

Władysław Grzeszczak

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii w Zabrzu Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

# Poprawa skuteczności leczenia chorych na cukrzycę typu 2 po wprowadzeniu glipizydu w formie wolno uwalnianej — Glibenese GITS

Type 2 diabetes treatment improvement after introduction of extended release tablets of glipizide, Glibenese GITS

## STRESZCZENIE

Glibenese GITS, dzięki specjalnej formie konfekcjonowania, umożliwił podawanie krótkodziałającego glipizydu w formie wolno uwalnianej. System GITS spowodował, że lek ten uzyskał zupełnie inne, unikalne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne. System GITS stworzył możliwość stosowania krótkodziałającego glipizydu raz dziennie. Wyniki przeprowadzonych badań wykazały, że wprowadzenie do leczenia chorych na cukrzycę typu 2 glipizydu w formie wolno uwalnianej — Glibenese GITS — prowadzi do: 1) uzyskania stałego stężenia leku w osoczu krwi u chorych przez całą dobę; 2) zmniejszenia ilości uwalnianej insuliny niezbędnej do osiągnięcia efektu hipoglikemicznego w porównaniu z innymi pochodnymi sulfonylomocznika; 3) zmniejszenia ilości uwalnianego C-peptydu w porównaniu z innymi pochodnymi sulfonylomocznika; 4) zmniejszenia wątrobowej produkcji glukozy; 5) znamiennej poprawy wyrównania cukrzycy porównywalnej z innymi pochodnymi sulfonylomocznika; 6) znamiennej poprawy insulinowrażliwości; 7) poprawy gospodarki lipidowej; 8) możliwości stosowania równie skutecznie u ludzi młodych, jak i u osób starszych; 9) możliwości stosowania

równie skutecznie u ludzi z niewydolnością nerek miernego stopnia; 10) zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii; 11) poprawy jakości życia chorych na cukrzycę typu 2. Glibenese GITS jest jedynym lekiem przeciwcukrzycowym o potwierdzonej skuteczności w zakresie poprawy jakości życia chorych na cukrzycę typu 2. Podsumowując, należy stwierdzić, że wyprodukowany dzięki zastosowaniu technologii GITS, lek Glibenese GITS posiada unikalne zalety, które można, a wręcz należy wykorzystać w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2.

Biorąc pod uwagę liczne zalety i nieliczne wady przedstawionego leku, warto rozpoczynając lub zmieniając leczenie chorych na cukrzycę typu 2, myśleć również o Glibenese GITS.

**Słowa kluczowe:** cukrzyca, Glibenese GITS, poprawa skuteczności leczenia

## ABSTRACT

GITS system gives us unique pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. Thanks to GITS it is possible to use short acting glipizide only once a day. Summing up results of performed studies, the introduction of Glibenese GITS into treatment of type 2 diabetes causes: 1) stable concentration of the drug in blood plasma over 24 hours; 2) decreased insulin secretion, necessary for the hypoglycaemic effect, when compared with other sulfonyleureas; 3) decreased C-peptide secretion, when compared with other sulfonyleureas; 4) decreased hepatic glucose production; 5) significant improvement of metabolic control, when compared to other sul-

Adres do korespondencji: Prof. zw. dr hab. med. Władysław Grzeszczak  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii w Zabrzu  
Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach  
ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze  
Tel.: (0 32) 271 25 11, faks: (0 32) 271 46 17  
e-mail: kchwdiab@infomed.slam.katowice.pl

Diabetologia Praktyczna 2001, tom 2, nr 3, 175-181

Copyright©2001 Via Medica

Nadesłano: 30.03.01 Przyjęto do druku: 19.07.01

fonylureas; 6) significant improvement of insulin sensitivity; 7) improvement of lipid metabolism; 8) possibility of equally efficient treatment in both younger and older patients; 9) possibility of equally efficient treatment in patients with mild chronic renal failure; 10) decreased risk of hypoglycaemia; 11) improvement of quality of life in type 2 diabetes. Glibenese is a single oral drug which was shown to improve the quality of life in type 2 diabetes. In summary, the Glibenese GITS, generated using the GITS technology, has unique advantages, which might or even should be used in the treatment of type 2 diabetes.

Having considered numerous advantages and few disadvantages of the presented drug, we should think about Glibenese GITS, when we start or change the treatment of the type 2 diabetes.

