

směrem od viscerálního k subkutánnímu tuku), mírně snižují krevní tlak a zlepšují funkci endotelu. Protizánětlivé účinky pioglitazonu jsou spojeny s poklesem hladin řady zánětlivých ukazatelů a mediátorů (C-reaktivního proteinu, matrixové metaloproteinázy-9, inhibitoru aktivátoru plazminogenu-1) a zvýšením produkce adiponektinu (3, 4). Pioglitazon také příznivě ovlivňuje vývoj a průběh nealkoholické jaterní steatózy (3). Snižuje albuminurii, působí ochranu podocytů renálních glomerulů a chrání také buňky hypoxického myokardu proti riziku reperfučního poškození (4).

Efekt pioglitazonu na metabolické parametry

Několik randomizovaných klinických studií testujících monoterapii pioglitazonem vůči placebu u nemocných s diabetem 2. typu zjistilo (během 12–26 týdnů léčby) pokles glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) o 0,8–1,1 % v závislosti na vstupním HbA_{1c} a dávce pioglitazonu (7). Recentní meta-analýza, která zahrnuje 16 randomizovaných studií (asi 2600 jedinců), zjistila, že ve srovnání s ostatními antidiabetiky je pioglitazon v monoterapii stejně účinný jako deriváty sulfonyleurey, inhibitory dipeptidyl-peptidázy 4 a o něco účinnější než metformin (-0,12 % HbA_{1c}) i akarboza (-0,68 % HbA_{1c}) (8). Při srovnatelné efektivitě z hlediska vlivu na HbA_{1c} byl pioglitazon účinnější v redukcí glykemie na lačno (-0,24 mmol/l) a snižoval též signifikantně hladinu TG (-0,71 mmol/l). S jeho rostoucí dávkou se zvyšuje efekt na snížení HbA_{1c} i glykemie (3, 8). Ze studie GLAL vyplývá, že po 2 letech jejího průběhu byl pioglitazon schopen udržet glykemickou kontrolu u většího počtu pacientů než gliklazid (9).

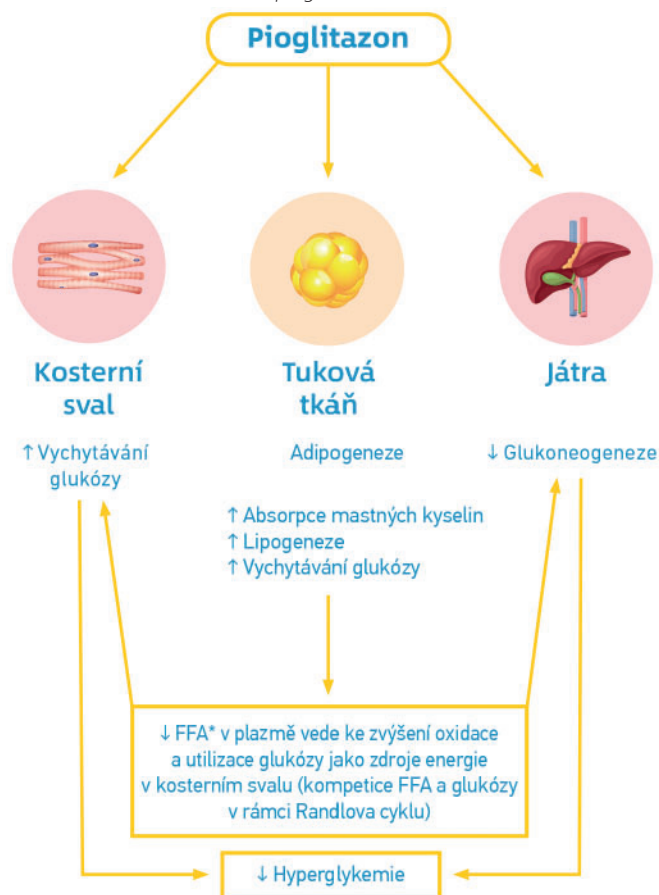
Ovlivnění aterosklerózy a kardiovaskulárních příhod

