

Władysław Grzeszczak

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Zabrze

# Znaczenie pochodnych sulfonilomocznika w terapii cukrzycy typu 2. Czy wszystkie leki z tej grupy w jednakowym stopniu wpływają na ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych oraz ryzyko sercowo-naczyniowe?

The role the sulphonylurea drugs in therapy of type 2 diabetes. Whether all derivatives from this group equally affect on mortality from general causes and cardiovascular risk?

## STRESZCZENIE

Obniżenie glikemii ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu i hamowaniu postępu przewlekłych powikłań cukrzycy (makro- i mikronaczyniowych). Cel ten jest realizowany poprzez zmianę stylu życia oraz stosowanie leków przeciwcukrzycowych. Pochodne sulfonilomocznika są jedną z ważnych grup leków w tego rodzaju terapii. W niniejszej pracy opisano mechanizm działania pochodnych sulfonilomocznika, dostępne na polskim rynku preparaty z tej grupy leków, a następnie przedstawiono wyniki badań wskazujące, w jaki sposób różne pochodne sulfonilomocznika wpływają na ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych oraz na ryzyko sercowo-naczyniowe. W przedstawionych badaniach wykazano, że spośród wszystkich pochodnych sulfonilomocznika jedynie gliklazyd znacząco wpływał na zmniejszenie ryzyka zgonów z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych. Wyniki badań sugerują, że gliklazyd powinien być le-

kiem z wyboru z grupy pochodnych sulfonilomocznika. (Diabet. Prakt. 2011; 12, 3: 79–89)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, pochodne sulfonilomocznika, gliklazyd, śmiertelność z przyczyn ogólnych, ryzyko sercowo-naczyniowe

## ABSTRACT

Lowering the blood glucose level has a key importance in the prevention and the inhibition of progression of late diabetic complications (macro- and microvascular). This purpose is being accomplished through the change of a lifestyle and the use of antidiabetic drugs. The sulphonylurea are one of important groups of drugs in this regard. At the present paper I presented: mechanism of action of the sulphonylurea drugs, preparats of the sulphonylurea drugs available on the Polish market and new findings about the differences of the sulphonylurea action on the risk of the death for general reasons and to the cardiovascular risk. I showed in presented findings, that out of all derivatives of the sulphonylurea only gliclazyd in the significant way influenced for lowering the risk of deaths for general reasons and for cardiovascular reasons. After describing examinations a suggestion arose, that from amongst derivatives of the

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze  
tel.: (32) 271 25 11, faks: (32) 271 46 17  
e-mail: kchwdiab@sum.edu.pl  
Diabetologia Praktyczna 2011, tom 12, 3: 79–89  
Copyright © 2011 Via Medica  
Nadesłano: 02.06.2011      Przyjęto do druku: 17.06.2011

sulphonylurea gliclazid should be a medicine by choice. (Diabet. Prakt. 2011; 12, 3: 79–89)

**Key words:** type 2 diabetes, the sulphonylurea derivatives, gliclazid, mortality from general causes, cardiovascular risk

## Wstęp

W *Zaleceniach klinicznych dotyczących postępowania u chorych na cukrzycę, 2011* Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego zawarto następujące informacje: „Obniżenie hiperglikemii w wieloczynnikowym leczeniu cukrzycy typu 2 (oprócz leczenia nadciśnienia, dyslipidemii, zmiany stylu życia, leczenia przeciwplatekowego itd.) ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu i hamowaniu postępu przewlekłych powikłań cukrzycy (makro- i mikronaczyniowych). Obniżanie hiperglikemii musi uwzględniać oba mechanizmy patogenetyczne cukrzycy typu 2, czyli insulinooporność i upośledzenie wydzielania insuliny. Leczenie cukrzycy typu 2 musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia. Terapię przeciwhiperglikemiczną należy rozpocząć od modyfikacji stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30–45 min/d.), zmniejszenia kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą lub u osoby bez nadwagi z zachowaną funkcją komórek  $\beta$  albo w przypadku nietolerancji metforminy — zastosować pochodne sulfonilomocznika (SM). W przypadku nieskuteczności takiej terapii należy do metforminy dołączyć pochodną sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1). W sytuacji nieskuteczności PTD proponuje terapię trójlekową z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory alfa-glikozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1” [1].

Jak wynika z prezentowanego algorytmu postępowania, pochodne sulfonilomocznika mają bardzo istotne znaczenie w terapii chorych na cukrzycę typu 2. Ich znaczenie w Polsce jest jeszcze większe, gdyż nowe doustne leki przeciwcukrzycowe dostępne na rynku (inhibitory DPP-4) nie są refundowane i ze względów finansowych — niedostępne dla dużej grupy pacjentów. Celem niniejszego opracowania jest krótkie przypomnienie mechanizmu działania pochodnych sulfonilomocznika, preparatów z tej grupy dostępnych na rynku oraz udzielenie odpo-

wiedzi na pytanie, czy wszystkie pochodne sulfonilomocznika w podobnym stopniu wpływają na ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych i na ryzyko sercowo-naczyniowe?

## Mechanizm działania pochodnych sulfonilomocznika

Wszystkie pochodne sulfonilomocznika są sulfonamidami o ogólnym wzorze chemicznym: R1-SO<sub>2</sub>NHOCNH-R2. Leki I generacji należące do tej grupy, takie jak tolbutamid, posiadają na końcu R1 pierścień fenolowy, zaś na drugim końcu (R2) — pierścień alifatyczny. Pochodne sulfonilomocznika II generacji, na przykład: glibenklamid, gliklazid, gli-pizyd, glikwidon i glimepiryd, zarówno na końcu R1, jak i R2 posiadają pierścienie aromatyczne. Zastąpienie na końcu R2 ugrupowania alifatycznego ugrupowaniem aromatycznym znamienne zwiększa swoistość wiązania danej pochodnej sulfonilomocznika z podjednostką SUR kanału potasowego na komórce  $\beta$ , zwiększa jej aktywność wewnętrzną oraz siłę działania. Pochodne sulfonilomocznika działają poprzez wiązanie się ze swoistymi receptorami znajdującymi się na komórkach  $\beta$  trzustki oraz wywieranie wpływu pozatrzustkowego, odmiennie wyrażonego w przypadku poszczególnych pochodnych.

