

Ida Kinalska¹, Jan M. Wójcicki²

¹Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Białymstoku

²Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie

Wieloośrodkowa, retrospektywna ocena skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa preparatu Amaryl[®] (glimepirid)

Efficacy, tolerability, and safety of Amaryl (glimepiride)
Multicenter, retrospective, polish cohort study

STRESZCZENIE

WSTĘP. Glimepirid jest lekiem stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2. Celem pracy jest zbadanie skuteczności i tolerancji leku w codziennej praktyce lekarskiej w warunkach polskich.

MATERIAŁ I METODY. Przeprowadzono 12-tygodniowe, nieinterwencyjne, kohortowe badanie w warunkach codziennej praktyki lekarskiej. Do badania zakwalifikowano 2587 chorych na cukrzycę typu 2. Pacjentom podawano glimepirid przez co najmniej 3 miesiące. U chorych, u których przedtem stosowano inne leki, odstawiono je i włączono monoterapię glimepiridem.

WYNIKI. W ciągu 3-miesięcznej obserwacji stwierdzono obniżenie stężenia HbA_{1c} średnio o 0,95%. Obniżenie to było większe u chorych, którzy od początku otrzymywali glimepirid. Wykazano zmniejszenie wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) średnio o 0,5 i było ono istotniejsze u pacjentów z nadwagą i otyłością. Działania niepożądane odnotowano u 3,7% chorych, natomiast wskaźnik hipoglikemii wynosił 0,64%.

WNIOSKI. Wyniki badań przeprowadzonych w warunkach codziennej praktyki lekarskiej w Polsce po-

twierdziły dobrą tolerancję i skuteczność glimepiridu u chorych na cukrzycę typu 2.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, glimepirid, kohortowe badanie obserwacyjne

ABSTRACT

INTRODUCTION. Glimepiride is indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus. The aim of the present study was to monitor the tolerability and efficacy of glimepiride in Polish diabetic patients in daily practice.

MATERIAL AND METHODS. A 12-week non interventional cohort study in daily practice was performed. 2587 patients with type 2 diabetes mellitus were included into the study. The patients were treated with glimepiride for at least 3 months. In patients with pre-existing oral antihyperglycaemic medication the therapy was changed to glimepiride monotherapy.

RESULTS. The mean reduction of HbA_{1c} (0.95%) was more significant in newly treated patients with glimepiride. Body weight was reduced (0.5 BMI). This effect was particularly observed in the obese patients. In 3,7% patients adverse events were observed including hypoglycaemia (0.64%).

CONCLUSION. This study carried out in Poland under daily practice confirmed the good tolerability and efficacy of glimepiride in the treatment of diabetic patients.

Key words: diabetes mellitus type 2, glimepiride, observational cohort study

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Ida Kinalska
Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych
Akademii Medycznej w Białymstoku
ul. Curie Skłodowskiej 24a, 15-276 Białystok
tel.: (085) 746 86 76

Diabetologia Praktyczna 2005, tom 6, 1, 21-28

Copyright © 2005 Via Medica

Nadesłano: 9.12.2004 Przyjęto do druku: 3.01.2005

Wstęp

Obecnie na całym świecie w alarmującym tempie rośnie liczba chorych na cukrzycę. Ten wyraźny wzrost zachorowań dotyczy niemal wyłącznie przypadków cukrzycy typu 2, która stanowi około 90% wszystkich chorych. Przyczynami tego zjawiska są: wzrost otyłości, coraz mniejsza aktywność fizyczna i starzenie się społeczeństwa. Cukrzyca typu 2 rozwija się podstępnie i u 50% pacjentów w chwili rozpoznania występują już zaawansowane powikłania naczyniowe. U chorych na cukrzycę typu 2 istotnie podwyższa się ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, które stanowi przyczynę ponad 80% zgonów. Bardzo trudnym i złożonym zadaniem jest zapewnienie tak dużej grupie chorych na cukrzycę odpowiedniej opieki diabetologicznej i zdrowotnej [1, 2].

Cukrzyca jest chorobą heterogenną, a jej etiopatogeneza nie jest jednoznacznie wyjaśniona. Choć choroba znana jest od tysiącleci, nadal nie jest do końca poznana.

Przyczyną cukrzycy typu 1 jest autoimmunologiczna destrukcja komórek β wysp trzustkowych produkujących insulinę. Uważa się, że dotyczy ona osób młodych przed 40. rokiem życia. W nowszych badaniach wykazano jednak, że ta postać cukrzycy występuje z podobną częstością zarówno u osób przed, jak i po 30. roku życia.

Homeostaza glukozy zależy od równowagi między jej produkcją a zużyciem przez tkanki obwodowe organizmu. Na zużycie glukozy wpływają: sekrecja insuliny, wątrobowa produkcja glukozy oraz wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę. W patogenezie cukrzycy typu 2 zaburzone są co najmniej 2 mechanizmy homeostazy glukozy — sekrecja insuliny i wrażliwość tkanek na ten hormon.

