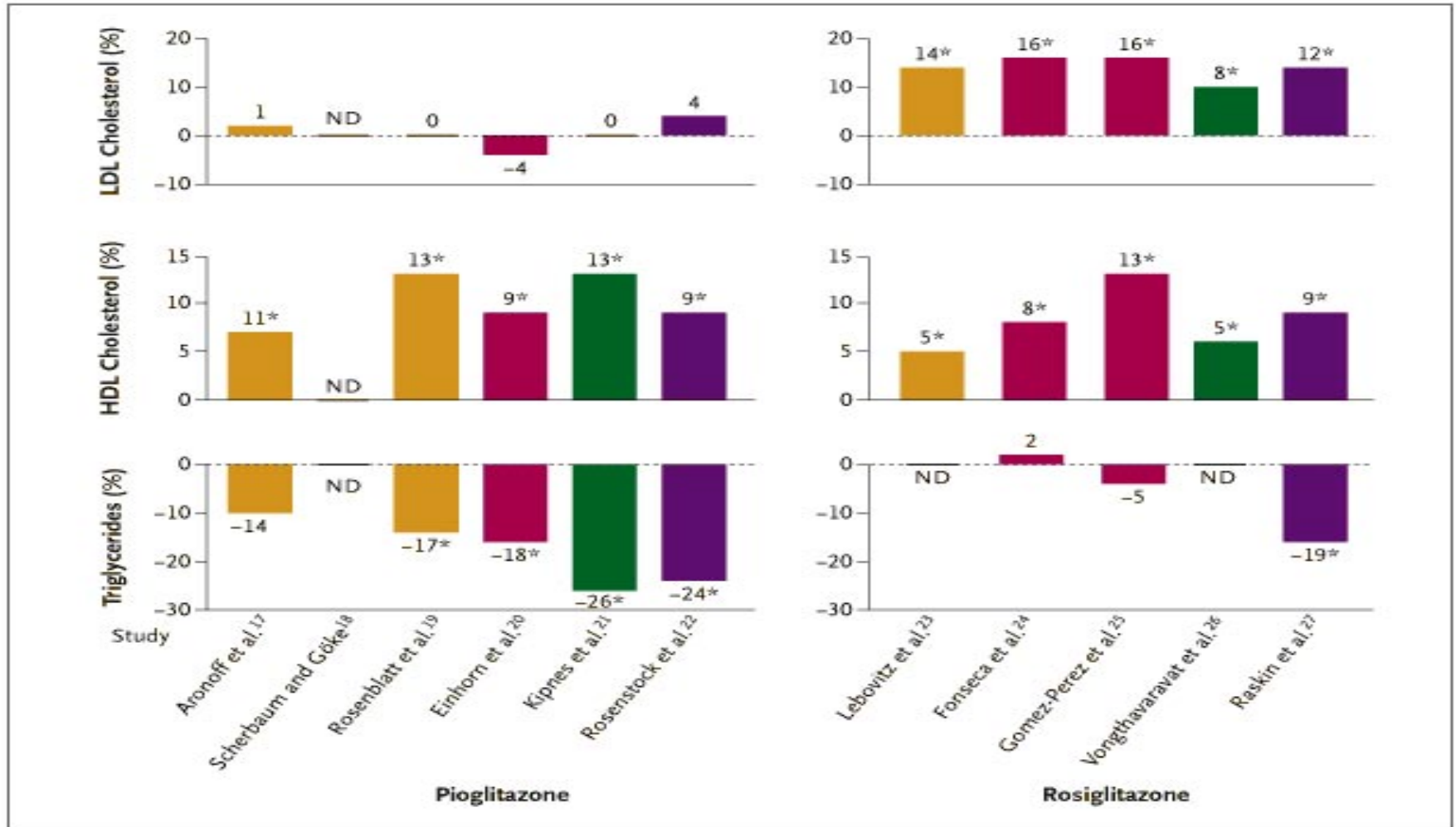
Ρετινοϊκό οξύ



Μείωση της γλυκόζης νηστείας και της HbA_{1c} μετά 4 μήνες θεραπεία με ροσιγλιταζόνη και πιογλιταζόνη.
Στοιχεία από μονογραφίες των φαρμακευτικών εταιρειών

	Ροσιγλιταζόνη 8 mg/ημέρα	Πιογλιταζόνη 45 mg/ημέρα
Γλυκόζη νηστείας	45-76 mg%	58-80 mg%
HbA _{1c}	1.89%	1.93%
Αρχική HbA _{1c} ≥ 8.0%	2.66%	2.54%