Pochodne sulfonilomocznika zwiększają wydzielanie insuliny przez komórki  $\beta$  trzustki. Działają po związaniu się z podjednostką SUR kanału potasowego ATP-zależnego. Kanały potasowe ATP-zależne znajdują się nie tylko w komórkach trzustki. W skład kanałów potasowych wchodzi 2 podjednostki: podjednostka tworząca światło kanału (Kir 6.x) i podjednostka regulacyjna — receptor sulfonilomocznika (SUR). Cztery podjednostki Kir oraz 4 podjednostki SUR tworzą 1 kanał potasowy. Opisano 2 ważne geny dla podjednostki tworzącej światło kanału potasowego: Kir 6.1 i Kir 6.2. Sklonowano również 2 geny kodujące podjednostkę regulacyjną — receptor sulfonilomocznika SUR1 i SUR2. W komórkach  $\beta$  trzustki, sercu, mózgu i mięśniach szkieletowych wykazano ekspresję Kir 6.2. Istnieją doniesienia wskazujące, że SUR1 występuje w komórkach  $\beta$  trzustki i w niektórych neuronach, obecność SUR2A stwierdzono w kardiomiocytach i mięśniach szkieletowych, a SUR2B — w mięśniach gładkich. Wykazano, że pochodne sulfonilomocznika oddziałują na kanał potasowy w 2 miejscach: w miejscu receptorowym o niskim powinowactwie, zlokalizowanym na Kir 6.2, i w miejscu o wysokim powinowactwie, zlokalizowanym na SUR. Receptory te charakteryzują się dużą swoistością dla wiązania pochodnych sulfonilo-

mocznika II generacji ( $K_a = 0,3\text{--}7\text{ nM}$ ). Stwierdzono, że błona komórkowa komórki  $\beta$  wiąże około 1 pmol sulfonilomocznika na 1 mg białka (kanały te są odpowiedzialne za utrzymanie potencjału spoczynkowego). Połączenie pochodnych sulfonilomocznika z receptorami SUR1 zamyka kanał potasowy, powodując zmniejszenie przepuszczalności błony komórkowej dla jonów potasowych. Prowadzi to do depolaryzacji błony komórkowej, wywołując otwarcie zależnych od napięcia kanałów wapniowych oraz w konsekwencji — napływ jonów wapnia do wnętrza komórki. Zwiększenie stężenia wapnia w cytozolu komórki  $\beta$  to mechanizm wyzwalaający wydzielanie insuliny z ziarnistości wydzielniczych.

Podsumowując, należy stwierdzić, że kanały potasowe ATP-zależne są głównymi determinantami spoczynkowego potencjału czynnościowego komórki  $\beta$  trzustki. Zarówno glukoza, jak i pochodne sulfonilomocznika depolaryzują komórki  $\beta$  poprzez zamykanie kanałów ATP-zależnych i w konsekwencji zwiększają zawartość wapnia we wnętrzu omawianych komórek. Kanały potasowe ATP-zależne są niezbędne zarówno do przeżycia, jak i do różnicowania się komórek  $\beta$ .

Pochodne sulfonilomocznika, oprócz bezpośredniego wpływu pobudzającego wydzielanie insuliny przez komórki  $\beta$ , charakteryzują się również zróżnicowanym działaniem pozatrzustkowym. Działanie to obejmuje wpływ na wątrobę, mięśnie szkieletowe oraz adipocyty.

Wszystkie pochodne sulfonilomocznika wykazują liczne podobieństwa, ale poszczególne preparaty charakteryzują się istotnymi różnicami.

### Preparaty pochodnych sulfonilomocznika dostępne na polskim rynku

Obecnie na polskim rynku są dostępne następujące pochodne sulfonilomocznika: tolbutamid, glibenklamid, gliklazyd, glipizyd, glicempiryd, glikwidon.

#### Tolbutamid

Tolbutamid jest pochodną sulfonilomocznika I generacji o krótkim i względnie słabym działaniu przeciwhiperqlikemicznym. Lek dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego i powinien być stosowany łącznie z dietą cukrzycową. W wątrobie jest metabolizowany do hydroksytolbutamidu i karboksytolbutamidu. Oba metabolity nie wykazują aktywności metabolicznej i są wydalane przez nerki. Okres półtrwania tolbutamidu wynosi 4 godziny. W ciągu 24 godzin 85% pojedynczej dawki leku zostaje wydalane przez nerki. Jego czas działania

wynosi 6–12 godzin. Na rynku jest dostępny preparat Diabetol.

#### Glibenklamid

Glibenklamid jest pierwszym lekiem z grupy pochodnych sulfonilomocznika II generacji, który został wprowadzony na rynek. W bardzo dużym stopniu pobudza wydzielanie insuliny z komórek  $\beta$  trzustki, pod warunkiem zachowania ich czynności. Wiążąc się silnie z SUR w komórkach  $\beta$ , powoduje przedłużone w czasie uwalnianie insuliny. Ma działanie przeciwhiperqlikemiczne około 150-krotnie silniejsze niż tolbutamid. Przypisuje mu się również działanie obwodowe wywierane poprzez zwiększenie wrażliwości tkanek, głównie wątroby, na działanie insuliny. Glibenklamid jest metabolizowany poprzez oksydację i hydroksylację do 3 metabolitów. Dwa spośród nich wywierają działanie przeciwhiperqlikemiczne. W 50% lek wydalą się przez nerki, a pozostałe 50% jest wydalane drogą przewodu pokarmowego. Wystąpienie niewydolności nerek zwiększa ryzyko hipoglikemii. Glibenklamid jest długodziałającą pochodną sulfonilomocznika. Działanie przeciwhiperqlikemiczne rozpoczyna się 30 minut po przyjęciu leku, maksymalny wpływ obserwuje się po 4–5 godzinach. Okres półtrwania wynosi około 15 godzin, natomiast czas działania przeciwhiperqlikemicznego — 18–24 godzin. Na rynku jest dostępny preparat Euclamin.

#### Gliklazyd

Gliklazyd należy do pochodnych sulfonilomocznika II generacji. Charakteryzuje się podwójnym działaniem — metabolicznym i naczyniowym. Silnie pobudza wydzielanie insuliny z komórek  $\beta$  trzustki, pod warunkiem zachowania ich czynności. Wykazuje dodatkowe działanie obwodowe, zwiększające wrażliwość tkanek na działanie insuliny. Cechuje się swoistym powinowactwem i odwracalnym łączeniem z regulatorową podjednostką receptora dla pochodnych sulfonilomocznika SUR1 w trzustce. Jest lekiem szybko-, a jednocześnie krótkodziałającym. Maksymalne stężenie w osoczu uzyskuje po 2–6 godzinach. Czas jego półtrwania wynosi 12 godzin. Gliklazyd jest metabolizowany do co najmniej 8 związków niewykazujących działania przeciwhiperqlikemicznego. Metabolity gliklazydu zmniejszają agregację płytek i nasilają fibrylizację, zmniejszając również wrażliwość na epinefrynę. Są wydalane głównie z moczem, a tylko w niewielkiej ilości z kałem. Jedynie 20% leku jest wydalane w niezmienionej postaci z moczem.

