

Gliklazid – a szulfonilurea csoport preferálandó származéka

Winkler Gábor,¹ Kempler Péter,² Lengyel Csaba³

¹ Északi-budai Szent János Centrumkórház, Budapest

² Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

³ Szegedi Egyetem, Szentgyörgyi Albert Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Centrum

Kulcsszavak

- gliklazid MR
- gyógyszer-kombinációk
- kísérletes és klinikai megfigyelések
- szulfonilurea

Összefoglalás

A szulfonilureák napjaink egyre szélesedő vércukorcsökkentő választékában, kezelési szemléletünk változásával, a glükocentrikus gondolkodással szemben a célszervvédelemre összpontosító törekvések előtérbe kerülésével, a kezelési sorban hátrébb szorultak. Továbbra is helyük van azonban az antidiabetikus eszköztárban, s közöttük a gliklazid, egyedi receptorális és nem receptorális, pleiotrop hatásai révén meghatározó szereppel rendelkezik. A szerzők áttekinthetik a csoportra általában jellemző és a gliklazid, illetve elhúzódó hatóanyag-kioldódású MR változata egyedi hatástani jellemzőit, valamint az alkalmazásával kapcsolatos kísérleti és klinikai megfigyeléseket. Megállapítják, hogy előnyös farmakokinetikai és farmakodinamikai tulajdonságai alapján indokolt az az átlásfoglalás, miszerint a csoporton belül a gliklazid MR a preferálandó korszerű SU-készítmény.

Key words

- drug combinations
- experimental and clinical observations
- gliclazide MR
- sulfonylurea

Gliclazid – the drug of choice within the sulfonylurea group

In today's increasingly widening range of blood sugar-lowering drugs, with the change of our treatment approach, focusing from glucocentric point of view on target organ protection, sulfonylureas have been pushed to the back of the treatment line. However, they still have a place in the antidiabetic toolbox, and among them, gliclazide, due to its unique receptorial and non-receptorial, pleiotropic effects,

plays a defining role. The authors review the general pharmacological characteristics of the group and the unique pharmacological characteristics of gliclazide and its prolonged release MR version, as well as the experimental and clinical observations related to its use. They conclude that based on its advantageous pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, the position that gliclazide MR is the preferred modern SU preparation within the group is justified.

Régóta ismert mondás: „a medicina folyamatosan változó tudomány”. Másképp fogalmazva: az irányelvek és a kezelési modalitások az új kutatások és klinikai tapasztalatok nyomán szüntelenül módosulhatnak.¹ Ilyen paradigmaváltás zajlik a 2-es típusú diabetesz (T2DM) vércukorcsökkentő kezelésében is: a korábbi glükocentrikus szemléletet felváltotta a célszerv-orientált, az anyagcserekontroll mellett a kardioresztázis, újabban a kardio-hepato-renális védelmet középpontba állító stratégia.^{1,2,3,4} Az irányváltás szükségessé tette a korábbi kezelésválasztási elvek és lépcsőzetes terápiabővítés újragondolását is. Előtérbe kerültek a betegség/diabetesz lefolyását/prognózisát módosító gyógyszer-csoportok (DMD-k – disease/diabetes modifying drugs), míg korábban széles körben alkalmazott készítmények hátrébb szorultak. Ez utóbbiak közé tartozik a szulfonilureák (SU) csoportja is.

Ám felmerül a kérdés: jelenti-e a szemléletváltás a korábban bevált hatóanyagok, pl. a SU-k teljes elvetését?^{5,6,7,8,9} Ha nem, milyen érvek szólnak további alkalmazásuk mellett? Melyik a legszélesebb körben és legbiztonságosabban alkalmazható származék? Módosultak-e a csoport előnyeivel és potenciális kockázatával kapcsolatos ismeretek? E kérdések körüljárását tűzte ki célul a jelen közlemény.

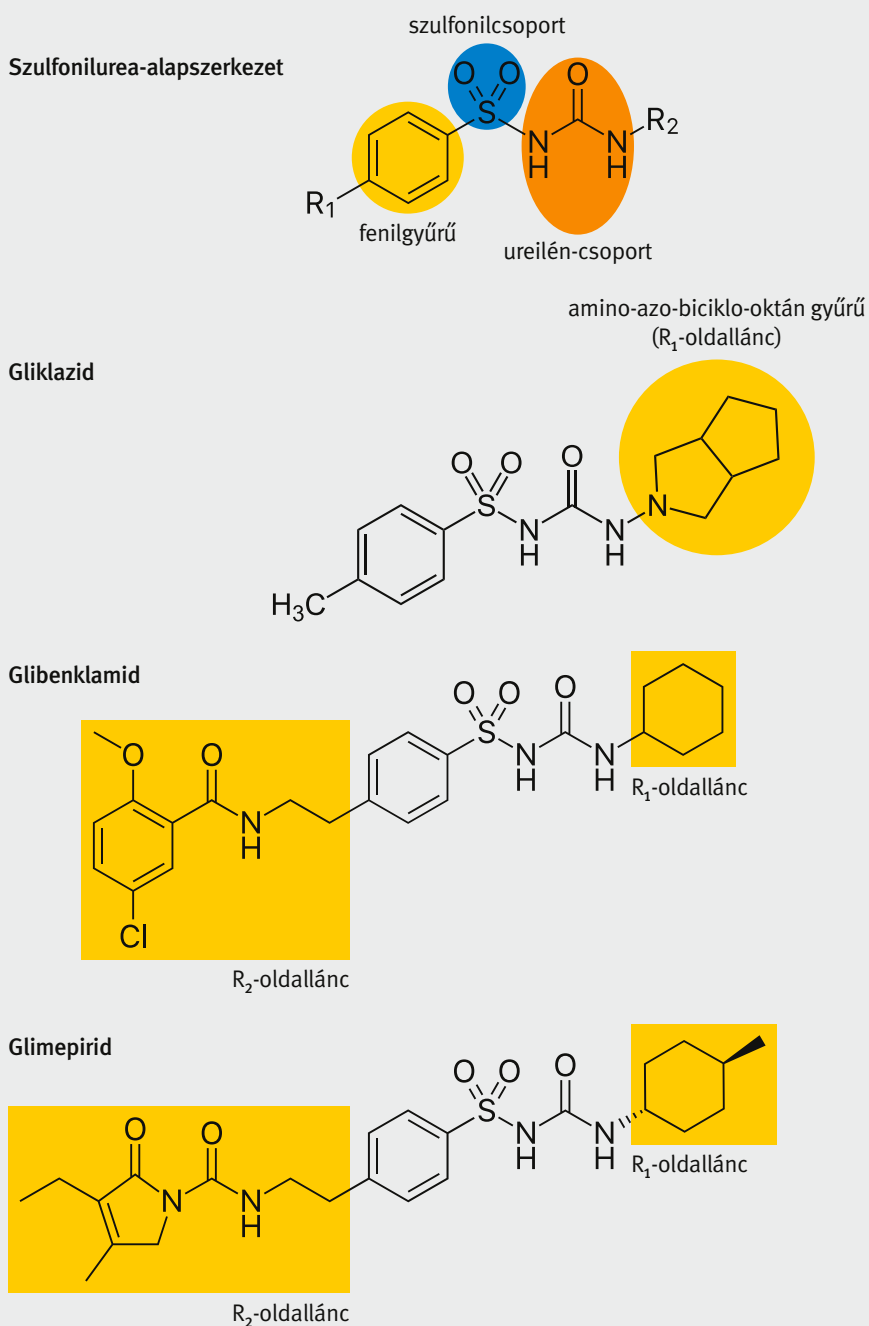
A kérdéskör napjainkban is mind újabb megfigyelésekkel bővülő irodalma^{10,11,12} nem teszi lehetővé a molekulaszervezet, hatásmechanizmus, receptorális és nem receptorális hatások, biztonságosság, nem glikémiás előnyök részletes tárgyalását. A főbb ismeretek összefoglalása mellett ezért a szerzők törekedtek arra, hogy a tájékozódást a legfrissebb adatok mellett az itt csak utalásként említett összefüggéseket tárgyaló magyar nyelvű közlemények irodalomjegyzékbe történő felvételével^{13,14,15,16} is segítsék.

