

## PERORÁLNE ANTIDIABETIKUM GLIPIZID – NOVŠIE POZNATKY

Dana PULLMANNOVÁ

(Z diabetologickej ambulancie I. internej kliniky Martinskej fakultnej nemocnice v Martine, vedúci prof. MUDr. M. Mokáň, DrSc.)

*Glipizid je účinné, bezpečné a dobre znášané sulfonylureové anti-diabetikum II. generácie. Nálezy z poslednej doby poukazujú aj na jeho ďalšie priaznivé efekty pri vaskulárnej ochrane – vplyv na endotelialnú dysfunkciu, agregáciu trombocytov a fibrinolýzu – ako aj jeho imunomodulačné pôsobenie, ktoré sa využíva v kombinovanej liečbe s inzulínom. Jeho indikácia je hlavne u starších, obéznych diabetikov II. typu. Pre jeho rýchly farmakologický účinok je výskyt obávaných hypoglykémii zriedkavý. Podanie glipizidu v minimálnej dávke 2,5 mg u pacientov s rizikom vzniku diabetes mellitus II. typu významne predlžuje normoglykemické obdobie. Veľmi sľubná je jeho kombinovaná liečba s inzulínom: a) jednak pri indukcii remisie a jej dlžky u čerstvo diagnostikovaného diabetu, b) pri diabetes mellitus II. typu – večerná aplikácia inzulínu a denná liečba glipizidom vedie k veľmi dobrým metabolickým a klinickým efektom predčiacim efekt intenzifikovanej inzulínovej liečby. Novovynutý systém aplikácie s predĺženým vylučovaním – (GITS) umožňuje jeho jednorazovú aplikáciu. V ojedinelých štúdiách bol opísaný HDL-C znižujúci účinok pri priaznivom ovplyvnení iných lipidov, ako aj častejšie sekundárne zlyhanie ako u glibenclamidu a gliklacidu.*

*Kľúčové slová: glipizid – sulfonylureové anti-diabetikum – hypoglykémia – sekundárne zlyhanie – vaskulárna ochrana – imunomodulačný efekt – kombinovaná liečba s inzulínom.*

**Glipizid** (glydiazínamid) je derivát sulfonylmočoviny (SU) II. generácie. V terapii sa používa pod názvami Míniab, Míndiab, Glucotrol, Glibenese. Hoci v klinickom použití je vyše dvoch desaťročí, v posledných rokoch sa preparátu začína znovu venovať väčšia pozornosť, pre niektoré vlastnosti, ktorými sa líši od ostatných perorálnych anti-diabetík.

**Vplyv glipizidu na homeostázu glukózy a inzulínu** sa odohráva v troch úrovniach: a) stimuluje pankreatické  $\beta$ -bunky k sekrécii inzulínu vo včasnej fáze, b) znižuje úroveň jeho metabolického klírensu (1), c) v neskorej extrapancreatickej fáze zlepšuje citlivosť tkanív na inzulín. Tento efekt sa však pravdepodobne neuskutočňuje zábranou transglutaminázou sprostredkovanej endocytózy inzulínových receptorov, ako sa predpokladalo, ale skôr sa uplatní, podobne ako u iných SU anti-diabetík, zlepšenie účinku inzulínu na aktivitu glykogénsynteázy (2). Ďalšie účinky sú v inhibícii agregácie trombocytov a v aktivácii fibrinolýzy zvýšením obratu endotelových buniek. Najnovšie sa zdôrazňuje zásah do imunitných procesov. Priaznivé účinky sa uplatnia v patogenetickom okruhu možného vývoja diabetických komplikácií.

**Glipizid inhibuje agregáciu trombocytov** metabolickou kontrolou syntézy tromboxanu, stanoveného ako koncentrácie močového metabolitu 11-dehydro-TXB<sub>2</sub>–(zníženie). Znižuje aj koncentrácie plazmatického plazminogénového aktívatora inhibítora (PAI-1) (3). Tieto účinky sa prejavujú v priaznivom pôsobení na fibrinolytickú aktivitu. V prípade výbornej kontroly diabetu sa znižuje hrúbka bazálnej membrány kapilár svaly. V konečnom dôsledku sa tak brzdi progresia diabetického mikro- a makrovaskulárneho ochorenia. Takýto účinok sa dá dokázať už po niekoľkotýždňovom užívaní (2 – 6 týždňov) približne u 2/3 pacientov. V prípade neúspechu kontroly diabetu, priaznivý vplyv na parametre trombogénezy sa nepozoroval.

Opakované krátke obdobia ischémie myokardu, zvyšujú rôznymi mechanizmami jeho toleranciu na ďalšie dlhšie trvajúce ischémie – prekonkondicionovanie. Ischemické prekonkondicionovanie je sprostredkované kálium-senzitívnym ATP kanálom (KATP). Diabetes znižuje, až ruší túto ochranu (3a). Deriváty SU sú inhibítory KATP (4). Ovplyvnenie prekonkondicionovania sa testovalo zatiaľ len u glipizidu, prípadne v jeho kombinácii s inzulínom (4). Zistilo sa však, že na endotele závislá vazodilatácia vyvolaná acetylcholínom nesúvisí na K-ATP kanáli a glipizid tu nemá účinok, a preto asi ani nemôže mať úlohu v membránovej hyperpolarizácii (5). Glipizid indukuje koncentračno-dependentným spôsobom obrat endotelialných buniek vo veľkých ciechach bez vplyvu na mikrovaskulárne endotelialne bunky (6). Tieto nálezy majú význam pri vývoji endotelialnej dysfunkcie u diabetikov.

Pôsobenie glipizidu ako **imunopresívnej látky** sa dokázalo v experimente blokovaním účinku fytohemaglutinínu, konkanavalínu A a tzv. pokweed mitogénu na mitogénnu stimuláciu mononukleárov. Ďalší dôkaz sa získal zistením, že glipizid potláča pôsobenie potkaních makrofágov izolovaných zo sleziny, na deštrukciu ostrovčekov inbredných diabetických potkanov, pričom sa zistila čiastočná obnova buniek Langerhansových ostrovčekov (7, 8), predtým postihnutých inzulitídou (predpokladá sa zásah do apoptotickej cesty).

