

Krótki przegląd wybranych doustnych leków przeciwcukrzycowych

Short overview of oral antidiabetic drugs

dr n. med. Grzegorz Liczner^{1,2}, lek. Przemysław Sądel¹, lek. Aleksandra Błażyca¹,
lek. Patrycja Ochapska¹, dr hab. n. med. Michał Wiciński²

¹ Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, 10. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Bydgoszczy

² Katedra Farmakologii i Terapii, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Nr art. GP.202203.02

■ **Słowa kluczowe:** cukrzyca typu 2, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową, doustne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2), glukozuria.

■ **Keywords:** type 2 diabetes, heart failure with reduced ejection fraction, oral antidiabetic drugs, sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, glycosuria.

■ **Abstract:** The recently observed increase in the incidence of type 2 diabetes and the high percentage of deaths due to its complications, including diseases of the cardiovascular system, is a significant public health problem today. Type 2 diabetes and cardiovascular disease are the leading causes of hospitalisation in highly developed countries. Prevention of metabolic and vascular complications of type 2 diabetes is a priority action according to the recommendations of modern diabetology. Until recently, outpatient diabetes treatment focused solely on metformin, acarbose, sulfonylureas or thiazolidinediones. The appearance on the market of new oral hypoglycemic drugs made it possible to avoid insulin therapy or postpone the stage at which insulin becomes necessary for the control of diabetes. Some of these drugs significantly reduce the risk of death from cardiovascular causes as well as the frequency of hospitalization due to heart failure with a reduced ejection fraction in both people diagnosed with type 2 diabetes and without concomitant diabetes. The drug that permanently connected diabetes and cardiology is empagliflozin – a competitive inhibitor of the sodium-glucose co-transporter 2.

Wprowadzenie

Cukrzyca, zgodnie z definicją WHO, jest grupą chorób metabolicznych, których wspólną cechą jest hiperglikemia wynikająca z upośledzonego działania lub wydzielania insuliny [1]. Historia cukrzycy sięga czasów starożytnych, w których opisywano nadmierne wydalanie moczu, prowadzące do wyniszczenia i śmierci. Nazwę *diabetes* jako pierwszy wprowadził grecki lekarz Aretaeus z Kapadocji w I wieku n.e. [2]. Drugi człon nazwy choroby opisał dopiero Thomas Willis w XVII w., który rozpoznawał cukrzycę poprzez badanie smaku moczu pacjentów. Smak moczu osoby dotkniętej cukrzycą określał jako miodowy – stąd nazwa *mellitus* (słodki jak miód) [3]. Indyjscy le-

karze Sushruta i Charaka sklasyfikowali cukrzycę w sposób zbliżony do aktualnego podziału tej choroby – na typ 1 i typ 2 [4]. Żyjący w latach 980–1037 Awicenna opisał zgorzel cukrzycową i podjął próbę jej leczenia za pomocą ziaren łubinu, kozieradki i gruszki [5]. Niestety większość źródeł historycznych dotyczących cukrzycy omawia jej objawy i przebieg, ale nie leczenie.

Cukrzyca była chorobą śmiertelną aż do 1922 r. Dopiero kanadyjski lekarz Frederick Banting podał psią insulinę umierającemu na cukrzycę Leonardowi Thompsonowi, obserwując po pewnym czasie normalizację glikemii we krwi chłopca. W 1923 r. otrzymał za swoje osiągnięcie Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny [6].

■ Historia leczenia przeciwcukrzycowego

Odkrycie insuliny było przełomowym etapem w leczeniu cukrzycy, choć wiązało się z licznymi działaniami niepożądanymi i wymagało stałego udoskonalania. Banting i Best uzyskali insulinę krótko działającą, o czasie aktywności nieprzekraczającym 6 godzin. U pacjentów obserwowano wówczas epizody hiperglikemii między iniekcjami [7].

Aktualnie dysponujemy insulinami pochodzenia ludzkiego lub preparatami uzyskanymi metodami inżynierii genetycznej o różnym składzie i czasie działania. Naśladują one dobowy rytm wydzielania endogennej insuliny, umożliwiając uzyskanie prawidłowych wartości glikemii w okresie międzyiniekcyjnym. Zbilansowany profil glikemii pozwala uniknąć zarówno ostrych, jak i przewlekłych powikłań choroby. Uzyskanie zadowalającej kontroli cukrzycy stało się możliwe stosunkowo niedawno, co wynika ze skuteczniejszego działania insulin oraz pojawiania się na rynku nieinsulinowych leków przeciwcukrzycowych. Należy pamiętać, że insulina jest lekiem z wyboru w farmakoterapii cukrzycy typu 1, gdzie obserwuje się bezwzględny niedobór tego hormonu.