Istnieją dowody na to, że w cukrzycy typu 2 podstawowe zaburzenia wynikają z interakcji czynników genetycznych i środowiskowych, takich jak: zmniejszona aktywność fizyczna, otyłość i podeszły wiek. Ten typ cukrzycy często współistnieje z innymi zaburzeniami metabolicznymi, często określanymi jako „zespół metaboliczny X”, w którego skład wchodzi: otyłość centralna, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia i przyspieszona miażdżycza.

Negatywne skutki cukrzycy, niezależnie od jej patogenezy, są przede wszystkim wynikiem hiperglikemii i dotyczą głównie układu naczyniowego. Efektem zmian w mikrokrążeniu (mikroangiopatia) są ciężkie powikłania, takie jak: retinopatia, nefropatia lub neuropatia cukrzycowa. Zmiany w naczyniach średniego i dużego kalibru polegają na przyspieszonym rozwoju miażdżycy (makroangiopatia). Ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca

jest 2–5 razy większe niż w populacji ogólnej, udary mózgu występują 4 razy częściej, a 20-krotnie wzrasta częstość choroby niedokrwiennej kończyn dolnych [3].

Rozwój powikłań naczyniowych w znacznej mierze zależy od stopnia wyrównania cukrzycy. Uważa się, że obniżenie stężenia hemoglobiny glikowanej o 1% zmniejsza ryzyko i rozwój powikłań naczyniowych o ponad 20%, a bardzo duży wpływ na ich rozwój mają nadciśnienie tętnicze oraz dyslipidemia, co powinno się uwzględniać w terapii chorego na cukrzycę [3–5].

Z tego względu w leczeniu cukrzycy konieczne jest właściwe postępowanie nefarmakologiczne, zmierzające do poprawy wrażliwości tkanek na insulinę. Należy zmniejszyć masę ciała poprzez ograniczenie spożywania tłuszczów, cukrów prostych i alkoholu. Ponadto zaleca się zwiększenie aktywności fizycznej.

Wiele grup leków o różnym mechanizmie działania znalazło zastosowanie w doustnym leczeniu cukrzycy typu 2. Wśród nich pochodne sulfonilomocznika ciągle zajmują najważniejsze miejsce [6–9].

Poznanie mechanizmu działania pochodnych sulfonilomocznika i odkrycie receptorów z jednej strony pozwoliło na rozszerzenie zaleceń na temat ich stosowania i właściwego leczenia, z drugiej zaś stało się przyczyną licznych kontrowersji. Okazało się, że receptory dla pochodnych sulfonilomocznika w komórkach β trzustki znajdują się w sąsiedztwie ATP-zależnych kanałów potasowych. Połączenie leku z receptorem powoduje przedłużone zamknięcie kanału potasowego. Dochodzi do depolaryzacji błony komórkowej, otwarcia kanału wapniowego i napływu jonów wapnia do komórki. Następstwem tego zjawiska jest uwolnienie insuliny z komórek β wysp. Kanał potasowy jest strukturą umożliwiającą właściwe działanie pochodnych sulfonilomocznika. W odróżnieniu od glukozy, która jest fizjologicznym bodźcem sekrecji insuliny, pochodne sulfonilomocznika doprowadzają do całkowitego zamknięcia kanałów potasowych [10–12].

Sprawę komplikuje fakt, że podobne kanały potasowe znajdują się w mięśniu sercowym (gdzie po raz pierwszy zostały wykryte) oraz w komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Zamknięcie kanałów potasowych w mięśniu sercowym zaburza bardzo ważny proces z punktu widzenia fizjologii, a mianowicie zjawisko hartowania mięśnia sercowego (*preconditioning*) przez niedokrwienie [8–11]. W ostatnich badaniach udowodniono, że nie wszystkie pochodne sulfonilomocznika mają jednakowe powinowactwo do receptora. Istnieje specyficzność

narządowa kanałów potasowych, które zbudowane są z 8 części. Część zewnętrzna tworzą 4 jednostki regulatorowe SUR odpowiedzialne za łączenie się z różnymi pochodnymi sulfonilomocznika, natomiast część wewnętrzna — 4 podjednostki Kir6x, tworzące światło kanału [13, 14].

Dodatkowo sprawę komplikuje fakt, że za zjawisko hartowania mięśnia sercowego odpowiedzialne są kanały potasowe znajdujące się na mitochondriach. W badaniach *in vitro* można ocenić jedynie kanały zlokalizowane na błonie komórkowej, dlatego w ocenie wpływu pochodnych sulfonilomocznika na mięsień sercowy duże znaczenie mają bezpośrednie badania kliniczne u ludzi. Rezultaty badań eksperymentalnych na modelach komórkowych mogą być mylące [15].