Pri **perorálnom podávaní** sa glipizid takmer úplne absorbuje a maximálna koncentrácia v krvi sa dosahuje za 90 – 120 minút. Pri dlhodobom podávaní jeho absorpčný profil sa nemení, čo však kontrastuje s potrebou mierneho zvýšenia dávky po niekoľkých mesiacoch. Nemenia sa i farmakokinetické parametre, distribučné objemy, centrálny i periférny kompartmenty i distribučné klírensy, ako aj **eliminačný polčas**, ktorý je  $9,67 \pm 5,6$  hodín. Plocha pod krivkou S-glukózačas (0 – 4 hodiny) ( $AU_{0-4}$ ) sa však po trojmesačnom podávaní významne znížila ( $49,8 \pm 15,6$  v.  $37,8 \pm 9,8$  mmol/l/h). V tomto období paralelné krivky pre inzulín a C-peptid významne stúpili (9, 10). Vplyv obezity na sledované charakteristiky je minimálny. Glipizid sa viaže veľmi intenzívne na plazmatické bielkoviny, a preto je aj prakticky zle dialyzovateľný.

Klinický význam má i skutočnosť, že **metabolity glipizidu**, ktoré vznikajú v pečeni, sú neúčinné, pričom len približne 1/10 podanej dávky sa vylúči v nezmenenej forme. Ide o významný rozdiel v porovnaní s inými SU derivátmi ako sú tolazamid, acetoexamid, chlorpropamid, glibenklamid (glyburid), ktoré môžu preto zapríčiniť častejšie významnú hypoglykémii. Uvedený fakt je dôležitý aj u novej akumulácie týchto aktívnych látok v prípade obličkovej insuficencie (11). Pri danom eliminačnom polčase účinok podanej dávky trvá až 24 hodín, čo umožňuje vhodnú úpravu dávkovania. Pre zefektívnenie uvoľňovania a dávkovania glipizidu bol vyvinutý tzv. **glipizid gastrointestinálny terapeutický systém** (GITS). Účinnosť, bezpečnosť a charakteristiky: dávka – odpoveď tohto riadeného uvoľňovania (extended release) glipizidu bola dokázaná viacerými prácami (12, 13).

Spôsob aplikácie glipizidu spočíva buď v **izolovanej monoterapii**, alebo v **kombinácii s inzulínovou liečbou**, alebo s inými SU derivátmi (14, 15). Boli opísané i kombinované liečebné schémy s metformínom (16). Glipizid a najmä GITS je účinný u diabetikov II. typu v strednom veku a u starších s glykémiami nalačno vyššími ako 11,0 mmol/l, dokonca i s ľahko zníženými renálnymi funkciami a signifikantnou obezitou. Najvhodnejší je u obeznych diabetikov starších 65 rokov. Úspešná liečba sa nespája s prírastkom na telesnej hmotnosti, častejším výskytom hypoglykémii, hyperinzulinizmom alebo celkovým nepriaznivým vplyvom na lipoproteíny, tak ako je to možné pozorovať u niektorých derivátov SU. Dobré efekty sa dosahujú v kombináčnej terapii u diabetikov, ktorí nie sú liečení vyššími dávkami inzulínu ako 40 jednotiek za deň. Literárne údaje naznačujú, že kombinovaná liečba glipizid-inzulín vyvolá omnoho účinnejšiu indukciu a trvanlivejšiu remisiu u čerstvo diagnostikovaného diabetu, ako intenzifikovaná inzulínová liečba ( $10,3 \pm 4,4$  v.  $8,7 \pm 2,6$  mesiacov) (17). Intenzita počiatkovej metabolickej kontroly sa zdá byť dôležitým prediktorom indukcie remisie, pričom sekrecia endogénneho inzulínu nie je viazaná plne na indukciu remisie. Toto zistenie svedčí jednak pre zmenu inzulínovej senzitivity vplyvom glipizidu a tiež pre jeho imunomodulačné pôsobenie (17).

**Dávkovanie glipizidu**, tak ako aj iných SU derivátov, predpokladá striktné dodržiavanie predpísaného dietickeho a pohybového režimu (cvičenia, fyzická aktivita, znižovanie telesnej hmotnosti, účasť na edukácii a pod.). Samotná medikamentózna liečba je prísne individuálna, pričom sa začína malými dávkami (2,5 mg pol hodiny pred jedlom), postupne sa dávkovanie zvyšuje v týždenných intervaloch o 1/2 tabletky, až do dosiahnutia optimálnej kompenzácie diabetu. Priemerná denná dávka sa pohybuje medzi 20 – 30 mg, čím sa líši od ostatných antidiabetík. Celková dávka sa zvyčajne rozdelí do dvoch dávok.

Maximálna jednorazová dávka je 15 mg, maximálna denná dávka 30 mg. Pri prechode z jedného antidiabetika na glipizid dávkuje sa glipizid podľa ekvivalentnej dávky iného derivátu tak, že 2 mg glipizidu odpovedá 5 mg glibenklamidu (glyburidu), 30 mg glikvidónu, 80 mg gliklazidu, 250 mg chlórpropamidu a 100 mg tolbutamidu (18, 19). Na rozdiel napr. od glibenklamidu monoterapia glipizidom zväčša vyžaduje opakované podanie cez deň (20), túto nevýhodu odstraňuje spomenutý GITS; pri kombinovanej liečbe s inzulínom vystačíme zväčša s jednou dávkou.

Pri **kombinovanej liečbe s bigvanidmi** sa ako prvý nastaví glipizid a dávka bigvanidu sa postupne zvyšuje, až do dosiahnutia kompenzácie. Pri nastavení pacienta na **kombinovanú liečbu inzulínom**, sa počas niekoľkých dní dávka inzulínu postupne znižuje a denná dávka glipizidu sa postupne zvyšuje. Prevedenie diabetika z inzulínu na glipizid z rôznych dôvodov je možné len v prípadoch, kým má pacient reálne nízke dávkovanie inzulínu, t. j. menej ako 40 jednotiek za deň (schéma 1). Pri dávke inzulínu 20 – 40 jednotiek, možno dennú dávku inzulínu znížiť na polovicu a súčasne začať liečbu glipizidom, tak ako v prípade monoterapie. Pri dávke inzulínu menšej ako 20 jednotiek za deň možno inzulín vysadiť úplne a začať klasickým spôsobom liečbu.