Gliklazyd jest substancją praktycznie nierozpuszczalną w wodzie. Ze względów technologicznych i biofarmaceutycznych jest korzystne, aby substancja lecznicza dobrze rozpuszczała się w wodzie lub w płynach ustrojowych. Zwiększenie rozpuszczalności substancji trudno rozpuszczalnych w wodzie można osiągnąć między innymi przez tworzenie mieszanin fizycznych lub kompleksów z substancjami hydrofilnymi, czyli tworzenie tak zwanej macierzy. W tym właśnie celu w oryginalnym preparacie gliklazyd MR zastosowano „hydrofilną macierz”, którą tworzy hydroksymetylopropyloceluloza (hipromeloza), kontrolująca uwalnianie substancji czynnej z tabletki. Pod wpływem soku żołądkowego macierz polimeru hipromelozy przechodzi w postać żelu, z którego stopniowo się uwalnia substancja czynna. Odpowiednia proporcja włókien macierzy, o dużej i małej lepkości, warunkuje właściwy profil uwalniania substancji czynnej — im większa lepkość, tym wolniej jest uwalniany gliklazyd. Zapewnia to uwalnianie leku przez 24 godziny i pozwala na dawkowanie raz na dobę.

Dzięki hydrofilnej macierzy oryginalny gliklazyd MR cechuje się bardzo wysoką biodostępnością (97%), która umożliwiła zmniejszenie skutecznej dawki gliklazynu do 30 mg w tabletkce. Profil wchłaniania leku nie zmienia się pod wpływem podawania go podczas posiłków. Zastosowanie w tej postaci hydrofilnej macierzy pozwala na stopniowe uwalnianie leku, które jest dostosowane do 24-godzinnego profilu glikemii. Lek ten, w odróżnieniu od niewybiórczych pochodnych sulfonylomocznika, nie wywiera niekorzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy (np. nie zaburza tzw. zjawiska *precondition* w mięśniu sercowym).

Gliklazyd MR wykazuje działanie plejotropowe. Zmniejsza adhezję i agregację płytek krwi, a także normalizuje zaburzoną aktywność fibrynolityczną osocza, zwiększając aktywność aktywatora plazminogenu oraz wytwarzanie prostacykliny przez komórki śródbłonna. Ponadto przywraca zależne od tlenu azotu (NO, *nitric oxide*) wazodylatacyjne działanie komórek śródbłonna, zmniejsza adhezję monocytów i oksydację lipoprotein niskiej gęstości (LDL, *low density lipoprotein*). W wyniku tych działań może hamować proces aterogenezy. Wykazano, że gliklazyd MR hamuje progresję miażdżycy ocenianą na podstawie zmniejszenia grubości wskaźnika IMT (*intima media thickness*) tętnicy szyjnej u chorych na cukrzycę typu 2 — działanie to jest niezależne od stopnia kontroli glikemii.

Wysoką skuteczność i bezpieczeństwo preparatu gliklazynu MR u chorych na cukrzycę typu 2 po-

twierdziły wyniki największego prospektywnego badania klinicznego w diabetologii — *Action in Diabetes and Vascular Disease* (ADVANCE) [2], w którym uczestniczyło 11 140 chorych na cukrzycę typu 2 z 20 krajów świata. W ramieniu przeciwhiperglykemicznym badania ADVANCE oceniano wpływ intensywnej kontroli glikemii — zdefiniowanej jako stosowanie gliklazynu MR w celu uzyskania odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) ≤ 6,5% — na poważne incydenty makro- (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem) i mikronaczyniowe (nowo rozpoznana nefropatia lub retinopatia bądź nasilenie już istniejących) oraz połączenie tych dwóch punktów końcowych.

Intensywna kontrola glikemii, oparta na stosowaniu gliklazynu MR, spowodowała zmniejszenie odsetka HbA<sub>1c</sub> o 0,67% — do 6,5%, a stężenia glukozy we krwi na czczo — o 1,2 mmol/l (21,9 mg/dl), w porównaniu z pacjentami z grupy standardowej kontroli glikemii, oraz wiązała się ze względnym 10-procentowym [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 2–18; *p* < 0,01] obniżeniem łącznie liczonych ciężkich incydentów makro- i mikronaczyniowych, w tym redukcją nowo rozpoznanej lub postępującej nefropatii cukrzycowej o 21% (95% CI: 7–34; *p* < 0,01).

Wysokie bezpieczeństwo gliklazynu MR potwierdzono również w badaniu *GIUcose control In type 2 diabetes Diamicon MR versus GlimEpiride* (GUIDE) [3], w którym powodował on 50% mniej epizodów hipoglikemii, w porównaniu z glimepirydem (*p* < 0,002), a w grupie chorych z upośledzoną funkcją nerek bezpieczeństwo gliklazynu MR było 4-krotnie wyższe (*p* < 0,002), przy jednakowej kontroli glikemii. Na rynku jest dostępny preparat Diaprel MR i kilka preparatów generycznych.

### Glipizyd

Glipizyd jest pochodną sulfonylomocznika II generacji. Silnie pobudza wydzielanie insuliny z komórek β trzustki. Wykazuje działanie obwodowe poprzez zwiększanie wrażliwości tkanek na działanie insuliny. Glipizyd jest powszechnie stosowanym lekiem zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w Europie. Jest najszybciej działającą pochodną sulfonylomocznika; maksymalne stężenie w osoczu osiąga po upływie godziny. W 98% wiąże się z białkami osocza. Czas jego półtrwania wynosi 7 godzin. Działa przeciwhiperglykemicznie 100-krotnie silniej niż tolbutamid. Czas działania przeciwhiperglykemicznego tego preparatu wynosi 16–24 godzin. Od kilku lat w Polsce jest dostępna postać

glipizydu o przedłużonym uwalnianiu — glipizyd GITS. Skrót w nazwie leku oznacza unikalny system uwalniania substancji czynnej (*GastroIntestinal Therapeutic System*), zapewniający jej stałe, niskie stężenie w ciągu doby, co pozwala osiągnąć bardzo wysoką skuteczność kliniczną (średnie obniżenie odsetka HbA<sub>1c</sub> — 1,7%) oraz lepszą współpracę z pacjentem. Lek ten jest metabolizowany w wątrobie — mniej niż 10% podanej dawki jest wydalane z moczem i kałem w niezmienionej postaci; około 90% jest wydalane w formie produktów biotransformacji z moczem (80%) i kałem (10%). Glipizyd jest szybko eliminowany z organizmu przez nerki. Jego okres półtrwania wynosi 7 godzin i nie ulega wydłużeniu wraz z wiekiem. Glipizyd jest całkowicie metabolizowany w procesie oksydatywnej hydroksylacji. Jego metabolity są nieaktywne, więc nie ma możliwości ich kumulacji, a zatem nie występuje zwiększone ryzyko hipoglikemii. Na rynku jest dostępny preparat Glibenese GITS i wiele preparatów generycznych.

