

แปลและเรียบเรียงโดย

นพ.ฉัตรกนก ทุมวิภาต

SULFONYLUREAS AND ISCHAEMIC PRECONDITIONING: A DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED EVALUATION OF GLIMEPIRIDE AND GLIBENCLAMIDE

H. Klepzig*, G. Kober=, C. Matterl, H. Luusค, H. Schneider*, K.H. Boedeker=,

W. Kiowski, F.W. Amann, D. Gruber*, S. Harrisค and W. Burger*

European Heart Journal (1999)20, 439-446 Article No.euhj.1998.1242, available online at

<http://www.idealibrary.com>

วัตถุประสงค์การศึกษา

1. เพื่อให้เข้าใจความหมายและความเข้าใจของภาวะ ischaemic preconditioning
2. ได้รู้จักยาเบาหวานกลุ่มซัลโฟนิลยูเรียตัวใหม่ ที่ชื่อ Glimepiride กับผลต่อหัวใจ
3. ได้รู้ผลของยาเบาหวาน Glibenclamide ที่มีผลต่อหัวใจ

บทนำ

Glimepiride เป็นยาเบาหวานกลุ่มซัลโฟนิลยูเรียตัวใหม่ สำหรับการรักษาเบาหวาน และ คาดว่ามีข้อดีมากกว่ายาเบาหวานที่เคยใช้กันอย่างแพร่หลายมาก่อนหน้านี้ เช่น glibenclamide ข้อดีนั้นมีทั้งออกฤทธิ์ได้เร็วกว่า นานกว่า ลดระดับฮอร์โมนอินซูลินได้มากกว่า และลดผลข้างเคียงที่จะเกิดกับระบบหัวใจและหลอดเลือด เนื่องจากพบว่ายานี้ออกฤทธิ์จำเพาะต่อ ATP-dependent K⁺channel ของตับอ่อนเท่านั้น ส่วน K⁺channel ของหัวใจซึ่งมีส่วนสำคัญในภาวะหัวใจขาดเลือด และหัวใจเต้นผิดจังหวะนั้นถูกกระทบจากยานี้น้อยกว่า จากผลการศึกษา UGDP ในปี 1970 ทำให้ ความปลอดภัยของยากกลุ่มซัลโฟนิลยูเรียกับอัตราการตายของโรคหัวใจ ได้รับความสนใจอย่างมาก

ยากกลุ่มซัลโฟนิลยูเรียตัวอื่น จะออกฤทธิ์ปิด ATP-dependent K⁺channel ของเบตาเซลล์ ของตับอ่อน ทำให้แคลเซียมเข้าสู่เซลล์ และกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลิน แต่เนื่องจาก K⁺channel นี้ยังพบที่กล้ามเนื้อหัวใจ ยากกลุ่มซัลโฟนิลยูเรียจึงมีผลกระทบต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น การป้องกันการลดลงของ action potential ของเซลล์ขณะที่มีภาวะหัวใจขาดเลือด เกิดขึ้น จึงมีฤทธิ์ป้องกันภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ นอกจากนี้ ในภาวะหัวใจขาดเลือด จะมีการเปิด ของ K⁺channel และลดการเข้าของแคลเซียมสู่เซลล์ผนังหลอดเลือด จึงทำให้หลอดเลือดขยายตัว เพื่อต่อต้านการขาดเลือด ดังนั้น การปิด channel เหล่านี้ อาจยับยั้งการเกิดภาวะ ischemic preconditioning ส่งผลกระทบต่อการทำงานของหัวใจภายหลังเกิดภาวะหัวใจขาดเลือด

การศึกษานี้เพื่อศึกษาว่ายาเบาหวานกลุ่มซัลโฟนิลยูเรียตัวใหม่ คือ glimepiride มีผล กระทบต่อภาวะ ischaemic precon- ditioning น้อยกว่ายาเบาหวานตัวเก่า คือ glibenclamide

โดยจะมีการศึกษาภาวะหัวใจขาดเลือดขณะที่ทำ PTCA (Percutaneous transluminal coronary angioplasty) ด้วยการตรวจ intracoronary ECG

วิธีการศึกษา

ผู้ป่วย :

ผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดโคโรนารีเรื้อรัง (stable CAD) จำนวน 45 ราย (กลุ่มละ 15 ราย) จะได้รับการทำ PTCA inclusion criteria ประกอบด้วยผู้ป่วยอายุระหว่าง 20-70 ปี ไม่มีประวัติเบาหวาน และระดับ fasting blood sugar น้อยกว่า 120 mg/dl (6.6 mmol/liter) ผลการฉีดสีจะต้องมีเส้นเลือดหัวใจตีบมากกว่าหรือเท่ากับ 70 % อย่างน้อย 1 เส้น การเข้าร่วมการศึกษาได้รับการยินยอมจากผู้ป่วยและคณะกรรมการจริยธรรมของ University Hospital Frankfurt

Exclusion criteria ประกอบด้วยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) ภายใน 4 สัปดาห์ การบีบตัวของหัวใจน้อยกว่า 35 % เคยได้รับการทำ angioplasty มาก่อน มี ECG ที่ทำให้การแปลผลภาวะหัวใจขาดเลือดเป็นไปได้ด้วยความยากลำบาก ภาวะตับหรือไตเสื่อม ภาวะตั้งครรภ์หรือกำลังให้นมบุตร โรคทางจิต และโรคทางกายร้ายแรงระยะสุดท้าย

วิธีทดลอง :

เป็นการศึกษา multicenter (3 center), observer-blind, randomized placebo-controlled three parallel group เปรียบเทียบผลของยา glimepiride, glibenclamide และยาหลอกต่อภาวะหัวใจขาดเลือด ในแต่ละกลุ่มประกอบด้วยผู้ป่วย จำนวน 15 ราย ข้อมูลของผู้ป่วยแสดงในตารางที่ 1 ดังรูป

การใช้ยาในกลุ่ม b-blocker และ calcium antagonist เหมือนกันในทุก 3 กลุ่ม โดยยาทั้ง 2 ตัวจะหยุดก่อนทำการทดลอง 24 ถึง 72 ชั่วโมงขึ้นกับ half-life ของยา เพื่อหลีกเลี่ยงผลที่จะมีต่อภาวะหัวใจขาดเลือด ยาในกลุ่ม nitrate และยาขับปัสสาวะจะงดในวันที่ทำการทดลอง ไม่มีผู้ป่วยได้รับยา digitalis หรือยาต้านภาวะหัวใจเต้นผิดปรกติรวมทั้งยาที่มีผลต่อ K⁺channel

การทำ PTCA เป็นไปตามเทคนิคมาตรฐาน หลังให้ heparin 200 ยูนิตต่อกิโลกรัม จะมีการฉีดสีเพื่อดูเส้นเลือดหัวใจ ในหลอดเลือดที่มีพยาธิสภาพ จะใช้บอลลูนถ่วงนานประมาณ 30 ถึง 120 วินาที จนกระทั่งมีภาวะหัวใจขาดเลือดที่ตรวจพบจากคลื่นไฟฟ้าหัวใจ หรือมีอาการที่เกิดจากภาวะหัวใจขาดเลือดเกิดขึ้น ตลอดทำการศึกษา ตัวบอลลูนและขดลวด (guidewire) จะไม่เคลื่อนออกมาจากหลอดเลือด เพื่อให้การศึกษาและการตรวจวัดคงที่มากที่สุด

ผู้ป่วยจะได้รับการขยายด้วยบอลลูน 3 ครั้ง ครั้งแรกเพื่อตรวจสอบความเหมาะสมของผู้ป่วยที่จะทำการศึกษา โดยในผู้ป่วยที่มีการตรวจพบว่า คลื่นไฟฟ้าหัวใจ intracoronary ECG มี

ภาวะขาดเลือด ST depression มากกว่า 0.3 mV ขึ้นไป จะได้รับการเข้าร่วมการศึกษาต่อ จะหยุดการถ่างด้วยบอลลูนต่อเมื่อมีอาการแน่นหน้าอกอย่างรุนแรง, ST depression มากกว่า 0.6 mV หรือถ่างนานมากกว่า 120 วินาที โดยเฉลี่ยระยะเวลาของการทำ PTCA ประมาณ 86 วินาที ไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องระยะเวลาในการถ่างบอลลูนทั้ง 3 กลุ่ม การศึกษาจะสิ้นสุดถ้าบอลลูนไม่ทำให้เกิดภาวะหัวใจขาดเลือดขึ้นอีก

