

Αντενδείξεις, ανεπιθύμητες ενέργειες και αλληλεπιδράσεις αντιδιαβητικών δισκίων

Φ. Ηλιάδης
Τ. Διδάγγελος
Δ. Καραμήτσος

Περίληψη

Τα τελευταία έτη, με την προσθήκη νέων εκκριταγωγών και ευαισθητοποιητών της ινσουλίνης, ο αριθμός των διαθέσιμων αντιδιαβητικών δισκίων έχει αυξηθεί σημαντικά¹. Καθώς μάλιστα η επίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2 συνεχώς αυξάνει, με αποτέλεσμα όλο και περισσότεροι ασθενείς να είναι αναγκασμένοι να λάβουν κάποιο από αυτά τα αντιδιαβητικά δισκία, είναι επιτακτική ανάγκη όλοι οι ιατροί να είναι ενήμεροι τόσο για τις αντενδείξεις, όσο και για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να προκύψουν από τη χρησιμοποίηση αυτών των φαρμάκων.

Εισαγωγή

Η επίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2 συνεχώς αυξάνει με αποτέλεσμα όλο και περισσότεροι ασθενείς να είναι αναγκασμένοι να λάβουν κάποιο από τα διαθέσιμα αντιδιαβητικά δισκία. Κατά συνέπεια, είναι επιτακτική ανάγκη όλοι οι ιατροί να είναι ενήμεροι τόσο για τις αντενδείξεις, όσο και για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να προκύψουν από τη χρησιμοποίηση αυτών των φαρμάκων.

Αντενδείξεις χορήγησης

Έχοντας ως βασική προτεραιότητα την ασφάλεια του ασθενούς, πριν από τη χορήγηση οποιουδήποτε αντιδιαβητικού δισκίου πρέπει οπωσδήποτε να πραγματοποιείται έλεγχος της νεφρικής, ηπατικής και καρδιακής λειτουργίας. Άρα είναι απαραίτητη η μέτρηση της ουρίας, της κρεατινίνης και των τρανσαμινασών του ορού. Επίσης σε ηλικιωμένα άτομα πρέπει να προσδιορίζεται ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης. Τέλος, σε ασθενείς που πρόκειται να λάβουν κυρίως θειαζολιδινεδιόνες και κατά δεύτερο λόγο μετφορμίνη, ιδίως σε συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας (Πίν. 3), είναι απαραίτητος ο υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος.

Α' Προπαιδευτική
Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ,
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,
Θεσσαλονίκη

Νεφρική ανεπάρκεια

Είναι γνωστό ότι η νεφρική ανεπάρκεια περιορίζει σε μεγάλο βαθμό τις θεραπευτικές μας επιλογές καθώς αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Μετφορμίνη

Επειδή η μετφορμίνη δεν μεταβολίζεται, αλλά αποβάλλεται αναλλοίωτη τόσο μέσω σωληναριακής έκκρισης, όσο και μέσω σπειραματικής διήθησης σε νεφρική ανεπάρκεια, συσσωρεύεται και αυξάνεται και ο κίνδυνος εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης. Κατά συνέπεια η χρησιμοποίησή της αντενδείκνυται σε $Cr \geq 1,5$ mg/dl στους άνδρες και $\geq 1,4$ mg/dl στις γυναίκες^{2,3}.

Σε ηλικιωμένους και σε παχύσαρκους ασθενείς η μυϊκή μάζα ενδέχεται να είναι ελαττωμένη με αποτέλεσμα η τιμή της κρεατινίνης να υποεκτιμά την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Σε αυτούς τους ασθενείς η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας είναι προτιμότερο να γίνεται με τη μέτρηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) και αν ο GFR είναι μικρότερος από 40 ml/min να μη χορηγείται μετφορμίνη³.

Σουλφονουλορίες

Αν και όλες οι σουλφονουλορίες έχουν ηπατικό μεταβολισμό, η χορήγησή τους σε νεφρική ανεπάρκεια είναι προβληματική. Τα φάρμακα αυτά μεταβολίζονται σε προϊόντα που εξακολουθούν να παρουσιάζουν μέτρια ή ασθενή υπογλυκαιμική δράση και τα οποία σε μεγάλο βαθμό αποβάλλονται από τους νεφρούς. Έτσι σε νεφρική ανεπάρκεια συσσωρεύονται προκαλώντας υπογλυκαιμίες⁴. Από τις σουλφονουλορίες που είναι σήμερα διαθέσιμες στην Ελλάδα εξαίρεση αποτελεί η γλικλαζίδη που μεταβολίζεται σε αδρανή προϊόντα και μπορεί να δοθεί με σχετική ασφάλεια σε ήπια και μέτρια νεφρική ανεπάρκεια⁵. Ωστόσο θεωρείται φρόνιμο να διακόπτεται η χορήγηση σουλφονουλοριών σε τιμές κρεατινίνης >2 mg/dl⁶.

Γλινίδες

Τα μη σουλφονουλορικά εκκριταγωγά, έχοντας ηπατικό μεταβολισμό και υπογλυκαιμική δράση μικρότερης διάρκειας σε σχέση με τις σουλφονουλορίες, χορηγούνται με μεγαλύτερη ασφάλεια σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία. Ιδιαίτερα η ρεπαγλινίδη, που μεταβολίζεται σε αδρανή προϊόντα που στη συντριπτική τους πλειοψηφία αποβάλλονται με τη χολή, θεωρείται το πιο ασφαλές εκκριταγωγό σε ήπια και μέτρια νεφρική ανεπάρκεια^{7,8}.

Θειαζολιδινεδιόνες

Τα φάρμακα αυτά έχοντας ηπατικό μεταβολι-

σμό μπορεί να δοθούν με ασφάλεια σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία. Ωστόσο δεν θα πρέπει να ξεχνάμε ότι σε νεφρική ανεπάρκεια με $Cr >2$ mg/dl αυξάνεται η πιθανότητα συνύπαρξης καρδιακής ανεπάρκειας, γεγονός που καθιστά επισημική τη χορήγηση αυτών των φαρμάκων^{9,10}.

Αναστολείς α-γλυκοσιδασών

Η ακαρβόζη μεταβολίζεται σχεδόν αποκλειστικά από εντερικά βακτηρίδια του γαστρεντερικού σωλήνα. Το 34% περίπου των παραγόμενων μεταβολιτών απορροφάται από τον εντερικό αυλό και στη συνέχεια αποβάλλεται από τα νεφρά. Έτσι σε νεφρική ανεπάρκεια με $Cr >2$ mg/dl η χορήγηση α-γλυκοσιδασών δεν συστήνεται⁶.

Συνοψίζοντας μπορούμε να πούμε ότι μετφορμίνη αντενδείκνυται σε νεφρική ανεπάρκεια, ενώ και τα υπόλοιπα αντιδιαβητικά δισκία καλό είναι να μην χορηγούνται σε τιμές κρεατινίνης >2 mg/dl.

Ηπατική ανεπάρκεια

Αποτελεί φραγμό για τη χορήγηση των αντιδιαβητικών δισκίων που στο σύνολό τους, πλην της μετφορμίνης και της ακαρβόζης, έχουν ηπατικό μεταβολισμό. Έτσι σε χορήγηση θειαζολιδινεδιόνων αυξάνεται ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας (αφορά κυρίως τον παλαιότερο εκπρόσωπο της κατηγορίας, την αποσυρθείσα τρογλιταζόνη), σε χορήγηση εκκριταγωγών αυξάνεται ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας¹¹ και σε χορήγηση μετφορμίνης αυξάνεται ο κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης λόγω διαταραχής του ηπατικού μεταβολισμού του γαλακτικού οξέος³. Τέλος η ακαρβόζη, ιδίως όταν χορηγηθεί σε μεγάλη δόση, μπορεί να προκαλέσει αύξηση των ηπατικών ενζύμων^{12,13}. Κατά συνέπεια σε ηπατική ανεπάρκεια οι θειαζολιδινεδιόνες αντενδείκνυνται, οι σουλφονουλορίες, η μετφορμίνη και η ακαρβόζη καλό είναι να αποφεύγονται, ενώ οι γλινίδες μπορεί να χορηγηθούν με προσοχή μόνο σε ήπια ηπατική ανεπάρκεια.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Δυστυχώς πολλές φορές κατά την έναρξη της θεραπείας με κάποιο αντιδιαβητικό δισκίο η ύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας είτε υποεκτιμάται είτε δεν λαμβάνεται καθόλου υπόψη, παραβλέποντας το γεγονός ότι το 20% περίπου των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 έχει καρδιακή ανεπάρκεια⁹.

Θειαζολιδινεδιόνες

Η χορήγηση αυτών των φαρμάκων αντενδείκνυται σε καρδιακή ανεπάρκεια οποιουδήποτε σταδίου κατά NYHA, διότι προκαλούν κατακράτηση υγρών¹⁰ με σύγχρονη αύξηση της διαπερατότητας της πνευμονικής μικροκυκλοφορίας¹⁴ οδηγώντας σε επιβάρυνση της καρδιακής λειτουργίας. Στη μελέτη PROactive¹⁵, παρόλο που είχαν αποκλεισθεί οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια II, III και IV σταδίου κατά NYHA, στην ομάδα της πιο γλιταζόνης παρουσιάστηκαν 115 περισσότερα επεισόδια καρδιακής ανεπάρκειας (11%) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (8%).