Pojawienie się doustnych leków hipoglikemizujących ułatwiło przede wszystkim leczenie cukrzycy typu 2, w której występuje insulinooporność lub upośledzone wydzielanie insuliny. W farmakoterapii cukrzycy typu 2 wykorzystuje się obecnie zarówno leki stare (pochodne sulfonilomocznika i tiazolidynodionu), jak i nowe (pochodne biguanidu, inhibitory α -glukozydazy, inhibitory dipeptydylopeptydazy 4, inhibitory kointerportera sodowo-glukozowego 2).

■ Pochodne sulfonilomocznika

Pochodne sulfonilomocznika należą do najstarszych doustnych leków przeciwcukrzycowych. Stymulują one wydzielanie insuliny poprzez wiązanie się ze swoistymi receptorami – podjednostką SUR kanału potasowego ATP-zależnego komórek β wysp Langerhansa. Początkowo dostępne były tylko leki I generacji (karbutamid, tolbutamid, chlorpropamid), które zostały wy-

parte przez preparaty nowsze, należące do II generacji (glibenklamid, gliklazyd, glimepiryd, glipizyd).

Leki z grupy pochodnych sulfonilomocznika różnią się między sobą siłą działania, okresem półtrwania oraz liczbą działań niepożądanych. **Glipizyd** jest 100 razy silniejszy niż **tolbutamid**. Natomiast wspólnym działaniem niepożądanym wszystkich leków z tej grupy jest tendencja do wywoływania hipoglikemii [8]. W badaniu *University Group Diabetes Program* przeprowadzonym w latach 70. XX w. wykazano, że stosowanie tolbutamidu w farmakoterapii cukrzycy typu 2 zwiększa śmiertelność zależną od powikłań sercowo-naczyniowych [9]. Okazuje się, że niemal wszystkie pochodne sulfonilomocznika z wyjątkiem gliklazynu zwiększają ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych. Być może wynika to z faktu, że gliklazyd jako jedyny z pochodnych sulfonilomocznika nie blokuje receptorów SUR w kardiomiocytach i jest najbardziej selektywnym inhibitorem ATP-zależnego kanału potasu na powierzchni komórek β trzustki. Cechuje się również najmniejszym potencjałem hipoglikemizującym. Jest zatem najbezpieczniejszym lekiem z tej grupy [10].

■ Pochodne tiazolidynodionu

Pochodne tiazolidynodionu (glitazony) są wybiórczymi agonistami receptorów jądrowych aktywowanych przez proliferatory peroksyosomów (PPAR- γ), które znajdują się głównie w tkance tłuszczowej, mięśniach i wątrobie. Pobudzenie tych receptorów prowadzi do transkrypcji genów odpowiedzialnych za wytwarzanie, transport oraz metabolizm glukozy i kwasów tłuszczowych. Glitazony obniżają zarówno glikemię na czczo, jak i poposiłkową, nie wykazując ryzyka hipoglikemii. Korzystny profil metaboliczny tych leków wynika ze zwiększenia wrażliwości tkanek na insulinę, zmniejszenia insulinooporności w tkance tłuszczowej oraz spadku stężenia wolnych kwasów tłuszczowych i glukozy we krwi.

Przykładowym lekiem z grupy tiazolidynonów jest **pioglitazon**. Głównym wskazaniem do jego stosowania jest nietolerancja metforminy (pochodnej biguanidu), która wydaje się być lekiem bezpieczniejszym. Pioglitazon pełne działanie przeciw cukrzycowe wykazuje dopiero po 4–7 dniach od rozpoczęcia leczenia, mimo że po podaniu doustnym szybko się wchłania, a jego biodostępność sięga nawet 80%.