### Glimepiryd

Glimepiryd jest najnowszą pochodną sulfonilomocznika II generacji. Silnie pobudza wydzielanie insuliny z komórek  $\beta$  trzustki. Jednocześnie glimepiryd wykazuje również działanie obwodowe w postaci zwiększenia wrażliwości tkanek, głównie wątroby i mięśni, na działanie insuliny. Lek ten charakteryzuje się odmienną farmakodynamiką, w porównaniu z pozostałymi pochodnymi sulfonilomocznika (stosowany raz na dobę, bez konieczności modyfikacji dawki), oraz silnym działaniem pozatrzustkowym (zmniejsza insulinooporność u chorych na cukrzycę). Glimepiryd wiąże się z SUR 2–3-krotnie szybciej niż glibenklamid oraz 8–10-krotnie szybciej z niego dysocjuje. Taki dynamiczny sposób przyłączania pochodnej sulfonilomocznika do struktury receptorowej i odłączania się od niej wydaje się najbliższy fizjologicznemu sposobowi pobudzania komórek  $\beta$ . Glimepiryd jest lekiem metabolizowanym w wątrobie, głównie poprzez system enzymatyczny CYP2C9. Lek ten posiada aktywny metabolit (MI), co może się wiązać z obserwowaną, skuteczną klinicznie całodobową kontrolą glikemii podczas podawania go raz na dobę, mimo stosunkowo krótkiego okresu półtrwania (5–8 h). Lek jest całkowicie absorbowany z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie we krwi uzyskuje się 150 minut po jego podaniu. Okres półtrwania wynosi 5–8 godzin. Lek wiąże się w 99,4% z białkami osocza. Jego objętość dystrybucji, podobnie jak innych pochodnych sulfonilomocznika, jest mała i wynosi 9 l. Może być stosowa-

wany u chorych charakteryzujących się obniżonym klirensiem kreatyniny. W około 58% jest wydalany przez nerki. Na rynku jest dostępny preparat Amaryl oraz wiele preparatów genetycznych.

### Glikwidon

Glikwidon jest pochodną sulfonilomocznika II generacji. Po podaniu lek ten szybko i prawie całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego. W znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Charakteryzuje się bardzo krótkim okresem półtrwania (ok. 1,5 h), a także działania przeciwhiperqlikemicznego (ok. 8 h). Jest szybko metabolizowany do nieczynnych metabolitów w wątrobie (w procesie oksydacji następuje przekształcenie go do demetylowanych i hydroksylowanych pochodnych). Glikwidon nie kumuluje się w organizmie; jest wydalany głównie z kałem. Jest jedynym preparatem z grupy pochodnych sulfonilomocznika, który w 95% jest wydalany z żółcią, a nie przez nerki. Lek nie przenika przez błony dializacyjne. Na rynku jest dostępny preparat Glurenorm.

### Czy wszystkie pochodne sulfonilomocznika w podobnym stopniu wpływają na ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych i na ryzyko sercowo-naczyniowe?

Powikłania sercowo-naczyniowe są główną przyczyną chorobowości i śmiertelności chorych na cukrzycę; ponad 60% pacjentów umiera z ich powodu. W badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) [4] wykazano, że metformina znacząco zmniejsza ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych.

W latach 70. XX wieku, w badaniu *University Group Diabetes Program* [5] wykazano że stosowanie tolbutamidu u chorych na cukrzycę typu 2 wiąże się ze wzrostem śmiertelności ogólnej oraz zależnej od powikłań sercowo-naczyniowych. Również Schramm i wsp. [6] stwierdzili tę samą zależność. Z kolei w badaniu UKPDS wykazano, że stosowanie chlorpropamidu lub glibenklamidu nie powoduje wzrostu wspomnianego ryzyka [7]. Przedstawione kontrowersyjne wyniki badań budzą jednak w pewnym stopniu niepokój. Z jednej strony wynika on z wątpliwości, czy przedstawione dane są w pełni wiarygodne, a z drugiej — rodzi się pytanie: czy to potencjalnie niekorzystne działanie dotyczy wszystkich pochodnych sulfonilomocznika, czy też tylko niektórych? Tak naprawdę ważne jest uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy wszystkie pochodne sulfonilomocznika mają jednakowe działanie, czy też są w tym względzie leki lepiej

lub gorzej chroniące chorych przed zgonem z przyczyn ogólnych bądź sercowo-naczyniowych.

W ostatnich latach przeprowadzono kilka badań, których celem było ustalenie, w jaki sposób stosowanie różnych rodzajów pochodnych sulfonilomocznika u chorych na cukrzycę typu 2 wpływa na śmiertelność ogólną oraz na ryzyko sercowo-naczyniowe. W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki badań opublikowanych w ostatnim czasie.

Monami i wsp. [8] wykazali, że stosowanie glibenklamidu w terapii u chorych na cukrzycę typu 2 istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych, w porównaniu z leczeniem gliklazidem lub glimepirydem. Jednocześnie wyniki powyższej próby klinicznej były częściowo sprzeczne z rezultatami badania przeprowadzonego przez Pantalone'a i wsp. [9], w którym analizowano ryzyko zgonu wśród osób leczonych glibenklamidem, glimepirydem i glipizydem. Autorzy wykazali niekorzystny trend, nieznamienne statystycznie, zwiększający ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych u chorych leczonych glibenklamidem w stosunku do gliklazynu i glimepirydu. Oprócz tego wykazano, że gliklazyn nie zwiększał ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn ogólnych, sercowo-naczyniowych oraz ponownego zawału serca w porównaniu z metforminą.

Należy podkreślić, że we wcześniejszych badaniach prowadzonych u chorych na cukrzycę typu 2, porównujących wpływ glibenklamidu i gliklazynu na czynność serca, wykazano, że stosowanie gliklazynu wiąże się z redukcją masy lewej komory [10] oraz zmniejszeniem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i nowotworowych [8].

W badaniu przeprowadzonym przez Johnse na i wsp. [11] wykazano, że 30-dniowe ryzyko zgonu po przebytych zawałach serca u chorych na cukrzycę typu 2 było bardzo wysokie (24,6%). Było ono jednak istotnie niższe u pacjentów leczonych nowymi pochodnymi sulfonilomocznika (gliklazyn, glimepiryd) niż u osób stosujących starsze leki z tej grupy (odpowiednio: 9,5% i 37,0%).

Monami i wsp. [8] próbowali ustalić, czy wszystkie pochodne sulfonilomocznika są tak samo skuteczne terapeutycznie. W tym celu porównali ogólne ryzyko zgonu z ryzykiem z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz nie sercowo-naczyniowych, a także śmiertelność z przyczyn sercowych między chorymi na cukrzycę typu 2 leczonymi glibenklamidem a stosującymi gliklazyn. Do badania włączono 568 chorych, w tym 378 leczonych glibenklamidem i 190 stosujących gliklazyn. Średni czas obserwacji wynosił 5 lat. Śmiertelność osób leczonych glibenkla-

midem wynosiła 4,3%, zaś stosujących gliklazyn — 2,2% ( $p < 0,05$ ). Prowadząc badania porównawcze, autorzy wykazali, że zarówno śmiertelność ogólna [iloraz szans (OR, *odds ratio*): 2,1; 95% CI: 1,2–2,7;  $p < 0,05$ ], jak i z przyczyn sercowo-naczyniowych (OR: 3,6; 95% CI: 1,1–11,9;  $p < 0,05$ ) były istotnie niższe u osób leczonych gliklazidem. Autorzy wnioskują więc, że ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych, sercowo-naczyniowych i nowotworowych jest wyższe w grupie chorych stosujących glibenklamid, w porównaniu z gliklazidem. Potwierdzono to również we wcześniej przeprowadzonych badaniach [11–13].