Różnice w farmakokinetyce i farmakodynamice pochodnych sulfonilomocznika stały się podstawą podziału tych leków na trzy generacje, a jedynym przedstawicielem III generacji jest glimepirid [16–19]. Jest to doustny lek przeciwhiperqlikemiczny stosowany w terapii cukrzycy typu 2. Jego główne działanie polega na uwalnianiu insuliny z komórek β wysp trzustki w trybie „na żądanie”. Inną korzystną cechą tego leku jest to, że nie wpływając na „przestymulowanie” receptorów i dzięki temu nie powodując nadmiernego wydzielania insuliny, łączy się on bardzo dynamicznie z receptorami komórek β trzustki. W wielu przeprowadzonych i opisanych badaniach zarówno eksperymentalnych, jak i klinicznych, udowodniono niezbicie, że glimepirid nie wpływa niekorzystnie na układ krążenia. Jest to jedyny lek z grupy pochodnych sulfonilomocznika, który powinien być stosowany u chorych na cukrzycę obciążonych ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego [20–22]. Ponieważ dotyczy to wszystkich pacjentów chorych na cukrzycę typu 2, lek ten powinien być powszechnie stosowany w tej grupie chorych i coraz częściej zastępować preparaty starszej generacji [23].

Glimepirid wiąże się z podjednostką receptora trzustkowego 2–3 razy szybciej niż inne pochodne sulfonilomocznika i 8–10 razy szybciej oddysocjuje. Brak stymulowanej hiperinsulinemii oraz działanie zmniejszające insulinooporność pod wpływem glimepiridu powodują wystąpienie „efektu oszczędzania insuliny”, co oznacza, że lek ten przy najniższym wydzielaniu insuliny (najniższy „koszt insulinowy”) najsilniej obniża glikemię [24–26]. Glimepirid zapewnia fizjologiczną sekrecję insuliny zależną od wartości glikemii. W praktyce oznacza to niskie zagrożenie hipoglikemią w długotrwałej terapii (w 2-letniej obserwacji 0,43% u pacjentów leczonych glimepiridem w porównaniu z 5,8% u leczonych glibenklami-

midem). Efekt oszczędzania insuliny wywiera korzystny wpływ na masę ciała. Osiągnięcie dobrej kontroli glikemii przy niższej insulinemii powoduje mniejsze działanie anaboliczne insuliny, redukcję łaknienia, co w czasie leczenia utrzymuje niższą masę ciała [17]. Podczas 8-tygodniowej terapii glimepiridem największe zmniejszenie masy ciała obserwowano u chorych z wysokim BMI. W kolejnych doniesieniach średni spadek masy ciała wynosił 2–3 kg w ciągu kilku miesięcy, przy jednoczesnym obniżeniu stężenia HbA_{1c} poniżej 7% (z 8,2% do 6,9%) [27, 28].

Glimepirid działa również na inne narządy niż trzustka. Jest on jedyną pochodną sulfonilomocznika, która u ludzi poprawia wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę [28]. Mechanizm działania zwiększającego utylizację glukozy przez tkanki obwodowe polega między innymi na korzystnym wpływie na niektóre mediatory insulinooporności uwalniane z tkanki tłuszczowej, powodując między innymi obniżenie stężenia TNF- α i podwyższenie stężenia adiponektyny.

Adiponektyna jest białkiem wytwarzanym wyłącznie przez adipocyty. W otyłości cukrzycy typu 2 i chorobie niedokrwiennej serca stwierdza się obniżenie jej stężenia. Stężenie adiponektyny wykazuje istotną korelację z aktywnością receptora insuliny i z insulinowrażliwością [28]. Poprzez podwyższenie jej stężenia, obniżenia TNF- α i NF- κ B glimepirid działa korzystnie na mediatory procesu miażdżycowego [28].

Spośród wszystkich pochodnych sulfonilomocznika glimepirid wywiera najsilniejsze działanie antyagregacyjne (bezpośrednie porównanie wszystkich pochodnych sulfonilomocznika) [26, 28].

Zwiększa on również liczbę cząsteczek transportujących glukozę (GLUT 4) w komórkach mięśniowych i tłuszczowych, co powoduje pobudzenie syntezy glikogenu i triglicerydów, a także hamuje wątrobą glukoneogenezę. Podsumowując, glimepirid obniża stężenie glukozy zarówno przez zwiększenie wydzielania insuliny w trybie „na żądanie”, jak i działając na insulinooporność dzięki poprawie utylizacji glukozy przez tkanki obwodowe [25, 28, 29].

Leczenie rozpoczyna się od podawania 1 mg leku na dobę. W zależności od stanu metabolicznego dawkę można zwiększać co 1–2 tygodnie do 3–4 mg na dobę. Glimepirid ulega szybkiemu wchłanianiu, a maksymalne stężenie uzyskuje się po 2–3 godzinach. Należy dodać, że w czasie leczenia zostaje zachowana fizjologiczna odpowiedź na wysiłek fizyczny bez zwiększania ryzyka hipoglikemii powysiłkowej [27–29].

Dotychczas nie ukończono prospektywnych badań pochodnych sulfonilomocznika z tak zwany-

mi „twardymi” kryteriami oceny. Nadal brakuje odpowiedzi na następujące pytania: jak porównywać poszczególne pochodne sulfonilomocznika między sobą, jaki lek wybrać. Jednak najnowsze badania i obserwacje kliniczne wykazują, że oprócz skuteczności kontroli glikemii należy brać pod uwagę wpływ na insulinooporność, na kanały potasowe w sercu, dodatkowe pozatrastkowe mechanizmy działania, a przede wszystkim spójność dowodów eksperymentalnych i obserwacji klinicznych [1, 12, 24, 29].

