

A 2-es típusú cukorbetegség orális kezelésének modern szemlélete

A 2-es típusú cukorbetegség kezelésének jelentősége napjainkban egyre növekszik. Ez egyrészt abból adódik, hogy a betegség incidenciájának várható növekedése miatt az elkövetkező években egy komoly terápiás kihívással állunk szemben. Másrészt, felértékelődnek azok az antidiabetikumok amelyek a hatékonyság mellett jól tolerálhatóak, miután nem kívánatos mellékhatásokkal érdemben nem rendelkeznek. A nemzetközi szakmai irányelvek is sorra megújultak, és ezekben jelentős hangsúlyt kap az egyénre szabott terápia szükségessége.

A 2-es típusú cukorbetegség gyakorisága világszerte emelkedik, prevalenciája jelenleg az európai országokban 5-8%-os. Bár Magyarországon központi regiszter hiányában pontos számadatokkal nem rendelkezünk, általánosan elfogadott becslés szerint hazánkban az ismert cukorbetegség gyakorisága 6,0-7,0%-ra tehető, azaz mintegy hat-hétszáz ezer honfitársunk szenved cukorbetegségben. A diabétesz kezelésének három alapvető pillére van. Legfontosabb eleme a diéta és a fizikai aktivitás, amelyekhez adaptálják a különböző gyógyszeres kezeléseket. Az ideális gyógyszeres kezelés megelőzi a szövődmények kialakulását, javítja az életminőséget, és a kísérőbetegségeket, nem okoz hypoglikémiát és súlygyarapodást, valamint megfelelő betegelégedettséggel és adherenciával társul. Az elmúlt években végzett multicentrikus, randomizált vizsgálatok alapján a célértékre való kezelés a mikrovaszkuláris szövődmények kialakulását jelentősen csökkentette, azonban a makrovaszkuláris szövődmények tekintetében ez kevésbé egyértelműen volt megfigyelhető, továbbá a szoros glikémiás kontroll nem járt a kardiovaszkuláris halálozás csökkené-

sével. Mindezeket figyelembe véve a legújabb hazai és nemzetközi ajánlásokban megjelent a céltartomány, valamint az egyéni célértékek fogalma (a korábban alkalmazott glikémiás kezelési célérték [$\text{HbA}_{1c} < 7,0\%$] továbbra is alkalmazható, de talán helyesebb kezelési céltartományról [$\text{HbA}_{1c} 6,0-8,0\%$] beszélni). Az új ajánlások alapján a kijelölt kezelési célértékeket individuálisan kell meghatározni, a terápia megválasztásakor az adott beteg egyéni körülményeit, tulajdonságait figyelembevéve.

Az orális antidiabetikumok kiválasztásának általános szempontjai

A vércukorcsökkentő kezelést elsődlegesen meghatározó tényező a vércukorcsökkentő hatékonyság, azonban fontosak a kezelés egyéb anyagcserét érintő hatásai is (testsúly, lipidek, inzulinérzékenység, béta-sejt funkció, vérnyomás befolyásolása), a biztonságosság, tolerálhatóság és a gyógyszerelés költsége is.

A gyógyszeres kezelés kiválasztásakor figyelembe kell venni a beteg aktuális glikémiás kontrollját, a diabétesz fennállásának tartamát és a korábbi kezeléseket. $\text{HbA}_{1c} < 9,0\%$ esetén metformin, illetve metformin-intolerancia vagy -ellenjavallat esetén szulfanilurea típusú szer, DPP-4-gátló, pioglitazon vagy alfa-glükozidáz gátló bevezetése szükséges. Ha az anyagcsere állapota jelentősebb mértékben elmarad a glikémiás céltól ($\text{HbA}_{1c} > 9,0\%$, de kifejezett diabéteszes tünetek nem állnak fenn), kombinációs kezelés vagy metformin és inzulin egyidejű adása a megfelelő választás. Akut anyagcsere-kisiklás esetén függetlenül a korábbi kezeléstől többszöri inzulinkezelés bevezetése szükséges.