**Key words:** diabetes, Glibenese GITS, better treatment

## Wstęp

W ciągu ostatnich 15 lat doszło do istotnego wzrostu częstości zachorowań na cukrzycę typu 2. Wykazano też, że wiele osób chorujących na cukrzycę od lat, nie wie o swoim schorzeniu. Dążąc do maksymalnego wydłużenia życia chorych, należy prowadzić leczenie cukrzycy typu 2 w sposób możliwie najskuteczniejszy. Polega on na zapewnieniu choremu jak najlepszej jakości życia i na zapobieganiu lub zwolnieniu postępu rozwoju powikłań cukrzycy zarówno ze strony mikro-, jak i makrokrążenia. Jednocześnie, cele te należy osiągnąć przy jak najmniejszych kosztach.

Rozpoczynając leczenie chorych na cukrzycę typu 2, należy w pierwszej kolejności zwalczać podstawowe zaburzenia patogenetyczne, które mogą się odmiennie objawiać u poszczególnych chorych, w różnych okresach choroby. Do zaburzeń tych należy zaliczyć: 1) zaburzone wydzielanie insuliny; 2) tkankową insulinooporność; 3) nadmierne wątrobowe wydzielanie glukozy [1].

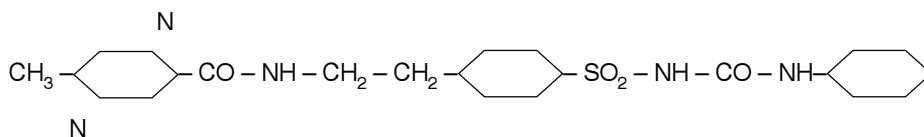
W 1998 roku przedstawiono wyniki intensywnej terapii chorych na cukrzycę typu 2 [2]. Unikatowość tak przeprowadzonego badania polegała na tym, że w latach 1977–1991 zakwalifikowano 5102 chorych na cukrzycę typu 2 oraz wnikliwie obserwowano tempo rozwoju późnych powikłań cukrzycy przez 20 lat. W grupie chorych leczonych in-

tensywnie stężenie HbA<sub>1c</sub> obniżyło się tylko i aż o 0,9%, a także stwierdzono mniejszy stopień rozwoju powikłań cukrzycy niż u osób leczonych konwencjonalnie. Bardziej intensywne leczenie zmniejszyło ryzyko: 1) rozwoju powikłań związanych z cukrzycą o 12% —  $p = 0,029$ ; 2) powikłań o charakterze mikroangiopatii o 25% —  $p = 0,0099$ ; 3) wystąpienia zawału serca o 16% —  $p = 0,052$ ; 4) rozwoju zaćmy o 24% —  $p = 0,046$ ; 5) wystąpienia retinopatii po 12 latach o 21% —  $p = 0,015$ ; 6) rozwoju znamiennej albuminurii po 12 latach obserwacji o 33% —  $p = 0,000054$ . Jednocześnie w badaniu tym wykazano, że obniżenie ciśnienia tętniczego ( $\beta$ -blokerami lub blokerami enzymu konwertującego) [3] spowodowało zmniejszenie ryzyka: 1) rozwoju powikłań związanych z cukrzycą o 24% —  $p = 0,0046$ ; 2) śmiertelnych powikłań cukrzycy o 32% —  $p = 0,019$ ; 3) powstania udaru mózgu o 44% —  $p = 0,013$ ; 4) wystąpienia mikroangiopatii o 37% —  $p = 0,0092$ ; 5) retinopatii o 34% —  $p = 0,0038$ ; 6) pogorszenia wzroku o 33% —  $p = 0,0036$ .

Ci sami autorzy w 2000 roku opublikowali dalsze wyniki badań UKPDS *United Kingdom Prospective Diabetes Study*. Wykazali, że zmniejszeniu stężenia HbA<sub>1c</sub> o 1,0% towarzyszy zmniejszenie ryzyka: 1) rozwoju powikłań związanych z cukrzycą o 21%; 2) śmiertelnych powikłań cukrzycy o 21%; 3) powikłań o charakterze mikroangiopatii aż o 37%; 4) wystąpienia zawału serca o 14%. Ryzyko rozwoju powikłań maleje proporcjonalnie do obniżania się stężenia HbA<sub>1c</sub> [4].

Jednocześnie w badaniu tym wykazano, że obniżeniu ciśnienia tętniczego skurczowego o 10 mm Hg towarzyszy zmniejszenie ryzyka: 1) rozwoju powikłań związanych z cukrzycą o 12%; 2) śmiertelnych powikłań cukrzycy o 15%; 3) wystąpienia mikroangiopatii o 13%; 4) wystąpienia zawału serca o 11%. Ryzyko rozwoju późnych powikłań cukrzycy maleje proporcjonalnie do obniżania się ciśnienia tętniczego [4].

