

Janusz Krzymień¹, Maciej Nazar²

¹Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Akademii Medycznej w Warszawie

²Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.

Ocena przydatności preparatu NovoNorm jako leku pierwszego rzutu u chorych na cukrzycę typu 2 w praktyce lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej

Badanie IV fazy AGEE-1247 NovoNordisk

Assessment of applicability of NovoNorm as a first line therapy in type 2 diabetes patient in General Practitioner practice

STRESZCZENIE

WSTĘP. NovoNorm jest skutecznym lekiem pierwszego rzutu w cukrzycy typu 2, którego działanie opiera się na regulacji posiłkowej glikemii. Dobra tolerancja leku, łatwość w ustalaniu dawki, proste zasady jego stosowania, zmniejszenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii powodują znaczne zainteresowanie chorych i lekarzy nowym preparatem hipoglikemizującym. Celem niniejszego badania było dokonanie oceny przydatności preparatu NovoNorm w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. **MATERIAŁ I METODY.** W 36 ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej przeprowadzono 25-tygodniowe prospektywne badania obejmujące 168 pacjentów. Oceniano wpływ leku na przebieg kontroli metabolicznej (zmiany HbA_{1c}, w wartościach glikemii na

czczo i 7-punktowym profilu glikemii), stężenie lipidów, masę ciała, bezpieczeństwo stosowanego preparatu (liczba epizodów hipoglikemii). Ponadto oceniano zdolność chorych do przestrzegania zaleceń terapeutycznych (indeks na podstawie kontroli liczby zużytych leków i zapisów w dzienniczku chorego) oraz określano stopień zadowolenia z przeprowadzonego leczenia z punktu widzenia chorego (kwestionariusz DTSQ) i lekarza (kwestionariusz D-SAT).

WYNIKI. Stosowanie preparatu NovoNorm przez 25-tygodni spowodowało znamienne poprawę kontroli metabolicznej cukrzycy. Średnie wartości glikemii na czczo obniżyły się z 158,96 mg/dl do 123,29 mg/dl, odpowiednio HbA_{1c} z 7,45% do 6,51%. Zadowolenie z przeprowadzonego leczenia wyraziło 96% chorych, o skuteczności leku przekonało się ponad 95% lekarzy. **WNIOSKI.** Ocena dokonana przez chorych i lekarzy wskazuje, iż nowa koncepcja leczenia, dotycząca posiłkowej regulacji glikemii, realizowana za pomocą preparatu NovoNorm, została w pełni zaakceptowana, a wynik badania wskazuje na przydatność preparatu w leczeniu cukrzycy typu 2.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, regulacja glikemii posiłkowej

Adres do korespondencji: Dr med. Janusz Krzymień
 SP CSK Katedra i Klinika Gastroenterologii
 i Chorób Przemiany Materii Akademii Medycznej w Warszawie
 ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
 tel.: (0 22) 823 64 12 w. 29 33
 e-mail: Krzymien@amwaw.edu.pl
 Diabetologia Praktyczna 2002, tom 3, nr 1, 9-15
 Copyright© 2002 Via Medica
 Nadesłano: 20.12.01 Przyjęto do druku: 25.01.02

ABSTRACT

INTRODUCTION. NovoNorm is effective first line treatment in type 2 diabetes. Its mechanism of action is primarily prandial glucose regulation. This leads to good tolerance, easy dosing, simple application regimen and less hypoglycemic reactions. Those features make Novo Norm interesting choice for both patients and doctors. The aim of this study was the evaluation of the applicability of NovoNorm in general practitioner practice.

MATERIAL AND METHODS. 25 weeks prospective trial included 168 type 2 diabetes patients and 36 general practitioner practices. Efficacy of Novo Norm was assessed using endpoints as HbA_{1c} change from baseline, fasting plasma glucose and 7-point glycemia profile. Safety was assessed as the number of hypoglycemic symptom episodes. Furthermore, adherence to treatment (as an index based on drug accountability and patient diary) and treatment satisfaction from patient (DTSQ questionnaire) and doctor (D-SAT questionnaire) perspective were also assessed. **RESULTS.** FPG and HbA_{1c} reduction during 25 weeks of treatment with NovoNorm were not only statistically significant but also clinically relevant. Mean value of FPG during screening visit was 158.96 mg/dl and reduced to 123.29 mg/dl (HbA_{1c} 7.45% to 6.51 respectively). Efficacy of the drug was assessed as high in over 95 responses.