Forrás:

Tánczer T, Putz Zs. A 2-es típusú cukorbetegség orális kezelésének modern szemlélete. Háziorvos Továbbképző Szemle 2016. 21 (6) 393–399.

Az orális antidiabetikumok csoportjai

Metformin

A metformin legfontosabb hatása a máj glükóz kibocsátásának csökkentése, aminek következtében elsődlegesen az éhomi vércukor csökken. A metformin monoterápiában a HbA_{1c} szintjét kb. 1,5%-kal képes csökkenteni. Monoterápiában adva nem okoz hypoglykaemiát. A metformin kedvező pleiotrop hatásokkal rendelkezik, a 2-es típusú cukorbetegséget kísérő aterogén dyslipidaemiát kedvezően befolyásolja, továbbá metforminkezelés mellett a pancreas és a colorectalis carcinómák gyakoriságának szignifikáns csökkenéséről számoltak be. Elsősorban gasztrointesztinális mellékhatásokat okoz (hasmenés, puffadás, hasi görcsök), amelyek kockázata jelentősen csökkenthető, ha a terápiás adagot 1-2 hét alatt fokozatosan érjük el. Ellenjavallatai a súlyos máj- és veseelégtelenség (GFR <45 ml/min), hypoxiás állapotok, előrehaladott életkor. Műtét, vagy kontrasztanyag CT-vizsgálat körüli időszakban (előtte, illetve a beavatkozást követően 2 napig) adását fel kell függeszteni.

Szulfanilureák

A szulfanilureák fokozzák a béta-sejtek inzulinelválasztását, ezáltal csökkentik a vércukorszintet. Monoterápiában a HbA_{1c} szintjét kb. 1-1,5%-kal képesek mérsékelni. Megkülönböztetünk pancreas szelektív és nem szelektív vegyületeket. A nem pancreas szelektív készítmények, a glimepirid kivételével gátolják az iszkémiás prekondicionálást, ezért alkalmazásuk kevésbé javasolt. A pancreas szelektív csoport egyik leggyakrabban alkalmazott vegyülete a gliclazid, amely jelenleg MR (modified release), hosszú hatású készítmény formájában érhető el, nem gátolja az iszkémiás prekondicionálást, alacsony hypoglykaemia kockázattal társul, kedvező haemorheológiai és fibrinolitikus sajátságokkal bír, és nem szükséges a dózisának módosítása enyhén és közepesen súlyosan beszűkült vesefunkcióban.

A gyógyszercsoportba tartozó szerek leggyakoribb mellékhatása, hogy a hypoglykaemia kialakulásának kockázatát növelik. Az egyes szulfanilurea készítmények hypoglykaemizáló hatása különböző: az újabb szerek (gliclazid, glimepirid) ritkábban okoznak tünetes hypoglykaemiát, mint a glibenclamid. Holland szerzők 19, a gliclazid és egyéb orális antidiabetikus kezelést összehasonlító, randomizált, kontrollált vizsgálat metaanalízisét végezték el. A hypoglykaemia gyakorisága eltérő volt a különböző vizsgálatokban, de a glimepiriddel összevetve a gliclazid alkalmazása a hypoglykaemia alacsonyabb kockázatával társult. A súlyos hypoglykaemia kialakulása extrém ritkaság-

nak számított. A nem súlyos hypoglykaemiák gyakoriságát 7 vizsgálatban figyelték meg, a gliclazidot szedők között ennek előfordulása 2,2%, a komparátor csoportban 1,8% volt. A holland ajánlás, mindezek figyelembevételével csak a gliclazid alkalmazását javasolja.

