Φάρμακα που στοχεύουν το β- κύτταρο

19

ΕΥΡΥΔΙΚΗ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ

Ενδοκρινολόγος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

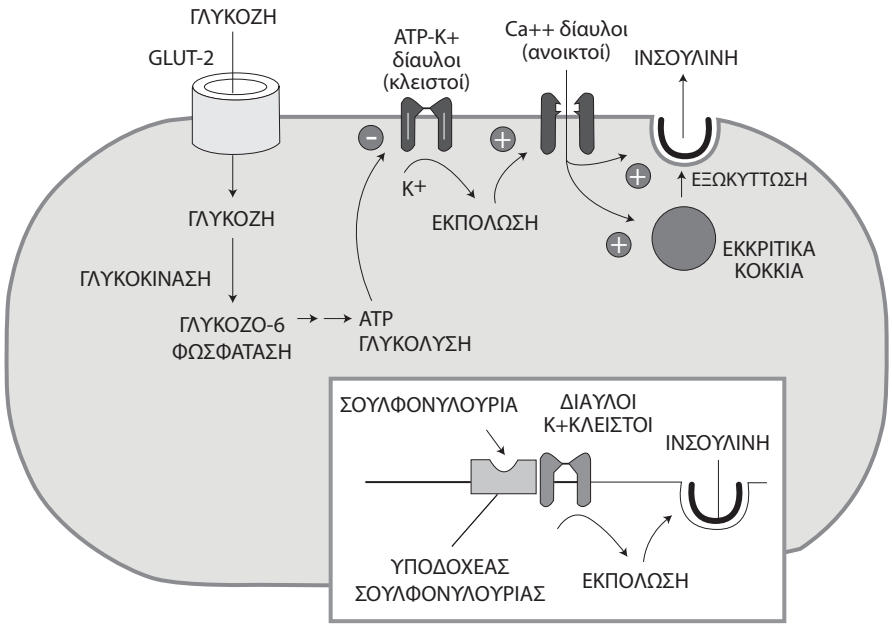
Οι σουλφονυλουρίες είναι η πρώτη κατηγορία υπογλυκαιμικών φαρμάκων που χορηγήθηκαν για την αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2. Η υπογλυκαιμική δράση των φαρμάκων αυτών διαπιστώθηκε για πρώτη φορά το 1942, όταν δύο ασθενείς που έπασχαν από τύφο και έπαιρναν παράγωγα σουλφοναμίδης, πέθαναν από βαρύ υπογλυκαιμικό επεισόδιο. Το 1955 για πρώτη φορά άρχισε η κλινική χρήση των σουλφονυλουριών στις ΗΠΑ με πρώτη ουσία την καρβουταμίδη αλλά λόγω των σοβαρών ανεπιθύμητων παρενεργειών (αιματολογικές διαταραχές) καταργήθηκε η χορήγηση της. Οι σουλφονυλουρίες μαζί με τις μεγλιτινίδες που ανήκουν στα νεώτερα εκκριταγωγά φάρμακα είναι οι δύο κύριες κατηγορίες φαρμάκων που διεγείρουν τα β- κύτταρα του παγκρέατος για την έκκριση της ινσουλίνης.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Η φτωχή εκκριτική ικανότητα των β- κυττάρων του παγκρέατος γίνεται αντιληπτή αρχικά ως ελάττωση της ταχείας (πρώτης) φάσης έκκρισης ινσουλίνης μετά από πρόσληψη γλυκόζης, που ακολουθείται από μία προοδευτική ελάττωση της βραδείας (δεύτερης) φάσης έκκρισης του διαβήτη.

Στην κυτταρική μεμβράνη των β- κυττάρων υπάρχουν υποδοχείς σουλφονυλουριών με υψηλό βαθμό συγγένειας, που προκαλούν τη διακοπή των διαύλων ATP – K+ και οδηγούν στην εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης. Αποτέλεσμα αυτής της δράσης είναι η είσοδος των ιόντων Ca++ στο β-κύτταρο που προκαλούν την εξωκύττωση των κυστιδίων στα οποία είναι αποθηκευμένη η ινσουλίνη. Το σύστημα των διαύλων ATP-K+ αποτελείται από δύο υπομονάδες: του υποδοχέα των σουλφονυλουριών (SUR) με το οποίο συνδέονται οι σουλφονυλουρίες και τον εκλεκτικό στα ιόντα K+ (Kir 6.2) όπου συνδέεται η ATP και προκαλεί την διακοπή της λειτουργίας των διαύλων K+ των β- κυττάρων. Από τον μηχανισμό δράσης των σουλφονυλουριών γίνεται αντιληπτό ότι για τη χορήγησή τους είναι απαραίτητη προυπόθεση η λειτουργική ικανότητα του β- κυτάρου.