A SU-K SZERKEZETE ÉS VÉRCUKORCSÖKKENTŐ HATÁSA

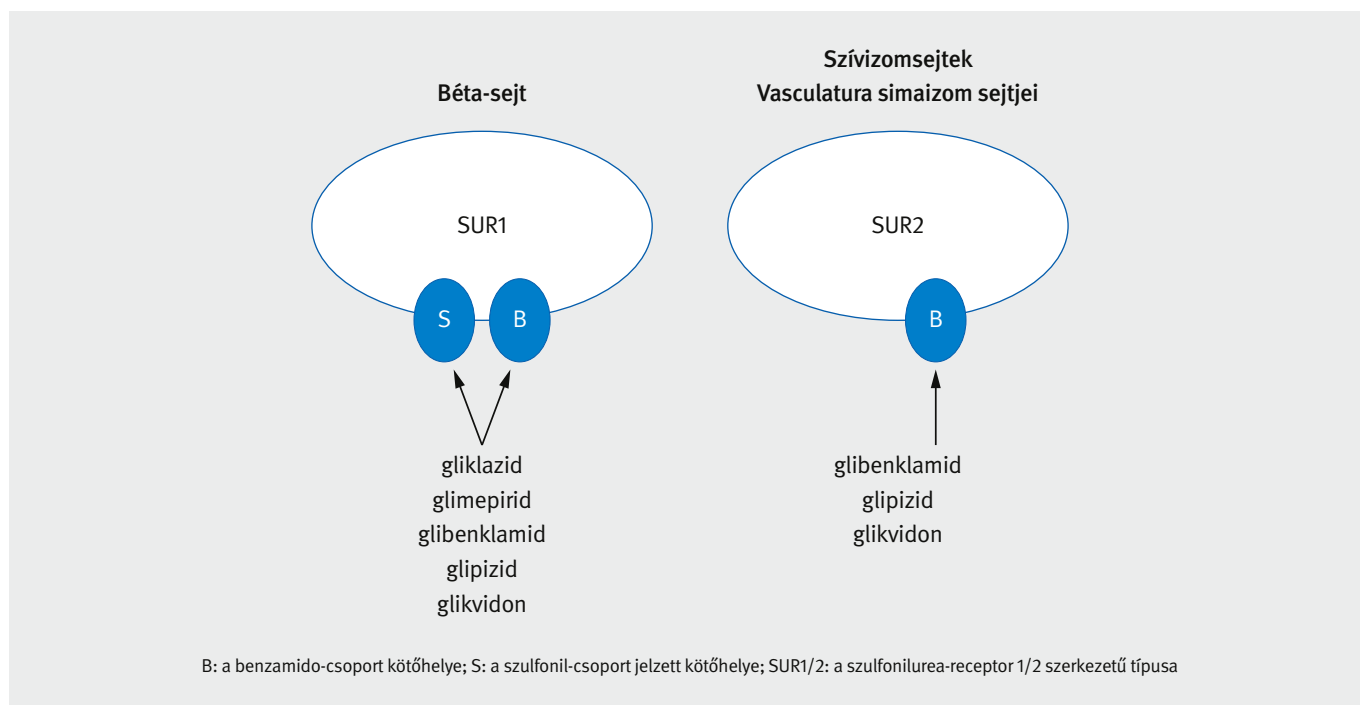
A SU-vegyületek közös alapszerkezettel – a molekula tengelyében elhelyezkedő, fenilgyűrűvel kapcsolt szulfonil (S=O) és ehhez kapcsolódó ureilen (NN-dehidrourea) csoporttal – rendelkező molekulák, amelyek egyedi sajátosságait az alapvázhoz kapcsolódó R₁- és R₂-oldalláncok határozzák meg. A legtöbb származék – köztük a nálunk forgalmazott, úgynevezett második generációs vegyületek közé tartozó glibenklamid, glikvidon és glipizid, valamint a harmadik generációs glimepirid is – két oldallánccal rendelkezik. A gliklazidnak csak egy (R₁) oldallánca van, amely speciális, amino-azo-biciklooktán (AABO) gyűrűs szerkezetű. R₂-oldallánccal, benzamido-csoporttal nem rendelkezik. Az AABO toldalék szerepe az egyedi, nem receptorális hatásokban van, jelenlétének tulajdonítják a molekula előnyös antioxidáns és antiapoptotikus természetét (1. ábra).¹⁷

A SU-k inzulinszekréciót serkentő hatása az ATP-függő káliumcsatorna (K_{ATP}) zárásán és az ezt követő sejten belüli ionáramváltozásokon alapul. E csatorna heterooktamer szerkezetű, 4 külső, a SU-k kötődésére szolgáló alegységgel (SUR) és 4 belső, a káliumionáramot szabályozó alegységgel (KIR) rendelkezik. A SUR alegységen belül két, A és B kötőhelyet mutattak ki. A hosszú láncú molekulák, mint a glibenklamid, a glimepirid vagy a glikvidon az A és B kötőhellyel egyaránt kapcsolódnak, míg a rövid láncúak, mint a gliklazid és a jelen munkánkban nem tárgyalt, nálunk nem forgalmazott glibornurid –, valamint a rokon szerkezetű meglitinid – csak az A kötőhellyel lépnek interakcióba. Az egyes molekulák receptorhoz történő kötődésének erőssége és sebessége, valamint arról történő leválása eltérő.