Μετροφομίνη

Η χορήγηση μετροφομίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένη ιστική οξυγόνωση αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης και γι' αυτό τον λόγο αντενδείκνυται. Ωστόσο φαίνεται ότι μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια σε καλώς ρυθμιζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια I και II σταδίου κατά NYHA^{3,16}.

Σουλφονουλουρίες – Γλινίδες

Σε καρδιακή ανεπάρκεια, τα εκκριταγωγά χορηγούνται χωρίς περιορισμό.

Κύηση – Γαλουχία

Γενικά η χορήγηση αντιδιαβητικών δισκίων δεν συνιστάται. Αν και στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν πολυάριθμες αναφορές για επιτυχή έκβαση κύσεων με χορήγηση γλιβενκλαμίδης (περισσότερες από 1260 αναφορές) και λιγότερες με χορήγηση μετροφομίνης, η ασφάλεια αυτών των φαρμάκων, ιδίως κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, δεν έχει τεκμηριωθεί εξαιτίας της αδυναμίας διενέργειας καλά σχεδιασμένων μελετών σε έγκυες γυναίκες. Συμπερασματικά, οι θειαζολιδινεδιόνες, οι γλινίδες και οι αναστολείς των α-γλυκοσιδασών αντενδείκνυται, ενώ η μετροφομίνη και από τις σουλφονουλουρίες μόνο η γλιβενκλαμίδα χαρακτηρίζονται ως φάρμακα κλάσης Β (Κλάση Β: δεν έχουν δυσμενή επίδραση στο έμβρυο σε μελέτες με πειραματόζωα αλλά δεν υπάρχουν μελέτες σε έγκυες γυναίκες ή έχουν δυσμενή επίδραση στο έμβρυο σε μελέτες με πειραματόζωα αλλά όχι σε μελέτες με έγκυες γυναίκες)¹⁷.

Νοσηλεύομενοι ασθενείς

Η χορήγηση των αντιδιαβητικών δισκίων σε

νοσηλεύομενους ασθενείς συχνά είναι προβληματική.

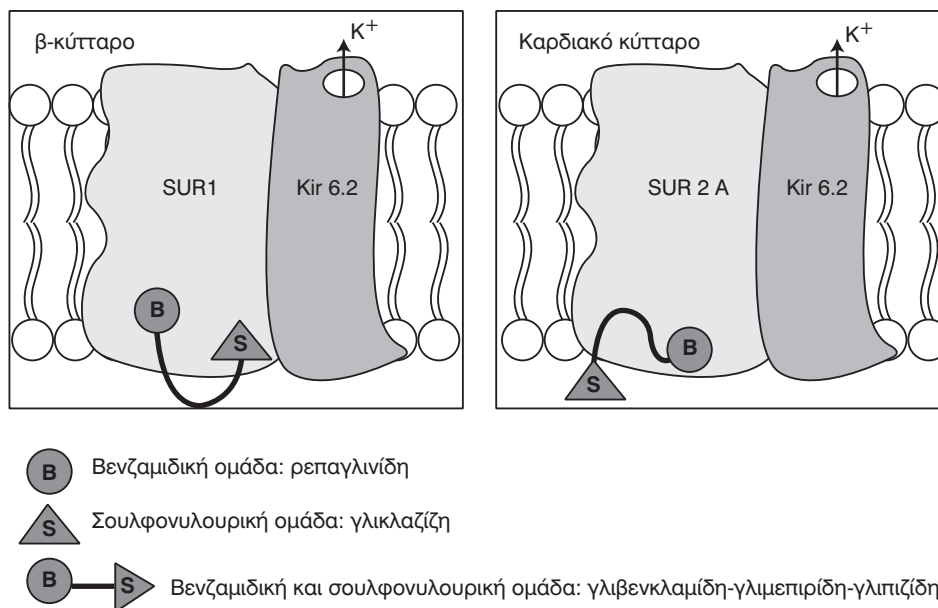
Σουλφονουλουρίες – Γλινίδες

Η χορήγηση εκκριταγωγών συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παρατεταμένης υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με μειωμένη πρόσληψη θερμίδων. Τα φάρμακα αυτά δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που δεν σιτίζονται ή λαμβάνουν εντερική ή παρεντερική διατροφή¹⁸.

Σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις ή νοσήσεις, όπως, π.χ., εγκαύματα, παγκρεατίτιδα, εμφράγματα μυοκαρδίου, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, έχει φανεί ότι ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος βελτιώνει σημαντικά την έκβασή τους¹⁹. Επιπλέον, πολλοί από αυτούς τους ασθενείς παρουσιάζουν σε άλλοτε άλλο βαθμό διαταραχές της νεφρικής, της ηπατικής ή και της καρδιακής λειτουργίας. Οι σουλφονουλουρίες, μην επιτρέποντας γρήγορες αναπροσαρμογές της δόσης τους δεν παρέχουν την κατάλληλη ευελιξία στην επαρκή ρύθμιση των νοσηλεύομενων σακχαροδιαβητικών ασθενών, που στη συντριπτική τους πλειοψηφία παρουσιάζουν αυξημένες μεταβολικές ανάγκες²⁰. Επίσης πολλοί από τους νοσηλεύομενους ασθενείς παρουσιάζουν μία ή περισσότερες αντενδείξεις για τη χορήγησή τους. Σε αυτές τις περιπτώσεις τα αντιδιαβητικά δισκία πρέπει να διακόπτονται και να αρχίζει ινσουλινοθεραπεία.

Ιδιαίτερη αναφορά έχει γίνει τα τελευταία χρόνια για την υποτιθέμενη επιβλαβή επίδραση των σουλφονουλουριών σε ασθενείς με καρδιακή ή εγκεφαλική ισχαιμία. Είναι γνωστό ότι διάλυοι K_{ATP} υπάρχουν και σε άλλους ιστούς εκτός των β-κυττάρων του παγκρέατος¹⁹. Στα καρδιακά κύτταρα οι διάλυοι έχουν τις ίδιες εσωτερικές υπομονάδες Kir-6.2, αλλά διαφορετικές SUR υπομονάδες που ονομάζονται SUR-2A, ενώ στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων υπάρχουν οι SUR-2B (Σχ. 1)²⁰.

Μετά από μυοκαρδιακή ισχαιμία μικρής διάρκειας, παρατηρείται διάνοιξη αυτών των διαλυών με αποτέλεσμα αυξημένη έξοδο K^+ και μειωμένη είσοδο Ca^{2+} μέσα στα μυοκαρδιακά κύτταρα που οδηγεί σε μειωμένη διάρκεια του δυναμικού δράσης, μείωση της συσταλτικότητας, μειωμένη κατανάλωση ενέργειας από το μυοκάρδιο και αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων αγγείων. Έτσι το μυοκάρδιο μεταπίπτοντας σε κατάσταση μειωμένης λειτουργικότητας μειώνει τις μεταβολικές του ανάγκες και καθίσταται ανθεκτικότερο στις επιδράσεις μιας επερχόμενης σοβαρότερης ισχαι-



Σχ. 1. Η SUR1 περιέχει 2 θέσεις σύνδεσης: μία για την ομάδα των σουλφονουλικών και μία για τη βενζαμιδική ομάδα. Η SUR2A περιέχει μία μόνο θέση σύνδεσης για τη βενζαμιδική ομάδα.

μίας. Το φαινόμενο αυτό, που ονομάζεται ισχαιμικό “preconditioning”, μπορεί να αποτρέψει την εκτεταμένη νέκρωση μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου²¹. Τα εκκριταγωγά που περιέχουν βενζαμιδική ομάδα (γλιβενκλαμίδη, γλιπιζίδη, γλιμεπιρίδη, ρεπαγλινίδη) και κυρίως η γλιβενκλαμίδη, επειδή συνδέονται τόσο με τις SUR-1, όσο και με τις SUR-2A και SUR-2B υπομονάδες προκαλώντας κλείσιμο των K_{ATP} διαύλων των καρδιακών κυττάρων, θεωρήθηκαν υπεύθυνες για την κατάργηση του ισχαιμικού “preconditioning”²².

Πράγματι είναι γεγονός ότι σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις τα εκκριταγωγά αυτής της ομάδας και κυρίως η γλιβενκλαμίδη μπορεί να προκαλέσουν σύσπαση των λείων μυϊκών ινών τόσο της καρδιάς, όσο και των αγγείων, αλλά θεωρείται απίθανο το γεγονός αυτό να έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία όταν τα φάρμακα αυτά χορηγούνται σε θεραπευτικές δόσεις. Διάφορες κλινικές μελέτες που έχουν γίνει με τη γλιβενκλαμίδη έχουν δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα^{23,24} και το θέμα αυτό εξακολουθεί να αποτελεί σημείο αντιπαράθεσης¹. Ωστόσο θεωρείται φρόνιμο να αποφεύγεται η χορήγηση αυτών των εκκριταγωγών και κυρίως της γλιβενκλαμίδης σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο.

