

Miért a gliclazid?

Hidvégi Tibor dr.

Petz Aladár Megyei Oktató Kórház; Anyagcsere, Endokrin és Diabetológiai Osztály

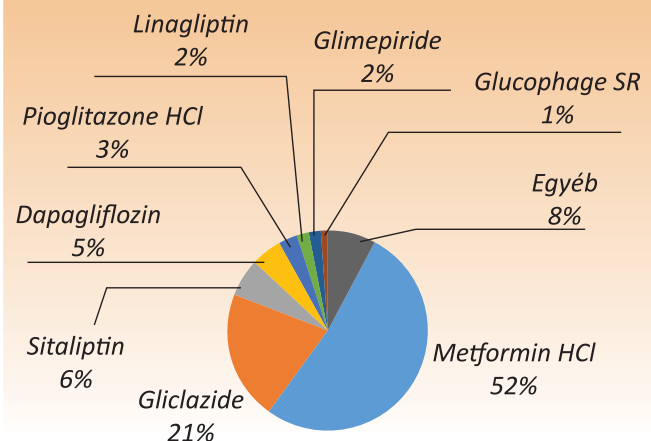
A járványszerűen terjedő 2-es típusú cukorbetegség kezelésében régóta eredményesen használható szulfanilurea készítmények között a gliclazid előnyös tulajdonságokkal rendelkezik. A közleményben a szerző a nemzetközi ajánlások és klinikai vizsgálatok alapján röviden áttekinti a készítmény helyét, alkalmazásának lehetőségeit.

A cukorbetegség járványszerű, világméretű terjedése közismert. A legújabb hazai felmérés szerint, amely az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázis elemzéséből ered (1), 2014-ben 727 000 személy váltott ki cukorbetegség kezelésére használatos gyógyszert. Ez a teljes lakosságra vonatkoztatva 7,3%-os előfordulást jelent. Természetesen az adatok nem tartalmazzák az eddig nem felismert eseteket, és az életmódkezelésben részesülőket sem. A betegség kezelése jelentős költséggel jár, a szövődmények következtében kialakult egészségkárosodás hatása mind a társadalom, mind a család számára terhet jelent. A prevenció, a korai felismerés, és a hatékony, biztonságos kezelés mellett nem elhanyagolható a terápiára használatos gyógyszerkészítmények ára sem. A jelenleg érvényben lévő, Amerikai és Európai Diabétesz Társaság szakmai ajánlása (2) az életmódkezelés mellett első választandó szerként a metformin terápia beállítását ajánlja. A hazai ajánlás – a finanszírozási algoritmust is figyelembe véve – metformin intolerancia vagy ellenjavallat esetén szulfanilurea kezelést javasol. Metformin kezelés elégtelensége esetén metformin + szulfanilurea, metformin + tiazolidindion, metformin + DPP4-(dipeptidil peptidáz) inhibitor, metformin + SGLT-2 (nátrium-glukóz transzporter) blokkoló, metformin + GLP-1 (glükagonszerű peptid 1) agonista, és metformin + bázisinzulin jöhet szóba a kettős kombináció tagjaként. Az ajánlás nem tesz prioritást a hat kombinációs lehetőség között, de a kezelés során figyelembe kell venni a beteg diabétesztartamát, korábbi anyagcserehelyzetét, életkorát, kardiovaszkuláris státusát,

a társbetegségeket, a hypoglykaemia kockázatát, a kezelés testsúlyra gyakorolt hatását, és a páciens anyagi helyzetét, edukációs fokát. A szulfanilurea készítmények az étkezésre bekövetkező inzulin-elválasztás első, vagy mindkét fázisát serkentik, de fokozzák a bázis inzulin termelődését is. Hatásukra csökken a vércukor szintje, de e tulajdonságuk eredményezi a vércukoresés (hypoglykaemia) esélyének fokozódását is. A terápiát ezért mindig a legkisebb terápiás dózissal kell kezdeni és óvatosan emelni szükség szerint a gyógyszer adagját. Első választandó szerként az alább részletezett előnyös hatásai miatt a gliclazid jön szóba, hatékony szer a glimepirid, beszűkült veseműködés esetén a gliquidon adható. A nemzetközi ajánlás a szulfanilureák előnyös tulajdonságai között említi a hosszú terápiás tapasztalatot, a mikrovaszkuláris kockázatcsökkentő hatást, valamint az alacsony terápiás költséget is.