Amaryl — pochodna sulfonilomocznika III generacji — w założeniach spełnia wszystkie wymienione kryteria. Wielu nowych informacji, szczególnie w takich chorobach, jak cukrzyca, dostarczają badania obserwacyjne i retrospektywne. Udział w tych badaniach nie powoduje zmiany codziennych zachowań pacjenta i dlatego uzyskane w nich dane dostarczają informacji o skuteczności leczenia w normalnych warunkach życia chorego. Podobne analizy prowadzono w różnych krajach. Niniejsza praca była próbą oceny leczenia glimepiridem przeprowadzoną wśród pacjentów polskich w wielośrodkowym, retrospektywnym badaniu obserwacyjnym, w warunkach codziennej praktyki lekarskiej.

Cel badania

Celem badania była ocena skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa preparatu Amaryl (tabletki 1–4 mg) u osób dorosłych chorych na cukrzycę typu 2.

Materiał i metody

Na potrzeby badania opracowano ankietę zawierającą dane demograficzne, dane z wywiadu na temat leczenia (dieta), stosowanych dawek glimepiridu, odsetka HbA_{1c}, glikemii w ciągu dnia, działań niepożądanych i przyczyn ewentualnego przerwania kuracji.

Miesiąc przed rozpoczęciem podawania preparatu Amaryl oraz w czasie ostatniego miesiąca leczenia kontrolowano występowanie epizodów hipoglikemii, potwierdzonych pomiarami stężenia glukozy.

Do badań zakwalifikowano chorych, którym co najmniej przez 3 miesiące podawano Amaryl jako lek pierwszego rzutu lub pacjentów, którzy rozpoczęli kurację innymi preparatami przeciwcukrzycowymi, a następnie zmieniono im leczenie na monoterapię glimepiridem. Kryteria włączenia i wyłączenia z badania ustalano na podstawie wskazań do stosowania leku, natomiast leczenie uzależnione było wyłącznie od decyzji lekarza prowadzącego, który otrzymywał formularz, gdzie przez 3 miesiące zapisywano dane na temat pacjenta.

Tabela 1. Dane demograficzne dla chorych na cukrzycę typu 2 biorących udział w badaniu n = 2587 (M — 1145, K — 1442)

	Średnia	Odchylenie standardowe
Wiek (lat)	60,7	9,8
Wzrost, cm	166,9	8,0
Masa ciała [kg]	82,5	13,1
BMI [kg/m ²]		
Ogólnie	29,6	4,5
Kobiety (n = 1427)	30,2	4,6
Mężczyźni (n = 1136)	28,9	4,2
HbA _{1c} [%]	8,0	1,5

Tabela 2. Liczba pacjentów leczonych wcześniej innymi lekami

Lek	n	Ogólna liczba pacjentów (%)
Pochodne biguanidu	330	12,8
Pochodne sulfonilomocznika	1507	58,3
Inne	246	9,5
Leków nie stosowano lub brak danych	468	18,1

Dane z ankiet 2587 chorych wprowadzono do programu rejestracyjnego, opracowanego przez zespół Instytutu Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej PAN. W tabeli 1 przedstawiono dane demograficzne chorych biorących udział w badaniu, w tabeli 2 liczbę pacjentów leczonych wcześniej innymi lekami.

Dokonano analizy normalności rozkładu badanych parametrów ciągłych. Uzyskane wyniki wskazywały na brak rozkładu normalnego, dlatego analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą testów nieparametrycznych. Oceniano wszystkie parametry dotyczące kontroli glikemii (glikemię na czczo, po śniadaniu, zmiany glikemii), liczbę epizodów hipoglikemii, wartości hemoglobiny glikowanej oraz zmiany BMI. Przeprowadzono analizę wariancji wpływu na wyniki leczenia takich wybranych czynników, jak: zachowanie diety, palenie tytoniu, picie alkoholu, wysiłek fizyczny, dawka preparatu Amaryl, wyrównanie cukrzycy (określone występowaniem hiper- i hipoglikemii), czas trwania cukrzycy, wiek pacjentów oraz BMI. Badanie skuteczności działania preparatu Amaryl przeprowadzono w dwóch wyodrębnionych grupach chorych:

Tabela 3. Ogólna ocena skuteczności leczenia preparatem Amaryl

	Badanie 1	Badanie 2	Różnica (1–2)
Glikemia na czczo [mg/dl]	162,4 ± 43,0	120,7 ± 26,7	41,7
Glikemia po śniadaniu [mg/dl]	205,0 ± 51,7	150,0 ± 30,2	55,0
Zmiana glikemii po posiłku [mg/dl]	34,2 ± 58,0	24,2 ± 35,2	10,0
HbA _{1c} (%)	8,00 ± 1,52	7,05 ± 1,15	0,95
BMI [kg/m ²]	29,6 ± 4,5	29,1 ± 4,3	0,5

HbA_{1c} — hemoglobina glikowana; BMI (*body mass index*) — indeks masy ciała

Tabela 4. Stopień wyrównania cukrzycy w zależności od przestrzegania diety i palenia tytoniu