Prowadząc badania w północnej Jutlandii, naukowcy wykazali, że u chorych na cukrzycę leczonych glibenklamidem, tolbutamidem lub glipizydem występuje większe ryzyko zawału serca niż u osób przyjmujących gliklazyn lub glimepiryd, w porównaniu z badanymi bez cukrzycy (odpowiednio — OR: 2,07; 95% CI: 1,81–2,37 i OR: 1,37; 95% CI: 1,01–1,84) [11]. Wykazano również, że ryzyko zgonu w przebiegu zawału serca u chorych leczonych pochodnymi sulfonilomocznika starszej generacji, w stosunku do przyjmujących gliklazyn i glimepiryd, w porównaniu z osobami bez cukrzycy, jest większe (odpowiednio — OR: 1,29; 95% CI: 1,00–1,67 i OR: 1,00; 95% CI: 0,53–1,90).

### **Porównanie wpływu różnych pochodnych sulfonilomocznika (glibenklamid, gliklazyn, i glimepiryd) na śmiertelność ogólną i z przyczyn sercowo-naczyniowych na podstawie obserwacyjnych badań kohortowych [14]**

Khalangot M. i wsp. [14] objęli obserwacją 509 933 chorych na cukrzycę na Ukrainie (48,64% wszystkich osób z rozpoznaną cukrzycą; SINADIAB *data base*). Autorzy wyłączyli z badania chorych na cukrzycę w wieku 30–39 lat leczonych insuliną oraz pacjentów, co do których nie mieli pełnych informacji dotyczących terapii doustnymi lekami lub insuliną. Ostatecznie do grupy badanej zaliczono 64 288 chorych na cukrzycę typu 2 leczonych w monoterapii glibenklamidem, gliklazidem lub glimepirydem. Autorzy prowadzili obserwację w tej grupie w latach 1998–2007. Glibenklamidem leczono 50 341 osób, gliklazidem — 11 368 chorych, zaś glimepirydem — 2479 badanych. Średni czas obserwacji chorego wynosił 1,53 roku. W trakcie trwania obserwacji zmarło 1279 osób, z czego 974 z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Autorzy wykazali, że śmiertelność ogólna w grupie osób leczonych glibenklamidem była istot-

nie wyższa niż wśród badanych stosujących gliklazyd i glimepiryd. W grupie leczonej gliklazydem śmiertelność była o 67% niższa (OR: 0,328; 95% CI: 0,261–0,412), a wśród pacjentów przyjmujących glimepiryd — o 71% (OR: 0,286; 95% CI: 0,215–0,38), w porównaniu z grupą chorych stosujących glibenklamid.

W momencie wyliczenia współczynnika ryzyka okazało się, że w grupie osób leczonych gliklazydem, w porównaniu z pacjentami stosującymi glibenklamid, ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych było istotnie niższe po dopasowaniu do wieku, czasu trwania cukrzycy i płci, znacząco niższe po dopasowaniu do wieku, czasu trwania cukrzycy, płci i wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) oraz istotnie niższe po dopasowaniu do wieku, czasu trwania cukrzycy, płci, BMI, ciśnienia skurczowego i glikemii na czczo.

W momencie przeprowadzenia oceny współczynnika ryzyka, porównującej chorych leczonych glibenklamidem i glimepirydem, oraz dopasowaniu do wieku, czasu trwania cukrzycy, płci, BMI, ciśnienia skurczowego i glikemii na czczo nie wykazano różnicy między badanymi grupami w zakresie śmiertelności ogólnej i z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Z kolei porównując ogólną śmiertelność między chorymi leczonymi glimepirydem i gliklazydem, wykazano, że ryzyko to w grupie osób przyjmujących glimepiryd jest aż o 85% (95% CI: 1,192–2,898;  $p = 0,006$ ) większe niż u pacjentów stosujących gliklazyd.

Autorzy podkreślają, że w ostatnich latach maleje odsetek chorych leczonych glibenklamidem (z 64% do 59,5%) i glimepirydem (z 4,5% do 3,6%), natomiast wzrasta odsetek pacjentów stosujących gliklazyd (z 10,1% do 13,4%).

Po przeprowadzeniu badania autorzy doszli do wniosku, że stosowanie glibenklamidu w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 wiąże się z istotnie większym ryzykiem zgonu z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych, w porównaniu z przyjmowaniem gliklazydu lub glimepirydu. Ponadto autorzy dowiedli, że całkowita śmiertelność po zastosowaniu glimepirydu jest aż o niemal 86% większa niż po leczeniu gliklazydem.

Celem badań Horsdala i wsp. [15] było uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy stosowanie u chorych na cukrzycę typu 2 leków przeciwhiper-glikemicznych zwiększa ryzyko wystąpienia zawału serca. Autorzy badaniem objęli 10 616 chorych na cukrzycę typu 2, hospitalizowanych z powodu zawału serca, i 90 697 pacjentów z cukrzycą typu 2 bez zawału. W badaniu porównano ryzyko hospitalizacji z powodu zawału serca u chorych na cukrzy-

cę typu 2, którzy byli leczeni pochodnymi sulfonilomocznika, oraz u pacjentów poddawanych terapii metforminą, insuliną lub stosujących leczenie dietetyczne. Autorzy wykazali mniejsze ryzyko hospitalizacji z tego powodu u chorych leczonych dietą (OR: 0,75; 95% CI: 0,71–0,79), w dalszej kolejności — u przyjmujących metforminę (OR: 0,86; 95% CI: 0,78–0,95) i u stosujących insulinoterapię (OR: 0,92; 95% CI: 0,86–0,99), w porównaniu z pacjentami leczonymi pochodnymi sulfonilomocznika. Warto podkreślić, że po wyłączeniu z grupy badanych osób, zidentyfikowanych wyłącznie przez *National Health Insurance Service Registry*, autorzy nie wykazali różnic dotyczących częstości hospitalizacji chorych na cukrzycę typu 2 z powodu zawału serca, leczonych pochodnymi sulfonilomocznika, w odniesieniu do innych rodzajów terapii (OR: 0,98; 95% CI: 0,92–1,05).

Jednak najciekawsza okazała się część badania poświęcona ryzyku hospitalizacji z powodu zawału serca, w której porównano pacjentów leczonych metforminą i różnymi pochodnymi sulfonilomocznika. Wykazano, że powyższe ryzyko wzrasta przy stosowaniu tolbutamidu (OR: 1,16; 95% CI: 1,02–1,33), glibenklamidu (OR: 1,18; 95% CI: 1,05–1,32) i glimepidyru (OR: 1,19; 95% CI: 1,06–1,33). Jedynie przy stosowaniu w leczeniu gliklazydu (OR: 1,04; 95% CI: 0,87–1,24) i glipizydu (OR: 1,10; 95% CI: 0,95–1,25) ryzyko to było takie samo jak w terapii metforminą.