Μετφορμίνη

Πολλοί νοσηλεύόμενοι ασθενείς παρουσιάζουν τουλάχιστον μία αντένδειξη χορήγησης της

μετφορμίνης, όπως νεφρική ανεπάρκεια, αναπνευστική ανεπάρκεια, καρδιακή ανεπάρκεια, σήψη και γενικά νοσήματα που οδηγούν σε μειωμένη ιστική αιμάτωση και οξυγόνωση¹⁸. Σε μία σχετικά πρόσφατη μελέτη βρέθηκε ότι το 27% των ασθενών που λαμβάνουν μετφορμίνη και νοσηλεύονται για οποιαδήποτε αιτία παρουσιάζει τουλάχιστον μία αντένδειξη χορήγησης του φαρμάκου, χωρίς μάλιστα να συνηγορείται η ύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας. Αν και η χρησιμοποίηση της μετφορμίνης σε αυτές τις περιπτώσεις αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης, περίπου το 40% αυτών των ασθενών συνεχίζει την προϋπάρχουσα αγωγή του παρά την ύπαρξη αντενδείξεων²⁵.

Κατά συνέπεια κρίνεται φρόνιμο η χορήγηση της μετφορμίνης να διακόπτεται στους περισσότερους νοσηλευόμενους ασθενείς. Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ναυτία, διάρροια και ανορεξία που μπορεί να εμφανισθούν από τη χορήγηση της μετφορμίνης δημιουργούν επιπρόσθετα προβλήματα σε οξεία νόσο¹⁸.

Θειαζολιδινεδιόνες

Επειδή προκαλούν κατακράτηση υγρών και πιθανώς αυξάνουν τη διαπερατότητα της πνευμονικής μικροκυκλοφορίας, ενέχουν κίνδυνο για ασθενείς που νοσηλεύονται με αιμοδυναμικές διαταραχές και ειδικά με καρδιακή ανεπάρκεια ή οξύ στεφανιαίο επεισόδιο¹⁸. Ωστόσο παραβλέποντας το

παραπάνω γεγονός, περίπου το 16% των ασθενών που νοσηλεύονται με ΣΔ τύπου 2 και καρδιακή ανεπάρκεια λαμβάνει κατά την έξοδο του από το νοσοκομείο κάποιο από τα φάρμακα αυτά²⁶.

Επίσης τα φάρμακα αυτά δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν εντός νοσοκομείου για την επίτευξη του γλυκαιμικού ελέγχου λόγω της εξαιρετικά βραδείας έναρξης δράσης τους¹⁸.

Συμπερασματικά, όλες οι κατηγορίες των αντιδιαβητικών δισκίων παρουσιάζουν σημαντικούς περιορισμούς σχετικά με τη χορήγησή τους σε νοσηλευόμενους ασθενείς, οι περισσότεροι εκ των οποίων θα πρέπει να λάβουν προσωρινά ινσουλίνη για τη διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου.

Ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση

Τα εκκριταγωγά πρέπει να διακόπτονται το βράδυ πριν από εγχείρηση ή να μην χορηγούνται την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης. Μετεγχειρητικά επαναχορηγούνται μόνο όταν ο ασθενής είναι σε θέση να σιτισθεί από το στόμα και δεν παρουσιάζει μετεγχειρητικές επιπλοκές^{27,28}.

Η μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται το βράδυ πριν από εγχείρηση ή να μην χορηγείται την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης. Μετεγχειρητικά επαναχορηγείται 2 ημέρες μετά την επέμβαση και μόνο εφόσον ο ασθενής δεν παρουσιάζει μετεγχειρητικές επιπλοκές ή νεφρική ανεπάρκεια^{27,28}.

Άλλες αντενδείξεις χορήγησης της μετφορμίνης

Η χρόνια κατάχρηση οινοπνεύματος, η σήψη ή οποιαδήποτε οξεία νόσος που συνοδεύεται από μειωμένη ιστική αιμάτωση, η αναπνευστική ανεπάρκεια με συνοδό υποξυγοναιμία και η ενδοφλέβια χορήγηση σκιαστικού αποτελούν αντενδείξεις χορήγησης της μετφορμίνης γιατί αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης. Σε ασθενείς που πρόκειται να λάβουν σκιαστικό ενδοφλέβια η μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται την ημέρα χορήγησης του σκιαστικού και να επαναχορηγείται μετά από 48 ώρες και μόνο εφόσον η νεφρική λειτουργία διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα³.

Άλλες αντενδείξεις χορήγησης των θειαζολιδινεδιονών

Ως συνέπεια της ενίσχυσης της δράσης της ινσουλίνης, η θεραπεία με θειαζολιδινεδιόνες σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών μπο-

ρεί να επιφέρει επανάληψη της ωορρηξίας²⁹. Κατά συνέπεια υπάρχει πιθανότητα ενδεχόμενης εγκυμοσύνης. Οι ασθενείς αυτές θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά και, αν επιθυμούν εγκυμοσύνη, η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται.

Η ινσουλινοθεραπεία δεν αποτελεί πλέον αντένδειξη για τη χορήγηση των θειαζολιδινεδιονών. Η συγχορήγηση όμως απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή καθώς πολυάριθμες μελέτες δείχνουν ότι υπερδιπλασιάζει το ποσοστό εμφάνισης οιδημάτων (>15%) ως απόρροια της ακόμα μεγαλύτερης κατακράτησης υγρών³⁰. Μάλιστα στη μελέτη PRO active, όπου το 36% των ασθενών ελάμβανε ταυτόχρονα και ινσουλίνη, το ποσοστό εμφάνισης των οιδημάτων στην ομάδα της πιογλιταζόνης έφτασε στο 32%¹⁵.

Άλλες αντενδείξεις χορήγησης των αναστολέων της α-γλυκοσιδάσης

Η ακαρβόζη αντενδείκνυται σε φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, σε μερική ή ύποπτη εντερική απόφραξη και γενικώς σε καταστάσεις που ενδέχεται να επιδεινωθούν από τον σχηματισμό αερίων στο έντερο (π.χ., κήλες), όπως και σε σύνδρομο δυσαπορρόφησης¹.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σουλφονουλορίες – Γλινίδες

Υπογλυκαιμία

Αποτελεί τη σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια των εκκριταγωγών, γι' αυτό όλοι οι ιατροί θα πρέπει να είναι ευαίσθητοποιημένοι σχετικά με τους παράγοντες που προδιαθέτουν στην εμφάνιση αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας (Πίν. 1)³¹.

Από τα εκκριταγωγά που είναι σήμερα διαθέσιμα στην Ελλάδα, η γλιβενκλαμίδα προκαλεί τα περισσότερα, σοβαρότερα και μεγαλύτερης διάρκειας υπογλυκαιμικά επεισόδια³² και η νατεγλινίδη τα λιγότερα³³. Επίσης φαίνεται ότι η γλικλαζίδη προκαλεί λιγότερες υπογλυκαιμίες σε σχέση με τη γλιμεπιρίδη³⁴ και η ρεπαγλινίδη λιγότερες υπογλυκαιμίες σε σχέση με τη γλικλαζίδη. Για την αποφυγή των υπογλυκαιμιών από τη χορήγηση των εκκριταγωγών θα πρέπει να γίνεται έγκαιρη αναγνώριση όλων των προδιαθεσικών παραγόντων, ενημέρωση των ασθενών για αυτούς τους παράγοντες, έναρξη θεραπείας με μικρές δόσεις και σταδιακή τιτλοποίηση της δόσης με μεσοδιαστήματα 1 έως 2 ή και περισσότερων εβδομάδων³⁵.

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2

- Προχωρημένη ηλικία
- Νεφρική-ηπατική ανεπάρκεια
- Μειωμένη πρόσληψη τροφής
- Λήψη αλκοόλ
- Γαστρεντερικές διαταραχές κυρίως κινητικότητας
- Διαμονή σε ιδρύματα, άνοια
- Ανεπαρκής παρακολούθηση σακχάρου
- Ανεπαρκής εκπαίδευση ασθενών
- Κατά την έναρξη θεραπείας με εκκριταγωγά
- Καρδιαγγειακή νοσηρότητα - προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο
- Πολυφαρμακία
- Αυξημένη σωματική δραστηριότητα, άσκηση

Αύξηση σωματικού βάρους

Βάσει πολυάριθμων μελετών η αύξηση του βάρους από τη χορήγηση των εκκριταγωγών κυμαίνεται από 1-4 Kg. Μέσα σε 6 μήνες περίπου από την έναρξη της θεραπείας το σωματικό βάρος φαίνεται ότι σταθεροποιείται. Η αιτιολογία αυτής της αύξησης είναι γενικά αδιευκρίνιστη. Ενοχοποιούνται η αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης και η μείωση της απώλειας υδατανθράκων από τα ούρα με τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου³⁶.

Καταστολή ισχαιμικού preconditioning

Ήδη έχει αναφερθεί η επίδραση των εκκριταγωγών στην καταστολή του ισχαιμικού preconditioning.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες εκκριταγωγών

Παρουσιάζονταν κυρίως από τη χορήγηση

των παλαιότερων 1^{ης} γενεάς σουλφονουλουριών, ενώ είναι ιδιαίτερα σπάνιες με τα νέα εκκριταγωγά. Αυτές περιλαμβάνουν δερματικές αντιδράσεις, αιματολογικές, γαστρεντερικές (δυσπεψία, ναυτία, έμετοι) και ηπατικές διαταραχές (τρανσαμινασαιμία, χολόσταση).