U chorych na cukrzycę typu 2 najpowszechniejszą grupą doustnych leków przeciw cukrzycowych są pochodne sulfonilomocznika, stosowane już od około 50 lat. Są one stosunkowo tanie i dobrze tolerowane. Leki drugiej generacji pochodnych sulfonilomocznika (wśród których należy również wymienić glipizyd) są bezpieczne. Dzięki specjalnemu, niezwykle oryginalnemu sposobowi konfekcjonowania, krótkodziałająca pochodna sulfonilomocznika — glipizyd — uzyskała inne, bardzo korzystne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne. Należy zaznaczyć, że najbardziej po-



Rycina 1. Wzór strukturalny glipizydu

żądaną w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 formą leku — pochodnej sulfonilomocznika — jest taka, która zapewnia utrzymanie przez całą dobę stałego stężenia leku w zakresie wartości terapeutycznych, połączonego z optymalnym efektem leczniczym. Opracowany w ostatnich latach system GITS spełnia powyższe założenia.

### Budowa chemiczna glipizydu oraz opis technologii GITS

Substancją czynną w kapsułce Glibenese GITS jest glipizyd. Glipizyd to 1-cykloheksyl-3-[[p-[2-(5-metylopyrazynokarboksamido)etylo]fenylo]-sulfonylo]mocznik. Masa molekularna tego leku wynosi 445,55 D. Glipizyd jest białawą, bezzapachową substancją, o pKa 5,9, nierozpuszczalną w wodzie i w alkoholu, ale rozpuszczalną w 0,1 N NaOH. Jest rozpuszczalny bez ograniczeń w dimetyloformamidzie (ryc. 1).

Ścianka kapsułki Glibenese GITS składa się z dwóch warstw. Warstwa zewnętrzna jest zbudowana z celulozy (Alzamer®-40), nie jest trawiona w przewodzie pokarmowym (brak enzymów rozkładających celulozę), ale jest przepuszczalna dla wody. Woda, po przejściu przez warstwę celulozy, dostaje się do wnętrza kapsułki. Na wewnętrznej powierzchni błony celulozowej znajduje się druga warstwa zbudowana z tlenku polietylenu oraz, między innymi, metylocelulozy. Warstwa ta, chłonec wodę, powiększa swoją objętość, co prowadzi do wypychania z wnętrza kapsułki na zewnątrz znajdującego się tam glipizydu. Na powierzchni kapsułki promieniem laserowym wykonano jeden mikrootwór, przez który lek wydostaje się na zewnątrz. Stworzono w ten sposób unikalną możliwość stosowania leku krótko działającego (glipizyd) raz na dobę (poprzez stworzenie formy wolno uwalnianej, opisanej poprzednio). Skrót GITS w nazwie leku oznacza, że przy produkcji leku zastosowano, opisany poprzednio, *gastrointestinal therapeutic system* [5]. Wielki postęp systemu GITS polega na tym, że lek uwalnia się z kapsułki bardzo wolno i bardzo systematycznie, niezależnie od pH treści żołądkowo-jelitowej oraz perystaltyki. Średnie tempo uwalniania leku z kapsułki 20-miligramowej

wynosi 1,4–2,0 mg/2 h od 2. do 12. godziny po podaniu. Po 12 godzinach uwalnia się > 16 mg leku (> 80%). Po 18 godzinach kończy się uwalnianie leku z kapsułki. System GITS powoduje, że stężenie leku utrzymuje się przez całe 24 godziny na prawie jednakowym, terapeutycznym poziomie [5].

### Poprawa skuteczności leczenia chorych na cukrzycę typu 2 po wprowadzeniu glipizydu w formie powoli uwalnianej — Glibenese GITS

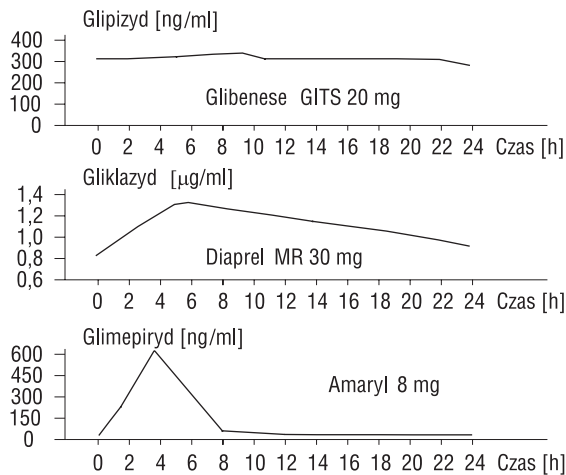
Wprowadzenie glipizydu w formie o powolnym uwalnianiu — Glibenese GITS — pozwoliło na:

