

Mariusz Jasik

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie

# Kliniczne aspekty zastosowania gliklazidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w terapii cukrzycy typu 2

Clinical aspects of gliclazide in modified-release form use in the treatment of type 2 diabetes

## STRESZCZENIE

Celem niniejszej pracy jest ocena pochodnej sulfonylomocznika II generacji, gliklazidu o zmodyfikowanym uwalnianiu, w leczeniu cukrzycy typu 2. Gliklazyd skutecznie poprawia kontrolę metaboliczną cukrzycy, a jego stosowanie wiąże się z mniejszym ryzykiem hipoglikemii niż w przypadku innych pochodnych sulfonylomocznika. Lek ten cechuje się dużą skutecznością i bezpieczeństwem, a ponadto jest dobrze tolerowany przez chorych. Wyniki wielu badań potwierdzają pleiotropowe działania gliklazidu oraz korzystne efekty jego aktywności pozatrzustkowej. Jest on również skuteczny w połączeniu z innymi doustnymi lekami hipoglikemizującymi. (Diabet. Prakt. 2009; 10, 2: 76–80)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, leczenie farmakologiczne, gliklazyd

## ABSTRACT

This paper was performed to evaluate a second-generation sulfonylurea compound of gliclazide in prolonged-release form use in the treatment of type 2 diabetes. Gliclazide provides very stable blood

glucose control and lower risk of hypoglycemia over some second-generation sulfonylureas. Gliclazide is effective, safe and well tolerated. Many studies indicate that gliclazide has a number of pleiotropic effects and clinical beneficial extrapancreatic activity. Also has been shown to be safe in combination with other oral agent therapy. (Diabet. Prakt. 2009; 10, 2: 76–80)

Key words: diabetes type 2, pharmacotherapy, gliclazide

## Pochodne sulfonylomocznika nowej generacji

Pochodne sulfonylomocznika wprowadzono do terapii cukrzycy prawie 60 lat temu. Obecnie należą one do najczęściej stosowanych preparatów w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2. Obecnie znalazły zastosowanie nowe pochodne sulfonylomocznika, które spełniają kryteria nowoczesnych leków hipoglikemizujących. Do cech różnicujących właściwości farmakokinetyczne poszczególnych pochodnych sulfonylomocznika należy zaliczyć swoistość wiązania z receptorami na powierzchni komórek beta, czas trwania efektu terapeutycznego po podaniu leku oraz okres działania preparatu.

Spośród nowoczesnych pochodnych sulfonylomocznika stosowanych w Polsce wymienia się gliklazyd o zmodyfikowanym uwalnianiu, glipizyd o powolnym uwalnianiu oraz glimepiryd. Leki te wykazują istotny wpływ na poprawę kontroli metabolicznej cukrzycy, z niewielkim zagrożeniem powstania hipoglikemii i znikomym ryzykiem wystąpienia

Adres do korespondencji: dr n. med. Mariusz Jasik  
Katedra i Klinika Gastroenterologii  
i Chorób Przemiany Materii WUM  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa  
e-mail: mariusz.jasik@wum.edu.pl  
Diabetologia Praktyczna 2009, tom 10, 2, 76–80  
Copyright © 2009 Via Medica  
Nadesłano: 07.04.2009 Przyjęto do druku: 28.04.2009

działań niepożądanych w obrębie układu sercowo-naczyniowego. Istnieją dość liczne doniesienia potwierdzające działania plejotropowe preparatów z tej grupy. Uważa się, że mogą one odgrywać istotną rolę w prewencji choroby niedokrwiennej serca. Pochodne sulfonilomocznika znalazły zastosowanie w monoterapii i w leczeniu skojarzonym, zwłaszcza z metforminą oraz z insuliną. Najnowsze leki z tej grupy wykazują wysoką skuteczność, bezpieczeństwo oraz dobrą tolerancję w farmakoterapii chorych na cukrzycę typu 2. Leczenie pochodnymi sulfonilomocznika, umożliwiające stosowanie preparatu tylko raz dziennie, przyczynia się do lepszego przestrzegania zaleceń lekarskich oraz zapewnia choremu większy komfort terapii (*compliance*).

Zasady leczenia z zastosowaniem pochodnych sulfonilomocznika wymagają indywidualizacji, uwzględniającej między innymi mechanizmy patogenetyczne cukrzycy oraz wyrównanie metaboliczne choroby [1].

