



Ortodoksyjnych czytelników *Kardiologii Polskiej* zdziwić może opublikowanie na jej łamach omówienia badania dotyczącego monoterapii cukrzycy. Są ku temu jednak istotne powody. Jak wykazują liczne rejestry, częstość występowania cukrzycy wśród chorych z najczęstszymi kardiologicznymi zespołami chorobowymi, takimi jak ostre zespoły wieńcowe, stabilna choroba wieńcowa czy niewydolność serca, wynosi od 30 do 50%. Chorzy ci, poza odpowiednim leczeniem kardiologicznym, wymagają również leków hipoglikemizujących, gdyż skuteczność metabolicznej kontroli cukrzycy jest ważnym czynnikiem określającym ich rokowanie. Leki stosowane w terapii cukrzycy mają z drugiej strony zróżnicowany i nie do końca wyjaśniony wpływ na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych. Wciąż trwa na przykład debata o niekorzystnej interakcji pochodnych sulfonilomocznika z niedokrwieniem mięśnia sercowego. Mam nadzieję, że omawiane wyniki badania ADOPT przybliżają nas nieco do lepszego opanowania tego trudnego problemu terapeutycznego, który z konieczności spoczywa również na barkach kardiologów.

*Tomasz Pasierski*

## Porównanie skuteczności monoterapii rosiglitazonem, metforminą lub gliburidem u chorych na cukrzycę typu 2 świeżo wykrytą

*Commentary to the article:*

Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43.

Cezary Sosnowski<sup>1</sup>, Ewa Janeczko-Sosnowska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii, Warszawa

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii, Akademia Medyczna, Warszawa

*Kardiol Pol* 2007; 65: 214-216

Utrzymywanie stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej na poziomie zbliżonym do normoglikemii zmniejsza ryzyko przewlekłych powikłań cukrzycy. U chorych na cukrzycę typu 2, pomimo leczenia, z upływem czasu obserwuje się stopniowy wzrost stężenia glukozy w surowicy krwi żyłnej. Najprawdopodobniej jest to spowodowane postępującymi zaburzeniami funkcji komórek  $\beta$  trzustki. Ten progresywny przebieg choroby utrudnia utrzymywanie zalecanych wartości glikemii i stężeń hemoglobiny gli-

kowej ( $HbA_{1c}$ ) przy stosowaniu tradycyjnych doustnych leków hipoglikemizujących, wymusza zwiększenie ich dawek oraz wprowadzanie farmakoterapii skojarzonej.

Tiazolidynodiony są stosunkowo nową grupą leków hipoglikemizujących. Obniżają insulinooporność poprzez uwrażliwienie komórek mięśni, wątroby i tkanki tłuszczowej na działanie insuliny. Dzięki temu opóźniają progresję nieprawidłowej tolerancji glukozy do cukrzycy. Z tego względu chorzy ze świeżo roz-

---

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Cezary Sosnowski, Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, e-mail: [cezary.7400177@pharmanet.com.pl](mailto:cezary.7400177@pharmanet.com.pl)

poznaną cukrzycą typu 2 mogą odnieść wymierne korzyści z wczesnego stosowania tej grupy leków. Dotychczas nie badano, przez jak długi okres monoterapii tiazolidynodionami, w porównaniu z innymi dostępnymi lekami hipoglikemizującymi, może być skuteczna w wyrównaniu metabolicznym cukrzycy.

Odpowiedzi na to pytanie miało udzielić komentowane badanie *A Diabetes Outcome Progression Trial* (ADOPT). Było to wieloośrodkowe badanie z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, od kwietnia 2000 r. do czerwca 2006 r. Jego celem było porównanie okresów skuteczności monoterapii tiazolidynodionami (rosiglitazon), biguanidami (metformina) i pochodnymi sulfonilomocznika (gliburid) u chorych na niedawno wykrytą (<3 lat), dotychczas nieleczoną farmakologicznie cukrzycę typu 2.

Do badania włączono chorych w wieku 30–75 lat, u których w czasie leczenia niefarmakologicznego glikemia na czczo wynosiła 126–180 mg/dl (7,0–10,0 mmol/l). Chorych przydzielono losowo do leczenia rosiglitazonem, metforminą lub gliburidem, początkowo w dawkach dobowych odpowiednio: 4, 500 i 2,5 mg. Cel terapeutyczny określono jako glikemię na czczo <140 mg/dl (7,8 mmol/l). Badania kontrolne były wykonywane co 2 mies. w 1. roku i co 3 mies. w latach następnych. Jeśli w czasie wizyty glikemia na czczo wynosiła  $\geq$ 140 mg/dl, zwiększano dawkę leku maksymalnie do 2  $\times$  4 mg rosiglitazonu, 2  $\times$  1 g metforminy i 2  $\times$  7,5 mg gliburidu. W wypadku wystąpienia objawów ubocznych dawkę leku zmniejszano. Co najmniej raz w roku przeprowadzano badanie kliniczne uzupełnione o badania EKG, biochemiczne wykładniki funkcji wątroby, morfologię krwi, lipidogram i stężenia insuliny i peptydu C. Chorzy byli obserwowani do czerwca 2006 r.