Σύγκριση της επίδρασης της Πιογλιταζόνης και της Ροσιγλιταζόνης στα Λιπίδια



Άλλες επιδράσεις TZD πέραν της υπογλυκαιμικής , που μπορεί να αποδειχθούν ευεργετικές για άτομα με ΣΔ2

B- κύτταρα

Πηκτικότητα και

Ινωδόλυση

Αρτηριακή Πίεση

Μικρολευκωματινουρία

CRP

Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία

LDL

Αθηρωματική νόσος

Βελτίωση λειτουργίας

Μείωση PAI-1

Μείωση Ινωδογόνου

Μείωση

Μείωση

Μείωση

Βελτίωση

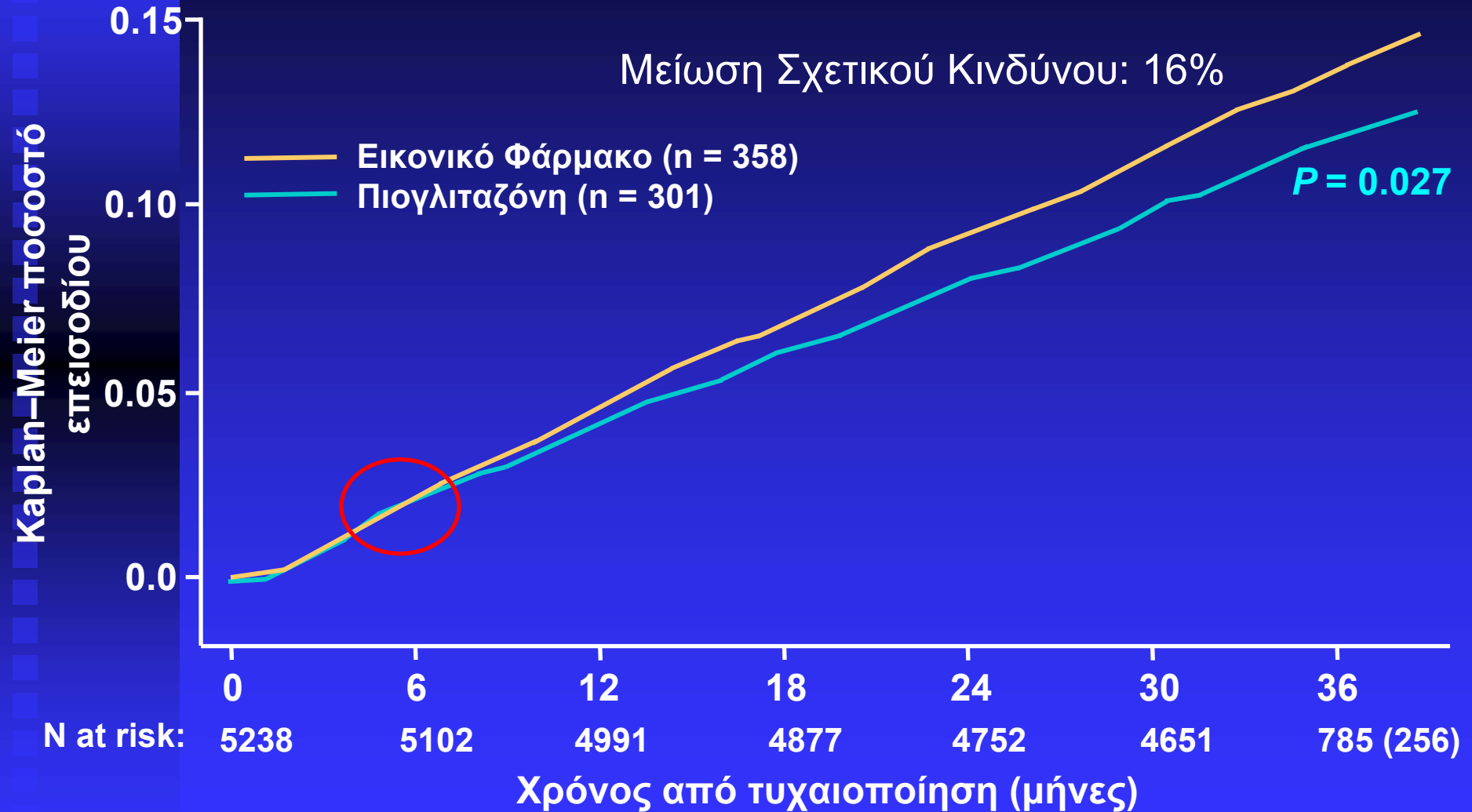
Μείωση μικρών πυκνών LDL

Μείωση οξείδωσης των LDL

Μείωση πάχους έσω χιτώνος
καρωτίδος

Μείωση πολ/σμού λείων μυϊκών
κυττάρων

PROactive: κύριο δευτερεύον καταληκτικό (Θάνατος, ΟΕΜ, ΑΕΕ)



Πιογλιταζόνη vs. Εικονικό φάρμακο: HR: 0.84; 95% CI: 0.72–0.98

Dormandy JA, et al. *Lancet* 2005; 366:1279–1289.