	Grupa przestrzegająca dietę n = 794	Grupa nieprzestrzegająca diety n = 388	Niepalący n = 1975	Palący > 10 papierosów dziennie
Glikemia [mg/dl]				
Na czczo	153,6 ± 43,6	176,4 ± 46,8	160,7 ± 42,5	173,9 ± 47,7
Po śniadaniu	195,0 ± 53,6	222,1 ± 58,5	203,9 ± 51,2	213,3 ± 51,3
HbA _{1c} [%]	7,76 ± 1,45	8,25 ± 1,68	7,96 ± 1,51	8,26 ± 1,59
BMI [kg/m ²]	28,6 ± 4,2	30,5 ± 5,0	29,8 ± 4,5	29,2 ± 4,8

- nieleczonych przed rozpoczęciem badania;
- leczonych lekami doustnymi lub insuliną.

Dokonano analizy wpływu leczenia przed rozpoczęciem podawania preparatu Amaryl. Przed rozpoczęciem terapii lekami doustnymi lub insuliną porównano stopień kontroli metabolicznej, BMI i wyniki leczenia w grupie pacjentów, u których nie stosowano farmakoterapii oraz w grupie leczonej lekami doustnymi lub insuliną. Przeprowadzono analizę wariancji wpływu stosowanego leczenia przed rozpoczęciem terapii preparatem Amaryl, która dotyczyła podgrup pacjentów nieleczonych i leczonych pochodnymi biguanidu, pochodnymi sulfonilomocznika innymi niż Amaryl, innymi lekami i insuliną.

Na podstawie porównania liczby epizodów hipoglikemii, udokumentowanych pomiarem stężenia glukozy we krwi, występujących podczas 30 dni przed rozpoczęciem podawania preparatu Amaryl i w czasie ostatniego miesiąca podawania tego leku przeprowadzono ocenę jego bezpieczeństwa. Analizę przeprowadzono za pomocą nieparametrycznego testu sparowanego Wilcozona.

Dokonano analizy opisowej wyników ankiety dotyczących akceptacji leczenia preparatem Amaryl, oraz występowania działań niepożądanych ocenianych przez pacjentów i przez lekarzy. Badano również zgodność tej oceny.

W przeprowadzonych analizach za wyniki statystycznie istotne uznano te rezultaty, dla których wyznaczone poziomy istotności „p” były mniejsze od 0,05 (p < 0,05).

Wyniki

Stwierdzono statystycznie istotny spadek glikemii zarówno na czczo, jak i po śniadaniu oraz obniżenie glikemii powodowane posiłkiem. Jednocześnie po 3 miesiącach analiza wykazała istotny statystycznie spadek stężenia HbA_{1c} z 8,0% podczas stosowania poprzedniego leczenia do 7,05% po zmianie leku na preparat Amaryl. Spadek stężenia HbA_{1c} wyniósł 0,95%. Wykazano również istotne statystycznie obniżenie wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) o 0,5 (tab. 3).

Przeprowadzona analiza wariancji wpływu trybu życia, stopnia wyrównania i czasu trwania cukrzycy, wieku oraz BMI wykazała bardzo silny, istotny statystycznie wpływ diety, picia alkoholu i palenia tytoniu na badane parametry. Stwierdzono istotny statystycznie wpływ stosowania wysiłku fizycznego na zmiany stężenia HbA_{1c} i wskaźnika BMI. Uzyskano lepszy wynik kontroli metabolicznej dla grupy aktywnej fizycznie.

W trakcie leczenia preparatem Amaryl uzyskano znacznie większą poprawę wyrównania cukrzycy u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali żadnych leków.

W tabeli 4 przedstawiono korzystny wpływ przestrzegania diety i negatywny wpływ palenia tytoniu (> 10 papierosów dziennie) na wyrównanie cukrzycy.

Stwierdzono statystycznie istotny wpływ wartości BMI na glikemię i hemoglobinę glikowaną. Pacjenci z BMI niższym niż 25 uzyskiwali lepsze wyniki leczenia niż chory z BMI wyższym od 30–35. Po włączeniu do leczenia preparatu Amaryl największe

Tabela 5. Liczba pacjentów z epizodami hipoglikemii

	n	Stosunek procentowy	Uwagi
Liczba pacjentów z epizodami hipoglikemii (przed lub po stosowaniu preparatu Amaryl)	301	11,6%	W stosunku do całkowitej liczby pacjentów (n = 2587)
Liczba pacjentów z epizodami hipoglikemii przed i po włączeniu preparatu Amaryl	26	8,6%	W stosunku do liczby pacjentów, u których wystąpiły epizody hipoglikemii (n = 301)
Liczba pacjentów, u których występowały epizody hipoglikemii przed włączeniem preparatu Amaryl, a po włączeniu nie stwierdzono epizodów hipoglikemii	186	61,8%	W stosunku do liczby pacjentów, u których wystąpiły epizody hipoglikemii (n = 301)
Liczba pacjentów, u których wystąpiły epizody hipoglikemii po włączeniu preparatu Amaryl, a u których przed jego włączeniem nie stwierdzono epizodów hipoglikemii	89	29,6%	W stosunku do liczby pacjentów, u których wystąpiły epizody hipoglikemii (n = 301)

Tabela 6. Średnia liczba epizodów hipoglikemii (na 1 pacjentomiesiąc) u chorych stosujących preparat Amaryl (n = 301) na miesiąc przed podjęciem leczenia i 3 miesiące po rozpoczęciu terapii

	Przed zastosowaniem preparatu Amaryl	Podczas leczenia preparatem Amaryl	Wyniki testu
Średnia liczba epizodów hipoglikemii (\pm SD)	2,28 (\pm 4,44)	0,64 (\pm 1,03)	p < 0,0001

spadki wartości BMI uzyskano u osób z najwyższymi wartościami BMI.

