

Diabeteslääkkeiden farmakologiaa

Veren glukoosia laskevien lääkeryhmien valikoima on viime vuosina lisääntynyt. Uudemmat lääkkeet ovat erityisesti hypoglykemian ja painonnousun kannalta turvallisempia. Uudeksi valintakriteeriksi on nousemassa lääkkeiden vaikutus diabeteksen hoidon tärkeimpään tavoitteeseen eli kardiovaskulaarisairauksien riskin pienenemiseen, kun näyttö tästä lisääntyy. Tässä kirjoituksessa kuvataan kaikki lääkeryhmät niiden farmakologian näkökulmasta ja nostetaan esiin lääkeinteraktioiden ja munuaisten vajaatoiminnan kannalta tärkeitä farmakokineettisiä ominaisuuksia.

Metformiini on hoitosuositusten ensisijainen valinta useimmille tyypin 2 diabetesta sairastaville. Vaikka metformiini on ollut pitkään käytössä sen ominaisuuksista kuten farmakologisesta vaikutusmekanismista ja farmakokinetiikasta tulee jatkuvasti uutta tietoa. Metformiinin veren glukoosia laskevan vaikutuksen katsotaan johtuvan erityisesti maksan glukoosintuottoa vähentävästä vaikutuksesta. Metformiinin vaikutuspaikka on mitokondrioissa, joissa se estää hengitysketjun kompleksi I:tä. Tämä johtaa solun energiavajeeseen (ATP:n määrä vähenee ja AMP:n määrä lisääntyy), joka puolestaan johtaa runsaasti energiaa vaativan glukoneogeneesin vähenemiseen. Toisena glukoosin tuottoa vähentävänä mekanismina on tunnistettu glukoneogeneesin lähtöaineen pyruvaatin väheneminen metformiinin estäessä sen muodostumista maitohaposta. Metformiinilla on vaikutuksia myös muissa kudoksissa ja se lisää insuliiniherkkyyttä ja vähentää glukoosin imeytymistä, joidenka ajatellaan myös vaikuttavaan veren glukoosin laskuun. Metformiinilla on positiivisia vaikutuksia rasva-aineenvaihduntaan kuten maksan rasvoittumisen vähentäminen ja kolesteroliarvojen paraneminen. Näiden vaikutusten mekanismina on AMP:n määrän lisääntymisestä aktivoituvan AMP-riippuvaisen kinaasin (AMPK) vaikutus rasva-aineenvaihdunnan geenien säätelyyn.

Metformiini on hyvin siedetty. Sen tavallisin haittavaikutus on maha-suolikanavan oireet. Nämä liittyvät ainakin osittain metformiinin huonoon imeytymiseen, jossa on myös yksilöllisiä eroja. Metformiinin imeytymisestä

vastaa OCT1-niminen kuljetusproteiini, jonka geenin poikkeavuudet selittävät näitä yksilöllisiä eroja (1). Tietyt lääkkeet kuten verapamiili estävät tätä kuljetusproteiinia, jolloin yhteiskäytössä metformiinin maha-suolikanavaan kohdistuvat haittavaikutukset voivat olla suurempia. Metformiini pääsee tämän kuljetusproteiinin avulla vaikutuskohteeseensa. Näin ollen sen teho voi heikentyä jos OCT1:n toiminta on geneettisesti tai lääkeinteraktion vuoksi heikompi (2).

Metformiini estää B12-vitamiinin imeytymistä, ja matalaan B12-vitamiinin pitoisuuteen liittyy metformiinia käyttävillä suurempi neuropatian riski (3,4). B12-vitamiinin pitoisuuksien seuranta ja puutoksen hoito on paikallaan. Hypoglykemiaa metformiini ei yksinään aiheuta, mutta kylläkin yhdessä alkoholin tai hypoglykemiaa aiheuttavien lääkkeiden kanssa.

Metformiinin vakavana, joskin hyvin harvinaisena, haittana esiintyy maitohappoasidoosia. Metformiini lisää maitohapon pitoisuutta liittyen sen pyruvaattia vähentävään mekanismiin. Normaalisti tämä ei nouse ongelmaksi, mutta yhdessä muusta syystä aiheutuvan maitohapon nousun ja munuaisten vajaatoiminnan kanssa se voi johtaa maitohappoasidoosiin. Munuaisten vajaatoiminta voi myös nostaa metformiinin pitoisuuksia, koska se erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. Farmakokineettisenä interaktiona muut lääkkeet, erityisesti varjoaineet, nostavat metformiinin pitoisuutta. Munuaisten vajaatoiminta on ollut kontraindikaatio metformiinin käytölle, mutta tutkimustiedon lisääntyä tuore suositus rajaa kontraindikaation enää vaikeaan munuaisten vajaatoimintaan (5).