Glinidek

A glinidek fokozzák a béta-sejtek inzulinelválasztását. Ez a hatásuk azonban lényegesen rövidebb, mint a szulfanilureáké. A glinidek monoterápiában a HbA_{1c}-szintjét kb. 1-1,5%-kal képesek csökkenteni. A leggyakoribb mellékhatásuk a hypoglykaemia, továbbá a terápia elkezdése után, rövid időn belül 1-2 kg súlygyarapodás várható. Súlyos vese- és májkárosodás esetén adásuk óvatosságot igényel. Alkalmazásuk az újabb, kevésbé hypoglykaemizáló készítmények megjelenése után háttérbe szorult.

Alfa-glükozidáz gátlók

Az alfa-glükozidáz gátlók hazai képviselője az acarbóz, mely egy pszeudo-szénhidrát, és amely a kefeszegély alfa-glükozidáz enzim kompetitív gátlásán keresztül fejt ki hatását. Monoterápiában 0,8%-os HbA_{1c}-szint csökkenést képes elérni, elsősorban a posztprandiális vércukor csökkentése révén, bár tartós alkalmazása során az éhomi vércukorszint is csökken. Klinikai vizsgálatok alapján kedvezően befolyásolja a lipidprofilt, csökkenti a triglicerid szintet, emeli a HDL-koleszterinszintet. Az acarbóz a GLP-1 szintet is növeli, ez hozzájárul a vegyület vércukorcsökkentő hatásához. Leggyakrabban gasztrointesztinális mellékhatásokat okoz (puffadás, hasmenés, hasi görcsök, flatulencia), amelyek klinikai vizsgálatokban a betegek több mint 25%-ánál jelentkeztek valamilyen formában. Alkalmazása ellenjavallt súlyos máj- és veseelégtelenség, hasi sérv, IBD esetén.

Glitazonok (thiazolidindionok)

A glitazonok a peroxiszóma proliferátor receptor-gamma aktiválásán keresztül növelik a zsírszövetet, az izomszövet és a máj inzulinérzékenységét. Jelenleg hazánkban elérhető egyetlen képviselőjük a pioglitazon. Monoterápiában a HbA_{1c} szintjét kb. 0,5-1,4%-kal képesek csökkenteni. Megjegyzendő, hogy hatásukat csak lassan, 8-12 hét alatt fejtik ki. Kedvezően befolyásolják a vérzsírokat, elősegítik a béta-sejtek megőrzését. A pioglitazon csökkentette a kardiovaszkuláris kockázatot. Mellékhatásaik a folyadékretenció, súlynövekedés, szívelégtelenség, csonttörési kockázat fokozódása, dilúciós anémia, maculaödéma. Szív-élégtelenség, hepatoparenchymás enzimek kétszeresnél nagyobb emelkedése, inzulinkezelés esetén alkalmazásuk ellenjavallt.

Inkretin rendszeren ható szerek

Vércukorcsökkentésük az élettanilag termelődő glükagonszerű peptid (GLP)-1 hatásának, a lebontását végző dipeptidil-peptidáz (DPP)-4 gátlásának köszönhető elnyújtásán (inkretinhatás-fokozók, DPP-4 gátlók), vagy a GLP-1 hatásának farmakológiai utánzásán (inkretinmimetikumok) alapul.

Az inzulinválasztást glükózfüggő módon serkentik, ezáltal nem okoznak hypoglykaemiát. Ugyancsak glükózfüggő módon csökkentik a glükagontermelést, fokozzák a jóllakottság-érzetet az agyban elhelyezkedő receptorok révén, ezáltal csökken a táplálékfelvétel.

GLP-1-analóg és – receptor agonista szerek

Subcutan alkalmazandó készítmények, amelyekkel 1,2-1,8%-os HbA_{1c} csökkenés érhető el. További hatásai a testsúlycsökkentő hatás, valamint állatkísérletes adatok alapján a béta-sejt kímélő hatás. Leggyakoribb mellékhatásai a gastrointestinális tünetek (émelygés, hányinger, hányás), nasopharyngitis. Felmerült a pancreatitis előfordulását fokozó hatásuk is, ez azonban nem nyert megerősítést. Beszűkült vese-, illetve károsodott májműködés esetén dózismódosítás, illetve a gyógyszer elhagyása szükséges.