หลังการถ่างด้วยบอลลูนครั้งที่ 1 จะหยุดพัก 5 นาทีจนกระทั่งอาการเจ็บหน้าอกหายไป หรือ ECG กลับสู่ภาวะปกติ ไม่มีผู้ป่วยรายใดเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดถาวร หลังจากนั้นจะถ่างด้วยบอลลูน อีก 2 ครั้ง เช่นเดียวกับการทำในครั้งที่ 1 การถ่างบอลลูนในครั้งที่ 2 จะเป็น baseline ก่อนให้ยา แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม ให้ได้รับยา glimepiride 1 mg ทางหลอดเลือดดำภายในเวลา 3 นาที ตามด้วย 18 microgram/min (ความเข้มข้น 300 ng/ml) เป็นระยะเวลา 9 นาที หรือได้รับยา glibenclamide 2 mg ทางหลอดเลือดดำภายใน 3 นาที ตามด้วย 60 microgram/min (ความเข้มข้น 400 ng/ml) เป็นระยะเวลา 9 นาที หรือได้รับยาหลอก NSS ในเวลาแบบเดียวกัน การถ่างบอลลูนครั้งที่ 3 จะเริ่ม 10 นาทีหลังจากให้ยา ขนาดของยาที่ใช้เพื่อให้อยู่ใน therapeutic level และลดระดับน้ำตาลในเลือดเท่ากัน (glimepiride 4 mg oral เท่ากับ glibenclamide 10 mg)

การศึกษานี้ปลอดภัย ไม่พบภาวะแทรกซ้อน (myocardial infarction, large dissection, emergency bypass operation, severe bleedings, severe hypoglycemia) การตรวจ intracoronary ECG จะมี electrode ที่ปลาย guidewire เพื่อตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจของกล้ามเนื้อหัวใจบริเวณนั้นโดยตรง ST segment จะวัดหลังจาก J point (จุดต่อระหว่าง QRS complex และ ST segment) ไป 80 ms การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจเริ่มก่อนทำบอลลูน 30 วินาที และบันทึกทุก 15 วินาทีจนกระทั่งครบ 60 วินาที หลังจากนั้นบันทึกนาทีที่ 3 ในระหว่างการทำจะบันทึกอัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิตไว้ด้วย

เลือดจะถูกเก็บไว้ส่งตรวจหาระดับน้ำตาลและยาในเลือด ก่อนให้ยา ขณะเริ่มถ่างบอลลูนครั้งที่ 3 (10 นาทีหลังให้ยา) และอีก 3 นาทีหลังถ่างบอลลูน การตรวจหาระดับฮอร์โมนอินซูลินจะทำก่อน ให้ยา และอีก 10 และ 12 นาทีหลังให้ยา การวัดระดับน้ำตาลในเลือดใช้เครื่องมือ Reflolux[®] II M ของบริษัท Boehringer Mannheim ประเทศเยอรมัน และแถบตรวจน้ำตาล HaemoGlucotest[®] 20-800 R ระดับยาในเลือด ตรวจโดยบริษัท Hoechst ประเทศเยอรมัน โดยเก็บตัวอย่างเลือดไว้ที่อุณหภูมิ -20°C ระดับยา glimepiride ตรวจหาได้ถึง 5 ng/ml และระดับยา glibenclamide 3 ng/ml ตามลำดับ

วิธีการวิเคราะห์ผลการทดลอง :

วัตถุประสงค์หลักเพื่อวัดระดับ ST segment เฉลี่ยที่ลดลง (หน่วยเป็น mV) ขณะที่มีการถ่างบอลลูน โดยการหาค่าเฉลี่ยทำโดยการหาพื้นที่ของบริเวณที่มี ST depression หารด้วยระยะเวลาที่ได้รับการถ่างด้วยบอลลูน วัตถุประสงค์รองเพื่อวัดระดับ ST segment depression ที่มากที่สุด

และระยะเวลาที่เริ่มมีอาการเจ็บแน่นหน้าอกตั้งแต่เริ่มทำบอลลูน อาการเจ็บแน่นหน้าอกไม่ได้วัดแบบ quantitative

การวัดความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจ อาการทางคลินิกและผลทางห้องทดลอง แสดงด้วยค่าเฉลี่ย mean +/- standard deviation การเปรียบเทียบระหว่างข้อมูลใช้ non-parametric method และ 95 % Confidence interval P value ที่มีนัยสำคัญใช้ค่า 0.05

ผลการทดลอง :

ในกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มมีลักษณะที่เหมือนกัน ทั้งในเรื่องอายุ เพศ ระดับความรุนแรงของการตีบของเส้นเลือดหัวใจ ประเภทและระยะเวลาของเส้นเลือดหัวใจที่ตีบ อัตราการเต้นของหัวใจ และระดับความดันโลหิตก่อนทำการศึกษาระดับน้ำตาลในเลือด และฮอร์โมนอินซูลิน ดังตารางที่ 1