Schramm i wsp. [6] przeprowadzili analizę ryzyka zgonu z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2, leczonych różnymi pochodnymi sulfonilomocznika, porównując ich z pacjentami leczonymi metforminą. Z punktu widzenia praktyki lekarskiej wyniki tego badania są niezwykle ważne, a wręcz kluczowe.

Duńczycy objęli badaniem wszystkich pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 w wieku  $\geq 20$  lat w Danii, u których w latach 1997–2006 rozpoznano tę chorobę i rozpoczęto monoterapię metforminą lub pochodną sulfonilomocznika. Czas obserwacji wynosił 9 lat (śr. 3,3 roku). Wstępnie do badania autorzy włączyli aż 107 806 osób, spośród których 9607 wcześniej przeżyło zawał serca. Obserwowana grupa chorych bez wcześniejszego zawału serca liczyła 98 199 osób. Najczęściej, bo aż u 77% chorych, w terapii stosowano 1 lek; autorzy wykluczyli z badania 23% osób, które przyjmowały więcej leków. A zatem ostatecznie badana grupa chorych, którzy nie przeżyli zawału serca, liczyła 75 354 osoby, zaś grupę pacjentów, u których rozpoznano przeżyty zawał serca, stanowiło 6448 osób.

Chorzy, u których wyjściowo nie stwierdzono przeżytego zawału, najczęściej byli leczeni metfor-

**Tabela 1. Śmiertelność ogólna, z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz z powodu zawału serca, udaru i powikłań sercowo-naczyniowych u chorych, którzy przed włączeniem do badania nie przebyli zawału serca (wg [6])**

	Śmiertelność ogólna	Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych	Śmiertelność z powodu zawału serca, udaru mózgu i powikłań sercowo-naczyniowych
Metformina	1,0	1,0	1,0
Glimepiryd	1,32 (1,24–1,40)	1,28 (1,18–1,38)	1,21 (1,14–1,29)
Gliklazyd	1,05 (0,94–1,16)	1,05 (0,91–1,20)	1,06 (0,95–1,18)
Glibenklamid	1,19 (1,11–1,28)	1,14 (1,03–1,25)	1,12 (1,04–1,21)
Glipizyd	1,27 (1,17–1,38)	1,25 (1,12–1,40)	1,17 (1,07–1,28)
Tolbutamid	1,28 (1,17–1,39)	1,27 (1,13–1,43)	1,26 (1,13–1,36)

**Tabela 2. Śmiertelność ogólna, z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz z powodu zawału serca, udaru i powikłań sercowo-naczyniowych u chorych, którzy przed włączeniem przebyli zawał serca (wg [6])**

	Śmiertelność ogólna	Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych	Śmiertelność z powodu zawału serca, udaru mózgu i powikłań sercowo-naczyniowych
Metformina	1,0	1,0	1,0
Glimepiryd	1,30 (1,11–1,51); p < 0,01	1,32 (1,11–1,57); p < 0,002	1,29 (1,12–1,49); p < 0,001
Gliklazyd	0,90 (0,68–1,20); NS	0,87 (0,63–1,20); NS	0,86 (0,65–1,13); NS
Glibenklamid	1,47 (1,22–1,76); p < 0,001	1,50 (1,22–1,84); p < 0,001	1,29 (1,09–1,52); p = 0,003
Glipizyd	1,53 (1,23–1,89); p < 0,001	1,63 (1,28–2,07); p < 0,001	1,46 (1,20–1,78); p < 0,001
Tolbutamid	1,47 (1,17–1,84); p < 0,001	1,48 (1,14–1,91); p = 0,003	1,42 (1,14–1,76); p = 0,002

NS — nieistotnie statystycznie

miną (54,3%), a w dalszej kolejności — pochodnymi sulfonilomocznika: glimepirydem (37%), gliklazydem (6%), glibenklamidem (12,7%), glipizydem (7,1%), tolbutamidem (5,4%) i repaglinidem (2,6%).

U chorych po przebytych zawałach serca przed włączeniem do badania stosowano w leczeniu: metforminę (30,2%), glimepiryd (43,3%), gliklazyd (6,9%), glibenklamid (12,2%), glipizyd (7,3%), tolbutamid (5,6%) oraz repaglinid (2,1%).

Autorzy określali ryzyko zgonu, odnosząc się do wyników uzyskanych w leczeniu metforminą jako standardu i z tym postępowaniem porównali wyniki uzyskane po zastosowaniu poszczególnych pochodnych sulfonilomocznika. W tabeli 1 przedstawiono wyniki uzyskane przez duńskich badaczy u chorych, którzy przed włączeniem do badania nie przebyli zawału serca.

Podsumowując powyższe wyniki badań, należy stwierdzić, że zarówno ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych, jak i sercowo-naczyniowych u osób bez przebytego wyjściowo zawału serca, w porównaniu z metforminą, stosujących pochodne sulfo-

nylomocznika było istotnie wyższe, z wyjątkiem gliklazydu. U chorych leczonych gliklazydem ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych, sercowo-naczyniowych oraz z powodu zawału serca nie różniło się w odniesieniu do wyników uzyskanych u pacjentów leczonych metforminą.

W tabeli 2 zaprezentowano wyniki dotyczące rokowania u chorych włączonych do badania po przebytych zawałach serca.

Ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych u osób, u których rozpoznano wyjściowo przebyty zawał serca stosujących pochodne sulfonilomocznika, w porównaniu ze stosującymi metforminę, było istotnie wyższe, z wyjątkiem gliklazydu. U chorych leczonych gliklazydem ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych, sercowo-naczyniowych oraz z powodu zawału serca nie różniło się w odniesieniu do wyników uzyskanych u pacjentów przyjmujących metforminę.

Autorzy w dyskusji do wyników swoich badań zwracają uwagę, że wszystkie pochodne sulfonilomocznika (glimepiryd, glibenklamid, glipizyd i tol-



butamid, z wyjątkiem gliklazydu) zwiększają ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych w porównaniu z metforminą. To bardzo ważne stwierdzenie.

Celem badania Zellera i wsp. [16] była analiza wpływu stosowania wcześniejszej terapii przeciwcukrzycowej na rokowanie u chorych na cukrzycę typu 2 po przebytych zawale serca. Autorzy objęli obserwacją 1310 chorych na cukrzycę typu 2, którzy przeżyli zawał serca (STEMI lub *non*-STEMI). Na podstawie wyników badań wykazano, że u chorych leczonych wcześniej pochodnymi sulfonylomocznika śmiertelność wynosiła 3,9%, u pacjentów stosujących inne leki doustne — 6,4%, insulinoterapię — 9,4%, a u poddanych terapii dietą — 8,4% ( $p = 0,014$ ). Autorzy wykazali także, że badana grupa chorych (leczeni pochodnymi sulfonylomocznika, innymi lekami doustnymi, insuliną i dietą) nie różni się między sobą pod względem częstości występowania powikłań okołozawałowych, takich jak: ponowny zawał serca, udar, migotanie przedsionków, migotanie komór, bloki przedsionkowo-komorowe. Autorzy dokładnie przeanalizowali grupę chorych leczonych wcześniej pochodnymi sulfonylomocznika, wykazując, że u pacjentów stosujących gliklazyd i glimepiryd śmiertelność wynosiła 2,7%, a u leczonych glibenklamidem — 7,5% ( $p = 0,019$ ). Dowiedziono również, że w grupie pacjentów stosujących gliklazyd lub glimepiryd częstość występowania zaburzeń rytmu serca, ponownego zawału lub udaru mózgu była znamiennej mniejsza niż u chorych leczonych glibenklamidem (odpowiednio — 10,9% i 18,3%). Jednocześnie częstość występowania jakichkolwiek powikłań, w tym zgonu, u osób przyjmujących gliklazyd lub glimepiryd była istotnie niższa niż u chorych leczonych glibenklamidem (odpowiednio — 12,7% i 22,5%;  $p = 0,01$ ).