Lek ten powoduje retencję płynów, co sprzyja występowaniu obrzęków i rozwojowi niewydolności serca [11]. Wyniki randomizowanego badania klinicznego PROactive, dotyczącego zastosowania pioglitazonu w dawce 45 mg/dobę vs. placebo w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych, okazały się niejednoznaczne. Z jednej strony pioglitazon obniża ryzyko zgonu z powodu incydentów sercowo-naczyniowych, w tym zawału serca i udaru mózgu. Zaobserwowano jednak częstsze występowanie raka pęcherza moczowego u pacjentów leczonych pioglitazonem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, co potwierdzono również w badaniach w następnych latach. Przyczyny dopatruje się w obecności receptorów PPAR- γ w komórkach nabłonka układu moczowego, których aktywacja może sprzyjać nowotworzeniu [12].

Innym niekorzystnym działaniem glitazonów jest wzrost ryzyka złamań kości u kobiet, głównie dystalnych części kończyn górnych i dolnych. Odsetek złamań kości w analizie badania PROactive wynosił 5,1% w grupie kobiet przyjmujących pioglitazon i 2,5% w grupie kobiet otrzymujących placebo [13].

■ Pochodne biguanidu

Metformina jest jedyną pochodną biguanidu zarejestrowaną w leczeniu cukrzycy typu 2 w Polsce i na świecie. Wielokierunkowe działanie tego leku sprawia, że coraz częściej analizowany jest wpływ metforminy na rozwój i progresję innych chorób. Od wielu lat pozycja metforminy w farmakologii zaburzeń gospodarki węglowodanowej jest niezmienna. Według

wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2021 r. jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu cukrzycy typu 2. Poprawia wyrównanie metaboliczne cukrzycy bez wywołania hipoglikemii, sprzyja redukcji masy ciała, a przy tym cechuje się wysokim profilem bezpieczeństwa. Mechanizm działania metforminy wynika ze zmniejszenia wytwarzania glukozy w wątrobie (hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy), zwiększenia wrażliwości tkanek na insulinę (zwiększenie wychwytu i zużycia glukozy przez tkanki obwodowe), stymulacji syntezy glikogenu w wątrobie i mięśniach oraz hamowania wchłaniania glukozy z przewodu pokarmowego [14].

Lek może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, akarbozą, inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) oraz insulinami. W badaniach *United Kingdom Prospective Diabetes Study* wykazano ponad 30% spadek ryzyka zawału serca u chorych z nadwagą, którzy stosowali metforminę [15]. Lek obniża również ciśnienie tętnicze krwi poprzez aktywację śródbłonkowej syntazy tlenu azotu w ścianie naczyń.

Stosunkowo rzadkim, ale najpoważniejszym działaniem niepożądanym pochodnych biguanidu jest kwasica mleczanowa, która pojawia się wskutek kumulacji leku, zwłaszcza u osób z niewydolnością wątroby lub nerek. Do czynników ryzyka kwasicy mleczanowej zalicza się również długotrwałe głodzenie, nadmierne spożywanie alkoholu oraz stany przebiegające z niedotlenieniem tkanek. Głównym przeciwskazaniem do podawania metforminy jest niewydolność nerek z GFR < 60 ml/min, choć w niektórych warunkach dopuszcza się jej stosowanie przy GFR w granicach 30-60 ml/min. Najczęstsze działania niepożądane metforminy dotyczą przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha i utrata apetytu), które ustępują samoistnie lub po zmianie dawkowania leku na 2–3 dawki podzielone w ciągu doby [16].

■ Inhibitory α -glukozydazy

Akarboza należy do grupy leków hamujących działanie α -glukozydaz – enzymów komórek rąbka szczoteczki jelit odpowiedzialnych za rozkład węglowodanów złożonych do cukrów prostych, m.in. do glukozy. W Polsce jedynym dostępnym preparatem z grupy inhibitorów α -glukozydaz jest akarboza, choć na świecie spotyka się również woglibozę oraz miglitol [17]. Akarboza wykazuje 100 000-krotnie większe powinowactwo do α -glukozydaz niż oligosacharydy powstałe z rozpadu węglowodanów pochodzenia pokarmowego. Hamując rozkład wiązań alfa węglowodanów, zmniejsza wchłanianie glukozy do krwi z przewodu pokarmowego, co w efekcie zmniejsza glikemię poposiłkową, bez ryzyka hipoglikemii. Pacjenci przyjmujący akarbozę osiągają spadek hemoglobiny glikowanej nawet o 0,5–1,0%.