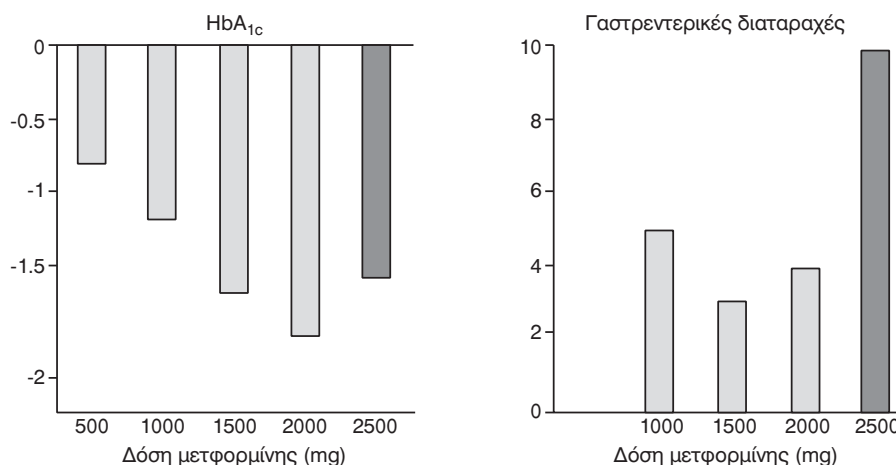
Μετφορμίνη

Γαστρεντερικές διαταραχές

Οι γαστρεντερικές διαταραχές αποτελούν τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της μετφορμίνης. Περίπου 20% των ασθενών εμφανίζει κοιλιακό άλγος, ναυτία, ανορεξία, διάρροια και μεταλλική γεύση². Ενώ τα συμπτώματα είναι εντονότερα κατά την έναρξη της αγωγής, υφίστανται με τη συνέχιση του φαρμάκου, με αποτέλεσμα τελικά μόνο το 5% των ασθενών να διακόπτει την αγωγή². Καθώς η εμφάνιση των γαστρεντερικών διαταραχών είναι δόσοεξαρτώμενη, είναι προτιμότερο η έναρξη της θεραπείας ν' αρχίζει με μικρή δόση μαζί ή μετά τα γεύματα και να ακολουθεί σταδιακή τιτλοποίηση της δόσης με μεσοδιαστήματα 2 ή και περισσότερων εβδομάδων. Επίσης η αύξηση της δόσης πάνω από τα 1700-2000 mg όχι μόνο δεν βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο αλλά αντίθετα υπερδιπλασιάζει την εμφάνιση των γαστρεντερικών διαταραχών (Σχ. 2)³⁷.

Γαλακτική οξέωση

Αναμφισβήτητα η γαλακτική οξέωση αποτελεί τη σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της μετφορμίνης, με θνητότητα που φθάνει στο 30%³⁸. Πράγματι η μετφορμίνη αυξάνει ελαφρώς τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος (1,86 έναντι 1,58



Σχ. 2. Συσχέτιση δόσης μετφορμίνης με HbA_{1c} και γαστρεντερικές διαταραχές.

Πίνακας 2. Παράγοντες κινδύνου έλλειψης B12 από χορήγηση μετρορμίνης.

Παράγοντες κινδύνου	OR (95% CI)	P Value
Ηλικία (ανά 10 έτη αύξηση)	1,36 (1,08-1,69)	0,01
Φυτοφάγοι	16,2 (1,69-154,00)	0,02
Ανταγωνιστές H ₂ υποδοχέων-PPIs	1,13 (0,58-2,17)	0,72
Δόση (ανά 1 g αύξηση)	2,88 (2,15-3,87)	<0,001
Χορήγηση μετρορμίνης > 3 έτη	1,99 (1,30-3,05)	0,001

mmol/L). Ωστόσο η αύξηση αυτή δεν είναι ικανή από μόνη της να οδηγήσει σε γαλακτική οξέωση (γαλακτικό οξύ >5 mmol/L)³⁹. Αυτός είναι ο λόγος που η ανεπιθύμητη αυτή ενέργεια είναι εξαιρετικά σπάνια (3 περιπτώσεις ανά 100.000 έτη θεραπείας) και εμφανίζεται μόνο όταν η μετρορμίνη χορηγείται σε ασθενείς που παρουσιάζουν ήδη κάποια αντένδειξη χορήγησής της³.

Ελάττωση βιταμίνης B12

Το 30% των ασθενών που λαμβάνουν μετρορμίνη παρουσιάζει μείωση των επιπέδων της βιταμίνης B12⁴⁰. Η αιτιολογία αυτής της μείωσης είναι αδιευκρίνιστη και ίσως να οφείλεται σε μειωμένη απορρόφηση της βιταμίνης^{41,42}. Σε μία πρόσφατη μελέτη φάνηκε ότι η ελάττωση της B12 είναι ανάλογη της δόσης και του χρονικού διαστήματος που λαμβάνεται η μετρορμίνη, ενώ σε μεγαλύτερο κίνδυνο βρίσκονται οι φυτοφάγοι ασθενείς (Πίν. 2)⁴³. Ωστόσο, όπως προκύπτει από τις ελάχιστες μεμονωμένες περιπτώσεις που αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία, η εμφάνιση μεγαλοβλαστικής αναιμίας είναι εξαιρετικά σπάνια². Παρ' όλα αυτά πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση της μετρορμίνης σε ασθενείς με ήδη εγκατεστημένη μεγαλοβλαστική αναιμία.

Αναστολείς α-γλυκοσιδασών

Γαστρεντερικές διαταραχές

Περίπου το 50% των ασθενών που λαμβάνουν ακαρβόζη παρουσιάζει μετεωρισμό, δύσσομα αέρια και σπανιότερα διάρροιες, κοιλιακό άλγος⁴⁴. Έχει περιγραφεί ακόμα και εικόνα ειλεού⁴⁵. Γι' αυτό η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται με μικρές δόσεις φαρμάκου και να ακολουθεί σταδιακή τιτλοποίηση της δόσης σε διάστημα εβδομάδων.

Θειαζολιδινεδιόνες

Αύξηση σωματικού βάρους

Οι θειαζολιδινεδιόνες, όπως και τα εκκριτα-

γωγά, προκαλούν αύξηση του σωματικού βάρους κατά 1-4 Kg, με τη διαφορά ότι απαιτείται μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, ενός και πλέον ετών, για τη σταθεροποίηση του βάρους³⁶. Η αύξηση αυτή είναι απόρροια τόσο κατακράτησης υγρών, όσο και αύξησης του υποδόριου λίπους λόγω διέγερσης της διαφοροποίησης των προλιποκυττάρων κυρίως του υποδόριου λίπους σε λιποκύτταρα⁴⁰. Μάλιστα στη μελέτη ADOPT, η ροσιγλιταζόνη προκάλεσε τριπλάσια αύξηση βάρους σε σχέση με τη γλιβενκλαμίδα (4,8 έναντι 1,6 Kg)⁴⁶.

Οιδήματα

Η συχνότητα εμφάνισης οιδημάτων στη μελέτη ADOPT ήταν 14%⁴⁶ και στη μελέτη PROactive 32%¹⁵. Η διαφορά αυτή οφείλεται στο γεγονός ότι στη μελέτη PROactive το 36% των ασθενών ελάμβανε ταυτόχρονα και ινσουλίνη. Για την εμφάνιση των οιδημάτων ενοχοποιούνται διάφοροι παράγοντες όπως αυξημένη κατακράτηση υγρών, αγγειοδιαστολή ως επακόλουθο της βελτιωμένης ινσουλινοευαισθησίας, αυξημένη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος, αυξημένη ενδοθηλιακή διαπερατότητα, συνέπεια της αυξημένης έκφρασης του γονιδίου του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα, και ίσως διαταραγμένη μεταφορά ιόντων στον διάμεσο χώρο¹⁰. Πρόσφατα διαπιστώθηκε, τόσο in vitro όσο και σε πειραματόζωα, ότι οι PPARγ αγωνιστές αυξάνουν την απορρόφηση του νατρίου από τον άπω νεφρώνα διεγείροντας την έκφραση και μετατόπιση του επιθηλιακού διαύλου νατρίου του αθροιστικού σωληναρίου (Ena Ca)⁴⁷. Συγχορήγηση φαρμάκων που προκαλούν κατακράτηση υγρών, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη διευκολύνουν την εμφάνιση οιδημάτων.