Έχει διαπιστωθεί ότι τα φάρμακα αυτά δρούν επίσης εξωπαγκρεατικά, όπως στο ήπαρ όπου προκαλούν ελάττωση της γλυκογονόλυσης και της γλυκονεογένεσης.



ΕΙΚΟΝΑ 1: Μηχανισμός διέγερσης της έκκρισης ινσουλίνης, ATP, GLUT, μεταφορέα γλυκόζης από τις σουλφονυλουρίες και τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΣΟΥΛΦΟΝΥΛΟΥΡΙΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ –ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΗΜΙΠΕΡΙΟΔΟΣ ΖΩΗΣ ΤΩΝ ΣΟΥΛΦΟΝΥΛΟΥΡΙΩΝ

ΦΑΡΜΑΚΑ	ΔΟΣΗ (mg)	ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ	ΗΜΙΠΕΡΙΟΔΟΣ ΖΩΗΣ (ωρες)
ΧΛΩΡΟΠΡΟΠΑΜΙΔΗ	125-500	ήπαρ 20%	>16
ΤΟΛΒΟΥΤΑΜΙΔΗ	0,5-2 g	ήπαρ <20%	4
ΓΛΙΒΕΝΚΛΑΜΙΔΗ	2,5-15	ήπαρ 100%	2
ΓΛΙΚΛΑΖΙΔΗ	40-320	ήπαρ<5%	10-12
ΓΛΙΠΙΖΙΔΗ	2,5-40	ήπαρ <10% αποβολή στα ούρα	2-4
ΓΛΙΜΕΠΙΡΙΔΗ	1-6	ήπαρ: 60% στα ούρα, 35% στα κόπρανα	5-8
ΓΚΛΙΚΟΥΙΔΟΝΗ	30-180	ήπαρ: 95% στη χολή, 5% στα ούρα	1-4
ΤΟΛΑΖΑΜΙΔΗ	100-1000	70% στα ούρα	7

Μεταξύ των σουλφονυλουριών υπάρχουν διαφορές που αφορούν τον βαθμό απορρόφησής τους, τον μεταβολισμό τους και την απέκκρισή τους.

Στην μελέτη UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) βρέθηκε ότι η θεραπεία με χλωροπροπαμίδη προκαλεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης και δεν προστατεύει από την εμφάνιση της αμφιβληστροειδοπάθειας.

Η γλιπιζίδη, η γλιβενκλαμίδη,η γκλικουιδόνη και η τολαζαμίδη ανήκουν στις σουλφονυλουρίες δεύτερης γενιάς. Η χημική τους δομή επιτρέπει την χορήγηση μικρών δόσεων, έχουν μικρή ημιπερίοδο ζωής και συνήθως χορηγούνται δύο φορές την ημέρα. Στο μέλλον πιθανά να χορηγούνται και εφάπαξ ημερησίως, αφού συνδέονται με υποδοχείς και η παραμονή τους στο πλάσμα είναι μεγάλη έτσι ώστε να ρυθμίζει ικανοποιητικά τα επίπεδα γλυκόζης.

Από τις νεότερης γενιάς σουλφονυλουρίες, η γλιμεπιρίδη χορηγείται μία φορά την ημέρα και πιθανά να έχει και εξωπαγκρεατική δράση.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Οι σουλφονυλουρίες είναι γενικά καλά ανεκτές. Η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια που είναι η υπογλυκαιμία, προκαλείται κυρίως από της μακράς δράσης σουλφονυλουρίες (χλωροπροπαμίδη, γλιβενκλαμίδη) και εμφανίζεται πιο συχνά σε ηλικιωμένα άτομα όπου συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου. Μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμικών επεισοδίων έχουν οι ασθενείς:

- μετά από έντονη άσκηση
- μετά από παράλειψη γεύματος
- μετά από χρήση αλκοόλ
- σε διαταραχές της λειτουργίας του πεπτικού, της καρδιάς,των νεφρών
- με συγχορήγηση σαλικυλικών, βαρφαρίνης, γκεμφιμπροζίλης.

