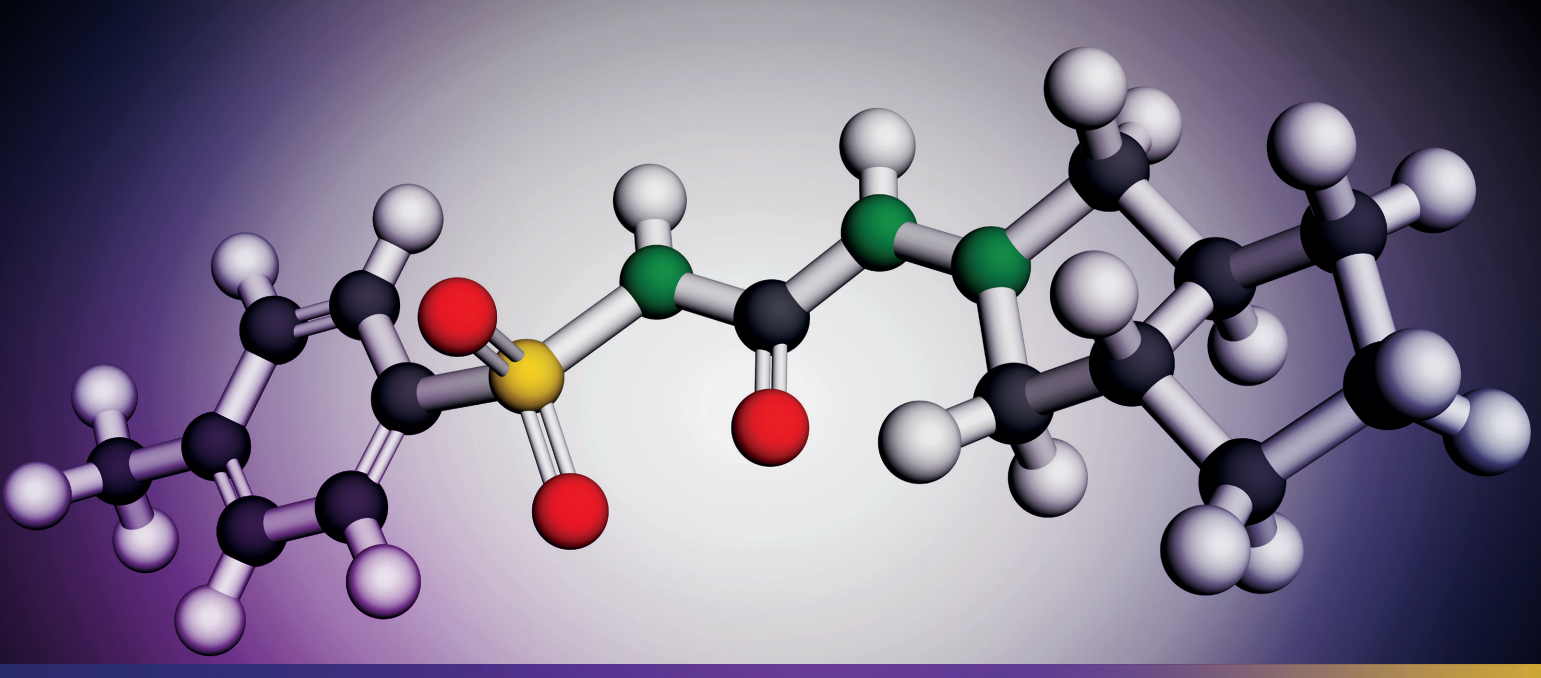




GLIKLAZID - Druga Generacija Sulfonilureje

Značajan uticaj dijabetesa tipa 2 na dugovečnost i kvalitet života, predstavlja veliki izazov u globalnom zdravstvenom sistemu. Sve veći teret dijabetesa tipa 2 (T2D) i alarmantni porast prevalencije preklapa se i sa izazovima u dijagnostici i lečenju. Hronična hiperglikemija je snažno povezana sa mnogim mikrovaskularnim komplikacijama uključujući retinopatiju, nefropatiju i neuropatiju.