CONCLUSIONS. The results based on doctors and patients evaluation point at the fact that new concept of diabetes treatment namely prandial glucose regulation is fully accepted and NovoNorm is a useful option for treatment of type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes, prandial glucose regulation

W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny wzrost zachorowań na cukrzycę typu 2, która nadal prowadzi do występowania powikłań naczyniowych i jest przyczyną zwiększonej śmiertelności [1]. Chorzy na cukrzycę ze względu na przewlekły charakter choroby wymagają systemowej stałej opieki zdrowotnej. Lekarz podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) powinien odgrywać w tym systemie zasadniczą rolę, prowadząc leczenie i przełamując bariery psychologiczne i socjologiczne przez częsty, bliski kontakt [2]. Wczesne wykrywanie cukrzycy, wdrożenie postępowania uwalniającego chorego od objawów związanych z niewyrównaniem metabolicznym cukrzycy, dążenie do poprawy jakości życia to najważniejsze zadania stojące przed lekarzem POZ. Opieka nad

chorym na cukrzycę wymaga ze strony lekarzy coraz większej wiedzy na temat choroby, podejmowania decyzji terapeutycznych zapobiegających wystąpieniu odległych powikłań. Ze względu na stale wzrastającą liczbę leków wybór preparatu i sposobu leczenia jest coraz trudniejszy. Szczególnie trudne jest zastosowanie przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej nowego leku hipoglikemizującego z powodu trudności w ocenie rezultatów terapeutycznych (skuteczności), problemów dotyczących odpowiedniego dawkowania, nieznanymi działań niepożądanych. Jednym z nowych leków przeciwcukrzycowych jest pochodna metyglinidu — repaglinid (karbomoilometylo-pochodna kwasu beznzoesowego) — znany pod nazwą handlową jako NovoNorm. Repaglinid nie jest pochodną sulfonilomocznika, różni się od nich mechanizmem działania, chociaż należy również, tak jak one, do leków stymulujących wydzielanie insuliny. Jego działanie jest szybsze i krótsze niż działania pochodnych sulfonilomocznika. Najwyższe stężenie leku występuje po 1 godzinie od podania i zanika po 4 godzinach. Zażycie leku w czasie posiłku nie zmienia czasu wystąpienia jego najwyższego stężenia we krwi, lecz obniża je o około 20%. Szybki wzrost stężenia insuliny powoduje uzyskanie odpowiedniej kontroli posiłkowego wzrostu glikemii (działanie podczas posiłku). Repaglinid jako posiłkowy regulator glikemii, dzięki jego unikalnym właściwościom, można dawkować w zależności od liczby spożywanych posiłków. Krótki okres działania powoduje, że ryzyko wystąpienia poposiłkowej hipoglikemii jest niewielkie. NovoNorm jest unieczynniany w wątrobie do nieaktywnych metabolitów w 98% wydzielanych z żółcią i tylko 0,1% leku jest wydalany w niezmienionej postaci z moczem [3].

Repaglinid wymieniono w *Podręcznym poradniku leczenia cukrzycy typu 2* opracowanym przez grupę europejskich ekspertów (*European Policy Group* 1999) jako nowy, szybko działający, pozwalający uniknąć hipoglikemii lek, stosowany w terapii chorych na cukrzycę typu 2 [4].

Celem niniejszego badania była ocena przydatności i skuteczności preparatu NovoNorm w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Ponadto zaplanowano przeprowadzenie oceny przestrzegania przez chorych zasad leczenia preparatem.

Materiał i metody

Do badań zakwalifikowano 197 chorych (107 kobiet i 90 mężczyzn) w wieku 39–84 lat ($59,9 \pm 10,4$) z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2, leczonych dotychczas za pomocą diety, u których występowały wskazania do leczenia doustnymi

Tabela 1. Podstawowe dane i wyniki badań laboratoryjnych

Liczba badanych	BMI [kg/m ²]	RR skurczowe [mm Hg]	RR rozkurczowe [mm Hg]	ALAT (j./l)	Glikemia na czczo [mg/dl]
197	30,91 ± 4,94	141,1 ± 17,1	84,3 ± 9,1	28,4 ± 15,1	158,96 ± 45,14

lekami hipoglikemizującymi. Pozostałe podstawowe dane o chorych i wyniki przeprowadzonych badań laboratoryjnych dotyczące grupy badanej przedstawiono w tabeli 1.