DPP-4 gátlók

Orális készítmények, amelyek 0,8-1,0%-kal csökkentik a HbA_{1c}-t, de jelentősebb csökkenést is megfigyeltek, amennyiben a kiindulási HbA_{1c} magasabb volt. A DPP-4 gátlókat az irodalom testsúly-semleges készítményekként tartja számon, sőt néhány tanulmányban testsúlycsökkenést is megfigyeltek. Az inkretin alapú antidiabetikus gyógyszeres kezelés béta-sejt kímélő hatása esélyt adhat a progresszív béta-sejt pusztulás, és a diabétesz fokozatos romlásának lassítására. A DPP-4 gátlók mellékhatásprofilja kedvező, az esetek kis részében nasopharyngitis jelentkezhet. A készítmények bevezetésekor émelygés, hányinger, hányás fordulhat elő, ami kis kezdőadagok választásakor általában enyhe, és az esetek többségében nem igényli a kezelés félbeszakítását. E szerek alkalmazása kapcsán szintén felmerült a pancreatitis előfordulását fokozó hatásuk, azonban a megfigyelések nem nyertek megerősítést. Alkalmazásuk esetén mégis fokozott elővigyázatosság szükséges, ha a kórelőzményben pancreatitis szerepel. Beszűkült vese-, illetve károsodott májműködés esetén dózismódosítás, illetve a gyógyszer elhagyása szükséges.

SGLT-2 gátlók

Az SGLT-2 gátlók az orális antidiabetikumok relatíve új képviselői, a vese glükóz reabszorpciójának a gátlásán ke-

resztül hatnak, a vesék proximális tubulusainak S1 szegmentumában elhelyezkedő nátrium-glükóz kotranszporter (SGLT)-2 reverzibilis gátlása útján fokozzák a glycosuriát. Az inzulinhatástól és -szekréciótól függetlenül fejtik ki hatásukat, így a 2-es típusú diabétesz relatíve késői stádiumában is kellő hatékonyságúak. A csoportba tartozó vegyületek elősegítik a béta-sejtek funkcionális regenerációját, szedésük a hypoglykaemia minimális kockázatával társul. Használatuk során átlagosan 0,8%-os HbA_{1c} csökkenés érhető el, bár nagyobb kiindulási HbA_{1c} esetén ennél markánsabb csökkenést is megfigyeltek. A glükóz ürülése fokozott ozmotikus diurézissel, nátrium-ürítéssel társul, ezen hatásoknak köszönhető diuretikus és vérnyomáscsökkentő hatásuk. Randomizált vizsgálatokban a szisztolés vérnyomás 4-5 Hgmm-rel csökkent. Továbbá, klinikai vizsgálatokban átlagosan 1,8-3,6 kg-os testsúlycsökkenést figyeltek meg, amelynek hátterében hasi CT vizsgálattal a zsírszövet, döntően a visceralis zsírszövet csökkenése volt igazolható. Mellékhatásaik közül megemlítendő a húgyúti és a genitális gombás fertőzések gyakoriságának növekedése, mind férfiakban, mind nőkben, pyelonephritis kialakulása ugyanakkor nagyon ritka, randomizált vizsgálatokban a kontrollcsoporttal megegyező gyakoriságú volt. Időskorban orthostaticus hypotoniát, dehidrációt okozhatnak, a diuretikumot tartósan szedők körében ezért alkalmazásuk fokozott óvatosságot igényel. Alkalmazásuk feltétele a megfelelő vesefiltráció, ezért csökkent, 30 ml/min alatti GFR esetén vércukorcsökkentő hatásuk elvész, adásuk előrehaladott veselégtelenségben ellenjavallt.