Pozitivní vliv pioglitazonu na rizikové faktory a mediátory aterosklerózy (hyperglykemie, inzulinová rezistence, dyslipidemie, hypertenze, viscerální adipozita, chronický zánět, endotelová dysfunkce) vedl k předpokladu, že tento lék může příznivě ovlivnit aterosklerotický proces a snížit riziko KV příhod. Klinická hodnocení zjistila, že pioglitazon omezil narůst tloušťky intimy-medie společné karotidy (10, 11, 12), navodil regresi koronární aterosklerózy (12, 13), snížil riziko restenózy koronárního stentu (14, 15) a také oddálil rozvoj ischemické choroby dolních končetin (16, 17). Tři větší studie zkoumaly efekt pioglitazonu na výskyt KV příhod.

Studie PROactive zahrnuje 5 238 diabetiků 2. typu v sekundární prevenci a hodnotila účinek pioglitazonu vůči placebu během asi tříletého sledování (18). Primární složený endpoint, který zahrnoval celkovou mortalitu, nefatální infarkt myokardu (IM), cévní mozkovou příhodu (CMP), akutní koronární syndrom, revaskularizace koronárních a končetinových tepen a amputace nad kotníkem, sice nebyl signifikantně snížen (HR 0,90, $p = 0,095$), nicméně hlavní sekundární endpoint zahrnující pouze celkovou mortalitu, nefatální IM a CMP, poklesl významně, a to o 16 % (HR 0,84, $p = 0,027$). Subanalýza, která zahrnuje jedince s předchozími IM nebo CMP, dokumentovala v této populaci 28% redukcí následného IM a 47% redukcí následné CMP (19).

Studie IRIS testovala hypotézu, zda léčba pioglitazonem sníží výskyt rekurentních KV příhod (IM a CMP) u inzulin-rezistentních jedinců bez

Obř. 1. Mechanismus účinku pioglitazonu



Převzato a upraveno z publikace: Bailey CJ, Feher MD. Therapies for Diabetes: Including Oral Agents and Insulins. Birmingham UK: Sherborne Gibbs Limited 2004 (40)

diabetu s již prodělanou ischemickou CMP nebo tranzitorní ischemickou atakou (20). Randomizováno bylo 3 876 pacientů, primárním sledovaným cílem byl vznik fatální nebo nefatální CMP, či IM. V léčené skupině došlo během pětiletého sledování k významné 24% redukcí primárního endpointu (HR 0,76, $p = 0,007$) a signifikantní byl také méně častý vývoj diabetu (HR 0,48, $p < 0,001$). Následná meta-analýza do té doby publikovaných studií s pioglitazonem zjistila 26% redukcí hlavních KV příhod na vrub této terapie (21).

Nedávno publikovaná italská studie TOSCA-IT zahrnuje 3 041 diabetiků 2. typu nedostatečně léčených metforminem, kteří byli randomizováni k léčbě pioglitazonem, nebo derivátem sulfonyleurey (22). Sledování byli v průměru 5 let a během této doby nebyl mezi oběma skupinami zaznamenán signifikantní rozdíl ve výskytu primárního složeného cíle (celkové mortality, nefatálního IM, CMP, či urgentní koronární revaskularizace, HR 0,96, $p = 0,79$). Ve skupině léčené pioglitazonem byl zjištěn jen nižší výskyt periferních vaskulárních příhod. Nemocní měli menší výskyt hypoglykemických epizod. U pacientů léčených deriváty sulfonyleurey byla významně vyšší potřeba přidání další antidiabetické medikace. Studie TOSCA-IT se lišila od výše uvedených studií (PROactive a IRIS) především tím, že se jí účastnili dominantně diabetici v primární prevenci (pouze 11 % účastníků mělo anamnézu KV onemocnění) (3). Navíc průměrná dávka pioglitazonu byla pouze 23 mg denně. Mnohými je kritizována za některé metodologické limity (nezaslepený design, velký počet předčasných ukončení studie, nízký počet KV příhod, nízká průměrná dávka