Az Egyesült Királyságban a közelmúltban házi orvosok antidiabetikum felírási gyakorlatát vizsgálva a metformin (52%) után a gliclazid rendelése (21%) a második helyen volt, amely a készítmény elfogadottságát tükrözi (3) (1. ábra).

1. ÁBRA: AZ EGYESÜLT KIRÁLYSÁGBAN HÁZIORVOSOK ÁLTAL RENDELTE PER OS ANTIDIABETICUMOK MEGOSZLÁSA



A szulfanilurea készítmények az ATP függő káliumcsatorna zárásával az élettani inzulinválasztást utánozzák. A béta-sejtbe belépő glükóz lebontását kísérő ATP szintemelkedés zárja, szulfanilureák esetében a gyógyszermolekula receptorhoz kötődése zárja a csatornát és indítja el azt az ionáram sort, mely a sejtben tárolt inzulin exocytosisát eredményezi. A szulfanilurea receptorhoz kötődésük alapján megkülönböztethetünk pancreas-szelektív (gliclazid) és nem szelektív, más szövetek, elsősorban a kardiovaszkuláris rendszer szulfanilurea receptoraihoz kötődő vegyületeket (az összes többi készítmény). Ez utóbbiak a glimepirid kivételével gátolják az ischaemiás prekondicionálás mechanizmusát. A gliclazid kötődése a béta-sejt receptorhoz reverzibilis (4). A szulfanilurea készítmények hatásmechanizmusával és a differenciált szulfanilurea terápia elméletével kapcsolatos összefoglaló közlemény (5) a gliclazid előnyös hatásai között említi a készítmény antioxidáns/gyökfogyó hatását, az atherogenesis csökkentő és béta-sejt vesztést mérséklő hatásait is a korábban említettek mellett (1. táblázat).

1. TÁBLÁZAT: A GLICLAZID SZELEKTÍVEN KÖTŐDIK A β -SEJT (SUR1) RECEPTORÁHOZ (6)

	β -sejt (SUR-1) EC ₅₀ (nmol/l)	Szív (SUR-2A) EC ₅₀ (nmol/l)	Pancreas/szív szelektivitási arány
Glibenclamid	4,2	27	6,4
Glimepirid	3,0	5,4	1,8
Gliclazid	50	800 000	16000

EC₅₀: szulfanilurea koncentráció, amely 50%-ban hatékony a klónozott csatornákon

A hypoglykaemia jól ismert kockázat szulfanilurea kezelés mellett. Egy közelmúltban publikált network meta-analízis 16 260 beteg bevonásával elemezte a 12-től 52 hétig tartó kezelés során metformin mellé adott gliclazid, glipizid, glimepirid, és glibenclamid kezelés esetén kialakult hypoglykaemiás események kockázatát. A HbA_{1c} értéke -0,66%-tól -0,84%-ig csökkent, az egyes kezelési csoportokban nem volt jelentős különbség, a hypoglykaemia kockázata gliclazid terápia mellett volt a legalacsonyabb a vizsgálatban résztvevő egyéb szulfanilurea készítményekkel történő összehasonlítás során (7). A gliclazid bekerült a WHO gyógyszer alaplístába (8), ahol a hatékony, biztonságos és költségkímélő gyógyszeres terápia nélkülözhetetlen készítményeit sorolják fel.

Egy közelmúltban befejezett klinikai (9) vizsgálat célja a szulfanilurea készítmények tartós alkalmazása során megfigyelhető renalis események elemzése volt. 1427 glimepiriddel és 1427 gliclaziddal kezelt 2-es típusú cukor-

betegét követtek 2-től 5,5 évig, az átlag megfigyelési idő 4,7 év volt. A legfontosabb kimeneteli végpontok a végállapot veseelégtelenség megjelenése és a szérum kreatinin érték megkettőzése > 132,6 μ mol/l volt. A 12 122 beteg elemzése során nem találtak szignifikáns eltérést a két vizsgálati csoport között, a gliclazid csoportban 14% csökkenés volt a mikrovaszkuláris események bekövetkezése, 21%-os csökkenés az új és romló nephropathia, és 65%-os relatív kockázatcsökkenés a végállapot veseelégtelenség kialakulásában a jobb glikémiás kontroll állapotában levő és 62 év feletti korcsoportban. Mindez független volt a kiindulási HbA_{1c} értéktől.