A SUR struktúrája szövetspecifikusan eltér: a béta-sejtekben SUR1, a szívizom és a vasculatura simaizomsejtjeiben



1. ábra. A szulfonilurea alapszerkezete és néhány második generációs származék molekulaváza



2. ábra. Az ATP-függő káliumcsatorna szulfonilurea-receptor alegységének sémás ábrázolása Ascroft és mtsai nyomán¹⁸

A glimepirid bár rendelkezik R₂-oldallánccal, a többiekétől eltérő, hatszénatomos gyűrűje révén nem kötődik a benzamido-kötő helyekhez, így funkcionálisan pankréászselektív természetű.

SUR2 szerkezet található. Míg a SUR1 variánshoz – amelyen két SU-kötő hely található, egy-egy a molekulák szulfanil- és benzamido-csoportja számára –, minden SU-származék kapcsolódik, a csak benzamido-kötőhellyel rendelkező SUR2 – a szívizom sejtjeiben SUR2A, az érhálózat izomsejtjeiben SUR2B – típushoz csak azon vegyületek, amelyek R₂-oldalláncában benzamido-csoport szerepel (2. ábra).¹⁸ A gliklazidnak nincs benzamido-csoportja, tehát receptorkötődése pankréász-specifikus természetű. A glimepirid R₂-oldallánca a többiekétől eltérően nem öt, hanem hat szénatomos gyűrűt tartalmaz. Ennek köszönhetően terápiás adagban ugyancsak nem kötődik a SUR2 típushoz, vagyis funkcionálisan pankréász-szelektív viselkedésű.

A SU-k inzulintermelést serkentő hatása független az aktuális vércukorszinttől, „mindent, vagy semmit” természetű. Ha a receptorhoz történő kötődés megtörtént, az inzulinelválasztás fokozódik, mértéke azonban az alkalmazott dózis, tartama a származék receptorkötődési sajátosságainak a függvénye.

Az inzulinelválasztás összetett mechanizmusának egy további fontos szabályozója az EPAC 2A nevet viselő sejten belüli jelátvivő molekula. A szervezet számos sejtjében megtalálható fehérje szerepe a béta-sejtben a glükóz indukálta inzulinsekreció erősítése. A cAMP-termelődés szenzoraként a SU-k eredményezte és az inkretinek hatására bekövetkező inzulinelválasztást egyaránt fokozza, termelődését mindkét molekulacsoport serkenti. E tekintetben kivételt képez a gliklazid, ami a megfigyelések többsége szerint nem befolyásolja az EPAC 2A képződését.¹⁹

A GLIKLAZID EGYEDI ELŐNYEI A RECEPTORIÁLIS HATÁSOK TÜKRÉBEN

A vázlatosan áttekintett hatástani sajátosságok és az egyes származékok közötti különbségek ismeretében jól jellemezhető a vércukorcsökkentő SU-k inzulinelválasztást serkentő természete és a gliklazid más származékokétól eltérő viselkedése (1. táblázat).^{13,19} Ez utóbbiak klinikai

1. táblázat. A szulfonilureák és külön a gliklazid receptorális sajátosságai^{13,19}

Hatásmechanizmus	SU-vegyületek általában	Gliklazid (MR)	Megjegyzés
Receptorkapcsolódás	SUR1 és SUR2	SUR1	a glimepirid funkcionálisan pankréászselektív természetű*
Receptorkötődés és -disszociáció	változó	gyors	a glibenklamid be is lép a béta-sejtbe**
EPAC2-aktiváció	igen	nincs	
Az inzulinszekréció befolyásolása	1. és 2. fázis serkentés	erőteljes 1. fázis serkentés	

* részletesen l. a szövegben

** ez az igen elhúzó inzulinszekretagóg hatás molekuláris háttere

gyakorlati előnye az erőteljes posztprandiális vércukor-csökkenés, a hipoglikémia-kockázat mérséklődése, az alacsonyabb szekunder SU-elégtelenségi ráta – a potenciális béta-sejt-depléció csökkenése, a stimulálható inzulinszekréció hosszabb tartama – és a mentesség a kedvezőtlen keringési hatásoktól (2. táblázat).^{7,8,20,21,22} További előny a csoportot általában jellemző, érélyes glikémiás – átlagosan 1–2% HbA_{1c}-csökkenést eredményező – hatás. Mindezek eredményeként vette fel az Egészségügyi Világszervezet a gliklazidot – a SU-k közül eddig egyedüliként – az alapvető gyógyszerek listájára,²¹ kiemelve megfelelő kautélakkal – gondos dózistervezés, előnyök/kockázatok személyre szabott mérlegelése – időskorban is biztonságos alkalmazhatóságát.

A gliklazid-molekulát 1966-ban szintetizálták és – a második generációs származékok sorában – 1972-ben került a klinikai gyakorlatba. Első – utóbb gliklazid CR (=conventional release) jelzést kapó – formulációját ≈11 órás felezési idejével az intermedier hatástartamú készítmények közé sorolták. Klinikofarmakológiai tanulmányok szerint hatáskezdeté 1-2 óra, maximális plazmakoncentrációja a bevételtől számítva 4-6 órával alakul ki. Döntő mértékben (≈65%-ban) vesekiválasztással ürül, lebomlása során aktív metabolit nem képződik.²³ Elhúzódó hatóanyag-kioldódású változata – gliklazid MR (=modified release) – immár harmadik generációs származékként 2002-ben (30 mg-os kisserelésben), illetve 2010-ben (60 mg-os változatban) került forgalomba. A hatóanyag folyamatos kioldódását speciális rácsszerkezet, hidrofil mátrix teszi lehetővé. E változat felezési ideje ≈16 óra, klinikofarmakológiai sajátosságai egyebekben

2. táblázat. A gliklazid receptorális és nem receptorális (non-glikémiás) hatásai