Az orális antidiabetikus kezelés algoritmus

Az orális antidiabetikus kezelés során a normoglikémia elérése az elsődleges cél. Ennek érdekében a különböző kezelési módok megfelelő időpontban történő bevezetése, kombinációja szükséges (1. ábra).

A 2-es típusú diabetes mellitus diagnózisakor azonnal javasolt az életmódkezelés (táplálkozástérápia, fizikai aktivitás) bevezetése. Életmódkezelés önmagában történő alkalmazása olyan esetekben javasolható amikor a glikémiás kontroll kis mértékben tér el a kívánttól (HbA_{1c} <8,5%), a cukorbetegség rövid ideje áll fenn, nincs ismert szövődmény, vagy a beteg életkora 75 év felett van. A kezelési irányelvek többsége életmódkezelés mellett a metformint ajánlja az akut anyagcsere-kisiklással nem járó esetek első vércukorcsökkentő gyógyszereként. A gyógyszer adagját fokozatosan kell a hatékony adagig titrálni. Ellenjavallat vagy intolerancia esetén az alkalmazási előírás által megengedett, monoterápiás alkalmazási javallattal rendelkező másik orális antidiabetikum indítása javasolt. Kifejezett,

vagy perzisztáló hyperglükemia esetén azonnal kezdhető kombinált gyógyszeres kezelés.

A kezelési stratégiánk, a legújabb ajánlások tükrében is mindenképpen egyénre szabott legyen. A beteg társbetegségeit, korát, aktuális állapotát, anyagcsere-paramétereit, egyéni célértékeit és a kezelés költségét is mérlegelve válasszuk ki a beteg számára legmegfelelőbb kezelési kombinációt. A lépcsőzetesen felépített kezelési irányelvekben a második lépcsőben metformin terápia mellett használhatóak, egyéni mérlegelés alapján választhatók az alább készítmények: szulfanilureák, DPP-4 gátlók, pioglitazon, SGLT-2 gátlók, GLP-1 analógok és bázisinzulinok. Amennyiben a kívánt célértéket betegünk a kettes kombinációban nem érte el, további hármas kombinációs gyógyszeres kezelés választandó. Két szempontot azonban ilyenkor mindig figyelembe kell venni: a készítmények hypoglükemizáló hatása összeadódhat, valamint amennyiben az anyagcsere nem éri el a megfelelő céltartományt, vagy akut anyagcsere-kisiklás lép fel, akkor többszöri inzulin adása szükséges.

Minden olyan esetben, amikor életmódkezelés és orális antidiabetikum(ok) alkalmazása három hónap elteltével sem biztosítja a kívánt glikémiás kontrollt (HbA_{1c} 6,0-8,0% között), felmerül az inzulin bevezetésének szükségessége.

Összefoglalás

A 2-es típusú diabeteszes betegek száma jelentősen növekszik, gondozásuk, és a kialakult szövődmények kezelése jelentős terheket ró a modern társadalmakra. Megfelelő életmódváltással, a gyógyszeres kezelés korai bevezetésével és az irányelvek betartásával a szövődmények kialakulása megelőzhető. Lehetőség szerint törekednünk kell az egyéni célértékek elérésére és az időben történő terápiamódosításra. Mindamellert szem előtt kell tartanunk azt, hogy az életmódváltás, a megfelelő diéta és rendszeres testmozgás, valamint a testsúlycsökkenés önmagában is igen kedvező, hatékony anyagcsere-javulást eredményezhet, ezért gyógyszeres kezelésünk mellett kellő hangsúlyt kell, hogy kapjon.

Az irodalom megtalálható a szerkesztőségben.

1. ÁBRA: SZAKMAILAG MEGALAPOZOTT KEZELÉSI LÉPÉSEK A 2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZ KEZELÉSE SORÁN AZ MDT 2014-ES SZAKMAI ÁLLÁSFOGLALÁSA NYOMÁN (7).

ZÖLD: JAVASOLT KÉSZÍTMÉNY KÉK: ADHATÓ KÉSZÍTMÉNY