Χαρακτηριστικά, τα οιδήματα από θειαζολιδινεδιόνες είναι ανθεκτικά στη χορήγηση διουρητικών της αγκύλης του Henle (φουροσεμίδα). Η μείωση της δόσης ή η διακοπή των θειαζολιδινεδιόνων, λόγω της παρατεταμένης δράσης αυτών των φαρμάκων, πολλές φορές δεν αρκεί, γιατί καθυστερεί να επιφέρει το επιθυμητό αποτέλεσμα

(τουλάχιστον για μία εβδομάδα), κάτι που είναι πολύ σημαντικό σε περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται γρήγορη μείωση του εξωκυττάρου όγκου. Φαίνεται ότι καλύτερες επιλογές αποτελούν κυρίως οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης (σπιρονολακτόνη 50 mg ημερησίως) αλλά και τα θειαζιδικά διουρητικά κατά δεύτερο λόγο (υδροχλωροθειαζίδη 25 mg ημερησίως) που αναστέλλουν τη λειτουργία των διαύλων νατρίου του αθροιστικού σωληναρίου⁴⁸.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Όλες οι μεγάλες μελέτες των τελευταίων ετών που αφορούν τις θειαζολιδινεδιόνες^{15,46,49} δείχνουν ότι στις ομάδες των ασθενών που έλαβαν τα συγκεκριμένα φάρμακα το ποσοστό εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας ήταν αυξημένο. Ωστόσο από καμία μελέτη δεν προκύπτει ότι οι θειαζολιδινεδιόνες προκαλούν καρδιακή ανεπάρκεια. Φαίνεται όμως ότι τα φάρμακα αυτά, προκαλώντας κατακράτηση υγρών¹⁰ αλλά και αυξάνοντας ίσως τη διαπερατότητα της πνευμονικής μικροκυκλοφορίας¹⁴, αναδεικνύουν προϋπάρχουσα καρδιακή δυσλειτουργία. Λαμβάνοντας υπόψη ότι το 20% περίπου των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έχει καρδιακή ανεπάρκεια⁹, η χορήγηση αυτών των φαρμάκων δεν πρέπει να είναι αλόγιστη, ιδίως όταν συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου υπαρξής καρδιακής δυσλειτουργίας (Πίν. 3)¹⁰.

Αύξηση ηπατικών ενζύμων

Η ηπατοτοξικότητα δεν φαίνεται να αποτελεί πρόβλημα ούτε για τη ροζιγλιταζόνη ούτε για την πιογλιταζόνη τουλάχιστον μέχρι σήμερα⁴⁰. Υπάρχουν μάλιστα αναφορές για ευνοϊκή επίδραση αυτών των φαρμάκων στο μη αλκοολικό λιπώδες ήπαρ⁵⁰. Ωστόσο, κυρίως υπό το φως της απόσυρ-

σης της τρογλιταζόνης λόγω ηπατοτοξικότητας, τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να ελέγχονται σε όλους τους ασθενείς τόσο πριν από την έναρξη, όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η συχνότητα επανελέγχου των ηπατικών ενζύμων καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό. Αν η SGPT βρεθεί 2,5 φορές μεγαλύτερη της φυσιολογικής τιμής, η χορήγηση του φαρμάκου διακόπτεται.

Αναιμία

Λόγω κατακράτησης υγρών και αύξησης του όγκου του πλάσματος^{10,51} μπορεί να παρατηρηθεί, ήπια συνήθως, μείωση του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης (περίπου 3% και 1 g/dl αντίστοιχα). Επιπρόσθετα, υπάρχουν πρόσφατες αναφορές για κατασταλτική επίδραση των θειαζολιδινεδιόνων πάνω στον μυελό των οστών⁵² όταν χορηγηθούν σε υψηλές δόσεις. Επειδή η μείωση της Hb, αν και συνήθως ήπια, μερικές φορές μπορεί να είναι >1 g/dl, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ιδίως σε άτομα με οριακές τιμές Hb ή αναιμία. Έτσι, θεωρείται σκόπιμο να ελέγχεται το αιματολογικό προφίλ πριν την έναρξη της θεραπείας.

Οίδημα ωχράς κηλίδας

Μία σχετικά πρόσφατα ανακαλυφθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια, της οποίας η ακριβής συχνότητα δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί, είναι το οίδημα της ωχράς κηλίδας. Εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς που ήδη έχουν εμφανίσει σημεία κατακράτησης υγρών από τη χορήγηση των θειαζολιδινεδιόνων. Σε μία πρόσφατη μελέτη η συχνότητα εμφάνισης κυμαινόταν από 2,4% έως 3,6% και μάλιστα το 60% αυτών των ασθενών παρουσίαζε διάχυτο οίδημα με επιδείνωση της οπτικής οξύτητας⁵³. Κατά συνέπεια κρίνεται σκόπιμο πριν από την έναρξη της αγωγής όλοι οι ασθενείς να βυθοσκοπούνται για την πιθανότητα υπαρξής οιδήματος ωχράς. Επίσης κατά τη διάρκεια της αγωγής, εφόσον παρατηρηθούν διαταραχές οπτικής οξύτητας, θα πρέπει άμεσα να γίνεται επαναληπτικός βυθοσκοπικός έλεγχος.

Αυξημένη επίπτωση καταγμάτων σε γυναίκες

Στη μελέτη ADOPT⁴⁶ οι γυναίκες ασθενείς που έλαβαν αγωγή με ροζιγλιταζόνη εμφάνισαν σημαντικά περισσότερα κατάγματα στους άκρους πόδες, στις άκρες χείρες και στα άνω άκρα, σε σχέση με τις γυναίκες ασθενείς που έλαβαν είτε μετροπι-

Πίνακας 3. Παράγοντες κινδύνου καρδιακής ανεπάρκειας σε χορήγηση TZDs.

Ιστορικό ΚΑ
Ισχαμική καρδιοπάθεια
Υπέρταση
Υπερτροφία αριστερής κοιλίας
Αορτική ή μιτροειδική βαλβιδική νόσος
Προχωρημένη ηλικία (>70 ετών)
Μεγάλη διάρκεια διαβήτη (>10 έτη)
Προϋπάρχον οίδημα ή χορήγηση διουρητικών
Εμφάνιση οιδήματος ή αύξηση του βάρους από θειαζολιδινεδιόνες
Συγχορήγηση ινσουλίνης
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη > 2 mg/dl)

νη είτε γλιβενκλαμίδη. Η παρατηρηθείσα επίπτωση καταγμάτων για τους άνδρες ήταν παρόμοια και στις τρεις θεραπευτικές ομάδες. Οι θέσεις κατάγματος ήταν διαφορετικές από εκείνες που σχετίζονται με τη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση (ισχίο ή σπονδυλική στήλη). Ο μηχανισμός της παρατηρούμενης αύξησης των καταγμάτων δεν έχει εξεκριβωθεί και η περαιτέρω εκτίμηση των παραπάνω παρατηρήσεων βρίσκεται υπό εξέλιξη. Ωστόσο καλό είναι ο κίνδυνος κατάγματος να λαμβάνεται υπόψη σε γυναίκες που θεραπεύονται ή να εξετάζεται το ενδεχόμενο έναρξης θεραπείας με ροζιγλιταζόνη, δίνοντας προσοχή στην αξιολόγηση και στη διατήρηση της υγείας των οστών.

Μεταβολές κυτταρικής διαίρεσης και διαφοροποίησης

Σε ένα μοντέλο πειραματοζώων με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση (FAP), η θεραπεία με θειαζολιδινεδιόνες προκάλεσε αύξηση της έκτασης του καρκίνου του παχέος εντέρου. Η αιτιολογική συσχέτιση του ευρήματος αυτού δεν έχει εξεκριβωθεί. Καθώς όμως τα φάρμακα αυτά δρουν πάνω στο γονιδίωμα μεταβάλλοντας τη μεταγραφή κάποιων γονιδίων και προκαλώντας ανάλογες μεταβολές στην κυτταρική διαίρεση και διαφοροποίηση, ίσως είναι φρόνιμο να αποφεύγονται τουλάχιστον σε ασθενείς με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση¹.

Επίδραση της ροζιγλιταζόνης στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα

Στα μέσα του 2007, μεγάλη αίσθηση προκάλεσε η δημοσίευση στο New England Journal of Medicine μιας μετανάλυσης, των Nissen και Wolski, προηγούμενων μελετών που είχε ως στόχο την εκτίμηση της επίδρασης της ροζιγλιταζόνης στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα⁵⁴. Στη μετανάλυση αυτή συμπεριελήφθησαν 42 τυχαιοποιημένες μελέτες, στις οποίες υπήρχε και ομάδα εικονικού φαρμάκου, διάρκειας >24 εβδομάδων και εκτιμήθηκε η πιθανότητα εμφάνισης εμφράγματος μυοκαρδίου και θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια κατά τη διάρκεια χορήγησης της ροζιγλιταζόνης. Η μετανάλυση έδειξε ότι η ροζιγλιταζόνη όχι μόνο δεν μείωσε αλλά αντίθετα αύξησε την πιθανότητα εμφράγματος μυοκαρδίου κατά 43% ($p=0,03$) και του θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια κατά 64% ($p=0,06$) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Αν και η μετανάλυση παρουσιάζει