A hatás természete	Sejtszintű háttér	Igazolt/lehetséges* klinikai következmény
Receptorális hatás	- nagy affinitású kötődés a SUR1 alegységhez - gyors asszociáció és disszociáció - SUR2-kapcsolódás hiánya	- az első fázisú inzulinszekréció erőteljes serkentése - alacsonyabb hipoglikémia-kockázat** - kisebb béta-sejt-terhelés, hosszabb ideig megtartott reziduális inzulinszekréció - pankreászselektív hatás - az ischaemiás prekondicionálás megtartott marad
Nem receptorális hatások	- antioxidáns hatás - antiapoptotikus hatás - nitrogén-monoxid-dependens vazodilatáció csökkenése - érfal-trombocita interakció csökkentése - plazminogénaktivátor-inhibitor aktivitás fokozása	- a béta-sejt-vesztés lassulása* - endotél-diszfunkció mérséklése* - a hemoreológiai viszonyok előnyös befolyásolása* - aterogenezis mérséklése*

* többségében in vitro megfigyelésekben megerősítve

** az alacsonyabb hipoglikémia-kockázat további összetevője az EPAC 2A képződés fokozásának elmaradása

mindenben megegyeznek az eredeti hatóanyagával. A hosszabb hatástartam és egyenletes hatóanyag-kioldódás napi egyszeri bevétellel is hatékony anyagcserekontrollt tesz lehetővé. Beszűkülte vese-működéssel is, <30 ml/min GFR (eGFR) értékig adható.^{24,25}

A GLIKLAZID MR PLEIOTROP HATÁSAI

Az előzőekben áttekintett receptorális hatások mellett a molekula – a már említett amino-azo-biciklooktán oldalláncának köszönhető – kedvező nem glikémiás, pleiotrop hatásokkal is rendelkezik. Igazolták antioxidáns természetét mind az érfalban, mind a béta-sejtekben. Gátolja a hidrogén-peroxid által közvetített oxidatív károsodást, javítja a nitrogén-monoxid révén létrejövő értágulatot, csökkenti az endoteliális stresszt.^{8,26,27} Csökkenti a glükózfüggő mitokondriális stresszt és apoptózist a béta-sejtekben. Antiapoptotikus hatását kísérletes körülmények között más sejtvonalakon is igazolták,²⁸ megerősítették kedvező hemobiológiai tulajdonságait is. Gátolja a glükózfüggő endotél-neutrofil sejtadhéziót, humán endoteliális sejt kultúrákon fokozza az ICAM-1, P- és E-szelektin expresszióját.⁹ Antiaterogén természetének és antioxidáns hatásának köszönhetően számottevő mértékben csökkenti a carotis arteriák intima-media vastagságának progresszióját.²⁹

Az áttekintett hatástani sajátosságok, valamint előnyös farmakokinetikai és farmakodinamikai tulajdonságok alapján indokolt az az állásfoglalás – amit a jelen munka szerzői is osztanak –, miszerint a gliklazid MR a preferálandó korszerű SU-készítmény.^{8,9,21,25}

SZULFONILUREÁK ALKALMAZÁSA NAGY, CÉGFÜGGETLEN TANULMÁNYOKBAN

A United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)

A T2DM ún. „mérőföldkő”-vizsgálatának napjainkban is a UKPDS-t tartjuk. Az 1977-ben indult tanulmány betegeinek átlagos életkora 50 év volt, tehát viszonylag alacsony volt, a betegek frissen felismert diabéteszben szenvedtek. Az intenzív ágon a betegek a rendelkezésre álló leghatékonyabb vércukorcsökkentő kezelésben részesültek, inzulint vagy SU-t kaptak. A 20 évig tartó alapvizsgálat eredményeit az EASD 1998. évi kongresszusán ismertették. Igazolható volt a mikrovaskuláris szövődmények, valamint a diabéteszrel összefüggő bármely végpont szignifikáns mértékű csökkenése.³⁰

A szívinfarktus kockázatcsökkenését statisztikailag el nem érő, $p=0,052$ -es szignifikanciaérték valószínűleg a legtöbbet emlegetett statisztikai viszonyszám lehetett a diabetológiában az utóbbi 25 évben. Ez a p -érték ugyanis nem volt szignifikáns. Az ACCORD és a VADT eredményeivel együtt ez a megfigyelés hozzájárulhatott ahhoz az akkoriban gyakran hallott véleményhez, hogy az intenzív vércukorcsökkentés nem járul hozzá a makrovaskuláris kockázat csökkenéséhez. Ugyanakkor a tanulmány zárását követően megvalósított 10 éves utánkövetés egyértelműen az intervenció előnyös terápiás örökségét igazolta: szignifikáns mértékben csökkent a kisértszövődmények, a miokardiális infarktus, az összmortalitás és a diabéteszrel összefüggő bármely végpont kockázata.³¹ A további 14 éves követés (UKPDS 91) bizonyította, hogy a metabolikus

3. táblázat. A UKPDS alapvizsgálat (1997), a 10 éves után követés (2007) és a további 14 éves utánkövetés (2021) szövődmények előfordulásával kapcsolatos legfontosabb adatai^{30,31,32}

Klinikai végpontok	1997		2007		2021	
	RRR	p-érték	RRR	p-érték	RRR	p-érték
Diabéteszrel összefüggő bármely végpont	12%	0,029	9%	0,04	10%	0,015
Mikrovaskuláris szövődmények	25%	0,0099	24%	0,001	26%	0,0001
Miokardiális infarktus	16%	0,052	15%	0,014	17%	0,002
Összmortalitás	6%	0,44	13%	0,007	10%	0,015

RRR: relatív kockázatcsökkenés

örökség, a kezdeti jó anyagcserekontroll védőhatása hosszú távon megmarad: valamennyi előre meghatározott „kemény végpont” kockázatsökkenése ugyanis egyértelműen szignifikánsnak bizonyult³² (3. táblázat).

A Steno-2 vizsgálat

A viszonylag kis számú résztvevő (2×80 T2DM-es személy) ellenére a Steno-2 vizsgálat a diabetológia egyik legjobban megtervezett vizsgálata. Az „aktív” ág 80 betegét a Steno Center diabetológusai kezelték, a szokásos gondozási elveket követő kontroll ágba soroltakat dán háziorvosok. Az aktív ágon optimális vércukor-, vérzsír- és vérnyomáscsökkentő kezelésre törekedtek. A választott két orális antidiabetikum a metformin és a gliklazid volt.³³ Ha nem állt fenn ellenjavallat, 1999-től kezdődően valamennyi beteg aszpirinkezelésben részesült.