PROactive: Καρδιακή ανεπάρκεια

	<u>Pioglitazone (n=2605)</u>		<u>Placebo (n=2633)</u>		p
	Number of events	Number of patients	Number of events	Number of patients	
Any report of heart failure*	417	281 (11%)	302	198 (8%)	<0.0001
Heart failure not needing hospital admission*	160	132 (5%)	117	90 (3%)	0.003
Heart failure needing hospital admission*	209	149 (6%)	153	108 (4%)	0.007
Fatal heart failure†	25	25 (1%)	22	22 (1%)	0.634

*Not adjudicated. †Adjudicated cause of death.

Dormandy JA, et al. *Lancet* 2005; 366:1279–1289

ΘΕΙΑΖΟΛΙΔΙΝΕΔΙΟΝΕΣ

ανεπιθύμητες δράσεις

Οίδημα: Κατακράτηση ύδατος και
Να

~ 6% των ασθενών

Αύξηση του σωματικού βάρους κατά 3-4 kg

οίδημα και ↑ του λιπώδους ιστού

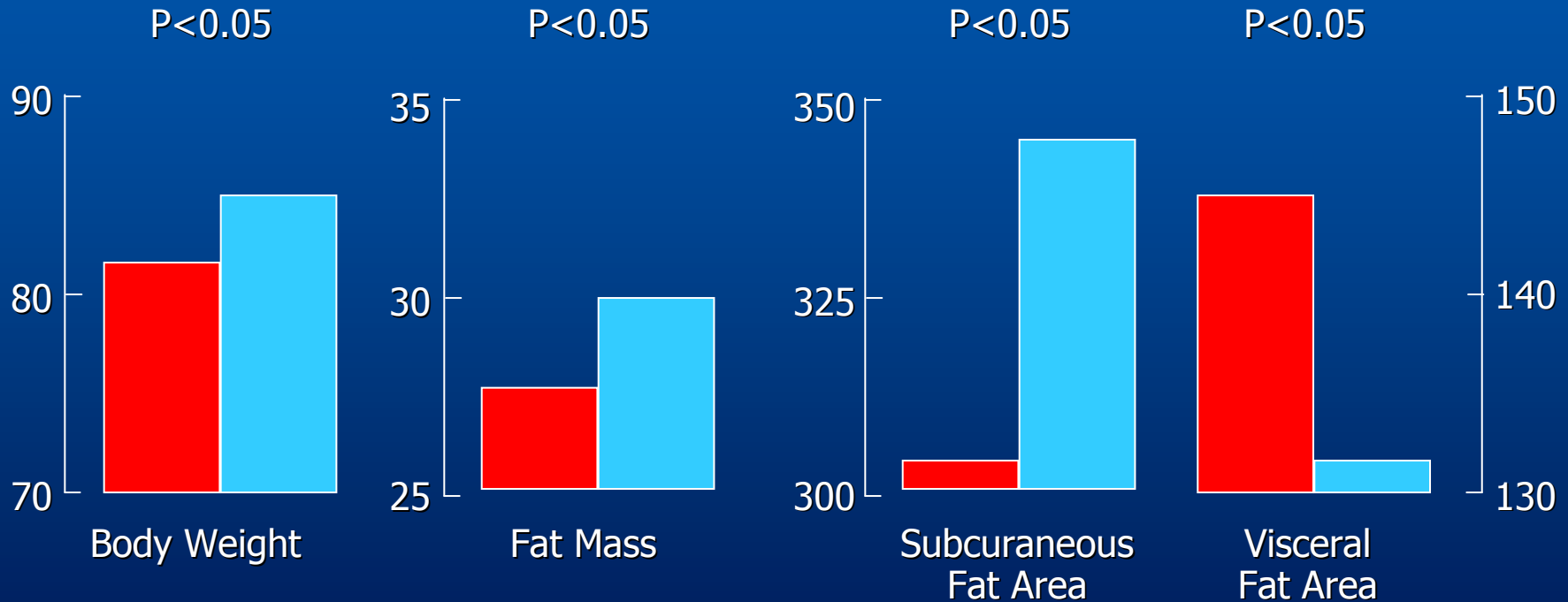
Αναιμία: μπορεί να απαιτηθεί διακοπή

Τρανσαμινασαιμία: παρατηρείται σπανίως

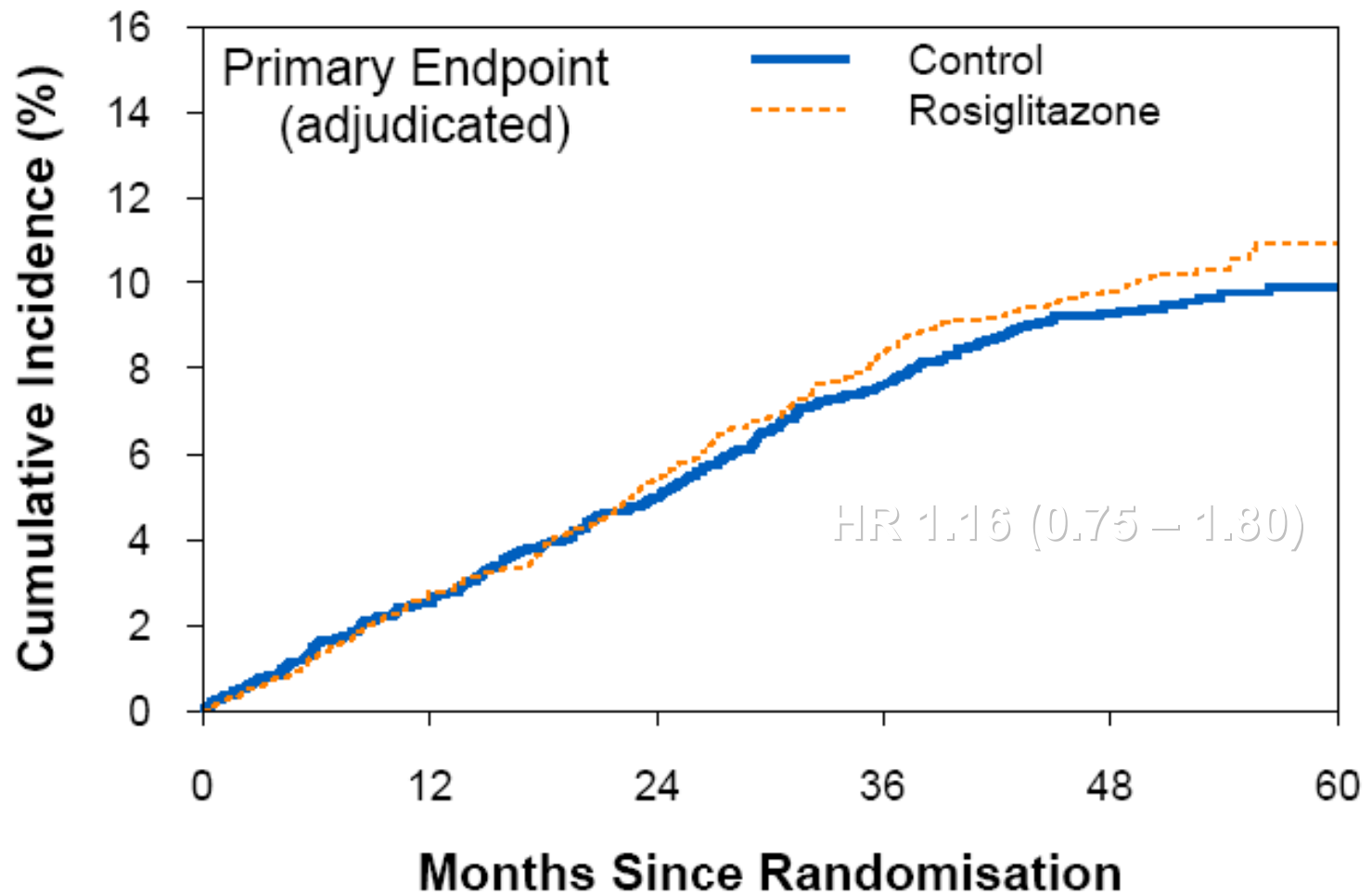
Κατάγματα.