การเปรียบเทียบผลในแต่ละกลุ่มระหว่างการต่างด้วยบอลลูนครั้งที่ 2 และ 3

ตารางที่ 2 แสดงค่าเฉลี่ยและค่าสูงสุดของ ST segment depression ในผู้ป่วยทั้ง 45 ราย, รูปที่ 1 และ 2 แสดงค่าเฉลี่ยและค่าสูงสุดของ ST segment depression

ในกลุ่มที่ได้รับยา glimepiride การต่างด้วยบอลลูนทำให้ mean ST segment depression ลดจาก 0.35 mV เป็น 0.23 mV (-34 %, median decrease 0.12, CI 0.02 ถึง 0.21, P = 0.01), โดย maximum ST segment shift ลดถึง 33 % จาก 0.6 ถึง 0.4 mV. (median decrease 0.1 mV, CI 0.0 ถึง 0.2 mV, P = 0.02), ระยะเวลาที่เริ่มมีอาการเจ็บหน้าอก หลังเริ่มต่างบอลลูนเพิ่มขึ้น 13 % (รูปที่ 3 median increase 7.5 วินาที, CI 0.0 ถึง 14 วินาที, P = 0.023)

ในกลุ่มที่ได้รับยา glibenclamide พบว่าการลดลงของ ST segment depression น้อยมาก โดย mean และ maximum ST segment shift อยู่ที่ 0.24 mV และ 0.4 mV ในระหว่างการต่างบอลลูนครั้งที่ 2 และ 3 ตามลำดับ ระยะเวลาที่เริ่มเจ็บหน้าอกหลังเริ่มต่างด้วยบอลลูนเท่ากันในการต่างบอลลูนครั้งที่ 2 และ 3 (30 วินาที ทั้งระหว่างการทำบอลลูนทั้ง 2 ครั้ง median reduction 1.5 วินาที, CI -7.5 ถึง 7.5 วินาที, P = 0.67)

ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบว่า ST segment depression ลดลง 35 % (จาก 0.23 mV ขณะต่างบอลลูนครั้งที่ 2 มาเป็น 0.15 mV ในขณะที่ทำการต่างบอลลูนครั้งที่ 3) median decrease 0.1 mV, CI 0.0 ถึง 0.55 mV , P = 0.049) maximum ST segment depression ลด 40 % จาก 0.5 มาเป็น 0.3 mV (median decrease 0.2 mV, CI 0.0 ถึง 0.7 mV, P = 0.009) ระยะเวลาที่เริ่มมีอาการเจ็บหน้าอกหลังเริ่มต่างบอลลูนเพิ่มขึ้น 30 % (37 & 48 วินาที median increase 1.5 วินาที, CI 0.0 ถึง 15 วินาที, P = 0.16)

การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม (เปรียบเทียบความเปลี่ยนแปลง ระหว่างการทำบอลลูน ครั้งที่ 2 และ 3)

ยา glimepiride แสดงให้เห็นถึงการลดลงของ mean ST segment depression ในระหว่างการทำบอลลูนครั้งที่ 2 และ 3 เช่นเดียวกันกับในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (median difference glimepiride-placebo -0.01 mV, CI -0.16 ถึง 0.15 mV, P = 0.87) ส่วนยา glibenclamide มีแนวโน้มที่จะมี ST depression มากกว่ายาหลอกและ glimepiride (glibenclamide-placebo, median difference 0.04 mV, CI -0.07 ถึง 0.46 mV, P = 0.34 ; glimepiride-glibenclamide, median difference -0.09 mV:CI -0.23 ถึง 0.03 mV, P = 0.17)

Maximum ST segment shift มีแนวโน้มเหมือนกันทั้งในยา glimepiride และยาหลอก (glimepiride-placebo median difference 0.10 mV,CI -0.10 ถึง 0.30 mV, P = 0.51) ในกลุ่มที่ได้รับยา glibenclamide มีการลดลงน้อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (glibenclamide-placebo median difference 0.10 mV,CI 0.0 ถึง 0.9 mV,P = 0.15). ในกลุ่มที่ได้รับยา glimepiride มี maximum ST segment shift มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา glibenclamide (glimepiride-glibenclamide median difference -0.10 mV, CI -0.20 ถึง 0.10 mV, P = 0.28)

พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา glimepiride นั้นมีการเพิ่มขึ้นของระยะเวลาที่เริ่มถ่างบอลลูนจนกระทั่งมีอาการแน่นหน้าอกเล็กน้อย เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (glimepiride-placebo median difference 3.5 วินาที CI -4.0 ถึง 13.0 วินาที, P = 0.32) ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยา glibenclamide ระยะเวลาที่เริ่มมีอาการแน่นหน้าอกหลังเริ่มถ่างบอลลูนสั้นกว่า (glimepiride - glibenclamide median difference 10.0 วินาที, CI 0.0 ถึง 15.0 วินาที, P = 0.039 : glibenclamide- placebo median difference -3.0 วินาที, CI -15 วินาที ถึง 0.0 วินาที, P = 0.15)

ระดับฮอร์โมนอินซูลินเพิ่มขึ้นเล็กน้อยหลังจากเริ่มให้ยา glimepiride ทางหลอดเลือดดำ เป็นระยะเวลา 10 นาที ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยา glibenclamide มีการเพิ่มขึ้นชัดเจนหลังจากให้ยาไป 12 นาที ในกลุ่มที่ได้รับยา glimepiride และ glibenclamide พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดลดลงหลังจากให้ยาไป 10 และ 15 นาที โดยในกลุ่มที่ได้รับยา glimepiride ไป 10 นาที มีการลดลงของระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา glibenclamide ถึงแม้ว่าหลังจากให้ยาไป 15 นาทีจะพบว่าระดับน้ำตาลในเลือดให้ผลเหมือนกัน

การวิเคราะห์ผลการทดลอง :

จากการสังเกตให้เห็นว่าภาวะหัวใจขาดเลือดนั้น อาจเกิดในระยะเวลาสั้น ๆ เป็นซ้ำ ๆ การแก้ไขภาวะเส้นเลือดอุดตันน่าจะลดปริมาณกล้ามเนื้อหัวใจที่ตายเฉียบพลัน นำมาสู่ความคิดคำนึงถึงภาวะ 'ischaemic preconditioning' จนกระทั่งในปัจจุบันไม่มีใครทราบถึงความสำคัญ

ของภาวะนี้ได้อย่างชัดเจน กลุ่มนักทดลองชาวเยอรมันได้ศึกษาความสัมพันธ์ทางคลินิก การเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamic และการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ในผู้ป่วย 12 รายที่ได้รับการรักษาด้วยการทำ PTCA พบว่าในขณะที่มีการขาดเลือดครั้งที่ 2 ขึ้น จะมีอาการแสดงของภาวะการขาดเลือดลดลงน้อยลง สนับสนุนความเชื่อเรื่อง ischemic preconditioning มีข้อมูลสนับสนุนจากการทดลองตามมาอีก ที่น่าสนใจ คือในการศึกษา TIMI IV พบว่า อาการแน่นหน้าอกนำมาก่อน มีผลดีต่อ outcome ในโรงพยาบาลในผู้ป่วยกลุ่มกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน อย่างไรก็ตาม Marber และคณะได้ตั้งข้อสังเกตว่า ในสัตว์ทดลองนั้น ภาวะ preconditioning อาจไม่ยาวนาน 120 นาที การมีภาวะนี้ในครั้งที่ 2 อาจไม่มีอยู่จริง

ATP-dependent K⁺channel มีความสำคัญกับภาวะ ischaemic preconditioning .เมื่อระดับ intracellular ATP ลดลง 1 mM. จะทำให้ K⁺channel เปิดออก เซลล์ไมมเบรนเกิด hyperpolarization และมีการลดลงของ action potential รวมทั้งแคลเซียมจะเข้าสู่เซลล์ได้น้อยลง ดังนั้น การใช้พลังงานจาก ATP และการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจจะลดลงเพื่อประหยัดพลังงาน การปิด channel นี้ จะทำให้สูญเสียภาวะ energy conserving effects