- 1) uzyskanie stałego stężenia leku w osoczu krwi przez całą dobę;
- 2) zmniejszenie uwalniania insuliny niezbędnej do osiągnięcia efektu hipoglikemicznego w porównaniu z innymi pochodnymi sulfonilomocznika;
- 3) zmniejszenie uwalniania C-peptydu w porównaniu z innymi pochodnymi sulfonilomocznika;
- 4) zmniejszenie wątrobowej produkcji glukozy;
- 5) znamienne poprawę wyrównania cukrzycy;
- 6) poprawę insulino-wrażliwości;
- 7) poprawę gospodarki lipidowej;
- 8) możliwość stosowania równie skutecznie u ludzi młodych, jak i u osób starszych;
- 9) możliwość stosowania równie skutecznie u osób z niewydolnością nerek miernego stopnia;
- 10) zmniejszenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii;
- 11) poprawę jakości życia chorych na cukrzycę typu 2.

### Stężenie leku w osoczu krwi

Wprowadzenie glipizydu w formie o powolnym uwalnianiu — Glibenese GITS — pozwoliło na uzyskanie stałego stężenia leku w osoczu krwi u chorych na cukrzycę typu 2 przez całą dobę.

Stan stacjonarnego stężenia leku w osoczu ustala się po 4–5 dniach stosowania Glibenese GITS, a u osób powyżej 65 roku życia o 1–2 dni później. Przy zastosowaniu leku w formie Glibenese GITS stężenie minimalne glipizydu w osoczu krwi różniło się od maksymalnego tylko o 10%, zaś średnie wahania wokół wartości średniej nie przekraczały 5% [6]. Glibenese GITS to jedyna pochodna sulfonilomocznika



**Rycina 2.** Wykresy liniowe Glibenese GITS, Diaprel MR i Amaryl — stężenie w ciągu doby (wg [6–8])

ka, przy zastosowaniu której stężenie leku w osoczu krwi utrzymuje się na stałym poziomie przez całą dobę (ryc. 2). Inne działające przez całą dobę pochodne sulfonilomocznika (Diaprel MR, Amaryl) charakteryzują się brakiem stałego stężenia leków w osoczu krwi przez całą dobę (ryc. 2). Po zastosowaniu Diaprelu MR różnica pomiędzy minimalnym stężeniem leku w osoczu krwi a stężeniem maksymalnym wynosi około 62% [7], zaś po zastosowaniu Amarylu aż około 5800% [8].

### Uwalnianie insuliny niezbędnej do osiągnięcia efektu hipoglikemicznego

Wprowadzenie glipizydu w formie o powolnym uwalnianiu — Glibenese GITS — pozwoliło na zmniejszenie uwalniania insuliny niezbędnej do osiągnięcia efektu hipoglikemicznego w porównaniu z innymi pochodnymi sulfonilomocznika.

Wykazano, że glipizyd w formie wolno uwalnianej (Glibenese GITS) zamiennie bardziej obniża glikemię zarówno na czczo, jak i po posiłku, niż glipizyd szybko uwalniany, przy równocześnie mniejszym uwalnianiu insuliny do krwi [6]. Z kolei, prowadząc metaanalizę porównawczą z innymi pochodnymi sulfonilomocznika, wykazano, że pobudzany posiłkiem po zastosowaniu Glibenese GITS maksymalny wzrost stężenia insuliny wynosił około 175% [6], po podaniu Diaprelu MR około 200% [9], zaś po podaniu Amarylu około 430% [10].

### Uwalnianie C-peptydu

Wprowadzenie glipizydu w formie wolno uwalnianej — Glibenese GITS — pozwoliło na zmniejszenie uwalniania C-peptydu w porównaniu z innymi pochodnymi sulfonilomocznika.

Przeprowadzając metaanalizę porównawczą z innymi pochodnymi sulfonilomocznika, wykazano, że pobudzany posiłkiem po zastosowaniu Glibenese GITS maksymalny wzrost stężenia C-peptydu wynosił około 93% [6], natomiast po podaniu Amarylu — około 300% [10]. Nie opisano zmian stężenia C-peptydu po podaniu Diaprelu MR.

### Wątrobowa produkcja glukozy

Wprowadzenie glipizydu w formie wolno uwalnianej — Glibenese GITS — prowadzi do zmniejszenia wątrobowej produkcji glukozy.