Analiza występowania powikłań wykazała wpływ: czasu trwania cukrzycy, wieku pacjentów, stopnia wyrównania oraz stosowanego leczenia przed rozpoczęciem podawania glimepiridu.

W całej badanej populacji stwierdzono statystycznie istotny wpływ dawki preparatu Amaryl na stopień wyrównania cukrzycy. Najlepsze wartości glikemii odnotowano u osób stosujących największą dawkę leku, a optymalne stężenie HbA_{1c} uzyskano dla dawki 3–4 mg.

Analiza występowania epizodów hipoglikemii wykazała, że w okresie miesiąca poprzedzającego rozpoczęcie podawania preparatu Amaryl oraz w okresie ostatnich 30 dni leczenia preparatem Amaryl udokumentowane epizody hipoglikemii wystąpiły u 301 pacjentów (11,6% grupy badanej), w tym: u 26 osób przed i po włączeniu do leczenia glimepiridu, u 186 chorych jedynie przed rozpoczęciem leczenia i zanikły w czasie leczenia preparatem Amaryl, a u 89 osób stwierdzono występowanie hipoglikemii po rozpoczęciu leczenia preparatem Amaryl (tab. 5).

Średnia liczba epizodów hipoglikemii u 1 pacjenta miesiąc przed zastosowaniem preparatu Ama-

ryl wyniosła $2,28 \pm 4,44$ i $0,64 \pm 1,03$ w czasie leczenia (tab. 6). Spadek częstości epizodów hipoglikemii jest statystycznie istotny (p < 0,00001), zatem należy przyjąć hipotezę, że preparat Amaryl istotnie wpływał na zmniejszenie się liczby epizodów hipoglikemii u leczonych pacjentów.

W tabeli 7 przedstawiono szczegółowy rozkład liczby epizodów hipoglikemii u poszczególnych pacjentów. Wynika z niej, że przed podawaniem preparatu Amaryl wystąpiło 687 epizodów hipoglikemii u 212 pacjentów, a w czasie ostatniego miesiąca leczenia 192 epizody u 115 osób. Jednak u 6 osób przed rozpoczęciem leczenia stwierdzono występowanie 10–56 epizodów, a po zakończeniu terapii preparatem Amaryl największa stwierdzona liczba epizodów wynosiła 6.

W tabeli 8 widać, że większość pacjentów (63%) oceniła Amaryl jako lek bardzo dobry. Łącznie 98,4% pacjentów oceniło go dobrze i bardzo dobrze. Za nieskuteczny uznało go 1,35%, a za zły tylko 0,23% pacjentów. Istotny wpływ na ocenę leku przez pacjentów miał fakt występowania działań niepożądanych. Ocena preparatu Amaryl przez lekarzy w dużej mierze była zgodna z oceną dokonaną przez pacjentów.

Tabela 7. Porównanie liczby pacjentów i liczby epizodów hipoglikemii przed i po zastosowaniu preparatu Amaryl

Przed zastosowaniem preparatu Amaryl		Po zastosowaniu preparatu Amaryl	
Liczba epizodów	Liczba pacjentów z tą liczbą epizodów	Liczba epizodów	Liczba pacjentów z tą liczbą epizodów
0	89	0	186
1	55	1	66
2	70	2	34
3	42	3	7
4	14	4	4
5	11	5	3
6	3	6	1
7	5		
8	6		
10	1		
14	1		
16	1		
20	1		
38	1		
56	1		

Tabela 8. Ocena preparatu Amaryl przez pacjentów

Wynik	n	%
Bardzo dobry	1663	64,83
Dobry	861	33,28
Bardzo dobry + dobry	2524	98,40
Nieskuteczny	35	1,36
Zły	6	0,23

Działania niepożądane zanotowano u 3,7% wszystkich badanych, a u 1,4% pacjentów biorących udział w badaniu leczenie przerwano (tab. 9).