αρκετές αδυναμίες, το αποτέλεσμα της δεν μπορεί να αγνοηθεί. Μάλιστα οι Psaty και Furberg σχολιάζοντας τα αποτελέσματα αυτής της μετανάλυσης αναφέρουν ότι προς το παρόν η χορήγηση της ροζιγλιταζόνης, υπό την υποψία του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου και καθώς δεν παρουσιάζει κανένα άλλο πρόσθετο όφελος σε σχέση με τα υπόλοιπα αντιδιαβητικά δισκία, τίθεται υπό κριτική συζήτηση⁵⁵. Μετά την ανησυχία που προέκυψε από τη δημοσίευση της μετανάλυσης των Nissen και Wolski έγινε μία πρόωγη ανάλυση (στα 3,75 έτη) των μέχρι τώρα αποτελεσμάτων της μελέτης RECORD⁵⁶. Η μελέτη αυτή, διάρκειας 6 ετών, είναι ήδη σε εξέλιξη και έχει ως στόχο την εκτίμηση της επίδρασης των συνδυασμών ροζιγλιταζόνης + σουλφονουλουρίας και ροζιγλιταζόνης + μετφορμίνης, σε σχέση με τον συνδυασμό σουλφονουλουρίας + μετφορμίνης, στον γλυκαιμικό έλεγχο και στον καρδιαγγειακό κίνδυνο⁵⁷. Σε αυτή την ανάλυση ο συνολικός κίνδυνος νοσηλείας ή θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια ήταν ελαφρώς μεγαλύτερος στην ομάδα της ροζιγλιταζόνης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (σχέση 1,08) χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,43$). Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες όσον αφορά τα εμφράγματα μυοκαρδίου και τους θανάτους από καρδιαγγειακά και άλλα αίτια. Ωστόσο, στην ομάδα της ροζιγλιταζόνης παρατηρήθηκε υπερδιπλασιασμός των επεισοδίων καρδιακής ανεπάρκειας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (σχέση 2,15, $p=0,006$). Η παραπάνω ανάλυση, που στερούνταν ισχυρής στατιστικής εγκυρότητας, όχι μόνο δεν κατόρθωσε να αμβλύνει τις δυσμενείς εντυπώσεις που δημιουργήθηκαν από τη μετανάλυση των Nissen και Wolski σχετικά με τη χορήγηση της ροζιγλιταζόνης, αλλά ίσως και να τις ενίσχυσε^{58,59}. Τελικά, στις 30 Ιουλίου του 2007 η FDA κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ροζιγλιταζόνη σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης επεισοδίων μυοκαρδιακής ισχαιμίας σε σχέση τόσο με τα εικονικά φάρμακα, όσο και με τις σουλφονουλουρίες και τη μετφορμίνη⁶⁰. Μάλιστα κατά τη συνεδρίαση του Ιανουαρίου του 2008, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) συστήνει τη μη χορήγηση της ροζιγλιταζόνης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο ή/και περιφερική αγγειακή νόσο. Επίσης τονίζει ότι η ροζιγλιταζόνη αντενδείκνυται και δεν πρέπει να χορηγείται σε οξεία στεφανιαία σύνδρομα.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Αναφέρονται σε φαρμακευτικές ουσίες που όταν συγχορηγηθούν με αντιδιαβητικά δισκία είναι δυνατόν να μεταβάλλουν τις φαρμακοκινητικές τους ιδιότητες, ενισχύοντας ή μειώνοντας την υπογλυκαιμική τους δράση.

Σουλφονουλορίες

Μείωση υπογλυκαιμικής δράσης

Η ριφαμπικίνη και οι HIV-αναστολείς πρωτεασών (ριτοναβίρη, νελφίναβιρη), προάγοντας τα CYP ένζυμα, αυξάνουν τον μεταβολισμό των σουλφονουλοριών και μειώνουν τις συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα⁶¹.

Ενίσχυση υπογλυκαιμικής δράσης

Διάφορα αντιβιοτικά ενισχύουν την υπογλυκαιμική δράση των σουλφονουλοριών, αυξάνοντας τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Έτσι η δοξυκυκλίνη ενισχύει τη δράση της γλιβενκλαμίδης, οι κινολόνες (σιπροφλοξασίνη, γκατιφλοξασίνη) τη δράση της γλιβενκλαμίδης και της γλιμεπιρίδης και η σουλφομεθοξαζόλη τη δράση της γλικλαζιδης⁶¹.

Οι ανταγωνιστές των H₂-υποδοχέων (ρανιτιδίνη) και τα αντιμυκητιασικά, παράγωγα των αζολών (φλουκοναζόλη, κετοконаζόλη), αναστέλλοντας το CYP2C9 μειώνουν τον μεταβολισμό όλων των σουλφονουλοριών και αυξάνουν την υπογλυκαιμική τους δράση⁶¹.

Η φλουβοξαμίνη, εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης, προκαλεί μικρή παρατάση του χρόνου ημίσειας ζωής της γλιμεπιρίδης⁶¹.

Τέλος, η γλιβενκλαμίδα, αναστέλλοντας το CYP3A4, μειώνει τον μεταβολισμό της κυκλοσπορίνης αυξάνοντας τις συγκεντρώσεις της στο πλάσμα. Έτσι σε συγχορήγηση των δύο φαρμάκων θα πρέπει να γίνεται τακτική παρακολούθηση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης του πλάσματος⁶¹.

Γλινίδες

Μείωση υπογλυκαιμικής δράσης

Προάγοντας τα CYP ένζυμα, η ριφαμπικίνη μειώνει την υπογλυκαιμική δράση της ρεπαγλινίδης και της νατεγλινίδης, ενώ η καρβαμαζεπίνη της ρεπαγλινίδης⁶¹.

Αύξηση υπογλυκαιμικής δράσης

Η κλαριθρομυκίνη αναστέλλοντας το CYP3A4

και η τριμεθοπρίμη αναστέλλοντας το CYP2C8 μειώνουν τον μεταβολισμό της ρεπαγλινίδης και αυξάνουν την υπογλυκαιμική της δράση⁶¹.

Η γκεμφμπροζόλη αναστέλλοντας το CYP2C8 μπορεί να προκαλέσει αύξηση της συγκέντρωσης της ρεπαγλινίδης κατά 8 φορές, γι' αυτό η συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων πρέπει να αποφεύγεται⁶¹.

Η κετοконаζόλη και η ιτρακοναζόλη αναστέλλοντας το CYP3A4 αυξάνουν την υπογλυκαιμική δράση της ρεπαγλινίδης, ενώ η φλουκοναζόλη αναστέλλοντας τα CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4 της νατεγλινίδης⁶¹.

Η συγχορήγηση ρεπαγλινίδης και φαρμάκων που στον μεταβολισμό τους ενέχεται το CYP3A4, όπως η σιμβαστατίνη και η νιφεδιπίνη, μπορεί να αυξήσει την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών⁶¹.

Μετφορμίνη

Οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της μετφορμίνης είναι εξαιρετικά σπάνιες γιατί δεν μεταβολίζεται στο ήπαρ, δεν συνδέεται με λευκώματα και αποβάλλεται αναλλοίωτη από τα νεφρά τόσο μέσω σπειραματικής διήθησης, όσο και μέσω σωληναριακής έκκρισης. Ωστόσο φάρμακα που αποβάλλονται επίσης μέσω σωληναριακής έκκρισης δυνητικά μπορεί να ανταγωνίζονται τη νεφρική αποβολή της μετφορμίνης, οδηγώντας σε αύξηση της συγκέντρωσής της και κατά συνέπεια του κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης⁶¹. Έτσι η συγχορήγηση μετφορμίνης με σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη, αμιλορίδη, τριαμετερένη, κινίνη, κινιδίνη, προκαϊναμίδη, διγοξίνη, μορφίνη, τριμεθοπρίμη και βανκομυκίνη, όποτε είναι εφικτό, καλό είναι να αποφεύγεται καθώς όλα τα παραπάνω φάρμακα αποβάλλονται μέσω σωληναριακής έκκρισης⁶¹.

Αναστολείς α-γλυκοσιδασών

Η ακαρβόζη μειώνει την απορρόφηση της διγοξίνης και αυξάνει την απορρόφηση της βαρφαρίνης⁶¹. Τα αντιόξινα και η χολεστυραμίνη μειώνουν τη δράση της ακαρβόζης.

Θειαζολιδινεδιόνες

Η πιογλιταζόνη προκαλεί μικρή μείωση των συγκεντρώσεων της νιφεδιπίνης (10%-30%)⁶¹.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ροζιλιταζόνης μπορεί να επηρεασθούν από επαγωγείς ή ανασταλτές του CYP2C9. Έτσι η ριφαμπικίνη μειώνει, ενώ η γκεμφμπροζόλη και η τριμεθοπρίμη

Πίνακας 4. Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Υπογλυκαιμική δράση	Υπεργλυκαιμική δράση
α-MEA	Κορτικοστεροειδή
Σαλικυλικά	Διουρητικά
Φιμπράτες	β-αποκλειστές
Αναστολείς MAO	β-αδρενεργικοί διεγέρτες
Αναβολικά στεροειδή	Ψυχοτρόπα
Αλκοόλη	(λίθιο, γλωροπρομαζίνη, άτυπα αντιψυχωσικά)
	Ανοσοκατασταλτικά (κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους)
	α-ιντερφερόνη
	Αναστολείς HIV – πρωτεασών
	Πενταμιδίνη
	Νικοτινικό οξύ
	Κλονιδίνη

αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της ροζιγλιταζόνης⁶¹.

