

## 2. tüüpi diabeedi ravimid II: sulfonüüluurea preparaadid

**Vallo Volke** – Lõuna-Eesti Haigla, TÜ Kliinikumi sisekliinik, TÜ füsioloogia instituut

**Võtmesõnad:** 2. tüüpi diabeet, sulfonüüluurea preparaadid

Sulfonüüluurea (SU) preparaadid tulid kliinilise kasutusse 1950. aastatel ja on seega kõige vanem diabeediravimite rühm. Kas tegemist on ravimitega, mis on oma aja ära elanud ja tuleks välja vahetada moodsamate, diabeedi patogeneesi sekkuvate ravimitega? Vastupidi, pikaaegne kogemus nende ravimite kasutamisel, nende tõhusus ja ohutus on hoidnud sulfonüüluureaid diabeedi ravis tähtsal kohal. Kõik Eestis kasutuses olevad SUD kuuluvad 2. põlvkonna sulfonüüluureate hulka (1) (vt tabel 1). Võrreldes 1. põlvkonnaga ei ole need ravimid efektiivsemad, peamine erinevus on nende suuremas afiinsuses SU retseptori suhtes ja seetõttu on kasutatavad raviannused väiksemad.

**Tabel 1.** Eestis kasutatavad sulfonüüluurea preparaadid

Ravim	Manustamis- kordi päevas	Kaubamärk
Glibenklamiid	1–2	Maninil
Gliklasiid MR	1	Diaprel MR, Gliclada
Glipisiid	1	Glibenese Gits, Minidiab
Glimepiriid	1	Amaryl, Oltar

### SULFONÜÜLUUREATE TOIMEMECHANISM

Sulfonüüluuread suurendavad insuliini vabanemist beetarakkudest. Nende ravimite

toimepunktiks on ATP-tundlikud kaaliumikanalid. Sulfonüüluurea seondumine kanali alaühikuga (SU retseptor) põhjustab K<sup>+</sup>-kanali sulgumise. Katioonide kontsentratsioon beetarakus suureneb, raku membraanipotentsiaal muutub vähem negatiivseks, seepeale avanevad voltaazist sõltuvad Ca<sup>2+</sup> kanalid ja suureneb insuliini vabanemine. Sulfonüüluuread suurendavad insuliini vabanemist, sõltumata vere glükoositasemest.

### KLIINILINE TOIME JA TÕHUSUS

Kliiniliselt vähendavad SU-preparaadid nii söögijärgse kui ka paastuglükoosi taset. Kõigi ülalnimetatud molekulide efektiivsus hüperglükeemia ravis on võrdne. Sulfonüüluuread vähendavad glükohemoglobiini taset ligikaudu 1,5% võrrelduna platseeboga, olles seega niisama efektiivsed kui metformiin (2). Sulfonüüluureate raviefekt saabub suhteliselt kiiresti.

### KAS SU-D AMMENDAVALD ENNAST RAVISKEEMIS KIIREMINE KUI TEISED SUUKAUDSED RAVIMID?

SUde toimemehhanismist sõltuvalt on efekti saavutamiseks vajalik piisav insuliinivaru beetarakkudes. Kuna 2. tüüpi diabeet on progresseeruv haigus, väheneb ajapikku beetarakkude võime insuliini toota. ADOPT uuring võrdles glibenklamiidi, metformiini ja rosiglitasoni kasutamist monoterapiiana keskmiselt 4 aasta jooksul 4360 patsiendil (3). Glibenklamiidiga ravitud patsientidel halvenes glükeemia ohjeldamine pisut kiiremini kui metformiini ja rosiglitasoniga. 4 aas-

tat kestnud ravi järel oli glükoheemoglobiin < 7 protsendi 40%-l rosiglitasooni, 36%-l metformiini ja 26%-l glibenklamiidi gruppi kuuluvaist patsientidest. Samas oli glibenklamiidigrupis esimese aasta jooksul glükeemia ohjeldamine parem, sest maksimaalne raviefekt tekib kiiremini kui metformiini või glitasooniga ravitutel. Seega võib ravi sulfonüüluureatega olla efektiivne pisut lühemat aega kui metformiini või glitasooniga. Kui oluline on selline erinevus kliiniliselt, on vaieldav.

### RAVI ALUSTAMINE JA KASUTATAVAD ANNUSED

Sulfonüüluurea preparaati peaks võtma kas enne hommikusööki või päeva esimest sööki. SÜde edukas kasutamine eeldab küllaltki regulaarset söömisrežiimi.

Ravi SÜdega tuleb alustada minimaalses annuses. Selle ravimirühma eripäraks on, et juba väga väikesed annused annavad küllaltki tugeva efekti. Pääaegumaksimaalne raviefekt saavutatakse juba annuses, mis on tavaliselt ligikaudu pool lubatud maksimumannusest. Annuse edasine suurendamine olulist lisaefekti ei anna ja sellise poolmaksimaalse annuse juurde soovitatakse jääda (vt ka kardiovaskulaarse ohutuse alaldõiku) (3, 4). Ravimite algannused ja soovitatav maksimaalne annus on toodud tabelis 2.