Monoterapiu glipizidom treba prerušiť pri počínajúcej renálnej insuficiencii, i keď literárne údaje ešte dovoľujú kombinovanú liečbu glipizid-inzulín na začiatku zlyhávania (20). Dialyzovaní pacienti nesmú byť na terapii glipizidom. Všetky

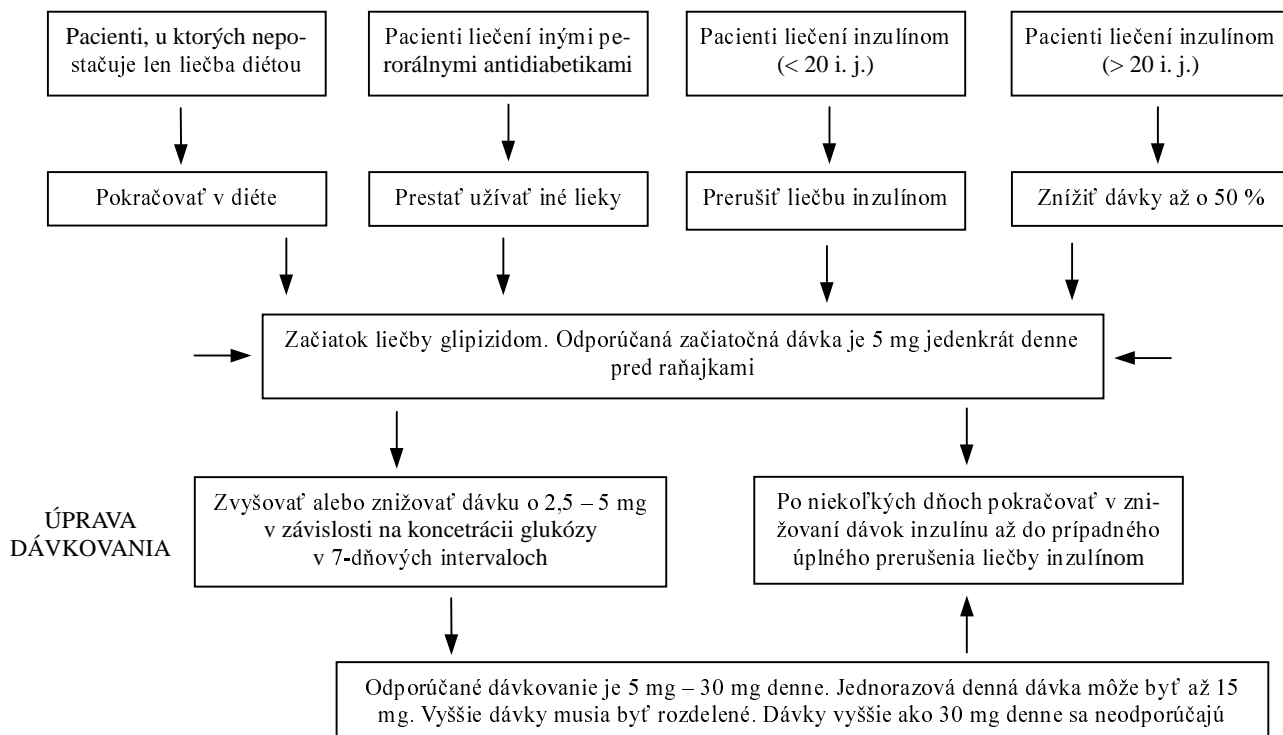
zmeny v kombinovanej liečbe, najmä na jej začiatku, si pre riziko hypoglykémii vyžadujú intenzívne (samo) monitorovanie glykémii (3 – 5-krát denne).

Zvlášť sľubnou sa zdá byť kombinovaná terapia spočívajúca v nízkom dávkovaní inzulínu neskoro večer (bedtime) (do 20 j.) a ranej dávky glipizidu (21a). Takáto liečba znižuje už po krátkej dobe priemerné hladiny glukózy z  $13,6 \pm 0,8$  na  $8,0 \pm 0,6$  mmol/l a priemerná koncentrácia HbA<sub>1c</sub> sa zníži z  $8,9 \pm 0,7$  na  $7,6 \pm 0,3$  %. Ďalšie zvyšovanie dávkovania inzulínu až do 40 jednotiek redukuje pri nezmenenom dávkovaní glipizidu HbA<sub>1c</sub> na 7,1 % (21, 22). I keď tento efekt nie je úplne špecifický pre glipizid, je práve u tohoto antidiabetika najlepšie vyjadrený.

Pri súčasnej liečbe inými liečivami, pri aplikácii glipizidu je potrebné sledovať metabolický profil diabetika i efekt pridruženej liečby, pretože glipizid predlžuje efekt sedatív a hypnotík, a naopak tieto látky môžu prehliť jeho efekt. Tento mechanizmus sa uplatňuje pri všetkých látkach, ktoré sa môžu súčasne viazať na plazmatické bielkoviny, ako sú salicylany, pyrazolidínové deriváty, hypourikemiká, antikoagulantia, väčšina antibiotík, trimetoprim-sulfametoxazol (ťažké hypoglykémie!) fibráty, H<sub>2</sub>-antagonisty ako cimetidín a ranitidín (23), cyklofosfamid, ale aj  $\beta$ -blokátory, ktoré môžu tiež ďalej maskovať príznaky akútnej hypoglykémie. Glipizid interferuje i pri stanovení acetylátorového fenotypu (24). Bikarbonát a hydroxid horečnatý urýchľujú absorpciu, cholestyramín a iné vymieňače iónov ju redukujú. Jeho účinok ovplyvňujú negatívne kortizonoidy, diuretiká, tyreoidálne hormóny a estrogény, antiepileptiká, deriváty kyseliny nikotínovej, antagonisty kalciového kanálu. Ako všetky deriváty SU, aj glipizid analyticky alebo biologicky interferuje so stanovením AST, ALP, ALT, hydroxyprolínu, porfyrínov, ktorých hodnoty zvyšuje, a so stanovením hemoglobínu, hydroxycholekaliferolu, FT3, FT4, počtu leukocytov a trombocytov, ktorých hodnoty znižuje (25). Pre stanovenie glipizidu a jeho metabolitov v moči sa využíva micelárna elektrokinetická chromatografia, pre stanovenie v sére existujú rôzne metodiky založené na HPLC (26) a spolu s tenkovrstvovou chromatografiou sa využívajú hlavne pri intoxikáciách, ktoré môžu mať často fatálne dôsledky. Výskyt suicidálnych alebo náhodných intoxikácií derivátmi SU je relatívne veľmi častý a v SR sú frekvenčne na 8. až 10. mieste (27).