### Ogólne zasady leczenia cukrzycy typu 2 z uwzględnieniem zastosowania pochodnych sulfonilomocznika

Zgodnie z zaleceniami klinicznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2009 roku [2], dotyczącymi postępowania u chorych na cukrzycę typu 2, rekomenduje się obniżenie hiperglikemii z zastosowaniem wieloczynnikowego leczenia, które obejmuje między innymi: zmianę stylu życia, terapię nadciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych oraz leczenie przeciwłytkowe.

Obniżanie hiperglikemii powinno uwzględniać mechanizmy patogenetyczne występujące w cukrzycy typu 2, czyli zaburzenia wydzielania insuliny i insulinooporność. Leczenie cukrzycy typu 2 musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru choroby. W I etapie leczenia cukrzycy typu 2 zaleca się modyfikację stylu życia, a zwłaszcza redukcję masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej w połączeniu z podawaniem metforminy, a u osób bez nadwagi, z zachowaną funkcją komórek beta — ewentualne rozważenie zastosowania pochodnych sulfonilomocznika.

W II etapie leczenia zakłada się włączenie do metforminy pochodnych sulfonilomocznika bądź, rzadziej, innego leku: glinidu, glitazonu, insuliny bazalnej, agonisty receptora peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1, *glukagon-like peptide*), inhibitora dipeptydylopeptydazy IV (DPP-IV). Na tym etapie terapii jest możliwe zastosowanie 3 preparatów

z zachowaniem zasady stosowania leków o różnych mechanizmach działania (np. pochodnych sulfonilomocznika, metforminy i akarbozy). W III etapie leczenia są stosowane różne modele monoterapii z zastosowaniem insuliny, z ewentualną kontynuacją stosowania leku doustnego, zazwyczaj metforminy w przypadku współistniejącej nadwagi lub otyłości [2].

### Zastosowanie pochodnych sulfonilomocznika w farmakoterapii cukrzycy typu 2 — gliklazyd o zmodyfikowanym uwalnianiu

Wśród nowoczesnych pochodnych sulfonilomocznika stosowanych w Polsce wymienia się gliklazyd o zmodyfikowanym uwalnianiu. Preparat ten skutecznie poprawia kontrolę metaboliczną cukrzycy, jest bezpiecznym lekiem, bardzo rzadko wywołuje epizody hipoglikemii. Charakteryzuje się on selektywnym i odwracalnym wpływem na komórki beta oraz zdolnością przywracania wczesnej fazy insulinosекреcji. Wykazuje działanie plejotropowe, hamując kluczowe etapy aterosklerozy: oksydację cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości (LDL, *low density lipoprotein*), adhezję monocytów, przywraca zależne od tlenu azotu wazodylatacyjne działanie komórek śródbłonna i właściwości antyoksydacyjne osocza, wykazuje działanie antyagregacyjne i fibrynolityczne, zmniejsza stężenie inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor*). Jak wykazano, preparat ten chroni komórki beta przed apoptozą, korzystnie wpływa na redukcję czynników ryzyka rozwoju powikłań mikronaczyniowych i wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Gliklazyd o zmodyfikowanym uwalnianiu poprawia profil lipidowy, może być stosowany w umiarkowanej niewydolności nerek, istotnie opóźnia wystąpienie wtórnej nieskuteczności pochodnych sulfonilomocznika.

Gliklazyd wykazuje cechy nowoczesnego leku hipoglikemizującego, do których należą:

- skuteczna kontrola glikemii przez całą dobę;
- brak nadmiernej stymulacji wydzielania insuliny;
- odtworzenie fizjologicznego wydzielania insuliny;
- regulacja glikemii poposiłkowej;
- małe ryzyko hipoglikemii;
- zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań cukrzycy;
- dostosowanie do trybu życia pacjenta;
- dobra tolerancja;
- działanie plejotropowe;
- brak przyrostu masy ciała [1, 3–7].

## Gliklazyd o zmodyfikowanym uwalnianiu w terapii cukrzycy typu 2 — różnice w porównaniu z innymi pochodnymi sulfonylomocznika

Wyróżnia się następujące różnice między gliklazydem o zmodyfikowanym uwalnianiu a pozostałymi pochodnymi sulfonylomocznika:

- powinowactwo, miejsce i kinetyka wiązania z receptorami pochodnych sulfonylomocznika komórek beta trzustki (SUR1, *sulfonylurea receptors 1*);
- odwracalność wiązania z SUR1;
- selektywność wiązania SUR1/SUR2 A i B (komórki beta, kardiomiocyty, miocyty naczyń, ośrodkowy układ nerwowy);
- hipoglikemizujące działanie pozatrzustkowe — wątroba, tkanka tłuszczowa, mięśnie (GLUT-4, adiponektyna i inne);
- działanie plejotropowe (przeciwzakrzepowe, fibrynolityczne, zmiatanie wolnych rodników i inne);
- czas działania leku [3–7].

