

Nous hipoglucemiants orals: miglitol i repaglinida

Recentment s'han comercialitzat dos nous hipoglucemiants orals per al tractament de la diabetis *mellitus* de tipus 2. El miglitol (Diastabol®) és un inhibidor de les α -glucosidases intestinals similar a l'acarbosa, que es promou com a desprovist d'hepatotoxicitat d'aquesta. La repaglinida (Novonorm®), com les sulfonilurees, estimula l'alliberació d'insulina pel pàncrees, però és estructuralment diferent d'aquestes i la seva durada d'acció és breu. Ambdós estan autoritzats per al tractament de la diabetis de tipus 2 en els pacients en els quals la hiperglucèmia no es regula de manera suficient amb dieta i exercici. El miglitol també està aprovat en combinació amb una sulfonilurea, i la repaglinida en combinació amb la metformina en pacients amb diabetis 2 que no obtenen una regulació suficient amb aquests fàrmacs sols.

s'excreta per l'orina amb una semivida d'eliminació de 2 h (*Med Lett Drugs Ther*, 41, 49-50, 1999).

La **repaglinida** és estructuralment diferent a les sulfonilurees però, com aquestes, estimula la secreció d'insulina pel pàncrees. El seu curt període d'acció permet administrar-la abans dels àpats per estimular la producció d'insulina i evitar així el pic d'hiperglucèmia postprandial, a diferència de les sulfonilurees, les quals estimulen la producció d'insulina també després del pic postprandial i s'associen a un augment del risc d'hipoglucèmia si el pacient no menja a intervals regulars. S'absorbeix bé després de la seva administració per via oral. És metabolitzada al fetge a metabòlits inactius, sobretot pel citocrom CYP3A4, i excretada principalment per via biliar. La semivida d'eliminació és d'una hora. En cas d'insuficiència hepàtica augmenten les concentracions plasmàtiques (*Med Lett Drugs Ther*, 40, 55-56, 1998).

Característiques farmacològiques

El **miglitol** té una estructura similar a la glucosa. Inhibeix de manera reversible les α -glucosidases de la paret intestinal i interfereix en la hidròlisi dels hidrats de carboni complexos i disacàrids de la dieta, de manera que retarda l'absorció de la glucosa i d'altres monosacàrids. A diferència de l'acarbosa, s'absorbeix després de la seva administració per via oral. No és metabolitzat i

Eficàcia

En pacients amb diabetis de tipus 2, els assaigs clínics de fins a un any de durada han mostrat que el **miglitol** (25 a 100 mg, tres vegades al dia) redueix les concentracions d'hemoglobina glicosilada i de glucosa postprandial al cap d'una hora (*J Clin Endocrinol Metab*, 83, 1515-1522, 1998). En assaigs comparatius amb gliben-

Data de redacció: **desembre de 1999**

En el proper número: **Tractament de la incontinència urinària.**

Butlletí d'informació terapèutica del Servei Català de la Salut

Directora Maria Antònia Viedma i Martí. **Subdirector** Eugeni Sedano i Monasterio. **Coordinadora** Maria Eugènia Carballo i López.

Redacció Fundació Institut Català de Farmacologia. **Cap de redacció** Joan-Ramon Laporte i Roselló. **Redactora** Montserrat Bosch i Ferrer.

Comitè científic Antònia Agustí i Escasany, Xavier Bonafont i Pujol, Montse Bosch i Ferrer, Josefina Caminal i Homar, Joan Costa i Pagès, Eduard Diogène i Fadini, Maria Ignàsia Ferrer i Salvans, Pau Ferrer i Salvans, Antoni Gilabert i Perramon, Francesc Jané i Carrencà, Joan-Ramon Laporte i Roselló, Albert Ledesma i Castellort, Pilar López i Calahorra, Carles Llor i Vilà, Eduard Mariño i Hernández, Rosa Monteserín i Nadal, Pau Salvà i Lacombe.