Spomalená včasná inzulínová odpoveď na glukózu alebo jedlo, vždy sprevádza chronické hyperglykémie a zvyčajne sa ju nedarí normalizovať nefarmakologickou liečbou. Tento jav odôvodňuje použitie inzulín-uvolňujúcich liečiv s rýchlym nástupom účinku. K takýmto patrí práve glipizid. Novšie non-SU látky, napr. repaglinidy a A-4166, majú dokonca ešte rýchlejší a krátkotrvalejší efekt, ktorý je však spojený s ešte vyšším rizikom pretrvávajúcej a nebezpečnej hypoglykémie. Kontinuálne vystavenie organizmu účinku SU derivátov môže vyvolať down-reguláciu citlivosti beta-buniek pankreasu (28). Glipizid-GITS nezvyšuje hypoglykemický efekt lačnenia, prípadne lačnenia a mierneho cvičenia u diabetikov II. typu. Tento fenomén je významný tým, že umožňuje pacientom dodržiavať zdravý životný štýl a režimovú liečbu diabetu i pri vyššej telesnej námahe. Rozdiely v koncentráciách glukózy, resp. inzulínu a C-peptidu v takejto indikácii testovali *Riddle a spolprac.* (29). Tak ako sa zlepšil inzulínová senzitivita po glipizide, mierne klesá u obeznych diabetikov typu II. i TK, pričom nie je rozdiel v metabolickom efekte medzi aplikáciou inzulínu a glipizidu (30). Je relatívne málo správ o

Schéma 1. Schéma dávkovania Glipizidu



vplyve glipizidu na metabolizmus lipoproteínov a oxidatívny radikálový stres. Bol opísaný síce HDL-C znižujúci efekt pri dlhotrvajúcej liečbe, ale aj priaznivé efekty na koncentrácie celkového cholesterolu, VLDL- a LDL-frakcie cholesterolu, triacylglycerolov, voľných mastných kyselín (30, 31, 32). Glipizid patrí k liečivám, ktoré sú kontraindikované u porfýrie (koproporfyrín-like syndróm).

Okrem základných farmakokinetických charakteristík a vplyvu SU na možný vývoj špecifických komplikácií, aterogénzu, a endoteliálnu dysfunkciu, z pohľadu kliniky sú dôležité 4 aspekty liečby: a) či vzniká pri dlhotrvajúcej liečbe potreba zvyšovania dávky, b) aká je frekvencia sekundárneho zlyhania, c) aká je frekvencia hypoglykémii a ako sú vyjadrené, d) ekonomický aspekt.

Pri liečbe derivátmi sulfonylmočoviny je **významné riziko vzniku hypoglykémii**. V multicentrickej štúdií takmer 35 tisíc človekorokov pri takejto liečbe bolo ročné riziko jej vzniku 1,8 %. Jednotlivé SU deriváty, vrátane glipizidu, s výnimkou glibenklamidu mali približne rovnaké riziko vzniku tejto príhody. Potvrdil sa už známy fakt, že najväčšie riziko jej vzniku je pri liečbe glibenklamidom. Vznik hypoglykémie súvisí s dĺžkou liečby, súčasnou aplikáciou inzulínu, podaním SU-modulujúcich liečiv, alebo so súčasným používaním  $\beta$ -blokátorov (33). Výskyt hypoglykémii bol častejší aj u starších pacientov ( $75 \pm 6,9$  roku), s častejším renálnym poškodením a užívajúcim hypnotiká, resp. sedatíva benzodiazepínového typu (34). Incidencia hypoglykemických reakcií je dôležitým ukazovateľom bezpečnosti liečby, najmä u starších diabetikov, ktorí majú ako nižšiu schopnosť rozpoznávať varovné príznaky hypoglykémie, tak majú aj narušenú kontrareguláciu, čím hypoglykemické stavy môžu dostať veľký klinický význam. Najčastejšie sa vyskytujú v 1. mesiaci po nastavení liečby, s denným maximom medzi 13. a 17. hodinou dňa (33, 34).

**Prevenia a znižovanie pretrvávajúcej hyperglykémie** oddiaľujú nástup závažných komplikácií. Jednou z potenciál-

nych stratégií je preto aj oddialenie nástupu hyperglykémii u osôb s vysokým rizikom vzniku diabetu typu II. chronickou a včasnou aplikáciou SU. Už nízke dávkovanie (2,5 mg) glipizidu viedlo k signifikantnému predĺženiu takmer normoglykemického obdobia (35). Dôležitým prognostickým indikátorom vzniku hypoglykémie je výraznejšia obezita. Farmakodynamika glipizidu spolu s chovaním sa inzulínu a C-peptidu v sustakalovom tolerančnom teste ukázali, že obezita nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetické vlastnosti glipizidu. Avšak koncentrácia glukózy bola vyššia a poklesy nižšie po jednorazovej aplikácii v porovnaní s neobéznymi jedincami. Obézne osoby mali o niečo vyšší inzulín nalačno ( $114$  v.  $68 \pm 52$  pmol/l) a C-peptid  $0,83$  v.  $0,63 \pm 0,2$  pmol/l (36). Liečba derivátmi II. generácie SU u pacientov s diabetes mellitus II. typu, ak vzniklo sekundárne zlyhanie, pri liečbe derivátmi I. generácie, sa ukazuje byť neúčinnou. Tento efekt sa dokázal aj u glipizidu a glibenklamidu i pri maximálnom dennom dávkovaní (37). Na rozdiel od väčšiny iných SU derivátov II. generácie, kombinovaná liečba glipizid s inzulínom býva efektívna aspoň na prechodné obdobie (21, 38).

**Incidenca sekundárneho zlyhania** liečby je rozdielna u jednotlivých SU derivátov, a to aj u tých diabetikov, ktorí na liečbu spočiatku reagovali veľmi dobre. Rôzne liečivá na báze SU môžu mať rozdielne účinky na charakter sekrécie inzulínu beta-bunkami. Kým glibenklamid je účinnejší pri ovplyvňovaní bazálnej koncentrácie inzulínu, glipizid stimuluje hlavne postprandiálnu sekréciu. Tieto rozdiely bývajú dôležité pri dlhodobej liečbe. Rozdiely medzi jednotlivými derivátmi SU radu sú jednak v charaktere väzby na proteíny, metabolizme, polčase eliminácie a pod. Tieto faktory čiastočne vplyvajú na nežiaduce účinky, výskyt možných interferencií, ale z hľadiska sekundárneho zlyhania sú pravdepodobne podružné. Incidencia sekundárneho zlyhania u rôznych SU derivátov sa líši; u gliklazidu (7 %), u glibenklamidu (17,9 %) a u glipizidu (25,6 %) (11, 31). V skupine chorých, u ktorých liečba zlyhá-