Derivati sulfonilureje (SU) su klasa hipoglikemijskih lekova koja se dugo koristi zbog svoje sposobnosti da stimuliše sekreciju insulina iz beta ćelija pankreasa, poboljšavajući efekat disfunkcije β ćelija i pokazujući efikasnost u postizanju kontrole glikemije kod pacijenata kod kojih ista nije postignuta primenom metformina kao monoterapije.

Novija generacija sulfonilureja, poput gliklazida sa modifikovanim oslobađanjem (gliklazid MR), razvijena je da smanji rizik od hipoglikemije, koja je češća kod derivata sulfonilureje prve generacije.

Prednosti Gliclazida MR

- **Povoljan Bezbednosni Profil:**
 - **Hipoglikemija:** Smatra se da derivati SU, kao klasa lekova, nose povećan rizik od hipoglikemijskih događaja. Studije koje su ispitivale gliklazid ukazuju na znatno manji rizik od hipoglikemijskih događaja u poređenju sa drugim derivatima SU, odnosno rizik sličan drugim insulinotropnim agensima. Odsustvo benzamidne strukture u molekulu gliklazida, koja postoji u svim drugim derivatima SU, omogućava gliklazu da se reverzibilno veže za SUR1 receptore (receptore za sulfonilureju 1) što doprinosi smanjenju rizika od prekomerne stimulacije beta ćelija pankreasa i posledično rizika od hipoglikemije.
 - **Kardiovaskularna neutralnost:** Gliklazid se vezuje selektivnije na SUR1 receptore u poređenju sa drugim derivatima SU i pokazuje reverzibilno vezivanje (zbog nedostatka benzamidne strukture), zajedno sa svojim nižim afinitetom prema SUR2A (miokard) i SUR2B receptorima (glatki mišići krvnih sudova). Gliklazid kao pankreas-selektivni derivat SU sa niskim afinitetom za SUR2 receptore ne nosi povećan rizik od kardiovaskularnih događaja ili kardiovaskularnog mortaliteta.
 - **Hronična bolest bubrega:** Gliklazid MR, sam ili u kombinaciji sa drugim oralnim antidijabetičkim lekovima, pokazao je značajnu redukciju HbA1c kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega.
 - **Povećanje telesne mase:** Gliklazid MR se smatra da je među derivatima SU-a jedini koji ne podstiče veće povećanje telesne mase u poređenju sa DPP-4 inhibitorima. Nije bilo povećanja telesne mase kod pacijenata lečenih gliklazidom MR (prosečno povećanje telesne mase 0,1 kg) u ADVANCE studiji tokom perioda od 5 godina.



Efikasnost i Održivost Glikemijske Kontrole

- **Efektivna Glikemijska Kontrola:** U studiji EASYDia kod 7170 pacijenata sa T2D sa širokim opsegom vrednosti HbA1c, 65,3% od ukupne studijske populacije i skoro polovina od pacijenata koji nisu prethodno lečeni, postigli su ciljane vrednosti HbA1c $\leq 7.0\%$ za 3 meseca.
 - U istoj studiji, šestomesečna primena gliklazida MR u dozama od 30-120 mg bila je povezana sa prosečnom redukcijom HbA1c za 1.98% kada je gliklazid korišćen kao prva linija terapije, odnosno za 1.61% prilikom prelaska sa druge terapije na gliklazid.
 - U kombinaciji sa metforminom, gliklazid MR omogućava efikasnu kontrolu glikemije kod pacijenata koji ne postižu ciljane vrednosti HbA1c na monoterapiji metforminom.
- **Dugoročna Održivost:** Antioksidativna svojstva gliklazida mogu doprineti zaštiti beta ćelija od oksidativnog stresa i time uticati na smanjenje sekundarnog neuspeha terapije. Istraživanja pokazuju da pacijenti koji koriste gliklazid imaju manje sekundarnih neuspeha terapije i potencijalno odloženo vreme do uvođenja insulina.