Η συγχορήγηση θειαζολιδινεδιονών και στατινών είναι γενικά ασφαλής. Ωστόσο σε μία σχετικά πρόσφατη μελέτη η συγχορήγηση με αταρβαστατίνη παρουσίασε τριπλάσια εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως μυοπάθειας, σε σχέση με σιμβαστατίνη⁶².

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Αναφέρονται σε φαρμακευτικές ουσίες που είναι ικανές, επηρεάζοντας είτε την έκκριση είτε τη δράση της ινσουλίνης, να μεταβάλλουν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος ανεξάρτητα από τη λαμβανόμενη αντιδιαβητική αγωγή (Πίν. 4)⁶³.

Συμπερασματικά, όλα τα αντιδιαβητικά δι-σκία είναι κατάλληλα και μπορεί να χορηγηθούν σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αρκεί να γίνεται ορθολογική χρήση και να μην χορηγούνται ποτέ κόντρα στις αντενδείξεις τους.

Νέες θεραπευτικές επιλογές

Αναστολείς DPP-IV: Σιταγλιπτίνη

Αντενδείξεις χορήγησης

Σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας, όπως αναφυλακτική αντίδραση ή αγγειοοίδημα μετά από χορήγηση σιταγλιπτίνης⁶⁴.

Επίσης δεν πρέπει να χορηγείται σε ΣΔ τύπου 1 και σε διαβητική κετοξέωση⁶⁴.

Προειδοποιήσεις-προφυλάξεις

Νεφρική ανεπάρκεια

Περίπου το 80% της σιταγλιπτίνης που λαμ-

βάνεται από το στόμα αποβάλλεται αναλλοίωτη με τα ούρα μέσω σωληναριακής έκκρισης⁶⁴. Έτσι σε ήπια νεφρική ανεπάρκεια (GFR: 50 έως <80 ml/min) τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα αυξάνονται κατά 1,1 έως 1,6 φορές, ενώ σε μέτρια (GFR: 30 έως <50 ml/min) και σοβαρή (GFR <30 ml/min) νεφρική ανεπάρκεια τα επίπεδα του φαρμάκου αυξάνονται κατά 2 έως 4 φορές⁶⁴. Μάλιστα η χορήγηση 50 mg σιταγλιπτίνης σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια συνοδεύθηκε από αύξηση της κρεατινίνης του ορού κατά 0,05 mg/dl σε σχέση με το εικονικό φάρμακο⁶⁵. Είναι άγνωστο αν η αύξηση της κρεατινίνης ήταν αποτέλεσμα της συσσώρευσης της σιταγλιπτίνης ή αποτέλεσμα νεφροτοξικότητας. Η σημασία της παραπάνω παρατήρησης δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί. Ωστόσο και καθώς η κλινική εμπειρία σε μέτρια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια είναι περιορισμένη, είναι φρόνιμο το φάρμακο να αποφεύγεται σε νεφρική ανεπάρκεια με GFR <50 ml/min⁶⁵.

Ηπατική ανεπάρκεια

Σε σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh score >9) η χορήγηση της σιταγλιπτίνης δεν συστήνεται λόγω έλλειψης κλινικής εμπειρίας⁶⁵.

Κύηση – Γαλουχία – Παιδιά <18 ετών

Σε κύηση, γαλουχία και σε παιδιά <18 ετών η χορήγηση της σιταγλιπτίνης δεν συστήνεται γιατί δεν υπάρχουν μελέτες που να τεκμηριώνουν την ασφάλειά της σε αυτές τις ομάδες των ασθενών⁶⁴.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η διπεπτιδυλ-πεπτιδάση-IV (DPP-IV), ανεξάρτητα από την ενζυμική της δραστηριότητα στο πλάσμα, αποτελεί μία μεμβρανική πεπτιδάση που ανευρίσκεται σε πολλούς ιστούς, στα B- και T-λεμφοκύτταρα και στα NK-κύτταρα (natural killers cells)⁶⁵. Γνωστή και ως CD26, αποτελεί συνδιεγέρτη των T-λεμφοκυττάρων διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση και στον πολλαπλασιασμό τους⁶⁵. Οι DPP-IV αναστολείς έχει φανεί ότι αναστέλλουν τη λειτουργία των T-λεμφοκυττάρων in vitro. Ωστόσο οι συγκεντρώσεις που απαιτούνται γι' αυτή την αναστολή είναι πολύ υψηλές και πολύ μεγαλύτερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για τη θεραπεία του ΣΔ τύπου 2. Μέχρι τώρα, από τη χορήγηση της σιταγλιπτίνης στους ανθρώπους δεν έχει αναφερθεί καμία ανεπιθύμητη ενέργεια που να σχετίζεται με

τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος⁶⁶.

Επειδή οι DPP-IV αναστολείς, εκτός της αύξησης των συγκεντρώσεων των GLP-1 και GIP, μπορεί να αυξήσουν τη συγκέντρωση και άλλων ουσιών που αποδομούνται από το ένζυμο DPP-IV, δυνητικά μπορούν να προάγουν τη φλεγμονή (δράση παράγοντα P), να αυξήσουν την αρτηριακή πίεση (δράση νευροπεπτιδίου Y) και να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (δράση χυμοκινών)⁶⁶. Μάλιστα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου αναφέρθηκαν περιπτώσεις αντιδράσεων υπερευαισθησίας όπως αναφυλακτικών αντιδράσεων, αγγειοοιδημάτων, εξανθημάτων, ουρτικής και συνδρόμου Stevens-Johnson, χωρίς να είναι ακόμα δυνατόν να προσδιορισθεί η ακριβής συχνότητα εμφάνισής τους⁶⁴. Οι αντιδράσεις αυτές εμφανίζονται συνήθως μέσα σε τρεις μήνες από την έναρξη της χορήγησης του φαρμάκου και σπανιότερα αμέσως μετά την πρώτη δόση. Αν εμφανισθούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, το φάρμακο πρέπει να διακοπεί⁶⁴.

Θεωρητικά, άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να προκύψουν από την ταυτόχρονη αδρανοποίηση και άλλων ενζύμων που μοιάζουν με το DPP-IV και ανήκουν στην ίδια οικογένεια των πεπτιδασών (FAPa, DPPII, DPP8 και DPP9). Το ένζυμο DPP8 βρίσκεται στα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα και το DPP9 στους σκελετικούς μυς, στην καρδιά και το ήπαρ⁶⁷. Η αναστολή των παραπάνω ενζύμων είχε τοξικές επιδράσεις σε πειραματόζωα όπως σπληνομεγαλία, θρομβοκυτοπενία, αναιμία και άλλες ιστολογικές ανωμαλίες. Ωστόσο η σιταγλιπτίνη φαίνεται ότι παρουσιάζει ιδιαίτερα υψηλή εκλεκτικότητα για το ένζυμο DPP-IV, σε σχέση με τις υπόλοιπες πεπτιδάσες⁶⁸. Αυτό ίσως εξηγεί και το γεγονός ότι μέχρι τώρα από τη χορήγηση της σιταγλιπτίνης δεν έχουν αναφερθεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Μεταβολή εργαστηριακών παραμέτρων

Θεωρούνται μη σημαντικές. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε μικρή αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων κατά 200 κύτταρα/ml περίπου, λόγω αύξησης των ουδετεροφίλων⁶⁵. Επίσης παρατηρήθηκε μικρή αύξηση του ουρικού οξέος και μικρή μείωση της αλκαλικής φωσφατάσης⁶⁵.

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Η σιταγλιπτίνη αυξάνει ελαφρώς μόνο τα επίπεδα της διγοξίνης (11%). Έτσι σε συγχορήγηση δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της δι-

γοξίνης⁶⁴. Ωστόσο οι ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας από διγοξίνη πρέπει να βρίσκονται υπό παρακολούθηση όταν λαμβάνουν ταυτόχρονα και σιταγλιπτίνη.

Abstract

Iliadis F, Didangelos T, Karamitsos D. Contraindications, side effects and interactions of oral antidiabetic agents. Hellen Diabetol Chron 2007; 4: 319-332.

Several classes of oral antidiabetic agents are currently available, the range of options having welcome expansion in recent years¹. Clinicians have a greater range of antidiabetic treatments to choose from than ever. Moreover, as the prevalence of diabetes mellitus type 2 is constantly increased, more patients have to receive some of these available oral antidiabetic agents. So it is very important all the clinicians to be aware of the above drugs contraindications and adverse reactions.