Toiseksi eniten käytetyksi lääkeryhmäksi diabeteksen hoidossa on noussut DPP-IV entsyymien estäjät eli gliptiinit. Niiden vaikutus perustuu glukagonin kaltaisen peptidi-1:n (GLP-1) vaikutusajan pidentämiseen, jolloin glukosin aiheuttama insuliinin erityis lisääntyy. Gliptiinit ovat varsin hyvin siedettyjä eikä niiden käyttöön liity hypoglykemian riskiä. Tavallisimpia haittoja ovat mahasuolikanavan oireet. Harvinaisena haittana on raportoitu akuuttia haimatulehdusta.

Gliptiinejä on Suomessa markkinoilla viisi. Näistä sitagliptiinin, linagliptiinin ja alogliptiinin pitkä eliminaation puoliintumisaika (12 t – 21 t) ja saksagliptiinin voimakas affiniteetti kohde-entsyymiin mahdollistavat kerran päivässä annostelun. Sen sijaan vildagliptiini annostellaan kaksi kertaa päivässä lyhyen puoliintumisajan vuoksi.

Linagliptiini erittyy pääsääntöisesti muuttumattomana ulosteeseen. Muut gliptiinit erittyvät virtsaan, ja niiden annosta on pienennettävä munuaisten vajaatoiminnassa. Voimakkaat CYP3A-entsyymien estäjät voivat nostaa saksagliptiinin ja sitagliptiinin pitoisuuksia, joten glukoositasojen tarkempi seuranta on yhteiskäytössä paikallaan.

Glinidit ja sulfonyyliureat vaikuttavat myös insuliinin eritystä lisäävästi. Toisin kuin gliptiinien, niiden vaikutus ei riipu veren glukoosin pitoisuudesta, ja tästä syystä ne voivat aiheuttaa hypoglykemiaa. Riskipotilailla kuten iäkkäillä tai ammattiautoilijoilla näitä tulee välttää. Sulfonyyliureoiden käyttö onkin hypoglykemiariskin ja lihottavan vaikutuksen vuoksi selkeästi vähentynyt. Meillä on käytössä glipitsidi ja glimepiridi. Niillä on lyhyestä puoliintumisajasta huolimatta pitkä vaikutusaika. Sulfonyyliureat metaboloituvat CYP2C9 entsyymien katalysoimana, ja tämän entsyymien estäjät kuten mikonatsoli ja metronidatsoli voivat nostaa pitoisuuksia ja altistaa hypoglykemialle.

Glinideillä on lyhyt puoliintumisaika, joten niiden haitat ovat vähäisemmät. Suomessa on käytössä repaglinidi. Se voidaan yhdistää metformiiniin mikäli arterioiden jälkeiset hyperglykemat ovat ongelma. Repaglinidi metaboloituu CYP2C8 ja CYP3A4 entsyymien katalysoimana, ja interaktio näiden aktiivisuutta estävien lääkkeiden kanssa voivat altistaa hypoglykemialle ja aktiivisuutta lisäävien tehon heikkenemiseen.

Pioglitatsoni on tiatsolinidiinidioni, joidenka koko kehon insuliiniherkkyyttä parantava vaikutus välittyy peroksisomiproliferaattorireseptori-gamman (PPAR γ) aktivaation kautta insuliiniherkkyyttä säätelevien geenien luentaan erityisesti rasvakudoksessa. Vaikutusmekanismin vuoksi rasvakudoksen määrä voi lisääntyä. Painon nousua aiheuttaa myös nesteen

kertyminen, jonka vuoksi sydämen vajaatoiminta on kontraindikaatio. Pioglitatsonin lääkeinteraktiot liittyvät CYP2C8 välitteiseen metaboliaan; voimakkaat inhibiittorit klopidogreeli ja gemfibrotsiili voivat pahentaa pioglitatsonin haittoja.