Secretària tècnica Silvia Vila Florensa

Composició i impressió Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria de la Comissió d'Informació Terapèutica, Servei Català de la Salut**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números del butlletí publicats durant l'any 1999 a:
<http://www.gencat.es/sanitat/cat/cindex.html> (apartat de salut pública)

clamida, l'efecte hipoglucemiant del miglitol és menor i la incidència d'efectes adversos gastrointestinals és més elevada; no obstant, els pacients tenen menys episodis d'hipoglucèmia i menys augment de pes (*Diabetes Care*, 20, 687-691, 1997). La combinació de miglitol i una sulfonilurea té efectes additius sobre l'hemoglobina glicosilada i la glucèmia postprandial (*Diabetes Care*, 17, 20-29, 1994). Els efectes del miglitol són similars als de l'acarbonsa (*Prescrire*, 19, 646-649, 1999). Manquen dades sobre la seva eficàcia a llarg termini i no s'ha demostrat que el miglitol redueixi la morbimortalitat associada a la diabetis.

En un assaig clínic controlat amb placebo en 99 pacients amb diabetis de tipus 2, la **repaglinida** disminueix les concentracions d'hemoglobina glicosilada i la glucèmia postprandial a les 12 setmanes de tractament (*Diabetes Care*, 21, 1897-1903, 1998). En estudis de fins a un any de durada, comparatius amb altres hipoglucemiant, la repaglinida (0,5-2 mg tres vegades al dia) s'ha mostrat tan eficaç com glibenclamida i gliclazida, i superior a glipizida, per reduir les concentracions d'hemoglobina glicosilada (*Eur J Clin Pharmacol*, 55, 165-171, 1999). En un altre estudi en 83 pacients la repaglinida va mostrar un efecte hipoglucemiant similar a metformina després de sis mesos, i l'addició de repaglinida als pacients que no s'havien regulat amb metformina sola va mantenir unes xifres de glucèmia més constants que amb cada fàrmac per separat, tot i que també es va registrar un augment del risc d'hipoglucèmia (*Diabetes Care*, 22, 119-124, 1999).

Efectes adversos

Els efectes més freqüents del **miglitol** són digestius, com flatulència (39%), diarrea (24%) i dolor abdominal (12%), a causa dels hidrats de carboni no absorbits. Aquests efectes depenen de la dosi i tendeixen a disminuir amb el temps (*Drugs*, 57, 19-29, 1999). Fins ara s'han notificat xifres baixes de siderèmia i no s'han observat augment dels enzims hepàtics. La hipoglucèmia en pacients tractats amb miglitol s'ha de tractar amb glucosa per via oral, en lloc de sacarosa, perquè el miglitol n'inhibeix la hidròlisi a fructosa i glucosa.

El perfil de reaccions adverses de la **repaglinida** és similar al de les sulfonilurees, tot i que la incidència d'hipoglucèmia és lleugerament inferior (16%, en comparació d'un 20% amb glibenclamida i 19% amb glipizida). Aquesta és més freqüent en els pacients que no han pres mai hipoglucemiant orals o en els que l'hemoglobina glicosilada és inferior al 8% (*Ann Intern Med*, 131, 281-303, 1999). Els efectes relacionats amb la hipoglucèmia o la hiperglucèmia han motivat una taxa de retirades dels estudis d'un 13% entre els pacients tractats amb repaglinida i d'un 14% entre els tractats amb sulfonilurees (glibenclamida o glipizida). La incidència d'efectes cardiovasculars greus va ser similar a la de les sulfonilurees (<5%) i no superior a l'esperada per a la població general amb diabetis de tipus 2. També s'han descrit alteracions visuals transitòries i trastorns gastrointestinals (dolor abdominal, diarrea, nàusees, vòmits i restrenyiment), amb una freqüència similar a altres hipoglucemiant orals. S'han descrit alguns casos aïllats d'augment dels enzims hepàtics i reaccions d'hipersensibilitat cutània. Manquen dades d'eficàcia i de seguretat en pacients de més de 75 anys o amb malaltia renal o hepàtica. Tampoc no es coneix la seva seguretat durant la gestació.