Dyskusja

W 12-tygodniowym badaniu nieinterwencyjnym (obserwacyjnym) potwierdzono bardzo dobrą tolerancję, a przede wszystkim skuteczność i bezpieczeństwo glibepridu w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2. Wyniki badania wskazują, że zarówno pacjenci, u których rozpoczęto leczenie preparatem Amaryl, jak i ci, którym przed włączeniem glibepridu podawano inne leki, odnieśli korzyści z terapii tym preparatem. Jednak u pacjentów, u których od momentu rozpoznania cukrzycy podawano

Tabela 9. Występowanie działań niepożądanych

Działania niepożądane	Nie	Tak
Liczba pacjentów	2240	96
Odsetek (%)	94,3	3,7
Rodzaj objawów ubocznych:		
wzdęcia	78 (3,0%)	
biegunka	20 (0,8%)	
ból brzucha	40 (1,5%)	
wysypka skórna	6 (0,2%)	
wymioty	2 (0,1%)	
Liczba pacjentów, u których działania uboczne wiązano z Amarylem		56 (2,2%)
Liczba pacjentów, u których zaprzestano leczenia Amarylem		37 (1,4%)

glibepridu, obniżenie stężenia HbA_{1c} było większe. Różnica między ostatnią odnotowaną wartością HbA_{1c} a wartością początkową wynosiła 0,95%. Zmniejszenie wartości hemoglobiny glikowanej odnotowano także u chorych z największymi wskaźnikami BMI.

W niniejszym badaniu obserwacyjnym uzyskane zmniejszenie odsetka HbA_{1c} jest zgodne z wynikami innych podobnych badań oraz z badań klinicznych, w których obserwowano jeszcze większą redukcję stężenia HbA_{1c}, nawet o 2,5%, przy dawce glibepridu 4 mg na dobę [14, 17, 23]. Średnie wartości HbA_{1c} dla całej grupy (a nie tylko dla wybranych podgrup) po 3 miesiącach leczenia pozwalają uzyskać zalecaną wartość 7%. Inne badania wskazują, że w podobnie licznych grupach dłuższa obserwacja pozwala uzyskać dla całej grupy stężenie HbA_{1c} równe 6,7%. Taka skuteczność leczenia w kilku opublikowanych pracach istotnie wyróżnia Amaryl spośród innych leków doustnych.

Niniejsze badanie obejmujące dużą grupę pacjentów potwierdziło fakt, że obniżenie masy ciała po leczeniu glibepridem zależało od wartości BMI i było największe przy najwyższych wskaźnikach [8, 18, 22]. Ten wynik jest zgodny z opublikowanymi danymi oceniającymi terapię glibepridem w innych krajach.

Dodatkowym atutem glibepridu, wyróżniającym go spośród innych pochodnych sulfonilomocznika, jest fakt, że powoduje on redukcję masy ciała, co zostało potwierdzone w kilku opublikowanych pracach [8, 16, 18, 22].

Efekt leczenia był najwyraźniej widoczny u chorych, u których początkowo stwierdzano duże warto-

ści BMI. Fakt ten najprawdopodobniej wiąże się z mniejszym stężeniem insuliny we krwi podczas leczenia glicemipiridem (efekt oszczędzania insuliny) [22].

Bezpieczeństwo leczenia preparatem Amaryl jest duże. Zastosowana terapia spowodowała statystycznie istotny spadek częstości epizodów hipoglikemii z 2,28 na pacjenta na miesiąc do średnio 0,64 na pacjenta na miesiąc. U 186 pacjentów epizody hipoglikemii występujące przed podjęciem leczenia nie pojawiły się po leczeniu. Natomiast u 89 pacjentów leczenie preparatem Amaryl spowodowało wystąpienie epizodów hipoglikemii, jednak były one sporadyczne (maksymalnie do 6) w czasie 1 miesiąca leczenia (tab. 4). Biorąc pod uwagę fakt, że w całej grupie nastąpił istotny spadek stężenia HbA_{1c}, stosunek korzyści do ryzyka kształtuje się bardzo dobrze dla preparatu Amaryl. W opisywanym badaniu działania niepożądane wystąpiły u 3,7% pacjentów, natomiast 1,4% osób przerwało leczenie. Jest to dowód na to, że glicemipirid jest bardzo dobrze tolerowany. Nie bez znaczenia jest fakt podawania leku w jednej dawce dobowej, co istotnie poprawia współpracę z chorym, jak wykazano w badaniach Holsteina i wsp. [29].

Wnioski

Podsumowując, w niniejszym badaniu potwierdzono skuteczność, bezpieczeństwo i dobrą tolerancję glicemipiridu w warunkach codziennej praktyki lekarskiej, u typowych pacjentów. Uzyskane wyniki wskazują jednocześnie, że jest to lek, który należy stosować u chorych na cukrzycę typu 2 jako lek pierwszego rzutu, także u pacjentów z nadwagą, co istotnie wyróżnia glicemipirid od innych pochodnych sulfonilomocznika. Rozpoczęcie terapii cukrzycy glicemiperidem jest związane z obniżeniem BMI przy jednoczesnej bardzo wyraźnej poprawie kontroli leczenia cukrzycy.