Pierwszorządowy punkt końcowy został zdefiniowany jako okres, po którym monoterapia okaże się nieskuteczna (przy stosowaniu przez co najmniej 6 tygodni maksymalnej lub maksymalnej dobrze tolerowanej dawki leku). Kryterium nieskuteczności stanowiła glikemia na czczo >180 mg/dl (10,0 mmol/l). Drugorzędowym punktem końcowym był okres, po którym przy stosowaniu przez co najmniej 6 tygodni maksymalnej lub maksymalnej dobrze tolerowanej dawki leku glikemia na czczo wynosiła >140 mg/dl. Oceniano również zachowanie się w czasie obserwacji takich parametrów, jak: glikemia na czczo, stężenie HbA<sub>1c</sub>, insulino-wrażliwość i funkcja komórek  $\beta$  trzustki.

Do badania włączono 4360 chorych, 1456 przydzielono do leczenia rosiglitazonem, 1454 metforminą i 1441 gliburidem. W charakterystyce grupy badanej zwraca uwagę przewaga mężczyzn (ponad 55% we wszystkich grupach) oraz otyłość (średni BMI >32 kg/m<sup>2</sup>). Mediana okresu leczenia rosiglitazonem

i metforminą wyniosła 4 lata, a gliburidem 3,3 roku. U 63% leczonych rosiglitazonem, 62% metforminą i 56% gliburidem osiągnięto punkt końcowy lub leczenie trwało co najmniej medianę czasu leczenia. Najczęstszą przyczyną zaprzestania terapii były niepożądane objawy uboczne, które odnotowano odpowiednio u 12, 2 i 15% badanych. Pierwszorządowy punkt końcowy (glikemia na czczo >180 mg/dl) wystąpił w sumie u 143 chorych leczonych rosiglitazonem (średnio u 2,9 na 100 chorych na rok), u 207 leczonych metforminą (średnio u 4,3 na 100 chorych na rok) i u 311 leczonych gliburidem (średnio u 7,5 na 100 chorych na rok). Analiza Kaplana-Meiera wykazała, że monoterapia rosiglitazonem była nieskuteczna po 5 latach u 15% chorych, metforminą – u 21%, gliburidem – u 34%. Ryzyko, że monoterapia rosiglitazonem będzie nieskuteczna, było o 32% (95% CI 15–45) niższe w porównaniu z leczeniem metforminą (p <0,001) i aż o 63% (95% CI 55–70) w porównaniu z gliburidem (p <0,001). Dla monoterapii metforminą ryzyko to było niższe o 46% (95% CI 36–55) w porównaniu z gliburidem (p <0,001). Wśród chorych, u których monoterapia stała się nieskuteczna, 99,3% leczonych rosiglitazonem, 98,6% leczonych metforminą i 99,0% leczonych gliburidem stosowało maksymalne dawki. Analiza w podgrupach wykazała, że rosiglitazon był skuteczniejszy od metforminy, szczególnie u chorych w wieku >50 lat, z obwodem talii >110 cm, ciężarem ciała >97,3 kg, BMI  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup> oraz glikemią na czczo w czasie randomizacji  $\geq$ 140 mg/dl. W porównaniu z gliburidem, rosiglitazon był skuteczniejszy we wszystkich podgrupach.

Spośród chorych z wyjściową glikemią na czczo <140 mg/dl, progresję glikemii na czczo do wartości >140 mg/dl obserwowano u 79 na 511 leczonych rosiglitazonem, w porównaniu z 127 na 520 w grupie metforminy (RR 34%, 95% CI 15–52; p=0,002) i z 160 na 480 w grupie gliburidu (RR 62%, 95% CI 51–72; p <0,001). Chorzy leczeni metforminą mieli to ryzyko niższe o 41% (95% CI 25–54) od leczonych gliburidem (p <0,001).

W ciągu pierwszych 6 mies. leczenia średnie stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo oraz stężenie hemoglobiny glikowanej były we wszystkich grupach niższe od wartości początkowych, największe różnice były u leczonych gliburidem. W ciągu następnych 6 mies. obserwowano wzrost tych parametrów, największy w grupie gliburidu (glikemii średnio o 5,6 mg/dl/rok, HbA<sub>1c</sub> o 0,24%/rok), najmniejszy u leczonych rosiglitazonem (odpowiednio o 0,7 mg/dl/rok i o 0,07%/rok; p <0,001). W grupie leczonej metforminą analizowane parametry wzrastały średnio o 2,7 mg/dl/rok i 0,14%/rok (dla porównania z rosiglitazonem p <0,001). Po 4 latach leczenia stężenie HbA<sub>1c</sub> utrzymywało się <7% u 40% stosujących rosiglitazon, u 36% leczonych metforminą (p <0,03)

i u 26% gliburidem ( $p < 0,001$ ). Maksymalne obniżenie stężenia  $HbA_{1c}$  obserwowano w grupach: rosiglitazonu i metforminy w 12. mies., w grupie gliburidu w 4. mies. Obliczono, że średnie stężenie  $HbA_{1c} < 7,0\%$  utrzymywałoby się do 60. mies. monoterapii rosiglitazonem, do 45. mies. – metforminą i do 33. mies. – gliburidem.