Poređenje sa Ostalim Antidijabetičkim Lekovima

- **U poređenju sa sulfonilurejama prve generacije:** Gliklazid MR ima sličnu efikasnost, niži rizik od hipoglikemije i povećanja telesne u poređenju sa starijim derivatima sulfonilureje kao što su glibenklamid i glipizid.
- **U poređenju sa DPP-4 Inhibitorima:** Gliklazid MR je uporediv sa DPP-4 inhibitorima po smanjenju HbA1c, iako se DPP-4 inhibitori nekad preferiraju kod pacijenata osetljivih na povećanje telesne težine, dok gliklazid MR može biti adekvatan izbor kod pacijenata gde su troškovi terapije važan faktor prilikom izbora terapije.
- **Kombinovane Terapije:** Gliklazid MR može se kombinovati sa različitim antidijabetičkim lekovima, uključujući insulin, kada je potrebna intenzivnija terapija.

Specifične Grupe Pacijenata

- **Stariji Pacijenti:** Zbog nižeg rizika od hipoglikemije, derivati sulfonilureje novije generacije, uključujući gliklazid MR se mogu koristiti kod starijih pacijenata sa dijabetesom kao monoterapija ili u kombinaciji.
- **Pacijenti sa bubrežnom bolešću ili bolešću jetre:** Kod blagog do umerenog oštećenja bubrega, novije generacije SU mogu da se koriste, poželjno u nižim dozama. Dugotrajna intenzivna upotreba gliklazida povezuje se sa prevencijom ulaska u terminalnu fazu bubrežne bolesti u ADVANCE i ADVANCE-ON studijama. Derivate SU treba oprezno koristiti kod pacijenata sa bolestima jetre. Kako se većine derivata SU inaktivira u jetri, oni mogu da se akumuliraju u telu kod hepatične insuficijencije i izazovu hipoglikemiju. Gliklazid se može koristiti kod pacijenata sa blagom do umerenom insuficijencije jetre, ali ne i kod teške insuficijencije jetre.

Kliničke Implikacije i Preporuke

- **Preporuke u smernicama:** Osobine kao što su nizak rizik od hipoglikemije, neutralni efekat na porast telesne mase, kardiovaskularni bezbednosni profil, povoljan profil kod pacijenata sa oštećenjima bubrega, i odložen neuspeh sekundarnog lečenja mogu biti razlog za izbor gliklazida MR. Nekoliko smernica za lečenje dijabetesa konkretno sugerišu gliklazid kao opciju za terapiju druge linije, umesto derivata SU kao grupe lekova.

Gliclazid MR je takođe uključen u listu osnovnih lekova Svetske zdravstvene organizacije.

- **Ekonomska isplativost:** S obzirom na to da je pristupačniji u poređenju sa novijim lekovima poput GLP-1 receptor agonista ili SGLT2 inhibitora, gliklazid MR može predstavljati opciju za pacijente u sredinama sa ograničenim resursima.

Zaključak

Gliklazid MR je predstavnik nove generacije derivata sulfonilureje koji se odlikuje uporedivom efikasnošću u regulaciji hiperglikemije, uz niži rizik od pojave hipoglikemije. S tim u vezi, njegova primena se može razmotriti i kod starijih pacijenata i onih sa komorbiditetima poput blage do umerene bolesti bubrega i jetre, te kod pacijenata kod kojih cena igra ulogu u izboru terapije.

Sahin I, Bakiner O, Demir T, Sari R, Atmaca A. Current Position of Gliclazide and Sulfonyleureas in the Contemporary Treatment Paradigm for Type 2 Diabetes: A Scoping Review. Diabetes Ther. 2024 Aug;15(8):1687-1716.

Campos C. Chronic hyperglycemia and glucose toxicity: pathology and clinical sequelae. Postgrad Med. 2012 Nov;124(6):90-97.

Diaclide® MR
gliklazid
60 mg

 **VIATRIS**