Należy podkreślić, że szczególnie korzystny efekt zmniejszenia ryzyka zgonu uzyskano u chorych leczonych również gliklazydem i glimepirydem wyjściowo bez metforminy, z zawałem *non*-STEMI, i u osób w wieku  $\geq 65$  lat.

### Podsumowanie

Liczba chorych cierpiących z powodu cukrzycy szybko wzrasta. Obecnie w Polsce na tę chorobę cierpi około 2,6 mln osób. Przewiduje się, że do 2029 roku na cukrzycę będzie chorowało około 3,1 mln Polaków. Schorzenie to nie tylko istotnie pogarsza jakość życia, ale również znacząco skraca czas przeżycia. Przyczyną tego stanu rzeczy jest rozwój późnych, przewlekłych powikłań tej choroby. Obniże-

nie hiperglikemii w wieloczynnikowym leczeniu cukrzycy typu 2 (oprócz leczenia nadciśnienia, dyslipidemii, zmiany stylu życia, terapii przeciwplatekowej itd.) ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu postępowi przewlekłych powikłań cukrzycy (makro- i mikro-naczyniowych) i jego hamowaniu. Spośród leków o istotnym znaczeniu w regulacji glikemii należy wymienić pochodne sulfonylomocznika.

W omówionych badaniach [5, 6] wykazano, że podawanie tolbutamidu u chorych na cukrzycę typu 2 wiąże się ze wzrostem ryzyka zgonu zarówno z przyczyn ogólnych, jak i sercowo-naczyniowych. Jednak inni autorzy [8, 11] wykazali, że stosowanie w terapii glibenklamidem (tolbutamid) powoduje wzrost ryzyka zgonu z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych, w porównaniu z gliklazydem i glimepirydem. Inni badacze porównali glibenklamid i gliklazyd, wykazując, że ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych jest istotnie niższe po zastosowaniu gliklazydu, w zestawieniu z glimepirydem [8, 11–13]. Wiele nowych informacji na temat efektu stosowania różnych pochodnych sulfonylomocznika wniosły ukraińskie badania kohortowe [14]. Wykazano w nich, że ryzyko zgonu zarówno z przyczyn ogólnych, jak i sercowo-naczyniowych jest istotnie wyższe u osób leczonych glibenklamidem lub glimepirydem w porównaniu z gliklazydem. Co ciekawe, ryzyko wystąpienia zawału serca u chorych stosujących gliklazyd (w przeciwieństwie do innych pochodnych sulfonylomocznika) było na tym samym poziomie jak u pacjentów leczonych metforminą [15]. Bardzo ciekawe są wyniki badań dotyczących całej populacji duńskich chorych na cukrzycę typu 2 [6]. W badaniach tych wykazano, że ryzyko zgonu zarówno z przyczyn ogólnych, jak i sercowo-naczyniowych u osób bez wyjściowo przebitego zawału serca oraz po przebytych zawale serca, w porównaniu z metforminą, u chorych stosujących pochodne sulfonylomocznika było istotnie wyższe, z wyjątkiem gliklazydu. U chorych leczonych gliklazydem ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych, sercowo-naczyniowych oraz z powodu zawału serca nie różniło się w odniesieniu do wyników uzyskanych u pacjentów stosujących metforminę. Autorzy podkreślają w tym artykule, że w porównaniu z metforminą wszystkie pochodne sulfonylomocznika (glimepiryd, glibenklamid, glipizyd i tolbutamid, z wyjątkiem gliklazydu) zwiększają ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych. To bardzo ważne stwierdzenie. Wreszcie celem badania Zellera i wsp. [16] była ocena wpływu stosowania wcześniejszej terapii przeciwcukrzycowej na rokowanie u chorych na cukrzycę typu 2 po przebytych zawale serca. Autorzy

wykazali, że u osób leczonych gliklazidem i glimepirydem śmiertelność wynosiła 2,7%, a u chorych stosujących glibenklamid — 7,5% ( $p = 0,019$ ). Dowiedziono również, że w grupie pacjentów leczonych gliklazidem lub glimepirydem częstość występowania zaburzeń rytmu serca, ponownego zawału lub udaru mózgu była znamiennej mniejsza niż u chorych stosujących glibenklamid (odpowiednio — 10,9% i 18,3%). Jednocześnie częstość występowania jakichkolwiek powikłań, w tym zgonu, u osób leczonych gliklazidem lub glimepirydem była istotnie niższa niż u pacjentów przyjmujących glibenklamid (odpowiednio — 12,7% i 22,5%;  $p = 0,01$ ).

Z przedstawionych rezultatów badań wynika, że mimo takiego samego mechanizmu działania nie wszystkie pochodne sulfonilomocznika w podobny sposób chronią chorego przed przyspieszonym ryzykiem zgonu z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych. Zaprezentowane wyniki badań dość wyraźnie sugerują, że gliklazyd — jako jedyny z pochodnych sulfonilomocznika — jest lekiem najlepiej chroniącym chorych przed wymienionymi wcześniej powikłaniami.

W tej sytuacji nasuwa się pytanie: z czego wynikają przedstawione różnice dotyczące działania leków z tej grupy? Warto wymienić i omówić kilka potencjalnych mechanizmów: 1. swoistość wiązania z ATP-zależnymi kanałami potasowymi; 2. możliwość wystąpienia incydentów hipoglikemii po zastosowaniu różnych leków z tej grupy; czy też 3. działanie plejotropowe tych leków.