Lek zalecany jest właściwie u większości osób z cukrzycą typu 2, zwłaszcza ze współistniejącą otyłością i chorobami układu sercowo-naczyniowego. Szczególne korzyści z przyjmowania akarbozy odnoszą pacjenci w początkowych etapach cukrzycy typu 2, w których dominują nieprawidłowości w zakresie glikemii poposiłkowej. Dodatkowym wskazaniem do stosowania akarbozy jest stan przedcukrzycowy. W badaniu STOP-NIDDM (*Study To Prevent Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*) w obserwacji 5-letniej pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy, przyjmujących akarbozę, wykazano 25% spadek ryzyka wystąpienia jawnej cukrzycy [18]. Skuteczność akarbozy w zapobieganiu cukrzycy wiąże się jednocześnie z wyraźnym obniżeniem ryzyka sercowo-naczyniowego – spadkiem częstości występowania nadciśnienia tętniczego o 34%, zawału serca o 91% oraz zgonu sercowo-naczyniowego o 45% [19]. Postuluje się również efekt inkretynowy akarbozy, który polega na pobudzeniu komórek L w jelicie czczym do wydzielania glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) przez niewchłonięte w górnym odcinku przewodu pokarmowego węglowodany. Działanie akarbozy na ós

inkretynową skutkuje wzrostem stężenia GLP-1 w surowicy krwi i jego działaniem receptorowym na komórki wysp Langerhansa trzustki – nasila zależne od glukozy wydzielanie insuliny z komórek β trzustki oraz osłabia wydzielanie glukagonu z komórek α .

Umiejętne stosowanie akarbozy pozwala uniknąć działań niepożądanych, do których należą wzdęcia, dolegliwości bólowe jamy brzusznej, nudności oraz biegunka. Aby ich uniknąć, lek należy przyjmować w dawkach rosnących, bezpośrednio przed posiłkiem lub na samym jego początku [20,21].

■ Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2)

Przedstawione powyżej wyniki badań dotyczących skuteczności wybranych doustnych leków przeciwcukrzycowych w obniżaniu ryzyka sercowo-naczyniowego są zadowalające, lecz nie zabezpieczają w pełni pacjenta przed zgonem z powodu udaru mózgu, zawału czy niewydolności serca. Lekiem, który na stałe połączył diabetologię z kardiologią, okazała się **empagliflozyna** – inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2). W przeglądzie systematycznym z metaanalizą 3 badań (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program, DECLARE-TIMI 58) wykazano, że stosowanie inhibitora SGLT-2 u chorych na cukrzycę typu 2 obciążonych zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym zmniejsza ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Flozyny są lekami przeciwcukrzycowymi, których mechanizm działania ukierunkowany jest na nerkową utratę glukozy (glukozurię). Inhibitory SGLT-2 blokują działanie białka transportującego zwrotnie glukozę i sód w kanalikach nerkowych z moczu pierwotnego do krwi. W rezultacie dochodzi do utraty z moczem nawet do 80 g glukozy na dobę i zwiększenia wydalania sodu. U osób przyjmujących leki z tej grupy następuje redukcja masy ciała, obniżenie ciśnienia

tętniczego oraz poprawa parametrów hemodynamicznych mięśnia sercowego. Ponadto nie obserwuje się hipoglikemii.

Głównym objawem niepożądanym, odnotowywanym u nie więcej niż 5% mężczyzn i 10% kobiet, jest grzybicze (drożdżakowe) zakażenie narządów płciowych. Stąd głównym zaleceniem niefarmakologicznym dla pacjentów przyjmujących floczynę jest dbałość o higienę intymną oraz odpowiednie nawodnienie [22,23].

Podsumowanie

Farmakoterapia cukrzycy typu 2 doustnymi lekami hipoglikemizującymi nigdy nie była tak szeroka i skuteczna jak obecnie. Pozwala zindywidualizować leczenie u większości pacjentów, uzyskać kontrolę nad chorobą oraz zapobiec jej powikłaniom. Stosowanie starych doustnych leków przeciwcukrzycowych w znacznej mierze ograniczone było ich działaniami niepożądanymi. Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2) prezentują najmniej skutków ubocznych oraz cechują się najszerszym profilem bezpieczeństwa. Niemniej jednak sposób terapii przeciwcukrzycowej ściśle określają ukazujące się regularnie wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz Food and Drug Administration (FDA), których znajomość jest niezbędna do prawidłowego leczenia zarówno cukrzycy typu 1, jak i typu 2 oraz chorób współistniejących. © P