Glibenese GITS powoduje zmniejszenie wątrobowej produkcji glukozy o około 20%. Wykazano to w badaniach przeprowadzonych przez Ipp i wsp. [11] u 30 chorych na cukrzycę typu 2. U 17 chorych leczonych Glibenese GITS stwierdzono zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej z 279 mg/dl do 194 mg/dl oraz zmniejszenie wątrobowej syntezy glukozy z 4,9 mg/kg/min do 4,0 mg/kg/min. W grupie otrzymującej placebo nie wykazano zmian ani stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej, ani wątrobowej syntezy glukozy. Jest to porównywalne ze zmniejszeniem wątrobowej produkcji glukozy po zastosowaniu glibenklamidu [12]. Zmniejszenie wątrobowej produkcji glukozy jest porównywalne ze zmniejszeniem stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo. Nie opisano wpływu Diaprelu MR na wątrobową produkcję glukozy. Pośrednio, na podstawie badań przeprowadzonych przez Clarka i wsp [13], wykazano, że Amaryl może zmniejszać wątrobową produkcję glukozy.

### Wyrównanie cukrzycy

Wprowadzenie glipizydu w formie wolno uwalnianej — Glibenese GITS — prowadzi do znamiennej poprawy wyrównania cukrzycy porównywalnej z innymi pochodnymi sulfonilomocznika.

Wieloośrodkowe kontrolowane losowo, z udziałem grupy otrzymującej placebo, badania kliniczne wykazały bardzo dobrą skuteczność leczniczą glipizydu w formie GITS. Stwierdzono, że Glibenese GITS istotnie bardziej, zarówno na czczo, jak i po posiłku, obniża stężenie glukozy przy znamienne mniejszym stężeniu insuliny we krwi niż ten sam lek podany w formie szybko uwalnianej [14]. Lek jest skuteczny u chorych na cukrzycę typu 2 ze stężeniem glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo < 200 mg/dl, 200–250 mg/dl i > 250 mg/dl [6]. Glibenese GITS znamienne obniża stężenie HbA<sub>1c</sub> we krwi zarówno u chorych na cukrzycę typu 2 z HbA<sub>1c</sub> przekraczającym 10%, jak i u chorych z HbA<sub>1c</sub> wynoszącym 8–10% oraz 6–8%. Najistotniejsze obniżenie stężenia glukozy w osoczu

krwi żyłnej i stężenia HbA<sub>1c</sub> uzyskano u chorych z najgorzej wyrównaną cukrzycą (HbA<sub>1c</sub> > 10%). U chorych tych obniżenie stężenia HbA<sub>1c</sub> wynosi około 3,3% [15]. U chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycę typu 2, u których zastosowano Diaprel MR, obniżenie stężenia HbA<sub>1c</sub> wynosiło 0,91% [16]. W badaniach przeprowadzonych z zastosowaniem Amarylu wykazano znamienne poprawę wyrównania cukrzycy. Średnie obniżenie stężenia HbA<sub>1c</sub> w badanej grupie chorych wynosiło 1,8% [17].

### Insulinowrażliwość

Wprowadzenie glipizydu w formie wolno uwalnianej — Glibenese GITS — prowadzi do znamiennej poprawy insulinowrażliwości.

Cefalu i wsp. [18] ponad wszelką wątpliwość wykazali zwiększenie wrażliwości na insulinę po zastosowaniu Glibenese GITS. Badaniem objęto 40 chorych na cukrzycę typu 2 (20 otrzymywało Glibenese GITS, 20 — placebo), z wyjściowym stężeniem glukozy w osoczu krwi żyłnej < 190 mg/dl i HbA<sub>1c</sub> < 11%. Po 8 tygodniach badania stwierdzono w grupie leczonej Glibenese GITS wzrost insulinowrażliwości z  $1,5 \times 10^{-4} \times \text{min}^{-1} \times \mu\text{U}^{-1} \times \text{ml}$  do  $2,8 \times 10^{-4} \times \text{min}^{-1} \times \mu\text{U}^{-1} \times \text{ml}$ . Podobnych zmian nie stwierdzono w grupie otrzymującej placebo. Nie opublikowano danych na temat znamiennej poprawy insulinowrażliwości po zastosowaniu Diaprelu MR, jednak już wcześniej wykazano, że zwiększa on wrażliwość na insulinę [19]. Pośrednio, na podstawie badań przeprowadzonych przez Clarka i wsp. [13], wykazano, że Amaryl może poprawiać insulinowrażliwość.

### Gospodarka lipidowa

Wprowadzenie glipizydu w formie wolno uwalnianej — Glibenese GITS — prowadzi do poprawy gospodarki lipidowej.

