

pioglitazonu atd.), a nelze tedy jednoznačně tvrdit, že jedinci v primární prevenci nemohou z léčby pioglitazonem také profitovat (3, 23).

I výsledky některých observačních studií podporují KV benefit pioglitazonu. Analýza dat více než 62 000 diabetiků 2. typu z finských, švédských a britských registrů (European multidatabase cohort study) poukázala na nižší celkovou i KV mortalitu u skupiny nemocných léčených pioglitazonem (24). Data z UK-based General Practice Research Database (GPRD) od zhruba 27 500 nemocných s diabetem doložila snížení celkové mortality i pokles hlavních KV příhod při kombinaci metforminu s pioglitazonem (25). A také další retrospektivní studie z britské databáze (Clinical Practice Research Datalink) zjistila u diabetiků léčených pioglitazonem signifikantní pokles výskytu CMP ve srovnání s pacienty léčenými jinými antidiabetiky (26).

Bezpečnost léčby pioglitazonem

Mezi nejčastější nežádoucí účinky pioglitazonu patří otoky, zvýšení tělesné hmotnosti, mírná anemie, poruchy zraku a hypostézie. Vzácně dochází ke zvýšení hladin jaterních enzymů a jaterní dysfunkci. Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky patří kostní fraktury a retence tekutin s rizikem srdečního selhání. Diskutuje se také o možném riziku karcinomu močového měchýře (3).

Během léčby pioglitazonem dochází k průměrnému váhovému přírůstku 2–3 kg/rok, který je závislý na dávce léku. Paradoxně, čím vyšší je nárůst hmotnosti, tím je větší pokles HbA_{1c} , nárůst sekrece inzulínu a inzulínové senzitivity (3). Pioglitazon vede k redistribuci tukové tkáně směrem k podkožnímu tuku, kde menší aktivní adipocyty akumulují volné mastné kyseliny namísto svalů, jater, cév a viscerálního tuku. Nárůst hmotnosti lze minimalizovat používáním nižších dávek (do 30 mg/den), kombinací s metforminem, glifloziny, či s agonisty GLP-1 (glucagon like peptide-1) receptorů (3, 27).

Retence tekutin je dána periferní vazodilatací a retencí natria. Pioglitazon nemá negativní vliv na systolickou funkci levé komory a diastolickou dysfunkci může dokonce zlepšit (3). Nicméně u symptomatických jedinců může vést retence tekutin k dekompenzaci a klinické manifestaci srdečního selhání. Riziko otoků je závislé na dávce, zvyšuje jej simultánní léčba inzulinem a deriváty sulfonylurey, naopak se snižuje při současném podávání agonistů GLP-1 receptorů a gliflozinů, lze jej nejlépe ovlivnit diuretiky působícími v distálním tubulu nefronů (spironolakton, amilorid, triamteren) (3, 27).

Thiazolidindiony působí negativně na skelet prostřednictvím aktivace PPAR- γ receptorů, což v kostní dřeni navodí diferenciaci kmenové mesenchymální buňky směrem k adipocytu, místo k osteoblastu. To má za následek snížení kostní tvorby a zvýšení adipozity kostí, navíc dochází k aktivaci osteoklastů (28). Zvýšené riziko osteoporotických fraktur po pioglitazonu bylo prokázáno hlavně u postmenopauzálních žen, některé studie jej však zjistily i u mužů (3, 28). Tento negativní účinek zřejmě souvisí s délkou jeho podávání. Léčba pioglitazonem u postmenopauzálních žen se zjištěnou osteoporózou nebo u jedinců s již přítomnou osteoporotickou frakturou sice není absolutně kontraindikovaná, měli bychom však být s jeho podáváním obezřetní a zvážit, zda riziko nepřevyší očekávaný benefit léčby.

Ve studii PROactive bylo zaznamenáno nesignifikantní zvýšení počtu jedinců (16 vs. 6, $p = 0,069$), kteří onemocněli karcinomem mo-

čového měchýře (18). Proto si FDA vyžádala prospektivní studii, která měla zhodnotit možný kauzální vztah. Prospektivní desetileté klinické hodnocení 193 099 nemocných s diabetem neprokázalo statisticky významné riziko karcinomu močového měchýře při léčbě pioglitazonem (29). Stejně tak nebylo toto riziko dokumentované ve studii IRIS (20), či TOSCA-IT (22). A ani následné dlouhodobější sledování pacientů ze studie PROactive jej nepotvrdilo (30). Ke stejným výsledkům došli i některé meta-analýzy a retrospektivní studie (3, 8, 31, 32). Na druhou stranu několik meta-analýz, vycházejících zejména z observačních studií mírně zvýšené riziko karcinomu močového měchýře zjistilo, a to zejména v evropské populaci, při použití vyšších dávek a při dlouhodobém užívání pioglitazonu (33, 34, 35). Toto riziko bylo významné při trvání léčby nad 3,6 roku a při dosažení kumulativní dávky nad 28 000 mg pioglitazonu.

Praktické poznámky k léčbě pioglitazonem

Pioglitazon se po perorálním podání rychle vstřebává. Příjem potravy neovlivňuje jeho vstřebávání, absolutní biologická dostupnost je vyšší než 80 %. Má vysokou vazbu na plazmatické bílkoviny, výrazně se metabolizuje v játrech převážně prostřednictvím CYP2C8. Průměrná hodnota poločasu eliminace nezměněného pioglitazonu je 5–6 hodin, jeho aktivních metabolitů 16–23 hodin. U člověka se vylučuje zejména stolicí (55 %) a močí (45 %). Klinicky významné interakce je možné očekávat při současné léčbě gemfibrozilem (inhibitor CYP2C8 – dochází k trojnásobnému zvýšení AUC pioglitazonu) a rifampicinem (induktor CYP2C8 – vede ke snížení AUC pioglitazonu o 54 %) (36).

Hypoglykemický efekt nastupuje pozvolna, lze jej očekávat za 6–8 týdnů, maximální účinek je pozorován za 3–6 měsíců (37). Léčbu lze zahájit úvodní dávkou 15 mg nebo 30 mg jednou denně. Dávka může být postupně zvyšována až na 45 mg denně. U starších pacientů není úprava dávky nutná. Léčba by měla být zahájena co nejnižšími dávkami a dávkování zvyšováno postupně, zejména pokud je pioglitazon podáván v kombinaci s inzulinem (36, 37).

Pioglitazon je kontraindikován při přecitlivělosti na jednotlivé složky přípravku, u nemocných se srdečním selháním, s poruchou funkce jater, a také u jedinců s anamnézou diabetické ketoacidózy, rakoviny močového měchýře, či s anamnézou nevyšetřené makroskopické hematurie. Nesmí být podáván v období těhotenství a kojení (36). Před zahájením léčby by měly být vyšetřeny jaterní testy a dále sledovány v pravidelných intervalech. Léčba by neměla být zahájena u pacientů se zvýšenou hladinou jaterních enzymů nebo u pacientů s jakýmkoliv nálezem svědčícím pro jaterní onemocnění. U jedinců s mírnou a středně těžkou renální insuficiencí není nutná redukce dávky, u nemocných s těžkou renální insuficiencí je třeba postupovat opatrně. U dialyzovaných nejsou známy žádné údaje, proto by se pioglitazon neměl u těchto pacientů používat (36).

Závěr

Pioglitazon představuje účinné antidiabetikum, které je schopné kromě glykemické kontroly také pozitivně ovlivnit KV riziko diabetiků, a to zejména u osob v sekundární prevenci. Jeho KV preventivní působení je dáno příznivými metabolickými, protizánětlivými a endotel-protektivními