Lekarze rodzinni przeprowadzili badania w 36 ośrodkach w Polsce. Kryteria wyłączenia z próby stanowiły: choroby wątroby, zaawansowana niewydolność krążenia, niestabilna choroba niedokrwienna serca, przebyty zawał serca w ciągu ostatniego roku, ciężkie nadciśnienie tętnicze, późne powikłania cukrzycy, leczenie wpływające na glikemię, ciąża, uzależnienie od używek, leków, udział w innych badaniach klinicznych w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Po włączeniu chorego do badania w czasie pierwszej wizyty i po 3-tygodniowym okresie wstępnym rozpoczynano podawanie preparatu NovoNorm w dawce 0,5 mg do każdego głównego posiłku. Okres dostosowania dawki wynosił 4 tygodnie, a po nim następował 18-tygodniowy okres obserwacji z wizytami kontrolnymi co 6 tygodni. Kryterium dostosowania dawki był wynik oznaczenia glikemii na czczo. Jeżeli glikemia na czczo przekraczała 7,8 mmol/l (140 mg/dl), zwiększano co tydzień dawkę podawaną przed głównymi posiłkami — kolejno 1 mg, a gdy nie uzyskano pożądanego efektu terapeutycznego — 2 mg do maksymalnej dawki — 4 mg.

Ocenę skuteczności leczenia preparatem NovoNorm przeprowadzano na podstawie:

- HbA_{1c} (stężenia hemoglobiny glikowanej) oznaczanego na początku leczenia i podczas każdej wizyty kontrolnej;
- FPG (stężenia glukozy na czczo), które oznaczano podczas każdej wizyty;
- oznaczeń TCh (cholesterolu całkowitego), cholesterolu frakcji HDL/LDL oraz TG (triglicerydów) na początku i podczas ostatniej wizyty.

Analizy laboratoryjne wykonywano w laboratorium centralnym z wyjątkiem profilu lipidowego i ALAT, które wykonywano lokalnie, jeżeli pozwalały na to warunki techniczne. Pomiarów FPG dokonywano za pomocą glukometru *One Touch* i testów paskowych.

Oceny bezpieczeństwa dokonywano na podstawie:

- wszystkich Zdarzeń Niepożądanych (AE) i Poważnych Zdarzeniach Niepożądanych (SAE) zanotowanych w Karcie Obserwacji Pacjenta (CRF);

- rejestrowania przez chorego wystąpienia objawów niedocukrzenia z podaniem daty, godziny, godziny ostatniego posiłku przed epizodem; zarejestrowane dane lekarz wpisywał do Karty Obserwacji Pacjenta (CRF);
- oznaczenia ALAT (aminotransferazy alaninowej) przy każdej wizycie.

Epizody hipoglikemii klasyfikowano w następujący sposób:

- objawowe (objawy hipoglikemii odczuwane przez chorego, z którymi sam sobie może poradzić);
- poważne (hipoglikemia poważnie zakłócająca prawidłowe zachowanie, wymagająca pomocy drugiej osoby i wstrzyknięcia dożylnego glukozy lub glukagonu).
- każdego chorego przeszkolono, jak należy przyjmować lek, i zobowiązano do przynoszenia na kolejne wizyty wszystkich pustych, częściowo zużytych i nieużywanych opakowań leku; oceniano w skali punktowej przestrzeganie przez chorego zasad protokołu; jeden punkt był wynikiem spożycia przez chorego posiłku bez dawki preparatu, spożycia posiłku 30 minut po przyjęciu leku oraz za każdą dawkę leku przyjętą bez posiłku; dane chorego wpisywał do dzienniczka, a następnie lekarz notował sumę punktów; na początku wdrożonego leczenia i podczas ostatniej wizyty chory wypełniał formularz, w którym oceniał zadowolenie z przebiegu leczenia (kwestionariusz WHO-DTSQ zaadaptowany do użytku lokalnego, posiadający niezbędne właściwości psychometryczne).