Βιβλιογραφία

1. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents. Current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005; 65: 385-411.
2. Goodarzi OM, Bryer-Ash M. Metformin revisited: re-evaluation of its properties and role in the pharmacopoeia of modern antidiabetic agents. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2005; 7: 7654-65.
3. Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health—is metformin a case in point? *Diabetologia* 2005; 48: 2454-9.
4. Καραμήτσος Δ. Φαρμακευτική θεραπεία με δισκία σε: Καραμήτσος Δ. «Διαβητολογία, θεωρία και πρακτική αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη», Θεσσαλονίκη, Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης, 2000: 115-29.
5. Harrower DBA. Pharmacokinetics of oral antihyperglycaemic agents in patients with renal insufficiency. *Clin Pharmacokinetics* 1996; 31: 111-9.
6. Yale JF. Oral Antihyperglycaemic Agents and Renal Disease: New Agents, New Concepts. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: S7-S10.
7. Marbury T, Ruckle JL, Hartop V, Andersen MP, Kramer Nielsen K, Huang WC, Strange P. Pharmacokinetics of repaglinide in subjects with renal impairment. *Clin Pharmacol Therap* 2000; 67: 7-15.
8. Hasslacher C, Koselj M, Gall M, Sieber J, Leyck Dieken M. Safety and efficacy of repaglinide in 281 type 2 diabetic patients with or without renal impairment. *Diabetes* 2001; 50(Suppl 2): A116.
9. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1614-9.
10. Nesto WR, Bell D, Bonow OR, Fonseca V, Grundy MS, Horton SE, Le Winter M, Porte D, Semenkovich FC,

- Smith S, Young HL, Kahn R. Thiazolidinediones use, fluid retention and congestive heart failure: A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2003; 108: 2941-8.
11. Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A, Edoute Y. Glibenclamide-induced hypoglycaemic coma in 51 older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAGS* 1999; 47: 631-3.
 12. Andrade RJ. Hepatic injury caused by acarbose. *Ann Intern Med* 1996; 124: 931.
 13. Hsiao SH, Liao LH, Cheng PN, Wu TJ. Hepatotoxicity associated with acarbose therapy. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 151-154.
 14. Idris I, Gray S, Donnelly R. Rosiglitazone and pulmonary oedema: an acute dose-dependent effect on human endothelial cell permeability. *Diabetologia* 2003; 46: 488-90.
 15. Dormandy AJ, Charbonnel B, Eckland JAD, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89.
 16. Roberts F, Ryan GJ. The safety of metformin in heart failure. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 642-6.
 17. Langer O. Management of gestational diabetes: Pharmacologic treatment options and glycaemic control. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006; 35: 53-78.
 18. Clement S, Braithwaite S, Magee M, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsh IB. Management of diabetes and hyperglycaemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27: 553-91.
 19. Ashcroft FM, Ashcroft SJH. Properties and functions of ATP-sensitive K-channels. *Cell Signal* 1990; 2: 197-214.
 20. Chutkow WA, Simon MC, Le Beau MM, Burant CF. Cloning, tissue expression, and chromosomal localization of SUR2, the putative drug-binding subunit of cardiac, skeletal muscle, and vascular KATP channels. *Diabetes* 1996; 45: 1439-45.
 21. Daut J, Maier-Rudolph W, vonBeckerath N, et al. Hypoxic dilatation of coronary arteries is mediated by ATP-sensitive potassium channels. *Science* 1990; 247: 1341-4.
 22. Gribble FM, Reimann F. Pharmacological modulation of KATP channels. *Biochem Soc Trans* 2002; 30: 333-9.
 23. Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL, et al. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 119-24.
 24. Halkin A, Roth A, Jonas M, Behar S. Sulfonylureas are not associated with increased mortality in diabetics treated with thrombolysis for acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 12: 177-84.
 25. Calabrese A, Coley K, DaPos S, Swanson D, Rao R. Evaluation of prescribing practices: risk of lactic acidosis with metformin therapy. *Arch Intern Med* 2002; 162: 434-7.
 26. Masoudi FA, Wang Y, Inzucchi SE, Setaro JF, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Metformin and thiazolidinedione use in Medicare patients with heart failure. *JAMA* 2003; 290: 81-5.
 27. Tamai D, Awad AA, Chaudhry HJ, Shelley KH. Optimizing the medical management of diabetic patients undergoing surgery. *Conn Med* 2006; 70: 621-630.
 28. Hoogwerf BJ. Postoperative management of the diabetic patient. *Med Clin N Am* 2001; 85: 1213-28.
 29. Iuorno MJ, Nestler J. Insulin-lowering drugs in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28: 153-64.
 30. Scheen AJ. Combined thiazolidinedione-insulin therapy. Should we be concerned about safety? *Drug Safety* 2004; 27: 841-56.
 31. Holstein A, Egberts E-H. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111: 405-14.
 32. van Staa T, Abenhaim L, Monette J. Rates of hypoglycaemia in users of sulfonylurea. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 735-74.
 33. Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, Guitard C. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mealtime glycaemia. *Diabetes Care* 2000; 23: 202-7.
 34. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 535-42.
 35. Bell DSH. Practical considerations and guidelines for dosing sulfonylureas as monotherapy or combination therapy. *Clin Ther* 2004; 26: 1714-27.
 36. Krentz AJ. Comparative safety of newer oral antidiabetic drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 827-34.
 37. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, doseresponse trial. *Am J Med* 1997; 103: 491-7.
 38. Sirtori CR, Pasik C. Re-evaluation of a biguanide metformin: mechanism of action and tolerability. *Pharmacol Res* 1994; 30: 187-228.
 39. Davis TM, Jackson D, Davis WA, Bruce DG, Chubb P. The relationship between metformin therapy and the fasting plasma lactate in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 137-44.
 40. Lebovitz EH. Management of hyperglycemia with oral antihyperglycaemic agents in type 2 diabetes. In: Kahn CR, Weir GC, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*, 14th ed. Malvern, PA: Lea & Febiger, 2005: 687-710.
 41. Andrès E, Noel E, Goichot B. Metformin-associated vitamin B12 deficiency. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2251-2.
 42. Gilligan MA. Metformin and vitamin B12 deficiency. *Arch Intern Med* 2002; 162: 484-5.
 43. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1975-9.

44. *Santeusanio F, Compagnucci P.* A risk-benefit appraisal of acarbose in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drug Saf* 1994; 11: 432-44.
45. *Odawara M, Bannai C, Saitoh T, Kawakami Y, Yamashita K.* Potentially lethal ileus associated with acarbose treatment for NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 1210-11.
46. *Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G.* Glycaemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43.
47. *Guan Y, Hao C, eha DR, Rao R, Lu W, Kohan DE, Magnuson MA, Redha R, Zhang Y, Breyer MD.* Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPAR gamma stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat Med* 2005; 11: 861-6.
48. *Karalliedde J, Buckingham R, Starkie M, Lorand D, Stewart M, Viberti G.* Effect of various diuretic treatments on rosiglitazone induced fluid retention. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3482-90.
49. *Dream Trial Investigators.* Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096-105.
50. *Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Ávila FI, Sánchez-Ávila F, Montañó-Reyes MA, Uribe M.* Insulin sensitizers in treatment of nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7826-31.
51. *Rennings A, Smits P, Stewart M, Tack C.* Fluid retention and vascular effects of rosiglitazone in obese, insulin-resistant, nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2006; 29: 581-7.
52. *Maaravi Y, Stessman J.* Mild, Reversible pancytopenia induced by rosiglitazone. *Diabetes Care* 2005; 28: 1536.
53. *Ryan EH, Han DP, Ramsay RC, Cantrill HL, Bennett SR, Dev S, Williams DF.* Diabetic macular edema associated with glitazone use. *RETINA* 2006; 26: 562-70.
54. *Nissen SE, Wolski K.* Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-71.
55. *Psaty BM, Furberg CD.* Rosiglitazone and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2007; 356: 2522-4.
56. *Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJV.* Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes – an interim analysis. *N Engl J Med* 2007; 357: 28-38.
57. *Home PD, Jones NP, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Komajda M, Curtis P.* Rosiglitazone RECORD study: glucose control outcomes at 18 months. *Diabet Med* 2007; 24: 626-634.
58. *Drazen JM, Morrissey S, Curfman GD.* Rosiglitazone – continued uncertainty about safety. *N Engl J Med* 2007; 357: 63-64.
59. *Nathan DM.* Rosiglitazone and cardiotoxicity – weighing the evidence. *N Engl J Med* 2007; 357: 64-66.
60. *Rosen CJ.* The Rosiglitazone Story – Lessons from an FDA Advisory Committee Meeting. *N Engl J Med* 2007; 357: 844-846.
61. *Scheen AJ.* Drug interactions of clinical importance with antihyperglycaemic agents. *Drug Safety* 2005; 28: 601-31.
62. *Alsheikh-Ali AA, Karas RH.* Adverse events with concomitant use of simvastatin or atorvastatin and thiazolidinediones. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1417-8.
63. *Scheen AJ, Lefebvre PJ.* Antihyperglycaemic agents. Drug interactions of clinical importance. *Drug Safety* 1995; 12: 32-45.
64. *Januvia*, www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Oct.
65. *Zerilli T, Pyon EY.* Sitagliptin phosphate: a DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2007; 29: 2614-2634.
66. *Miller SA, St. Onge EL.* Sitagliptin: A Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1336-1343.
67. *Weber A.* Dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of diabetes. *J Med Chem* 2004; 47: 4135-4141
68. *Herman GA, Stein PP, Thornberry NA, Wagner JA.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: focus on sitagliptin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2007; 81: 761-767.

Λέξεις-κλειδιά:

Αντενδείξεις
Ανεπιθύμητες ενέργειες
Αλληλεπιδράσεις
Σουλφονουλογίες
Γλινίδες
Διγουανίδες
Θειαζολιδινεδιόνες
Σιταγλιπτίνη

Key-words:

Oral antidiabetic drugs contraindications
Adverse reactions
Interactions