Autor korespondujący:
dr n. med. Grzegorz Liczner
licznergrzegorz@gmail.com
Nadesłano: 31-05-2022

Piśmiennictwo:

- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:81-90.
- Aretaeus the Cappadocian. Eugene J. Leopold, M.D. *Ann Med Hist*. 1930;2(4): 424-435.
- MacCracken J, Hoel D. From ants to analogues: Puzzles and promises in diabetes management. *Postgrad Med*. 1997;101:138-140,143-145,149-150.
- Frank LL. Diabetes mellitus in the texts of old Hindu medicine (Charaka, Susruta, Vagbhata) *Am J Gastroenterol*. 1957;27:76-95.
- Dobson M. Experiments and observations on the urine in diabetes. *Med Obs Inq*. 1776; 5: 298-316.
- Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. *CMAJ*. 1922; 12: 141-146.
- Insulin: A 100-Year-Old Discovery With a Fascinating History. William Rostène, Pierre De Meyts; *Endocr Rev*. 2021;28; 42(5): 503-527.
- Znaczenie pochodnych sulfonilomocznika w terapii cukrzycy typu 2. Czy wszystkie leki z tej grupy w jednakowym stopniu wpływają na ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych oraz ryzyko sercowo-naczyniowe? Władysław Grzeszczak. *Diabetologia Praktyczna* 2011, tom 12, 3: 79-89.
- Meinert C.L., Knatterud G.L., Prout T.E., Klimt C.R. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes* 1970; 19 (supl.): 789-830.
- Klepzig H., Kober G., Matter C. i wsp. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning: a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide and glibenclamide. *Eur. Heart J*. 1999; 20: 439-446.
- Pioglitazon w terapii cukrzycy typu 2. Katarzyna Nabrdalik, Edyta Cichocka, Joanna Żywiec, Artur Chodkowski, Janusz Gumprecht. *Diabetologia Kliniczna* 2014, tom 3, 4, 176-180.
- Suzuki S., Arnold L.L., Pennington K.L. i wsp. Effects of pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, on the urine and urothelium of the rat. *Toxicol. Sci*. 2010; 113: 349-357.
- Erdmann E., Dormandy J.A., Charbonnel B., Massi-Benedetti M., Moules I.K., Skene A.M. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007; 49: 1772-1780.
- Sieradzki J. *Cukrzyca*. Via Medica, Gdańsk 2006.
- 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: 837-853.
- Metformina — nowe wskazania refundacyjne. Krzysztof Strojek, Marta Wróbel, Aleksandra Szymborska-Kajane, Dominika Rokicka. *Diabetologia Kliniczna* 2013, tom 2, 4, 120-124.
- Sieradzki J. Leki blokujące alfa-glukozydazę. W: Grzeszczak W. (red.) *Farmakoterapia w cukrzycy*. Via Medica, Gdańsk 2010; 92-104.
- Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R. i wsp. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2072-2077.
- Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R. i wsp. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. *JAMA* 2003; 290: 486-494.
- Goke B., Herrmann C., Goke R. i wsp. Intestinal effects of alpha-glucosidase inhibitors: absorption of nutrients and enterohormonal changes. *Eur. J. Clin. Invest*. 1994; 24 (supl. 3): 25-30.
- Seifarth C., Bergmann J., Holst J.J. i wsp. Prolonged and enhanced secretion of glucagon-like peptide (7-36 amide) after oral inhibition of glucose absorption (acarbose) in type 2 diabetic patients. *Diabetic Med*. 1998; 15: 485-491.
- Inhibitory kotransportera glukozowo--sodowego 2 (SGLT2): nowa grupa doustnych leków przeciwcukrzycowych. Błażej Przybylski, Piotr Karbowski, Jacek Rzeszotarski, Lech Walasek. *Diabetologia Kliniczna* 2013, tom 2, 5, 191-197.
- Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. Bernard Zinman, Christoph Wanner, John M Lachin, David Fitchett, Erich Bluhmki, Stefan Hantel, Michaela Mattheus, Theresa Devins, Odd Erik Johansen, Hans J Woerle, Uli C Broedl, Silvio E Inzucchi, EMPA-REG OUTCOME Investigators. *N Engl J Med* 2015; 26; 373(22): 2117-2128.