va častejšie a tými, ktorí trvalo dobre odpovedali na liečbu sa pozorovali signifikantné rozdiely len v BMI, pričom neboli rozdiely medzi jednotlivými SU antidiabetikami. Táto porovnávací štúdia, ktorá sa inak firemne využíva, je však nedostatočná v tom, že súbor pacientov nebol dostatočne homogénny a pacienti nemali vyšetrované ani imunologické parametre (napr. protilátky proti bunkám Langerhansových ostrovčekov – ICA) a neboli HLA typizovaní. Nedávno publikované štúdie totiž ukazujú, že prakticky využiteľným prognostickým indikátorom sekundárneho zlyhania môže byť iniciálny BMI spolu s koncentráciou a reaktivitou inzulínu na podanie glukózy. V prípade dostupnosti môžu to byť ďalej dynamika hladín C-peptidu (po stimulácii glukagónom), inzulínu a leptínu, resp. i amylínu na podanie glukózy ako aj stanovenie ICA (resp. GAD). Prakticky je však v súčasnosti HLA-typizácia v rutinej indikácii ťažšie dostupná. Stanovenie amylínu, i keď teoreticky odôvodnené zatiaľ zlyháva na nedostatočných výkonových charakteristikách metodiky. Zdá sa ale, že sekundárne zlyhanie má vzťah skôr k charakteru pacientov a typu ochorenia, než k typu liečiva. Vysvetľuje sa to aj imunogenetickými faktormi, pretože u častí pacientov sa zistili nielen cirkulujúce protilátky (ICA), ale i prítomnosť HLA fenotypu DR3 alebo DR3/DR4. Tieto nálezy by mohli svedčiť pre neskorý začiatok diabetu I. typu, tzv. typ 1A a resp. možnú spornú klasifikáciu diabetu u týchto pacientov.

**Problém prevencie**, resp. oddialenia makrovaskulárnych, mikrovaskulárnych a iných komplikácií stále pretrváva. Hoci výborná metabolická kontrola sa pokladá za podstatnú pri oddialení komplikácií, najmä pri dlhodobej liečbe, starostlivá kontrola glykémii nie je vždy dostatočná i napriek existencii viacerých SU AD-II. skupiny. Za dôležitú súčasť ich priaznivého efektu sa pokladá i vplyv na váhovu redukciu, štruktúru a metabolizmus lipoproteínov, glykooxidatívny radikálový stres, prejavy endotelálnej i trombocytárnej hyperreaktivity (spolu označované ako vaskulárna ochrana), ktoré sú dôležitou súčasťou patogenetického okruhu vzniku komplikácií. Výsledky doterajších štúdií svedčia pre to, že metabolické a hemobiologické vlastnosti opísané u glipizidu a gliklazidu, ale v menšej miere aj u iných antidiabetík, sú síce vo vzájomnej väzbe, ale nemusia prebiehať úplne paralelne (38). Rozdiely v účinku a vlastnostiach môžu byť zaujímavé i z teoretického pohľadu.

**Literatúra:** 1. Barzilai, N., Groop, P. H., Groop, L., DeFronzo, R. A.: A novel mechanism of glipizide sulfonylurea action: decreased metabolic clearance rate of insulin. *Acta Diabetol*, 32, 1995, č. 4, s. 273–278. 2. Redding, G. S., Record, D. M., Raess, B. V.: Calcium stressed erythrocyte membrane structure and function for assessing glipizide effects on transglutaminase activation. *Proc Soc Exp Biol Med*, 196, 1991, č. 1, s. 76–82. 3. Davi, G., Belvedere, M., Vigneri, S., Catalano, L., Giammarresi, C., Roccaforte, S., Consoli, A., Mezzetti, A.: Influence of metabolic control on thromboxane biosynthesis and plasma plasminogen activator inhibitor type-1 in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Thromb Haemost*, 76, 1996, č. 1, s. 34–37. 3a. Tosaki, A., Pali, T., Droy-Lefaix, M.: Effects of Ginko biloba extract and preconditioning on the rat diabetic myocardium. *Diabetologia*, 39, 1996, č. 11, s. 1255–1262. 4. Cleveland, J. C. Jr., Meldrum, D. R., Cain, B. S., Banerjee, A., Harken, A. H.: Oral sulfonylurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. Two paradoxes revisited. *Circulation*, 96, 1997, č. 1, s. 29–32. 5. McAuley, D., McGurk, C., Nugent, A. G., Hanratty, C., Maguire, S., Johnston, G. D.: Forearm endothelium-dependent vascular responses and the potassium-ATP channel. *Br J Clin Pharmacol*, 44, 1997, č. 3, s. 292–294. 6. Petty, R. G., Pearson, J. D.: The influence of hypoglycaemic agents on the growth and metabolism of human endothelial cells. *Diabet Med*, 9, 1992, č. 1, s. 30–37. 7. Nagy, M. V., Chan, E. K., Charles, M. A.: Glipizide-induced immunomodulation: inhibition of human mononuclear cell stimulation and macrophage-mediated islet cell killing in the BB rat. *Meta-*