Zadowolenie z leczenia z punktu widzenia lekarza oceniano na podstawie wypełnianego na zakończenie badań w danym ośrodku formularza zawierającego 10 pytań (kwestionariusz D-SAT).

Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej. Oceniono przede wszystkim parametry skuteczności i bezpieczeństwa uzyskiwane podczas i po 24 tygodniach leczenia. Analizowano następujące parametry skuteczności: HbA_{1c}, FPG, TCh, HDL, LDL oraz parametry bezpieczeństwa: raporty dotyczące wystąpienia objawów hipoglikemii, AE i SAE. Dyskusję oraz zmiany w odpowiedzi klinicznej określono dla każdego punktu pomiarowego. Statystykę opisową oraz analizy porównawcze wykonano dla danych pacjentów, którzy odbyli wizyty od rozpoczęcia do zakończenia leczenia. Do statystyki porów-

nawczej wykorzystano testy χ^2 oraz test t-Studenta dla zmiennych powiązanych. Zmiany w czasie dla zmiennych ciągłych oraz zmiennych kategoryzowanych określono za pomocą analizy regresji. Oceny bezpieczeństwa stosowania leku dokonano na podstawie danych wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Zbiorną analizę statystyczną zdarzeń niepożądanych wykonano dla każdego punktu pomiarowego eksperymentu. Do określenia znamienności statystycznej przyjęto poziom 5% prawdopodobieństwa dla hipotezy zerowej.

Wyniki

W badanej grupie po wizytach mających na celu ustalenie odpowiedniej ilości leku najczęściej dobraną dawką podawaną przed posiłkami i pozwalającą na uzyskanie glikemii na czczo $\leq 7,8$ mmol/l (140 mg/dl) była najmniejsza 0,5-miligramowa dawka preparatu NovoNorm. Dawki zastosowane po okresie dostosowawczym w czasie leczenia przedstawiono w tabeli 2.

Z różnych przyczyn badanie ukończyło 168 pacjentów (85,71%). W 4 przypadkach (2,04%) badanie przerwano z powodu nieuzyskania odpowiednich, założonych w próbie, wartości glikemii na czczo.

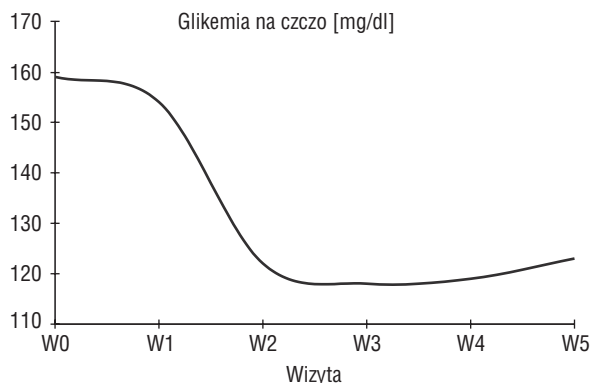
U chorych, którzy ukończyli badanie po zastosowaniu preparatu NovoNorm, uzyskano znamienne statystycznie i istotną klinicznie poprawę kontroli metabolicznej cukrzycy.

Nastąpiło zarówno znamienne obniżenie glikemii na czczo z $158,96$ mg/dl $\pm 45,1$ w badanej grupie przed leczeniem do $123,29 \pm 39,9$ mg/dl pod koniec badania (ryc. 1), jak i wyraźne obniżenie stężenia HbA_{1c} odpowiednio z $7,45 \pm 1,7\%$ do $6,51 \pm 0,8\%$ (ryc. 2).

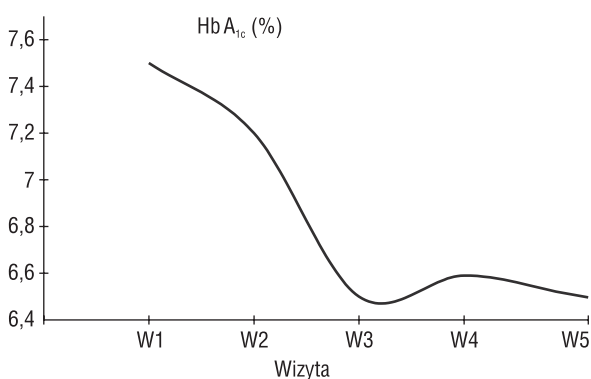
Analiza statystyczna nie wykazała wpływu leku na stężenie cholesterolu całkowitego (z 220,93 do 218,99 mg/dl), cholesterolu frakcji LDL (z 141,09 do 142,05 mg/dl) i triglicerydów (z 183,03 do 168,25 mg/dl). Jednak nieznaczne, nieznamiennie statystycznie zmiany obserwowano w stężeniu cholesterolu