Effects of TZDs on body fat distribution

■ Before TZD treatment
■ After 4 months of TZD treatment



Correlation b(EGPxIRI) and VFA ($r=0.55$; $p<0.01$); correlation 1st MCR and VFA ($r=0.45$; $p<0.05$); correlation 2nd MCR and VFA ($r=0.44$; $p<0.05$)



Subjects At Risk

	0	12	24	36	48	60
Control	2227	2087	1980	1878	1694	445
Rosiglitazone	2220	2080	1958	1856	1692	444

RECORD

Αναθεωρημένο φύλλο οδηγιών ροσιγλιταζόνης

- Αντενδείκνυται σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο
- Δεν συνιστάται σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο και/ή περιφερική αρτηριακή νόσο

Σουλφονουλουρίες

- Δρούν μέσω αύξησης της έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος
- Σε ένα ετήσιο ρυθμό 5-10% παύει η ανταπόκριση στις σουλφονουλουρίες (δευτεροπαθής αποτυχία)

Μηχανισμός δράσης SU

Σύνδεση με τμήμα των διαύλων K στην κυττ. μεμβράνη

Ακολουθεί εκπόλωση και διάνοιξη των διαύλων Ca

Είσοδος Ca στον ενδοκυττάριο χώρο που διεγείρει τη μετακίνηση των εκκριτικών κοκκίων στη μεμβράνη και εξωκύττωση του περιεχομένου τους (ινσουλίνη)

Γλιβενκλαμίδα, γλιμεπιρίδη έντονη συνδεση. Γλικλαζίδη-

Αντίθετος μηχανισμός στο preconditioning

Στην κλινική πράξη

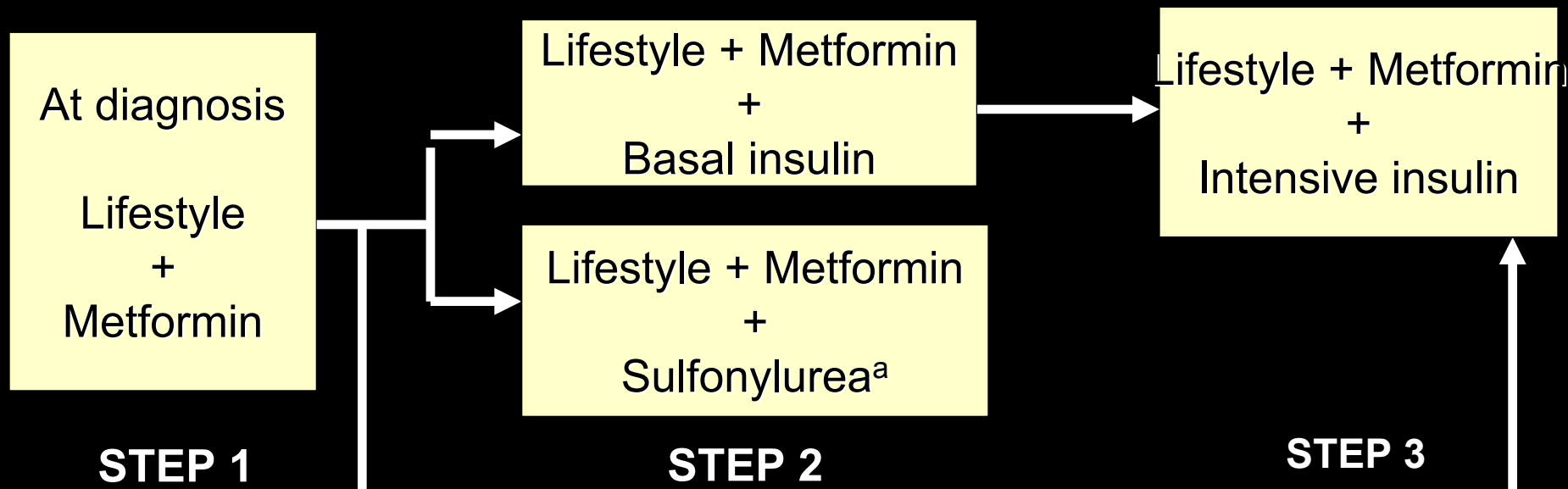
Γλιβενκλαμίδη στις μέγιστες θεραπευτικές δόσεις
εμποδίζει το preconditioning

Δεν υπάρχει σαφής τεκμηρίωση των παρατηρήσεων

Η μελέτη UKPDS έδειξε όφελος για τα KAN

Χρειάζονται μελέτες με ειδικό σχεδιασμό

Tier 1: Well – validated core therapies



Tier 2: Less well validated therapies