A tanulmány makrovaszkuláris szövődeményekkel kapcsolatos első nyolc évének eredményeit a New England Journal of Medicine hasábjain publikálták, a további öt év követésének eredményei ugyan ezen lapban jelentek meg.³⁴ (A mikrovaszkuláris szövődemények alakulását már négy év elteltével értékelték.) A tanulmány első nyolc éve alatt a mikrovaszkuláris és kardiovaszkuláris események relatív kockázata a multifaktoriális intervenció eredményeként 50%-kal csökkent. (Hangsúlyozandó, hogy sem a UKPDS, sem a Steno-2 vizsgálat betegei egyáltalán nem részesültek sem SGLT-2-gátló, sem GLP-1-receptoragonista kezelésben.)

A GRADE vizsgálat

A GRADE vizsgálatot eredetileg hiánypótló tanulmányként tervezték. Arra a kérdésre keresték ugyanis a választ, hogy a metformin-kezelés kiegészítéseként második készítményként a glargin inzulin, a GLP-1-analóg liraglutid, a DPP-4-gátló szitagliptin, vagy pedig a SU-csoportba tartozó glimepirid hatékonyabb-e.

Az átlagos követési idő öt év volt. A vizsgálat négy ága közül a glargin inzulin és a liraglutid glikémiás hatékonysága szignifikánsan nagyobbak, klinikai szempontból azonban mérsékeltek volt értékelhető. A szitagliptin vércukorcsökkentő hatása elmaradt a másik három készítménytől. Jelentős, érdemi különbség a kardiovaszkuláris kimenetelt tekintve nem adódott a négy ág betegei között.³⁴

A UKPDS, a Steno-2 és a GRADE vizsgálat két tanulsága

A bemutatott három nagy tanulmány számos következtetés levonására ad lehetőséget, ezek közül csak kettőt szeretnénk megemlíteni. Az egyik, hogy mindhárom vizsgálatban jó eredménnyel alkalmaztak SU-csoportú készítményeket. Egy további tanulság, hogy – a UKPDS-t leszámítva – a másik két vizsgálat, különösen a GRADE, kevésbé széles körben közismert, valójában sajnos a Steno-2 vizsgálat sem ütötte át a diabetológusok többségének éberségi küszöbét. Ennek legvalószínűbb oka, hogy mindhárom vizsgálat gyógyszergyár-független volt: a UKPDS-t az Oxfordi Egyetem, a Steno-2-t a Steno Center, a GRADE-et a National Institute of Health (USA) finanszírozta. Ugyanakkor a diabetológiai kommunikációban sokkal hamarabb és jelentősebb mértékben válnak ismertté a cégek által szponzorált klinikai vizsgálatok.

SZULFONILUREÁK ALKALMAZÁSA ANTIDIABETIKUM-KOMBINÁCIÓKBAN

A leggyakrabban alkalmazott antidiabetikum-kombináció – hazai gyakorlatunkban – hosszú időn keresztül a metformin és SU együttese volt, amit a pénzügyi szempontok mellett a háziorvos által történő felírhatóság is indokolt.

Elméleti megfontolások alapján ugyanakkor számos előnye lehet a SU-kezelés SGLT-2-gátlóval történő kiegészítésének.^{16,36} Az elméleti elgondolásokat 3-as fázisú vizsgálatok eredményei alátámasztani látszanak. Megkezdett szulfonilurea-terápia SGLT-2-gátlóval történő kiegészítése ugyanis hatékonyabb glikémiás kontrollt eredményezett, mint a készítmények külön-külön placeboval történő kombinálása. Az SGLT-2-gátlók eredményezte glükózuria és következményesen alacsonyabb vércukorszint a béta-sejt „afterload” mérséklésével csökkenti a SU-k „mindent vagy semmit” típusú inzulin szekretagóg hatása által kiváltott béta-sejt-stresszt. Továbbá, az SGLT-2-gátlók adását kísérő testsúlycsökkenés ellensúlyozza, kedvező esetben felül is múlja a szulfonilurea-adás során nem ritka – bár a szükséges és elegendő gyógyszeradag körütekintő kititrálásával, valamint megfelelő étrendi, életmódbeli előírásokkal mérsékelhető, sőt

elkerülhető – súlygyarapodást. Emellett a vérszírtükör szulfonilureák adásakor kifejezett, SGLT-2-gátlók alkalmazásakor mérsékeltebb javulása a vérnyomás csökkenésével együtt aterogenezist mérséklő természetű.

A GLIKLAZID VÁLASZTÁSÁT ALÁTÁMASZTÓ PROSPEKTÍV VIZSGÁLATOK

A GUIDE vizsgálat

Korszerű készítményeket klinikai vizsgálatokban gyakran régebbi, elavultabb készítményekkel szoktak összehasonlítani. A GUIDE vizsgálatban éppen ellenkezőleg, a két legkorszerűbbnek tartható SU-készítmény, a gliklazid MR és a glimepirid összehasonlítására került sor.³⁷ A glikémiás hatékonyságot tekintve nem mutatkozott különbség. Ugyanakkor a hipoglikémia sokkal gyakoribb volt a glimepiriddel kezelt körében (8,9%), mint a gliklazid MR terápiában részesülőkben (3,7%). Beszűkülte vesefunkció (<80 ml/min GFR-érték) esetén a különbség még markánsabb volt: a hipoglikémia előfordulása a glimepirid ágon 12,6%, a gliklazid MR ágon 2,9% volt.

Az EASYDia vizsgálat

A nyolc ország 596 centrumában lebonyolított tanulmányba olyan T2DM-es személyek kerülhettek be (n=7170), akiknek a HbA_{1c}-értéke legalább 7,5% volt, és vagy nem kaptak még antidiabetikus kezelést, vagy nem inzulinartalmú készítményt kaptak.³⁸ A betegeket napi 30–120 mg gliklazid MR készítménnyel kezelték, a dózisémlésről az első három hónap vércukorértékei alapján döntöttek. A tanulmány összesen hat hónapig tartott. A betegek kb. felének volt újonnan diagnosztizált cukorbetegsége, a korábban leggyakrabban alkalmazott antidiabetikum a metformin volt.

A vizsgálat kezdetekor az átlagos éhomi vércukorérték 10,2 mmol/l volt, az átlagos HbA_{1c}-érték 8,8%. A korábban alkalmazott különböző vércukorcsökkentő terápiákat összehasonlítva a hatodik hónap végére a gliklazid MR adása mellett elért HbA_{1c}-csökkenés újonnan diagnosztizált vagy korábban nem kezelt cukorbeteg esetében 2,1%, korábbi metformin-kezelés esetében 1,8%, másik

SU-készítményről történt váltás esetén 1,6%, DPP-4-gátlóról történt terápiamódosítást követően 2% volt.