Tabela 2. Ostateczna dawka preparatu NovoNorm podawana przed posiłkami

Dawka leku [mg]	Liczba pacjentów	%
4,0	8	4,62
2,0	18	10,41
1,5	2	1,06
1,0	27	15,61
0,5	118	68,2



Rycina 1. Średnie wartości glikemii na czczo podczas badania



Rycina 2. Średnie wartości HbA_{1c} podczas badania

frakcji HDL. Na początku leczenia średnie stężenie cholesterolu frakcji HDL wynosiło $48,14 \pm 11,53$ mg/dl, a po zakończeniu $46,53 \pm 10,99$ mg/dl.

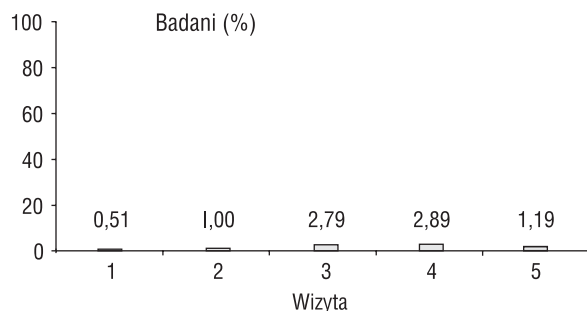
W czasie leczenia preparatem NovoNorm obserwowano znamienne statystycznie obniżenie wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) (tab. 3). Chociaż zmiany te miały wydźwięk statystyczny, nie były istotne z punktu widzenia klinicznego ($< 1\%$).

Oceniając bezpieczeństwo leku na podstawie liczby zanotowanych przez chorych i wpisywanych do Karty Obserwacji Pacjenta epizodów hipoglikemii, obserwowano tylko nieliczne przypadki występowania objawów związanych z niedocukrzeniem (ryc. 3).

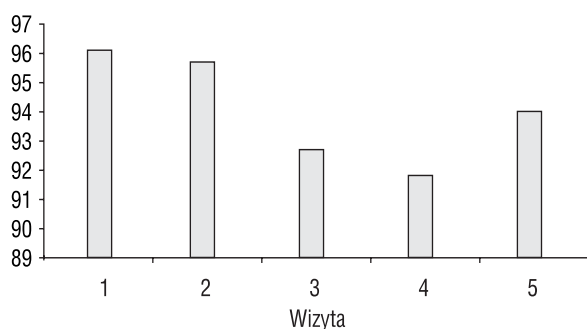
Leczenie preparatem NovoNorm wymaga podawania leku bezpośrednio przed każdym głównym posiłkiem. Większość chorych przestrzegała zaleceń lekarskich dotyczących czasu i sposobu przyjmowa-

Tabela 3. Zmiany wskaźnika ciała

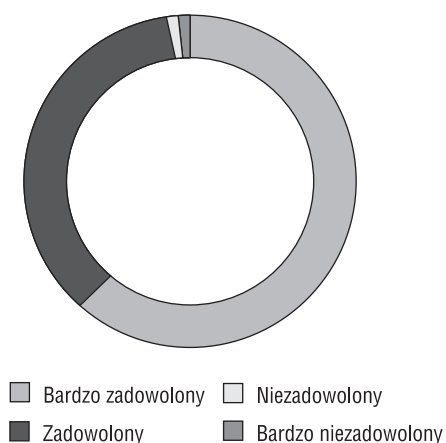
Wizyta	BMI (średnia) [kg/m ²]	SD	T	p
Początkowa	30,914	4,95		
Końcowa	30,675	4,85	2,4482	0,0154



Rycina 3. Liczba osób (%), które zanotowały wystąpienie objawów hipoglikemii podczas poszczególnych wizyt