Tabel 2. Sulfonüüluureate annustamine (mg)

Ravim	Algannus	Soovitav maksimaalne päevaannus	Lubatud maksimaalne päevaannus
Glibenklamiid	2,5 x 1	10	15
Gliklasiid MR	30 x 1	60	120
Glipisiid	5 x 1	10	20
Glimepiriid	1 x 1	4	6

### VASTUNÄIDUSTUSED

Vastunäidustusteks on raske maksafunktsioonihäire, raske neerufunktsioonihäire ja ülitundlikkus SÜde suhtes. Maksa- ja neerupuudulikkuse korral on suurenenud raske hüpoglükeemia tekkimise oht.

### KÕRVALTOIMED

Sulfonüüluureate peamisteks kõrvaltoimeteks on hüpoglükeemiad ja kaalutõus.

### TOIME KAALULE

Tavaliselt põhjustab sulfonüüluurea lisamine raviskeemi suhteliselt väikese kaalutõusu. Tavaline keskmine kaalutõus on uuringuis kuni 2 kg, nt ADOPT uuringus (glibenklamiid) 1,6 kg; RECORD uuringus, kus kasutati erinevaid preparaate, kuni 1,1 kg (3, 5).

### HÜPOGLÜKEEMIA

Tulenevalt oma toimemehhanismist on SÜde peamiseks kõrvaltoimeks hüpoglükeemiade sagenemine. Hüpoglükeemia tekke risk on suurem glibenklamiidi korral. Seetõttu soovitatakse diabeedi ravis eelistada glibenklamiidile teisi sulfonüüluureaid (2).

Kergeid hüpoglükeemiaid esineb ravi alguses pea 20–30%-l patsientidest, edaspidi hüpoglükeemiade esinemine väheneb. Raske hüpoglükeemia (patsient vajab kõrvalist abi) esineb harvem, kuid täpse sageduse kohta on andmed küllaltki vastukäivad (6). Arvestades sulfonüüluureate laialdast kasutamist, on raske hüpoglükeemia oht siiski tõsiseks probleemiks. Hüpoglükeemia risk on suurem vanemaelistel ja neeru- või maksafunktsiooni häirete korral.

### KAS SU-DEL VÕIVAD OLLA KAHJULIKUD TOIMED KARDIOVASKULAARSÜSTEEMILE?

Sulfonüüluuread ei mõjuta teisi südameveresoonekonnahaiguste riskitegureid peale hüperglükeemia. Üksikud kliinilised (UGDP uuring) ja eksperimentaalsed uuringud on tõstnud kahtluse SÜde kardiovaskulaarse ohutuse suhtes (7, 8). Kliiniliste uuringute tulemusi summeerides ei ole näidatud, et SÜd põhjustaks kardiovaskulaarsete haiguste sagenemist (9). On olnud ka uuringuid, kus SU-grupis on kardiovaskulaarseid haigusi esinenud vähem, nt ADOPT uuringus oli glibenklamiidirühmas oluliselt vähem südamepuudulikkuse juhte kui metformiinirühmas (3). Teoreetiliselt pinnal püsib siiski oht, et suuremates annustes võivad mõned preparaadid toimida müokar-

dis ja veresoonte silelihastes paiknevaisse  $K^+$ -kanalisse (sisaldavad SUR-2 retseptorit) ja see võib kahjustada müokardi kaitsemehhanisme või veresoonte regulatsiooni.

#### **KOHT RAVISKEEMIS JA KOMBINEERIMINE TEISTE DIABEEDIRAVIMITEGA**

Sulfonüüluuread on diabeedi ravis 2. valiku preparaadid (2, 10). Nende eeliseks on efektiivsus, madal hind, suhteliselt soodne kõrvaltoimete profiil ja pikaajaline kasutuskogemus. Peamiseks puuduseks on hüperglükeemia tekke risk.

Sulfonüüluuread sobivad väga hästi ka kombineerimiseks ravimitega, mis vähendavad insuliiniresistentsust (glitasoon, metformiin). Kui patsient vajab lisaks insuliinravi ja seda on otsustatud alustada basaalinsuliiniga, peaks ravi sulfonüüluureaga jätkuma. Kui raviskeemi lisanduvad kiiretoimelised insuliinid (ka seguinsuliini koostises), tuleks SU raviskeemist välja jätta.

#### **REPAGLINIID JA NATEGLINIID**

Sarnaselt SÜdega stimuleerivad ka gliniidid insuliini vabanemist beetarakku-

dest, seondudes ATP-tundliku kaaliumikanaliga pisut erinevas seondumiskohas. Gliniidid on hüperglükeemia ravis niisama tõhusad kui SÜd (2). Kuigi kaudsed andmed näitavad, et neil võib olla SÜde ees teatud eeliseid, puuduvad suured kliinilised võrdlusuuringud, mis võimaldaksid seda kinnitada või ümber lükata. Kliinilises kasutuses ei ole need ravimid erilist populaarsust saavutanud.