Stosując Glibenese GITS u 300 chorych na cukrzycę typu 2, wykazano zmniejszenie stężenia triglicerydów (o 12,5 mg/dl), cholesterolu całkowitego (o 3,7 mg/dl), cholesterolu frakcji LDL (o 0,1 mg/dl) oraz wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL (o 0,5 mg/dl) [20]. Należy zaznaczyć, że obserwowane zmiany w gospodarce lipidowej zmierzają we właściwym kierunku. Z kolei, w badaniach przeprowadzonych z zastosowaniem Diaprelu MR nie obserwowano jednoznacznego wpływu tego leku na stężenie triglicerydów i cholesterolu frakcji HDL. Stwierdzono natomiast niewielkie obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL [7]. Nie przeprowadzono badań nad wpływem stosowanego Amarylu na gospodarkę lipidową.

### Stosowanie u ludzi młodych i u osób starszych

Wprowadzenie glipizydu w formie wolno uwalnianej — Glibenese GITS — umożliwiło stosowanie równie skutecznie u ludzi młodych, jak i u osób starszych.

W badaniu przeprowadzonym przez Blonde i wsp. [15] u 143 chorych na cukrzycę typu 2 wykazano, że u osób w wieku powyżej 65 roku życia Glibenese GITS obniża znamienne stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej i stężenie HbA<sub>1c</sub> w sposób podobny jak u osób młodszych (w wieku < 65 rż.). Po zastosowaniu Diaprelu MR efektywność u osób starszych jest podobna jak u osób młodszych [16]. Wykazano, że po zastosowaniu Amarylu klirens metaboliczny glimepirydu u osób w wieku powyżej 65 lat jest nieco niższy niż u osób poniżej 65 roku życia. Nie stwierdzono również znamiennych różnic pomiędzy chorymi starszymi i młodszymi [21].

### Stosowanie u osób z niewydolnością nerek miernego stopnia

Wprowadzenie glipizydu w formie wolno uwalnianej — Glibenese GITS — umożliwiło stosowanie równie skutecznie u osób z niewydolnością nerek miernego stopnia.

W badaniu przeprowadzonym przez Blonde i wsp. [15], obejmującym chorych na cukrzycę typu 2 z upośledzoną czynnością nerek (kreatynina < 2 mg/dl) wykazano, że Glibenese GITS może być stosowany w wypadku nieznacznego upośledzenia czynności wydalniczej nerek. Diaprel MR również stosowano w tej grupie chorych [16]. W badaniach przeprowadzonych z zastosowaniem Amarylu u chorych na cukrzycę typu 2 stwierdzono wprost proporcjonalną liniową zależność pomiędzy klirensem kreatyniny a klirensem glimepirydu. Wykazano, że Amaryl można stosować u chorych z umiarkowaną niewydolnością nerek [22].

### Ryzyko wystąpienia hipoglikemii

Wprowadzenie glipizydu w formie wolno uwalnianej — Glibenese GITS — zmniejszyło ryzyko wystąpienia hipoglikemii.

Glibenese GITS zapewnia dobrą kontrolę glikemii bez wzrostu częstości incydentów hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 2 po opuszczeniu posiłku [20] i przy łagodnym wysiłku [23]. Riddle i wsp. [23] przeprowadzili badanie u 25 chorych na cukrzycę typu 2 (17 leczonych Glibenese GITS i 8 otrzymujących placebo) przez 13 tygodni. U chorych próbki krwi pobierano co 30 minut, rozpoczynając bezpośrednio przed podaniem Glibenese GITS. Po poda-

niu Glibenese GITS nie podano posiłku, zaś chory spacerował z szybkością 4 km/h przez 1,5 godziny. Po wysiłku odpoczywał przez 1,5 godziny. Na podstawie pobieranych co 30 minut próbek krwi określono stężenie glukozy, insuliny i C-peptydu. W badaniu tym nie stwierdzono incydentów hipoglikemii u chorych otrzymujących Glibenese GITS. Średnie ryzyko wystąpienia epizodów hipoglikemii po zastosowaniu Glibenese GITS wynosi 0,7/100 pacjento-miesiący. Po zastosowaniu Diaprelu MR ryzyko wystąpienia epizodów hipoglikemii wynosi 1,2/100 pacjentomiesiący [16]. W badaniach wieloośrodkowych przeprowadzonych w Polsce wykazano, że po zastosowaniu Amarylu ryzyko wystąpienia epizodów hipoglikemii wynosi 0,7/100 pacjentomiesiący [24].

### Jakość życia

Wprowadzenie glipizydu w formie wolno uwalnianej — Glibenese GITS — poprawiło jakość życia chorych na cukrzycę typu 2. Glibenese GITS jest jedynym lekiem przeciwcukrzycowym o potwierdzonej skuteczności w zakresie poprawy jakości życia chorych na cukrzycę typu 2.