Rycina 4. Liczba chorych (%) stosujących lek zgodnie z zaleceniami



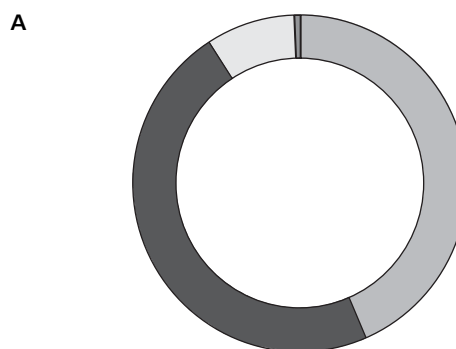
Rycina 5. Zadowolenie z przeprowadzonego leczenia

nia leku. Jako prawidłowe stosowanie leku przyjęto mniej niż 5 odstępstw pomiędzy wizytami (ryc. 4).

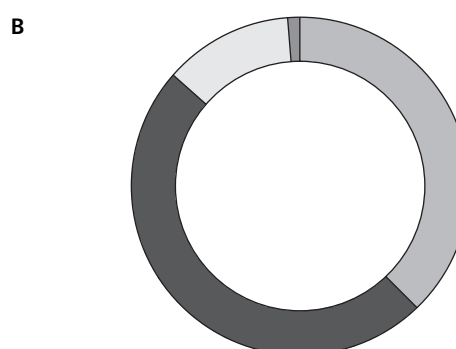
Tylko niewielka liczba chorych nie wyraziła zadowolenia z przeprowadzonego leczenia. Wyniki uzyskane na podstawie kwestionariusza WHO-DTSQ przedstawiono na rycinie 5.

Również opinia wyrażona przez lekarzy w formularzach D-SAT, a dotycząca rozpoczęcia leczenia, sposobu dawkowania, doboru dawki leku i jego skuteczności wypadła bardzo pozytywnie (ryc. 6).

Ponad 95% chorych wysoko oceniło skuteczność i tolerancję leku.



Bardzo łatwa
 Nietrudna
 Łatwa
 Trudna



Bardzo łatwy
 Średni
 Łatwy
 Trudny

Rycina 6. Ocena pierwszej fazy leczenia (A), ocena sposobu dawkowania (rozumienie) (B)

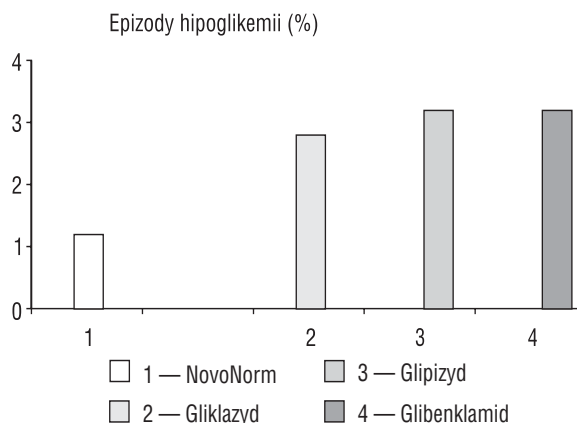
Dyskusja

NovoNorm (repaglinidum) jest pierwszym lekiem z nowej klasy preparatów regulujących posiłkową glikemię. Podobnie jak pochodne sulfonilomocznika, pobudza wydzielanie insuliny z komórek β trzustki, jednak jego działanie następuje przez inne wiązanie w obrębie kanału potasowego. NovoNorm nie powoduje bezpośredniej egzocytozy insuliny z komórek β , nie wnika do komórek β trzustki [5, 6]. Jego głównymi zaletami są: szybkie wchłanianie z przewodu pokarmowego, szybki metabolizm, brak kumulacji w osoczu. Podany przed posiłkiem stymuluje wydzielanie insuliny w sposób najbardziej fizjologiczny, nie powodując hiperinsulinemii pomiędzy posiłkami oraz w porze nocnej [3]. Wprowadzenie nowego leku do terapii wymaga czasu, poznania jego działania, skuteczności oraz bezpieczeństwa. W badaniach nad oceną skuteczności i bezpieczeństwa nowego preparatu NovoNorm uczestniczyli lekarze rodzinni, dla których było to pierwsze doświadczenie z tym preparatem, i którzy nie byli specjalistami w zakresie leczenia cukrzycy. W badaniach uzyska-