*bolism*, 41, 1992, č. 4, s. 420–425. 8. Björk, E., Knmpe, O., Graw, U. J., Hallberg, A., Nordheim, I., Karlsson, F. A.: Modulation of beta-cell activity and its influence on islet cell antibody (ICA) and islet cell surface antibody (IC-SA) reactivity. *Autoimmunity*, 16, 1993, č. 3, s. 181–188. 9. Kradjan, W. A., Takeuchi, K. Y., Opeheim, K. E., Wood, F. C. Jr.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glipizide after once-daily and divided doses. *Pharmacotherapy*, 15, 1995, č. 4, s. 465–471. 10. Jaber, L. A., Ducharme, M. P., Edwards, D. J., Slaughter, R. L., Grunberger, G.: The influence of multiple dosing and age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glipizide in patients with type II diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*, 16, 1996, č. 5, s. 760–768. 11. Harrower, A. D.: Pharmacokinetics of oral antihyperglycaemic agents in patients with renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet*, 31, 1996, č. 2, s. 111–119. 12. Simonson, D. C., Kourides, I. A., Feinglos, M., Shamoon, H., Fischette, C. T.: Efficacy, safety and dose-response characteristics of glipizide gastrointestinal therapeutic system on glycemic control and insulin secretion in NIDDM. Results of two multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials. The Glipizide Gastrointestinal Therapeutic System Study Group. *Diabetes Care*, 20, 1997, č. 4, s. 597–606. 13. Mooradian, A. D., Albert, S. G., Bernabum, M., Plummer, S.: The effect of glipizide gastrointestinal therapeutic system on islet cell hormonal responses to a test meal in NIDDM. *Diabetes Care*, 19, 1996, č. 8, s. 883–884. 14. Brodows, R. G.: Benefits and risks with glyburide and glipizide in elderly NIDDM patients. *Diabetes Care*, 15, 1992, č. 1, s. 75–80. 15. Malecki, M.: The role of glipizide in the treatment of non-insulin-dependent diabetes. *Przegl Lek*, 53, 1996, č. 9, s. 663–665. 16. Ogonowski, J.: Glipizide – a short-acting sulphonylurea derivative. *Przegl Lek*, 53, 1996, č. 9, s. 666–667. 17. Selam, J. L., Woertz, L., Lozano, J., Robinson, M., Chan, E., Charles, M. A.: The use of glipizide combined with intensive insulin treatment for the induction of remissions in new onset adult type I diabetes. *Autoimmunity*, 16, 1993, č. 4, s. 281–288. 18. Noyes, M. A., Carter, B. L., Helling, D. K., McCormick, W. C., Ramirez, R.: Evaluation of glipizide and glyburide in a health maintenance organization. *Ann Pharmacother*, 26, 1992, č. 10, s. 1215–1220. 19. Alexis, G., Henault, R., Sparr, H. B.: Conversion from glipizide to glyburide: long-term follow-up of a cost-impact survey focusing on the elderly. *Clin Ther*, 15, 1993, č. 3, s. 607–615. 20. Kilo, C., Meenan, A., Blomgarder, Z.: Glyburide versus glipizide in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Ther*, 14, 1992, č. 6, s. 801–812. 21. Chow, C. C., Tsang, L. W., Sorensen, J. P., Cockram, C. S.: Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycemic agents in the treatment of secondary failure in NIDDM patients. *Diabetes-Care*, 18, 1995, č. 3, s. 307–314. 21a. Shank, M. L., Del Prato, S., DeFronzo, R. A.: Bedtime insulin/daytime glipizide. Effective therapy for sulfonylurea failures in NIDDM. *Diabetes*, 44, 1995, č. 2, s. 165–172. 22. Miller, J. L., Salman, K., Shulman, L. H., Rose, L. I.: Bedtime insulin added to daytime sulfonylureas improves glycemic control in uncontrolled type II diabetes. *Clin Pharmacol Ther*, 53, 1993, č. 3, s. 380–384. 23. Feely, J., Collins, W. C., Cullen, M., et Debani, A. H., MacWalter, R. S., Peden, N. R., Stevenson, I. H.: Potentiation of the hypoglycaemic response to glipizide in diabetic patients by histamine H2-receptor antagonists. *Br J Clin Pharmacol*, 35, 1993, č. 3, s. 321–323. 24. Klebovich, I., Rautio, A., Salonpää, P., Arvela, P., Pelkonen, O., Sotaniemi, E. A.: Antipyrine, coumarin and glipizide affect n-acetylation measured by caffeine test. *Biomed Pharmacother*, 49, 1995, č. 5, s. 225–227. 25. Meško, D., Pullmann, R., Nosálová, G.: Vademecum klinickej biochémie. Osveta, Martin 1998, 1803 s. 26. Sener, A., Akkan, A. G., Malaisse, W. J.: Standardized procedure for the assay and identification of hypoglycemic sulfonylureas in human plasma. *Acta Diabetol*, 32, 1995, č. 1, s. 64–68. 27. Pullmann, R., Mikulecký, M., Jankejevová, E.: Chronobiology of suicides – social week not Universe influence. *World Congr Chronobiol*, Peking, 1998, Abstr. 28. Melander, A.: Oral antidiabetic drugs: an overview. *Diabet Med*, 13, 1996, č. 9 (Suppl 6), s. S 143–147. 29. Riddle, M. C., McDaniell, P. A., Tive, L. A.: Glipizide-GITS does not increase the hypoglycemic effect of mild exercise during fasting in NIDDM. *Diabetes Care*, 20, 1997, č. 6, s. 992–994. 30. Levy, J., Vandenberg, M., Grunberg, G.: Insulin versus glipizide treatment in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Effects on blood pressure and glucose tolerance. *Am J Hypertens*, 8, 1995, č. 5, s. 445–453. 31. Simpson, H. C., Sturley, R., Stirling, C. A., Reckless, J. P.: Combination of insulin with glipizide increases peripheral glucose disposal in secondary failure type 2 diabetic patients. *Diabet Med*, 7, 1990, č. 2, s. 143–147. 32. Seshiah, V., Shanker, R., Madhavan, R., Venkataraman, S., Sundaram, A., Seshasainam, C., Sankaran, J. R.: Effect of bed time intermediate acting insulin in NIDDM subjects refractory to a combination of sulphonylureas and biguanides. *J Assoc Physicians Ind*, 40, 1992, č. 10, s. 666–668. 33. van-Staa, T., Abenhaim, L., Monette, J.: Rates of hypoglycemia in users of sulfonylurea. *J Clin Epidemiol*, 50, 1997, č. 6, s. 735–741. 34. Asplund, K., Wiholm, B. E., Lundman, B.: Severe hypoglycaemia during treatment with glipizide. *Diabet Med*, 8, 1991, č. 8, s. 726–731. 35. Banerji, M. A., Chaiken, R. L., Lebovitz, H. E.: Prolongation of near-normoglycemic remission in black NIDDM subjects

with chronic low-dose sulfonylurea treatment. *Diabetes*, 44, 1995, č. 4, s. 466–470. **36.** Jaber, L. A., Ducharme, M. P., Halapy, H.: The effects of obesity on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glipizide in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ther Drug Monit*, 18, 1996, č. 1, s. 6–13. **37.** Sarni, T., Kabad, U. M., Moshiri, S.: The effect on metabolic control of second-generation sulfonylurea drugs in patients with NIDDM after secondary failure to first-generation agents. *J Fam Pract*, 43, 1996, č. 4, s. 370–374. **38.** Zurro, H., Lavielle, R.: Is sulphonylurea therapy effective long term? *Curr Med Res Opin*, 10, 1985, č. 5 s. 351–358.