#### **TÄHTSAD FAKTID SULFONÜÜLUUREATE KOHTA**

- 2. valiku preparaat.
- Kõik SU-d on võrdse efektiivsusega.
- Peamiseks kõrvaltoimeks on hüperglükeemia.
- Vastunäidustused: neerupuudulikkus, maksapuudulikkus

#### **HUVIDE DEKLARATSIOON**

Loengutasud: MSD, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi Aventis, Servier; reisitoetused: Novo Nordisk, Sanofi Aventis, Eli Lilly, MSD; konsultatsioonid: Eli Lilly.

*vallo.volke@ut.ee*

#### **LP KOLLEEG**

Lugenud tähelepanelikult artikli läbi ja vastanud õigesti artikli lõpus esitatud küsimustele, on võimalik saada täienduskoolituse punkte, märkides õige vastuse (nt 5a, 6b; esitatud näited on suvalised). Vastused saata Eesti Arsti toimetusele kirja teel või elektroonselt.

Vastuste esitamise tähtaeg on 30. aprill 2009. Vastaja peab teatama oma nime, töökoha, ameti, eriala ja aadressi, kuhu saata tõend koolituse läbimise kohta. Vastused saata aadressil Eesti Arst, Pepleri 32, 51010 Tartu või e-postiaadressil [eestiarst@eestiarst.ee](mailto:eestiarst@eestiarst.ee).

#### **KÜSIMUSED**

1. Võrreldes metformiiniga on sulfonüüluuread hüperglükeemia ravis
  - a) niisama efektiivsed,
  - b) vähem efektiivsed,
  - c) efektiivsemad.
2. Sulfonüüluureate maksimaalne soovitatav raviannus on väiksem, kui maksimaalne lubatud annus,
  - a) sest peaaegu maksimaalne raviefekt saavutatakse väiksemas annuses kui maksimaalne lubatud annus;
  - b) et vähendada kõrvaltoimete riski.
  - c) Mõlemad eelnevad väited on õiged.

3. Kas sulfonüüluureate raviefekt saabub nisama kiiresti kui metformiinil?  
Jah/ei.
4. Ravil SUGa muutub patsiendi kaal keskmiselt
- 2 kg,
  - 0 kg,
  - +2 kg,
  - +10 kg.
5. Sulfonüüluurearavi puhul on hüpopglükeemia oht suurem
- vanemaelistel,
  - ülekaalulistel,
  - neerupuudulikkuse korral,
  - ebaregulaarse toitumise korral.
6. Patsiendi diabeet on halvasti ohjeldatud, kasutades metformiini 850 mg x 2 ja glimepiriidi 3 mg. Otsustad raviskeemi lisada seguinsuliini manustatuna hommikuja õhtusöögiga.  
Suukaudsetest ravimitest
- jätad nii metformiini kui ka glimepiriidi raviskeemist välja,
  - jätkad ravi metformiiniga, katkestad ravi glimepiriidiga,
  - jätkad ravi nii metformiini kui ka glimepiriidiga.

## KIRJANDUS

- Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA* 2002;287(3):360–72.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2008;31:1–11.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355(23):2427–43.
- Bell DS. Practical considerations and guidelines for dosing sulfonylureas as monotherapy or combination therapy. *Clin Ther* 2004;26(11):1714–27.
- Home PD, Jones NP, Pocock SJ et al. Rosiglitazone RECORD study: glucose control outcomes at 18 months. *Diabet Med* 2007;24(6):626–34.
- Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008;25(3):245–54.
- Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes* 1970;19 Suppl:830.
- Lee TM, Chou TF. Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(2):531–7.
- Selvin E, Bolen S, Yeh HC et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168(19):2070–80.
- Eesti 2. tüüpi diabeedi juhend 2008; Eesti Arst 2008,87(7–8) Lisa1:573–85.

## SUMMARY

### Sulfonylureas in management of type 2 diabetes

Sulfonylureas (SU) are the oldest class among diabetes drugs. Despite the availability of many newer drugs, SUs remain important as second-line drugs in treatment of type 2 diabetes owing to their high efficacy, low cost and a favourable side-effect profile. All SUs available in Estonia belong to the second generation SUs and are equally effective. Generally, half-maximal doses of these drugs have the strongest effect, and use of higher doses

is not recommended. The most important side effect of SU therapy is hypoglycaemia. Glibenclamide seems to induce more hypoglycaemic episodes than newer drugs and therefore other drugs should be preferred. Treatment with SUs results in modest weight gain, usually not more than 2 kg. Despite initial concern about the cardiovascular safety of SUs, recent studies have not revealed an increased risk of cardiovascular events.