Összességében gliklazid MR adása mellett a szénhidrát-anyagcsere-helyzet javulása gyors és számottevő mértékű volt: a vizsgálat elején >10% HbA_{1c}-értékkel rendelkező betegek fele esetében a HbA_{1c}-érték fél év elteltével nem haladta meg a 7%-ot. A vércukorértékek javulását a testsúly nem befolyásolta. A vizsgálat során összesen négy beteg (0,06%) esetében fordult elő összesen öt súlyos hipoglikémiás epizód, közülük egyet a gliklazidtól függetlennek értékelték. Testsúlynövekedést a tanulmányban nem észleltek.

Az ADVANCE vizsgálat

Az ADVANCE vizsgálat az UKPDS prospektív szakaszának lezárását követően indult annak tisztázására, hogy hosszabb ideje fennálló diabéteszben is lehet-e előnye a szoros anyagcsere-vezetésnek a nagy- és kisér-kockázat csökkentésében. (A vizsgálat a hipertónia erélyesebb, illetve kevésbé erélyes kezelésének hasonló hatását is vizsgálta. Ezzel az ággal a jelen munkánkban nem foglalkozunk.)

A glükóz kar intenzív kezelési ágán (gliklazid MR a betegek 91%-ában) a standard kezeléshez képest (gliklazid MR 2%-ban) 10%-kal csökkent a makro- és mikrovaszkuláris események összetett végpontjának relatív kockázata. A kedvező eredmény elsősorban a mikrovaszkuláris szövődmények arányának a csökkenéséből adódott (összes mikrovaszkuláris szövődmény: -14%; p=0,01; nefropátia: -21%; p=0,006).³⁹ Öt év elteltével a gliklazid ágon az átlagos HbA_{1c}-érték 6,5% volt.

A 10 éves, kiterjesztett ADVANCE-ON-vizsgálat hasonló HbA_{1c}-szinteket és makrovaszkuláris kimenetelt (össz- és CV mortalitás) talált a két kezelési kar között, míg a nefropátia arányának folyamatos csökkenése volt megfigyelhető az intenzív kezelési csoportban (46%; p=0,007).

Az Egyesült Királyság Klinikai Adatbázis Elemzés (UK CPRD) tanulmány

Az Egyesült Királyságban folytatott UK CPRD retrospektív kohorsz elemzést azzal a céllal indították, hogy

összevessék metformin-kezeléssel a kívánt anyagcserekontrolltól elmaradó T2DM-es személyeken a hozzáadott szitagliptin, illetve gliklazid hatékonyságát. Elemezték a csoportonkénti átlagos HbA_{1c}-érték csökkenésének ütemét, a <7,0, illetve <6,5% értéket elérők arányát, valamint a két kombináció mellett mutatkozó adherenciát és perzisztenciát.⁴⁰

A kilencéves értékelésbe 1986 T2DM-es személyt vettek be. A csoportonkénti eredmények értékelésekor azt találták, hogy a gliklazid MR csoportban kedvezőbb volt a HbA_{1c}-érték alakulása. A betegek nagyobb hányada érte el a <7,0% értéket (HR: 1,35 a szitagliptin csoporthoz képest) és a <6,5% értéket is (HR: 1,51). A gliklazid MR-t kapó betegek 35%-kal nagyobb valószínűséggel érték el a célértéket mindössze 3 hónapon belül (HR: 1,35).

DPP-4-gátló és kis dózisú gliklazid kombinációja

Ez a vizsgálat jogosan kaphatott volna helyet a SU-k antidiabetikum-kombináció részeként történő adásának említése kapcsán is, azonban több szempontból is különlegesnek tartható. Skót és olasz szerzők egy „régí vágású”, klasszikus klinikai vizsgálatban értékelték a DPP-4-gátló (100 mg szitagliptin) és a kis dózisú gliklazid (20 mg) együttes adásának a vércukorértékekre és a béta-sejtfunkcióra gyakorolt hatását.⁴¹

Ugyanazon 30 beteg esetében a vizsgálatokat elvégezték gyógyszermentes állapotban, csak gliklazid adását követően, csak szitagliptin adását követően, majd pedig a kis dózisú gliklazid és a 100 mg szitagliptin együttes adását követően is. A vércukorértékek 20 mg gliklazid adását követően jelentősebb mértékben csökkentek, mint 100 mg szitagliptin hatására, a legjelentősebb mértékű csökkenés a két szer együttes adását követően volt megfigyelhető. Az inzulinszekréciót minden esetben tesztékeztést követően 8 mmol/l vércukorérték mellett vizsgálták. A gliklazid nagyobb mértékben emelte az inzulinszekréciót a szitagliptinnél, a legjelentősebb emelkedés a két szer együttes adását követően volt dokumentálható. Az eredmények szerint a 100 mg szitagliptin mellé adott 20 mg gliklazid hipoglikémiamentesen javította az inzulinszekréciót.

A fenti eredmények új megvilágításba helyezik a kis dózisú gliklazid-kezelést. Korábban nem tartottuk

indokoltnak a két inzulinszekretagóg csoport képviselőinek együttadását. Bár a béta-sejtek inzulintermelését eltérő receptoron keresztül, illetve eltérő mechanizmussal serkentik, azt gondoltuk, hogy az effektor mechanizmus végső soron azonos, így egymás hatásának erősítése nem várható. A klinikai megfigyelés azonban felülírta az elméleti megfontolásokat.⁴²

Az additív hatás pontos magyarázata ez idő szerint nem tisztázott. Lehetőségként felmerült, hogy a szubterápiás dózisú SU valamilyen módon érzékenyíti a béta-sejtet az inkretinek iránt. Másik mechanizmusként az ATP-függő káliumcsatornán (SU-hatás), illetve a ciklikus AMP képződésén keresztül (inkretinhatás) történő jelátvitel folyamatai között kialakuló interakció körvonalazódott. Mindkét folyamatsor magyarázza, hogy miért nem volt a vizsgálatba vontak körében hipoglikémia megfigyelhető.