Ad. 1. Pochodne sulfonilomocznika wiążą się z ATP-zależnymi kanałami potasowymi. Jak już wcześniej przedstawiono, kanały te znajdują się na komórkach  $\beta$  trzustki, na kardiomiocytach, ale także na innych komórkach. Powiązanie pochodnych sulfonilomocznika z ATP-zależnymi kanałami potasowymi w komórkach  $\beta$  trzustki powoduje nasilenie uwalniania insuliny, zaś powiązanie niektórych pochodnych sulfonilomocznika (glibenklamidu) niekorzystnie zmienia hartowanie mięśnia sercowego na niedokrwienie. Jak już zaznaczono, zjawisko to może mieć istotne znaczenie, ale nie dotyczy wszystkich pochodnych sulfonilomocznika. Wykazano, że w przeciwieństwie do glibenklamidu, gliklazyd i glimepiryd nie blokują receptorów SUR w kardiomiocytach [10]. Dowiedziono również, że glimepiryd nie zaburza hartowania mięśnia sercowego u szczurów [17]. Ponadto gliklazyd jest swoistym blokerem SUR na powierzchni komórek  $\beta$  i nie interferuje z działaniem protekcyjnym, jakim jest hartowanie mięśnia

sercowego [18]. Gliklazyd jest najbardziej selektywnym inhibitorem ATP-zależnego kanału potasu. Lek ten wiąże się głównie z receptorami na powierzchni komórek  $\beta$ , nie zaś innych komórek, w tym kardiomiocytów [19].

Ad. 2. Wystąpieniu polekowej hipoglikemii towarzyszy wzrost ryzyka powikłań zarówno ze strony ośrodkowego układu nerwowego, jak i układu sercowo-naczyniowego. Wykazano, że współistnieje również wzrost ryzyka wystąpienia niedokrwienia mięśnia sercowego. Wysokie bezpieczeństwo gliklazynu MR potwierdzono w badaniu GUIDE, w którym lek ten powodował 50% mniej epizodów hipoglikemii, w porównaniu z glimepirydem ( $p < 0,002$ ), a w grupie chorych z upośledzoną funkcją nerek bezpieczeństwo tego leku było 4-krotnie wyższe ( $p < 0,002$ ), przy jednakowej kontroli glikemii [3]. Może to mieć również istotny wpływ na potencjalne działanie kardioprotekcyjne. W badaniu ADVANCE wykazano, że uzyskanie dobrego wyrównania metabolicznego poprzez zastosowanie gliklazynu prowadzi do zmniejszenia ryzyka wystąpienia pierwszorzędných punktów końcowych (łączny efekt zmniejsza ryzyko rozwoju mikro- i mikroangiopatii) po 5 latach obserwacji [2]. Nie wszyscy badacze jednak to potwierdzili [20, 21].

Ad. 3. Spośród pochodnych sulfonilomocznika gliklazyd wywiera szersze działanie plejotropowe. Należy w tym miejscu podkreślić, że działanie fibrynolityczne gliklazynu ma bardzo istotne znaczenie [18]. W innych badaniach wykazano, że u chorych stosujących w leczeniu gliklazynu dochodzi do redukcji masy lewej komory serca [10]. Może to wpływać korzystnie na kardioprotekcję [22].

Uwzględniając powyższe fakty, należy jednoznacznie stwierdzić, opierając się na dobrze udokumentowanych badaniach, że w grupie pochodnych sulfonilomocznika są leki, które znacząco zmniejszają ryzyko zgonów z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych. Lekiem z grupy pochodnych sulfonilomocznika, który w istotny sposób zmniejsza powyższe ryzyko, jest gliklazyd. Kierując się wynikami zaprezentowanych badań, jak również plejotropowym działaniem gliklazynu, należy uznać, że powinien być on stosowany jako lek z wyboru wobec nieskuteczności terapii metforminą u chorych na cukrzycę typu 2 oraz jako lek I rzutu w tej grupie pacjentów bez otyłości i nadwagi, a także u osób nietolerujących metforminy. Takie postępowanie może znacząco zmniejszyć ryzyko wystąpienia późnych powikłań cukrzycy typu 2.

**PIŚMIENNICTWO**

1. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2011. *Diabet. Dośw. Klin.* 2011; 11 (supl. A): A1–A48.
2. Patel A., MacMahon S.P., Chalmers J. i wsp. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2560–2572.
3. Scherthner G., Grimaldi A., Di Mario V. i wsp. GUIDE Study: double blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2004; 34: 535–542.
4. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 854–865.
5. Meinert C.L., Knatterud G.L., Prout T.E., Klimt C.R. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes* 1970; 19 (supl.): 789–830.
6. Schramm T.K., Gilson G.H., Vaag A. i wsp. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837–853.
7. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837–853.
8. Monami M., Balzi D., Lamanna C. i wsp. Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2007; 23: 479–484.
9. Pantalone K.M., Kattan M.W., Yu C. i wsp. The risk of overall mortality in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy: a retrospective analysis. *Diabetes Care* 2010; 33: 1224–1229.
10. Klepzig H., Kober G., Matter C. i wsp. Sulphonylureas and ischemic preconditioning: a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide and glibenclamide. *Eur. Heart J.* 1999; 20: 439–446.
11. Johnsen S.P., Monster T.B.M., Olsen M.L. i wsp. Risk and short-term prognosis of myocardial infarction among users of anti-diabetic drugs. *Am. J. Ther.* 2006; 13: 134–140.
12. Monami M., Luzzi C., Lamanna C. i wsp. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab. Res.* 2006; 22: 477–482.
13. Feinglos M.N., Bethel M.A. Therapy of type 2 diabetes, cardiovascular death, and the UGDP. *Am. Heart J.* 1999; 138: S346–S352.
14. Khalangot M., Tronko M., Kravchenko V., Kovtun V. Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risk: data from large Ukrainian observational cohort study. *Diabet. Res. Clin. Pract.* 2009; 86: 247–255.
15. Horsdal H.T., Sondergaard F., Johnsen S.P., Rungby J. Antidiabetic treatments and risk of hospitalization with myocardial infarction: a nationwide case-control study. *Pharmac. Drug Saf.* 2011; 20: 331–337.
16. Zeller M., Dachin N., Simon D. i wsp. Impact of type of preadmission sulphonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 4993–5002.
17. Mocanu M.M., Maddock H.L., Baxter G.F., Lawrence C.L., Standen N.B., Yellon D.M. Glimepiride, a novel sulphonylurea, does not abolish myocardial protection afforded by either ischemic preconditioning or diazoxide. *Circulation* 2001; 103: 3111–3116.
18. Lawrence C.L., Proks P., Rodrigo G.C. i wsp. Gliclazide produces high-affinity block of KATP channels in mouse isolated pancreatic beta cells but not rat heart or arterial smooth muscle cells. *Diabetologia* 2001; 44: 1019–1025.
19. Gribble F.M., Reimann F. Differential selectivity of insulin secretagogues: mechanisms, clinical implications, and drug interactions. *J. Diab. Complications* 2003; 17: 11–15.
20. Aronow W.S., Ahn C. Incidence of new coronary events in older persons with diabetes mellitus and prior myocardial infarction treated with sulphonylureas, insulin, metformin, and diet alone. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 556–567.
21. Garratt K.N., Brady P.A., Hassinger N.L., Grill D.E., Terzie A., Holmes Jr D.R. Sulphonylureas drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 119–124.
22. Gram J., Jespersen J. Increased fibrinolytic potential induced by gliclazide in types I and II diabetic patients. *Am. J. Med.* 1991; 90: 625–665.