### Trzustkowy mechanizm działania gliklazydu

Obecność grupy sulfonylomocznika warunkuje działanie hipoglikemizujące pochodnych sulfonylomocznika, natomiast budowa łańcuchów bocznych decyduje o sile, czasie działania i wiązania się z określonym podtypem receptora dla pochodnych sulfonylomocznika. Ma ona również wpływ na ewentualne pozatrzustkowe działania poszczególnych preparatów [4, 8].

Receptory dla pochodnych sulfonylomocznika są zlokalizowane w SUR1 oraz w innych tkankach i narządach, w tym w mięśniu sercowym (SUR2A) oraz w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych (SUR2B). Gliklazyd stosowany w dawkach terapeutycznych łączy się wybiórczo i odwracalnie z SUR1. Przyłączenie gliklazydu do SUR1 powoduje zamknięcie kanałów potasowych, depolaryzację błon komórkowych, otwarcie kanałów wapniowych i zwiększony napływ jonów wapnia do komórek z wyzwoleniem kaskady sygnałów zakończonych sekrecją insuliny do krwiobiegu. Ponieważ gliklazyd łączy się z SUR1 niezbyt silnie i nietrwale, wywołuje niewielkie ryzyko wystąpienia hipoglikemii [4, 8].

### Wpływ gliklazydu na ograniczenie obwodowej insulinooporności

Gliklazyd wykazuje dodatkowe właściwości — usprawnia transport glukozy do komórek, wpływając na zwiększenie aktywności błonowych transporterów glukozy (GLUT-4), oraz powoduje nasilenie

glikogenogenezy. Dowiedziono, że gliklazyd zwiększa powinowactwo insuliny endogennej do receptorów w hepatocytach, adipocytach, komórkach mięśni, a także nasila aktywację przekaźników sygnału insulinowego do kinaz białkowych w komórkach (IRS-1, *insulin-like receptor substrate*), przyczyniając się do zmniejszenia obwodowej insulinooporności [9].

### Wpływ gliklazydu na układ sercowo-naczyniowy

Istotne klinicznie działanie pochodnych sulfonylomocznika wynika z ich łączenia się z podjednostką K-ATP kompleksu kanałowego komórek beta receptora dla pochodnej sulfonylomocznika, prowadząc do zamknięcia kanałów i pobudzenia wydzielania insuliny. Kanały potasowe znajdują się w komórkach beta trzustki, w mięśniu sercowym i w komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Zamykanie kanałów potasowych w mięśniu sercowym prowadzi do zaburzenia hartowania mięśnia sercowego przez niedokrwienie (*preconditioning*). Gliklazyd wiąże się słabiej z receptorami w kanałach potasowych ATP-zależnych w błonie komórkowej i błonach mitochondriów komórek mięśnia sercowego oraz naczyń. Powszechny jest pogląd, że gliklazyd jest lekiem bezpieczniejszym u chorych na cukrzycę typu 2 obciążonych ryzykiem schorzeń układu sercowo-naczyniowego [4, 8, 9].

### Plejotropowe działanie gliklazydu

Dowiedziono, że nowsze generacje pochodnych sulfonylomocznika charakteryzują się różnymi efektami pozatrzustkowymi, zależnymi od zastosowanego preparatu [4, 8]. Wynikiem plejotropowego działania gliklazydu są zmniejszenie stresu oksydacyjnego i zmiatanie wolnych rodników, modyfikacja profilu lipidowego, stymulacja fibrynolizy, ograniczenie reaktywności płytek, zwiększenie wrażliwości tkanek obwodowych na działanie insuliny oraz redukcja naczyniowego oporu obwodowego. Stwierdzono zmniejszenie stężenia markerów procesu zapalnego [np. czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF-alfa, *tumor necrosis factor alpha*)] i wzrost stężenia adiponektyny wpływającej na poprawę insulino-wrażliwości [4, 6]. Katakami i wsp. [10] wykazali korzystne działanie plejotropowe gliklazydu, polegające na ograniczaniu progresji zmian miażdżycowych, na podstawie oceny grubości kompleksu błona wewnętrzna-błona środkowa tętnicy szyjnej. Ponadto gliklazyd wykazuje działanie antyagregacyjne, wpływając korzystnie na ograniczenie procesu miażdżycowego i powikłań naczyniowych o charakterze makroangiopatii [9].