A COVID-19-INFEKCIÓVAL ÖSSZEFÜGGŐ HALÁLOZÁS ÉS AZ ANTIDIABETIKUS KEZELÉS ÖSSZEFÜGGÉSE

A COVID-19-pandémia fokozott mértékben érintette a cukorbetegeket. Egyrészt emelte a frissen felfedezett cukorbetegség előfordulását, másrészt kedvezőtlenül befolyásolta mind az inzulinszekréciót, mind az inzulinrezisztenciát. Jogosan adódott a kérdés, hogy befolyásolta-e a COVID-infekció lefolyását az antidiabetikus kezelés. Khunti és mtsai egy a teljes angliai lakosságra kiterjedő obszervációs kohorszvizsgálatot végeztek.⁴³

Az elemzésbe összesen 2851456 beteget vettek be. A leggyakrabban felírt vércukorcsökkentő készítmény a metformin volt, ezt a résztvevők 63,1%-a kapta. A metformint a SU-k (19,7%), a DPP-4-gátlók (16,8%), az inzulin (12,3%), az SGLT-2-gátlók (9,3%) és a GLP-1-analógok (3,9%) követték. A vizsgálat eredményeit röviden összefoglalva a COVID-19 miatti mortalitás a metforminnal, SU-csoportú szerrel és SGLT-2-gátlóval kezelt betegek körében bizonyult szignifikánsan alacsonyabbnak.

KONKLÚZIÓK

A SU-k napjaink egyre szélesedő vércukorcsökkentő választékában, kezelési szemléletünk változásával,

a glükocentrikus vezérléssel szemben a célszervvédelemre összpontosító törekvések előtérbe kerülésével a kezelési sorban hátrébb szorultak.

A gliklazid napjainkban is biztonságosan választható T2DM-es betegeknek többségének vércukorcsökkentő kezelésére. Alacsony hipoglikémia-kockázatát figyelembe véve alkalmas stabil anyagcseréjű, jelentős súlytöbblettől mentes, a DMD típusú készítményeket bármely okból nem vállaló idősebb személyek mono- vagy kombinációs terápiájára. Keringési betegségekben szenvedők esetében szóba jöhet kis dózisu adása SGLT-2-gátló vagy GLP-1-receptoragonista (RA) típusu szer kiegészítéseként.

Saját tapasztalataink szerint (KP) kiválóan alkalmas a GLP-1-RA kezelés kiegészítésére: a HbA_{1c} -szint $\approx 1\%$ -os csökkenése érhető el érdemi hipoglikémia-kockázat nélkül. Az eredményes kombináció magyarázata vélhetően azonos a DPP-4-gátló esetében észlelttel, háttérben a béta-sejtek inkretinérzékenységének fokozódása állhat.

Nem javasolt SU, s így gliklazid adása a T2DM első antihyperglykémiás gyógyszereként vagy rövid ismert

diabétesztartam esetén. Frissen kórismézett esetekben nagyobb előny várható a betegség prognózisát előnyösen befolyásoló készítmények választásakor. A hipoglikémia-rizikó fokozódása miatt kerülendő e szerek inzulinnal történő együttadása is. Hangsúlyozni szükséges – mint bármelyik antidiabetikum adásakor is – a javasolt, egyeztetett étrend és életmód követésének szükségességét, valamint a megfelelő dózisválasztást. Minden esetben a kívánt anyagcserekontroll eléréséhez szükséges legkisebb adag alkalmazása és az anyagcsereértékekhez igazodó dózisszkaláció a követendő eljárás.

Az áttekintett adatok alapján megállapítható, hogy a csoportnak s említett előnyei folytán azon belül elsősorban a gliklazidnak továbbra is helye van az antidiabetikus kezelésben, sőt, az SGLT-2-gátlókkal, a DPP-4-csoportú szerekkel – és saját tapasztalataink szerint esetenként a GLP-1-RA-kkal – megfigyelt eredményes kombinációjukkal új alkalmazási területet is kaphatnak. Megfelelő betegválasztással és dóziskövetéssel hatékony és biztonságos kezelési alternatívát jelenthet.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AABO: amino-azo-biciklooktán gyűrű; **DMD:** betegség/diabétesz lefolyást/prognózist módosító szer (disease/diabetes modifying drug); **eGFR:** becsült glomeruláris filtrációs ráta (estimated glomerular filtration rate); **GLP-1:** glükagonszerű peptid-1 (glucagon-like peptide-1); **HR:** esélyhányados (hazard rate); **MR:** módosult [hatóanyag-]felszabadulás [gyógyszer] (modified release); **RA:** receptoragonista; **SGLT-2:** nátrium-glükóz kotranszporter-2 (sodium-glucose cotransporter-2); **SU:** szulfonilurea; **SUR:** a SU kötődésére szolgáló alegység (sulfonilurea receptor subunit); **T2DM:** 2-es típusú diabétesz (type 2 diabetes mellitus)

IRODALOMJEGYZÉK

- Lee JE, Won JC: Paradigm shift from glucocentric to organ protection for the management of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. Cardiovascular Prevention and Pharmacotherapy 2024; 6(4): 116-122. doi:10.36011/cpp.2024.6.e15
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al.: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2022; 65(12): 1925-1966. doi:10.1007/s00125-022-05787-2
- American Diabetes Association Professional Practice Committee: 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes – 2025. Diabetes Care 2025; 48(Supplement_1): S181-S206. doi:10.2337/dc25-S009
- Lu X, Xie Q, Pan X, et al.: Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. Signal Transduct Target Ther 2024; 9: 262. doi:10.1038/s41392-024-01951-9
- Khunti K, Zaccardi F, Amod A, et al.: Glycaemic control is still central in the hierarchy of priorities in type 2 diabetes management. Diabetologia 2025; 68(1): 17-28. doi:10.1007/s00125-024-06254-w
- Scheen AJ: Sulphonylureas in the management of type 2 diabetes: To be or not to be? Diabet Epidemiol Manag 2021; 1: 100002. doi:10.1016/j.deman.2021.100002
- Rados DV, Lehman R, Pinto LC, et al.: The association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. PLoS Med 2016; 13(4): e1001992. doi:10.1371/journal.pmed.1001992
- Sahin I, Bakiner O, Demir T, et al.: Current position of gliclazide and sulfonylureas in the contemporary treatment paradigm for type 2 diabetes: a scoping review. Diabetes Ther 2024; 15(8): 1687-1716. doi:10.1007/s13300-024-01612-8