A diabetológia történetében az egyik legnagyobb, 2-es típusú cukorbetegség körében végzett vizsgálat (10) az ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) 2003 és 2008 között 11 140 betegbevonásával zajlott. A kétkarú vizsgálatban a vérnyomás ágon alkalmazott perindopril – indapamid kezelés, a vércukor ágon a gliclazide MR terápia hosszú távú hatékonyságának és biztonságosságának elemzése volt a kutatás célja. A hipertónia ágon a perindopril+indapamid fix kombinációval végzett aktív kezelés átlagosan 5,6/2,2 Hgmm-rel alacsonyabb vérnyomást eredményezett a placebohoz képest. Ezzel összefüggésben az aktív ágon az elsődleges végpont (mikro- és makrovaszkuláris esemény együttesen) relatív kockázata 9%-kal csökkent, az összhálozás 14%-os, a kardiovaszkuláris halálozás 18%-os, az összevont renalis események 21%-os relatív kockázat-csökkenése igazolódott.

A vércukor ágon az intenzív kezelési csoportban valamennyi vizsgált személy gliclazid MR kezelésben részesült 30 mg-tól maximálisan 120 mg-ig, és a terápia szabadon kiegészíthető volt egyéb gyógyszerekkel – szükség esetén inzulinnal is – a <6,5%-os glikált hemoglobin célérték elérése érdekében. A standard kezelési ágon az elérendő glikémiás célok tekintetében a helyi szakmai ajánlásokat vették figyelembe, a terápia során a kezelő orvos döntése alapján bármilyen kezelés megengedett volt, kivéve a gliclazid MR alkalmazása. Az ötéves követés végén az intenzív terápiás csoportban a kitűzött terápiás célt, a 6,5%-os HbA_{1c} értéket sikerült elérni, ez a standard ág betegeinél átlagosan 7,3% volt. Az éhomi vércukor értéke mindkét ágon 1,22 mmol/l-rel csökkent. Ez azt jelenti, hogy a jobb glikált hemoglobin értéket elérő intenzív csoportban az anyagcsere javulása elsősorban a postprandiális vércukorszint csökkenése révén valósult meg. Kiemelkedő hatékonyságú volt a gliclazid MR alapú intenzív terápia a mikrovaszkuláris szövődmények relatív kockázatcsökkentése tekintetében: új, vagy romló nephropathia esetén 21%-os, míg makroalbuminuria kialakulásának visszaszorításában 30%-os relatív kockázatcsökkentést sikerült elérni.

A vizsgálat sikere után 5 éves követés történt 2009-től 2014. februárig, amelyet ADVANCE-ON (11) (ADVANCE post trial ObservatioNal study) elnevezéssel illették. A korábbi vizsgálatból mintegy 8500 személy adatait elemezték. Fontos megemlíteni, hogy a követés során már nem érvényesültek a szoros klinikai vizsgálatok kapcsán előírt követelmények. Az elért eredmények a mindennapi gyakorlatot tükrözik, ezért is figyelemre méltóak. Az ADVANCE-ON-vizsgálat során a randomizált periódusban megfigyelt 5,6/2,2 Hgmm vérnyomáskülönbség az utánkövetés 6. hónapjában eltűnt, a későbbiekben már nem volt érdemi különbség az aktív és a plácébóág vérnyomása között. Az összehalálást és a kardiovaszkuláris halálózást tekintve azonban a perindopril/indapamid ágon megfigyelt előny – csökkenő jelleggel – a tanulmány zárását követő időszakban is megmaradt, az aktív ágon az összehalálzás relatív kockázata 9%-kal, míg a kardiovaszkuláris halálózás kockázata 12%-kal csökkent. Az ADVANCE anyagcseréjében megfigyelt 0,67%-os HbA_{1c} különbség az utánkövetés első vizitijénél lényegében eltűnt. Az anyagcseréjében a megfigyeléses időszak az aktív kezelés kardiovaszkuláris biztonságosságát igazolta: az összehalálzás és a kardiovaszkuláris eredetű halálózás terén nem volt különbség az intenzív és hagyományos kezelés között. A másodlagos végpontként szereplő végstádiumú veseelégtelenség a megfigyeléses időszakban előnyösebben alakult az aktív kezelési ágon: a standardkezeléshez képest 46%-kal csökkent a végstádiumú vesebetegség relatív kockázata.