### Dawkowanie gliklazydu o zmodyfikowanym uwalnianiu

Leczenie należy rozpoczynać od małych dawek stosowanych w porze śniadania, zwiększając je stopniowo aż do uzyskania celu leczenia. Pełny efekt terapeutyczny gliklazydu osiąga się zazwyczaj po 2–3 tygodniach stosowania. Maksymalna zalecana dawka dobową leku o zmodyfikowanym uwalnianiu wynosi 120 mg. W przypadku pominięcia dawki leku należy przyjąć kolejną następnego dnia [4, 8].

### Działania niepożądane podczas stosowania gliklazydu

Gliklazyd jest lekiem dobrze tolerowanym, a zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, reakcje skórne czy zaburzenia czynności wątroby mogą wystąpić sporadycznie. Tak jak w przypadku innych pochodnych sulfonilomocznika, leczenie gliklazydem stwarza ryzyko rozwoju hipoglikemii. Na wystąpienie hipoglikemii narażone są zwłaszcza osoby w starszym wieku, prowadzące nieregularny tryb życia, spożywające alkohol, chorzy niedożywieni, z niewydolnością nerek i/lub wątroby, z zaburzeniami czynności przewodu pokarmowego, stosujący leki mogące nasilać działanie gliklazydu [4, 8, 9].

### Przeciwwskazania do stosowania gliklazydu i interakcje z innymi lekami

Do przeciwwskazań terapii gliklazydem należą: cukrzyca typu 1, cukrzyca typu 2, jeśli leczenie pochodnymi sulfonilomocznika w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami było nieskuteczne, ciąża i okres laktacji, okres okołoperacyjny, ostry zawał serca, ciężki stres, uraz, współistniejąca ostra choroba, hiperglikemia wtórna, na przykład w przebiegu steroidoterapii, ostrego zapalenia trzustki itp., nadwrażliwość na pochodne sulfonilomocznika, niewydolność nerek i/lub wątroby [4, 8, 9].

Najczęściej stosowane środki nasilające działanie przeciw cukrzycowe gliklazydu to: leki blokujące receptory adrenergiczne, flukonazol, inhibitory konwertazy angiotensyny, preparaty blokujące receptory H<sub>2</sub>, niesteroidowe leki przeciwzapalne, salicylany, sulfonamidy, trimetoprim, inhibitory monoaminooksydazy. Również alkohol może spowodować wystąpienie hipoglikemii z powodu hamowania glukoneogenezy wątrobowej. Ryzyko rozwoju hipoglikemii zwiększa się podczas terapii skojarzonej 2–3 doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi oraz w trakcie stosowania leków doustnych i insuliny [11].

Tabela 1. Porównanie średnich podtrzymujących dawek dobowych pochodnych sulfonilomocznika [12]

Nazwa leku	Podtrzymująca dawka dobową [mg]
Glimepiryd	2
Glipizyd	10
Gliklazyd (gliklazyd o zmodyfikowanym uwalnianiu)	160 (60)

### Średnie podtrzymujące dawki dobowe pochodnych sulfonilomocznika

Uzyskanie określonego efektu hipoglikemizującego zależy od zastosowanej dawki leku. Średnie podtrzymujące dawki dobowe (DDD, *defined daily dose*) dla poszczególnych leków przedstawiono szczegółowo w *ATC/DDD Index 2009* [12] (tab. 1).

### Wrażliwość na gliklazyd

Obserwacje kliniczne wskazują, że w późniejszym okresie cukrzycy typu 2, mimo leczenia maksymalnymi dawkami pochodnych sulfonilomocznika, nie udaje się osiągnąć zadowalającego wyrównania choroby. Rozwija się niewrażliwość wtórna, spowodowana pogorszeniem czynności i zmniejszeniem liczby komórek beta. Skuteczność działania hipoglikemizującego gliklazydu utrzymuje się istotnie dłużej niż w przypadku starszych preparatów sulfonilomocznika — zwłaszcza dynamika wystąpienia późnej nieskuteczności podczas terapii gliklazydem jest wolniejsza niż w trakcie leczenia glibenklamidem.

Zjawisko pierwotnej niewrażliwości na pochodne sulfonilomocznika ma niewielkie znaczenie. Zagadnienie rzekomej oporności na pochodne sulfonilomocznika wiąże się z niewłaściwym stylem życia i/lub współistnieniem innych chorób (np. zakażenie, obecność innych elementów zespołu metabolicznego) [8, 9, 13].

### Współpraca pacjenta (*compliance*)

Istotnym problemem podczas terapii cukrzycy jest dobra współpraca chorego z lekarzem. Zazwyczaj jest ona o tyle lepsza, o ile bardziej dogodne jest stosowanie rekomendowanego preparatu. Zastosowanie leku w jednorazowej dawce dobowej (gliklazyd o zmodyfikowanym uwalnianiu) pozwala na bardzo dobrą współpracę pacjenta. Leczenie

umożliwiający stosowanie tylko jednej dawki leku dziennie przyczynia się do poprawy zaleceń lekarskich oraz stwarza choremu lepszy komfort terapii [1, 4, 8].