ยา glibenclamide จะปิดกั้น ATP-dependent K⁺ channel นี้โดยเฉพาะ ทำให้ยับยั้งภาวะ ischaemic preconditioning ดังนั้น ในการทดลองในกระต่ายและสุนัข พบว่าการลดลงของ infarct size จากภาวะ ischaemic preconditioning จะถูกยับยั้งด้วยยาตัวนี้ Tomai และคณะ ทำการทดลองในมนุษย์โดยการใช้วิธีการศึกษาแบบเดียวกับการทดลองนี้ การให้ยา glibenclamide จะยับยั้งภาวะ ischaemic preconditioning อย่างสิ้นเชิง ผลการศึกษาได้รับการยืนยันจากการทดลองนี้ โดยในการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ST segment depression ซึ่งแสดงถึงภาวะขาดเลือด และระยะเวลาตั้งแต่เริ่มถ่วงบอลจนมีอาการแน่นหน้าอก ไม่มีการเปลี่ยนแปลงในกลุ่มที่ได้รับยา glibenclamide แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ในการศึกษานี้ได้เพิ่มความเข้าใจเกี่ยวกับยาเบาหวานกลุ่มซัลโฟนิลยูเรียตัวใหม่ ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวาน ยา glimepiride ลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ในขณะที่มีระดับฮอร์โมนอินซูลินที่ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับยา glibenclamide สาเหตุยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเป็นผลจากการที่ออกฤทธิ์แตกต่างกันในเรื่องของ receptor รวมทั้ง protein receptor ที่เกี่ยวข้อง การเพิ่มประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนอินซูลิน และมีฤทธิ์ extrapancreatic มากกว่า กลไกในการออกฤทธิ์ปิดกั้น cardiac ATP-dependent K⁺channel ที่น้อยกว่ายังไม่ทราบ ในการศึกษานี้ไม่สามารถบอกได้ว่าระดับฮอร์โมนอินซูลินที่แตกต่างกันมีผลต่อการศึกษานี้หรือไม่ ดังนั้น จึงน่าจะมีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนอินซูลินที่สูงขึ้นต่อไป

ในการศึกษานี้ไม่สามารถบอกความแตกต่างที่พบระหว่างยา glimepiride และ glibenclamide ว่าเกี่ยวข้องกับ ATP-dependent K⁺channel หรือไม่ เคยมีการศึกษาพบว่าทำให้

ยา glibenclamide ทางหลอดเลือด coronary ทำให้ coronary blood flow ลดลง แต่ในการศึกษานี้เลือกใช้ยาในรูปแบบกินเพื่อให้ได้ระดับยาที่ต้องการในเลือด เป็นไปได้ที่ยา glibenclamide อาจลด collateral blood flow ดังนั้นความแตกต่างในภาวะหัวใจขาดเลือดขณะที่มีการทำบอลลูน อาจเป็นผลจาก blood flow ที่ลดลง โดยไม่เกี่ยวข้องกับ K⁺channel แต่อย่างไรก็ตาม มีข้อมูลขัดแย้งกับความเห็นนี้ในสุนัขที่ทำการทดลอง พบว่ายา glibenclamide ยับยั้งภาวะ ischaemic preconditioning โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ collateral blood flow นอกจากนี้ยังมีข้อมูลที่สนับสนุนจากการทดลองในหนู การศึกษาจาก Auchapach และคณะพบว่า การให้ยา ATP-dependent K⁺channel-opener ที่ชื่อ aprikalim ทำให้มีการเพิ่มปริมาณเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจส่วนที่ขาดเลือด และกลับถูกยับยั้งจากยา glibenclamide ผลกระทบต่อการบีบตัวของหัวใจภายหลังภาวะหัวใจขาดเลือดจาก aprikalim และ glibenclamide ไม่ขึ้นกับ hemodynamic, coronary blood flow และ myocardium at risk

เป็นที่ทราบกันดีว่า ยา glibenclamide มีผลโดยตรงต่อภาวะหัวใจขาดเลือด โดยในการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า การให้ยานี้ทางหลอดเลือดดำ หรือหลอดเลือด coronary จะลดการเปลี่ยนแปลงของ ST segment แต่ในการศึกษานี้ให้ปริมาณยามากกว่าปกติ 5-10 เท่า

ในการทดลองพบว่า ระดับฮอร์โมนอินซูลินในขณะได้รับยา glibenclamide สูงกว่าขณะได้รับยา glimepiride แต่ระดับฮอร์โมนที่สูงจะลดการหดตัวของหลอดเลือด จึงอาจช่วยเพิ่มเลือดไปเลี้ยงหัวใจ

ในการศึกษานี้ จำนวนกลุ่มประชากรมีเพียงเพื่อเปรียบเทียบผลของยาทั้ง 2 ตัว กับยาหลอก การเปรียบเทียบยาทั้ง 2 ตัวโดยตรงต้องอาศัยจำนวนประชากรมากกว่านี้ โดยสรุป ยังแสดงให้เห็นว่ายาเบาหวานกลุ่มซัลโฟนิลยูเรียตัวใหม่ glimepiride ไม่ได้ยับยั้งภาวะ ischaemic preconditioning