Az ADVANCE és az ADVANCE-ON-vizsgálat eredményeit megismerve érdemes átgondolni a szulfanilurea kezeléssel korábban alkotott véleményünket. A gliclazid MR a szulfanilureák terápiás csoportjában kiemelkedő tulajdonságokkal rendelkezik: hosszú távú hatékonysága mellett kardiovaszkuláris biztonságossága, humán szigetsejteken bizonyított béta-sejt védő hatása és antioxidáns sajátossága alapján eredményes kezelési lehetőségként tarthatjuk számon. A két klinikai vizsgálat alapján az alábbi üzeneteket fogalmazhatjuk meg a gyakorlat számára: A szorosabb vérnyomáskontroll hosszú távon csökkenti az összehalálzás és a kardiovaszkuláris halálózás kockázatát. Az intenzív glükózkontroll hosszú távon valódi előnyt jelent a végstádiumú vesebetegség megelőzése tekintetében. Az intenzív glükózkontrollal úgy előzhetők meg a súlyos renális szövödmények, hogy nem nő a halálózás vagy a kardiovaszkuláris események kockázata. Az eredmények megerősítik az intenzív glükóz-, és vérnyomáskontroll mielőbbi beállításának és fenntartásának fontosságát.

Üzenet a gyakorlat számára:

A gliclazid a szulfanilurea készítmények között egyedi hatással rendelkezik, mert

- az inzulinválasztást a β -sejtekben a szükséges mértékben stimulálja, mert reverzibilisen kötődik a szulfanilurea receptorhoz,
- nagy a pancreas/szív szelektivitási arány a KATP csatornán,
- erős antioxidáns hatása van,
- szignifikáns mértékű antihyperglykaemiás hatékonysága mellett tartós specifikus renoprotectív hatással is rendelkezik,
- A többi szulfanilurea készítménnyel összehasonlítva kisebb a hypoglykaemia kockázat és a testsúly növekedése a kezelés során,
- A „real world” vizsgálatokban szív-ér rendszeri kockázat tekintetében előnyösebb
- A gliclazid MR-kezelés 2-es típusú cukorbetegség körében hosszú távon hatékony és biztonságos

Irodalom:

1. Kempler P, Putz Zs, Kiss Z, et al. A 2-es típusú diabetes előfordulása és költségterheinek alakulása Magyarországon 2001–2014 között – az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázis-elemzésének eredményei *Diabetologia Hungarica* 2016; 24: 177–187.
2. Inzucci SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes 2015: A Patient-Centered Approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes *Diabetes Care* 2015; 38: 140–149.
3. <http://content.digital.nhs.uk/gpprescribingdata>
4. Ascroft FM, Gribble FM *J Diabetes Complications* 2000; 14: 192–196.
5. Winkler G A gliclazid használata a differenciált szulfanilurea alkalmazás tükrében *Orv. Hetil.* 2014; 155: 541–548.
6. Song DK, Ascroft FM *Br J Pharmacol.* 2011; 133: 193–199.
7. Andersen SE, Christensen M *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82: 1291–1302.
8. WHO Model List of Essential Medicines 19-th list (April 2015) Amended November 2015
9. Lee Y, Lee C.J, Lee H.S. et al. Comparing kidney outcomes in type 2 diabetes treated with different sulphonylureas in real-life clinical practice *Diabetes Metab.* 2015; 41: 208–15.
10. Patel A, Chalmers J, Poulter N *Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes* *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72
11. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of Blood Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2014; 371: 1392–406.