Από τις υπόλοιπες ανεπιθύμητες ενέργειες πιο σπάνια αναφέρονται: ναυτία, δερματική αλλεργία(φωτοευαισθησία),θρομβοπενία, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία και διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας.

ΕΠΙΛΟΓΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η κλινική χρήση των σουλφονυλουριών είναι ευέλικτη διότι χορηγούνται ως μονοθεραπεία, σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή θειαζολιδινδιόνες και με ινσουλίνη.

Χορηγούνται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και επειδή αυξάνουν την όρεξη δεν πρέπει να αποτελούν φάρμακο πρώτης εκλογής στους παχύσαρκους διαβητικούς.

Η έναρξη γίνεται πάντα με μικρές δόσεις όπως 2,5 mg γλιπιζίδης ή γλιβενκλαμίδης τριάντα λεπτά πριν το γεύμα. Απαιτείται συχνός αυτοέλεγχος του σακχάρου

και εάν δεν έχουμε το αναμενόμενο επιθυμητό αποτέλεσμα στα επίπεδα της γλυκόζης, αυξάνουμε τη δόση κάθε δύο έως τέσσερις εβδομάδες από 5mg-10 mg μέχρι την επίτευξη του στόχου. Η μεγαλύτερη δόση της γλιπιζίδης είναι 40 mg/ ημ. και της γλιπουρίδης 20 mg/ ημ. Πριν την έναρξη της θεραπείας είναι ωφέλιμο να ενημερωθεί ο ασθενής για τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας ώστε να μπορεί να τα αντιμετωπίσει άμεσα και αποτελεσματικά.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Σε ανασκοπική μελέτη, διάρκειας τεσσάρων ετών, σε 14.000 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 άνω των 65 ετών, τα υπογλυκαιμικά επεισόδια που εμφανίσθηκαν μετά τη χορήγηση σουλφονυλουριών ήταν σπάνια. Μεγαλύτερη συχνότητα υπογλυκαιμικών επεισοδίων εμφάνισαν οι ασθενείς που ήταν σε αγωγή με γλιπουρίδη και λιγότερο οι ασθενείς που ήταν σε αγωγή με τολβουταμίδη (19,9 έναντι 3,5 επεισόδια ανά 1000 άτομα αντίστοιχα).

Άλλες μελέτες πριν από δύο δεκαετίες (University Group Diabetes Study) έδειξαν ότι η χορήγηση σουλφονυλουριών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, δεν ρυθμίζει τον διαβήτη και έχει φτωχά αποτελέσματα στην πορεία της νόσου. Αντίθετα στη μελέτη DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Infusion in Acute Myocardial Infarction) οι ασθενείς που είχαν φτωχή πρόγνωση ήταν εκείνοι που έπαιρναν σουλφονυλουρία κατά τη διάγνωση του εμφράγματος και δεν τους χορηγήθηκε έγχυση γλυκόζης- ινσουλίνης-K+. Οι πρώιμοι θάνατοι αποδόθηκαν στη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

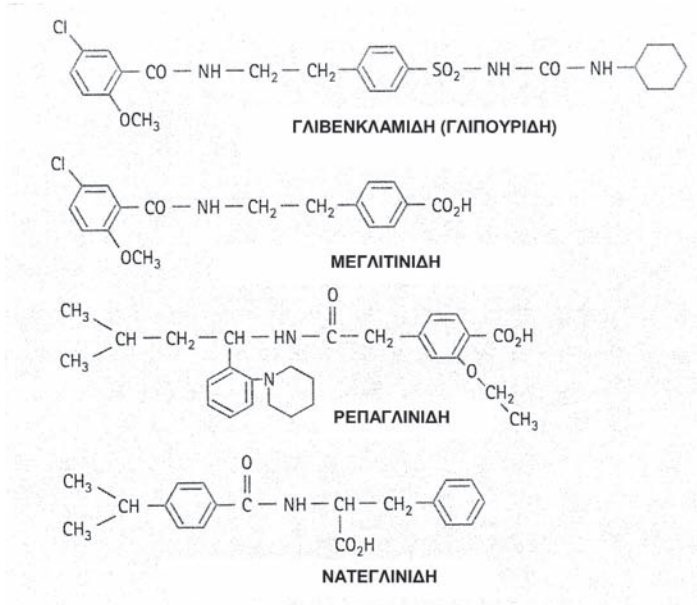
Πρόσφατα σε μελέτη βρέθηκε ότι υπάρχουν μεταλλάξεις του KCNJ11 που κωδικοποιεί την βασική υπομονάδα Kir 6.2 στο διαυλικό σύστημα ATP-K+ και προκαλεί την εμφάνιση διαβήτη σε βρέφη έξι μηνών σε ποσοστό από 30% έως 58%. Στην περίπτωση αυτή του νεογνικού διαβήτη, μπορεί να χορηγηθεί σουλφονυλουρία με ασφάλεια και επιτυχία αφού το κλείσιμο των διαύλων K+ γίνεται μέσω άλλης οδού που είναι ανεξάρτητη του ATP. Η εμφάνιση του διαβήτη προκαλείται από την αδυναμία διακοπής του συστήματος ATP-K+ και επομένως την ανεπιτυχή διέγερση του β- κυττάρου για την έκκριση ινσουλίνης. Στην περίπτωση αυτή του νεογνικού διαβήτη, μπορεί να χορηγηθεί σουλφονυλουρία με ασφάλεια και επιτυχία αφού το κλείσιμο των διαύλων K+ γίνεται μέσω άλλης οδού που είναι ανεξάρτητη του ATP.