Do redakcie došlo: 25. 3. 1998

Adresa autorky: D. P., MFN, Kollárova 2, 036 59 Martin

#### *D. Pullmannová: Oral antidiabetic drug glipizide – recent knowledge*

Glipizide is an effective, safe and well tolerated sulphonyluretic antidiabetic drug of the II generation. The latest findings point to its further favourable results in vascular protection – its effect upon endothelial dysfunction, aggregation of thrombocytes and fibrinoly-

sis; its immuno-modulatory effect is exploited in the combined treatment with insulin. It is indicated mostly in older, obese diabetics of II type. Due to its rapid pharmacologic effect, the incidence of hypoglycemia is rare. After the institution of the treatment further dose adjustment is required during 1 year period. The administration of glipizide in a minimal dose 2.5 mg to patients predisposed to type I NIDDM (non-insulin dependent diabetes mellitus) significantly prolongs the period of normal glycemia. Its combined treatment with insulin is also very promising both in: a) the induction of remission and its duration in newly diagnosed cases of diabetes and b) in NIDDM late evening application and daily treatment with glipizide result in very good metabolic and clinical outcomes that surpass those of the intensified insulin treatment. A newly developed system of application with prolonged elimination (GIT) enables single dose application. Only a few studies describe HDL-C decreasing effect but in favourable influencing of the levels of other lipids, and a little more frequent secondary failure than seen in glibenclamide and gliclazide.



### HYPOGLYKÉMIA NOVORODENCA. ODPORÚČANIE PRE PREVENCIU A RIEŠENIE

Hypoglycaemia of the newborn. Recommendations for prevention and management

*World Health Organization, Division of Child Health and Development and Maternal and Newborn Health/Safe Motherhood, Janury 1997*

1. Včasné a výhradné dojčenie stačí kryť nutričné potreby zdravého donoseného novorodenca.
2. Zdravý donosený novorodenec dojčený podľa jeho potreby nepotrebuje rutinnú kontrolu glykémie a nepotrebuje suplementáciu potravy lebo tekutín.
3. U zdravého donoseného novorodenca sa nevyvinie "symptomatická" hypoglykémia z nedostatku potravy. Keď má dieťa príznaky, pripomínajúce hypoglykémiu, je potrebné hľadať inú príčinu.
4. Na prevenciu hypoglykémie je dôležité zabezpečiť správnu telesnú teplotu dieťaťa.
5. Dojčenie začať čo najskôr, podľa okolností do jednej hodiny po narodení. Umožniť kontakt s matkou bezprostredne po narodení, kontakt koža - koža zabezpečuje teplo, citový vzťah a možnosť dojčiť.
6. Dojčiť podľa potreby dieťaťa. Zdravé donosené dieťa chce piť keď je hladné. Intervaly medzi pitím sú rôzne, hlavne v prvých dňoch života. Dĺžka intervalu medzi pitím nemá nepriaznivé účinky, keď sa udrží telesná teplota dieťaťa a toto sa dojčí, keď je hladné. Keď to tak nieje, treba hľadať príčinu ochorenia dieťaťa.
7. Novorodenci s rizikom hypoglykémie sú nedonosení alebo nezrelí, s intrauterinnou afyxiou, alebo chorí novorodenci a novorodenci diabetických matiek.
8. U rizikových novorodencov sa vyskytuje hypoglykémia najčastejšie v prvých 24 hodinách po narodení, keď sa prispôbujú extrauterinnému životu. Hypoglykémia v prvých dňoch života, ktorá pretrváva alebo sa opakuje, sama o sebe nie je indikáciou pre inú výživu. Je potrebné pátrať po ochorení novorodenca (infekcia alebo iný chorobný stav).
9. Aj pre rizikových novorodencov je dojčenie bezpečný a vhodný spôsob výživy. U detí s veľmi nízkou pôrodnou hmotnosťou je potrebná suplementácia špecifickými živinami.
10. Aj rizikovní novorodenci s gestačným vekom 32 týždňov a viac alebo s pôrodnou hmotnosťou viac ako 1500 g, sú schopní dojčenia, nutričné potreby sú uspokojené (ale pozri 12. bod). Aj tieto deti treba priložiť k prsníku čo najskôr, keď sú zdravé.
11. Aj rizikovní novorodenci sú schopní sať z prsníka pri príznakoch hladu. Nesmú však mať dlhší interval medzi pitím ako tri hodiny. Dôležitá je starostlivosť o normálnu telesnú teplotu.
12. Rizikovní novorodenci nie sú schopní vypíť potrebné množstvo mlieka z prsníka. Vtedy je možné ich kŕmiť odstriedaným mliekom alebo obohateným ženským mliekom. Začiatok by mal byť tri hodiny po pôrode a pokračovať každé tri hodiny.
13. U rizikových novorodencov by sa mala vyšetriť glykémia 4 - 6 hodín po narodení, pred jedlom, keď je spoľahlivé laboratórium a výsledky sú dostupné. Vyšetrenie glukózy pomocou papierika má malú senzitivitu a špecificitu v novorodeneckom veku a nemáme ich používať ako alternatívu.
14. U novorodencov s rizikom "asymptomatickej" bezpríznakovej hypoglykémie, treba udržiavať glykémie na hodnotách 2,6 mmol/l. Keď je glykémia pod 2,6 mmol/l:
  - a) dieťa je treba kŕmiť. Keď saje primerane, tak dojčiť. Keď nie, tak odstriedaným mliekom z pohára alebo sondou,
  - b) opakovať vyšetrenie glykémie po jednej hodine a určite pred ďalším kŕmením za tri hodiny. Keď pretrváva hypoglykémia pod 2,6 mmol/l odporúča sa i. v. podanie glukózy,
  - c) keď nie je možné zabezpečiť i. v. podanie glukózy, treba podať suplementovanú potravu pohárom alebo sondou,
  - d) pokračovať v dojčení. Keď nemáme možnosť vyšetriť glykémiu v laboratóriu, zabezpečíme novorodencovi teplo a dojčenie. Keď nie je možné dojčenie, podáme odstriedané mlieko z pohára alebo sondou, každé tri hodiny. Dieťa potom pokračuje v dojčení podľa svojich schopností.
16. Keď má novorodenec príznaky hypoglykémie, apnoe, cyanózu, tras alebo kŕče ("symptomatická hypoglykémia"), hore uvedené postupy zmeníme. Urgentne vyšetríme glykémiu, keď je pod 2,6 mmol/l podáme i. v. glukózu.
17. Pri "symptomatickej hypoglykémii" podáme i. v. 10 % glukózu. Glykémiu monitorujeme a aktuálne prispôbujeme i. v. podanie. Pokračujeme v normálnom kŕmení, keď je to možné.
18. Keď nie je možnosť spoľahlivého vyšetrenia glykémie, i. v. podanie glukózy rezervujeme pre veľké komplikácie spojené s hypoglykémiou (kŕče) a v prípadoch, keď je kontraindikácia enterálneho kŕmenia. Vždy preferujeme enterálnu výživu.