9. Das S, Chappalagavi AS, Kalra S, et al.: The role of gliclazide as a preferred modern sulfonylurea. *Curr Trend Intern Med* 2025; 9: 243. doi:10.29011/2638-003X.100243
10. Sliwinska A, Rogalska A, Szwed M, et al.: Gliclazide may have an antiapoptotic effect related to its antioxidant properties in human normal and cancer cells. *Mol Biol Rep* 2012; 39(5): 5253-5267. doi:10.1007/s11033-011-1323-z
11. Ibrahim M, Munir S, Ahmed S, et al.: Gliclazide in binary and ternary systems improves physicochemical properties, bioactivity, and antioxidant activity. *Oxid Med Cell Longev* 2022; 2022: 2100092. doi:10.1155/2022/2100092
12. Li XT, Yun MZ: The impact of sulfonylureas on diverse ion channels: an alternative explanation for the antidiabetic actions. *Front Cell Dev Biol* 2025; 13: 1528369. doi:10.3389/fcell.2025.1528369
13. Winkler G: A jó, a rossz és a többarcú: avagy fejezetek a szulfonilureakezelés történetéből. *Metabolizmus* 2020; 18(2): 127-132.
14. Winkler G: Az ADVANCE vizsgálat az eltelt 20 év távlatában. *Metabolizmus* 2020; 18(MDT különszám): 19-23.
15. Winkler G: A gliklazid MR helye a 2-es típusú diabetes jelen antidiabetikus kezelésében. *Diabetol Hung* 2022; 30(1): 27-33. doi:10.24121/dh.2022.3
16. Winkler G, Schandl L, Kempler P: Szulfonilureák szerepe antidiabetikum-kombinációkban 2-es típusú diabéteszben – újabb adatok. *Diabetol Hung* 2024; 32(3): 223-230. doi:10.24121/dh.2024.21
17. Winkler M, Stephan D, Bieger S, et al.: Testing the bipartite model of the sulfonylurea receptor binding site: binding of A-, B-, and A+B-site ligands. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 322(2): 701-708. doi:10.1124/jpet.107.123224
18. Ashcroft FM, Gribble FM: ATP-sensitive K⁺ channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia* 1999; 42(8): 903-919. doi:10.1007/s001250051247
19. Stožer A, Paradiž Leitgeb E, Pohorec V, et al.: The role of cAMP in beta cell stimulus – secretion and intercellular coupling. *Cells* 2021; 10(7): 1658. doi:10.3390/cells10071658
20. Satoh J, Takahashi K, Takizawa Y, et al.: Secondary sulfonylurea failure: Comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 70(3): 291-297. doi:10.1016/j.diabres.2005.04.002
21. Singh AK, Singh R: Is gliclazide a sulfonylurea with difference? A review in 2016. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9(6): 839-851. doi:10.1586/17512433.2016.1159512
22. Winkler G: A gliclazid használata a differenciált szulfonilureaalkalmazás tükrében. *Orv Hetil* 2014; 155(14): 541-548. doi:10.1556/OH.2014.29850
23. Sola D, Rossi L, Schianca GPC, et al.: State of the art paper sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch Med Sci* 2015; 4: 840-848. doi:10.5114/aoms.2015.53304
24. Colagiuri S, Matthews D, Leiter LA, et al.: The place of gliclazide MR in the evolving type 2 diabetes landscape: A comparison with other sulfonylureas and newer oral antihyperglycemic agents. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 143: 1-14. doi:10.1016/j.diabres.2018.05.028
25. Khunti K, Almalki M, Chan JCN, et al.: The role of real-world evidence in treatment decision-making, regulatory assessment, and understanding the perspectives of people with type 2 diabetes: examples with gliclazide MR. *Diabetes Ther* 2023; 14(10): 1609-1625. doi:10.1007/s13300-023-01458-6
26. Kimoto K, Suzuki K, Kizaki T, et al.: Gliclazide protects pancreatic β -cells from damage by hydrogen peroxide. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 303(1): 112-119. doi:10.1016/S0006-291X(03)00310-3
27. Del Guerra S, Grupillo M, Masini M, et al.: Gliclazide protects human islet beta-cells from apoptosis induced by intermittent high glucose. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23(3): 234-238. doi:10.1002/dmrr.680
28. Taghizadeh F, Hosseinimehr SJ, Zargari M, et al.: Gliclazide attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity through inhibiting NF- κ B and caspase-3 activity. *IUBMB Life* 2020; 72(9): 2024-2033. doi:10.1002/iub.2342
29. Katakami N, Yamasaki Y, Hayaishi-Okano R, et al.: Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47(11): 1906-1913. doi:10.1007/s00125-004-1547-8
30. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837-853. doi:10.1016/S0140-6736(98)07019-6 – Erratum in: *Lancet* 1999; 354(9178): 602.
31. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al.: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577-1589. doi:10.1056/NEJMoa0806470
32. Adler AI, Coleman RL, Leal J, et al.: Post-trial monitoring of a randomised controlled trial of intensive glycaemic control in type 2 diabetes extended from 10 years to 24 years (UKPDS 91). *Lancet* 2024; 404(10448): 145-155. doi:10.1016/S0140-6736(24)00537-3
33. Gæde P, Vedel P, Larsen N, et al.: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348(5): 383-393. doi:10.1056/NEJMoa021778
34. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al.: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(6): 580-591. doi:10.1056/NEJMoa0706245
35. The GRADE Study Research Group: Glycemia reduction in type 2 diabetes – glycemic outcomes. *New Engl J Med* 2022; 387(12): 1063-1074. doi:10.1056/NEJMoa2200433
36. van Baar MJB, van Ruiten CC, Muskiet MHA, et al.: SGLT2 inhibitors in combination therapy: from mechanisms to clinical considerations in type 2 diabetes management. *Diabetes Care* 2018; 41(8): 1543-1556. doi:10.2337/dcl8-0588
37. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al.: GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004; 34(8): 535-542. doi:10.1111/j.1365-2362.2004.01381.x
38. Leiter LA, Shestakova MV, Satman I: Effectiveness of gliclazide MR 60 mg in the management of type 2 diabetes: analyses from the EASYDia trial. *Diabetol Metab Syndr* 2018; 10: 30. doi:10.1186/s13098-018-0331-8
39. ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560-2572. doi:10.1056/NEJMoa0802987
40. Zaccardi F, Jacquot E, Cortese V, et al.: Comparative effectiveness of gliclazide modified release versus sitagliptin as second-line treatment after metformin monotherapy in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(12): 2417-2426. doi:10.1111/dom.14169
41. Cordiner RLM, Bedair K, Mari A, et al.: Low-dose sulfonylurea plus DPP4 inhibitor lower blood glucose and enhance beta-cell function without hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2024; 109(8): 2106-2115. doi:10.1210/clinem/dgae033
42. Ishii H, Ohkubo Y, Takei M, et al.: Efficacy of combination therapy with sitagliptin and low-dose glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes. *J Clin Med Res* 2014; 6(2): 127-132. doi:10.14740/jocmr1701w
43. Khunti K, Knighton P, Zaccardi F, et al.: Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(5): 293-303. doi:10.1016/S2213-8587(21)00050-4