Οι σουλφονυλουρίες χορηγούνται,αφού προηγηθεί η μοριακή ταυτοποίηση της μετάλλαξης του Kir 6.2.

ΜΕΓΛΙΤΙΝΙΔΕΣ

Οι μεγλιτινίδες ανήκουν στα ινσουλινο- εκκριταγωγά φάρμακα και ενώ διαφέρουν ως προς τη δομή τους με τις σουλφονυλουρίες έχουν παρόμοιο μηχανισμό δράσης με αυτές, ο οποίος γίνεται πάλι μέσω των διαύλων ATP-K+.

Διακρίνονται σε δύο κατηγορίες:
Repaglinide(ρεπαγλινίδη) είναι παράγωγο του βενζαμιδικού τμήματος της γλιβενκλαμίδης και η Nateglinide(νατεγλινίδη) είναι παράγωγο του αμινοξέος της d-φαινυλαλανίνης. Τα δύο αυτά φάρμακα είναι κύριοι ρυθμιστές των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης με ισχυρή ικανότητα διέγερσης της έκκρισης ινσουλίνης και ισχυρές αντιυπεργλυκαιμικές ιδιότητες in vivo.



ΕΙΚΟΝΑ 2: Η χημική δομή των ινσουλινο- εκκριταγωγών φαρμάκων (μεγλιτινίδη,ρεπαγλινίδη,νατεγλινίδη) συγκριτικά με τη χημική δομή της γλιβενκλαμίδης

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕΓΛΙΤΙΝΙΔΗΣ

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΔΟΣΗ (mg)	ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ	ΗΜΙΠΕΡΙΟΔΟΣ ΖΩΗΣ (ΩΡΕΣ)
Ρεπαγλινίδη	0,5-4	ήπαρ-χολή	1
Νατεγλινίδη	60-180	ήπαρ- νεφροί	0,5-1,9

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Τα φάρμακα αυτά δρούν στους υποδοχείς των β- κυττάρων,διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης και συνδέονται με υποδοχέα διαφορετικό από εκείνο των σουλφονυλουριών, προκαλώντας την αναστολή της αντλίας ATP-K+ και την εκπόλωση της

κυτταρικής μεμβράνης των β- κυττάρων. Η ρεπαγλινίδη απορροφάται ταχύτατα και σε μία ώρα μετά τη λήψη της έχει τη μεγαλύτερη δράση, ενώ η βιοδιαθεσιμότητά της φθάνει το 65%. Η νατεγλινίδη εμφανίζει τη μεγαλύτερη δράση της 45 λεπτά μετά τη λήψη της, έχει γρήγορη απορρόφηση και η βιοδιαθεσιμότητά της φθάνει το 70%. Συγκριτικά βρέθηκε η νατεγλινίδη να συνδέεται ταχύτατα με την αντλία ATP-K+ σε σχέση με την ραπεγλινίδη και η αναστολή που προκαλεί στην αντλία ATP-K+ είναι πέντε φορές ταχύτερη από της ρεπαγλινίδης χωρίς να γνωρίζουμε μέχρι σήμερα την κλινική σημασία της δράσης αυτής.