W ciągu pierwszych 6 mies. monoterapii insulino-wrażliwość wzrosła u chorych leczonych rosiglitazonem o 30% w porównaniu z 17% u leczonych metforminą. W następnych okresach wzrastała ona podobnie w obu grupach. U leczonych gliburidem nie obserwowano istotnych wahań insulino-wrażliwości w czasie całego okresu terapii. Największą poprawę funkcji wydzielniczej komórek  $\beta$  trzustki po 6 mies. monoterapii obserwowano w grupie gliburidu (o 45% w stosunku do wartości wyjściowych), a w grupach rosiglitazonu i metforminy odpowiednio o 17 i 16%. W następnych miesiącach we wszystkich grupach wystąpiło pogorszenie funkcji komórek  $\beta$ ; największe u leczonych gliburidem (średnio o 6,1%), mniejsze u leczonych metforminą (średnio o 3,1%;  $p < 0,001$ ) i rosiglitazonem (o 2,0%;  $p < 0,001$ ; dla porównania z metforminą  $p=0,02$ ).

Terapia rosiglitazonem w porównaniu z metforminą i gliburidem była związana z większym przyrostem masy ciała (odpowiednio: 4,8 kg, -2,9 kg i 1,6 kg;  $p < 0,001$ ) oraz częstszym występowaniem obrzęków wymagających leczenia diuretykami ( $p < 0,001$ ); w porównaniu

z metforminą rzadziej obserwowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe ( $p < 0,001$ ), a w porównaniu z gliburidem rzadziej notowano epizody hipoglikemii ( $p < 0,001$ ).

Zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły u 4,3% leczonych rosiglitazonem, u 4,0% – metforminą i 2,8% – gliburidem, w tym poważne odpowiednio u 3,4, 3,2 i 1,8% ( $p < 0,05$  dla porównania rosiglitazonu z gliburidem). Niewydolność serca obserwowano odpowiednio u 1,5, 1,3 i 0,6%. Ryzyko wystąpienia niewydolności serca w grupie leczonej rosiglitazonem wynosiło 2,2 (95% CI 1,01–4,79) w porównaniu z grupą leczoną gliburidem ( $p=0,05$ ) i 1,22 (95% CI 0,66–2,26) w porównaniu z metforminą ( $p=0,52$ ). Autorzy podkreślają jednak, że po weryfikacji przez niezależnego kardiologa, z 51 możliwych epizodów niewydolności serca jedynie 21 uznano za pewne i w takiej sytuacji nie znaleziono różnic w częstości ich występowania pomiędzy poszczególnymi grupami.

U chorych leczonych rosiglitazonem zanotowano wzrost wartości stężeń frakcji LDL-cholesterolu. Autorzy wnioskują, że uzyskane doświadczenia i informacje o korzyściach i ryzyku związanym ze stosowaniem poszczególnych przedstawicieli tych trzech podstawowych grup doustnych leków hipoglikemizujących pozwolą na bardziej świadomy i dopasowany do konkretnego pacjenta wybór farmakoterapii u chorych na cukrzycę typu 2.

## Komentarz redakcyjny

dr hab. n. med. Dorota Zozulińska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Wydziału Nauk o Zdrowiu, Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego, Poznań



Pomimo postępu w zakresie poznania etiopatogenezy cukrzycy typu 2, medycyna nadal pozostaje bezradna wobec naturalnej historii choroby i jej przewlekłych powikłań. Na podstawie badań UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), które objęły obserwacją ponad 5 tys. osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2, wysunięto wniosek, że nieważny jest rodzaj stosowanej terapii, ale jej skuteczność [1]. Kolejne publikacje wskazują, że niezależnie od zastosowanego doustnego leku przeciwhiperglykemicznego,

z upływem lat spada efektywność leczenia. Zjawisko to tłumaczone jest postępującą dysfunkcją komórek  $\beta$  wysp trzustki [2, 3]. Projekt badania ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) jest logiczną konsekwencją UKPDS. Jego celem było porównanie skuteczności monoterapii tiazolidynodionami (rosiglitazon), biguanidami (metformina) i pochodnymi sulfonylomocznika (gliburid). Badanie było wielośrodkiem badaniem z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą. Wartość wyników wzmacnia duża liczba uczestników (ponad 4300) oraz dobra randomizacja z uwzględnieniem różnic płci.

Punkt końcowy został zdefiniowany jako czas, po którym monoterapia maksymalną i dobrze tolero-