Glukoosi-natriumkuljettajaproteiini-2:n estäjät dapagliflotsiini ja empagliflotsiini estävät munuaisissa glukoosin takaisinimeytymistä alkuvirtsasta. Glukoosin erityys virtsaan lisääntyy ja veren glukoosipitoisuus laskee. Energian ja veden erittyminen laskevat painoa ja verenpainetta. Tavallisimpia haittoja ovat glukosuriasta johtuvat virtsatie- ja sukuelininfektiot. Munuaisiin kohdistuvasta mekanismista johtuen teho heikkenee munuaisten vajaatoiminnassa, ja keskivaikea ja vaikea munuaisten vajaatoiminta ovatkin kontraindikaatioita. Gliflotsiinien puoliintumisaika on noin 12 tuntia mahdollistaen kerran vuorokaudessa annostelun. Ne metaboloituvat glukuronoitumalla eikä niillä ole tunnettuja farmakokineettisiä interaktioita muiden lääkkeiden kanssa. Empagliflotsiinin kardiovaskulaarisairauksien ja nefropatian riskiä vähentävää vaikutusta osoittavien tutkimusten julkaisu on lisännyt kiinnostusta tähän ryhmään (6,7). Kokemus lääkkeiden käytöstä on kuitenkin lyhyt ja esim. harvinaisia haittoja saattaa nousta käytön yleistymisen myötä vielä esiin.

GLP-1 analogit ovat endogeenisen GLP-1:n kaltaisia aineita, joita on muokattu vaikutusajan pidentämiseksi. Niiden teho perustuu glukoosin imeytymisen hidastumiseen, insuliinin erityksen lisääntymiseen ja glukagonin vähenemiseen sekä ruokahalua vähentävään vaikutukseen. Lyhytvaikutteisissa eksenatidissa ja liksisenatidissa on aminohapposekvenssiä muutettu, ja puoliintumisaika pidennetty muutamasta minuutista kahteen tuntiin. Niiden vaikutus kohdistuu erityisesti aterian jälkeiseen hyperglykemiaan. Pitkävaikutteisissa liraglutidissa ja dulaglutidissa on kantajamolekyylä ja eksenatidi LAR hyödyntää mikropartikkeleita vaikutusajan pidentämiseksi. Pitkävaikutteiset vaikuttavat myös paastoglukoosiin. GLP-1 analogien etuihin kuuluu lihavuutta vähentävä vaikutus. Tavallisia haittoja ovat pahoinvointi ja ripuli erityisesti hoidon alussa. Mahalaukun tyhjenemisen hidastuminen voi vaikuttaa myös samaan aikaan otettujen lääkkeiden imeytymiseen. Tällä on merkitystä, kun lääkkeellä on kapea

terapeuttinen ikkuna, tarvitaan nopea vaikutuksen alku tai kynnyspitoisuuden ylläpito.

Diabeteslääkkeiden useat eri vaikutusmekanismit mahdollistavat farmakologisesti mielekkäiden lääkitysten yhdistelmien käytön tehon lisäämiseksi. Useimmista yhdistelmistä on hyvää tutkimusnäyttöä. Yhdistelmä-lääkitys mahdollistaa myös pienempien annosten käytön siedettävyyden parantamiseksi. Tärkeä on huomioida, että lääkkeet jotka yksinään eivät aiheuta hypoglykemiaa voivat pahentaa insuliinin tai insuliinin eritystä lisäävien lääkkeiden aiheuttamaa hypoglykemiaa.

Dosentti, LT Eriika Savontaus

Kliinisen farmakologian kliininen opettaja

Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto ja Kliininen farmakologia, TYKS

1. Dujic T, Causevic A, Bego T et al. Organic cation transporter 1 variants and gastrointestinal side effects of metformin in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2016 33(4), 511-514.
2. Sundelin EI, Gormsen LC, Jensen JB et al. Genetic Polymorphisms in Organic Cation Transporter 1 Attenuates Hepatic Metformin Exposure in Humans. *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Apr 5. doi: 10.1002/cpt.701.
3. Niafar M, Hai F, Porhomayon J, Nader ND. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review. *Intern Emerg Med.* 2015; 10(1):93-102.
4. Wile DJ. Association of Metformin, Elevated Homocysteine, and Methylmalonic Acid Levels and Clinically Worsened Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes Care* 2010; 33(1), 156–161.

5. European Medicines Agency: Use of metformin to treat diabetes now expanded to patients with moderately reduced kidney function. 14.10.2016
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128
7. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-334.