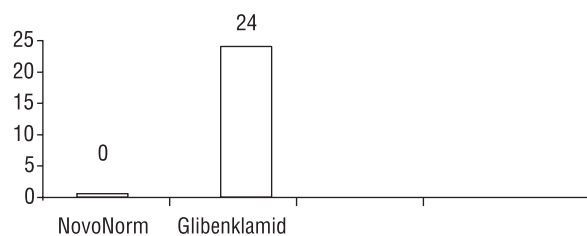
no bardzo dobry efekt terapeutyczny, określony na podstawie stężenia HbA_{1c} i glikemii na czczo. Europejska Grupa Ekspertów zaleca stosowanie leków dostępnych, gdy stężenie HbA_{1c} przewyższa 6,5%. Zastosowanie preparatu NovoNorm spowodowało średnie obniżenie stężenia hemoglobiny glikowanej do tej granicznej wartości. Należy podkreślić, że uzyskano tak dobrą kontrolę metaboliczną cukrzycy, stosując u większości chorych (62%) najmniejszą dawkę terapeutyczną (0,015–0,02/d.). W przeprowadzonych wielośrodkowych badaniach (61 ośrodków w 13 krajach), oceniających skuteczność leczenia repaglinidem u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych dotychczas dietą, po 16 tygodniach stosowania leku stwierdzono znamienne obniżenie stężenia hemoglobiny glikowanej (–1,14%) oraz wartości glikemii na czczo (–32,4 mg/dl) [7]. W niniejszej pracy po 18 tygodniach leczenia preparatem NovoNorm HbA_{1c} obniżyła się o 0,94%, a glikemia na czczo o 35,4 mg/dl. Należy podkreślić, że wartości wyjściowe w przeprowadzonych badaniach wielośrodkowych były wyższe. Skuteczność działania repaglinidu można porównać do efektu działania glibenklamidu. NovoNorm wykazuje większą skuteczność w długotrwałym wyrównaniu metabolicznym niż gli-pizyd [8]. Efekt działania uzyskuje się przy możliwości elastycznego, dostosowanego do potrzeb chorego, dawkowania leku, natomiast pochodne sulfonylomocznika charakteryzuje sztywny schemat dawkowania, niezależny od liczby spożywanych posiłków. Jednocześnie stosowanie pochodnych sulfonylomocznika jest obciążone możliwością wystąpienia wielu powikłań [9]:

1. Hipoglikemii;
2. Przyrostu masy ciała;
3. Choroby niedokrwiennej serca.

Europejska Grupa Ekspertów za największe ryzyko i istotny problem związany z stosowaniem pochodnych sulfonylomocznika uważa hipoglikemię, jednocześnie wskazując, że repaglinid jako nowy szybko działający lek zwiększający wydzielanie insuliny posiada zaletę polegającą na ograniczeniu występowania epizodów hipoglikemii poposiłkowych. Cztery badania porównawcze [10], wykonane pomiędzy terapią preparatem NovoNorm (n = 761) a pochodnymi sulfonylomocznika (n = 376), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby i oceniające liczbę epizodów ciężkiej hipoglikemii (glikemia < 2,5 mmol/l (45 mg%) u chorych na cukrzycę typu 2 spożywających regularnie posiłki (3 główne posiłki z przekąskami), wykazały mniejsze ryzyko wystąpienia hipoglikemii przy stosowaniu repaglinidu (ryc. 7).



Rycina 7. Częstość epizodów ciężkiej hipoglikemii — porównanie terapii lekiem NovoNorm z terapiami pochodnymi sulfonylomocznika



Rycina 8. Porównanie ryzyka epizodu wystąpienia ciężkiej hipoglikemii podczas terapii preparatem NovoNorm i glibenklamidem w przypadku pominięcia jednego posiłku

Wiele prac potwierdza znaczne zmniejszenie liczby epizodów hipoglikemii podczas leczenia preparatem NovoNorm, szczególnie w przypadku, gdy chory pomija spożycie jednego z posiłków [11] (ryc. 8).

W badaniach przeprowadzonych przez lekarzy rodzinnych nie zanotowano żadnego epizodu ciężkiej hipoglikemii, natomiast epizody łagodne w przebiegu niedocukrzenia występowały sporadycznie.