Na podstawie wieloletnich badań chorych na cukrzycę typu 2 (badanie UKPDS) [25] wykazano brak wpływu lepszego wyrównania glikemii lub też obniżenia ciśnienia tętniczego krwi na poprawę nastroju, czynności poznawczych, złagodzenie objawów związanych z chorobą (cukrzyca) oraz zadowolenie z pracy. Nie wykazano również istotnych różnic w jakości życia pomiędzy chorymi leczonymi konwencjonalnie a leczonymi intensywnie (nieco większa częstość objawów związanych z chorobą występowała u osób leczonych konwencjonalnie). Autorzy niniejszej pracy w podsumowaniu stwierdzają, że występujące powikłania cukrzycy wpływają, natomiast lepsze wyrównanie glikemii nie wpływa na jakość życia.

W 1998 roku Testa i Simonsen [26] opublikowali wyniki własnych badań, których celem było uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy lepsze wyrównanie glikemii poprzez zastosowanie Glibenese GITS wpływa na poprawę jakości życia chorych. Autorzy wykazali ogólną poprawę jakości życia u chorych leczonych Glibenese GITS w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo. Obserwowano znamienne zmniejszenie częstości objawów związanych z chorobą (cukrzyca) ( $p < 0,001$ ) u leczonych Glibenese GITS. W badaniu tym wykazano odwrotnie proporcjonalną zależność pomiędzy zmieniającym się stężeniem HbA<sub>1c</sub> a zmianami jakości życia ocenianymi w kwestionariuszu oceny jakości życia. Wzrostowi stężenia HbA<sub>1c</sub> o 1% towarzyszyło obniżenie jakości

życia, zaś spadkowi stężenia HbA<sub>1c</sub> o 1% towarzyszyła znamienna poprawa jakości życia ( $p < 0,001$ ) [26]. Podsumowując, należy stwierdzić, że zastosowanie u chorych na cukrzycę typu 2 glipizydu w formie wolno uwalnianej (Glibenese GITS) w znamienny sposób poprawia nie tylko wyrównanie metaboliczne, ale również jakość życia badanych. Należy o tym pamiętać przy wyborze leku przeciwcukrzycowego. Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem innych leków nad zmianą jakości życia u chorych na cukrzycę typu 2.

### Podsumowanie

Celem niniejszego opracowania było uzyskanie odpowiedzi na pytanie: „Co nowego w skuteczności leczenia chorych na cukrzycę typu 2 przyniosło wprowadzenie glipizydu podawanego w formie powoli uwalnianej — Glibenese GITS”. Wyniki przeprowadzonych badań wykazały, że wprowadzenie do leczenia chorych na cukrzycę typu 2 glipizydu w formie powoli uwalnianej — Glibenese GITS — prowadzi do: 1) uzyskania stałego stężenia leku w osoczu krwi u chorych przez całą dobę; 2) zmniejszenia uwalniania insuliny niezbędnej do osiągnięcia efektu hipoglikemicznego w porównaniu z innymi pochodnymi sulfonylomocznika; 3) zmniejszenia uwalniania C-peptydu w porównaniu z innymi pochodnymi sulfonylomocznika; 4) zmniejszenia wątrobowej produkcji glukozy; 5) znamiennej poprawy wyrównania cukrzycy porównywalnej z innymi pochodnymi sulfonylomocznika; 6) znamiennej poprawy insulinowrażliwości; 7) poprawy gospodarki lipidowej; 8) możliwości stosowania równie skutecznie u ludzi młodych, jak i u osób starszych; 9) możliwości stosowania równie skutecznie u ludzi z niewydolnością nerek mierzonego stopnia, 10) zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii; 11) poprawy jakości życia chorych na cukrzycę typu 2. Glibenese GITS jest jedynym lekiem przeciwcukrzycowym o potwierdzonej skuteczności w zakresie poprawy jakości życia chorych na cukrzycę typu 2. Podsumowując, należy stwierdzić, że wyprodukowany dzięki zastosowaniu technologii GITS, lek Glibenese GITS posiada unikalne zalety, które można, a wręcz należy, wykorzystać w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2.