Σε πρόσφατη μελέτη που ανακοινώθηκε στο 18ο συνέδριο της Διεθνούς Ομοσπονδίας για το Διαβήτη (IDF). βρέθηκε ότι η ρεπαγλινίδη ελάττωσε τη γλυκόζη αίματος σε δόσεις 1000 φορές χαμηλότερες από ότι η νατεγλινίδη. Ο δείκτης εκλεκτικότητας (SI),υπολογισμένος ως η μικρότερη αποτελεσματική δόση για καρδιαγγειακή δράση ήταν 100 φορές μεγαλύτερος για την ρεπαγλινίδη από τον δείκτη εκλεκτικότητας της νατεγλινίδης. Στη μελέτη αυτή αποδείχθηκε ακόμη η έντονη εκλεκτικότητα της ρεπαγλινίδης, όσον αφορά την αντιυπεργλυκαιμική της δράση, εύρημα που στηρίζει κλινικά δεδομένα που δείχνουν ότι η ρεπαγλινίδη δεν εμφανίζει καθόλου ανεπιθύμητες καρδιαγγειακές ενέργειες στη θεραπεία των ασθενών με διαβήτη τύπου 2.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Σπάνια προκαλούν υπογλυκαιμία, κυρίως όταν συγχορηγηθούν με άλλα φάρμακα.

Αντίδραση υπερευαισθησίας με συμπτώματα κνησμού, εξανθήματος ή κνίδωσης σπάνια παρατηρούνται. Η νατεγλινίδη δεν πρέπει να χορηγείται σε ηπατική δυσλειτουργία, σε κύηση και στον θηλασμό.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Απαραίτητη προϋπόθεση για τη λήψη και αυτών των φαρμάκων είναι η λειτουργία του β- κυττάρου. Η ρεπαγλινίδη χορηγείται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη. Σε μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών βρέθηκε να έχει αποτελεσματική δράση στην ελάττωση της HbA1c κατά 1-2% παρόμοια με της γλιβενκλαμίδης. Η νατεγλινίδη χορηγείται κυρίως σε συνδυασμό με την μετφορμίνη διότι ως μονοθεραπεία δεν μπορεί να ελαττώσει σημαντικά τα επίπεδα της HbA1c (0,6%).

Η ρεπαγλινίδη χορηγείται προγευματικά σε δόση 0,5 mg και αυξάνεται η δοσολογία της σταδιακά μέχρι 4 mg, τέσσερις φορές την ημέρα. Ο ασθενής έχει τη δυνατότητα να παραλείπει μία δόση του φαρμάκου όταν παραλείπει γεύμα. Η νατεγλινίδη χορηγείται από 6—180 mg σε τρεις δόσεις ημερησίως.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tarasov A, Dusonchet J & Ashcroft F (2004).Metabolic regulation of the pancreatic b- cell ATP-sensitive K+ channel: a pas de deux. Diabetes 53 (Suppl. 3), S113-S122.
2. Leahy, J. L., S. Bonner-Weir, and G.C. Weir. B-cell dysfunction induced by chronic hyperglycemia: current ideas on mechanism of impaired glucose- induced insulin secretion. Diabetes Care 15: 442-445, 1992.
3. Ashfield, R., Gribble, F. M., Ashcroft, S. J., and Ashcroft, F. M. (1999).Identification of the high-affinity tolbutamide site on the SUR1 subunit of the K ATP channel. Diabetes 48, 1341-1347.
4. Aguilar-Bryan, l., and Bryan, J. (1999) Molecular biology of adenosine triphosphate- sensitive potassium channels. Endocr. Rev. 20, 101-135.
5. Tian, Y.- M., Johnson, G., and Aschroft, S. J. H. (1998) Sulfonylureas enhance exocytosis from pancreatic beta-cells by a mechanism that does not involve direct activation of protein kinase C. Diabetes 47, 1722-1726.
6. Crunberger, G. (1993) Continuous versus intermittent sulfonylurea therapy in non –insulin –dependent diabetes mellitus. Drug Safety 9, 249-253.
7. Gaines K., Hamilton S., Boyd A.: Characterization of the sulfonylurea receptor on beta- cell membranes. J. Biol. Chem., 263:2589-92, 1998
8. Hu S, Wang S, Fanelli B, et al. Pancreatic beta- cell K(ATP) channel activity and membrane-binding studies with nateglinide: a comparison with sulfonylureas and repaglinide. J. Pharmacol Exp Ther 2000; 293: 444-52
9. Fuhlendorff J, Rorsman P, Kofod H et al. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. Diabetes 1998; 47: 345-51.
10. Bailey CJ. Potential new treatments for type 2 diabetes. Trends Pharm Sci 2000 ; 21:259-65