Interaccions i contraindicacions

El **miglitol** no produeix hipoglucèmia per ell mateix, sinó que augmenta l'efecte hipoglucemiant de les sulfonilurees i de la insulina. La seva administració concomitant amb glibenclamida o amb metformina disminueix les concentracions d'aquests fàrmacs en un 8-17% i en un 13%, respectivament. En voluntaris sans, disminueix la biodisponibilitat de la ranitidina en un 60% i la del propranolol en un 40%. Està contraindicat en cas de cetoacidosis, de malaltia inflamàtoria intestinal, d'úlcer de còlon i d'obstrucció intestinal parcial (*Am Fam Physician*, 59, 2835-2844, 1999). A dosis altes pot causar toxicitat materna i/o fetal en animals. S'excreta en petites quantitats per la llet.

Els inhibidors del citocrom CYP3A4, com ketoconazol o eritromicina, poden inhibir la metabolització de **repaglinida** i augmentar-ne les concentracions. Els inductors de l'enzim (rifam-

picina o carbamazepina) poden reduir-ne els efectes. Tot i que no s'han descrit interaccions clínicament rellevants, s'aconsella evitar-ne l'administració conjunta.

Alguns fàrmacs, com els inhibidors de la monoaminoxidasa (IMAO), bloquejadors β -adrenèrgics no selectius, inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina (IECA) i antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), poden augmentar els efectes hipoglucemiant de repaglinida i miglitol. Altres, com contraceptius orals, diürètics tiazídics corticoides, poden disminuir-ne els efectes hipoglucemiant. La repaglinida està contraindicada en cas de cetoacidosis diabètica de diabetis tipus 1.

Dosi

La dosi recomanada de **miglitol** és 50 mg tres vegades al dia, amb cada menjar principal, durant 4 a 8 setmanes, i després es pot augmentar fins a una dosi de 100 mg tres vegades al dia. No cal ajustar la dosi en cas d'insuficiència renal lleu o moderada.

La dosi inicial recomanada de **repaglinida** en pacients no tractats prèviament amb un hipoglucemiant oral (o amb hemoglobina glicosilada <8%) és de 0,5 mg abans dels àpats; es pot augmentar a intervals setmanals. En pacients prèviament tractats amb hipoglucemiant (o amb hemoglobina glicosilada >8%) es pot

començar amb 1 mg. La dosi màxima per a cada àpat principal és de 4 mg, sense passar de 16 mg al dia. Quan s'administra en combinació amb metformina, cal mantenir-ne la pauta, i començar amb 0,5 mg de repaglinida. Si se suspèn un àpat, la dosi també s'ha de suspendre. Es recomana precaució en cas d'insuficiència hepàtica.

Conclusió

Els inhibidors de l' α -glucosidasa com l'acarbonsa o el miglitol poden estar indicats en els pacients amb diabetis de tipus 2 en els quals la hiperglucèmia no es normalitza amb dieta i una sulfonilurea. El **miglitol** i l'acarbonsa disminueixen les concentracions d'hemoglobina glicosilada i la glucèmia postprandial. Els seus efectes adversos són similars i de moment no es pot descartar que el miglitol també sigui hepatotòxic.

La **repaglinida** és estructuralment diferent de les sulfonilurees. Té un mecanisme d'acció, una eficàcia i un perfil d'efectes adversos similar. La incidència d'hipoglucèmia és lleugerament inferior a la de les sulfonilurees, probablement a causa de la seva curta durada d'acció, però la necessitat de donar-ne dosis més freqüents pot determinar un menor compliment per part del pacient. A més, és més cara. Manquen dades sobre l'eficàcia i la seguretat a llarg termini de miglitol i repaglinida, i no s'ha demostrat que previnguin les complicacions associades a la diabetis.

Estudi econòmic del tractament amb hipoglucemiant orals

fàrmac	dosi diària	cost diari (ptes.)	Cost de 30 dies de tractament (ptes.)
glibenclamida	10 mg	8-21	435
glipizida	10 mg	20-26	705
tolbutamida	1500 mg	32-35	861
metformina	1700 mg	23	553
gliclazida	160 mg	30-47	1159
acarbonsa	300 mg	139	4170
miglitol	300 mg	125	3720
repaglinida	3 mg	122	3660