### PIŚMIENNICTWO

- Grzeszczak W.: Insulin secretion deficiency: a consequence of  $\beta$ -cell abnormality in type 2 diabetes. *Diabetographia* 1999; 40: 1–4.
- UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with con-

- nventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
3. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of makrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMI* 1998; 317: 703–713.
  4. Stratton I.M., Adler A.I., Neil A.W., Mathews D.R., Manley S.F., Cull C.A., Hadden D., Turners R.C., Holmon R.R. on behalf of the UKPDS: Association of glycaemia with makrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational Study. *BMI* 2000; 321: 405–412.
  5. Data on file. Pfizer Inc., New York, NY.
  6. Berelowitz M., Fischette C., Cefalau W., Schade D.S., Sutfin T., Kourides I.A.: Comparative efficacy of a once-daily controlled-release formulation of glipizyde and immediate-release glipizyde in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 1460–1464.
  7. Diaprel MR — nowa jakość w leczeniu cukrzycy typu 2 — dokumentacja naukowa, materiały firmowe. Warszawa 2000; 1–62.
  8. Badian M.: Absolute bioavailability of glimepiride (Amaryl) after oral administration. *Drug Metab. Drug Interact.* 1994; 11: 331–339.
  9. Harrower A.: Gliklazyd o zmodyfikowanym uwalnianiu: od stosowania raz na dobę do 24-godzinnej kontroli glikemii. *Metabolism* 2000; 49 (supl. 2): 8–13.
  10. Waldhausl W.: Comparative pharmacodynamics of a single oral dose of 1,75 mg glimepiride vs. placebo in healthy volunteers. Aventis Pharma, data on file.
  11. Ipp E., Cortez C., Bergner A., Fischette C., Lee W-N.: Glipizyde GITS inhibits hepatic glucose production in NIDDM. 77-th Annual meeting of the Endocrine Society; Washington, D.C., Streszczenie, 1995, Czerwiec 14–17.
  12. Berelowitz M.: Contrasting influences of glipizyde GITS and glyburide on fasting and post Sustacal glycemia; glucose production, and 24h glucose/insulin profiles in NIDDM. *Diabetes* 1996; 45 (supl. 2): 285 A.
  13. Clark H.E., Matthews D.R.: The effect of glimepiride on pancreatic  $\beta$ -cell function under hyperglycemic clamp and hyperinsulinemic, euglycemic clamp conditions in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Horm. Metab. Res.* 1996; 28: 445–450.
  14. Simonsen D.C., Kourides I., Feinglos M., Shamoan H., Fischette C.T. and the Glipizide GITS Study Group: Efficacy, safety and dose response characteristics of glipizide GITS on glycaemic control and insulin secretion in NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 597–606.
  15. Blonde L., Guthrie R.D. Jr., Tive L., Fischette C., the Glipizyde GITS Efficacy and Safety Trial Study Group: Glipizyde GITS is effective and safe in a wide range of NIDDM patients: results of a double-blind placebo-controlled efficacy and safety trial. *Diabetes* 1996; 45 (supl. 2): 285A.
  16. Diamicon MR Study Group, Drouin P.: Diamicon MR once daily is and well tolerated in type 2 diabetes. A double-blind, randomized, multinational study. *J. Diab. Complicat.* 2000; 14: 185–191.
  17. Schade D.S., Jovanovic L., Schneider J.: A placebo-controlled, randomized study of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus for whom diet therapy is unsuccessful. *J. Clin. Pharmacol.* 1998; 38: 636–641.
  18. Cefalu W.T., Bell-Farrow A.D., Wang Z.Q., McBride D., Dalgleish D., Terry J.G.: Effect of Glipizide GITS on insulin sensitivity, glycemic indices and abdominal fat composition in NIDDM. *Drug Devel Res.* 1998; 44: 1–7.
  19. Bak J.F., Schmitz O., Niels S.S.: Postreceptor effects of sulfonylureas on skeletal muscle glycogen synthase activity in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 1989; 38: 1343–1350.
  20. Burge M.R., Schmitz-Florentino K., Fischette C., Qualls C.R., Schade D.S.: A prospective trial of risk factors for sulfonylurea-induced hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 1998; 279: 137–143.
  21. Pharmacokinetics of glimepiride in young and elderly non-insulin dependent type II diabetes mellitus patients. Aventis Pharma, data on file.
  22. Rosenkranz B.: Pharmacokinetic basic for safety of glimepiride in risk groups of NIDDM patients. *Horm. Metab. Res.* 1996; 9: 434–439.
  23. Riddle M.C., McDaniel P., Tive L.A.: Glipizide GITS does not increase the hypoglycemic effect of mild exercise during fasting in NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 992–994.
  24. Kasperska-Czyżykowska T., Karnafel W., Drzewoski J. i zespół badawczy programu Glimepirid/HOE 490/RO13: Kliniczna ocena glimepiridu w leczeniu cukrzycy typu 2. Wyniki badania wieloośrodkowego. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2000; 104: 1–8.
  25. UK Prospective Diabetes Study Group: Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). *Diabetes Care* 1999; 22: 1125–1136.
  26. Testa M.A., Simonson D.C.: Health economic benefits and quality of life during improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 1998; 280: 1490–1496