*Kardošová*

## KATETRIZAČNÉ ABLAČNÉ POSTUPY PRI SUPRAVENTRIKULÁRNYCH TACHYKARDIÁCH

Katheterablative Verfahren bei supraventrikulären Tachykardien

Vestar, E. G., Perings, Ch., Hennesdorf, M., Dobran, I., Hillebrand, S., Ganschow, B. S., Klein, R. M., Strasuer, B. E.: *Internist*, 39, 1998, č. 1, s. 52–65

Autori z kardiologického, pneumologického a angiologického pracoviska internej kliniky a polikliniky univerzitnej nemocnice v Düsseldorfe v Nemecku konštatujú, že katérová ablácia vedie vo vysokom percente pacientov so symptomatickou paroxyzmálnou alebo perzistujúcou tachykardiou k úspechu. Riziko recidívy je veľmi malé a po opakovanej ablácii sa už recidíva tachykardie neopakuje. Táto metóda priniesla veľký úspech najmä pokiaľ ide o zvýšenie kvality života pacientov s týmito tachykardiami. Dnes používaná metóda je spravidla takmer bezbolestná a zvládnuteľná analgetikami a celková anestézia nie je potrebná.

Po dôkladnom internistickom alebo kardiologickom vyšetrení má sa u pacientov so symptomatickými tachykardiami indikovať katérová ablácia ako primárna terapia v príslušne vybavenom zariadení s dostatočnými skúsenosťami. Docieľujú sa

výsledky pri av uzlovej reentry tachykardií a WPW syndróme 90 – 95 %, pri bežnom flutteri predsieni nad 75 %, pri ektopickej atriálnej tachykardii nad 80 %, pri predsieňovej fibrilácii podľa jej typu od 75 do 95 %. Zatiaľ sa nezaviedla ako rutinná metóda biatriálna lineárna ablácia v oboch predsieňach, ale je v experimentálnom štádiu. Potreba naloženia pacemakera sa pohybuje od 2 % pri ektopickej atriálnej tachykardii a flutteru do 5 % pri av reentry tachykardii. Je obligatórna pri ablácii av uzla (spravidla spolu so sinoatriálnym uzlom).

Výskyt komplikácií je pod 4 %, smrteľných komplikácií pod 0,1 %. Z ekonomického hľadiska má táto metóda prednosť pred po celý život trvajúcou farmakoterapiou.

Menkyna

## ODPORÚČANIA PRE PREDKLINICKÚ URGENTNÚ MEDICÍNU AKÚTNA TERAPIA TACHYKARDICKÝCH PORÚCH SRDCOVÉHO RYTMU

Empfehlungen für die präklinische Notfallmedizin

Akuttherapie tachykarder Herzrhythmusstörungen

Jung, W., Lüderitz, B.: *Internist*, 39, 1998, č. 2, s. 142–151

Autori z internej kliniky univerzitnej nemocnice v Bonne v Nemecku považujú za urgentné tie tachykardické dysrhythmie, ktoré sú hemodynamicky nestabilné alebo stabilné: predsieňovú fibriláciu alebo flutter s rýchlym AV prevodom, WPW syndróm s predsieňovou fibriláciou, paroxyzmálne tachykardie s úzkym QRS komplexom (menej ako 120 ms), paroxyzmálne tachykardie so širokým QRS komplexom (nad 120 ms) a tachykardie typu torsade de points. K tejto diferenciácii je potrebný 12-zvodový EKG záznam a z terapeutického hľadiska okrem liekov a kyslíkovej liečby je potrebné mať k dispozícii aj defibrilátor. Pri úzkych QRS komplexoch je situácia menej urgentná ako pri širo-

kých. Autori odporúčajú diagnosticko-terapeutický postup: krátka anamnéza, dodržať pravidlo ABC (airway, dýchanie, cirkulácia), i. v. prístup, kontrola vitálnych funkcií, prípadne podanie sedatív. Ak nie je v krátkom čase k dispozícii EKG záznam, sú terapeutické varianty obmedzené. Pri očakávaní úzkeho QRS komplexu, napr. u mladších pacientov u ktorých je pravdepodobná koronárna choroba, má sa podať adenosín. U starších pacientov s predpokladanou alebo už symptomatickou koronárnou chorobou alebo po prekonanom infarkte myokardu treba podať lidokaín.

Menkyna

## JE ODSAVNÁ DRENÁŽ POTREBNÁ PO TOTÁLNEJ ENDOPROTÉZE? PROSPEKTÍVNA ŠTÚDIA

Is suction drainage necessary after total joint arthroplasty? A prospective study

Crevoisier, X. M., Reber, P., Noesberger, B.: *Arch Orthop Traum Surg*, 117, 1998, č. 3, s. 121–124

Odsavná drenáž po totálnej endoprotéze kĺbov (TEP) sa rutinne používa v ortopédii na prevenciu hematómu v rane, zníženie rizika infekcie a predĺženého hojenia rany. V posledných rokoch sa objavili protichodné správy o účinkoch spomenutej drenáže, pričom niektorí autori po jej použití našli dokonca väčšiu pooperačnú krvnú stratu a infekciu v rane.

Autori vykonali prospektívnu randomizovanú štúdiu u 66 pacientov s TEP koxy a 32 pacientov s TEP kolena. Na koxe implantovali u 42 pacientov bezcementovú TEP typu Zweymüller, u 24 pacientov hybridnú TEP – bezcementové acetabulum typu Zweymüller a cementovanú femorálnu komponentu typu Lubinus.

Na kolene implantovali cementovanú TEP typu Miller-Galante II za použitia turniket, ktorý vypustili kvôli hemostáze pred koncom operácie. Presne u polovice z nich (49) používali drenáž, u druhej polovice pacientov ju nepoužívali.

Štatistickou analýzou výsledkov nezistili signifikantné rozdiely v hojení rán, hematómy v rane, potrebu pooperačnej transfúzie krvi, rozsahu hybnosti a dĺžke hospitalizácie.

Záverom autori uvádzajú, že uzavretá odsavná drenáž nemá výhody pri nekomplikovanej TEP koxy alebo kolena.

Makai