Podkreśla się, że leczenie preparatem NovoNorm nie powoduje przyrostu masy ciała. W badaniach UKPDS (*United Kingdom Prospective Study*) [12] u chorych leczonych glibenklamidem obserwowano średni przyrost masy ciała o około 1,7 kg, chlorpropamidem około 2,6 kg w stosunku do osób leczonych konwencjonalnie (dietą). W wielośrodkowych badaniach, w których stosowano preparat NovoNorm, u 270 chorych zanotowano niewielki, nieznamienny statystycznie przyrost masy ciała (+ 0,35 kg), natomiast w niniejszych badaniach zanotowano nieznaczne, ale znamienne statystycznie obniżenie masy ciała.

Ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego związanych z terapią pochodnymi sulfonylomocznika zauważono ponad 30 lat temu w badaniach Gru-

py Uniwersyteckiej. Podczas leczenia tolbutamidem zanotowano znaczne zwiększenie liczby nagłych zgonów z powodu choroby układu sercowo-naczyniowego. Podobnego efektu działania pochodnych sulfonilomocznika nie potwierdzono w innych badaniach, również w największym badaniu UKPDS. Jednak wykonane w ostatnim okresie badania eksperymentalne mogą potwierdzać niekorzystne działanie niektórych pochodnych sulfonilomocznika. Wykazano, że glimepiryd, gliklazyd, repaglinid mają znacznie słabsze wiązanie z ATP-zależnymi kanałami potasowymi mięśnia sercowego niż glibenklamid [13].

Ocena dokonana przez chorych i lekarzy wskazuje, iż nowa koncepcja leczenia, oparta na posiłkowej regulacji glikemii, realizowana za pomocą preparatu NovoNorm, została w pełni zaakceptowana, a wynik badania wskazuje na przydatność preparatu w leczeniu cukrzycy typu 2.

PIŚMIENNICTWO

1. WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes Follow-up. Keen H., Fuler J.H. *Diabetologia* 2001; 44 (supl. 2).
2. Krzymień J.: Cukrzyca od rozpoznania do leczenia. Novo-Nordisk. Warszawa 2001.
3. American Diabetes Association: Medications for the Treatment of Diabetes. R. Keith Campbell. Alexandria 2000.
4. European Diabetes Policy Group: A Desktop Guide to Type 2 Diabetes Mellitus. Guidelines for Diabetes Care. *Diabetic Medicine* 1999; 16.
5. Fuhlendorf J., Rorsman P., Kofod H.: Stimulation of insulin release by repaglinid and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes* 1998; 47: 345–351.
6. Gromada J., Dissing S., Kofod H.: Effect of the hypoglycaemic drugs repaglinid and glibenclamide on ATP sensitive potassium channels and cytosolic calcium levels in beta TC3 cells and rat beta pancreatic beta cells. *Diabetologia* 1995; 38: 1025–1032.
7. Moses R., Gomis R., Frandsen K.B., Schlienger J.L., Dedov I.: Flexible Meal-Related Dosing With Repaglinid Facilitates Glycemic Control in Therapy-Naïve Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 11–15.
8. Madsbad S, Kilhøvd B., Lager I., Mutsajopli P., Dejgaard A.: Superior glycaemic control with repaglinid compared with glipizid in Type 2 diabetes. *Diabetes* 2000; 49 (supl. 1): A1514.
9. American Diabetes Association: Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders. Wyd. 3. Harold E. Lebovitz. Alexandria 1998.
10. Kristensen J.S., Frandsen F.B., Bayer Th.: Repaglinid treatment is associated with significantly less severe hypoglycaemia events compared to sulphonylurea. *Diabetologia* 1999; 42.
11. Dambso P., Marbury T.C., Clauson P.A.: A double-blind randomised comparison of meal-related glycaemic control by repaglinid and glyburide in well-controlled type 2 diabetic patients. *Diabetic Care* 1999; 22: 789–794.
12. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas oral insulin compared with conventional treatment in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
13. Zimmerman B.R. Sulphonylureas. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 1997; 26: 511–520.
14. Moses R., Frandsen K.B., Kristensen J.S.: Prandial glucose regulation with repaglinid in a flexible mealtime regimen improves glycaemic control without increasing body weight in antidiabetic drug therapy-naïve patients with Type 2 diabetes. *Diabetes* 2000; 49 (supl.1): A118.