PIŚMIENNICTWO

- Kinalska I.: PSM. Ocena jakości badań klinicznych. Referat wygłoszony w Poznaniu na posiedzeniu PTD 2003.
- Sieradzki J.: Cukrzyca typu 2 a choroby układu sercowo-naczyniowego — implikacje terapeutyczne. Rola pochodnych sulfonilomocznika w terapii cukrzycy typu 2. Miejsce glicemiperidu wśród pochodnych sulfonilomocznika, Warszawa 2000.
- Tatoń J., Czech A.: Diabetologia. PZWL 2001; 325.
- Kasperska-Czyżykowa T., Karnafel W., Drzewoski J. i wsp.: Kliniczna ocena Glicemipiridu w leczeniu cukrzycy typu 2. Wyniki badania wielośrodowego. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2000; 104 (2): 489–496.
- Muller G.: The molecular mechanism of the insulin — mimetic/sensitizing activity of the antidiabetic sulfonilurea drug Amaryl. *Mol. Med.* 2000; 6: 907–933.
- Muller G., Satoh Y., Geisen K.: Extrapancratic effects of sulfonilureas — a comparison between glicemipiride and conventional sulfonilureas. *Diabetes Res. Clin. Prac.* 1995; 28 (supl.): 115–137.
- Overkamp D., Volk A., Maerker E. i wsp.: Acute effect of glicemipiride on insulin-stimulated glucose metabolism in glucose-tolerant insulin-resistant offspring of patients with type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2065–2073.
- Owens D., Rajesh P., Luzio S., Pauvaday V.: Glicemipiride: a unique once-daily sulphonylurea for Type 2 diabetes mellitus. *The Practitioner* 2003; 217.
- Przybylski J., Filipiak K.: Wszystko o kanałach potasowych ATP-zależnych. Postępy Diabetologii. Materiały z sympozjum VIII Zjazdu PTD, Mikołajki 2001.
- Riveline J.P., Danchin N., Varroud-Vial M., Charpentier G.: Sulfonilureas and cardiovascular effects: from experimental data to clinical use. Available data in humans and clinical applications. *Diabetes Metab.* 2003; 29: 207–222.
- Riddle M.: Editorial: sulfonilureas differ in effects on ischemic preconditioning — is it time to retire glyburide? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 528–530.
- Schneider J.: An overview of the safety and tolerance of glicemipiride. *Horm. Metab. Res.* 1996; 28: 413–418.
- Krammer W., Mueller G., Girbig F. i wsp.: Differential interaction of glicemipiride and Glibenclamide with beta cell sulfonilurea receptor *Biochim. Biophys. Acta* 1994; 1191: 278–290.
- Draeger E.: Clinical profil of glicemipiride. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995; 28: 139–146.
- Klepzig H., Kober G., Matter C. i wsp.: Pochodne sulfonilomocznika i hartowanie mięśnia sercowego. Badanie Glicemipiridu i glibenklamidu metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanej placebo. *Eur. Heart J.* 1999; 20: 439–446.
- Hamaguchi T., Hirose T., Asakawa H. i wsp.: Efficacy of glicemipiride in type 2 diabetic patients treated with glibenclamide. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2004; 66 (supl. 1): 129–132.
- Jasik M.: Glicemipirid w aspekcie codziennej praktyki lekarskiej. *Przegl. Lek.* 2003; 6: 409–412.
- Massi-Benedetti M.: Glicemipiride in Type 2 Diabetes Mellitus: A review of the worldwide therapeutic experience. *Clin. Therap.* 2003; 25: 799–816.
- Lee Tsung-Ming, Chou Tsai-Fwu: Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 531–537.
- Haupt A., Kausch C., Dahl D. i wsp.: Effect of glicemipiride on insulin-stimulated glycogen synthesis in cultured human skeletal muscle cells. *Diabetes Care* 2002; 25: 2129–2132.
- Horimoto H., Nakai Y., Mieno S., Nomura Y., Nakahara K., Sasaki S.: Oral hypoglycemic sulfonilurea glicemipiride preserves the myoprotective effects of ischemic preconditioning. *J. Surg. Res.* 2002; 105: 181–188.
- Inzucchi S.E.: Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. *JAMA* 2002; 287: 360–372.
- Kolb H., Martin S., Beuth J.: Change in Patients body weight after 12 months of treatment with glicemipiride or glibenclamide in type 2 diabetes: a multicentre retrospective cohort study. *Diabetologia* 2003; 46: 1611–1617.
- Mocanu M., Maddock H., Baxter G., Lawrence C., Standen N., Yellon D.: Glicemipiride, a novel sulfonilurea, does not abolish myocardial protection afforded by either ischemic preconditioning or diazoxide. *Circulation* 2001; 103: 3111–3116.
- Scholz G.H., Schneider K., Knirsch W., Becker G.: Skuteczność i tolerancja Glicemipiridu w codziennej praktyce lekarskiej. *Clin. Drug Invest.* 2001; 21: 597–604.
- Siluk D., Kaliszán R., Haber P., Petruszewicz J., Brzozowski Z., Sut G.: Antiaggregatory activity of hypoglycaemic sulphonylureas. *Diabetologia* 2002; 45: 1034–1037.
- Weitgasser R., Lechleitner M., Luger A., Klinger A.: Effects of glicemipiride on HbA_{1c} and body weight in type 2 diabetes: results of a 1,5-year follow-up study. *Diab. Res. Clin. Pract.* 2003; 61: 13–19.
- Tsunekawa T., Hayashi T., Suzuki Y. i wsp.: Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glicemipiride in elderly type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003; 26: 285–289.
- Holstein A., Plashke A., Egberts E.H.: Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glicemipiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2001; 17: 467–473.