### Ocena skuteczności i bezpieczeństwa gliklazylu o zmodyfikowanym uwalnianiu w terapii cukrzycy typu 2

W badaniu *The European GUIDE Study Glucose control In type 2 Diabetes: Diamicron MR versus glimepiride* (GUIDE) z 2003 roku porównano skuteczność i bezpieczeństwo gliklazylu o zmodyfikowanym uwalnianiu oraz glimepirydu u chorych na cukrzycę typu 2. Wykazano, że skuteczność obu leków była podobna; po zastosowaniu gliklazylu o zmodyfikowanej formule uwalniania odsetek HbA<sub>1c</sub> obniżył się o 1,14%, a podczas terapii glimepirydem — o 1,0%. W badaniu tym stwierdzono, że stosowanie glimepirydu wiązało się z nieco częstszym występowaniem potwierdzonych epizodów hipoglikemii, w porównaniu z terapią gliklazylem o przedłużonym uwalnianiu, przy porównywalnej skuteczności leczenia [14].

Wyniki ramienia hipoglikemizującego badania *Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE)* z 2008 roku wykazały u chorych na cukrzycę typu 2, leczonych intensywnie gliklazylem o zmodyfikowanej formule uwalniania, celowość i bezpieczeństwo intensyfikacji terapii. Lepsze wyrównanie metaboliczne cukrzycy poprawiło rokowanie w zakresie powikłań o charakterze mikroangiopatii, a ryzyko rozwoju nefropatii cukrzycowej zmniejszyło się o 21%. Stwierdzono pozytywny trend w redukcji śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (12%) [15].

### Podsumowanie

Gliklazyl o zmodyfikowanym uwalnianiu wykazuje wysoką skuteczność, bezpieczeństwo oraz dobrą tolerancję w farmakoterapii chorych na cukrzycę typu 2. Istnieją doniesienia potwierdzające działanie plejotropowe gliklazylu o zmodyfikowa-

nym uwalnianiu, dlatego uważa się, że może on odgrywać rolę w prewencji choroby niedokrwiennej serca. Preparaty gliklazylu o zmodyfikowanym uwalnianiu znalazły zastosowanie w monoterapii oraz w leczeniu skojarzonym, zwłaszcza z metforminą oraz insuliną.

### PIŚMIENNICTWO

1. Jasik M. Opieka Diabetologiczna. Wybrane zagadnienia z diabetologii klinicznej dla aptekarzy. Biblioteka Naukowa Czasopisma Aptekarskiego, Warszawa 2005.
2. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2009. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabet. Prakt.* 2009; 10 (supl. A): A1–A38.
3. Kutra B., Sieradzki J. Nowe trendy w doustnym leczeniu cukrzycy. *Przew. Lek.* 2004; 7: 42–52.
4. Drzewoski J. Leki doustne w terapii cukrzycy insulinoniezależnej. *Postępy Farmakoter.* 2000; 2–3: 32–38.
5. Grzeszczak W. Stosowane leczenie hipoglikemizujące u chorych na cukrzycę typu 2 — miejsce i znaczenie pochodnych sulfonilomocznika. *Via Medica, Gdańsk* 2001.
6. Grzeszczak W., Gumprecht J. Pochodne sulfonilomocznika. *Via Medica, Gdańsk* 2006.
7. Sieradzki J. Standardy postępowania w cukrzycy typu 2. Uwagi dla lekarzy praktyków. *Via Medica, Gdańsk* 2001.
8. Drzewoski J. Doustne leki hipoglikemizujące. *Lek. Rodzinny* 2006; 11: 636–648.
9. Czech A., Tatoń J. Postępy w taktyce i metodyce farmakologicznego leczenia cukrzycy typu 2. *Przew. Lek.* 2004; 4: 63–80.
10. Katakami N., Yamasaki Y., Hayaishi-Okano R. i wsp. Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 1906–1913.
11. Chmiel-Perzyńska I., Derkacz M. Hipoglikemia w przebiegu terapii doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. *Terapia* 2008; 205: 30–35.
12. ATC/DDD Index 2009. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo 2009.
13. Holman R. Long term efficacy of sulfonylureas: a United Kingdom Prospective Diabetes Study perspective. *Metabolism* 2006; 55 (supl. 1): S2–S5.
14. Scherthaner G., Grimaldi A., Di Mario U. 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.
15. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2560–2572.